

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**AKUT İSKEMİK İNMEDE S100B PROTEİNİN KLİNİK, ENFARKT
VOLÜMÜ VE LOKALİZASYONU İLE İLİŞKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR. TUĞBA YÖRÜK**

**TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. BİJEN NAZLIEL**

ANKARA - 2008

İÇİNDEKİLER

I) GİRİŞ VE AMAÇ	1
II) GENEL BİLGİLER	3
A) Epidemiyoloji	3
B) Risk Faktörleri	4
C) İskemik İnmenin Fizyopatolojisi	4
İyon Dengesi bozuklukları	6
Eksitotoksisite	7
Serbest Radikal Oluşumu	7
Nitrik Oksit	9
İnflamasyon	10
Ateroskleroz	12
S100B	15
III) YÖNTEM VE GEREÇLER	18
IV) BULGULAR	22
V) TARTIŞMA	30
VI) SONUÇ	33
VII) ÖZET	34
VIII) SUMMARY	36
IX) KAYNAKLAR	38

I- GİRİŞ VE AMAÇ

Serebrovasküler hastalıklar kardiyovasküler hastalıklar ve kanserden sonra üçüncü ölüm nedenidir. Ortalama yaşam süresinin artması ile hastalığın prevalansı da artmaktadır. Özellikle akut dönemde yüksek mortalite ve ileri dönemlerde de morbiditeye yol açmaktadır (3).

İskemik inmede, serebral kan akımının azalmasına sekonder olarak biyokimyasal ve immünolojik birçok reaksiyon gerçekleşmektedir. İskemi sonrası dinamik bir süreç olup, çeşitli moleküller ve immün hücreler arasında komplike ilişkiler izlenmektedir. Akut iskemik inmenin fizyopatolojisinde iyon değişiklikleri, eksitotoksisite, serbest radikaller ve nitrik oksit hasarı, postiskemik inflamatuvar reaksiyonlar rol almaktadır. İskemik inme araştırmalarında son yıllarda moleküler, genetik ve klinik olarak önemli gelişmeler izlenmektedir. Bu gelişmeler dünyada en sık morbiditeye neden olan bu hastalık karşısında umut verici yeni tanı, tedavi ve profilaksi seçenekleri sunmaktadır.

Beyin hasarı sonrasında nörobiokimyasal markerlardaki artışlar dikkat çekmektedir. Akut iskemik inme de S100B proteinin, inmenin anatomik büyüklüğü ve prognozu konusunda yardımcı bir parametre olduğu düşünülmüş ve çeşitli çalışmalara konu olmuştur.

S-100B protein sentezi iskemide artar. Bu bir Ca^{++} -bağımlı protein olup nörotrofik (nöron besleyici) ve nöroprotektif (nöron koruyucu) özelliğe sahiptir.

S-100B proteini iskemik inme dışında travmatik beyin hasarı, hemorajik beyin damar hastalıkları, nörodejeneratif hastalıklar, inflamatuvar nörolojik hastalıklar ve nöropsikiyatrik hastalıklarda da araştırılmıştır (37) .

Bu çalışmanın amacı S100B proteini ile iskemik inmenin lateralizasyonu, lokalizasyonu, iskemik inmenin boyutları, inme alt tipleri, klinik seyir ve National Institute of Health Stroke (NIHSS) skalası skorları ile değerlendirilen inme şiddeti arasındaki herhangi bir ilişkinin mevcut olup olmadığını belirlemektir.

II- GENEL BİLGİLER

Beyin damar hastalıkları; beyinde bir bölgenin, geçici ya da kalıcı bir sürede gerçekleşen, beyni besleyen damarlardaki patolojik süreçler sonucunda oluşan hastalıklarını içerir. Dünya sağlık örgütüne göre inme; vasküler nedenler dışında kanıtlanabilen nedenler yokluğunda fokal, bazen de global serebral fonksiyon bozukluğuna ait bulguların ani yerleşmesi ile 24 saatten uzun süren bir klinik sendromdur (38,44).

II-A) Epidemiyoloji

Dünyada 3. sırada ölüm ve 1. sırada özürlülük nedenidir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda yaklaşık 6.000.000 iskemik, 100.000 hemorajik serebrovasküler olgu görülmekte ve bunlarında 175.000'i ölümle sonuçlanmaktadır (44).

Ülkeden ülkeye değişmekle birlikte; 40-69 yaş arası erkeklerde serebrovasküler olaylardan dolayı ölüm oranı 40-250/100.000 ve kadınlarda 20-160/100.000'dir. Doğu Avrupa ülkelerinde ve Japonya'da bu oranlar daha yüksektir. Kuzey İskandinav ülkeleri, Hollanda, Amerika Birleşik Devletleri, Kanada ve İsviçre'de oranlar 100/100.000' in altında olup, düşüktür (6).

Daha önceden yapılan çalışmalara göre; 55-64 yaşları arasında yıllık inme insidansı 1,7-3,6/1000 kişi, 65-74 yaş arası 4,9-8,9/1000 kişi, 75 yaşından sonra 13,5-17,9/1000 kişidir. Kadınlarda 55-64 yaş arası inme insidansı erkeklere göre 2-3 kat daha azdır. 85 yaşa doğru bu fark azalmaktadır. Kış aylarında inmenin arttığı görülmektedir (6).

İnme prevalansı yaşla birlikte artar. Coğrafi özellikler de gösterebilir. Batı ülkelerinde inme prevalansı 8/1000, Japonya'da 20/1000'dir. Ülkemizde ise sağlıklı veriler bulunmamaktadır (6).

Serebrovasküler hastalıklar; serebral iskemi (% 60-80), intraserebral hemoraji (% 10-15), subaraknoid kanama (% 3-10) olmak üzere 3 ana grupta toplanmıştır (6).

1993 yılında TOAST “Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment” çalışmasında kullanılan sınıflandırmaya göre;iskemik inmeler şu şekilde sınıflandırılmıştır:

1. Büyük damar ateroskleroza
2. Kardiyembolizm
3. Küçük damar oklüzyonu
4. Diğer belirlenen etyolojiler
5. Sebebi belirlenemeyenler (6).

II-B) Risk Faktörleri

İskemik inmelerin en önemli nedeni aterosklerozdur. İnmede risk faktörleri değiştirilebilen ve değiştirilemeyen olmak üzere 2 grupta incelenebilir.

Değiştirilemeyen risk faktörleri; yaş, cinsiyet, kalıtsal ve ailesel özellikler, ırk ve etnik köken.

Değiştirilebilen risk faktörleri; hipertansiyon, geçici iskemik atak, geçirilmiş serebrovasküler hastalık, asemptomatik karotis stenozu, kardiyak hastalıklar (Atrial fibrilasyon, koroner arter hastalığı), diabetes mellitus, hiperlipidemi, sigara içimi, alkol kullanımı, fibrinojen yüksekliği, hiperhomosisteinemi, düşük serum folat düzeyi, yüksek antikardiolipin antikor düzeyi, oral kontraseptif kullanımı, obezite (6).

II-C) İskemik İnmenin Fizyopatolojisi

Beynin metabolik ihtiyacı; yeterli glukoz ve oksijen içeren, süreklilik gösteren kan akımı ile sağlanır. Beynin kan akım ihtiyacı kardiyak debinin yaklaşık olarak %15-20'si olan 750-900ml/dk'dır (6). İstirahatte glukoz ve oksijen ihtiyacı tüm beyinde hemen hemen eşit iken

hareketle birlikte kortekste artar. Serebral korteksin oksijen ihtiyacı 6 ml/100g/dk'dır. Glukoz ihtiyacı ise 4,5-7 mg/dk'dır.

Santral sinir sistemi iskemiye en duyarlı organlardan biridir. Kısıtlı anaerobik metabolizması ve glikojen depoları mevcuttur. Özellikle de hipokampus CA1 bölgesi, korpus striatum, motor korteks piramidal nöronlar, serebellum purkinje hücreleri iskemiden daha fazla etkilenmektedir.

İskemi sonrasında tıkanan damarın çevresindeki kollateral damarlar, iskemi etkisi altındaki merkezi çekirdeği çevrelerler. Kollaterallerin yeterliliği ise, iskemik alanın genişliğini etkiler. Yine sistemik arter basıncıda önemli rol oynamaktadır. Akut iskemide meydana gelen nöronların fonksiyonsuz, ancak canlı ve reperfüzyon sonrası kurtarılabilir bölgesine "penumbra" denilmektedir. Penumbra denebilmesi için kan akım 25 ml/100g/dk altında, 10-15 ml/100g/dk üzerinde olmalıdır (6,26,48).

İskemik beyin bölgesinde; otheregülasyonun bozulması sonucunda damarların dilatasyon özellikleri bozulur ve sistemik kan basıncı ve kan vizkozitesine bağımlı hale gelir. Kan basıncı düşüklükleri ve vizkozite artışları penumbra alanının nekroza dönüşmesine yol açar. Bu dönemde endotel lökosit adezyon molekülü-1 (ELAM-1), hücrelerarası adezyon molekülü-1 (ICAM-1), vasküler adezyon molekülü (VCAM-1) ve proinflamatuvar sitokinlerde artışla karşılaşılır (6).

İskemik dokunun reperfüzyonu da iskemi sırasında meydana gelen bazı süreçleri geri çevirirken, ani ve fazla miktarda oksijen ve dolaşımdaki kan elemanları, özellikle serbest oksijen radikallerinin oluşması ile hasarı derinleştirebilmektedir (26,48).

Serebral iskemi bir dizi hücrel ve moleküler süreçler sonucu zamanla kalıcı fokal ya da yaygın nörolojik bulgulara neden olur. Bu süreçler; iyon dengesi bozuklukları, kalsiyumun

hücre içinde aşırı artışı, serbest radikal oluşumu, eksitotoksisite gibi iç içe karmaşık olaylar dizisini içerir.

İyon dengesi bozuklukları

İskemi sırasında iyon dengesi bozulmaya başladığında ilk önce ekstrasellüler potasyum konsantrasyonu yükselmeye başlar. Hidrojenin hücre dışına çıkmasına laktik asidin non-iyonik difüzyon ile dışarı çıkması eklenir. Hücrelerarası mesafede karbondioksit birikimi olur ve tüm bunların sonucunda hücrelerarası mesafede pH düşer. Düşen pH hem doğrudan nöron için toksik etki gösterir hem de iyon kanalları fonksiyonlarını bozar. Asidoz sonucu; protein denaturasyonu, enzim fonksiyonlarında bozukluk, hücre ödemi, serbest radikal oluşumu gibi durumlar meydana gelir (6,26,48,34).

İyon pompalarının bozulması ile potasyumun dışarı çıkışı hızlanır, sodyum, klor, kalsiyum hücre içine doğru hareket eder. Hücre içinde kalsiyumun artması ile membran geçirgenliği bozulur, iyon kaçakları oluşur. Bu kaçakların önlenmesi için daha çok ATP harcanır ve kısır döngü meydana gelir (6,26,48).

Hücre içi kalsiyum konsantrasyonu hücre dışına göre daha düşüktür. Hücre içi kalsiyum yükselmesi; hücre dışından giriş, hücre içi depolardan salınım ve kontrol mekanizmalarının bozulması ile oluşur. Hücrelerarası mesafede potasyum yükselmesini takiben hücre içine doğru kalsiyum akımı başlar. Bu da voltaj sensitif kalsiyum kanalları ya da reseptörle çalışan kalsiyum kanalları (NMDA ya da non-NMDA) ile olur. Hücre içinde endoplazmik retikulum ve mitokondrilerden de kalsiyum salınır. Hücre içinde kalsiyum kalmoduline bağlanarak ya da endoplazmik retikulum, mitokondri gibi organellerce tutularak düzenlenir. İskemide bu mekanizmalar da bozulur. Hücre içinde artan kalsiyuma bağlı olarak fosfolipaz, lipaz, proteaz ve endonükleaz enzimleri aktive olur. Zaten ATP azalmasını takiben hücrenin yapı taşlarını meydana getiren fosfolipid, polisakkarit, protein gibi moleküllerin sentezi azalmıştır. Bu da

mevcut durumu ağırlaştırır. Hücre içinde artan kalsiyum mitokondrilerce çok fazla miktarlarda tutulur ve mitokondri hasarı meydana gelir. Bunun sonucunda da elektron transport zinciri bozulur. Kalsiyum ayrıca serbest radikal oluşumunu da arttırır. Serbest radikaller ise kalsiyumun hücre dışına atılışını azaltarak hasarı derinleştirir (6,26,48,43).

Eksitotoksisite

İnsanlarda en önemli eksitatör nörotransmitter glutamattır. 4 tip reseptörü mevcuttur; NMDA (N-metil-D-aspartat) reseptörleri, metabotropik reseptör, AMPA (α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izokzasol propriyonat) ve kainat reseptörleri (13).

İskemi, glutamat salınımını uyarmaktadır. İskemide meydana gelen dejenerasyon glutamati ekstrasellüler boşluğa bırakır. Hem NMDA subgrubu voltaj bağımlı kalsiyum kanallarını açık tutarak ve kalsiyumun hücreiçinde konsantrasyonunu yükselterek hem de hücre içinde aktive ettiği ikincil mesajcılar yolu ile NOS enzim aktivitesini arttırması ile nöron dejenerasyonuna neden olur (5,14).

Glutamat, hücre ölüm mekanizmalarını tetikleyerek, nörodejenerasyona neden olur. Ters olarak glutamat reseptör antagonistlerinin infarkt hacmini küçülttüğü gösterilmiştir (16).

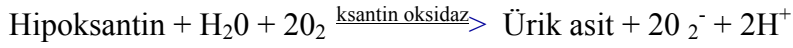
Glutamat salınımı NMDA reseptör aktivasyonuna neden olur, asidite ise bu aşırı aktiviteyi baskılar. Daha az pH düşüğü olan penumbra da NMDA reseptörleri daha uzun süre uyarılabilir durumda kalabilir (12).

Serbest radikal oluşumu

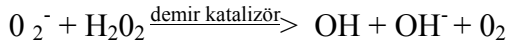
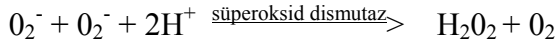
İskemi ve reperfüzyon esnasında serbest radikaller oluşur. Fizyolojik şartlarda kimyasal ve biyolojik birçok reaksiyon için gerekli olan veya yan ürün olarak ortaya çıkan serbest radikaller; süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz, katalaz gibi enzimlerle etkisizleştirilirler. Özellikle reperfüzyon sırasında dokuya yeniden gelen oksijen ve kan ürünleri serbest radikal oluşumunu tetikler. Miktarlarının fazlalığı ve etkisizleştirilmelerinin

yetersizliği hücre hasarına neden olur (8,16).Hücre hasarını lipid peroksidasyonu, lipid karboksilasyonu, protein oksidasyonu, DNA hasarı gibi yollarla gerçekleştirir. Mitokondrial elektron transport zincirinden oksijen kaçaklarının artması da serbest radikal miktarını arttırmaktadır(24).

Vasküler endotel kaynaklı ksantin oksidaz (XO) reaksiyonu ile ürik asit, yan ürün olarak da süperoksid anyon radikali (O_2^-) oluşmaktadır (23).

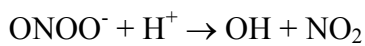
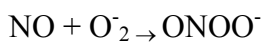


Süperoksid radikalinden de H_2O_2 ve $\cdot\text{OH}$ ini oluşturmaktadır.



Nötrofiller reperfüzyon ile iskemik bölgeye göç eder. Nötrofil kemotaksisine neden olan faktörlerden biri de; XO reaksiyonu sırasında ortaya çıkan süperoksid anyon radikalleridir. Aktive olmuş nötrofiller; süperoksid (O_2^-), hidrojen peroksid (H_2O_2), hidroksil radikali ($\cdot\text{OH}$), hipoklorik asit (HOCl) ve kloraminleri ($\text{R}'\text{RNCl}$) oluştururlar ve doku hasarına neden olurlar. İskemi sırasında membran fosfolipidlerinin artmış lipolizi ile de biriken araşidonik asidin reperfüzyonda hızlanmış metabolizması sonucunda da serbest radikal oluşur (23).

NO in O_2^- ile reaksiyona girerek oluşturduğu peroksinitritin (ONOO^-) parçalanması ile ortaya hidroksil radikali ($\cdot\text{OH}$) çıkmaktadır (39).



Nitrik oksit (NO)

Nitrik oksit vazodilatör ve hücreiçi sinyal iletiminde etkili bir moleküldür. Ayrıca atipik bir nörotransmitterdir. Sitotoksik ve çevresel bir toksindir. Üç izotopu mevcuttur:

1-Sinir, akciğer, pankreas gibi dokularda bulunan form.

2-Bütün çekirdekli hücrelerde bulunabilen ve indüklenebilir; İndüklenebilir nitrik oksit sentaz (İNOS).

3-Endotelyal NOS (26,48).

Kan basıncı ve vasküler tonus düzenlenmesi, trombosit adezyon ve agregasyonunun inhibe edilmesi, permeabilite ve sinaptik transmisyon gibi çok çeşitli fizyolojik fonksiyonları mevcuttur. Bir nörotransmitter olarak değerlendirilebilmektedir. Nöronlar arasında difüzyona uğrayabilir, cGMP ikincil haberci yolu ile etkilerini gösterir.

Serebral iskeminin ilk saatlerinde NO kan akımını arttırarak enfarkt alanını sınırlar. Fizyolojik sınırların üzerindeki NO mitokondrial solunumu inhibe eder, glikolizi baskılar, hücreiçi glutatyon düzeyini azaltırır. DNA sentez ve yapısını bozar (26).

Oksidatif stres NO'in penksinitrit gibi toksik oksijen türlerine dönüşmesine yol açar. Aslında bu reaksiyon İNOS yolu ile kollateral akımın arttırılmasına yöneliktir. Kan beyin bariyeri de yıkılır (26,14).

NOS inhibitörleri üzerinde çalışmalar yapılmaktadır. Bunlar; L-Nitrio Arginine (L-NA), L-Nitro İminometil Ornitin (L-INO) gibi ajanlardır. Ancak yan etkileri nedeni ile kullanıma girememişlerdir (14,49).

Serebral iskemi dışında, alzheimer, huntington hastalığı gibi diğer hastalıklarda da nörotoksiteden sorumludur.

Inflamasyon

Beyindeki inflamasyon; nötrofil ve monosit gibi yaygın immün hücrelerin infiltrasyonu ve mikroglia, astrosit ve endotelial hücreler gibi yerleşik hücrelerin aktivasyonu ile karakterizedir. Bu hücreler, sitokinler, akut faz proteinleri ve eikosanoitler gibi tipik proenflamatuar unsurları salgırlar ve bunlara karşılık verebilir. Reperfüzyon esnasında polimorfonükleer lökositlerin iskemik bölgeye infiltrasyonu gerçekleşir. Nötrofil kemotaksisine neden olan etkenler; XO reaksiyonu sırasında ortaya çıkan süperoksit anyon radikalleri, kompleman 5a (C5a), kompleman 3a (C3a), araşidonik asid metabolitleri, özellikle lökotrien B4 (LB4), NO, trombosit aktive edici faktör (PAF), interlökin-1,6,8 (IL-1,6,8) ve tümör nekroz faktörü α (TNF- α) gibi sitokinlerdir. Nötrofiller adezyon molekülleri aracılığı ile ekstravaze olurlar (50,4,22).

Serebral iskemi sonrası gelişen inflamatuvar reaksiyonda sitokin, kemokin, adhezyon molekülleri ve diğer immün mediatörler rol almaktadır. Sitokinlerden TNF α , IL1- β , IL-6 iskemi sırasında artmaktadır (4,40).

IL-1

Proinflamatuvar sitokinlerden en çok üzerinde çalışılan proinflamatuvar sitokin IL-1 dir. IL-1 ilk defa 50 yılı aşkın bir süre önce 'endojen pyrogen' olarak tanımlanmıştır. Hem akut hem de kronik çok çeşitli nörodejeneratif durumlarda anahtar etken olduğuna dair önemli kanıtlar vardır.

IL-1 ailesi en az on molekülden oluşur. Hücre kaynakları: monosit, makrofajlar, keratinositler, endotel hücreleri, B ve T hücreleri, nötrofiller, dendritik hücreler, fibroblastlar, glial hücrelerdir (3,28).

L-1'in fizyolojik fonksiyonları olduğu da düşünülmektedir. Uyku, ateş, sinaptik plastisite gibi bazı fizyolojik süreçlerde doğrudan rolü olduğu düşünülmektedir. IL-1 reseptör

antagonisti (IL-1RA) kullanılmasının spontan uykuyu kısalttığı ve ve uyku esnasında IL-1 konsantrasyonunun daha yüksek olduğu çalışmalarda gözlenmiştir. Bu özellik, IL-1'in nöronal yol (örneğin duygusal sinir sistemi yoluyla) ve hormonal yol; özellikle de Hipotalamusun ACTH salınması ile hipotamus-hipofiz-adrenal aksis faaliyetine ilişkilendirilmiştir (9,3).

TNF- α ve IL-6 ile sinerjistik etkisi vardır. IL-1'in etkileri; T ve B hücre farklılaşması, proliferasyonu, aktivasyonu, hematopoetik büyüme faktörleri için kofaktör, nötrofil, makrofaj aktivasyonu, IL2, IL2R, IL4, IL5, IL6, IL8, IFN, TNF sentezinin indüksiyonu, enfeksiyona karşı nonspesifik direnç, adezyon moleküllerinin (intersellüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1) ve vasküler hücresel adezyon molekülü-1 (VCAM-1), endotelial-lökosit adezyon molekülü-1 (ELAM-1) ekspresyonu, vasküler endotel ve düz kas hücrelerinin proliferasyonu, prokoagulan aktivitenin artması, hepatosit aktivasyonu, akut faz proteinlerinin sentezi, kaslarda protein yıkımı gibi katabolik olaylar, osteoklast aktivasyonu, kollejenaz sentezi, prostoglandin sentezinin artması, antiviral etkilerdir (3).

IL-6

IL-6'nın hücresel kaynağı; T, B lenfosit, monosit, makrofaj, fibroblast, endotel hücreleri, glial hücreler, astrositler, eozinofiller gibi birçok hücreyi kapsar.

Görevleri arasında; T hücre proliferasyonu ve aktivasyonu, B hücrelerinin plazma hücrelerine diferansiasyonu, Ig sentezinde artış, IL-2 sentezi, hematopoetik koloni stimülasyonu, megakaryosit maturasyonu, hepatosit aktivasyonu ile akut faz protein sentezi, ateş, hipofizden prolaktin, growth hormon, lüteinize edici hormon salınımı, glukokortikoid sentezi, nöronal diferansiasyon, IL-1, IL-2, TNF alfa, IFN beta, PDGF, IL-6 üretiminin indüksiyonu sayılabilir. IL-1, TNF ile sinerjistik etki yapar (45,2).

Normal beyinde seviyesi düşük iken stroke, inflamasyon gibi durumlarda seviyesi artmaktadır. Özellikle inmede ilk 24 saatte serum seviyelerinde belirgin artış izlenmiştir. Bu artış miktarı infarkt volumü ile de orantılı bulunmuştur (45).

TNF alfa

Başlıca makrofaj ve monositlerde olmak üzere T, B lenfosit, fibroblast, bazofil ve astrositlerde sentezlenir. Geni kromozom 6p21.1-21.3'te lokalizedir.

Biyolojik etkileri; kapiller ve kan-beyin bariyeri geçirgenliğinde artışa neden olmaktadır. Nötrofil, monosit, makrofaj aktivasyonu, akut faz proteinlerinin stimülasyonu ve lökosit infiltrasyonunun artışı, endotelial adezyon moleküllerinin yapım artışı, antitümör aktivite, TH1 lenfositlerin stimülasyonu, TH2 lenfositlerin inhibisyonu, viral replikasyonun inhibisyonu, IL-1 β , IL-6 stimülasyonu sayılabilir (4,8).

İnme esnasında TNF- α 'da ilk saatlerde artmaktadır. İnmeyi takiben kapiller üzerine direk toksik etki ile kan beyin bariyerinin geçirgenliğini arttırmaktadır. Matriks metalloproteinazların yükselmesi, astrositik proliferasyon, prokoagulan faktörlerin ve lökositlerin endotelden geçişini kolaylaştırmaktadır (7).

Çeşitli immün hücre kaynaklı kemokinler, akut iskemik inmede, adezyon moleküllerini modüle ederek, inflamatuvar hücrelerin, santral sinir sistemine invazyonunda rol almaktadır (29).

Ateroskleroz

Aterosklerozun başlangıcı çocukluk yaşlarındadır. İleri yaşlarda ise miyokard infarktüsü, serebral infarkt gibi bulgularla ortaya çıkar. Beyin damarlarında meydana gelen patolojik değişiklikler diğer damarlarda meydana gelen değişikliklerle benzerdir. Beyinde en sık karotis bifurkasyonu, orta serebral arter çıkışı, baziler arterin orta ve alt bölümleri etkilenir. Süreç anevrizma, rüptür, tromboz ya da emboli kaynağı olarak sonuçlanır (27).

Ateroskleroz intimada lipid depolanması, fibrozis ve inflamasyon ile karakterizedir. İlk olarak lipoprotein birikimi ile yağlı çizgilenme oluşur. Ekstrasellüler lipoprotein oksidasyona duyarlıdır. Oksidasyonu sonucu serbest radikaller ve çeşitli yıkım ürünleri ortaya çıkar.

LDL'nin kemotaktik etkisi ve adezyon molekülleri ile lökosit toplanması gerçekleşir. Adezyon molekülleri; VCAM-1, ICAM-1, P ve L-selektindir. Lökositler intimaya yerleştikten sonra IL-1, TNF- α 'da adezyon moleküllerini artırırlar. Lipoproteinler ve yıkım ürünleri de sitokin salınımını tetikler.

İntimada mononükleer monositler makrofajlara farklılaşır ve okside LDL'yi tutarak köpük hücrelerine dönüşürler. Süreç düz kas hücrelerinin lipidden zengin çekirdek etrafında fibröz doku oluşturmak üzere göçü ile devam eder. Fibröz kapsülde ekstrasellüler matriks, düz kas hücreleri ve bunlardan salınan kollajen ve elastin bulunur (27).

Okside LDL;

LDL ilk önce tam olarak okside olmamış minimal okside LDL (mmLDL)'ye dönüşür. Daha sonra tümüyle okside olarak okside LDL'ye dönüşür. Okside LDL düz kas, monosit ve makrofajları uyarır. Sitokin, kemokin, adezyon molekülleri ve büyüme faktörlerinin yapımını artırır. Dolaşımdaki lökositler için kemotaktiktir. Monosit kemotaktik protein-1 (MCP-1), makrofaj koloni stimüle edici faktör (MCSF)'yi artırır. Serbest radikal oluşumunu stimüle eder, NO inhibisyonu yapar (27,41,42).

Aterosklerozda immün mekanizmalar öncelikli ve ağırlıklı bir yer tutar. Lenfositler ve monosit-makrofajlar aktif rol oynar. Lenfositler, büyüme faktörleri ve sitokinler salgılayarak diğer inflamatuvar hücreleri de sürece dahil ederler. En önemli sitokinler IL-1 ve TNF alfa ve bunların uyardığı IL-6'dır. İmmün mekanizmaların işleyişini kolaylaştıran faktörler vardır. Hipertansiyon mekanik etki ve lökosit adezyonu artırır, diabetes mellitus endotel disfonksiyonu ve lipid peroksidasyon ürünleri artışı yaparak, sigara lökositlerin endotele

yapışmasını arttırarak, hiperhomosisteinemi endotele toksik etki ve proteolitik etki yapar.Yüksek CRP düzeyi, adezyon moleküllerini, MCP-1'i indükler. Fibrinojen, serum amiloid protein gibi diğer akut faz reaktanları da areroskleroza indükler (27,32).

Aterosklerozda otoimmünitede rol almaktadır. Anti heat-shock Protein-60 (HSP-60) düzeyleri yüksek bulunmuştur. Bu da damarlardaki türbülansa ya da klamidya pnömoni gibi ajanlara bağlı olabilir. Köpük hücre oluşumunda anti-oksi LDL antikoları da rol alır. Antikoagülan ve antiaterojenik etkileri olan, okside LDL'ye bağlanarak makrofajların köpük hücrelerine dönüşmesini inhibe eden B2 glikoproteine karşı da antikorlar saptanmıştır. SLE, antifosfolipid sendrom ve post enfeksiyöz durumlarda bulunabilir (27,31).

İnflamasyon ve tromboz birbirleri ile yakın ilişki içerisindedirler. Trombositlerin de önemli rolleri bulunmaktadır. Trombositler hasara uğramış endotele von willebrand, P selektin aracılığı ile yapışırlar. Kemokin, sitokin ve büyüme faktörleri salgırlar. Trombositler tarafından birçok madde salgılanmaktadır. Salınan temel maddelerden platelet derived growth factör (PDGF); IL-6 salınımını uyarır, düz kas hücreleri ve fibroblastların çoğalmasını uyarır, monositlerin migrasyonunu ve proliferasyonunu arttırır ve serbest radikal oluşumunu arttırır. Bir membran glikoproteininin olan P-selektin lökosit ve monositlerin lezyon yerinde trombositlerle kümelenmesini sağlar. Bunun gibi trombositlerden; regulated upon activaton normal T cell exresed and secreted (RANTES), epithelial neutropil-acivating protein-78 (ENA-78), macrophage inflammatory protein 1 alfa (MIP1 alfa), platelet activating factor (PAF), cyclooxygenase-1 (COX-1), basic fibroblast growth factor (bFGF), insülin-like growth factor (IGF), vascular endothelial growth factor (VEGF) gibi daha bir çok madde salgılanmaktadır. Trombositler lökositler ile sıkı ilişki içerisindedirler. CD40 Ligand proinflamatuvar, protrombotik özellikli %90 trombositler ve diğer immün hücrelerdende

salgılanan transmembran glikoproteindir. Trombosit lökosit adezyonuna yol açar ve inflamasyonu alevlendirir (27).

S100B

S100 multigenik bir ailedir. S100 kalsiyum bağlayıcı bir proteindir. İki alt birimin homodimer ve heterodimerleri olarak bulunur. İntrasellüler ve ekstrasellüler düzenleyici görevleri vardır. Hücre içinde enzim düzenlenmesi, Ca homeostazı, hücre iskeleti hareketi, hücre büyüme ve farklılaşması ve immünolojik rolleri vardır. Ekstrasellüler olarak S100 proteinin; inflamatuvar hücreler, astrositler, nöronlar, mikroglia, endotel ve epitelyal hücreler üzerine düzenleyici ve uyarıcı etkileri vardır (37).

S100 protein ailesi birçok alt molekülden oluşmaktadır; S100A1-14, S100B, S100P, S100Z, calbindin, profilaggrin, trychohyalin, repetin.

S-100B protein yapımı iskemide artar. Bu bir Ca^{++} -bağımlı protein olup nörotrofik (nöron besleyici) ve nöroprotektif (nöron koruyucu) özelliğe sahiptir.

S100 protein ailesi üyelerinden bir kısmı (S100A1, S100A4, S100A10, S100A11, S100B) protein fosforilasyonunu önler. Bir kısmı (S100A1, S100A8, S100A10, S100A11, S100B) enzim aktivitelerini düzenler. Örneğin; S100B; fruktoz-1,6-bifosfat aldolaz, fosfoglukomutaz gibi enerji metabolizmasında görevli enzimlerin stimülasyonunu yapar. S100A10; fosfolipaz A2 enzim inhibisyonu ile antiinflamatuvar etki gösterir. S100A1, S100B hücre büyüme ve farklılaşmasında ön plandadır. S100 proteinleri; hücre iskeletinde yer alan intermediate filamentleri, microfilamentleri, tropomyosin, and myosini regüle eder. S100B, astosit proliferasyonu, astosit ve nöron apoptozu, nörondan IL-6 sekresyonu, astosit ve mikroglialardan NO sekresyonu, sinaptik plastisiteden sorumludur. S100A2'nin eozinofiller için kemotaktik, tümör hücrelerinin hareketlerini önleyici rolü vardır. S100A4 anjiogenezi indükler. S100A7 CD4 lenfositler için kemotaktiktir. S100A8-9 kompleksi sitostatik,

antimikrobiale aktivite, makrofaj inhibisyonu ve lenfositlerden immünglobulin sentezini artırıcı etkileri vardır. S100A10 ekstrinsik yol aracılığı ile koagülasyonu inhibe eder. S100A12 proinflatuar aktivitesi vardır (15,37).

S100B protein yüksekliği öncelikle travmatik beyin hasarında serum ve beyin omurilik sıvısında yüksek olarak bulunmuştur. Daha sonra serebral iskemide kolay ölçülebilen ve prognozu öngörebilen bir belirteç olarak düşünülerek çalışılmaya başlanılmıştır. Beyin omurilik sıvısında S100B seviyelerinin, serebrovasküler olay ya da enfarktın klinik derecesine büyüklüğü ile bağlantılı olarak arttığı gösterilmiştir (25,30,47).

Akut iskemik inme sonrası S100B artışı, olaydan sonra 2-3 gün içerisinde en yüksek seviyeye ulaşır. Kardiyak arrest sonrası gelişen hipoksik beyin hasarında S100B, 2-24 saat içerisinde en yüksek seviyeye ulaştığı rapor edilmiştir. Hemorajik serebrovasküler olaylarda iskemik inmelere göre daha yüksek S100B düzeylerine yol açtığı düşünülmektedir (25).

Birçok araştırmacı S100B konsantrasyonu ile enfarkt hacmi ve klinik bulgular arasında bir bağlantı olduğunu ortaya koymuştur. Kardiyak arestten sonra meydana gelen hipoksida de komanın klinik derecesi ile S100B konsantrasyonları arasında bir ilişki mevcuttur (37).

Özellikle de kalp cerrahları, S100B'yi kardiyopulmoner bypass ve ekstrakorporal sirkülasyon sırasında oluşan serebral iskemik hasarı saptayabilen biyolojik bir marker olarak kabul etmektedirler. Serum S100B'nin maksimum artışı kardiyak cerrahiden sonra 0 ila 24 saatler arasında bulunmuştur. İki çalışmada 48 saat sonunda ek bir tepe noktası saptanmıştır. S100B düzeylerinin dolaşımsal arrest veya bypass zamanı süresiyle bağlantılı olduğu rapor edilmiştir. Buna ek olarak, nörolojik komplikasyonların sayısı ve S100B arasında da bir bağlantı vardır. Kardiyak cerrahide tespit edilen S100B'nin beyin kaynaklı mı yoksa başka kaynaklı mı olduğuna dair süregelen bir tartışma vardır. Kasların ve diğer yumuşak dokuların S100B monomerleri içerdiği onaylandığına göre açıkça görülüyor ki; kardiyak cerrahide,

thorasik kaviteye sızan kan dolaşıma geri dönmesi için genellikle kardiyotomi aspiratörleri tarafından toplandığından, mediastinum ve kalp kası S100B kaynakları olarak değerlendirilmelidir. Bu durum herhangi bir beyin hasarı görülmeksizin S100B konsantrasyonunu arttırabilir (37).

III- YÖNTEM VE GEREÇLER

Çalışmaya 01.12.2006 - 01.12.2007 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi (GÜTF) Nöroloji Anabilim Dalı'na başvuran öykü, klinik muayene bulguları ve bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT) ya da magnetic resonans (MR) ile akut iskemik inme tanısı alan 25'i erkek ve 25'i kadın toplam 50 hasta prospektif olarak dahil edildi. Kontrol grubunu 14'ü erkek, 16'sı kadın toplam 30 normal birey oluşturdu. Bu vakalar GÜTF Nöroloji polikliniğine başvuran, vasküler hastalığı olmayan, sağlıklı bireyler arasından seçildi.

Hastalar ve kontrol grubu oluşturulurken, özgeçmişinde son üç ay içinde ağır enfeksiyon, sepsis, major kardiyak, renal, hepatik yetmezlik, otoimmün, malign hastalık, gebelik, son altı ay içinde ağır kafa travması veya cerrahi girişim, bunun yanısıra kollagen vasküler hastalık, trombositoz yada trombositopenisi bulunanlar çalışma dışında tutuldu.

Aterotrombotik laküner infarkta olan hastalarda antiagregan, kardiyembolik inme düşünülen hastalarda ise BBT ya da MR ve nörolojik muayene bulguları geniş bir serebral lezyon düşündürmüyorsa antikoagülan tedavi başlandı.

Hastaların anamnezinde yaşları, cinsiyetleri, inmenin başlangıç şekli (ani, yavaş başlangıç ve progresif seyir) ve eşlik eden bulgular, özgeçmişinde serebrovasküler risk faktörleri (hipertansiyon, diyabet mellitus, aterosklerotik kalp hastalığı, sigara kullanma, hiperlipidemi, atrial fibrilasyon) değerlendirildi. Tüm hastaların sistolik ve diastolik kan basıncı tayini, nabız, ateş, sistemik ve nörolojik muayeneleri, rutin biyokimyasal tetkikleri, rutin hematolojik tetkikleri, acil BBT bulguları, 72 saat sonraki kontrol BBT'leri ya da beyin MR incelemeleri ve elektrokardiyografik değerlendirmeleri yapıldı. Ayrıca tüm hastaların tedavi sırasında ekstra kranial damarların doppler, ultrasonografisi (karotid ve vertebral USG) ya da MR anjiyografisi ve transtorasik ekokardiyografisi (TTE) yapıldı.

Framingham ve TOAST (The Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) kriterleri alt tiplerine göre yapılan değerlendirmede, EKG, EKO, MR, magnetic resonans anjio (MRA), ekstrakranial damar USG'leri ve DSA yöntemleri ile hastalar değerlendirildi. Akut iskemik inmeli hastaların %28'inde kardioembolik etyoloji saptandı (20,21). Hasta grubumuzda 36 hastada öykü ve diğer iskemik risk faktörleri ve elde edilen tetkikleri sonucu aterotrombotik etyoloji düşünöldü. Geri kalan 14 hastada öykü, EKG ve EKO sonuçlarına göre etyoloji kardioembolikti.

Sistolik ve diastolik kan basıncı 160/95 mmHg üzerinde olanlar hipertansif olarak kabul edildi. Diyabet mellitus tanısı, tekrarlayan ölçümlerle, açlık kan şekeri (AKŞ) 140 mg/dl ve rastgele alınan tokluk kan şekeri ölçümleri (TKŞ) 200 mg/dl den daha yüksek olmasıyla konuldu.

Hastaların tam kan sayımları elektronik sayaç cihazı (Abbot 3500 Cell-Dyn) ile çalışıldı. Açlık ve tokluk kan şekeri için enzimatik-UV testi ile Diasis marka kitler kullanıldı.

Hastalardan inmeyi takiben ilk 36 saat içerisinde antikubital venlerinden kan alındı. İlk 30 dakika içerisinde, 5 dakika 3000 Xg santrifüj edilerek serumu ayrıldı ve -85°C'de kullanılıncaya kadar (NUAIRE Ultra Low Freezer) saklandı.

Serum S100B düzeyleri BioVendor S100B kiti ile Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (ELİSA) yöntemi ile çalışıldı. Tüm hastalara hastaneye başvurdıkları anda BBT yapılarak hemorajik inme ve yer kaplayıcıları kitlelerin iskemik inme grubundan kesin ayrımı yapıldı. BBT'ler General Electric-Synergy CT cihazı, MR'ları GE1,5 tesla Excite cihazı ile çekildi. Hastalara yatışlarından sonraki 3. günlerinde kontrol BBT ya da MR'ları yapıldı.

Hastaların nörolojik muayene bulguları, NIHSS skalasına göre skorlandı (19). Bu yöntemle göre, skorlar 0-36 arasında değişir, en çok puan, en kötü nörolojik sekel anlamını taşır.

Tablo 1: National Institute Of Health Stroke Skalası (NIHSS)

Bilinç Düzeyi	Uyanık Uykulu Stupor Koma	0 1 2 3
Sorular	Her ikisini de doğru yanıtlar. Birini doğru yanıtlar. Her ikisini de yanlış yanıtlar.	0 1 2
Komutlar	Her ikisine uyar. Birine uyar. Uymaz.	0 1 2
Pupillerin yanıtı (Işık refleksi)	Normal Parsiyel Bakış paralizisi Zorlu deviasyon	0 1 2
Görme	Hiç görme kaybı yok Parsiyel hemianopi Komplet hemianopi	0 1 2
Göz hareketleri	Normal Parsiyel bakış paralizisi Zorlu deviasyon	0 1 2
Fasiyal güçsüzlük	Normal Minor Parsiyel Komplet	0 1 2 3
En güçlü kol	Normal (10 saniye içinde düşmez) Haifif pronasyona gelir. Yer çekimine direnç gösteremez. Hiç hareket yok	0 1 2 3
En güçlü bacak	Normal Hafifçe düşer (5 saniye içinde) Yer çekimine karşı koyamaz. Hiç hareket yok	0 1 2 3
Plantar Yanıt	Normal Abolik Bir ayak ekstansör İki ayak ekstansör	0 1 2 3
Ekstremitte ataksisi	Yok Alt ya da üst ekstremitede mevcut Her ikisinde mevcut	0 1 2
Duyular	Normal Parsiyel kayıp İleri kayıp	0 1 2
İnkar	Yok Parsiyel Komplet	0 1 2
Dizartri	Normal artikülasyon Hafif – Orta dizartri Anlaşılmaz derecede kötü	0 1 2
Lisan	Afazi yok Hafif – orta afazi İleri afazi Mutizm	0 1 2 3

İstatistiksel Analiz

Elde edilen veriler bilgisayar ortamına aktarılarak, istatistiksel analizler SPSS 11.5 yazılımı ile gerçekleştirildi. Sayısal değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro Wilk Testi ile incelendi. Normal dağılım gösteren değişkenler için $\bar{X} \pm$ Standart sapma, göstermeyen değişkenler için ortanca (min-max) tanımlayıcı istatistikleri hesaplandı. İki grup karşılaştırılırken; normal dağılımı gösteren yaş değişkeni bağımsız gruplarda T-testi ve normal dağılım göstermeyen S100 değişkeni Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi. Üç grup (kontrol, ateroskleroz ve kardiyembolik) karşılaştırılırken, normal dağılımı gösteren yaş değişkeni tek yönlü varyans analizi, normal dağılımı göstermeyen S100 değişkeni Kruskal Wallis testi uygulandı. S100B ve NIHSS değişkenleri arasındaki ilişki Spearman korelasyon katsayısı ile; nitelik değişkenleri arasındaki ilişki ise Ki-kare testi ile incelendi. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

IV- BULGULAR

Çalışmaya 01.12.2006 - 01.12.2007 tarihleri arasında GÜTF Nörolojik Anabilim Dalı servisi ve acil serviste, aterotrombotik ve kardiyoembolik kökenli akut istemik inme tanısı ile yatırılarak tedavi gören 25'i erkek (% 50) ve 25'i kadın (% 50) toplam 50 hasta dahil edildi. Kontrol grubunu ise 14'ü erkek (% 46,7) ve 16'sı kadın (% 53,3) toplam 30 birey oluşturdu (Tablo 2).

Tablo 2: Hasta ve kontrol gruplarının yaş, cinsiyet, S100 dağılımı

Değişkenler		Hasta (n=50)	Kontrol (n=30)	Test istatistiği	p
Yaş		64.3±15.9	61.6±12.2	t =0.787	0.434
Cinsiyet	Erkek	25 (%50.0)	14 (%46.7)	$\chi^2=0.003$	0.954
	Kadın	25 (%50.0)	16 (%53.3)		
S100		42.0 (3-2600)	31.5 (3-82)	Z=-3.572	<0.001

Hasta grubunda yaş ortalaması 64,3 kontrol grubunda yaş ortalaması 61.6 olarak bulunmuştur. Yaş ortalamaları arasındaki fark, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (t = 0.787, p = 0.434).

Hasta ve kontrol grubu arasında cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi ($\chi^2 = 0.003$, p = 0.954).

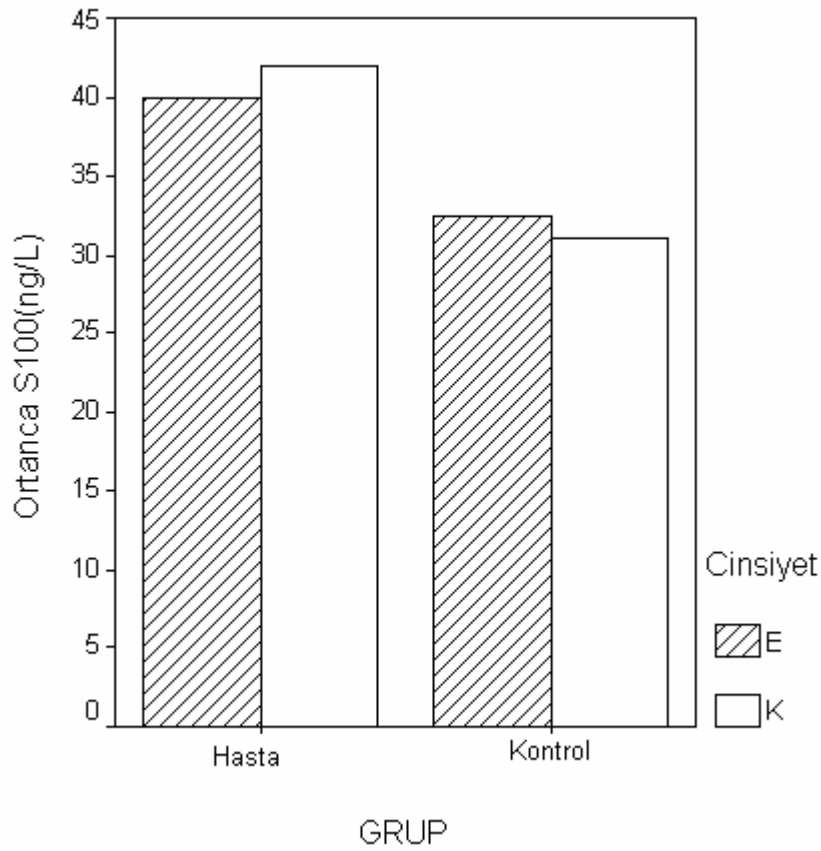
S100B düzeyi hasta grubunda kontrol grubuna oranla yüksek bulunmuştur (Z =-3.572, p < 0.001).

Yaş ile S100B değerleri arasındaki ilişki hem kontrol, hem de hasta grubunda istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur ($p > 0.05$).

Tablo 3: Gruplarda S100B değerlerinin cinsiyete göre dağılımı

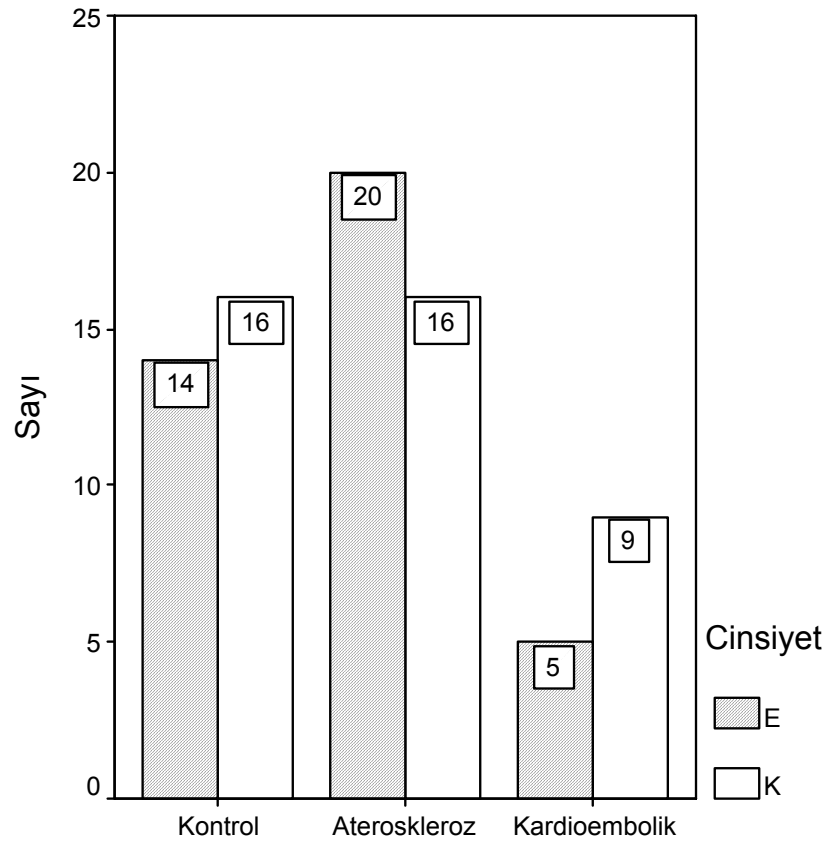
Grup	Cinsiyet	Medyan (min-max)	Z	P
Hasta	Erkek (n=25)	40.0 (3 - 2400)	-0.049	0.961
	Kadın (n=25)	42.0 (25 - 2600)		
Kontrol	Erkek (n=14)	32.5 (4 - 82)	-0.648	0.517
	Kadın (n=16)	31.0 (3 - 50)		

Hasta ve kontrol gruplarında S100B düzeyleri cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur ($p > 0.05$).



Şekil 1: Gruplarda S100B değerlerinin cinsiyete göre dağılımı

Aterotrombotik grupta 20 erkek (% 55.6) ve 16 kadın (% 44.4), kardiyembolik grupta ise 5 erkek (% 35.7) ve 9 kadın (% 64.3) bulunmaktadır. Cinsiyet dağılımı bu gruplar ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak farklı bulunmamıştır ($\chi^2 = 1.672$, $p = 0.434$) (Şekil 2).



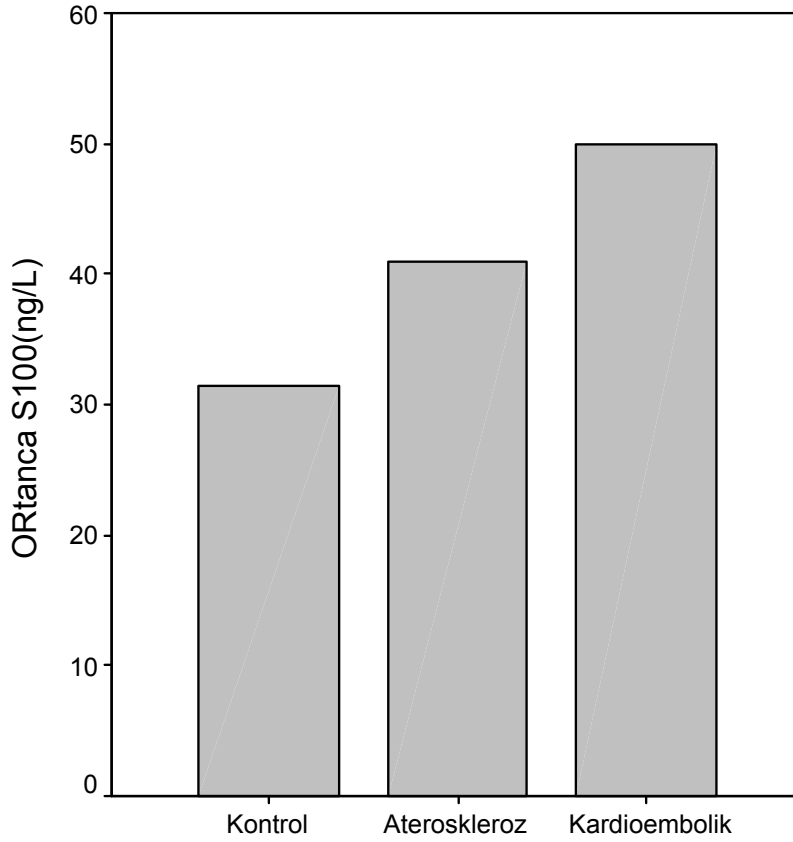
Şekil 2: Kontrol, ateroskleroz ve kardiyembolik gruplarında cinsiyet dağılımı

Aterotrombotik grupta yaş ortalaması 60.0 ± 16.9 , kardiyembolik grupta 70.0 ± 11.5 ve kontrol grubunda $61,6 \pm 12,2$ bulunmuştur. Üç grup arasında yaş ortalamaları istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur ($F = 1.853$, $p = 0.164$) (Tablo 4).

Tablo 4: Kontrol, ateroskleroz ve kardiyembolik gruplarının yaş, cinsiyet ve S100B dağılımı

Değişkenler		Kontrol (n=30)	Ateroskleroz (n=36)	Kardiyembolik (n=14)	Test istatistiği	p
Yaş		61.6 ± 12.2	60.0 ± 16.9	70.0 ± 11.5	F=1.863	0.164
Cinsiyet	Erkek	14 (%46.7)	20 (%55.6)	5 (%35.7)	$\chi^2=1.672$	0.434
	Kadın	16 (%53.3)	16 (%44.4)	9 (%64.3)		
S100		31.5 (3 - 82)	41 (24-2600)	50 (3-1000)	$\chi^2=12.481$	0.002

S100B düzeyi kontrol, aterotrombotik ve kardiyembolik gruplarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir. ($\chi^2=12.481$, p=0.002). Kontrol grubunda değerler ateroskleroz ve kardiyembolik gruplarına göre düşüktür (Şekil 3).



Şekil 3: Kontrol, aterotrombotik ve kardiyembolik gruplarının S100B düzeyleri

S100B ve NHISS arasında pozitif zayıf ($r_s = 0.443$, $p = 0.001$) ilişki bulunmuştur.

Tablo 5: Akut İskemik İnme olgularında risk faktörlerine göre S100B dağılımı

		n	Ortanca	Min	Max	Z	p
DM	-	37	42	3	2600	-0.044	0.965
	+	13	45	4	2400		
HT	-	19	42	25	2600	-1.240	0.215
	+	31	42	3	1000		
AF	-	42	41	3	2600	-0.781	0.435
	+	8	50	27	1000		
ASKH	-	47	42	4	2600	-1.124	0.261
	+	3	39	3	43		
SVH	-	41	43	24	2600	-1.327	0.185
	+	9	36	3	1000		
HPL	-	35	43	3	2600	-0.392	0.695
	+	15	40	24	1000		
SİGARA	-	42	41	3	2400	-1.284	0.199
	+	8	50	36	2600		

Hasta grubunda bulunan bireylerin 8'inde (% 16) sigara kullanma, 13'ünde (% 26) diyabet mellitus, 31'inde (% 62) hipertansiyon ve 8'inde (% 16) atrial fibrilasyon, 9'unda (% 18) geçirilmiş serebrovasküler hastalık, 15'inde (% 30) hiperlipidemi, 3'ünde (% 3,75) aterosklerotik kalp hastalığı öyküsü mevcuttur. İnme için risk faktörü olduğu bilinen sigara kullanımı, diyabet mellitus, hipertansiyon, atrial fibrilasyon, geçirilmiş serebrovasküler hastalık öyküsü, hiperlipidemi, aterosklerotik kalp hastalığı değişkenlerine göre S100B değerlerinin farklılığı hasta gruplarında incelenmiştir.

Risk faktörlerindeki hiçbir değişkene göre S100B değerleri, istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (Tablo 5).

Tablo 6: Akut iskemik inme olgularında iskemik alan lokalizasyonuna göre S100B dağılımı

İskemik alan lokalizasyonu	n	Ortanca	Min	Max	χ^2	p
Beyin sapı	5	38	24	65		
Geniş kortikal bölge	12	480	42	2600		
Küçük ve orta boy kortikal bölge	22	39.5	4	92	21.530	0.001
Serebellum	3	30	3	60		
Subkortikal bölge	4	39	28	52		
Talamus	4	38	30	42		

Akut iskemik inme olgularında geniş kortikal iskemi grubunda S100B düzeyleri, diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($\chi^2 = 21.53$, $p = 0.001$).

Geniş kortikal enfarkt grubunun S100B değerleri diğer gruplardan yüksektir.

Beyin sapı, küçük ve orta boy kortikal iskemi, serebellum, talamik lezyonlar arasında S100B değerleri arasında istatistiksel olarak bir farklılık saptanmamıştır.

Tablo 7: Akut iskemik inme olgularında iskemik alan lateralizasyonuna göre S100B dağılımı

	n	Ortanca	Min	Max	Z	p
Lateralizasyon sağ	16	46	4	2400	-0.588	0.556
Sol	25	42	27	2600		

S100B değerleri açısından sağ ve sol hemisferler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($z = -0.588$, $p = 0.556$).

Tablo 8: Hasta grubundaki bireylerin demografik özellikleri

No	Yaş	S100B	NIHSS	Cinsiyet	HT	DM	AF	Sigara	ASKH	HPL	SVH	Etyoloji	İskemik lokalizasyon
1	59	40	6	erkek	yok	yok	yok	yok	yok	var	var	kardiyoembolik	küçük-orta kortikal bölge
2	58	65	7	erkek	var	yok	yok	yok	yok	yok	yok	aterosklerotik	küçük-orta kortikal bölge
3	72	38	6	kadın	yok	var	yok	yok	yok	yok	yok	aterosklerotik	talamik bölge
4	51	60	7	erkek	yok	yok	yok	yok	yok	yok	yok	aterosklerotik	küçük-orta kortikal bölge
5	72	45	6	kadın	var	var	var	yok	yok	yok	yok	kardiyoembolik	küçük-orta kortikal bölge
6	75	42	8	kadın	var	yok	yok	yok	yok	yok	yok	aterosklerotik	subkortikal bölge
7	65	39	5	erkek	yok	yok	yok	yok	var	yok	yok	aterosklerotik	küçük-orta kortikal bölge
8	75	50	16	kadın	var	var	var	var	yok	yok	yok	kardiyoembolik	geniş kortikal bölge
9	90	90	21	kadın	yok	yok	yok	yok	yok	yok	yok	aterosklerotik	küçük-orta kortikal bölge t
10	62	42	13	kadın	var	yok	yok	var	yok	var	yok	aterosklerotik	geniş kortikal bölge
11	21	28	8	kadın	yok	yok	yok	yok	yok	yok	yok	aterosklerotik	subkortikal bölge
12	75	35	6	erkek	var	yok	yok	yok	yok	yok	yok	aterosklerotik	küçük-orta kortikal bölge
13	70	38	6	kadın	var	yok	yok	yok	yok	yok	yok	aterosklerotik	küçük-orta kortikal bölge
14	54	38	6	erkek	yok	yok	yok	var	yok	yok	yok	aterosklerotik	beyin sapı
15	50	50	17	erkek	var	yok	yok	var	yok	yok	var	aterosklerotik	küçük-orta kortikal bölge
16	75	4	2	erkek	var	var	yok	yok	yok	yok	var	kardiyoembolik	küçük-orta kortikal bölge
17	60	3	6	erkek	var	yok	yok	yok	var	yok	var	kardiyoembolik	serebellar bölge
18	63	500	18	kadın	var	yok	var	yok	yok	yok	yok	kardiyoembolik	geniş kortikal bölge
19	75	42	11	kadın	yok	yok	yok	yok	yok	yok	yok	aterosklerotik	talamik bölge
20	92	1000	24	kadın	var	yok	var	yok	yok	var	var	kardiyoembolik	geniş kortikal bölge
21	69	2400	11	erkek	yok	var	yok	yok	yok	yok	yok	aterosklerotik	geniş kortikal bölge
22	79	100	12	kadın	var	var	yok	yok	yok	var	var	aterosklerotik	geniş kortikal bölge
23	73	50	12	kadın	yok	yok	var	yok	yok	yok	yok	kardiyoembolik	beyinsapı
24	74	38	2	erkek	yok	yok	yok	yok	yok	var	yok	aterosklerotik	talamik bölge
25	66	30	12	kadın	var	yok	yok	yok	yok	yok	yok	aterosklerotik	talamik bölge
26	61	28	4	erkek	var	var	yok	yok	yok	var	yok	aterosklerotik	küçük-orta kortikal bölge
27	84	72	26	kadın	yok	yok	yok	yok	yok	yok	yok	aterosklerotik	geniş kortikal bölge
28	72	92	16	erkek	var	yok	yok	yok	yok	yok	yok	aterosklerotik	küçük-orta kortikal bölge
29	26	2600	9	kadın	yok	yok	yok	var	yok	yok	yok	aterosklerotik	geniş kortikal bölge
30	55	30	7	kadın	var	var	yok	yok	yok	var	yok	aterosklerotik	serebellar bölge
31	23	33	15	kadın	yok	yok	yok	yok	yok	yok	yok	aterosklerotik	küçük-orta kortikal bölge
32	57	60	4	kadın	var	yok	var	yok	yok	var	yok	kardiyoembolik	serebellar bölge
33	70	65	6	erkek	var	yok	yok	yok	yok	yok	yok	aterosklerotik	beyinsapı
34	61	800	15	erkek	yok	yok	yok	yok	yok	yok	yok	aterosklerotik	geniş kortikal bölge
35	53	150	11	erkek	yok	var	yok	yok	yok	var	yok	aterosklerotik	geniş kortikal bölge
36	83	25	10	kadın	yok	yok	yok	yok	yok	yok	yok	aterosklerotik	küçük-orta kortikal bölge
37	42	24	9	erkek	var	yok	yok	yok	yok	var	yok	aterosklerotik	beyinsapı
38	74	29	5	erkek	var	var	yok	yok	yok	var	var	aterosklerotik	küçük-orta kortikal bölge
39	55	36	13	erkek	var	yok	yok	var	yok	yok	var	aterosklerotik	subkortikal bölge
40	73	52	10	erkek	var	yok	yok	yok	yok	yok	yok	aterosklerotik	subkortikal bölge
41	48	43	6	kadın	var	yok	yok	yok	var	yok	yok	aterosklerotik	küçük-orta kortikal bölge
42	70	65	12	kadın	var	var	yok	yok	yok	var	yok	kardiyoembolik	küçük-orta kortikal bölge
43	76	33	6	kadın	var	yok	var	yok	yok	var	yok	kardiyoembolik	küçük-orta kortikal bölge
44	48	460	21	erkek	var	yok	yok	var	yok	var	yok	kardiyoembolik	geniş kortikal bölge
45	71	28	5	kadın	var	yok	yok	yok	yok	yok	yok	aterosklerotik	küçük-orta kortikal bölge
46	83	27	12	kadın	var	yok	var	yok	yok	yok	var	kardiyoembolik	küçük-orta kortikal bölge
47	34	40	6	erkek	yok	yok	yok	yok	yok	yok	yok	aterosklerotik	küçük-orta kortikal bölge
48	75	27	8	erkek	var	var	yok	yok	yok	var	yok	aterosklerotik	beyin sapı
49	67	540	10	erkek	var	var	yok	yok	yok	yok	yok	aterosklerotik	geniş kortikal bölge
50	77	82	13	erkek	var	yok	yok	var	yok	yok	yok	kardiyoembolik	küçük-orta kortikal bölge

Tablo 9: Kontrol grubunun verileri

No	Yaş	Cinsiyet	S100B		No	Yaş	Cinsiyet	S100B
1	69	Kadın	29	29	16	78	Erkek	38
2	56	Kadın	50	50	17	49	Erkek	4
3	58	Erkek	42	42	18	51	Erkek	26
4	82	Erkek	82	82	19	67	Erkek	6
5	61	Kadın	33	33	20	68	Kadın	27
6	73	Kadın	37	37	21	48	Erkek	4
7	44	Kadın	27	27	22	64	Kadın	29
8	80	Kadın	34	34	23	66	Kadın	38
9	74	Kadın	36	36	24	67	Erkek	30
10	45	Kadın	38	38	25	36	Erkek	27
11	66	Erkek	39	39	26	48	Kadın	4
12	83	Kadın	43	43	27	71	Kadın	4
13	56	Kadın	3	3	28	57	Erkek	57
14	70	Erkek	35	35	29	48	Erkek	4
15	54	Erkek	54	54	30	59	Kadın	4

V- TARTIŞMA

Son yıllarda beyin hasarına bağlı artış gösteren nörobiyokimyasal ve immünolojik markerlarla ilgili çalışmalar ilgi uyandırmaktadır. S100B’de, özellikle astroglial hücrelerin sitozolik bir komponenti ve kalsiyum bağlayıcı bir protein olarak çeşitli çalışmalarda incelenmiştir. Nöroprotektif ve nörotrofik etkisi vardır. Travmatik beyin hasarı, iskemik nörolojik hastalıklar, Alzheimer hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıklar ve şizofreni, depresyon gibi psikiyatrik hastalıklarda S100B düzeylerinde değişiklikler bildirilmiştir (37).

Bu çalışmanın amacı; beyin hasarının derecesini ve klinik prognozu öngören bir erken marker olarak S100B’yi akut iskemik inmeli hastalarda incelemektir. Bu çalışmada inmenin ilk 36 saatinde serumda S100B proteini düzeylerini ölçtük. İnmenin ilk saatlerinde LP yapmanın riskli olduğunu düşünerek beyin omurilik sıvısındaki S100B düzeylerini incelemedik. Çalışmamızda akut iskemik inmeli hastalarda S100B protein düzeyleri kontrollere göre yüksek bulunmuştur.

İlk olarak Persson ve arkadaşları, serum ve serebrospinal sıvıda S100B ve nöron spesifik enolaz düzeylerinde, akut iskemik inme, geçici iskemik atak, serebral travma ve intraserebral kanamalı hastalarda artışlar saptamışlardır (33).

Fagnart ve arkadaşları 48 akut iskemik inmeli hastanın 43’ünün serumlarında S100B düzeylerinin artmış olduğunu bildirmişlerdir (18).

Büttner ve arkadaşları; MCA sulama alanında akut iskemisi olan 26 hastada semptomların başlangıcından itibaren ilk 12 saat, 1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 10. günlerde serum S100B düzeylerini incelemişler ve iskemi sonrası 2-3. günlerde S100B’nin pik yaptığını görmüşlerdir (11). Bu artış, aynı günlerdeki ödemin maksimum olmasına bağlamışlardır. Kim ve arkadaşları 10 geniş kortikal, 9 subkortikal küçük iskemisi ve 10 intraserebral kanaması olan 29 hastada,

S100B düzeylerini incelemişlerdir. 11 geniş iskemi ya da intraserebral kanaması olan hastalarda, düzeyler yüksek bulunmuştur. Serebral iskemili hastalarda 3. günde intraserebral kanamalı hastalarda 24. saatte düzeylerin pik yaptığı saptanmıştır (25).

Eltling ve arkadaşları serumda S100B düzeylerini, akut iskemik inmeli hastalarda geçici iskemik ataklı hastalara oranla daha yüksek bulunduğunu bildirmişlerdir (17).

Çalışmamızda geniş kortikal iskemisi olan hastalarda S100B düzeyleri küçük ve orta boy kortikal iskemisi, serebellar ya da subkortikal iskemisi olan hastalara göre yüksek bulunmuştur. İskemik alan büyüklüğü ile S100B düzeyleri arasında orantılı yükselmeler birçok çalışmada gösterilmiştir. Herrmann ve arkadaşları 32, Missler ve arkadaşları 44, Wunderlich ve arkadaşları 58, Fassbender ve arkadaşları 24 akut iskemik inmeli hastada enfarkt büyüklüğü ile ilişkili olarak, özellikle geniş kortikal enfarktlı hastaların serumlarında yüksek S100B düzeyleri saptadıklarını bildirmişlerdir (1,21,30,47).

Bizim grubumuzda nörolojik defisitinin göstergesi olan NIHSS inme skalası skorları ile hastalardaki S100B düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon saptadık. Daha önceki çalışmalarda nörolojik defisitinin derecesi ile S100B düzeyleri arasındaki korelasyon dikkati çekmiştir. Bu da S100B düzeyi yüksek olan hastalarda takip ve tedavide daha dikkatli olunması gerekliliğini ortaya koymuştur (20).

Bertsch ve arkadaşları 24, Herrmann ve arkadaşları 32 akut iskemik inmeli hastada nörolojik defisit ile serum S100B düzeyindeki artışlar arasında anlamlı korelasyon saptamışlardır (21,37). Foerch ve arkadaşları proksimal orta serebral arter oklüzyonuna bağlı iskemi gelişen 51 hastada 8, 12, 16, 19, 24. saatlerdeki serum örneklerinde S100B düzeylerini incelemişler. Semptomların başlangıcından itibaren ilk 7 günde herniasyon komplikasyonu meydana gelen hastalar malign enfarktlı olarak tanımlanmıştır. Malign enfarktı olan bu hastalarda S100B seviyeleri daha yüksek bulunmuştur. Malign enfarktı olan hastalarda 12.

saatten itibaren anlamlı yükseklik olması S100B'nin erken dönemde değerli bir marker olarak da kabul edilebileceği tarzında yorumlanmıştır (19). Foerch ve arkadaşları, başka bir çalışmada 39 orta serebral arter oklüzyonu olan hastada semptomların başlangıcından 24, 48, 72, 96, 120 ve 144. saatlerde serum S100B düzeylerini takibe almıştır. Modifiye Rankin skala ve enfarkt volümü ile yüksek S100B düzeyleri arasında korelasyon göstermişlerdir. Bu, risk faktörlerinden bağımsız erken bir gösterge olarak yorumlanmıştır (20).

Bu çalışmada aterosklerotik ya da kardioembolik etyolojili gruplar arasında, S100B düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Daha önceki çalışmalarda inme alt grupları ile S100B düzeyleri arasında herhangi bir ilişki olup olmadığı konusunda bir yorum yapılmamaktadır. S100B düzeyleri yaş ve cinsiyetten bağımsız olarak bulundu. İskeminin sağ ya da solda bulunmasına göre de S100B düzeylerinde herhangi bir farklılık saptanmadı.

İnme risk faktörlerinden olan hipertansiyon, diabetes mellitus, aterosklerotik kalp hastalığı, atrial fibrilasyon, geçirilmiş serebrovasküler hastalık öyküsü, sigara kullanımı, hiperlipidemik olmaları açısından tüm gruplar birbiri ile karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık saptanmadı. Daha önce yapılan çalışmalarda da inme risk faktörlerinin varlığı ile S100B düzeyleri arasında bir korelasyon bulunamamıştır (20).

Yapılan bu çalışmanın birkaç sınırlaması vardı. Bunlar; serebrovasküler hastalığından ilk saatlerinde lomberpunksiyon (LP) yapmanın riskli olduğunu düşünerek biz beyinomurilik sıvısında S100B düzeylerini çalışmadık. S100B düzeylerini karşılaştırdığımız gruplardaki hasta sayıları yetersizdi. İleride daha geniş sayıda hastanın dahil edildiği çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

VI) SONUÇ

- 1) Akut iskemik inmeli hastalarda ve kontrol grubunda S100B protein düzeyleri yaş ve cinsiyetten bağımsızdır.
- 2) Akut iskemik inmeli hastalarda S100B protein düzeyleri kontrollere göre yüksek bulunmuştur.
- 3) Aterotrombotik ve kardioembolik etyolojili hastalarda S100B düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.
- 4) Hipertansiyon, diabetes mellitus, hiperlipidemi, sigara içimi öyküsü, aterosklerotik kalp hastalığı, atrial fibrilasyon, geçirilmiş serebrovasküler hastalık öyküsü gibi risk faktörlerine göre, hasta grupları arasında S100B protein değerlerinde anlamlı farklılık saptanmamıştır.
- 5) Akut iskemik inmeli hastalarda, iskemik lezyonun sağ ya da sol hemisferlerdeki lateralizasyonuna göre anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.
- 6) Geniş kortikal iskemisi olan hastalarda S100B düzeyleri küçük ve orta boy kortikal iskemisi, serebellar, talamik ya da subkortikal iskemisi olan hastalara göre yüksek bulunmuştur.
- 7) Nörolojik defisitinin göstergesi olan NIHSS inme skalası skorları ile hastalardaki S100B düzeyleri arasında pozitif zayıf ilişki bulunmuştur.

VII) ÖZET

İskemik inme araştırmalarında son yıllarda moleküler, genetik ve klinik olarak önemli gelişmeler izlenmektedir. Bu gelişmeler dünyada en sık morbiditeye neden olan bu hastalık karşısında umut verici yeni tanı, tedavi ve proflaksi seçenekleri sunmaktadır. Beyin hasarına bağlı artış gösteren nörobiokimyasal ve immünolojik markerlardan S100B proteini, kalsiyum bağlayıcı bir protein olarak çeşitli çalışmalarda incelenmiştir. Nöroprotektif ve nörotrofik etkisi vardır. Bu çalışmanın amacı; beyin hasarının derecesini ve klinik prognozu öngören bir erken marker olarak S100B'yi akut iskemik inmeli hastalarda incelemektir. Bu çalışmada inmenin ilk 36 saatinde serumda S100B proteini düzeylerini Enzyme-linked immunosorbent assay (ELİSA) yöntemi ile ölçtük. Akut iskemik inmeli hastalarda S100B protein düzeyleri kontrollere göre yüksek bulunmuştur. S100B protein düzeyleri yaş ve cinsiyetten bağımsızdır. Aterotrombotik ve kardioembolik etyolojili hastalarda S100B düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Hipertansiyon, diabetes mellitus, hiperlipidemi, sigara kullanımı öyküsü, aterosklerotik kalp hastalığı, atrial fibrilasyon, geçirilmiş serebrovasküler hastalık öyküsü gibi risk faktörlerine göre, hasta grupları arasında S100B protein değerlerinde anlamlı farklılık saptanmadığı gibi iskemik lezyonun sağ ya da sol hemisferlerdeki lateralizasyonuna göre de anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Geniş kortikal iskemisi olan haslarda S100B düzeyleri, küçük ve orta boy kortikal iskemi, serebellar, talamik ya da subkortikal iskemisi olan hastalara göre yüksek bulunmuştur. Nörolojik defisitini göstergesi olan NIHSS inme skalası skorları ile S100B düzeyleri arasında bir korelasyon olduğu görölmüştür. Bu bulguların ışığı altında zaman

içinde S100B proteinin beyin hasarının derecesi ve klinik prognozu gösterebilecek bir parametre olabileceği düşünölebilir. Bu sonucu kesinleştirmek için geniş hasta katılımlı çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

VIII) SUMMARY

In recent years, significant molecular, genetic and clinical trials in ischemic stroke researches has been conducted. The improvements offer hopeful new diagnosis, treatment and prophylaxis options against the disease; accepted as the most frequent one causing morbidity all over the world. One of the neurobiochemical and immunological markers, the S100B protein has been examined in various studies as a protein showing increment related to the brain damage. It has a neuroprotective and neurotrophic effect. The aim of this study was to investigate S100B as an early marker predicting the brain damage and clinical outcome in the patients with acute ischemic stroke. We measured the concentrations of the S100B protein within the serum, in the first 36 hours of the stroke, with the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) method. In patients with acute ischemic stroke, the S100B protein concentrations were found to be higher than those of normal controls. The S100B protein levels are independent from age and sex. In the patients with atherothrombotic and cardioembolic etiology, there was not any significant difference in between the S100B concentrations. With respect to the risk factors like hypertension, diabetes mellitus, hyperlipidemia, smoking history, coronary artery disease, atrial fibrillation, cerebrovascular disease history; no significant difference in S100B protein levels between the two patient groups were present. Also no significant difference was present in between two hemispheres, when S100B levels were taken in to consideration. In patients with large cortical ischemia, the S100B levels has been found as increased compared to the patients with small, medium cortical ischemia and cerebellar, thalamic or subcortical ischemia. S100B concentrations were correlated with the National Institute Health Stroke Scale (NIHSS) scores, which is considered as an indicator of the degree of the neurological deficit. We believe S100B protein

levels may be used as a parameter to predict the levels of brain damage and clinical outcome in patients with acute ischemic stroke. Consecutive studies with more patient participation are needed to confirm and settle this issue.

IX) KAYNAKLAR

1. Abraha HD, Butterworth RJ, Bath PM, Wassif WS, Garthwaite J, Sherwood RA. Serum S-100 protein, relationship to clinical outcome in acute stroke. *Ann Clin Biochem.* 34 (Pt 5):546-50, 1997.
2. Acalowschi D, Wiest T, Hortmann M, Farahmi M, Mansmann V. Multiple levels of regulation of IL-6 system in stroke. *Stroke*, 34:1864-1870, 2003.
3. Allan SM, Tyrrell PJ, Rothwell NJ. Interleukin-1 and neuronal injury. *Nat Rev Immunol.* 5(8):629-640, 2005.
4. Alvaro-Gonzales LC, Freijo-Guerrero MM, Sadaba-Garay F. Inflammatory mechanisms, arteriosclerosis and ischemic stroke: clinical data and perspectives. *Rev. Neurol*, 35(5):452-462, 2002.
5. Arundine M, Tymianski M. Molecular mechanisms of calcium-dependent neurodegeneration in excitotoxicity. *Cell Mol Life Sci* , 61(6):657-658, 2004.
6. Balkan S. Serebrovasküler hastalıklar. 38-93, 2002.
7. Barone FC, Arvin B, White RF: TNF α a mediator of focal ischemic injury. *Stroke*, 28:1233-1244, 1997.
8. Barone FC, Feuerstein GZ. Inflammatory Mediators and Stroke: New Opportunities for Novel Therapeutics. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 19:819-834, 1999.
9. Boutin H, LeFeuvre RA, Horai R, Asano M, Iwakura Y, Rothwell NJ. Role of IL-1a and IL-1b in Ischemic Brain Damage. *The Journal of Neuroscience*, 21(15):5528-5534, 2001.

10. Brott T, Adams HP, Olinger CP: Measurements of acute cerebral infarction: A clinical examination scale. *Stroke*, 20:864-870, 1989.
11. Büttner T, Weyers S, Postert T, Sprengelmayer, Kuhn W. S-100 protein: serum marker of focal brain damage after ischemic territorial MCA infarction. *Stroke*, 28(10): 1961-5, 1997.
12. Dalkara T, Ayata C, Demirci M, Erdemli G, Onur R. Effects of cerebral ischemia on N-methyl-D-aspartate and dihydropyridine-sensitive calcium currents. An electrophysiological study in the rat hippocampus in situ. *Stroke*, 27(1):127-33, 1996.
13. Dawson MT, Dawson VL. Protection of brain from ischemia. In Batjer HH, Caplan LR, Friberg L, Greenlee RG Jr, Kopitnik TA, Young WL, eds: *Cerebrovascular disease*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 319-325, 1997.
14. Demirci İ, Delibaşı T, Kayahan İK, Demirci EBS. *Tıp araştırmaları dergisi*, 2(3): 53-56, 2004.
15. Donato R. Intracellular and extracellular roles of S100 proteins. *Microscopy research and technique* , 60:540-551, 2003.
16. Dugan LL, Choi DW. Excitotoxicity, free radicals, and cell membrane changes. *Annals of neurology*, 35:17-21, 1994.
17. Elting JW, de Jager AE, Teelken AW, Schaaf MJ, Maurits NM, van der Naalt J, Sibinga CT, Sulter GA, De Keyser J. Comparison of serum S-100 protein levels following stroke and traumatic brain injury. *J Neurol Sci*. 181(1-2):104-10, 2000.
18. Fagnart OC, Sindic CJ, Laterre C. Particle counting immunoassay of S100 protein in serum. Possible relevance in tumors and ischemic disorders of the central nervous system *Clin Chem*. 34(7):1387-91, 1988.

19. Foerch C, Otto B, Singer OC, Neumann-Haefelin T, Yan B, Berkefeld J, Steinmetz H, Sitzer M. Serum S100B predicts a malignant course of infarction in patients with acute middle cerebral artery occlusion. *Stroke*, 35(9):2160-4, 2004.
20. Foerch C, Singer OC, Neumann-Haefelin T, du Mesnil de Rochemont R, Steinmetz H, Sitzer M. Evaluation of serum S100B as a surrogate marker for long-term outcome and infarct volume in acute middle cerebral artery infarction. *Arch Neurol*. 62(7):1130-4,2005.
21. Herrmann M, Vos P, Wunderlich MT, de Bruijn CH, Lamers KJ. Release of glial tissue-specific proteins after acute stroke: A comparative analysis of serum concentrations of protein S-100B and glial fibrillary acidic protein. *Stroke*, 31(11):2670-7, 2000.
22. Iadecola C, Alexander M. Cerebral ischemia and inflammation. *Curr. Op. Neurol*. 14:89-94, 2001.
23. İşlekel H, İşlekel S, Güner G. Biochemical mechanism and tissue injury of cerebral ischemia and reperfusion. Part1: Biochemical mechanism. *Journal of neurological sciences*, 17:2, 2000.
24. İşlekel H, İşlekel S, Güner G. Biochemical mechanism and tissue injury of cerebral ischemia and reperfusion. Part 2: Tissue injury. *Journal of neurological sciences*, 17:2, 2000.
25. Kim JS, Yoon SS, Kim YH, Ryu JS. Serial measurement of interleukin-6, transforming growth factor-beta, and S-100 protein in patients with acute stroke. *Stroke*, 27(9): 1553, 1996.
26. Kumral E. Akut İskemik İnme 14-68.
27. Kumral E, İnce B. Ateroskleroz ve serebrovasküler hastalıklar. 3-94, 2003.

28. Loddick SA, Liu C, Takao T, Hoshimoto K, De Souza EB. IL-1 receptors: cloning studies and role in CNS disorders. *Brain Res Rev.* 26:306-319, 1998.
29. Minami M, Satoh M. Chemokines and their receptors in the brain: pathophysiological roles in ischemic brain injury. *Life Sci.* 5:74(2-3):321-327, 2003.
30. Missler U, Wiesmann M, Friedrich C, Kaps M. S-100 protein and neuron-specific enolase concentrations in blood as indicators of infarction volume and prognosis in acute ischemic stroke. *Stroke*, 28(10):1956-60, 1997.
31. Ngeh J, Hackshaw A, Gupta S. Chlamydia pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae, and Legionella pneumophila in elderly patients with stroke (C-PEPS, M-PEPS, L-PEPS): a case-control study on the infectious burden of atypical respiratory pathogens in elderly patients with acute cerebrovascular disease. *Stroke*, 36(2):259-65, 2005.
32. Ohashi R, Mu H, Yao Q, Chen C. Atherosclerosis: immunopathogenesis and immunotherapy. *Medical science monitor*, 10(11):255-60, 2004.
33. Persson L, Hårdemark HG, Gustafsson J, Rundström G, Mendel-Hartvig I, Esscher T, Pählman S. S-100 protein and neuron-specific enolase in cerebrospinal fluid and serum: markers of cell damage in human central nervous system. *Stroke*, 18(5):911-8, 1987.
34. Ransom BR, Walz W, Davis PK, Carlini WG: Anoxia induced changes in extracellular K^+ and pH in mammalian central white matter. *J Cereb Blood Flow Metab.* 12:593-602, 1992.
35. Reilly PM, Schiller HJ, Bulkey GB. Pharmacologic approach to tissue injury mediated by free radicals and other reactive oxygen metabolites. *The American Journal of Surgery*, 161(4):488-503, 1991.

36. Rosén H, Sunnerhagen KS, Herlitz J, Blomstrand C, Rosengren L. Serum levels of the brain-derived proteins S-100 and NSE predict long-term outcome after cardiac arrest. *Resuscitation*, 49(2):183-91, 2001.
37. Rothermundt M, Peters M, Prehn JH, Arolt V. S100B in brain damage and neurodegeneration. *Microsc Res Tech*. 60(6):614-32, 2003.
38. Rowland P.L. Meritt's Textbook of Neurology, Tenth Edition, Lippincott Williams & Wilkins pres, Philadelphia, Section IV, 35:217-229, 2000.
39. Siesjö BK, Katsura K, Zhao Q, Folbergrova J, Pahlmark K, Siesjö P, Smith ML. Mechanisms of secondary brain damage in global and focal ischemia: a speculative synthesis. *Journal of neurotrauma*, 12(5):943-56, 1995.
40. Simundic AM, Basic V, Topic E, Demarin V. Soluble adhesion molecules in acute ischemic stroke. *Clin. Invest Med*. 27(2):86-92, 2004.
41. Steinberg D. Oxidative Modification of LDL and Atherogenesis. *Am J Geriatr Cardiol*. 2(5):38-41, 1993.
42. Steinberg D. Oxidative modification of LDL and atherogenesis. *Circulation*. 95(4):1062-71, 1997.
43. Suzuki Y, Matsumoto Y, Ikeda Y, Kondo K, Ohashi N, Umemura K: SM-20220 a Na^+/H^+ exchanger inhibitor: effects on ischemic brain damage through edema and neutrophil accumulation in a rat middle cerebral artery occlusion model. *Brain Res*. 945:242-248, 2002.
44. Victor M, Ropper AH. Principles of Neurology, Sixth Edition. Part IV, 34:777-874.
45. Waje-Andreassen U, Kråkenes J, Ulvestad E, Thomassen L, Myhr KM, Aarseth J, Vedeler CA. IL-6: an early marker for outcome in acute ischemic stroke. *Acta Neurol Scand*, 111:360-365, 2005.

46. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB: Atrial fibrillation; a major contributor to stroke in the elderly. The Framingham Study. Arch Intern Med. 147:1561-1564, 1987.
47. Wunderlich MT, Ebert AD, Kratz T, Goertler M, Jost S, Herrmann M. Early neurobehavioral outcome after stroke is related to release of neurobiochemical markers of brain damage. Stroke, 30(6):1190-5,1999 .
48. Yemişçi M, Gürer Günfer, Dalkara T. İskemik inmede gelişen fizyopatolojik olaylar. Türkiye Klinikleri Nöroloji Dergisi, 2(4):22-31, 2004.
49. Zhang ZG, Reif D, Macdonald J, Tang WX, Kamp DK, Gentile RJ, Shakespeare WC, Murray RJ, Chopp M. ARL 17477, a potent and selective neuronal NOS inhibitor decreases infarct volume after transient middle cerebral artery occlusion in rats. Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism,16:599-604, 1996.
50. Zheng Z, Yenari MA. Post-ischemic inflammation: molecular mechanisms and therapeutic implications. Neurol. Res. 26(8):884-892, 2004.
51. Zhonghua Nei Ke Za Zhi. 43(7):495-498, 2004.