

**T.C.  
FIRAT ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ACİL TIP ANABİLİM DALI**

**HEMORAJİK İNMEDE SERUM HSP 70, S100B VE  
NÖRON SPESİFİK ENOLAZ  
DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ  
Dr. Ömer Doğan ALATAŞ**

**TEZ DANIŞMANI  
Yrd. Doç. Dr. Mustafa YILDIZ**

**ELAZIĞ  
2013**

## DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr.....

### DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

\_\_\_\_\_

.....

..... **Anabilim Dalı Başkanı**

Tez tarafınızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

..... \_\_\_\_\_

**Danışman**

**Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri**

..... \_\_\_\_\_

..... \_\_\_\_\_

..... \_\_\_\_\_

..... \_\_\_\_\_

..... \_\_\_\_\_

..... \_\_\_\_\_

## TEŞEKKÜR

Gerek asistanlık eğitimim süresince, gerekse tezimin her aşamasında birikim ve desteklerini esirgemeyen, tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Mustafa YILDIZ'a;

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım değerli hocalarım Yrd. Doç. Dr. Mehtap GÜRGER ve Yrd. Doç. Dr. Mehmet Nuri BOZDEMİR 'e biyokimyasal parametrelerin değerlendirilmesinde ve tez yazım aşamasındaki katkılarından dolayı Prof. Dr. Nevin İLHAN ve Arş. Gör. Dr. Mehmet KALAYCI 'ya

İhtisasım süresince birlikte çalıştığım tüm acil tıp araştırma görevlisi arkadaşlarıma, acil servis hemşireleri, acil tıp teknisyenleri ve diğer tüm acil servis personeline;

Hayatım boyunca bana destek veren ve her şeyimi borçlu olduğum aileme, hiçbir zaman desteğini, yardımlarını ve sevgisini eksik etmeyen eşime ve hayatımıza renk katan biricik oğluma

...teşekkürlerimi sunuyorum

## ÖZET

Vasküler nedenlere bağı fokal serebral fonksiyon kaybına ait belirti ve bulguların hızla yerleşmesi ile karakterize klinik bir sendrom olan inme, dünyada üçüncü ölüm sebebidir ve sakatlığa yol açan hastalıklar arasında ise birinci sırada yer alır. Çalışmamızda acil servise hemorajik inme ile gelen ve intrakraniyal kanaması olan hastalarda; serum NSE, S100B, HSP 70 düzeylerinin artış gösterip göstermediği, artış gösteriyorsa bu artışın intrakraniyal kanama volümleri ile uyumlu olup olmadığı, GKS ve NIH İnme Ölçeği ile ilişkisi ve serum NSE, S100B, HSP 70 düzeylerinin hastaların prognozunu göstermedeki etkinliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmamıza, Mayıs 2011-Haziran 2012 tarihleri arasında acil servise başvuran ve DSÖ kriterlerine göre nontravmatik serebrovasküler hastalık tanısı alan 18 yaş üstü tüm hastalar dahil edildi. Çalışmaya toplam 35 hasta, 32 sağlıklı kontrol grubu hastası dahil edildi. Hastalardan acil serviste başvuru anında ve yatışından 5 gün sonra kontrol kanı olmak üzere serum S100B, HSP70 ve NSE düzeyi ölçümleri için, kan örneği alındı. Hastaların GKS ve NIH İnme Ölçeği hesaplandı.

Hemorajik SVH tanısı alan hastalardan 0.gün ve 5.gün alınan kanlarda yapılan NSE düzeyleri sırasıyla  $31,66\pm 13,43$  ve  $26,56\pm 12,77$  ( $p<0,01$ ,  $p>0,05$ ) olarak, S100B düzeyleri sırasıyla  $0,13\pm 0,03$  ve  $0,13\pm 0,04$  ( $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ) olarak, HSP 70 düzeyleri sırasıyla  $0,96\pm 0,72$  ve  $0,8\pm 0,54$  olarak ( $p<0,01$ ,  $p<0,05$ ) bulundu.

Hemorajik SVH'lı hastalarda NSE, S100B, HSP 70 değerleri GKS ve NIH İnme Ölçeği gibi basit fakat sübjektif travma skorum sistemlerine alternatif, kolay, ucuz ve objektif bir ölçüt olarak kullanılabilir. Hastalık prognozunun saptanmasında, hasar büyüklüğünün tahmininde değerli bilgiler verir.

**Anahtar kelimeler;** Hemorajik inme, NSE, S100B, HSP 70

## ABSTRACT

### INVESTIGATION OF SERUM HSP 70, S100B AND NEURON SPECIFIC ENOLASE LEVELS IN HEMORRHAGIC STROKE

Stroke is a clinical syndrome which is characterized by rapid onset of symptoms and findings of focal cerebral function loss due to vascular causes. It is the third leading cause of death worldwide and the first among diseases causing disability. In the present study, it was aimed to evaluate whether serum NSE, S100B and HSP70 levels are increased; if so, whether this increase is consistent with intracranial bleeding volume; the relationship with GCS and NIH Stroke scale; and efficiency of serum NSE, S100B and HSP70 levels in predicting prognosis.

Patients aging 18 years or older presented to emergency department between May, 2011 and June, 2011 and diagnosed as non-traumatic cerebrovascular disease (CVD) according to WHO criteria were enrolled to our study. Overall, 35 patients and 32 healthy volunteer were included to the study. Blood samples were drawn to measure S100B, HSP 70 and NSE levels at the presentation to ED and 5 days after admission. GCS and NIH Stroke scale scores were calculated.

In patients diagnosed as hemorrhagic CVD, NSE levels were found as  $31.66 \pm 13.43$  and  $26.56 \pm 12.77$  ( $p < 0.01$ ;  $p > 0.05$ ), while S100B levels as  $0.13 \pm 0.03$  and  $0.13 \pm 0.04$  ( $p < 0.001$ ;  $p < 0.001$ ) and HSP70 levels as  $0.96 \pm 0.72$  and  $0.8 \pm 0.54$  ( $p < 0.01$ ;  $p < 0.05$ ) in blood samples drawn on the day 0 and 5, respectively.

Nöron Spesifik Enolaz, S100B and HSP70 can be used as an ease, inexpensive and objective measure alternative to simple but subjective trauma scoring systems such as GCS and NIH Stroke scale in patients with hemorrhagic CVD. They provide valuable information in prediction of prognosis and extent of injury.

**Keywords:** Hemorrhagic stroke, NSE, S100B, HSP70

## İÇİNDEKİLER

<b>BAŞLIK SAYFASI</b>	<b>i</b>
<b>ONAY SAYFASI</b>	<b>ii</b>
<b>TEŞEKKÜR</b>	<b>iii</b>
<b>ÖZET</b>	<b>iv</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>v</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b>	<b>vi</b>
<b>TABLO LİSTESİ</b>	<b>ix</b>
<b>ŞEKİL LİSTESİ</b>	<b>x</b>
<b>KISALTMALAR LİSTESİ</b>	<b>xi</b>
1.1. İnme Sınıflandırması	1
1.2. İskemik İnme	2
1.2.1. Geniş Arter Ateroskleozu	3
1.2.2. Kardiyoembolizm	4
1.2.3. Küçük Damar Oklüzyonu (laküner infarktlar)	4
1.2.4. Diğer Belirlenen Etyolojiler	4
1.2.5. Sebebi belirlenemeyen nedenler	5
1.3. İskemik inmede Risk Faktörleri	5
1.3.1. Değiştirilemeyen risk Faktörleri	6
1.3.1.1. Yaş	6
1.3.1.2. Cins	6
1.3.1.3. Irk	7
1.3.2. Değiştirilebilir risk faktörleri	7
1.3.2.1. Kesinleşmiş Risk Faktörleri	7
1.3.2.1.1. Hipertansiyon	7
1.3.2.1.2. Diabetes mellitus (dm), hiperinsülinemi ve glukoz toleransı	7
1.3.2.1.3. Kalp Hastalıkları	8
1.3.2.1.4. Hiperlipidemi	9
1.3.2.1.5. Sigara	10
1.3.2.1.6. Asemptomatik Karotis Stenozu	10
1.3.2.1.7. Orak Hücreli Anemi	10
1.3.2.2. Kesinleşmemiş Risk Faktörleri	10
1.3.2.2.1. Alkol kullanımı	10
1.3.2.2.2. Obesite	10

1.3.2.2.3. Fiziksel inaktivite	10
1.3.2.2.4. Hiperhomosisteinemi	11
1.3.2.2.5. İlaç kullanımı ve bağımlılığı	11
1.3.2.2.6. Hormon tedavisi	11
1.3.2.2.7. Hiperkoagülabilité	11
1.3.2.2.8. Fibrinojen	11
1.3.2.2.9. İnflamasyon	11
1.3.2.2.10. Migren	12
1.4. Hemorajik İnme	12
1.4.1. Etyoloji	12
1.4.2. İntraserebral kanama	15
1.4.3. Serebellar hemoraji	17
1.4.4. Subaraknoid kanama	17
1.4.5. Prognoz	19
1.5. Nöron Spesifik Enolaz (NSE)	20
1.5.1.NSE'nin yapısı ve özellikleri	20
1.5.2. NSE'nin saptandığı dokular	21
1.5.3. NSE Analizi	22
1.5.4. NSE ve S-100'ün incelendiği hastalıklar	22
1.6. Protein S-100B	23
1.6.1. S-100 Proteinin yapısı ve metabolizması	23
1.6.2. S-100 Proteinlerinin Fonksiyonu	23
1.6.3.S-100'ün Saptandığı Dokular	24
1.6.4. S-100 Düzeyinde Fizyolojik Değişiklikler	24
1.6.5. S-100 Düzeyinde Patolojik Değişiklikler	25
1.7. Isı Şok Proteinleri (Heat Shock Protein 70)	26
1.7.1. Isı Şok Proteinlerinin Tanımı	26
1.7.2. Isı Şok Proteinlerinin Yapısı	26
1.7.3. Isı Şok Protein Ailesi Ve Fonksiyonları	27
1.7.4. Şaperon Fonksiyonu	27
1.7.5. Termotolerans	28
1.7.6. Protein İndirgenmesi	28
1.7.7. Endoplazmik Retikulumda Kalite Kontrolü	29
1.7.8. Antiapoptotik Etki	29
1.7.9. Hüresel Stres Cevabı	29

<b>2. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>32</b>
2.1. Klinik ve Laboratuar İncelemesi	32
2.2. İstatistiksel Analiz	35
<b>3. BULGULAR</b>	<b>36</b>
3.1. Serum S100B Düzeyleri	37
3.2. Serum HSP 70 Düzeyleri	38
3.3. Serum NSE Düzeyleri	38
3.4. Hasta Grubundaki Parametlerin İlişki Analizleri	39
<b>4. TARTIŞMA</b>	<b>45</b>
<b>5. KAYNAKLAR</b>	<b>53</b>
<b>6. ÖZGEÇMİŞ</b>	<b>66</b>

## TABLO LİSTESİ

<b>Tablo 1.</b> İnme gruplarının sınıflandırılması	2
<b>Tablo 2.</b> İskemik inmedeki risk faktörleri	5
<b>Tablo 3.</b> İskemik inme risk faktörlerinin sınıflandırılması	6
<b>Tablo 4.</b> Kalp hastalıkları risk sınıflandırılması	8
<b>Tablo 5.</b> İntraserebral Hemoraji oluşumuna yol açan nedenler	13
<b>Tablo 6.</b> İntraserebral hemorajilerin lokalizasyon sıklıkları	15
<b>Tablo 7.</b> İntraserebral kanamalı hastaların nörolojik şikâyetleri	16
<b>Tablo 8.</b> Subaraknoid Kanamada Görülen Nörolojik Semptom ve Bulgular	18
<b>Tablo 9.</b> Dünya Nörolojik Cerrahi Federasyonu SAK Derecelendirme Skalası	19
<b>Tablo 10.</b> Botterel-Hunt-Hess Skalası	19
<b>Tablo 11.</b> Glasgow Koma Skoru	19
<b>Tablo 12.</b> Prognozu kötü etkileyen faktörler	20
<b>Tablo 13.</b> NSE'nin insan ve sıçan dokularındaki miktarları	21
<b>Tablo 14.</b> NSE ve NNE'nin beyin dokularındaki dağılımı	22
<b>Tablo 15.</b> S-100 düzeyinde artışa neden olabilen patolojik durumlar	25
<b>Tablo 16.</b> Glaskow Koma Skalası	33
<b>Tablo 17.</b> NIH İnme Ölçeği	34
<b>Tablo 18.</b> Hasta grubunun başvuru esnasındaki şikayetleri	36
<b>Tablo 19.</b> Gruplara ait demografik özellikler ve biyokimyasal parametreler	37

## ŞEKİL LİSTESİ

<b>Şekil 1.</b>	Kontrol grubu ve hasta grubunun 0.gün ve 5.Gün S100B düzeyleri	38
<b>Şekil 2.</b>	Kontrol grubu ve hasta grubunun 0.gün ve 5.Gün HSP 70 düzeyleri	39
<b>Şekil 3.</b>	Kontrol grubu ve hasta grubunun 0.gün ve 5.Gün NSE düzeyleri	39
<b>Şekil 4.</b>	Hasta grubunda GKS ile S100B arasındaki ilişki	40
<b>Şekil 5.</b>	Hasta grubunda Kanama volümü ile S100B arasındaki ilişki	40
<b>Şekil 6.</b>	Hasta grubunda NIH İnme Ölçeği ile S100B arasındaki ilişki	41
<b>Şekil 7.</b>	Hasta grubunda GKS ile HSP 70 arasındaki ilişki	41
<b>Şekil 8.</b>	Hasta grubunda Kanama Volümü ile HSP 70 arasındaki ilişki	42
<b>Şekil 9.</b>	Hasta grubunda NIH İnme Ölçeği ile HSP 70 arasındaki ilişki	42
<b>Şekil 10.</b>	Hasta grubunda GKS ile NSE arasındaki ilişki	43
<b>Şekil 11.</b>	Hasta grubunda Kanama Volümü ile GKS arasındaki ilişki	43
<b>Şekil 12.</b>	Hasta grubunda Kanama Volümü ile NIH İnme Ölçeği arasındaki ilişki	44

## KISALTMALAR LİSTESİ

<b>AF</b>	: Atriyal Fibrilasyon
<b>ASA</b>	: Anterior Serebral Arter
<b>ATP</b>	: Adenin Tri Fosfat
<b>AVM</b>	: Arterio venöz malformasyon
<b>BBT</b>	: Bilgisayarlı Beyin Tomografisi
<b>BT</b>	: Bilgisayarlı Tomografi
<b>BOS</b>	: Beyin Omurilik Sıvısı
<b>CADASIL</b>	: Serebral Otozomal dominant arteriyopati subkortikal infarktlar ve lökoensefalopati
<b>CRP</b>	: C- Reaktif Protein
<b>DM</b>	: Diabetes Mellitus
<b>DSÖ</b>	: Dünya Sağlık Örgütü
<b>ELİSA</b>	: Enzym Liked İmmunosorbant Assay
<b>ER</b>	: Endoplazmik Retikulum
<b>FÜTF</b>	: Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi
<b>GİA</b>	: Geçici İskemik Atak
<b>GKS</b>	: Glasgow Koma Skalası
<b>GRP</b>	: Glukoz Regüle Protein
<b>HDL</b>	: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
<b>HSP</b>	: Isı Şok Proteini
<b>HSF</b>	: Isı Şok Faktörü
<b>HSE</b>	: Isı Şok Elementi
<b>HT</b>	: Hipertansiyon
<b>İH</b>	: İntraserebral Hemoraji
<b>İSA</b>	: İntraserebral Arter
<b>İSK</b>	: İntraserebral kanama
<b>KAH</b>	: Koroner Arter Hastalığı
<b>LACİ</b>	: Laküner İnfarktlar
<b>LDH</b>	: Laktat Dehidrogenaz
<b>LDL</b>	: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
<b>LP</b>	: Lumbal Ponksiyon

<b>MI</b>	: Myokard İnfarktüsü
<b>MBP</b>	: Myelin Basic Protein
<b>MR</b>	: Manyetik Rezonans
<b>NSE</b>	: Nöron Spesifik Enolaz
<b>NNE</b>	: Non nöronal Enolaz
<b>NIHSS</b>	: National Institutes of Health Stroke Scale
<b>NO</b>	: Nitrik Oksit
<b>NOS</b>	: Nitrik Oksit Sentetaz
<b>OSA</b>	: Orta Serebral Arter
<b>PACİ</b>	: Parsiyel Anterior sirkülasyon İnfarktları
<b>POCİ</b>	: Posterior sirkülasyon İnfarktları
<b>PSA</b>	: Posterior Serebral Arter
<b>SKA</b>	: Serebral Kan Akımı
<b>SAK</b>	: Subaraknoid Kanama
<b>SRE</b>	: Serum Cevap Elementi
<b>SSS</b>	: Santral Sinir Sistemi
<b>SVH</b>	: Serebrovasküler hastalıklar
<b>TACİ</b>	: Total Anterior sirkülasyon İnfarktı
<b>TOAST</b>	: Trial of Org in Acute Stroke Treatment
<b>TİA</b>	: Tekrarlayıcı iskemik ataklar
<b>USG</b>	: Ultrasonografi
<b>VLDL</b>	: Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

## 1. GİRİŞ

İnme dünya sağlık örgütüne göre vasküler nedenlere bağlı fokal serebral fonksiyon kaybına ait belirti ve bulguların hızla yerleşmesi ile karakterize klinik bir sendromdur. Vasküler nedene bağlı olmayan inmeler bu tanımın dışında yer alır (1).

İnme dünyada üçüncü ana ölüm sebebidir ve nöroloji kliniklerine başvuran hastalar arasında önemli bir yer tutar. Serebrovasküler olayların epidemiyolojisini incelemeye en geçerli verilerden bir tanesi insidanstır. İnsidans belirli bir zaman periyodunda bir popülasyonda ortaya çıkan yeni inme olgularını ifade eder. İskemik inme insidansı ile ilgili sayısız çalışmalar yapılmıştır. İnsidans araştırılırken ideal kriterler belirlenmelidir. Malgrem (2) tarafından belirlenen kriterler sırayla şöyledir; inmenin tanımı iyi yapılmalı, popülasyonun tümü araştırılmalı, inmelerin kayıtları iyi tutulmalı, ilk atak olanlar seçilmeli ve yaşlara göre incelenmelidir.

Yapılan çalışmalarda yıllık inme insidansı: 55-64 yaş arası 1.7-3.6/1000 kişi, 65-74 yaş arası 4.9-8.9/1000 kişi, 75 yaş üzeri 13.5-17.9 /1000 kişidir (3, 4). Kadınlarda 55-64 yaş arası inme insidansı erkeklere oranla 2-3 kat artmaktadır. 85 yaşa doğru bu fark azalmaktadır (5). Tüm olguların %3-5'ini oluşturdukları için, 45 yaş öncesi inme insidansını tahmin etmek zordur. Nencini ve ark. (6) 15-45 yaş arası insidansını 10/100000 olarak bildirmişlerdir. Kış aylarında inmenin arttığı görülmektedir.

İnme prevalansı (belirli bir zamanda bir popülasyondaki olguların total sayısı), inmesi olan olguların insidansına ve yaşayabilen hastalara bağlıdır. Prevalans yaşla birlikte artmaktadır. Coğrafi faktörler prevalansı etkiler. Batı ülkelerinde inme prevalansı 8/1000, Japonya'da 20/1000'dir (4, 7). Ülkemizde ise bu konuda yapılmış sağlıklı bir çalışma yoktur (8). İnme tiplerinin oranlarının belirlenmesi oldukça zordur.

Çalışmamızda hemorajik inmeli hastalarda Isı Şok Proteini 70 (HSP 70), S100B ve Nöron Spesifik Enolaz (NSE) düzeylerinin değerlendirilmesini, bu parametrelerin hastalık prognozu, Glasgow Koma Skalası (GKS) ve NIH inme ölçeği (NIHSS) ile olan ilişkisini belirlemeyi amaçladık.

### 1.1. İnme Sınıflandırması

İnmeler nöroradyolojik, kardiyolojik, hematolojik ve biyokimyasal tetkikler göz önüne alınarak sınıflandırılır (9). Aşağıdaki Tabloda inme grupları sınıflandırılmıştır (Tablo 1).

**Tablo 1.** İnme gruplarının sınıflandırılması

---

<b>A. Arteriyel strok</b>
1. İskemik inme (%72)
1.1. Geçici iskemiler
1.1.1. Tekrarlayıcı iskemik ataklar ( 1- 24 saat arası)
1.1.2. Uzun tekrarlayıcı iskemik ataklar ( 1 gün -3 hafta arası)
1.2. İnfarkt
2. Hemorajik inme (%28)
<b>B. Venöz strok</b>
1- Yüzeysel kortikal ven trombozu
2- Sinüs trombozu
3- Derin ven trombozu

---

### **1.2. İskemik İnme**

Beyin dokusunun iskemik toleransı sınırlıdır. Beyni besleyen bütün damarlarda kan akımı kesildiği zaman dakikalar içinde iskemiye hassas bölgelerde kalıcı hasar meydana gelir, beyni besleyen damarlardan birinin tıkanması ile oluşan fokal iskemide ise kalıcı hasar saatler hatta günler içinde oluşur. Bunun nedeni tıkanan damarın beslediği sahada beyin kan akımının kollaterallerce kısmen sürdürülebilmesidir. Beyin kan akımı dakikada 60ml/100gr civarındadır. Bu değer 30 ml' ye kadar düşmesi serebral otonöregülasyon mekanizmalarının devreye girmesi sonucu herhangi bir nörolojik iskemik semptom oluşmaz. Bu değer 20-30 ml'ye düşmesi geçici iskemik ataklar, 20 ml'nin altına düşmesi ise iskemik infarkt ile sonuçlanır (10).

İnsan beyninde kan akımı kritik seviyenin altına düştüğünde doku nekrozu gelişir. Bu alan iskemik çekirdek olarak adlandırılır. İskemik çekirdeği çevreleyen bölgelerden periferik doğru gidildikçe artış gösteren ve kollateral damar sistemleri tarafından beslenen farklı kan akımı kuşakları mevcuttur. Stres altındaki bu alanlarda henüz infarkt meydana gelmemiştir. İskemik durum düzeltilmez ise bu bölgelerin zaman içerisinde nekroza gitme olasılığı vardır. Kan akımının azaldığı ancak kalıcı hasarın henüz oluşmadığı beyin bölgesine kurtarılabılır doku (penumbra) adı verilir ve bu doku günümüzde tedavi yaklaşımlarının temel hedefini oluşturur (9,10).

Beyin kan akımı normalin %20'sinden daha fazla azaldığı zaman beyin dokusundaki ATP hızla tükenir, anoksik depolarizasyon dalgaları ortaya çıkar ve hücre içi kalsiyum (Ca) miktarı artar. Ca proteaz, kinaz, endonükleaz ve fosfolipaz

gibi birçok katabolik enzimin aktivasyonuna neden olurken, mitokondriyumlarda şişme ve fonksiyon bozukluğuna da yol açarak hücrenin enerji kaynağını bozar. Ayrıca oluşan serbest oksijen radikalleri, nitrik oksit (NO) ve peroksinitrit’de çeşitli yollarla apoptotik ve nekrotik hücre ölümüne katkıda bulunur (9-11).

Serebral infarktlarda etyolojiye göre sınıflandırma, akut iskeminin tedavisi ve prognozunu yanı sıra, ikincil koruma açısından da çok önemlidir.

Banford ve arkadaşları (12) 1991 yılında klinik bulguları ön planda tutarak bir sınıflandırma yapmışlardır.

1. Total anterior sirkülasyon infarktları (TACI).
2. Parsiyel anterior sirkülasyon infarktları (PACI).
3. Posteriyor sirkülasyon infarktları (POCI).
4. Laküner infarktlar (LACI).

1993 yılında TOAST “Trial of Org in Acute Stroke Treatment” çalışmasında kullanılan sınıflandırmada ise, klinik bulguların yanı sıra etyolojiye de yer verilmiştir (9, 13).

- 1-Geniş arter ateroskerozu ( tromboz veya emboli).
- 2-Kardiyoembolizm.
- 3-Küçük damar oklüzyonu (lakün)
- 4-Diğer belirlenen nedenlere bağlı iskemik inme.
- 5-Nedeni belirlenemeyen iskemik inme.

### **1.2.1. Geniş Arter Ateroskleozu**

Tüm iskemik inmelerin %50’si geniş arter ateroskerozuna bağlıdır. Bu iskemi alt grubu, sıklıkla ekstrakraniyal ve daha nadir olmak üzere intrakraniyal damarlarda ve bunların bifurkasyon bölgelerinde oluşan aterom plaklarının rüptürü ve bunu takip eden tromboza bağlı olarak gelişir. Bu mekanizma, proksimal arterin %70-80 ve üzerindeki darlıklarda söz konusudur. Ayrıca aterotrombotik lezyondan kopan trombosit, kolesterol gibi bazı parçaların arterden artere embolizm mekanizması ile distal arterleri tıkanması mümkündür. Geniş arter ateroskerozuna bağlı inmelerde, özgeçmişte sıklıkla 15. dakika ile 1 saat arasında süren geçici iskemik ataklar ve intermittant kladikasyon bulunur. Karotis üfürümü ve distal nabızların alınmaması ayırıcı tanıda önemlidir. Nörolojik defisit olarak,

ekstremitelerde distal veya proksimal ağırlıklı kuvvet kayıpları ve özellikle distal embolizm vakalarında fokal kortikal bulgular ortaya çıkar (14).

İnmenin geniş arter aterosklerozuna bağlı olduğunu söyleyebilmek için bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT) ve kraniyal manyetik rezonans (MR) 'da, bir arter alanına uyan infarktüs çapının 1.5 cm'den büyük olması, Doppler ultrasonografi (USG) ve anjiyografide ise, semptomdan sorumlu damarda, %50'den fazla stenoz veya oklüzyon tespit edilmesi gereklidir. Bu tetkiklerin normal olduğu hastalarda geniş arter aterosklerozuna bağlı inme tanısı konulamaz.

### **1.2.2. Kardiyoembolizm**

Arteriyal oklüzyon sebebi kalpten kaynaklanan embolilerdir. İskemik inmelerin %20'sini oluştururlar (14). Emboliye yol açan kalp hastalıkları, orta riskli ve yüksek riskli olmak üzere alt gruplara ayrılmıştır. Kardiyoembolik inme tanısı orta riskli hastalıklarda, diğer inme nedenleri bulunmazsa konulabilir. Kardiyoembolik inmeler, bazen bilinç bozukluğunun eşlik ettiği, ani gelişen inmelerdir. Sıklıkla epileptik nöbetler, inmeye eşlik eder, bazı vakalarda ise ilerleyen saatlerde, nörolojik defisitlerde hızlı düzelmeler görülebilir. Bu vakalarda geniş arter aterosklerozu dışlanmalıdır. BT veya MR' da, geniş arter aterosklerozunda olduğu gibi, bir arter alanına uyan geniş kortikal enfarktler görülmekle birlikte, değişik vasküler alanlarda birden fazla lezyonun varlığı ayırıcı tanıda yol göstericidir (15).

### **1.2.3. Küçük Damar Oklüzyonu (laküner infarktler)**

İskemik inmelerin %25'ini oluşturur. Genellikle, hipertansiyon ve diyabeti olan yaşlı hastalarda ortaya çıkar (14). Küçük damar oklüzyon tanısı için, laküner infarktler özgül klinik sendromların varlığı (pür motor, pür sensoryal, sensorimotor inme ve ataksik hemiparezi) ile birlikte BT/MR 'da saptanan infarkt çapının 1.5 cm'den küçük olması gereklidir. Bu vakalarda %50'den fazla stenoza yol açan büyük damar hastalıkları veya emboliye yol açabilecek bir kalp hastalığı bulunmamalıdır.

### **1.2.4. Diğer Belirlenen Etyolojiler**

İskemik inmelerin %5'inden daha az oranında görülürler. Bu grupta santral sinir sisteminin primer ve sekonder vaskülitleri, konjenital damar hastalıkları, travma ve disseksiyon ile kan hastalıkları, CADASIL (serebral otozomal dominant arteriyopati subkortikal infarktler ve lökoensefalopati) ve serebral amiloid anjiyopati gibi küçük damar hastalıkları, mitokondriyal hastalıklar, yer alır (14).

Biyokimyasal, hematolojik, mikrobiyolojik, biyopsi ve anjiyografik testlerle tanı konur. Geniş arter ateroskleroza ve potansiyel kardiyembolizm ekarte edilmelidir.

### **1.2.5. Sebebi belirlenemeyen nedenler**

Bu grupta yeterli tetkik edilemeyen yada ayrıntılı tetkiklere rağmen etyolojisi bulunamayan serebral infarktlı vakalar yer alır. Bu grupta yapılan tetkiklerde birden fazla etyolojik neden bulunan vakalar da değerlendirilir (9).

### **1.3. İskemik inmede Risk Faktörleri**

İskemik inmeye neden olabilecek risk faktörlerinin saptanması koruyucu ve sağaltıcı hekimlik açısından büyük önem taşımaktadır. İskemik inmedeki azalan sırayla risk faktörleri aşağıdaki Tablo 2’de özetlenmiştir (16). İskemik inme risk faktörlerinin sınıflandırılması Tablo 3’de verilmiştir

**Tablo 2.** İskemik inmedeki risk faktörleri

<b>Risk faktörü</b>	<b>Sıklık veya Yüzde</b>
Hipertansiyon	%62.4
Kardiyopati	%59.4
Obesite	%50
Ateroskleroz	%41
Sigara	%41
Horlama	%30
Hiperlipidemi	%25
Diabet	%23
Yüksek hematokrit	%17.2

**Tablo 3.** İskemik inme risk faktörlerinin sınıflandırılması

---

**1-Değiştirilemeyen risk faktörleri**

- Yaş
- Cins
- Irk
- Aile öyküsü

**2-Değiştirilebilen risk faktörleri**

**Kesinleşmiş faktörler**

- Hipertansiyon
- Diabetes mellitus (DM), hiperinsülinemi ve glukoz toleransı
- Kalp hastalıkları
- Hiperlipidemi
- Sigara
- Asemptomatik karotis stenozu
- Orak hücreli anemi

**Kesinleşmemiş faktörler**

- Alkol kullanımı
- Obesite
- Beslenme alışkanlıkları
- Fiziksel inaktivite
- Hiperhomosisteinemi
- İlaç kullanım ve bağımlılığı
- Hormon tedavisi
- Hiperkoagülabilité
- Fibrinojen
- İnflamasyon
- Migren

---

**1.3.1. Değiştirilemeyen risk Faktörleri**

**1.3.1.1. Yaş**

İnme riski yaş ilerledikçe artmaktadır. Kadınlarda 55, erkeklerde ise 45 yaşın üzerinde olma önmeli risk faktörü olarak kabul edilmektedir (16).

**1.3.1.2. Cins**

Kadınlarda inme nedenli ölüm hızı daha yüksek olmakla birlikte erkeklerde daha fazla görülmektedir (16).

### **1.3.1.3. Irk**

Beyazlara göre zencilerde, Çinlilerde ve Japonlarda inme insidansı daha yüksektir (16).

### **1.3.1.4. Aile Öyküsü**

İskemik inme alt tiplerinin genetik komponentlerini araştıran bir çalışmaya göre aile öyküsü; küçük damar hastalığı ve büyük damar ateroskerozu için anlamlı bir risk faktörüdür. Nedeni belirlenemeyen ve kardiyembolik inme gruplarında ise böyle bir korelasyon gözlenmemiştir (17).

## **1.3.2. Değişirilebilir risk faktörleri**

### **1.3.2.1. Kesinleşmiş Risk Faktörleri**

#### **1.3.2.1.1. Hipertansiyon**

Toplumda prevalansı en yüksek olan, hem intraserebral hemoraji (İH) hem de serebral infarkt için en önemli risk faktörü hipertansiyondur. Koroner olay ve inme gelişme sıklığı arasında sistolik ve diyastolik kan basıncı yüksekliği ile güçlü bir ilişki bulunmaktadır. Hipertansiyon tedavisi ile inme gelişme riski ve koroner olayda belirgin bir düşme meydana gelmektedir. Hipertansiyon endotelin lipoproteinlere geçirgenliğini arttırarak ve endotel disfonksiyonu meydana getirerek ateroskleroz oluşumuna katkıda bulunmaktadır. Hipertansiyon büyük arterlerde tıkanma ve embolizmini kolaylaştırır, doğrudan obstruktif ateroskleroza neden olarak laküner infarkta yol açar. Bazı çalışmalarda, iskemik inme olgularında %75 oranında hipertansiyon bulunduğu belirtilmiştir (18).

İnme riski kan basıncı yüksekliği ile doğru orantılıdır. Framingham çalışmasında iskemik kalp hastalığının, kan basıncı >160/95 mmHg olan 45- 62 yaş arası erkeklerde, normotansiflere oranla arttığını saptamıştır. Sistolik / diyastolik kombine hipertansiyon ve izole diyastolik hipertansiyon kontrolünün inme insidansını azalttığına dair veriler mevcuttur (19).

#### **1.3.2.1.2. Diabetes mellitus , hiperinsülinemi ve glukoz toleransı**

Diabetin iskemik inme riskini çeşitli çalışmalarda 2-6 kat arttırdığı gösterilmiştir. The Diabetes Control and Complication Trial Research Group ve UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) çalışmalarında uzun süre sıkı kan şekeri kontrolü ile izlenen hastalarda inme riskinde bir düşme görülmemiştir ancak mikrovasküler komplikasyonlarında azalma gözlenmiştir. Diyabetli hastaların

yaklaşık %40-60 ‘ında birlikte bulunan hipertansiyon tedavisi inme riskini %44 azaltmaktadır (20).

Plazma insülin düzeyi diyabetli hastalarda insülin direncinden dolayı artmıştır. Ateroskleroz için insülin düzeyinin artması önemli bir risk faktörüdür.

### 1.3.2.1.3. Kalp Hastalıkları

İskemik inme için değişik birçok kalp hastalığının risk faktörü olduğu belirtilmiştir. Tüm iskemik inme nedenlerinin %15-20’sini kardiyembolik inmeler içerir. Bu oran genç hastalarda %35 ‘lere kadar çıkmaktadır. Trial of Org in Acute Stroke Treatment (TOAST) çalışmasının araştırmacıları kalp hastalıklarını yüksek ve düşük riskli gruplar olarak tanımlamışlardır (13). Tablo 4’te kalp hastalıkları risk sınıflandırılması verilmiştir.

**Tablo 4.** Kalp hastalıkları risk sınıflandırılması

<b>Yüksek Riskli Durumlar</b>	<b>Düşük Riskli Durumlar</b>
Mekanik protez kapak	Myokard Enfarktüsü (<6 ay)
Valvüler AF	Sol Ventriküler Anevrizma
Non- Valvüler AF	Sol Ventriküler Hipokinezi
Myokard Enfarktüsü (<4 hafta)	Mitral Stenoz
Sol Ventriküler Akinezi	Mitral Anulus Kalsifikasyonu
Enfektif Endokardit	Biyoprotez Kapak
Hasta Sinüs Sendromu	“Lone AF”
Dilate Kardiyomyopati	Konjestif Kalp Yetmezliği
Sol Ventriküler Trombüs	Atriyal Septal Defekt
Sol Atriyal Trombüs	Atriyal Septal Anevrizma
Sol Atriyal Miksoma	Patent Foramen Ovale
	Mitral Valv Proplapsusu
	Atriyal Flatter

### 1.3.2.1.3.1. Atriyal Fibrilasyon

İskemik inmelerin %6-24’ünün Atrial Fibrilasyon’lu (AF) hastalarda görüldüğü, romatizmal kalp hastalığının eşlik ettiği valvüler AF’nin inme insidansını 17 kat arttırdığı, kardiyovasküler veya tirotoksikoz gibi sistemik hastalıklarla birlikte görülen nonvalvüler AF’nin ise inme insidansını 5 kat arttırdığı ileri sürülmektedir (9, 21, 22).

#### **1.3.2.1.3.2. Protez Kalp Kapağı**

Protez kalp kapakları biyoprotez ve mekanik kapaklar olmak üzere iki tiptedir. Ömür boyu antikoagölan tedavi mekanik kapaklarda gerekmektedir. Antikoagölan tedavi kullanan mekanik kalp kapağı olan olgularda %45 oranında trombo-embolizm gelişebilir. Tromboemboli riski biyoprotez kapaklarda düşüktür (%1-2) (21, 22).

#### **1.3.2.1.3.3. Myokard Enfarktüsü**

Embolik inme gelişme riski myokard enfarktüsü (MI) geçiren olgularda ilk 4 haftada %3 bulunmuştur. Trombus en sık ilk 24 saat içinde gelişir. İnmeye geniş anteriyor MI'leri daha sık olarak neden olurlar. Anevrizma içinde oluşan trombus, akinetik sol ventriküler segment emboliye yol açar (21, 22).

#### **1.3.2.1.3.4. Enfektif Endokardit**

Nörolojik komplikasyonlar enfektif endokarditli hastaların %20-40'ında gelişir. İskemik inmeler bu komplikasyonların 2/3'sini oluşturur. Protez kapaklar veya ana kapak üzerinde bulunan fibrin, trombosit, eritrosit ve inflamatuvar hücrelerden oluşan vejetasyonların embolisi sonucu nörolojik komplikasyonlar gelişir (21).

#### **1.3.2.1.3.5. Kardiyomyopati**

Kardiyomyopatiler restriktif, hipertrofik ve dilate olmak üzere 3 tiptedir. Dilate kardiyomyopatilerde mural trombus oluşumu ve emboli riski en fazla görülür. Trombus oluşumuna yol açan en önemli faktörler ventriküler kasılmanın azalarak ejeksiyon fraksiyonunun düşmesi, endokard yüzeyinin tutulması, trombosit ve koagölasyon sisteminin aktive olmasıdır (21).

#### **1.3.2.1.4. Hiperlipidemi**

Aterosklerotik damar hastalığı ile serum kolesterol düzeyleri arasında kuvvetli bir ilişki olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Arteriyosklerotik plaklar, kandaki lipoproteinlerden meydana gelen kolesterol ve kolesterol esterlerinden zengindir. Düşük Yoğunluklu Lipoprotein (LDL) Kolesterolde en zengin lipoproteindir. Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein'den (VLDL) zengin hipertrigliseritemide risk artmaktadır. Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein (HDL) ile risk ters orantılıdır. Statinlerle yapılan çalışmalarda iskemik inme riskinin %32-50 arasında azaldığı gösterilmiştir (21).

#### **1.3.2.1.5. Sigara**

Koroner kalp hastalığı günde 20 veya daha fazla sigara içenlerde içmeyenlere göre 2-3 kat fazla olduğu gösterilmiştir. Sigaranın hematokriti yükselttiği, kan fibrinojen düzeyini, trombosit agregasyonunu ve kan viskozitesini arttırdığı gösterilmiştir (23, 24).

#### **1.3.2.1.6. Asemptomatik Karotis Stenozu**

İnme için karotis üfürümü bir risk faktörü olmaktadır. Popülasyonda % 50'den fazla asemptomatik karotis stenozunun %4-5 oranında görülmektedir. Bu olgularda inme riskinin %1-2 olduğu ve inme riskinin stenozun artmasıyla yükseldiği ileri sürülmektedir (9).

#### **1.3.2.1.7. Orak Hücreli Anemi**

İnme prevelansı otozomal dominant geçişli nadir bir hastalık olan orak hücreli anemi vakalarında %11 olarak bulunmuştur (9).

### **1.3.2.2. Kesinleşmemiş Risk Faktörleri**

#### **1.3.2.2.1. Alkol kullanımı**

Günde iki kadehe kadar alkol tüketimi HDL kolesterol artışına ve trombosit agregasyonunda azalmaya neden olur. Fibrinojen azalması gibi mekanizmalarla iskemik inme riskini azalttığı gösterilmiştir. Yüksek miktarda alkol tüketiminin ise hipertansiyon, kardiyak aritmiler ve hiperkoagülabilitede artışa yol açarak inme riskini arttırdığı ileri sürülmektedir (25).

#### **1.3.2.2.2. Obesite**

Erkeklerde sık görülen iskemik inme için bağımsız risk faktörü olarak abdominal obesite ve vucut kitle indeksinin  $30\text{kg}/\text{m}^2$  üzerinde olması gösterilmiştir. Obesite ile birlikte hiperlipidemi, hipertansiyon ve hipergliseminin varlığı inme riskini artırır. Optimal kilonun 35-64 yaş grubu erkeklerde ve 65-94 yaş grubu kadınlarda %30'un üzerinde olması, inme riskini arttırmaktadır. Obesite tipinde, özellikle santral obesite ve abdominal yağ birikiminin önemli bir risk faktörü olduğu son çalışmalarda belirtilmiştir (9).

#### **1.3.2.2.3. Fiziksel inaktivite**

Düzenli fizik aktivite kardiyovasküler olay sıklığını azaltmaktadır. Bu yararı sağlayabilmek için fizik aktivitenin en az 30 dakika her gün yapılması gereklidir (26).

#### **1.3.2.2.4. Hiperhomosisteinemi**

Tromboembolik ve aterosklerotik hastalıklar için hiperhomosisteineminin yaygın, bağımsız ve modifiye edilebilir bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (27-29).

#### **1.3.2.2.5. İlaç kullanımı ve bağımlılığı**

Her tipte inme madde kullanımına bağlı olarak görülebilmektedir. Psikostimülan ilaçlar ve amfetamin vaskülite yol açarak inmeye neden olurlar. Kokain daha çok hemorajiye sebep olsada iskemiye de yol açarak kognitif bozulma ve beyin atrofisine neden olabilmektedir (30).

#### **1.3.2.2.6. Hormon tedavisi**

Oral kontraseptifler tromboze olan eğilimi içerdiği östrojen miktarı ile trombositler ve koagülasyon faktörlerini etkileyerek arttırmırlar. Özellikle 50 mikrogramdan fazla östradiol içeren ilaçların düşük östradiollü kombine preparatlara oranla riski daha çok arttırdığı söylenmiştir. İlacın bırakılması ile inme riskinin azalacağı bildirilmektedir. Framingham çalışmasında hormon replasman tedavisi alan kadınlarda aterotrombotik inme riski 2.6 olarak bulunmuştur. Daha sonra yapılan çalışmalar bunu doğrulamamıştır (31).

#### **1.3.2.2.7. Hiperkoagülabilité**

Hiperkoagülabilitéye yol açan trombofililer (protein C, ATIII, Protein S eksikliği, APC rezistansı ve faktörV Leiden mutasyonu) öncelikle venöz trombozlarla yol açmaktadırlar. Bunlar aynı zamanda iskemik inmelere de neden olabilirler. Dolaşan lupus antikoagülanları, pozitif antikardiyolipin ve artmış trombosit agregasyonu (Von Willebrand faktör, faktör VIII yüksekliği, fibrin D-dimer) inme için risk faktörü olduğuna ilişkin çalışmalar vardır (32).

#### **1.3.2.2.8. Fibrinojen**

İskemik inme için plazma fibrinojen düzeyi ile kan viskozitesindeki artış ve hematokrit ile hemoglobin konsantrasyonlarındaki artış risk belirteçleri olabilir (9). Serebral infarkt gelişimi açısından plazma fibrinojen düzeyinin yükselmesi bağımsız bir risk faktörüdür. Kan viskozitesindeki artış ile trombosit agregasyonu hızlanır ve serebral iskemi meydana gelir (16).

#### **1.3.2.2.9. İnflamasyon**

Aterosklerozlu bölgede intraselüler adezyon moleküllerinin endotel tarafından eksprese edilmesi, arterektomi preparatlarında makrofajların ve aktive T

lenfositleri bulunması, akut inflamatuvar cevabın semptomların ortaya çıkışını kolaylaştırdığını düşündürmektedir. Chlamidya pneumoniae isimli bakterinin aterosklerotik karotis plaklarında bulunması plak destabilizasyonunda enfeksiyonun rolünü göstermektedir. Akut faz reaktanı olan C-reaktif protein (CRP) ve serum amiloid A iskemik inme geçirenlerde yüksek olarak bulunmaktadır. Ayrıca “Womans’ Health” çalışmasında, kardiyovasküler olaylar ile yüksek CRP düzeyi arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. “CARE” ve “Physicians’ Health” çalışmalarında da, inme riskini pravastatin ve aspirinin CRP’ yi düşürerek azalttığına ilişkin veriler elde edilmiştir. Bu bulgular, enfeksiyonun, aterosklerozu hızlandırdığını veya uygun bir çevre hazırladığını desteklemektedir (33).

#### **1.3.2.2.10. Migren**

Migrenle birlikte inmenin görüldüğü antifosfolipid sendromu ve CADASIL gibi oldukça nadir hastalıklar dışında, migrenin iskemik inme için risk faktörü olup olmadığına ilişkin yapılan çalışmalardan biri olan “Physicians Health Study” başlıklı çalışmada, iskemik inmede migrenin risk faktörü olduğu (OR 2-3.8) ve aurasız migrenlilere oranla auralı migrenlilerde bu oranın daha yüksek bulunduğu tespit edilmiştir. İlerleyen yaşla birlikte bu riskler düşmektedir (9).

#### **1.4. Hemorajik İnme**

İntraserebral hemoraji venöz veya arteriyel kanın, ani olarak beyin dokusu içine geçişi ile ortaya çıkan klinik tablodur. Daha ölümcül olduğu bilinen serebral hemoraji tüm inmeler içinde iskemik inmelerden daha az görülür. Ölüm oranı %25-60 arasında değişmekle birlikte hematomun kitlesi, yaygınlığı, lokalizasyonu ve damar dışına çıkan kan miktarı ile yakından ilişkilidir (34, 35).

##### **1.4.1. Etyoloji**

İntraserebral Hemoraji oluşumuna yol açan nedenler 3 ana kategoriye ayrılarak incelenebilir. Aşağıdaki Tablo 5 ‘te intraserebral hemoraji oluşumuna yol açan nedenler ayrıntılı olarak verilmiştir

**Tablo 5.** İntraserebral Hemoraji oluşumuna yol açan nedenler

---

**1-Anatomik Faktörler:**

Serebral kan damarlarının malformasyonları veya değişiklikleri  
Küçük damarların lipohyalinozisi veya mikroanevrizması  
Serebral arteriyovenöz malformasyon (AVM)  
Amiloid anjiyopati  
Sakküler anevrizmalar  
İntrakraniyal venöz trombozlar  
Mikroanjiomlar  
Dural arteriyovenöz malformasyon (AVM)  
Septik arteritis ve mikotik anevrizmalar  
Moya-moya sendromu  
Arteryal disseksiyonlar  
Karotiko-kavernöz fistüller

---

**2-Hemodinamik faktörler:**

Arteryal hipertansiyon  
Migren

---

**3- Hemostatik faktörler:**

Antikoagülan veya antitrombosit ilaç kullanımı  
Trombolitik tedavi  
Hemofili  
Lösemi ve trombositopeni

---

**4- Diğer faktörler:**

İntraserebral tümörler  
Alkol  
Amfetamin kullanımı  
Kokain ve diğer semptomimetik ilaçlar  
Vaskülit

---

Vasküler sistem anomalileri hemorajik nedenlerin en geniş bölümünü oluşturur. Santral Sinir Sistemi (SSS) vasküler malformasyonları: Arteriyovenöz malformasyon (AVM), kapiller telenjiyektazi, kavernöz malformasyonlar ve venöz malformasyonlardır. 40 yaş altında en sık vasküler anomaliye bağlı kanamaların nedeni AVM ve anevrizma, 40-70 yaş arasında küçük perforan arterlerin (özellikle Charcot'un kanayan arteri olarak tanımlanan lentikülostriyatların) mikroanjiyomların rüptürü, 70 yaş üstünde ise amiloid anjiyopatilerdir (36).

İntraserebral hemoraji nedenlerinin başında normotansif gençlerde görülen AVM gelmektedir. AVM'lerden dolayı oluşan kanamalar çoğunlukla beyaz cevher içinde olur (lobar). Sisternal hemoraji anevrizmaya bağlı hematomların tipik lokalizasyonlarıdır. Frontal lobun lateral veya paramediyal bölümünde Anterior Serebral Arter (ASA) anevrizma kanamaları, temporal lobun mediyal kısmında posteriyor komünikan arter anevrizma kanamaları, bazal gangliya ve özellikle caudat nükleus başında ise İntraserebral Arter (İSA) anevrizma kanamaları görülür.

İntraserebral hemoraji İnfektif endokardit vakalarının yaklaşık %5'inde görülür. Bazal gangliyalarda Moya-moya hastalığında en sık kanama bölgesidir. Moya-moya hastalığının en sık görülen kanamalar İntraserebral Hemoraji, Subaraknoid Hemoraji (SAK) ve nadiren de ventriküler hemorajilerdir (37, 38).

İntraserebral hemorajinin indirek nedeni migren olabilir. Migren atağını AVM tetikleyebilir ve uzun yıllar tek şikayet migren tipi ağrılar olabilir (39, 40).

Antikoagülan tedavi alan hastalarda İH görülme riski antikoagülasyonun şiddeti ile artar. Özellikle INR değerinin 5 ve üstünde olması risk oluşturur. Bu kanamaların özellikleri, geniş hematom volümü ve hematom kitlesi içindeki kan-sıvı görünümü ve hızlı ilerleyen klinik bozulmadır (39, 40).

Fatal kanama görülme olasılığı trombolitik tedaviden sonraki 3 gün içinde %60-80' dir.

İntraserebral hemorajilerin yaklaşık %5'i intraserebral bir tümör içine kanama ile ortaya çıkabilir. İlk görünüm tümör vakalarının yaklaşık %50'sinde kanamadır. İlk sıklıkta metastazlar (bronkojenik karsinoma, böbrek karsinomu, melanoma, koryokarsinoma kökenli), daha az sıklıkta gliomlar (hipofiz tümörleri, glioblastoma multiforme, medullablastoma) görülür.

Alkole bağlı intraserebral hemorajiler daha çok karaciğer hasarı gelişmiş, trombositleri düşük ve pıhtılaşma mekanizması bozuk alkoliklerde siktir.

Amfetamin, metamfetamin alımı ve kokain arteriyel hipertansiyonu tetikleyerek İH'ye yol açabilir (41).

Serebral amiloid anjiyopatiye bağlı İH'ler ise 65 yaşın üstünde, normotansif bireylerde görülen, vasküler malformasyonu olmayan tekrarlayan kanamalar ve lobar hematom şeklinde kendini gösterir. Patolojisi leptomeninkslerde, subkortikal beyaz cevherde ve serebral kortekste bulunan orta, küçük çaptaki arterlerin kas

tabakalarındaki amiloid beta protein birikimleridir. En sık etkilenen yerler, parietal, oksipital ve frontal loblardır. Genellikle gri cevher ve beyaz cevher arası bölgede multipl kanamalar olarak görülür (41).

Hipertansiyon sonucu oluşan arteriyel duvarın yaralanması ve rüptürü hipertansiyonda kanama nedenidir. Uzun süreli kan basıncı artışı penetran arter duvarında lipid ve hyalin materyalinin birikmesine (lipohiyolinosis) ve fazla sayıda mikroanevrizmal oluşumlara (Charcot-Bouchard anevrizmaları) yol açabilir. Bunların çapları 500-700 mikrometre arasında değişmekte olup, çoğu serebellum, bazal gangliya ve beyin sapı gibi beynin derin bölgelerinde yerleşir (41). İntraserebral hemorajilerin lokalizasyon sıklıkları Tablo 6'da verilmiştir.

**Tablo 6.** İntraserebral hemorajilerin lokalizasyon sıklıkları

Lokalizasyon	Sıklık
Putaminal	%40
Lobar	%22
Talamik	%15
Serebellum	%8
Pons	%8
Cauda	%7

#### 1.4.2. İntraserebral kanama

İntraserebral kanama (İSK), klinik olarak serebral infarktten ayrılamayabilir. Sıklıkla nörolojik defisitlerden önce mide bulantısı, kusma ve başağrısı olur. Bu hastaların durumu entübasyon gerektirecek derecede bozulabilir. Tablo 7'de İSK'lı hastaların nörolojik şikayetleri özetlenmektedir (42). Hipertansif İSK'lı hastalarda genellikle kanama artan sıklıkla serebellum, pons, talamus, putamene lokalizedir. Amiloid anjiopatiler lobar hemorajileri düşündürür ve iyi prognozla ilişkilidir (43).

**Tablo 7.** İntraserebral kanamalı hastaların nörolojik şikâyetleri

---

<b>Bulantı kusma</b>
<b>Başağrısı</b>
Ani, uykudan uyandıracak kadar şiddetli olabilir.
Pozisyonla, öksürmek, aksırmak, merdiven çıkmak şiddetini artırabilir.
<b>Bilinç değişikliği</b>
Apati, letarji, stupor
Koma
<b>Görme değişiklikleri</b>
Çift görme
Görme keskinliğinin kaybı veya azalması
Pupil çap farklılıkları
Göz hareketlerinde değişiklikler
Göz kapağında düşme
<b>Duyu değişikliği</b>
Duyu azalması
Anormal duyu hissi
Fasiyel paralizi
<b>Yutma gücüğü, anormal tat duyusu</b>
<b>Konuşma, yazma ve okuma gücüğü</b>
<b>Motor değişiklikler</b>
Vücudun bir parçasında güçsüzlük
İnce motor hareketlerde kayıp
El tremoru
<b>Denge kaybı</b>
<b>Nöbet</b>
<b>Koordinasyon kaybı</b>
<b>Terleme değişiklikleri</b>

---

İntraserebral kanama sıklıkla öldürücü bir hastalık olarak görülmüştür. BT'nin kullanımıyla birlikte daha küçük boyuttaki hemorajilerin de tanınabilmesi imkânı İSK'nın sanıldığı kadar fatal olmadığı gerçeğini ortaya koymuştur. İSK tanısı için laboratuvar yöntemleri arasında BT en değerli tanı aracıdır. Daha küçük hemorajilerde ise BT'nin güvenilirliği daha azdır. Manyetik Rezonans Görüntüleme daha elverişlidir (44).

### **1.4.3. Serebellar hemoraji**

Ani başlangıçlı kusma, trunkal ataksi, baş dönmesi ve yürüme yetersizliği gösteren hasta serebellar infarkt veya hemoraji açısından değerlendirilmelidir. Bu bulgular artan stupor ve sürekli bakış palsileri ile ilişkili olabilir (42). Bu hastalarda hematom evakuasyonu ve/veya cerrahi dekompresyon hızlıca başlatılmazsa hasta hızlıca koma ve herniasyona ilerleyebilir. Uygun cerrahi tedavi ile prognoz iyidir.

Serebellar inme hemorajik inmeler içinde, SAK ve İSK'ya göre daha az karşılaşılan bir klinik durumdur. Bir hasta ani başlangıçlı kusma, belirgin ataksi, baş dönmesi ve yürüme zorluğu şikâyetleriyle acile başvurmuşsa serebellar infarkt veya hemoraji mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır. Uygun cerrahi müdahale yapılmazsa hızlıca koma ve herniasyona ilerleme görülebilir (45, 46).

### **1.4.4. Subaraknoid kanama**

Serebrovasküler hastalıkların %5-7'lik bir bölümünü oluşturan subaraknoid kanama mortalite ve morbidite potansiyelinin yüksekliği nedeniyle her zaman göz önünde bulundurulması gereken bir hastalıktır. SAK olgularında hayatta kalanların yaklaşık yarısı kalıcı özürnlük göstermekte yaklaşık %40'ı da kaybedilmektedir (47). SAK tanısı almış hastaların çoğunda sakküler anevrizma rüptürü etyolojik nedendir (48).

Subaraknoid kanama sıklıkla, anevrizmanın yeriyle ilişkili olabilen fokal bulgular verir. 40 yaş altı erkeklerde SAK insidansı yüksek iken daha çok kadınlarda ortaya çıkar. Hastalar tipik olarak şiddetli ense ağrısı ve oksipital ağrı ile prezente olmaktadır. Prezantasyon genellikle anidir. Yüksek kan basıncıyla ilişkili aktiviteler ile ortaya çıkabilir. Örneğin cinsel münasebet, defekasyon veya öksürme gibi. Bazen ağrı, ense lokalizasyonlu olabilir. Bu da klinisyeni yanıltıcı olarak kas-iskelet kaynaklı etyolojilere sevkeder. Sıklıkla başağrısı başlangıcıyla birlikte kusma olur. Tablo 8'de, SAK'da görülen nörolojik semptom ve bulgular verilmiştir (47).

Subaraknoid Kanamada anevrizma bölgesiyle fokal bulgular uyum göstermektedir. Başağrısı ile beraber sıklıkla kusma olur ve bilinç düzeyi de düşme eğilimindedir (43).

**Tablo 8.** Subaraknoid Kanamada Görülen Nörolojik Semptom ve Bulgular

Semptom ve Bulgu	Sıklık (%)
Baş ağrısı	95
Ense sertliği	85
Konfüzyon	48
Bulanti, kusma	45
Mental değişiklik	43
Fokal motor bulgu	29
Subhyaloid kanama	20
Nöbet	10
Koma	14
Kranial sinir paralizi	13
Papil ödemi	13
Görme alan defisiti	9

Beyin Tomografisi, subaraknoid alandaki, beyindeki ve ventriküler sistemdeki kanı %90'dan fazla olguda saptamaktadır (44). BT'nin duyarlılığı SAK için ilk 24 saatte %95'tir. Duyarlılık günler geçtikçe giderek düşer ve bir hafta sonunda %50 olur. BT'de kanama alanlarının görülmediği olgularda SAK şüphesi varsa dışlamak için lumbal ponksiyon (LP) yapılması zorunludur. Tanısı BT ya da LP ile konulmuş SAK olgularında serebral anjiyografi yapılır. Serebral anjiyografinin rüptüre anevrizmayı ortaya koyma duyarlılığı %85'tir (47).

Venöz retinal hemorajiler tanı için önemli bir ipucudur. Subhyaloid hemoraji olarak adlandırılır ve anevrizmal SAK'lı hastaların %25 kadarında görülebilir (49). Tablo 9'da Dünya Nörolojik Cerrahi Federasyonu SAK'ın mortalitesinin belirlenmesinde ve cerrahi karar vermede kullandığı skalayı açıklamıştır (50).

Subaraknoid kanamada prognoz tahmini ve cerrahi girişime karar vermede rol oynayan bilinç değerlendirmesi genellikle Tablo 10'da özetlenen Botterel-Hunt-Hess skalasına ve Tablo 11'de açıklanan Glasgow Koma Skalasına göre yapılmaktadır (51).

**Tablo 9.** Dünya Nörolojik Cerrahi Federasyonu SAK Derecelendirme Skalası

Derece	Glasgow Koma Skoru	Motor defisit
I	15	Yok
II	13 veya 14	Yok
III	13 veya 14	Var
IV	7-12	Var veya Yok
V	3-6	Var veya Yok

**Tablo 10.** Botterel-Hunt-Hess Skalası

Derece	Tanım
1	Aseptomatik ya da hafif baş ağrısı, ense sertliği
2	Orta-şiddetli baş ağrısı ve ense sertliği
3	Uyuklama, konfüzyon ve hafif nörolojik bulgu
4	Stupor, yüzeysel koma, hafif deserebrasyon ve vejetatif bozukluklar
5	Stupor, yüzeysel koma, hafif deserebrasyon ve vejetatif bozukluklar

**Tablo 11.** Glasgow Koma Skoru

Göz Açma – Skor	Motor Yanıt - Skor	Verbal Yanıt - Skor
E1- YOK	M1- Yok	V1-Yok
E2 - Ağrılı uyarılara yanıt var	M2-Ağrılı uyarana kolda extensör yanıt	V2-Anlamsız sesler çıkarma
E3 - Sesli uyarılara yanıt var	M3-Ağrılı uyarana kolda fleksör yanıt	V3- Uygunsuz verbal yanıt
E4 - Spontan açık ve göz kırpması	M4-Ağrılı uyarana kolu çekerek yanıt	V4- Konfüzyon
	M5-Ağrılı uyarana elle uzaklaştırma çabası	V5- Normal
	M6-Verbal emirleri yerine getirme	

#### 1.4.5. Prognoz

İntraserebral Hemorajide prognoz; hematoma volümüne, yaygınlığına ve gelişim hızına bağlıdır. Tablo 12’de Prognozu kötü etkileyen faktörler sıralanmıştır (9).

**Tablo 12.** Prognozu kötü etkileyen faktörler

1. Hipertansif, kardiyolojik sorunları olan yaşlı hastalar
2. Uygunsuz ADH gelişimi
3. Hipertermi (>37.5) ve lökositoz (>15.000)
4. Yüksek osmolarite
5. 250 mg'ın üstü fibrinojen
6. TCD'de erken ve şiddetli vasospazm saptanması
7. >180 mg/dl glukoz
8. Serebral vasküler anomali
9. Glaskow koma skalasının 11'den az olması
10. Alkolizm öyküsü
11. İntraventriküler geçişli hematoma
12. >15 cm<sup>3</sup> hemisferik, >1 cm<sup>3</sup> beyin sapı ve >5cm<sup>3</sup> serebellum hematomları
13. Obstrüktif hidrosefali varlığı
14. Orta hat şifti
15. Subaraknoid geçiş
16. Şiddetli bulantı ve kusma

### **1.5. Nöron Spesifik Enolaz**

Enolaz glikolitik enzim 2-fosfo-D-Glisarat hidrolazın bir izomeridir (52). Glikolitik bir enzim olan Enolaz, 2- fosfogliserati fosfoenol pruvata çevirir. Üç immünolojik subünitesi bulunur ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ). Glial hücreler için spesifik olan formu  $\alpha\alpha$ 'dır. Deneysel çalışmalarda, iskemik ve travmatik beyin hasarından sonra Beyin omurilik sıvısında (BOS) önemli oranda artışlar gösterdiği bildirilmiştir. Klinik çalışmalarda BOS'taki NSE düzeylerinde; SSS'ni ilgilendiren pek çok durumda ( Alzheimer hastalığı, epileptik nöbetler, multipl skleroz, inme, kafa travması) benzer şekilde artışlar saptanmıştır (53).

Glikolitik yolakta 11 farklı enzim bulunmaktadır. Her biri ayrı genler tarafından kodlanır. Bazı enzimlerin çok sayıda dokuya spesifik izoenzimleri bulunmaktadır. Hipoksi durumunda endotel ve kas hücrelerinde glikolitik enzimlerin transkripsiyon hızları koordineli olarak indüklenir (54).

#### **1.5.1. NSE'nin yapısı ve özellikleri**

Moore ve ark. (55) iki asidik protein olan 14-3-2 ve S-100 proteini izole etmiştir. Daha sonraki yıllarda 14-3-2 proteinin fonksiyonel, yapısal ve immünolojik kriterlere göre NSE ile aynı olduğu gösterilmiştir (56, 57). Enolazın  $\alpha\alpha$  izoenzimi gliyal hücrelerde saptandığından non-nöronal enolaz (NNE) şeklinde isimlendirilmiştir. En az asidik form NNE, en asidik form NSE şeklinde gösterilmiştir (58).

Enolaz  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  alt birimlerinden oluşur.  $\alpha\alpha$ ,  $\beta\beta$ ,  $\gamma\gamma$ ,  $\alpha\beta$ ,  $\alpha\gamma$  şeklinde beş dimerik izoenzim ayırt edilmiş,  $\beta\gamma$  izoenzimi ayırt edilememiştir (59-61).

Magnezyum varlığında NSE ve NNE 2 fosfoglisereta yüksek affinite göstermektedir. NSE klorür, ısı ve üreye belirgin direnç gösterirken. NNE klorür, üre ve ısıya oldukça hassastır. 0,5 M NaCl içinde 15 dakikada NNE tamamen inaktive olurken, NSE inaktivasyonu için 3 saat kadar süre gerekmektedir. 3 M üre konsantrasyonunda NNE 10 dakikada inaktive olurken, NSE inaktivasyonu için daha yüksek üre konsantrasyonu gerekmektedir (59, 62).

### 1.5.2. NSE'nin saptandığı dokular

$\alpha$  izoenzimi dokularda en yaygın olarak bulunmaktadır. Karaciğer enolazı  $\beta\beta$  kas enolazı  $\alpha\alpha$ , dimerlerinden oluşur. NSE  $\alpha$  ve  $\gamma$  dimerlerinden oluşur. Beyinde  $\alpha\alpha$ ,  $\alpha\gamma$ ,  $\gamma\gamma$  dimerleri bulunmakla birlikte en fazla bulunan  $\alpha\alpha$  dimeridir (59-63).

Nöron spesifik enolaz periferik santral nöroendokrin hücrelerde ve nöronların sitoplazmasında lokalizedir (60). İnsan ve Sıçan dokularındaki NSE'nin dağılımı Tablo 13'te verilmiştir (64). Beyin dokusunda önemli miktarda bulunan NSE'nin dağılımı ise Tablo 14'te gösterilmektedir.

**Tablo 13.** NSE'nin insan ve sıçan dokularındaki miktarları

Doku	Sıçan (ng/NSE/mg protein)	İnsan (ng/NSE/mg protein)	İmmünohistokimyasal NSE lokalizasyonu
Beyin	12,500	14,000	Nöronlar ve nöroendokrin hücreler
Pineal bez	2,650	8,060	Pinealositler
Adrenal bez	250	-	-
Medulla	-	940	Kromaffin hücreleri
Korteks	-	100	Saptanmamış
Troid bezi	150	250	Saptanmamış
Karaciğer	4	3	Saptanmamış
Kas	9	-	Saptanmamış

Kas ve karaciğerdeki çok düşük NSE düzeyleri periferik sinirlerin katkıda bulunduğu NSE düzeylerini göstermektedir. NSE nonnöronal dokularda da bulunabilmektedir. Henle kulpunun epitel hücreleri, böbrekte makula densa

hücreleri, akciğerlerde bronş epitel hücreleri, kalpte iletim sistemi ve tip 2 pnömositlerde saptanmıştır (64, 65).

**Tablo 14.** NSE ve NNE'nin beyin dokularındaki dağılımı

	NSE	NNE
<b>Glial Hücreler</b>		
Astrositler	-	+
Oligodendrositler	-	+
Radyal glial hücreler	-	++
Ependimal hücreler	-	+
<b>Nöronlar</b>		
Satellit sepet hücreleri	++	+
Purkinje hücreleri	+++	-
Golgi tip 2 hücreleri	+++	-
Granüllü hücreler	++	-
Derin serebellar nöronlar	++++	-
<b>Hipokampus</b>		
Non-Piramidal nöronlar	++++	-
CA 3 piramidal nöronlar	+++	-
Dentat granüllü nöronlar	++	-
CA 1 ve 2 nöronlar	+	-
<b>Korteks</b>		
Non piramidal nöronlar	++++	-
Yüzeysel piramidal hücreler	++	+
Derin piramidal hücreler	+++	-
<b>Subkortikal nükleuslar</b>		
Kompakt nöronlar	+	-
Retiküler nöronlar	++++	-
Striatal nöronlar	+	-
Pallidal nöronlar	++++	-

### 1.5.3. NSE Analizi

Nöron spesifik enolaz serumda immüno radyometrik ve ELİSA yöntemlerle ölçülebilmektedir. NSE düzeyini hiperbilirubinemi ve hiperlipidemi etkilemektedir. Eritrositlerde  $\alpha\gamma$  izoformu bol olduğundan hemolizin plazmada NSE değerlerini belirgin olarak arttırdığı gösterilmiştir (66-68).

### 1.5.4. NSE ve S-100'ün incelendiği hastalıklar

Nöron spesifik enolaz ve S-100 proteinin salınım şekilleri kompleks nörogial etkileşimleri göstermektedir (69).

Nörolojik belirti ve semptomların gelişmediği hastalarda NSE ve S-100 proteinin geçici salınımı serebral hasardan ziyade kompleman aktivasyonu ve mikroemboli sonucu kan beyin bariyerinin artan geçirgenliği ile birlikte olabilmektedir.

### **1.6. Protein S-100B**

1965'te Moore (55) sığır beyninden sinir sistemine spesifik olduğunu düşündüğü proteini izole etmiş ve bu fraksiyon nötral pH'ta satüre amonyum sülfata %100 çözüldüğünden S100 olarak isimlendirilmiştir (70, 71). S-100 insan melanoma hücre dizilerinde 1980'de saptanmıştır (72).

#### **1.6.1. S-100 Proteinin yapısı ve metabolizması**

Kromozomun 21. uzun kolunda S-100B lokalizedir. S-100 proteini asidik kalsiyum bağlayan bir proteindir Temelde beyin gri cevherinde özellikle astrosit ve schwann hücrelerinde bulunur. Protein birkaç heterodimerik ve homo formda mevcut bulunmaktadır. İki alt ünitesi  $\alpha$  (MW: 10,4 kDa) ve  $\beta$  (MW: 10,5 kDa) 'dır. S-100  $\beta$  izoformu 21 kDa'luk homodimer  $\beta$ - $\beta$  olarak bulunmuştur. Her bir S-100  $\beta$  alt birimi heliks– loop – heliks  $\text{Ca}^{2+}$  bağlama motifi içermektedir (73). S-100 asidik  $\text{Ca}^{2+}$  bağlayan bir protein olmakla beraber S-100 proteinlerinin Zn'ye affinitesi olduğu gösterilmiştir S-100  $\beta\beta$  dimerinin 4  $\text{Cu}^{2+}$  bağlayabileceği belirtilmiştir. (74, 75).

Proteini böbrekte yıkılıp idrarla atılmaktadır. S-100 eliminasyonunun  $\beta$ -2 mikroglobuline benzer şekilde olduğu kabul edilmektedir (76).

#### **1.6.2. S-100 Proteinlerinin Fonksiyonu**

Hücre içi yerleşimi nedeniyle S-100 proteininin büyük çoğunlukla (tam olarak bilinmemekle birlikte)  $\text{Ca}^{2+}$  reseptör proteini olarak fonksiyon gördüğü düşünülmektedir. Zimmer ve ark. (71) S-100'ün hücre içi iletişim, büyüme, hücre yapısı, enerji metabolizması gibi çeşitli süreçleri düzenlediğini ileri sürmüşlerdir (71).

Son yıllarda S-100'den nörotropik sitokin olarak bahsedilmektedir. S-100 proteini glial proliferasyon, aksonal büyüme ve  $\text{Ca}^{2+}$  homeostazisi ile ilgili bulunmuştur (77-79). S-100 $\beta$  uygulamasıyla yapılan tedavinin sıçanlarda, doğumda siyatik sinir kesisi sonrasında motor nöron ölümünü önlediği ve lezyonlu tarafın motor nöron çapını koruduğu görülmüştür. S-100 $\beta$  bu sonuçlara göre motor nöronlar için nörotropik faktör olduğu belirtilmiştir. S-100 $\beta$ 'nın hasarlı motor nöron

bozukluklarında tedavi edici özelliği olabileceği belirtilmiştir (80). S-100'ün öğrenme ve hafızada rol oynayabileceği hayvan modelleri kullanılarak yapılan çalışmalarda belirtilmiştir (70).

### **1.6.3. S-100'ün Saptandığı Dokular**

Protein ailesinin 18 üye içerdiği gösterilmiş olan S-100'un aminoasit dizi homolojisi ve benzer yapısal özelliklerden kaynaklanmaktadır. S-100 proteini  $\alpha$  veya  $\beta$  alt birim konfigürasyonuna bağlı çeşitli formlarda bulunabilmektedir. Beyne spesifik olan  $\beta$  alt birimidir (70, 76). Alt birimlere göre incelendiğinde;

S-100  $\alpha\alpha$  izoformu böbrek, iskelet kası, kalpte

S-100  $\alpha\beta$  izoformu melanositler ve glial hücrelerde

S-100  $\beta\beta$  izoformu schwann hücreleri, gliyal hücreler, Langerhans hücrelerinde bulunduğu gösterilmiştir (81, 82).

### **1.6.4. S-100 Düzeyinde Fizyolojik Değişiklikler**

Nörolojik lezyonlu hastalarda nöron spesifik enolaz, myelin basic protein (MBP), S- 100 düzeylerinin SSS'de hücre hasarının derecesi ile proteinlerinin konsantrasyonu arasında kantitatif bir ilişki olduğu Beyin omurilik sıvısındaki çalışmalarda gösterilmiştir (83, 84). İnsanlarda yapılan çalışmada 1-66 yaşları arasındaki 79 örnek, referans aralığı oluşturmak amacıyla incelendiğinde NSE, MBP, S100'de yaşla orantılı benzer bir artış saptanmıştır (Yılda %1 kadar). Nörolojik hastalıklarda SSS'ne spesifik proteinler değerlendirildiğinde yaşa göre referans değerlerinin kullanılmasının gerektiği bildirilmektedir (85).

Beyin omurilik sıvısındaki S-100 proteini geçmişte nörolojik bozukluk hikayesi olmayan hastalarda erkek ve kadınlar arasında anlamlı fark saptanmış ve daha yüksek değerlerin erkeklerde ölçüldüğü gösterilmiştir (84, 85).

Beyin omurilik sıvısında yaşla ilişkili S100 artışının birkaç açıklaması olabilir.

1- Yaşlılıkta azalan BOS akımına bağlı yarı ömürün artışı

2- Yaşa bağlı hücrelerdeki düzeyinin artışına rağmen hücre turnover sayısının sabit kalışı

3- Yaşa bağlı myelin kaybının artışı

Farklı nörolojik hastalıklı olgularda BOS'da S100 değerleri incelendiğinde hem cinsiyet hem de yaşı göz önüne almanın önemi vurgulanmaktadır (84).

### 1.6.5. S-100 Düzeyinde Patolojik Değişiklikler

S-100 düzeyinde artışa neden olabilen patolojik durumlar Tablo 15'te verilmiştir (84).

**Tablo 15.** S-100 düzeyinde artışa neden olabilen patolojik durumlar

- 
1. Kardiyopulmoner bypass sonrası
  2. Alzheimer hastalığı
  3. Down sendromu
  4. Multipl skleroz
  5. Kardiyak arrest sonrası
  6. Minör ve majör kafa travması
  7. İntrakranial tümörler
  8. Akut ensefalomyelit
  9. Menenjit
  10. Subaraknoid kanama
  11. İskemik inme
  12. İntraserebral kanama
  13. Jakob- Creutzfeldt hastalığı
  14. Parkinson hastalığı
  15. Entoksikasyon
  16. Multipl myelom
  17. Majör depresyon
  18. Myokard infarktüsü
- 

Tanısal ve prognostik değeri kardiyak arrest ve kardiyopulmoner bypass sonrası S-100'ün, minör ve majör kafa travmaları, iskemik inme ve Jakob-Creutzfeldt hastalığı dışındaki patolojik durumlarda iyi incelenmemiştir. Çalışmalarda daha çok BOS düzeylerinin incelendiği görülmektedir (76, 82, 84, 86, 87).

Proteini periferik kanda ilk defa 1995'te 126 melanomlu hastada incelenmiş ve hastaların periferik kanında hastalık ilerleyişinin bir ölçüsü olarak S100 düzeyleri (analizde  $\alpha\beta$ ,  $\beta\beta$  dimerleri ölçülmüş) saptanabilmiştir (82).

Ekspresyonundaki artış Down sendromlu ve Alzheimer hastalarında plak oluşumunda patolojik faktör olarak S-100 $\beta$  gösterilmiştir (88). S-100 $\beta$ 'nın Down sendromlu çocuklarda serum ve BOS artışı kan-beyin bariyeri geçirgenliğinde artış ve 21.kromozomun duplikasyonu ile ilişkili olabileceği belirtilmektedir (89). Astrositler, mikrogial hücreler ve nöronlarda hasarla ilişkili uyarıya cevap olarak

interlökin-6 (IL-6) sentezlenebilmektedir (90, 91). Alzheimer hastalarının beyinde nörotropik sitokin, S-100 protein ve IL-6 yüksek düzeyde saptanmıştır (88). S-100 protein IL-6 salınımını uyarabilmektedir.

## **1.7. Isı Şok Proteinleri**

### **1.7.1. Isı Şok Proteinlerinin Tanımı**

Isı Şok Proteinleri ilk olarak Ritossa tarafından keşfedilen 30 dakika boyunca 37°C'de ısıya maruz bırakılıp; daha sonra 25°C ısıya düşürülen *Drosophila melanogaster* (sirke sineği) tükrük bezi hücrelerindeki kromozomal kümelerde tariflenmiştir (92). Takip eden yıllarda birçok araştırmacı, HSP'lerin filogenetik olarak prokaryotlar, mayalar ve bitkilerden ökaryotlara kadar bütün organizmalarda bulunan korunmuş ailelerden biri olduğunu bulmuşlardır. Rat embriyo hücre kültüründe yapılan çalışmada, hücre içi moleküller olarak bulunan HSP'lerin hücre dışı salındığı bildirilmiştir (93). Organizmalar, ortak bir moleküler stres cevabını paylaşmaktadırlar. HSP'lerin keşfinden sonra; antibiyotikler, ağır metaller, aminoasit ve glukoz analogları, basınç artması, etanol, hipoksi, inflamasyon, iskemi, serbest oksijen radikalleri, protein kinaz C, kalsiyumun artması, sodyum arsenit, hormonlar, sitokinler ve enfeksiyonu içeren stresin yoğun olduğu durumlarda HSP düzeylerinin artabileceği izlenmiştir. HSP sentezinin çeşitli indükleyicileri arasında ağır metallere maruziyet, çevresel stres, ısı şoku, oksidanlar veya stresin olmadığı normal hücre büyümesinin, gelişmesinin ve diferansiasyonunun belli evreleri dahil olmak üzere; iskemi veya inflamasyon sayılabilir (92).

### **1.7.2. Isı Şok Proteinlerinin Yapısı**

Isı Şok Proteinleri bir karboksi (C) terminal substrat-bağlayıcı ucu ve bir amino (N) -terminal adenozin-trifosfaz (ATPaz) ucundan oluşurlar. HSP 70, moleküler yapısı 10 kDa, 18 kDa, 44 kDa, olmak üzere 3 ana bileşenden oluşur. HSP 70'in 44 kDa bileşeni, 136 aminoasit kalıntısından oluşur ve N terminali 4 bileşenden oluşmaktadır ayrıca ATP'az domaini içerir. 18 kDa peptid bağlayan bileşen 384-543 aminoasit kalıntısından oluşur ve iki tane 4 bağlamalı antiparalel yaprak ve tek helixten oluşur. 10 kDa bileşen, C terminalinde 542-546 aminoasit kalıntısı içerir (92). Örneğin, ATP bağlanması, peptid bağlayıcı uçta konformasyonel değişikliklere yol açar ve substratlara afinitesini etkiler. Substrat, yeni bir ATP siklusuna girerken serbest bırakılır. HSP 70'deki tekrarlayan katlanmamış

polipeptidlerin bağlanması ve serbest bırakılması, HSP 40 ailesi üyeleri gibi çeşitli şaperonlar tarafından modüle edilir (94). HSP 70, insan genomunda 6. kromozomun MHC klas 3 bölgesinde bulunur (92).

### **1.7.3. Isı Şok Protein Ailesi Ve Fonksiyonları**

Memeli hücrelerinin stres tarafından indüklenen protein grupları ve onların homologları, 40, 60, 70, 90 ve 100, kilodaltonluk (kDa) ana protein ailelerini içerdikleri gibi, 15-30 kDa'luk HSPs leride içerirler. Tipik olarak HSP 10, 60, 75 ve 78, organellerde bulunur. HSP 20, 72, 73, 90 ve 110 nükleus ve sitozolde mevcuttur. Her bir HSP'nin birçok belirlenmiş fonksiyonu vardır ve hücre içinde çeşitli lokalizasyonlarda bulunurlar (92). HSP'ler endoplasmik retikulum, (ER) mitokondri, nükleus ve sitozolde günlük strese cevap olarak düşük seviyelerde bulunur (92). Hücreler, farklı stres uyarılabilirlikleri olan çeşitli HSP 70 ailesi üyelerini içerirler. HSP 70 ailesi; stresle oldukça indüklenebilir olan HSP 70, temel olarak sentezlenen ısı şok soydaş proteini (HSC) 70, mitokondrial glukoz ile regüle olan protein (GRP) Grp75 ve Grp78/Bip'i içerir.

Şaperonlar, sitozoldeki ve organellerdeki yeni çevrilmiş polipeptidlerin katlanmasına aracılık eder ve aynı zamanda agregasyonu engellemek için proteinleri stabilize eder. Mitokondrideki ve ER deki HSP 70 proteinlerinin, protein translokasyonunda önemli görevleri vardır. HSP90 ve koşaperonları da sinyal transdüksiyonunda görev alır (95).

### **1.7.4. Şaperon Fonksiyonu**

Şaperonların en temel karakteristiği, polipeptidlerin doğal olmayan konformasyonları translasyon ve tanıma, stres tarafından tetiklenen hasarı takiben açıkta kalan hidrofobik rezidüleri bağlayarak agregasyondan koruma yetenekleridir. Yeni sentezlenen polipeptidler, etkin katlama ve katlanmaya uygun halde saklanmaları polipeptidlerin şaperonlara bağlanma ve ayrılma siklusları ile elde edilir. HSP 70 proteinleri, yeni çevrilen polipeptidlerin katlanmasına yardım ederek, organel membranları arasında protein translokasyonuna rehberlik ederek, stabil olmayan veya anormal proteinlerin proteolitik indirgenmesini kolaylaştırarak ve regülatuar proteinlerin aktivitelerinin kontrolünü sağlayarak, ATP bağımlı moleküler şaperonlar olarak fonksiyon görürler (96). Ek olarak, temel olarak eksprese olan HSC

70, hücre boyunca membran komponentlerinin transportu esnasında klatrin-kaplı veziküllerin yıkımında ATPaz olarak fonksiyon görürler.

Farklı bir şaperon ailesi olan şaperoninler de sitozolde protein katlanmasına katılırlar. şaperoninler, yakın ilişkili, rotasyonel olarak simetrik yaklaşık 60 kDa ağırlığındaki alt birimlerin arka arkaya halkalarından oluşan oligomerlerdir. Şaperoninler yeni sentezlenmiş, katlanmış ve yeni transloke edilmiş proteinlerin doğal formlarına ulaşmalarını sağlamak için, şaperonin merkez kavitesindeki doğal olmayan polipeptidleri kapatarak ve ATP hidroliz bağımlı çok sayıda serbest bırakma ve bağlanma siklusunu kolaylaştırarak yardım ederler (97).

Gözde lens proteinleri olan  $\alpha$ -Crystallinler, ısı ile indüklenebilir oldukları için küçük HSP'ler olarak değerlendirilirler.  $\alpha$ -Crystallinler'in sellüler aktivitelere, aktin filamentlerinin polimerizasyonunda, şaperonlar olarak etki göstermeleri de dahil olmak üzere, oldukça geniş bir aralıkta rolleri vardır (98).  $\alpha$ -Crystallinler, büyük oligomerik yapılar oluşturmak üzere irreversibl agregasyondan korunmak için ara ürünleri katlanarak stabil kompleksler oluştururlar. Ara ürünlerin serbest kalması ve yeniden doğal formlarına katlanması, hücresel şaperonlar ile yakın ilişki gerektirir.

#### **1.7.5. Termotolerans**

Sıcaklığa maruziyet, hücreyi ardı sıra gelen daha yüksek ve diğer türlü ölümcül olabilecek sıcaklık veya stresten koruyarak termotoleransı indükler, HSP'lerin bu sürece dahil olmalarının ilk göstergesi, indüklenebilir sentezleri ve termotolerans arasındaki korelasyondur. HSP 70, HSP 27 ve HSP 110'un, strese karşı hücrel rezistans gelişimine katıldığı gösterilmiştir. Termotolerans gelişimi, klinik öneme sahiptir (99).

#### **1.7.6. Protein İndirgenmesi**

Aşırı stres sırasında hasarlı proteinler, uygun bir şekilde katlanamazlar ve bunların yok edilmeleri gerekir. Bu, protein indirgenmesinin ana yolu olan, ubiquitin-proteazom aracılıklı proteoliz ile sağlanır. Ubiquitin-proteazom yolu, spesifik inhibitörler ile bloke edilebilir; bu da hasarlı proteinlerin birikimi ile sonuçlanır. HSP 70 ve diğer moleküler şaperonlar ile ısı şok yanıtını aktive eder. Protein birikimi ve agregat formasyonu, alzheimer, kistik fibrozis, parkinson hastalığı, poliglutamin hastalıkları ve prion bozuklukları gibi birikim ile seyreden nörodejeneratif bazı hastalıkların patogenezinde rol alır. Poliglutamin hastalığının

fare modelinde, artmış HSP 70 seviyeleri nörodejenerasyona karşı koruyuculuk sağlamıştır. Şaperonlar arasında, HSP 104, tomurcuklanan maya *Saccharomyces cerevisiae*'da bulunan HSP 100 ailesinin bir üyesi, agregasyonu engellememesi; fakat yüksek moleküler ağırlıklı agregatları çözmesi yönü ile eşsizdir (100).

#### **1.7.7. Endoplazmik Retikulumda Kalite Kontrolü**

Granüllü ER, polipeptidlerin birleştirilmesi ve katlanmasında görevli bir organeldir. ER'de proteinlerin hatalı katlanması ve katlanmamış proteinlerin agregasyonu; ER' de yerleşik şaperonları kodlayan genleri aktifleyen bir sinyal oluşturur. Bunun sonucunda, grp78/bip ve diğer şaperonlar anormal proteinlere bağlanırlar ve çözünürlüklerini sağlarlar. Bu kaskada katlanmamış protein cevabı (UPR) denir.

Sekretuar yolun proteinlerinin modifikasyonu, ER'de gerçekleşir ve golgi cisimciğine aktarılmadan önce gereklidir. GRP 78 hücreden protein transportu esnasında anahtar bir rol oynar. Eğer grp78/bip sekrete edilmez ve ER'de kalırsa, ona bağlı proteinlerde kalır. Böylelikle anormal proteinler hücreyi asla terk edemez veya yüzeyine ulaşamaz (101).

#### **1.7.8. Antiapoptotik Etki**

Stres cevabını uyaran, stres sinyalinin şiddetine ve süresine bağlı olarak apoptozisi de başlatabilir. Apoptozis (programlanmış hücre ölümü) organizmada homeostazın devamlılığı için kendi kendini yok etme biçimidir. Apoptotik sinyalin merkezinde apoptotik efektör mekanizma bulunur. Bunların içinde kaspaz denilen protezlardan oluşan bir kaskad vardır ve aktivasyonunda hücreyi parçalar. Apoptoz, embriyonik gelişim esnasında ve hasarlı hücrelerin kaldırılmasında kritiktir ve iş görememesi durumunda kansere yol açabilir. HSP 27, oksidatif stres altında sitokrom c salınımını inhibe ederek antiapoptotik etki gösterir. İndüklenebilir HSP 70 apoptozu, efektör kaspazların aktivasyonunu bozarak ve sinyal kaskadına müdahale ederek engeller (102).

#### **1.7.9. Hücresel Stres Cevabı**

Hücre kültürleri ve hayvan dokuları Strese maruz bırakıldığında HSP düzeyinin artması, her ikisi için de koruyucu rol aldığı gösterilmiştir. Stresin indüklediği, ilk fizyolojik fonksiyondan biri, kazanılmış termotoleranstır. Kazanılmış termotolerans; hücre veya organizmanın ısı stresinden sonra, öldürücü ısı maruziyeti

öncesinde direnç geliştirme yeteneği olarak tanımlanır. Kazanılmış termotolerans fenomeni, geçicidir ve başlangıçtaki ısı stresinin şiddetine bağlıdır. Başlangıçtaki ısı dozu fazlaysa termotoleransın büyüklüğü ve süresi de o kadar fazladır. Isıyı takip eden termotoleranstaki ekspresyon, birkaç saat içinde meydana gelir; maksimum ekspresyon 16-18 saat içinde oluşur ve süresi 3-5gün sürebilir. HSP seviyesinin artması ile termotoleransın artması arasındaki kesin mekanizma belirlenememiştir (92).

Hücrel stres cevabı proteinlerin translokasyonuna ve katlanması yardım eden moleküler şaperonlardır. Moleküler şaperon terimi; stres proteinlerinin, hücrel proteinlere migrasyon veya transportuna yardım etmek için bağlanma yeteneği olarak tanımlanır (103). Hücrel stres altında proteinler denatüre olur ve agregatlar oluşturabilir, bu olay sonunda hücre ölümle sonuçlanır. HSP'ler hücre stresi sırasında hücrel proteinlere bağlanarak agregatlaşmaktan onları korur ve kötü katlanmış polipeptidlere bağlanması ile tahrip olmuş hücrelerin iyileşmesine yardım eder. HSP'ler proteinlerin agregasyonunu ve hatalı katlanmasını önler böylece denatüre proteinlerin yeniden katlanmasını (refolding) ve degradasyonunu kolaylaştırır (92, 103). Buna ek olarak şaperonlar, matür proteinler oluşuktan sonra fonksiyonlarının gelişmesinde rol alırlar (100).

Isı Şok Proteinleri şaperon fonksiyonlarına ek olarak, birçok sayıda diğer koruyucu rolleri vardır. Özellikle HSP 27 ve 70 apoptozisi inhibe ettiği ve böylece öldürücü uyarılara maruz kalan hücrelerde yaşamı artırdığı bulunmuştur (92, 104-107). İnvivo ve invitro çalışmalar ısı uygulamalarının HSP sentezi için major uyarıcı olduğunu göstermiştir. Termal ablatif hasarı takiben, HSP senteziyle apoptozis inhibe olur ve hasarlanmayı sınırlayarak tahrip olmuş hücrelerin iyileşmesine yardımcı olur (105). HSP-70 beyinde nöbet ve serebral iskemi gibi patolojik durumlarda indüklenebilen majör stres proteinidir (108).

Isı Şok Faktörü (HSF), ısı şok cevabının transkripsiyonunu kontrol eder. Normal koşullarda HSF'ler HSP'lere bağlı olarak bulunur ve inaktiftir. HSF'ler, Isı Şok Elementi (HSE), olarak bilinen hedef sırasının tanınmasından sorumludurlar. Isı şoku gibi stres mevcudiyetinde, HSF'ler HSP'lerden ayrılır, protein kinaz veya diğer serin/treonin kinazlar HSF'leri fosforile eder, sitozolde HSF'lerin trimer formları oluşur. HSF timerleri nükleusa girer ve HSP 70 genindeki HSE'ye bağlanır.

Bağlanmayı takiben HSF'ler fosforile olur ve HSP mRNA transkripsiyonu olur, HSP mRNA nükleustan sitoplazmaya çıkar. Sitoplazma içinde yeni HSP'ler sentez edildikten sonra HSF'ler, sitoplazmaya döner ve stres maruziyetinden önce HSP'lerdeki orijinal bölgelerine bağlanırlar. Multipl HSE'ler, HSP genindeki promoter bölgede bulunur, HSE'lere ek olarak promoter bölgede Serum Cevap Elementi (SRE) vardır. SRE serum stimülasyonuna cevap verir ve hücrelerde HSP ekspresyonunun bazal seviyesini mevcudiyetinden sorumludur. İnsanlar, HSP geninin multipl kopyalarına sahiptir. HSP DNA'sının kodlanmasının önemli özelliği intronlardan yoksun olmasıdır. HSP mRNA ve HSP'ler; mRNA transkripsiyonu için RNA'ya bağlanması gerekmediği için aşırı hızlı üretilebilirler (108).

## 2. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza, Mayıs 2011-Haziran 2012 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi (FÜTF) Acil Servisine başvuran ve DSÖ kriterlerine göre nontravmatik Serebrovasküler Hastalık tanısı alan 18 yaş üstü tüm hastalar dahil edildi. Çalışmaya başlamadan önce FÜTF etik kurulundan onay alındı. Hastalara veya yakınlarına çalışma hakkında bilgi verilerek, yazılı ve sözlü onayları alındı. Çalışmada toplam 35 hasta (16 Erkek, 19 Kadın) ve 32 kontrol (19 Erkek, 13 Kadın) grubu olmak üzere toplam 67 kişi yer aldı.

### a) Çalışmaya dahil edilme kriterleri

- 18 yaş ve üzeri olmak
- Çalışmaya katılmayı kabul etmek

### b) Çalışmadan çıkarılma kriterleri

- Çalışmaya katılmayı reddetmek
- 18 yaş altında olmak
- Kafa travması

### 2.1. Klinik ve Laboratuvar İncelemesi

Serebrovasküler hastalık şüphesi ile acil servise kabul edilen hastalar monitörlü acil gözlem odasına alındı. Acil serviste hastaların solunum sayısı, vücut sıcaklığı, kan basıncı, nabız sayısı ve oksijen saturasyonu kaydedildi. Hastaların sistemik ve nörolojik değerlendirmesi yapıldı. 12 derivasyonlu Elektrokardiyografi çekilerek ritmi kaydedildi. Klinik ve laboratuvar olarak nontravmatik SVH tanısı alan hastalar için daha önceden hazırlamış olduğumuz form dolduruldu. Bu forma hastanın yaşı, cinsi, acil servis protokol numarası, şikâyetleri, şikâyetlerin başlangıcı sonrası ile acil servise kabul arası geçen süre, hastanın özgeçmişi (DM, HT, iskemik kalp hastalığı, aritmiler, hiperlipidemi) kaydedildi. Hastanın nörolojik muayene bulgusu olarak, şuur durumu, taraf veren lezyon (parezi, pleji), konuşma özelliği (afazi, dizartri), pupil çapı, ışık reaksiyonu, patolojik refleksleri kaydedildi. Glaskow Koma Skalası ve NIH İnme Skalası hesaplandı. Glaskow Koma Skalası aşağıdaki Tablo 16'da verilmiştir

**Tablo 16.** Glaskow Koma Skalası

Göz açma (E)	Sözlü yanıt (V)	Motor (M)
Spontan	4 Oryante	5 Emirlerle uyar
Sözel	3 Konfüze	4 Ağrıyı lokalize eder
Ağrı ile	2 Uygunsuz kelimeler	3 Ağrıdan kaçma
Yanıtsız	1 Anlamsız sesler	2 Ağrıya fleksör yanıt
	Yanıtsız	1 Ağrıya ekstansör yanıt
		Yanıtsız

Hastalarımıza ilk nörolojik değerlendirmeyi yapmak için uygulanan NIH İnme Ölçeğinde; bilinç düzeyi, sorulara bilinçli yanıt, emirlere yanıtılık, ekstraoküler hareketler, görme alanı, fasiyal paralizisi, kol ve bacak motor hareketleri, ekstremitate ataksisi, duyu, afazi, dizartri ve ihmalin derecesi puanlandırıldı (109). NIH inme ölçeği Tablo 17’de verilmiştir

Hastalardan acil serviste ve hastanın yatışından 5 gün sonra kontrol kanı olmak üzere iki kez serum S100B, HSP70 ve NSE düzeyi ölçümleri için, antekubital venden jelli tüplere 5 ml kan örneği alındı. Aynı şekilde gönüllü katılımı kabul eden toplam 32 sağlıklı kontrol grubu hastasından da örnekler alındı. Örnekler 10–15 dk. pıhtılaşmaya bırakıldıktan sonra 1000 x g’de 10 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Elde edilen serumlar her hasta için iki ayrı eppendorf tüpe konulduktan sonra çalışma gününe kadar -70 °C’de muhafaza edildi.

**Serum NSE Düzeylerinin Ölçümü:** Serum NSE düzeyleri, Human NSE ELISA kiti (DiaMetra S.r.l Headquarter, katalog no: DKO073, Z.I Paciana, Italy) kullanılarak ve kit kataloglarında belirtilen çalışma prosedürlerine uygun olarak çalışıldı. Absorbanslar ELX800 ELISA okuyucusunda spektrofotometrik olarak 450 nm de okutuldu. Plate yıkamalarında ise otomatik yıkayıcı olarak Bio-tek ELX50 kullanıldı.

**Serum S100B Düzeylerinin Ölçümü:** Serum S100B düzeyleri, Human S100B ELISA kiti (DiaMetra S.r.l Headquarter, katalog no: DKO073, Z.I Paciana, Italy) kullanılarak ve kit kataloglarında belirtilen çalışma prosedürlerine uygun olarak çalışıldı. Absorbanslar ELX800 ELISA okuyucusunda spektrofotometrik olarak 450 nm de okutuldu. Plate yıkamalarında ise otomatik yıkayıcı olarak Bio-tek ELX50 kullanıldı.

**Tablo 17. NIH İnme Ölçeği**

<b>NörolojikBakı</b>	<b>Bulgular</b>	<b>Skor</b>
Bilinç düzeyi	Uyanık	0
	Uykuya eğilimli	1
	Güçlü uyarı gerekiyor	2
	Refleks veya otonomik yanıt veriyor	3
Sorulara bilinçli yanıt	Doğru yanıt veriyor	0
	Tek tük doğru yanıt	1
	Yanlış yanıt veriyor veya konuşmıyor	2
Emirlere karşı yanıtılık	Doğru uyguluyor	0
	Ara sıra doğru uyguluyor	1
	Yanlış yanıtlar veriyor	2
Ekstra oküler hareketler	Normal	0
	Parsiyel bakış paralizisi	1
	Gözler deviyeye, total bakış paralizisi	2
Görme alanı	Görme alanı kaybı yok	0
	Parsiyel hemianopsi	1
	Tam hemianopsi	2
Fasiyal paralizi	Normal	0
	Minimal	1
	Parsiel	2
	Tam	3
Kol-motor	Kolu 90 derecede 10 sn tutuyor	0
	Kolu 90 derecede 10 sn'den az tutuyor	1
	Kolu 90 derecede tutamıyor	2
	Kol düşüyor yerçekimini yenemiyor	3
Ayak, motor	Ayağı 30 derecede 5 sn tutabiliyor	0
	Ayağı 30 derecede 5 sn'den az tutuyor	1
	Ayak 30 derecede tutulamıyor	2
	Ayak yerçekimini yenemiyor	3
Ekstremitte ataksisi	Yok	0
	Bir ekstremitede var	1
	İki ekstremitede var	2
Duysal Duyu kaybı	Yok	0
	Orta derecede duyu kaybı var	1
	Ciddi veya tam duyu kaybı var	2
İhmal	Yok	0
	Görsel, işitsel, dokunsal söndürme fenomeni	1
	Belirgin dikkat bozukluğu	2
Dizartri	Normal	0
	Orta derecede, ancak anlamada zorluk	1
	Ciddi, anlaşılmaz artikülasyon	2
Dil	Normal	0
	Konuşmada orta derecede zorluk, parafazi	1
	Ciddi Broca veya Wernicke afazisi	2
	Müt veya global afazik	3

**Serum HSP 70 Düzeylerinin Ölçümü:** Serum HSP 70 düzeyleri, Human HSP 70 ELISA kiti (Adipo Bioscience, katalog no: SK00712-01, Santa Clara, USA) kullanılarak ve kit kataloglarında belirtilen çalışma prosedürlerine uygun olarak çalışıldı. Absorbanslar ELX800 ELISA okuyucusunda spektrofotometrik olarak 450 nm de okutuldu. Plate yıkamalarında ise otomatik yıkayıcı olarak Bio-tek ELX50 kullanıldı.

## **2.2. İstatistiksel Analiz**

Çalışmada elde edilen veriler ortalama±standart sapma olarak verildi. Kontrol ve İntrakraniyal Hemorajik hastalar arasındaki parametrelerin karşılaştırılmasında Student's t testi kullanıldı. Ölçümsel olmayan parametreler için Ki-kare testi kullanıldı. Gruplar arasındaki karşılaştırmalarda tek yönlü varyans analizi (One-Way ANOVA) testi kullanıldı. Gruplardaki parametrelerin birbirleri ile olan ilişkilerinin incelenmesinde Pearson korelasyon testi kullanıldı. En düşük anlamlılık düzeyi olarak  $p<0,05$  değerleri kabul edildi.

### 3. BULGULAR

Çalışmaya hemorajik serebrovasküler hastalık tanısı alan 35 hasta ile kontrol grubunu oluşturan 32 sağlıklı birey olmak üzere 67 kişi alındı. Hemorajik hastalarının 16'sı erkek (%45,7), 19'u kadın (%54,2) olarak belirlendi. Kontrol grubu 19 erkek (%59,3), 13 kadın (%40,6) olarak belirlendi. Hasta grubunun yaş ortalaması  $60,54 \pm 12,28$ , kontrol grubunun yaş ortalaması  $58,03 \pm 8,42$  idi.

Hasta grubunda, 8 hastada diyabetes mellitus (%22,9), 20 hastada hipertansiyon (%57,1), 7 hastada iskemik kalp hastalığı (%20) ve üç hastada geçirilmiş SVH öyküsü (%8,6) vardı.

Hasta grubunda birincil başvuru şikâyeti olarak 20'sinde bilinç bulanıklığı (%57,1), 5' inde afazi (%14,3), üçünde kolda güç ve his kaybı (%8,6), 7 'sinde baş ağrısı (%20) mevcuttu. Birincil şikâyete ek olarak 9 'unda afazi (%25,7), 7 'sinde kolda güç ve his kaybı (%20), ikisinde baş ağrısı (%5,7), 5' inde bulantı (%14,3), üçünde kusma (%8,6) ve 6'sında yürüyememe (%17,1) mevcuttu Hasta grubunun başvuru esnasındaki şikayetleri aşağıdaki Tablo 18'de verilmiştir

Başvuru esnasında; başvuru süresi ortalama  $2,71 \pm 1,38$ /saat, GKS ortalaması  $12,42 \pm 3,36$ , NIH İnme Ölçeği ortalaması  $11,54 \pm 1,9$ , sistolik kan basıncı ortalaması  $160,57 \pm 34,46$  mm/Hg, diastolik kan basıncı ortalaması  $92,85 \pm 20,8$  mm/Hg olarak bulundu.

**Tablo 18.** Hasta grubunun başvuru esnasındaki şikayetleri

Şikayetler	Birincil Şikayet (n / %)	İkinci Şikayet (n / %)	Üçüncü Şikayet (n / %)
Bilinç Değişikliği	20/57,1		1/2,9
Afazi	5/14,3	9/25,7	2/5,7
Kolda güç ve his kaybı	3/8,6	7/20	5/14,3
Baş ağrısı	7/20	2/5,7	1/2,9
Bulantı		5/14,3	1/2,9
Kusma		3/8,6	2/5,7
Yürüyememe		6/17,1	10/28,6

Acil servise başvuran Hemorajik SVH tanısı konan hastaların yapılan BBT sinde kanama volümleri ortalaması  $25,34\pm 5,06$  olarak tespit edilmiştir.

Hastaların 29'u nöroloji ve/veya nöroşirürji kliniklerine yatırılırken (%82,9), 6 hasta anesteziyoloji ve reanimasyon yoğun bakım ünitesine yatırıldı (%17,1).

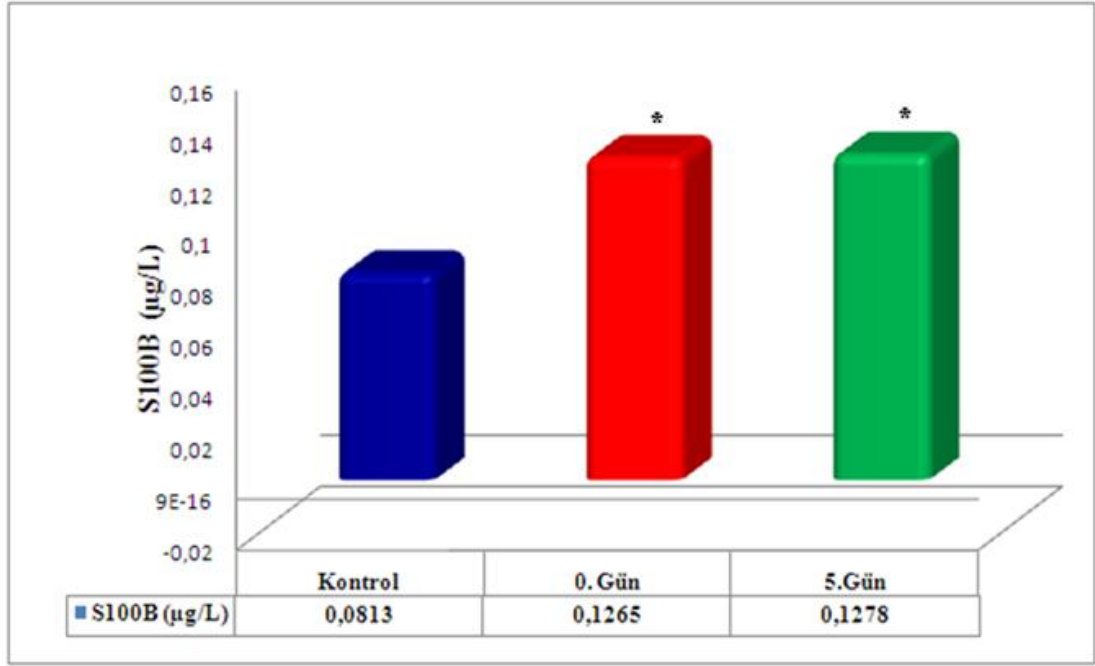
Gruplara ait demografik özellikler ve biyokimyasal parametreler Tablo 19'da verilmiştir.

**Tablo 19.** Gruplara ait demografik özellikler ve biyokimyasal parametreler

	<b>Kontrol n=32</b>	<b>Hemorajik SVH n=35</b>	<b>p Değeri</b>
<b>Yaş (yıl)</b>	58,03±8,42	60,54±12,28	p>0,05
<b>Cinsiyet (K/E)</b>	13K/19E	19K/16E	p>0,05
<b>DKB (mmHg)</b>	74,68±5,07	92,85±20,8	p<0,001
<b>SKB (mmHg)</b>	115±5,08	160,57 ±34,46	p<0,001
<b>GKS</b>	-	12,42±3,36	
<b>NIHSS</b>	-	11,54±1,9	
<b>Kanama Volümü (cm<sup>3</sup>)</b>	-	25,34±5,06	
<b>Serum S100B 0.gün (µg/L)</b>	0,08±0,03	0,13±0,03	p<0,001
<b>Serum S100B 5.gün (µg/L)</b>	-	0,13±0,04	
<b>Serum HSP 70 0 gün (ng/ml)</b>	0,46±0,29	0,96±0,72	p<0,01
<b>Serum HSP 70 5 gün (ng/ml)</b>	-	0,8±0,54	
<b>Serum NSE 0.gün (ng/ml)</b>	21,97±11,13	31,66±13,43	p<0,01
<b>Serum NSE 5.gün (ng/ml)</b>		26,56±12,77	

### **3.1. Serum S100B Düzeyleri**

Hemorajik SVH tanısı alan hastalardan 0.gün ve 5.gün alınan kanlarda yapılan S100B düzeyleri sırasıyla  $0,13\pm 0,03$  ve  $0,13\pm 0,04$  olarak bulundu. Kontrol grubunda S100B düzeyleri  $0,08\pm 0,03$  olarak tespit edildi (Şekil 1). Hasta grubunda 0. gün ve 5.gün S100B düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırasıyla  $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ).



\*:  $p < 0,001$ ; Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında

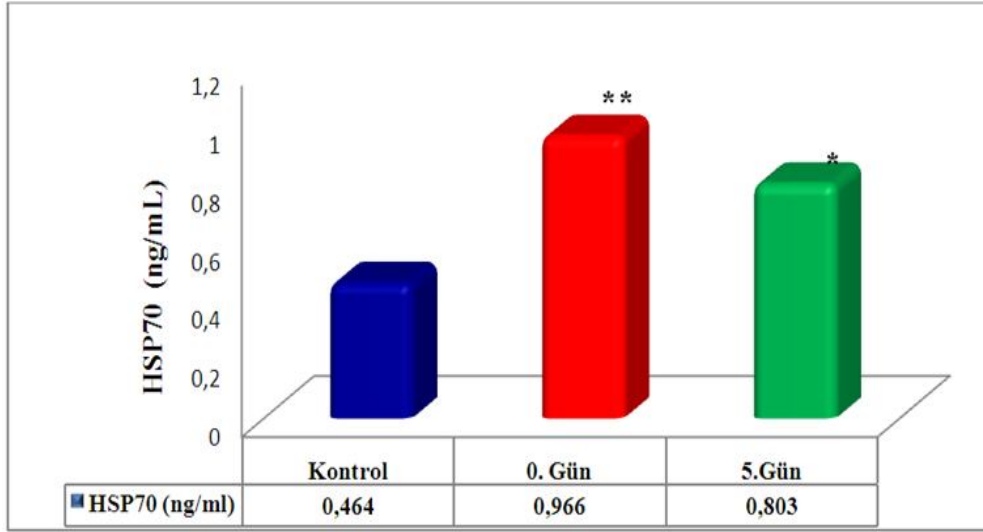
**Şekil 1.** Kontrol grubu ve hasta grubunun 0.gün ve 5.Gün S100B düzeyleri

### 3.2. Serum HSP 70 Düzeyleri

Hemorajik SVH tanısı alan hastalardan 0.gün ve 5.gün alınan kanlarda yapılan HSP 70 düzeyleri sırasıyla  $0,96 \pm 0,72$  ve  $0,8 \pm 0,54$  olarak bulundu. Kontrol grubunda HSP 70 düzeyleri  $0,46 \pm 0,29$  olarak tespit edildi (Şekil 2). Hasta grubunda 0. gün ve 5.gün HSP 70 düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırasıyla  $p < 0,01$ ,  $p < 0,05$ ).

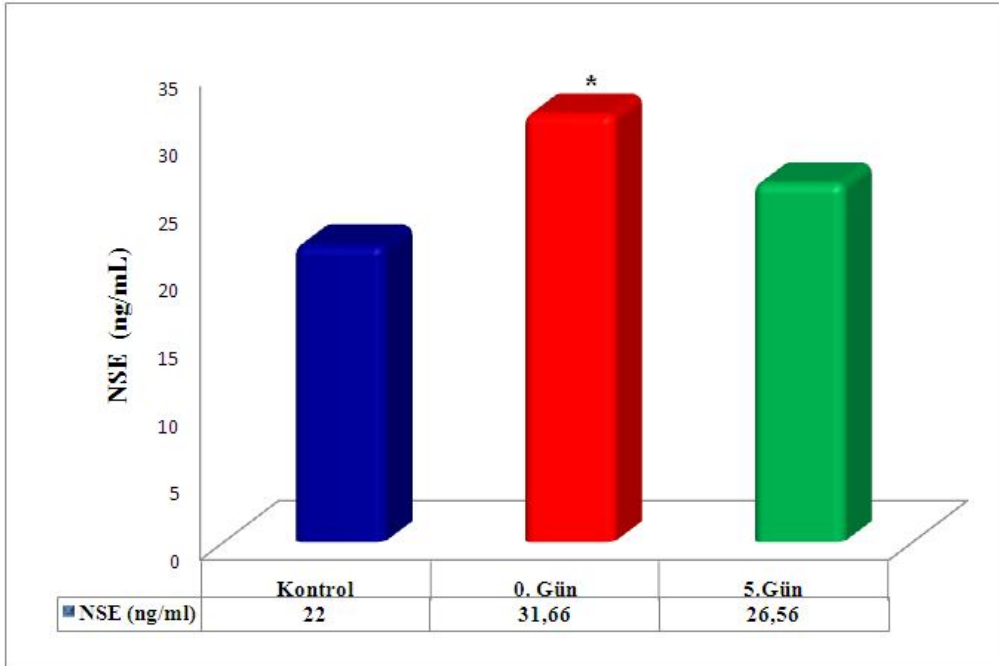
### 3.3. Serum NSE Düzeyleri

Hemorajik SVH tanısı alan hastalardan 0.gün ve 5.gün alınan kanlarda yapılan NSE düzeyleri sırasıyla  $31,66 \pm 13,43$  ve  $26,56 \pm 12,77$  olarak bulundu. Kontrol grubunda NSE düzeyleri  $21,97 \pm 11,13$  olarak tespit edildi (Şekil 3). Hasta grubunda 0. gün NSE düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0,01$ ). Hasta grubunda 5. gün NSE düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek bulundu ama bu istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p > 0,05$ ).



\*:  $p < 0,05$ ; Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında  
 \*\*:  $p < 0,01$ ; Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında

**Şekil 2.** Kontrol grubu ve hasta grubunun 0.gün ve 5.Gün HSP 70 düzeyleri

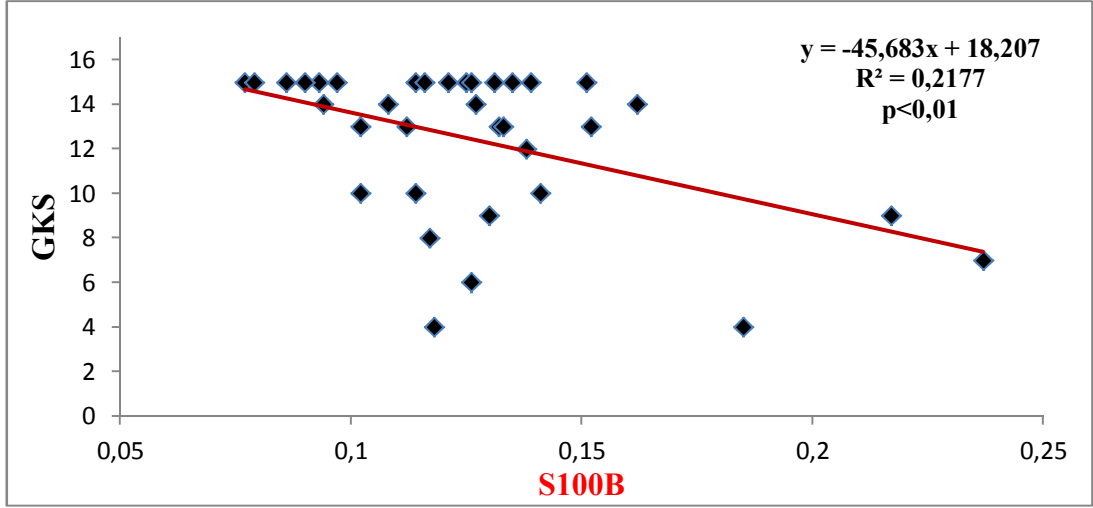


\*:  $p < 0,01$ ; Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında

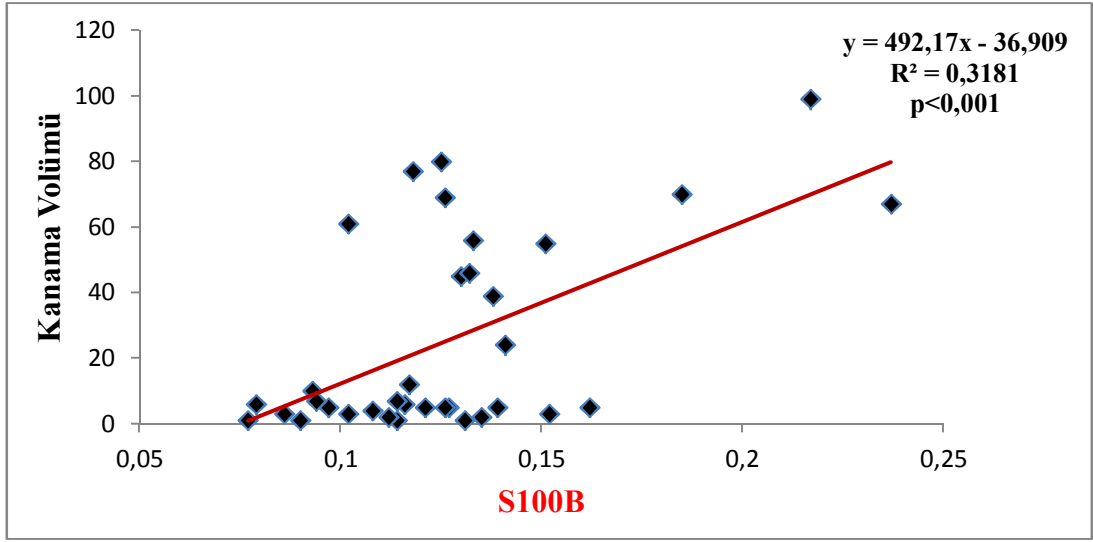
**Şekil 3.** Kontrol grubu ve hasta grubunun 0.gün ve 5.Gün NSE düzeyleri

### 3.4. Hasta Grubundaki Parametlerin İlişki Analizleri

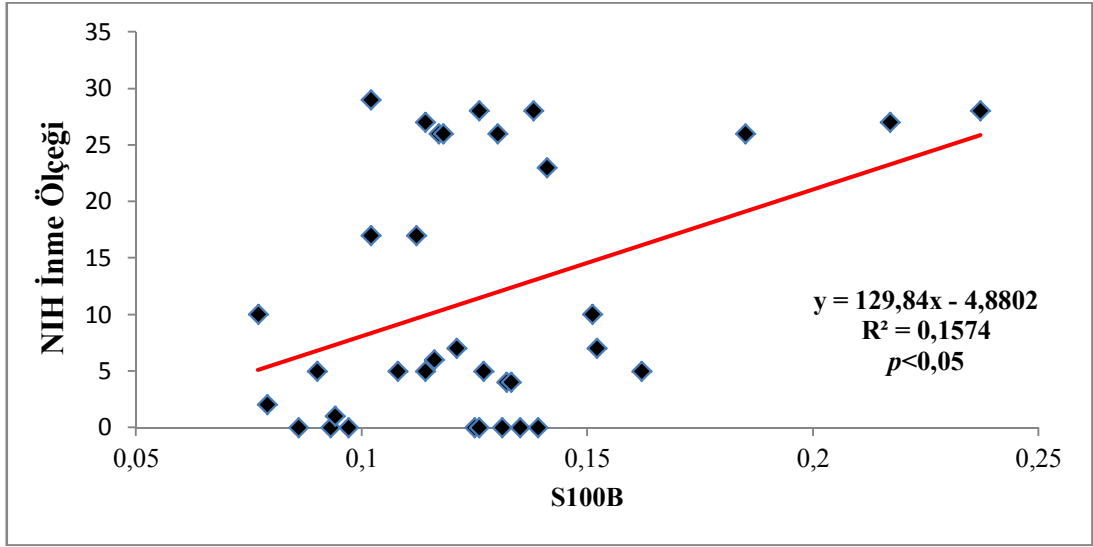
Hasta grubunun 0. gün S100B düzeyleri ile GKS değerleri arasında negatif korelasyon ( $r = -0,467$ ,  $p < 0,01$ ) (Şekil 4), kanama volümü ( $r = 0,564$ ,  $p < 0,001$ ) (Şekil 5) ve NIH İnme Ölçeği ( $r = 0,397$ ,  $p < 0,05$ ) (Şekil 6) ile pozitif korelasyon bulundu.



Şekil 4. Hasta grubunda GKS ile S100B arasındaki ilişki

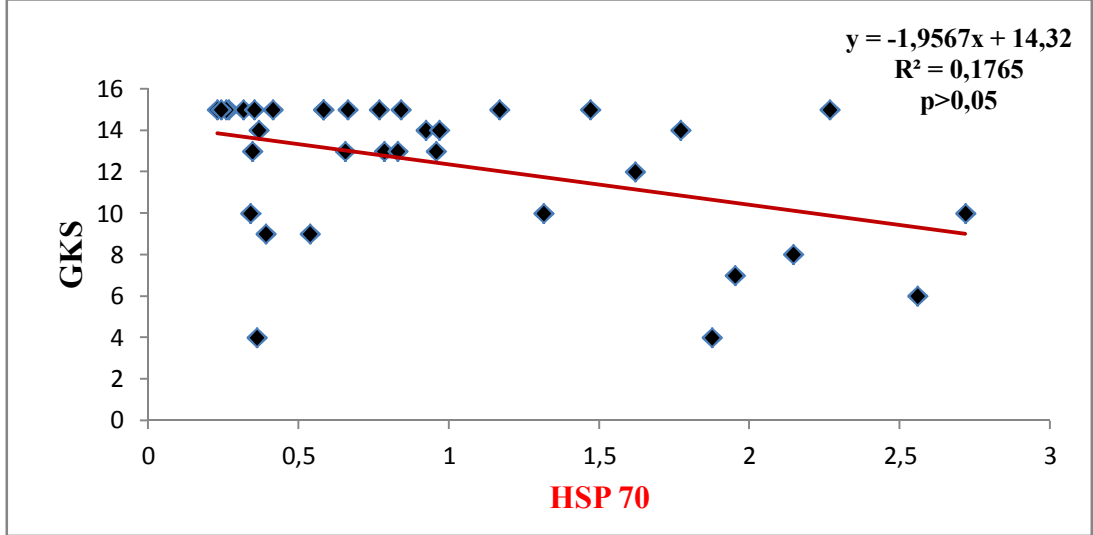


Şekil 5. Hasta grubunda Kanama volümü ile S100B arasındaki ilişki

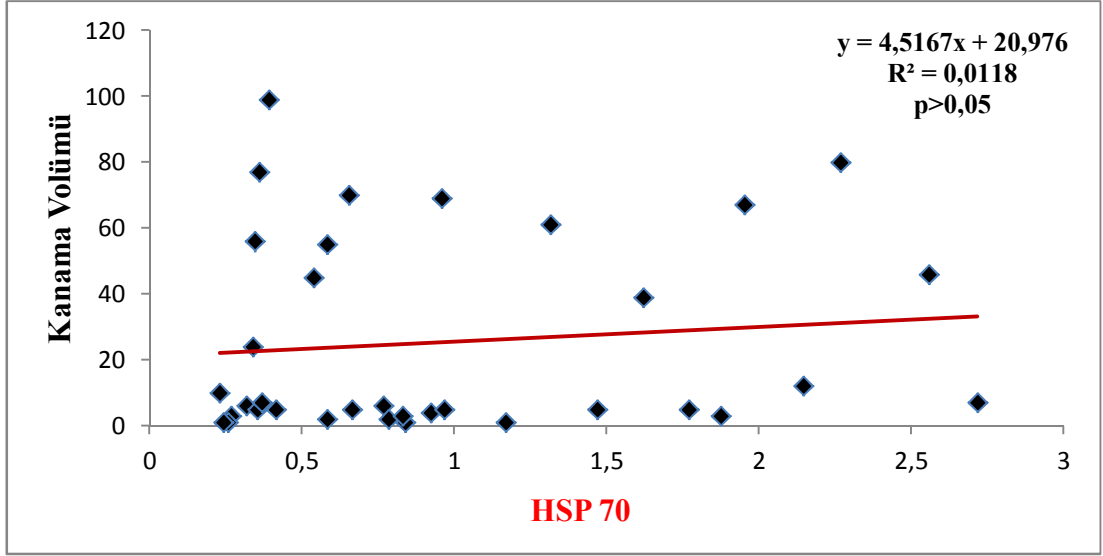


**Şekil 6.** Hasta grubunda NIH İnme Ölçeği ile S100B arasındaki ilişki

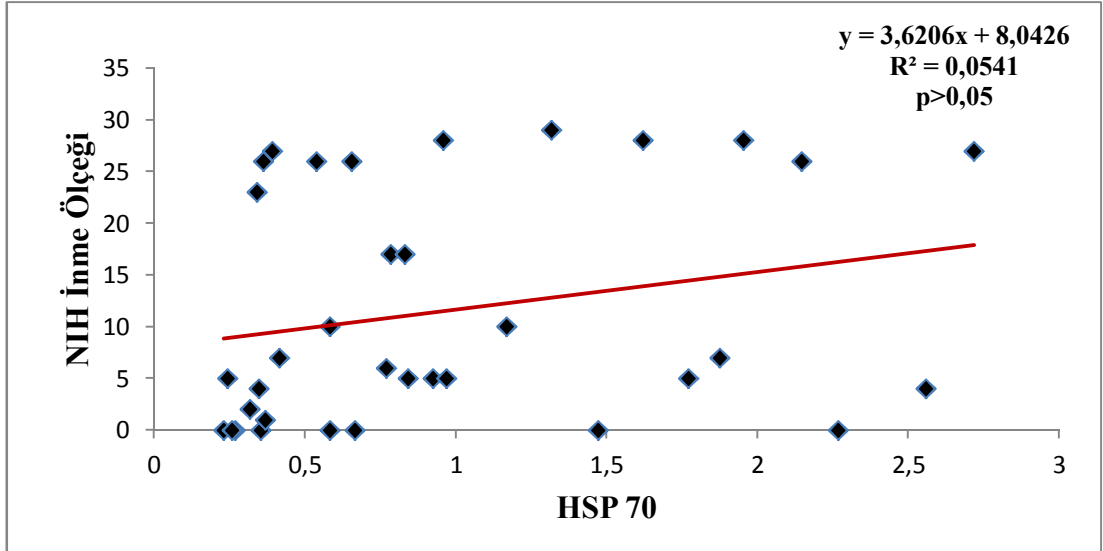
Hasta grubunun 0. gün HSP 70 düzeyleri ile GKS değerleri arasında negatif korelasyon ( $r=-0,152$ ,  $p>0,05$ ) (Şekil 7), kanama volümü ( $r=0,109$ ,  $p>0,05$ ) (Şekil 8) ve NIH İnme Ölçeği ( $r=0,233$ ,  $p>0,05$ ) (Şekil 9) ilede pozitif korelasyon bulundu fakat bunlar istatistiksel olarak anlamlı değildi.



**Şekil 7.** Hasta grubunda GKS ile HSP 70 arasındaki ilişki

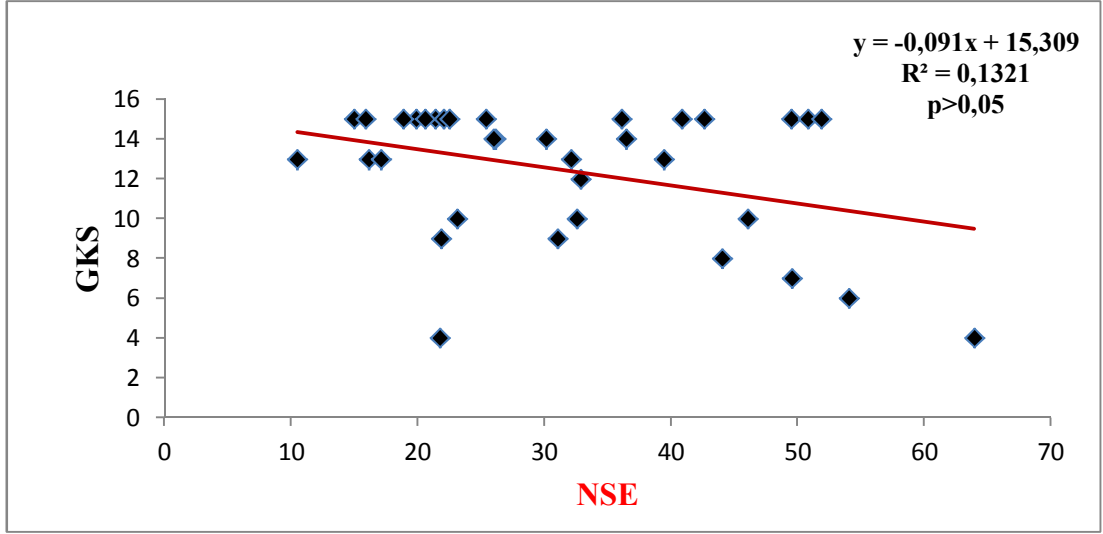


Şekil 8. Hasta grubunda Kanama Volümü ile HSP 70 arasındaki ilişki



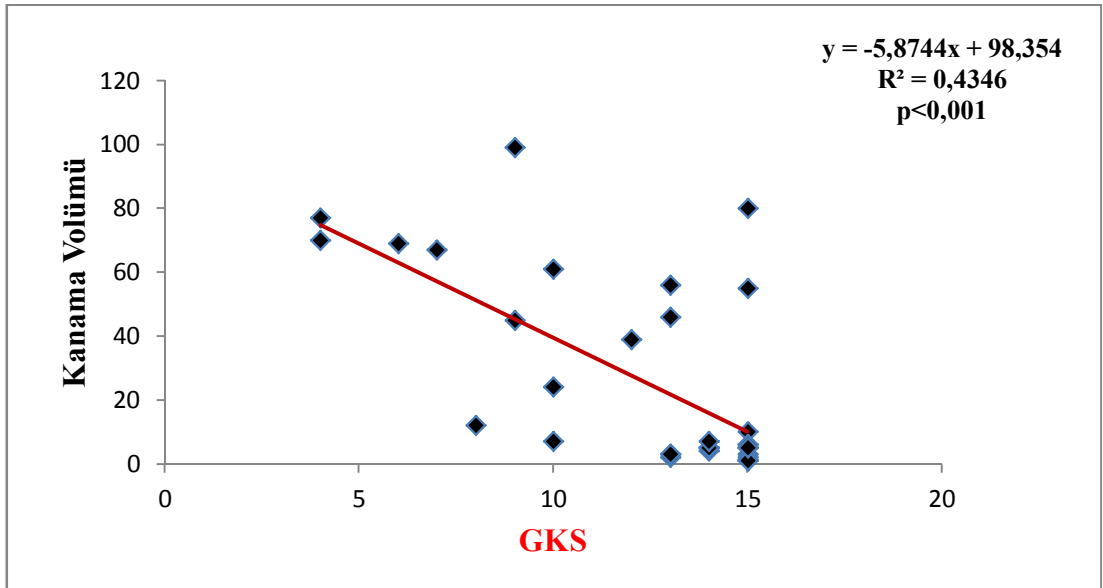
Şekil 9. Hasta grubunda NIH İnme Ölçeği ile HSP 70 arasındaki ilişki

Hasta grubunun 0. gün NSE düzeyleri ile GKS değerleri arasında negatif korelasyon ( $r = -0,155$ ,  $p > 0,05$ ) bulundu (Şekil 10) fakat bu istatistiksel olarak anlamlı değildi, kanama volümü ve NIH İnme Ölçeği ile korelasyon bulunmadı.

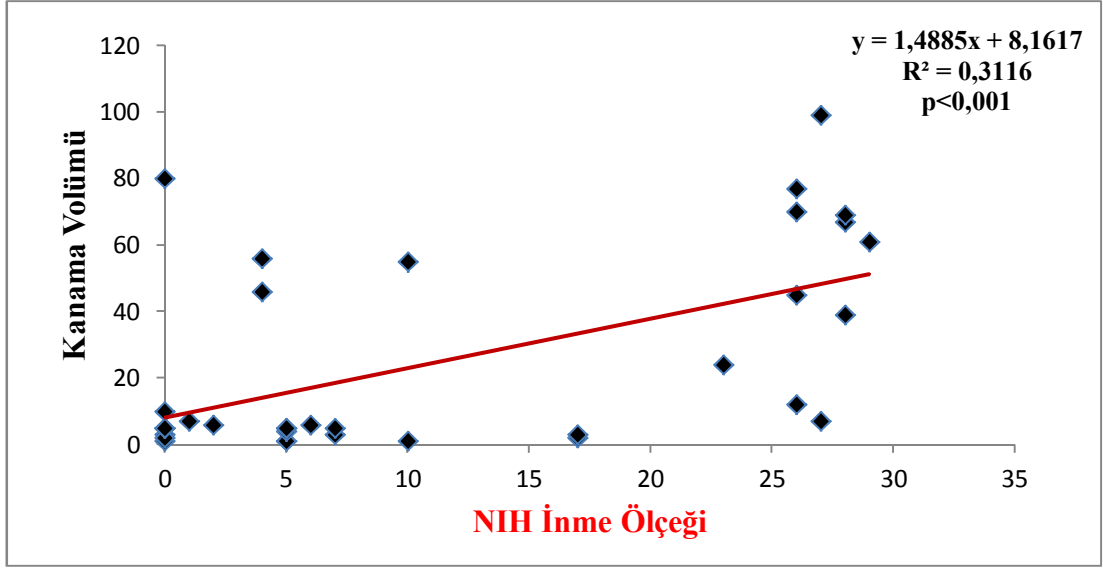


**Şekil 10.** Hasta grubunda GKS ile NSE arasındaki ilişki

Hasta grubunun kanama volümleri ile GKS değerleri arasında negatif korelasyon ( $r=-0,659$ ,  $p<0,001$ ) (Şekil 11), NIH İnme Ölçeği ( $r=0,558$ ,  $p<0,001$ ) ile pozitif korelasyon bulundu (Şekil 12).



**Şekil 11.** Hasta grubunda Kanama Volümü ile GKS arasındaki ilişki



Şekil 12. Hasta grubunda Kanama Volümü ile NIH İnme Ölçeği arasındaki iliŖki

#### 4. TARTIŞMA

Son yıllarda inme sonrası oluşan serebral olayların beyinde oluşturduğu reversibl ve irreversibl hasarın tahmin edilmesi ve prognoza yönelik tahminler için birçok teknik araştırma yapılmaktadır. Beyin hasarında yaralanmanın prognoz ve derecesinin erkenden belirlenmesi hekimlerin en büyük sorunlarıdır, ancak henüz beyin hasarının boyutunu kesin şekilde gösterebilecek bir gösterge tanımlanmamıştır (110).

Nörolojik fonksiyonlar geniş çapta bozulmadığı zaman nörolojik muayeneler yararlı olmaktadır. Ancak inmeden sonra komada kalan hastalarda muayenelerin önemi azdır. Ultrason, MRG, BBT, pozitron emisyon tomografi vb. gibi nöroradyolojik görüntüleme teknikleri hemorajik ve iskemik inmenin yerini, hacmini belirlemede yardımcı olur Bu uygulamalar erken tedavi olanakları sağlar. Ancak günlük tekrarlanan nöroradyolojik görüntülemeler pratik değildir (111, 112).

Beyine özgül olabilecek bir belirteç bulmak için daha önceden miyokardiyal hücrelerde hücre hasarını gösteren Troponin T veya CK-MB ' ye benzer şekilde birkaç biyokimyasal madde üzerinde çalışılmıştır. Şimdiye kadar beyin hasarının belirteci olarak aminotransferaz, aspartat, adenilat kinaz, laktat dehidrogenaz (LDH) ve CK-BB araştırıldı (113). Bu belirteçler üzerinde yapılan çalışmalar sonucunda yeterli özgüllük elde edilemedi.

Nörobiyokimyasal markırlar son 10 yıl içerisinde, travmatik serebral lezyonu olan hastalarda önemli gelişmeler göstermektedir. S100 protein ve NSE parametrelerinin serum seviyelerinin sonuçları İskemik inmeli hastalardaki çalışmalar da klinik defisit, enfarkt miktarı, işlevsel yetersizlik için kolay ve sürekli değerlendirme markırı olduğu vurgulanmaktadır (114, 115).

Son yapılan çalışmalarda; nörobiyokimyasal markırlar kötü nörolojik sonuçlu inmeli hastaları tanımlamada ayrıntılı bir seviyeye ulaşmıştır. NSE ve Protein S100 klinik ve deneysel çerçevede çalışılan beyin hasarının nörobiyokimyasal markırlarıdır. S100 astrosit ve schwann hücrelerinde bulunan proteinleri bağlayan  $Ca^{+2}$  ailesini oluşturur (116). Glikolitik 2 fosfo-D-gliserat hidrolazın izomeri NSE'dir. NSE nöronların sitoplazmasında ve nöroendokrin hücrelerde bulunur (117, 118). NSE ve S100 protein inme, kafa travması ve kardiyak cerrahi sonrası insanlarda

ve hayvanlarda oluşan beyin hasarının spesifik nörobiyokimyasal markırları olarak düşünülmektedir (119, 120).

En son incelenmekte olan beyin hücre hasarının belirteci S-100B proteindir. Bu protein sinir sistemi için oldukça yüksek özgüllük göstermektedir. S-100B proteini, beyin hasarının ideal serum belirteci olma şartlarını karşılamaktadır. CK-BB, LDH ve NSE ile karşılaştırıldığında beyin dokusu için daha yüksek özgüllük göstermektedir. Kafa travması sonrası beyin hücre hasarı açısından duyarlılığı çok yüksektir. Örneğin küçük bir travma sonrası, hastanın BT'si normal bile olsa serum düzeyleri yüksek bulunabilir. Birçok klinik çalışmada, S-100B düzeylerinin yüksek olması birincil hasarın boyutu, ikincil beyin hasarının varlığı ve kötü prognozla ilişkili olduğu bulunmuştur (121). S-100B venöz veya arteriyel kanda ölçülebilir. Hemolizden etkilenmez, acil soğutma ve santrifügasyon gerektirmeden saatlerce kalabilir. Analiz ve örnekleme için özel bir teknik gerektirmez (113).

Glial hücrelerin sitozolünde bulunur ancak hücre membranının iç kısmında da mevcuttur. İnme, hipoksi, beyin travması ve kanama sonrası salınım mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır. Glial aktivasyon ve/veya hücre hasarı ile hücre dışına salınıyor olabilir. S-100B doğrudan hasarlanmış kan-beyin bariyerini geçerek seruma karışabilir veya beyin omurilik sıvısına girerek, BOS dolaşımı sırasında kana karışabilir. S-100B' nin kandaki düzeyini bu iki mekanizma da etkiler ama ana mekanizmanın inme, travma ve beyin tümörü gibi durumlarda değişik olabileceği söylenebilir (121).

Kan-beyin bariyerinden kana geçiş mekanizması ile ilgili bilgi oldukça azdır. Moleküler ağırlığı kan-beyin bariyerini geçişine engel olabilecek kadar büyüktür (21 kD). S-100B düzeylerinin yüksek olması devam eden bir patofizyolojik kaskadı gösteriyor olabilir. Bu kaskad daha önce oluşmuş hücre hasarına veya ikincil beyin hasarına bağlı nekroz ve apoptozis ile hücrelerden devam eden S-100B salınımına yol açmaktadır. "Devam eden hasar hipotezi" üçüncü günden sonra tekrar yükselen S-100B artışların gösterilmesiyle desteklenmektedir. Diğer bir tartışma ise kafa yaralanması sonrası ilk dakikalarda kan-beyin bariyerinin hasarlanması sonucu sadece S-100B' nin artışının söz konusu olmasıdır. 3-4 gün sonra kan-beyin bariyeri tekrar açıldığında ikincil bir artış olmamaktadır. Deneysel SAK sonrasında S-100B konsantrasyonunda artışa dair kanıt vardır. Bu olgulardaki S-100B artışı glial

aktivasyon ile açıklanabilir. Bu durum ise hasar sonrası S- 100B'nin hasarlanmış hücrelerden değil de hasara yanıt olarak aktif hale gelmiş glial hücrelerden salındığı hipotezini desteklemektedir (121).

Yağ dokusunda, iskelet kasında, kıkırdakta ve organ parankimlerinde çok az miktarda bulunmaktadır. S-100B düzeyini çoğul travma sonrası kafa yaralanması dışındaki yaralanmalar da yükseltebilir. Kranium dışı yaralanmaya bağlı salınım olmasına rağmen bu etkinin sınırlı olduğu görülmüştür. Birçok çalışma S- 100B ile yaralanma ciddiyeti ve sonucu arasında açık bir ilişki bulmuştur (121).

Nöron spesifik enolaz beyin hasarının iyi bir göstergesi olup, serebrovasküler olaylara bağlı inme, kafa travması, menenjit, ensefalit, koma, status epileptikus veya perinatal asfiksi sonrasında gelişen hipoksi-iskemik ensefalopati gibi beyni etkileyen birçok hastalıkta arttığı bulunmuştur. Beyindeki hasarın ve klinik durumun şiddeti ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Bu nedenle, bu tür hastalıkların tanı ve prognoz tayini için kullanılmaktadır.

Glikolitik bir enzim olan NSE beyin dokusu çözünebilir proteinlerinin %1, 5'ini oluşturan ve  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  izoenzimleri şeklinde üç farklı dimerik yapıdadır. Astrositlerde  $\alpha$  izoenzimi bulunurken,  $\gamma$  formu nöroektodermal hücrelerde özellikle de nöronlarda bulunur (122). Nöronal hasar oluştuğunda NSE beyin omurilik sıvısına, serebral ve sistemik dolaşıma salınır (123). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda intraserebral kanama, iskemik inme ve beyin hasarında, NSE'nin serum ve BOS düzeylerindeki artışı parankimal beyin hasarında duyarlı ve kantitatif bir belirteç olma iddiasını desteklemektedir (122-125).

Isı şok proteini olarak bilinen HSP; antibiyotikler, ağır metaller, aminoasid ve glukoz analogları, basınç artması, etanol, hipoksi, inflamasyon, iskemi, serbest oksijen radikalleri, protein kinaz C, kalsiyumun artması, sodyum arsenit, hormonlar, sitokinler ve enfeksiyonu içeren stresin yoğun olduğu durumlarda HSP düzeylerinin artabileceği izlenmiştir. HSP sentezinin çeşitli indükleyicileri arasında ağır metallere maruziyet, çevresel stres, ısı şoku, oksidanlar veya stresin olmadığı normal hücre büyümesinin, gelişmesinin ve diferansiasyonunun belli evreleri dahil olmak üzere; iskemi veya inflamasyon sayılabilir (92). Hücre kültürlerinde ve İnme modellerinde HSP 70 üretiminin artmasının nöroprotektif etki gösterdiği tespit edilmiştir (126). İnmede asidoz ve oksidatif stres sonucu protein birikimi olur. HSP 70 gibi ısı şok

proteinleri stres durumlarında artan toksik proteinleri tanır, bunların birikimlerini engeller ve proteinlerin doğru katlanmalarına yardımcı olur (127). Yapılan çalışmalarda; hemorajik şokta kanamaya bağlı doku zedelenmesini sınırlandırdığı gösterilmiş bu da NO ve Nitrik Oksit Sentetaz (NOS) salınım sonucu PMN infiltrasyonu ve LTB4 artışına ve HSP 70 upregülasyonu sonucu NOS down regülasyonunun meydana gelmesine bağlanmıştır (128). Çalışmalar antiapoptik mekanizmalarla HSP 70'in nöroprotektif etkinliğinin gerçekleşebileceğini düşündürmektedir. HSP 70 efektör kaspazların aktivasyonunu bozarak ve apoptozu sinyal kaskadına müdahale ederek engellediği saptanmıştır (102).

Çalışmamızda; Hemorajik inmeli hastalarda NSE, S100B ve HSP70 protein düzeyinin lezyon büyüklüğü, prognoz ve erken dönemde klinik nörolojik durum arasındaki korelasyonu incelendi. Çalışmaya alınan hastalarda 0. ve 5. günlerde serumda NSE, S100B ve HSP70 düzeylerine bakılmıştır. Hastaneye kabulde GKS, NIHSS ve kanama volümüne bakılmıştır. S100B düzeylerinde 0. ve 5. Günlerde kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur. GKS ile negatif kolere, NIHSS ile pozitif kolere, kanama volümü ile pozitif kolere olduğu gözlenmiştir. NSE düzeylerinde 0. Günde kontrole göre anlamlı yüksek bulunmuştur. 5. Günde istatistiksel açıdan anlamlılık gözlenmemiştir. NSE ile GKS arasında negatif korelasyon olduğu ama istatistiksel açıdan anlamlılık bulunmamıştır. Kanama volümü ve NIHSS ile anlamlılık gözlenmemiştir. HSP 70 düzeylerinde 0. Gün ve 5. Gün kontrole göre anlamlı yüksek olduğu gözlenmiştir. GKS ile negatif kolere olduğu ama istatistiksel açıdan anlamlılık bulunmamıştır. Kanama volümü ve NIHSS ile pozitif kolere ama istatistiksel açıdan anlamlılık bulunmamıştır.

Yapılan çalışmalarda; Hu ve ark. (129) yaptıkları çalışmada intrakraniyal kanaması olan hastalarda S100B seviyeleri 0, 1, 2, 3, 5. Günlerde kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur. 0, 1, 2. Günlerde S100B düzeyleri ile GKS arasında anlamlı negatif korelasyon gözlenmiştir ve 3, 5, ve 7. günlerde herhangi bir korelasyon tespit edilmemiştir. Kanama volümü arasında anlamlı pozitif korelasyon bulunmuştur. 3, 5, ve 7. günlerde ise anlamlı bir korelasyon tespit edilmemiştir. Bizim çalışmamızda Hu ve ark. (129) yaptıkları çalışmada olduğu gibi hastaneye gelişte ve 5. Günde S100B düzeylerinde kontrol grubuna göre anlamlı yüksek

bulunmuştur. Hastaneye gelişte S100B düzeyleri ile GKS arasında negatif, kanama volümü ile pozitif korelasyon gözlenmiştir.

Yoon ve ark. (130) yaptıkları çalışmada; S100B düzeyleri 0. ve 3. Günlerde kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur. 0, 3, 7. Günlerde S100B düzeyleri ile GKS arasında negatif korelasyon gözlenmiştir. 0, 3. Günlerde S100B düzeyleri ile intrakranial volüm arasında anlamlı pozitif korelasyon, 7. günde ise herhangi bir korelasyon tespit edilmemiştir. Bizim çalışmamızda Yoon ve ark. (130) yaptıkları çalışmada olduğu gibi hastaneye gelişteki S100B düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Hastaneye gelişte S100B düzeyleri ile GKS arasında negatif, kanama volümü ile pozitif korelasyon gözlenmiştir.

Delgado ve ark. (131) yaptıkları çalışmada da bizim çalışmamızda olduğu gibi S100B düzeyleri 0. Günde kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur. S100B düzeyleri ile intrakraniyal volüm ve NIH inme ölçeği arasında anlamlı pozitif korelasyon gözlenmiştir.

González-García ve ark. (132) yaptıkları çalışmada akut inmeli hastalarda S100B ve NSE düzeylerine bakmıştır. İnmeli hastalar iskemik ve hemorajik olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Hastaneye yatışdaki S100B ve NSE seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Yaptığımız çalışmada S100B düzeylerinde anlamlı yükseklik, NSE düzeylerinde ise 0. Günde anlamlı yükseklik gözlenmiştir, 5. Günde ise anlamlı yükseklik gözlenmemiştir. González-García ve ark. (132) yaptıkları çalışmada NSE seviyeleri hemorajik inmelilerde iskemik inmeli hastalara göre anlamlı yüksek tespit edilmiştir. S100B seviyelerinde ise hemorajik inmeli hastalarda iskemik inmeli hastalara göre istatistiksel açıdan fark gözlenmemiştir. Bizim çalışmamızın aksine S100B düzeyleriyle NIHSS arasında istatistiksel açıdan anlamlılık bulunmamıştır. Yine çalışmamızın aksine NSE düzeyleri ile NIHSS arasında ise anlamlı pozitif korelasyon bulunmuştur. Bunun nedeni olarak hasta sayısındaki farklılık olduğu düşünülmüştür.

Meriç ve ark. (133) yaptıkları çalışmada; kafa travmalı hastalarda NSE düzeylerine bakılmıştır. Hastalar kafa travması olmayan (grup 1), hafif (grup 2), orta (grup 3), şiddetli (grup 4) kafa travması olmak üzere 4 gruba ayrılmıştır. GKS 9'un altında olanlar şiddetli, 9-13 olanlar orta, 13'den büyük olanlar hafif kafa travması olarak sınıflandırılmıştır. Grup 1 ve grup 3'de hastaneye yatışta NSE düzeyleri

kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptanmıştır. Bizim yaptığımız çalışmamızda ortalama GKS 12 olarak belirlenmiştir. Bizim çalışmamızda hastaneye gelişte NSE düzeylerinde anlamlı yükseklik gözlemlenmiştir. Grup 3’de NSE düzeyleriyle GKS arasında korelasyon bulunmamıştır. Çalışmamızda ise negatif korelasyon saptanmıştır ama istatistiksel açıdan anlamlılık saptanmamıştır.

Yoon ve ark. (134) yaptıkları bir diğer çalışmada; hastalar SAK ve intraserebral kanama grubu olarak ikiye ayrılmıştır. S100B düzeyleri her iki grupta 0, 3. günlerde kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda olduğu gibi intraserebral kanamalı hastalarda S100B ile GKS arasında anlamlı negatif korelasyon, kanama volümü ile anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır. İntraserebral kanamalı hastalarda S100B’nin hasta prognozunu belirlemede iyi bir marker olabileceği öne sürülmüştür.

Kacira ve ark. (135) yaptığı çalışmada; anevrizmal SAK’lı hastaların BOS’da ve serumda Casp3, NSE ve CRP düzeylerine bakılmıştır. Hem BOS’da hem serumda NSE düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Bizimde yaptığımız çalışmada NSE düzeyleri kontrole göre anlamlı yüksek bulunmuştur.

Yuan ve ark. (136) yaptığı çalışmada; akut serebral hemorajili hastalarda NSE düzeylerine bakılmıştır. Çalışmamızda olduğu gibi NSE düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Çalışmamızdan farklı olarak NSE düzeyleri ile intrakranial volüm arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır. Bizim çalışmamızda NSE ile intrakranial volüm arasında ise istatistiksel açıdan korelasyon bulunmamıştır. Bu durum vaka sayısındaki farklılığa bağlanılmıştır.

Brea ve ark. (137) yaptığı çalışmada; hemorajik ve iskemik inme hastalarında NSE ve S100B düzeylerine bakılmıştır. Çalışmamızda olduğu gibi hastaneye yatışta NSE ve S100B düzeylerinde anlamlı yükseklik saptanmıştır. Her iki skorun NIHSS ile anlamlı pozitif korele olduğu gözlenmiştir. Bizim çalışmamızda ise S100B düzeyleriyle NIHSS arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanılmamıştır. NSE ile NIHSS arasında ise istatistiksel açıdan korelasyon bulunmamıştır. Bu durum vaka sayısındaki farklılığa bağlanılmıştır.

Vos ve ark. (138) yaptığı çalışmada; SAK’lı hastalarda hastaların S100B, GFAP ve NSE düzeylerine bakılmıştır. Çalışmamızda olduğu gibi hastaneye yatışta S100B düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı yüksek, kanama volümü yüksek

olanlarda ise S100B düzeyleri yüksek bulunmuştur. Çalışmamızdan farklı olarak NSE düzeylerinde artış gözlenmemiştir. Bunu da vaka sayısındaki azlığa bağlamışlar. Bizim çalışmamızda olduğu gibi kanama volümü ile NSE düzeyleri arasında ilişki bulunmamıştır.

Oertel ve ark. (139) yaptığı çalışmada; SAK'lı hastalarda S100B ve NSE düzeylerine bakılmıştır. Çalışmamızda olduğu gibi S100B ve NSE düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Yine çalışmamızda olduğu gibi kanama volümü yüksek olanlarda S100B düzeyleri yüksek saptanmıştır. Çalışmamızdan farklı olarak kanama volümü yüksek olanlarda NSE düzeyleri yüksek gözlenmiştir. Bu durum vaka sayısındaki farklılığa bağlanılmıştır.

Manaenko ve ark. (140) yaptığı çalışmada geldamisin verilen hastalarda HSP 70 düzeyini artırarak beyin ödemi ve inflamasyonu azalttığı gözlenmiştir ve böylece iyileşme sürecini hızlandırdığı belirtilmiştir. O'Sullivan ve ark. (141) yaptığı çalışmada; diazoxide verilen hastalarda HSP düzeylerinin arttığı gözlenmiştir. Sonuçta diazoxidin HSP düzeylerini arttırarak serebral iskemi ve hemorajik şoku azalttığı bulunmuştur.

Matz ve ark. (142) yaptığı çalışmada; ratlarda ilaç indüksiyonuna bağlı oluşan intraserebral kanama sonrası HSP 70' hematoma çevresinde glialarda ve nöronlarda saptanmıştır. Sonuçta beyin stresine bağlı HSP 70 in arttığı gözlenmiştir.

Matz ve ark. (142) yaptığı çalışmada; ratlarda ilaç indüksiyonuna bağlı oluşan HSP 70 ekspresyonunun SAK sonrası 6 ve 24 saat içinde arttığı ve 4 gün süreyle kaldığı tespit edilmiştir. Bizim yaptığımız çalışmada ise HSP düzeyleri 0. gün ve 5. günde kontrole göre anlamlı yüksek bulunmuştur.

Harada ve ark. (143) yaptığı çalışmada; SAK oluşturulan ratlarda HSP 70 mRNA ekspresyonunun arttığı gözlenmiştir. SAK sonrası 30-60 dakika içerisinde ekspresyonun başladığı, 6 saatte pik yaptığı, 48 saatten sonra ise azalmaya başladığı saptanmıştır. Çalışmamızda ise hastaneye yatışta ve 5. günde kontrole göre anlamlı yüksek bulunmuştur.

Fang ve ark. (144) yaptığı çalışmada; intraserebral kanamalı hastalarda IL-18, TNF- $\alpha$ , HSP 70 düzeylerine bakılmıştır. Bu 3 marker arasında en erken düzeyi artan HSP70 bulunmuştur. HSP 70 mRNA sekresyonu kanamadan 4 saat sonra başlamıştır. HSP 70 düzeyleri ölen hasta grubunda hayatta kalan hasta grubuna göre

anlamli yüksek bulunmuştur. Sonuçta HSP 70'in spontan intraserebral kanamalı hastalarda kanamanın ilk günü beyin hasarı şiddetinin göstergesi olarak kabul edilebileceği ve mortalite belirleyicisi olabileceği düşünülmüştür. Bizimde yaptığımız çalışmada 0. günde HSP 70 düzeyleri anlamli yüksek bulunmuştur. HSP 70 ile mortalite belirleyicilerinden nörolojik bir parametre olan GKS arasında negatif korelasyon saptanmıştır.

Sonuçta hemorajik inmeli hastalarda prognozu belirlemede serum S100B, HSP 70 ve NSE düzeyleri GKS, NIH İnme leği gibi basit fakat biraz subjektif travma skorum sistemlerine alternatif, kolay, ucuz ve objektif bir ölçüt olarak kullanılabilir. Hastalık prognozunun saptanmasında, hasar büyüklüğü ve uygulanacak tedavi stratejisinin belirlenmesinde, hastalıkların ayırıcı tanısında ve tedavi etkinliğinin belirlenmesinde değerli bilgiler verir. Ancak bu konuda daha çok sayıda ve geniş çalışmalar yapılması gerekmektedir.

## 5. KAYNAKLAR

1. Cerebrovasculer Disorders. A Clinical and Research Clasification. WHO ofset Publ 1978: 43.
2. Malgrem R. Geographical and secular trends in stroke incidence Lancet 1987;2: 1196-1201.
3. Bonitta R. Epidemiology of stroke. Lancet 1992; 339: 342-344.
4. Taraka H. Epidemiologic studies of stroke in Slubata, a Japnase provicil city preliminary report on risk faktor for cerebral infarction stroke 1985; 16: 773-780.
5. Zuber M, Mass JL. Epidemiologie des accidents vasculaires cerebreaux. Rev Neurol 1992; 148: 245-255.
6. Nencini P, Inzitari D, Baruffi MC, Fratiglioni L, Gagliardi R, Benvenuti L, et al, Incidence of stroke in young adults in Florence, Italy. Stroke 1988; 19: 977-981.
7. Ashok PP, Radhakrishnan K, Sridharan R, el-Mangoush MA. Incidence and pattern of cerebrovascular disease in benghazi Libya. J NeurolNeurosurgery Psychiatry 1986; 49: 519-523.
8. Kumral E, Kumral K. İnme risk faktörleri. Nöropsikiyatri 1991; 28: 55-58.
9. Balkan S. Serebrovasküler Hastalıklar. Ankara: Güneş Kitabevi Yayınları, 2002: 28-49.
10. Lindsay KW, Bone L, Callander R. Resimli Açıklamaları ile Nöroloji ve Nöroşirürji. Bozbuğa M. (ed) 3. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri Yayınları, 2000: 241-242.
11. Gilroy J. Temel Nöroloji. Karabudak R. (ed) 3. Baskı, Ankara: Güneş Kitabevi, 2000: 225-278.
12. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C. Classification and natural history of clinical subtypes of cerebralinfarction. Lancet 1991; 337: 1521-1526.
13. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biler J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a

multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in acute stroke treatment. Stroke 1993; 24: 35-41.

14. Utku U, Çelik Y. İnmede etioloji, sınıflandırma ve risk faktörleri. Balkan S (editör). Serebrovasküler Hastalıklar. 2. Baskı, Güneş Kitabevi, 2005; 57-71.
15. Ferro JM. Cardioembolic stroke: an update. Lancet Neurology 2003; 2: 177–188.
16. Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD. Neurology in Clinical Practice. Third Ed, Boston: Butterwort-Heinemann, 2000: 1125-1166.
17. Jerrard-Dunne P, Cloud G, Hassan A, Markus HS. Evaluating the genetic component of ischemic stroke subtypes. A family history study. Stroke 2003; 34: 1364–1369.
18. Wolf PA, Kannel WB, Mc Gee DL. Prevention of ischemic stroke, Risk Factors, Barnett HJM, SteinBM, Mohr JP, Yatsu FM (eds). Stroke. London: Churchill Livingstone, 1988; 967-988.
19. SHEP cooperatice research group, prevention of stroke by antihypertansive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension in the elderly program. JAMA 1991; 266: 3255-3264.
20. Burchfield CM, Curb JD, Rodriguez BL. Glucose intolerance and 22 year stroke incidance. The Honolulu Heart program. Stroke 1994; 25: 951-957.
21. Kumral K, Kumral E. Santral Sinir Sisteminin Damarsal Hastalıkları. İzmir: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları, 1993: 440-446.
22. Kutluk K. İskemik İnme. İzmir: Nobel Tıp Kitabevleri, 2004: 37-38.
23. Rowland LP. Vascular Diseases. Merritt's Neurology. Tenth Edition, Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2000: 217-256.
24. Warlov CP, Dennis MS, Van Gijn J, Sandercock PAG, Bamford JM, Wardlow JM. A pratical guide to management. Stroke 2001; 724-727.
25. World Health Organization Stroke 1989, Recommendation on stroke prevention, diagnosis and therapy. Stroke 1990; 20: 1407-1431.

26. Abbot RD, Rodriguez BL, Burchfield CM. Physical activity in older middle aged men and reduced risk of stroke: the honolulu heart program. *Am J Epidemiol* 1994; 139: 881-893.
27. Welch GN, Loscalzo J. Mechanisms of disease: homocysteine and atherothrombosis. *N Engl J Med* 1998; 338: 1042-1050.
28. Bushnell CD, Goldstein LB. Homocysteine testing in patients with acute ischemic stroke. *Neurology* 2002; 59: 1541-6.
29. Hankey GJ, Eikelboom JW. Homocysteine and vascular disease. *Lancet* 1999; 354: 407-413.
30. Sloan MA, Kittner SJ. Illicit drug associated ischemic stroke. Washington: Young Stroke Study. *Neurology* 1998; 50: 1688-1693.
31. Gillum LA, Mamidupidi SK, Johnston SC. Ischemic stroke risk with oral contraceptives, a metaanalysis. *JAMA* 2000; 284: 72-78.
32. Khamasta MA, Cuadreado MJ, Mujic F. The Management of thrombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome. *N Engl J Med* 1995; 332: 993-997.
33. Ridker PM, Buring JE, Shih J, Matias M, Hennekens CH. Prospective study of C reactive protein and the risk of future cardiovascular events among healthy women. *Circulation* 1998; 98: 731-733.
34. Özdemir D, Özbabalık D. Çelik Y. İntraserebral hemoraji. Balkan S (ed). *Serebrovasküler Hastalıklar. 2.Baskı, Güneş Kitabevi, 2005: 167-178*
35. Utku U, Çelik Y. İnmede Etyoloji, Sınıflandırma ve Risk Faktörleri. Balkan S (ed). *Serebrovasküler Hastalıklar. 2. Baskı, Güneş Kitabevi, 2005: 57-67.*
36. Selman WR, Sunshine JL, Tarr RW, Ratcheson RA. Arteriovenous malformations. Bradley WG, Daroff BR, Fenichel GM, Marsden CD (ed). *Neurology in Clinical Practice. The Neurological Disorders. Fourth Edition. Elsevier Inc, 2004; 1285-1296.*
37. Gilroy J. Cerebrovascular Disease. *Basic Neurology. 3rd. Edition. USA: Mc Graw Hill Co, 2000: 225-277.*

38. Kase CS. Intracerebral Hemorrhage. Bradley WG, Daroff BR, Fenichel GM, Marsden CD (ed). Neurology in Clinical Practice. The Neurological Disorders. Fourth Edition. Elsevier Inc, 2004: 1251-1267.
39. Selekler K, Topçuoğlu MA. İntraserebral hematomlarda klinik tablolar. Türk Nöroloji Dergisi 1995; 1: 26-31.
40. Özdemir D, Özbabalık D, Çelik Y. İntraserebral Hemoraji. Balkan S (ed). Serebrovasküler Hastalıklar. 2.Baskı, Ankara: Güneş Kitabevi, 2005: 167-178.
41. Akut Stroke: Current Treatments and Paradigms. ACLS: Principles and Practice. American Heart Association. 2005: 437-478.
42. Özdemir G, Gücüyener D. İntraserebral hemoraji. Balkan S (ed). Serebrovasküler Hastalıklar (1. Baskı), Ankara: Güneş Kitabevi, 2002: 151-158.
43. Phillip AS, Caroline AT. Stroke transient ischemic attack, and other central focal conditions. Judith ET, Gabor DK, Stapczynski JS (editors). Emergency Medicine: a Comprehensive Study Guide. 6th ed, North Caroline: McGraw-Hill, 2006: 1391-1394.
44. Chalela JA, Kidwell CS, Nentwich LM, Luby M, Butman JA, Demchuk AM, et al. Magnetic resonance imaging and computed tomography in emergency assessment of patients with suspected acute stroke: a prospective comparison. Lancet 2007; 369: 293-298.
45. Selekler K, Topçuoğlu MA. İntraserebral hematomlarda klinik tablolar. Türk Nöroloji Dergisi 1995; 1: 26-31
46. Kase CS. Intracerebral Hemorrhage. Bradley WG, Daroff BR, Fenichel GM, Marsden CD (ed). Neurology in Clinical Practice. The Neurological Disorders. Fourth Edition. Elsevier Inc, 2004; 1251-1267.
47. Özbenli T. Subaraknoid kanama. Balkan S (ed). Serebrovasküler Hastalıklar. 1. Baskı, Ankara: Güneş Kitabevi, 2002: 166-169.
48. Richard CH. Chapter 10. Samuels MA. Manuel of neurologic therapeutics. 6th edition, New York: Churchill Livingstone, 1996.

49. Report of World Federation of Neurological Surgeons Committee on a Universal Subarachnoid Hemorrhage Grading Scale. *J Neurosurg* 1989; 71: 303-304.
50. Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet* 1974; 2: 81-84.
51. Gürsoy G. Beyin kanaması. Öge AE (ed). *Nöroloji*. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 2004: 229-249.
52. Geoffrey Zubay (Ed). *Biochemistry*. third edition USA: Addison-Wesley, 1983: 323-345.
53. Janice AR, Gaelwyn BDJ, Norman AL. Enolase isoenzymes in the cerebrospinal fluid of patients with diseases of the nervous system. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1983; 46: 1031-1036.
54. Discher DJ, Nanette HB, Xiaosu W, Peterson CA, Webster KA. Hypoxia regulates P enolase and pyruvate kinase-M promoters by modulating Sp 1/Sp 3 binding to a conserved GC element. *J Biol Chem* 1998; 273: 26087-26093.
55. Moore B. A soluble protein characteristic of the nervous system. *Biochem Biophys Res Commun* 1965; 19: 739-744.
56. Cicero TJ, Cowan WM, Moore BW. The cellular localization of the two brain specific proteins, S-100 and 14-3-2. *Brain Res* 1970; 18: 25-34.
57. Donald S, Marangos PJ, Athanasios PZ, Brightman M, Goodwin FK. Brain enolases as specific markers of neuronal and glial cells. *Science* 1978; 199: 313-314.
58. Murty Ven MR, Viillard JL, Dastugue B. Rapid electrophoretic determination of NSE isoenzymes. *Clin Chem* 1986; 32: 593-596.
59. Kasier E, Pregant P, Kumits R. Clinical biochemistry of neuron specific enolase. *Clin Chim Acta* 1989; 183: 13-31.
60. Hassan M H, Touitou Y, Foubert L, Young W F, Brucker E. Serum neuron-specific enolase in patient with pituitary adenomas. *Clin Chem* 1997; 43: 540-541.
61. Rodys JA, Taylor CB, Timperley WR. Enolase isoenzymes as diagnostic markers. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1984; 11: 1-6.

62. Marangos PJ, Schmechel DE. The neurobiology of the brain enolase. *Neurochemistry and neuropharmacology. Ann Rev Neurosci* 1980; 4: 211-247.
63. Henry J, Barnett M, Bennett MS, Mohr JP, Yatsu FM (eds). *Stroke pathophysiology. Diagnosis and Management USA*, 1986: 281-289.
64. Batandier C, Brambilla E, Jacrot M. Isoenzyme pattern of enolase in the diagnosis of neuroendocrine bronchopulmonary tumors. *Cancer* 1987; 60: 838-843.
65. Fujita K, Haimoto H, Imaizumi M, Abe T, Kato K. Evaluation of gamma-enolase as a tumor marker for lung cancer. *Cancer* 1987; 60: 362-369.
66. Anastasides KO, Mullins RE, Conn RB. Neuron specific enolase. Assesment by ELISA in patients with small celi carcinoma of the lung. *Am J Clin Pathol* 1987; 97: 245-249.
67. Beaudeau JL, Philippe L, Laurent D, Gandjbakhch I. Influence of hemolysis on the measurement of S-100beta and NSE plasma concentrations during coronary artery bypass grafting. *Clin Chem* 2000; 46: 989-990.
68. Kato K, Asai R, Shmizu A. Immunoassay of three enolase isoenzymes in human serum and inblood cells. *Clin Chim Acta* 1983; 127: 353-363.
69. Manfred H, Ebert AD, Galzky I, Wunderlich MT, Kunz WS, Huth C. Neurobehavioral outcome prediction after cardiac surgery. *Stroke* 2000; 31: 645-650.
70. Shaaban AM, Harmer M, Vaughan R. Serum S100 protein as a marker of cerebral damage during cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2000; 85: 287-298.
71. Zimmer DB, Cornwall EH, Landar A, Song W. The S100 protein family: history, function, and expression. *Brain Res Bull* 1995; 37: 417-429.
72. Kaskel P, Berking C, Sander S, Volkenandt M, Peter RU, Krahn G. S-100 protein in peripheral blood: a marker for. melanoma metastases. *J Am Acad Derm*1999; 41: 962-969.
73. Judith CA, David JW. Characterization of Lanthanide Ion Binding to the EF-Hand Protein S100  $\beta$ by Luminescence Spectroscopy. *Biochem*1997; 36: 9674-9680.

74. Beat WS, Fritschy JM, Murmann P, Troxler H. Brain S-100 A5 Is a novel Ca, Zn, Cu ion-bonding protein of the EF-hand superfamily. *J Bio Chem* 2000; 275: 30623-30630.
75. Groves P, Finn BE, Kuznicki J, Forsen S. A model for target protein binding to calciumactivated S100 dimers. *FEBS Lett* 1998; 421: 175-179.
76. Heizmann CW. Subtypes of S100 proteins must be identified. *BMJ* 1999; 20: 538-542.
77. Fano G, Mariggio M, Angelella P, Antonica N, Fulle S, Callissano P. The S-100 protein causes an increase of intracellular calcium and death of PC cells. *Neuroscience* 1993; 53: 919-925.
78. Haglid K, Yang Q, Hamberger A, Bergman S, Widerberg A, Danielson N. S-100 stimulates neurite outgrowth in the rat sciatic nerve grafted with a cellular muscle transplants. *Brain Res* 1997; 753: 196-201.
79. Hunter M J, Walter J C. High level expression and dimer characterization of the S-100 EF-hand proteins. *J Biol Chem* 1998; 273: 12427-12435.
80. Waski Y, Shiojima T, Kinoshita M. S100 beta prevents the death of motor neurons in newborn rats after sciatic nerve section. *J Neurol Sci* 1997; 151: 7-12.
81. Büttner T, Weyers S, Postert T. S-100 Protein: serum marker of focal brain damage after ischemic territorial MCA infarction. *Stroke* 1997; 28: 1961-1965.
82. Kaskel Peter MD, Berking C, Sander S, Volkenandt M, Ralf UP, Krahn G. S100 protein in periferal blood: a marker for melanoma metastases. *J Am Acad Derm* 1999; 41: 962-969.
83. Lamers KJ, van Engelen BG, Gabreels FJ, Hornnes OR, Borrn GF, Vavers RA. Cerebrospinal neuron-specific enolase, S100 and myelin basic protein in neurological disorders. *Acta Neurol Scand* 1995; 92: 247-251.
84. Oystein Nygaard, Langbakk B, Romner B. Age and Sex-Related Changes of S-100 Protein Concentrations in Cerebrospinal Fluid and Serum in Patients with No Previous History of Neurological Disorder. *Clin Chem* 1997; 43: 541-543.

85. Engelen BG, Lamers KJ, Gabreels FJ, Wever RA, Geei WJ van, Borm GF. Agerelated changes of neuron-specific enolase. S-100 protein, and myelin basic protein concentration in cerebrospinal fluid. *Clin Chem* 1992; 38: 813-816.
86. Schmidh S. S100B: pathogenic and pathophysiologic significance in neurology. *Nervenarzt* 1998; 69: 639-646.
87. Rosen H, Rosengren L, Herlitz J, Blomstrand C. Increased serum levels of the S100 protein are associated with hypoxic brain damage after cardiac arrest. *Stroke* 1998; 29: 473-477.
88. Yuekui L, Stewen W, Barger LL, Mrak RE, Sue M, Griffin T. S-100 beta induction of the proinflammatory cytokine interleukine-6 in neurons. *J Neurochem* 2000; 74: 143-150.
89. Lindberg L, Olsson AK, Anderson K, Jöki P. Serum S-100 protein levels after pediatric cardiac operations: a possible new marker for postoperative cerebral injury. *J Thor Cardiovasc Surg* 1998; 116: 281-285.
90. Frei K, Malipiero UV, Leist TP, Zinkemagel RM, Fontana A. On the cellular source and function of interleukin-6 produced in the central nervous system in viral diseases. *Eur J Immun* 1989; 19: 689-694.
91. Schobitz BD, Voorhuis AM, De Kloet ER. Localization of interleukin-6 mRNA and intrleukin-6 receptor mRNA in rat brain. *Neurosci Lett* 1992; 136: 189-192.
92. Rylander MN, Feng Y, Bass J, Diller KR. Thermally Induced Injury Heat-Shock Protein Expression in Cells and Tissues. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1066: 222-242.
93. Hightower LE, Guidon PT. Selective release f rom cultured mammalian cells of heat-shock proteins that resemble gliaaxon transfer proteins. *J Cell Physiol* 1989; 138: 257-266.
94. Song Y, Wu YX, Jung G, Tutar Y, Eisenberg E, Greene LE, Masison DC. Role for Hsp70 chaperone in *Saccharomyces cerevisiae* prion seed replication. *Eukaryot Cell* 2005; 289-297.
95. Clark JI, Muchowski PJ. Small heat shock proteins and their potential role human disease. *Curr Opin Biol* 2000.

96. Bukau B, Horwich AL. The Hsp 70 and Hsp60 chaperone machines. *Cell* 1998; 92: 351–366.
97. Netzer WJ, Hartl FU. Protein folding in the cytosol: chaperonin-dependent and independent mechanisms. *Trends in Biochemical Sciences* 1998; 23: 68–73.
98. Narberhaus F.  $\alpha$ -Crystallin-type heat shock proteins: socializing minichaperones in the context of a multichaperone network. *Microbiol Mol Biol Rev* 2002; 66: 64–93.
99. Morimoto RI, Santoro MG. Stress-inducible responses and heat shock proteins: new pharmacologic targets for cytoprotection. *Nature Biotechnology* 1998; 16: 833–838.
100. Glover JR, Lindquist S. Hsp104, Hsp 70 and Hsp40: a novel chaperone system that rescues previously aggregated proteins. *Cell* 1998; 94: 73–82.
101. Ellgaard L, Helenius A. ER quality control: towards an understanding at the molecular level. *Current Opinion in Cell Biology* 2001; 13: 431–437.
102. Jaattela M. Escaping cell death: survival proteins in cancer. *Experimental Cell Research* 1999; 248: 30–43.
103. Ostberg JR, Kaplan KC, Repasky EA. Induction of stress proteins in a panel of mouse tissues by fever-range whole body hyperthermia. *Int J Hyperthermia* 2002; 18; 552-562.
104. Ellis RJ, Van Der Vies SM. Molecular chaperones. *Ann Rev Biochem* 1991; 60: 321- 347.
105. Nikfarjam M, Muralidharan V, Su K. Patterns of heat shock protein (HSP 70) expression and kupffer cell activity following thermal ablation of liver and colorectal liver metastases. *Int J Hyperthermia* 2005; 21; 319-332.
106. Mosser DD, Caron AW, Bourget L, Merlin AB. The chaperone of hsp 70 is required for protection against stress-induced apoptosis. *Mol Cell Biol* 2000; 20; 7146-7159.
107. Mosser DD, Caron AW, Bourget L. Role of the human heat shock protein hsp 70 in protection against stress-induced apoptosis. *Mol Cell Biol* 1997; 17; 5317-5327.
108. Massa SM, Swanson RA, Sharp FR. The stress gene in brain. *Cerebrovasc Brain Metab Rev* 1996; 8: 95-158.

109. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA stroke study group. Tissue Plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995; 335: 1581-1587.
110. Hommel M, Besson G, Le Bas JF, Gaio JM, Pollak P, Borgel F, Perret J. Prospective study of lacunar infarction using magnetic resonance imaging. *Stroke* 1990; 21: 546-550.
111. Weisberg LA. Computed tomography in intracranial hemorrhage. *Arch Neurol* 1979; 363: 422-426.
112. Caplan LR. Intracerebral haemorrhage. *Lancet* 1992; 339: 656-658.
113. Raabe A, Grolms C, Keller M, Dohnert J, Sorge O, Seifert V. Correlation of computed tomography findings and serum brain damage markers following severe head injury. *Acta Neurochir* 1998; 140: 787-792.
114. Ulrich M, Wiesmann M, Friedrich C. Manfred Kaps, PhD stroke. S-100 Protein and Neuron-Specific Enolase Concentrations in Blood as Indicators of Infarction Volume and Prognosis in Acute Ischemic Stroke 1997; 28: 1956-1960.
115. Michael T, Wunderlich C, Wallesch W, Goertler M. Release of Neurobiochemical Markers of Brain Damage is Related to The Neurovascular Status On Admission And The Site Of Arterial Occlusion in Acute Ischemic Stroke. *J Neurol Sci* 2004; 227; 49-53.
116. Schafer BW, Heizmann CW. The S100 family of EF-hand calcium-binding proteins function and pathology. *Trends Biochem Sci* 1996; 21: 134–140.
117. Marangos PJ. Neuron specific enolase: a clinically useful marker of neurons and neuroendocrine cells. *Annu Rev Neurosci* 1987; 10: 269–295.
118. Barone FC, Clark RK, Price WJ, White RF, Feuerstein GZ, Storer BL, Ohlstein EH. Neuron-specific enolase increases in cerebral and systemic circulation following focal ischemia. *Brain Res* 1993; 623: 77–82.
119. Blomquist S, Johnsson P, Lühns C, Malmkvist G, Solem JO, Alling C, Stahl E. The appearance of S-100 protein in serum during and immediately after cardiopulmonary

bypass surgery: a possible marker for cerebral injury. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1997; 11: 699–703.

120. Herrmann M, Curio N, Jost S, Wunderlich MT, Synowitz H, Wallesch CW. Protein S-100B and neuron specific enolase as early neurobiochemical markers of the severity of traumatic brain injury. *Restor Neurol Neurosci* 1999; 14: 109–114.
121. Raabe A, Kopetsch O, Woszczyk A, Lang J, Gerlach R, Zimmermann M, SeifertnV. Serum S-100B protein as a molecular marker in severe traumatic brain injury. *Restor Neurol Neurosci* 2003; 159-169.
122. Hizli T, Gülen H, Akan P. Çocuklarda epileptik nöbet sonrası serum nöron spesifik enolaz düzeyleri. *Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 1999; 2: 13-16.
123. Schoerhuber W, Kittler H, Sterz F. Time course of serum neuron-specific enolase. A predictor of neurological outcome in patients resuscitated from cardiac arrest. *Stroke* 1999; 30: 1598-1603.
124. Herrmann M, Ebert AD, Tober D. A contrastive analysis of release patterns of biochemical markers of brain damage after coronary artery bypass grafting and valve replacement and their association with the neurobehavioral outcome after cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 16: 513-518.
125. Fadiloglu M, Gökmen N, Koçdor H. Serum Neuron Specific Enolase levels in experimental global serebral ischemia. *Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2000; 14.
126. Kelly S, Yenari MA. Neuroprotection: heat shock proteins. *Curr Med Res Opin* 2002; 18: 55-60.
127. Hu BR, Janelidze S, Ginsberg MD, Busto R, Perez-Pinzon M, Sick TJ, et al. Protein aggregation after focal brain ischemia and reperfusion. *J Cereb Blood Flow Metab* 2001; 21: 865-875.
128. Juliann G. KIANG. Inducible heat shock protein 70 kD and inducible nitric oxide synthase in hemorrhage/resuscitation-induced injury. *Cell Research* 2004; 14: 450-459.

129. Hu YY, Dong XQ, Yu WH, Zhang ZY. Change in plasma S100B level after acute spontaneous basal ganglia hemorrhage. *Shock* 2010; 33: 134-40.
130. Yoon SM, Choi YJ, Kim HJ, Shim JJ, Bae HG, Yun IG. Prognostic value of serum s100 protein by elecsys s100 immunoassay in patients with spontaneous subarachnoid and intracerebral hemorrhages. *J Korean Neurosurg Soc* 2012; 51: 253-261.
131. Delgado P, Alvarez Sabin J, Santamarina E, Molina CA, Quintana M, Rosell A, Montaner J. Plasma S100B Level After Acute Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *Stroke* 2006; 37: 2837-2839.
132. González-García S, González-Quevedo A, Fernández-Concepción O, Peña-Sánchez M, Menéndez-Saínz C, Hernández-Díaz Z, et al. Short-term prognostic value of serum neuron specific enolase and S100B in acute stroke patients. *Clin Biochem* 2012; 45: 1302-7.
133. Meric E, Gunduz A, Turedi S, Cakir E, Yandi M. The prognostic value of neuron-specific enolase in head trauma patients *J Emerg Med* 2010; 38: 297-301.
134. Yoon SM, Choi YJ, Kim HJ, Shim JJ, Bae HG, Yun IG. Prognostic value of serum s100 protein by elecsys s100 immunoassay in patients with spontaneous subarachnoid and intracerebral hemorrhages. *J Korean Neurosurg Soc* 2008; 44: 308-313.
135. Kacira T, Kemerdere R, Atukeren P, Hanimoglu H, Sanus GZ, Kucur M, et al. Detection of caspase-3, neuron specific enolase, and high-sensitivity C-reactive protein levels in both cerebrospinal fluid and serum of patients after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 2007; 60: 674-679.
136. Yuan X, XIAO Bo, HU Jue. Department of Neurology, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, Chin. Changes and clinic research of neuron specific enolase in acute cerebral hemorrhage; *Journal of Apoplexy and Nervous Diseases* 2004: 2.
137. Brea D, Sobrino T, Blanco M, Cristobo I, Rodríguez-González R, Rodríguez-Yañez M, et al. Temporal profile and clinical significance of serum neuron-specific enolase

and S100 in ischemic and hemorrhagic stroke. *Clin Chem Lab Med* 2009; 47: 1513-1518.

138. Vos PE, van Gils M, Beems T, Zimmerman C, Verbeek MM. Increased GFAP and S100beta but not NSE serum levels after subarachnoid haemorrhage are associated with clinical severity. *Eur J Neurol* 2006; 13: 632-638.
139. Oertel M, Schumacher U, McArthur DL, Kästner S, Böker DK. S-100B and NSE: markers of initial impact of subarachnoid haemorrhage and their relation to vasospasm and outcome. *J Clin Neurosci* 2006; 13: 834-840.
140. Manaenko A, Fathali N, Chen H, Suzuki H, Williams S, Zhang JH, Tang J. Heat shock protein 70 upregulation by geldanamycin reduces brain injury in a mouse model of intracerebral hemorrhage. *Neurochem Int* 2010; 57: 844-850.
141. O'Sullivan JC, Yao XL, Alam H, McCabe JT. Diazoxide, as a postconditioning and delayed preconditioning trigger, increases HSP25 and HSP70 in the central nervous system following combined cerebral stroke and hemorrhagic shock. *J Neurotrauma* 2007; 24: 532-546.
142. Matz P, Weinstein P, States B, Honkaniemi J, Sharp FR. Subarachnoid injections of lysed blood induce the hsp70 stress gene and produce DNA fragmentation in focal areas of the rat brain. *Stroke* 1996; 27: 504-512.
143. Harada S, Kamiya K, Masago A, Iwata A, Yamada K. Subarachnoid hemorrhage induces c-fos, c-jun and hsp70 mRNA expression in rat brain. *Neuroreport* 1997; 8: 3399-3404.
144. Fang HY, Ko WJ, Lin CY. Inducible heat shock protein 70, interleukin-18, and tumor necrosis factor alpha correlate with outcomes in spontaneous intracerebral hemorrhage. *J Clin Neurosci* 2007; 14: 435-441.

## 6. ÖZGEÇMİŞ

16.02.1983 tarihinde Diyarbakır'da doğdum. İlk, orta ve lise öğrenimimi Diyarbakır'da tamamladım. 2007 yılında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesinden mezun oldum. 2007-2009 yılları arasında yaklaşık 1.5 yıl süreyle Şanlıurfa ili Merkez Çamlıdere Sağlık ocağı tabipliği görevinde bulundum. 2008 yılı Eylül dönemi TUS sınavında başarılı olarak, 2 Şubat 2009 tarihinde Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalında uzmanlık eğitimime başladım. Halen görevime devam etmekteyim.