

**T.C.  
EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
TEMEL TIP BİLİMLERİ BÖLÜMÜ  
BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**

**AKUT İSKEMİK İNME ile GEÇİCİ İSKEMİK ATAK TANILI  
HASTALARDA S-100B PROTEİN DÜZEYLERİ  
ve  
RİSK FAKTÖRLERİ ile İLİŞKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Ali UNCU**

**TEZ DANIŞMANI**

**Doç.Dr. Ceyda KABAROĞLU**

**İZMİR, 2009**

## TEŞEKKÜR

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım değerli hocalarım; Prof.Dr. Oya Bayındır'a, Prof.Dr. Taner Onat'a, Prof.Dr. Dilek Özmen'e, Prof.Dr. Sara Habif'e, Prof.Dr. Eser Sözmen'e, Prof.Dr. Işıl Muta'ya, Prof.Dr. Nevbahar Turgan'a, Prof.Dr. Ferhan Sağın'a, Prof.Dr. Gülinnaz Ercan'a, Prof.Dr. Hakan Aydın'a, Doç.Dr. Yasemin Akçay'a, Doç.Dr. Zuhal Parıldar'a, Doç.Dr. Handan AK Çelik'e,

Tezime katkılarından dolayı Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof.Dr. Emre Kumral'a,

Uzmanlık eğitimim sırasında ve tez çalışmalarım süresince desteğini gördüğüm değerli tez danışmanım Doç.Dr. Ceyda Kabaroglu'na,

Uzmanlık eğitim sürecimde bana katkıları olan, birlikte çalıştığım tüm uzmanlarımıza, asistan ve teknisyen arkadaşlarıma,

Tezimin laboratuvar aşamasında yardımcı olan Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi AR-EL birimi ve çalışanlarına,

Tezimin istatistiksel analizi sırasında yardımcı olan Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı Arş. Gör. Hatice Uluer'e,

Yaşamımın her döneminde benden sevgi ve desteğini esirgemeyen sevgili babam H. İbrahim Uncu'ya, annem Nurten Uncu'ya ve kardeşim Fatih Uncu'ya,

En sıkıntılı zamanlarımda varlığı ile bana güç veren sevgili eşim Dr. Gülgün Uncu'ya,

En içten teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Dr. Ali Uncu

## **İÇİNDEKİLER**

<b>1. GİRİŞ ve AMAÇ</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	<b>3</b>
Beyin anatomisi ve fizyolojisi	3
Serebral dolaşım	3
İnme	5
2.3.1. Epidemiyoloji	
2.3.2. Tanı	
2.3.3. Hemorojik inme	
2.3.4. İskemik inme	
2.3.5. İnme için risk faktörleri	
2.3.6. NIH skarlama sistemi	
Geçici iskemik atak	14
İskemik inmede biyobelirteç kullanımı	15
S100 protein ailesi	
S100B proteini	
<b>3. ARAÇ, GEREÇ ve YÖNTEMLER</b>	<b>20</b>
Olguların Seçimi	20
Araştırmaya dahil olma kriterleri	20
Araştırma kapsamında hasta dışlama kriterleri	20
Örnek alımı ve hazırlık aşamaları	21
Cihazlar ve sarf malzemeler	21
Çalışmada kullanılan rutin testlerin ölçüm yöntemleri	21
S100B ölçümü	22
3.7.1. Ölçüm prensibi	
3.7.2. S100B Kit Bileşenleri	
3.7.3. S100B çalışma protokolü	
3.7.4. S100B kitinin analitik özellikleri	
3.7.5. Dikkat edilmesi gereken noktalar	
3.7.6. Hesaplamalar	
İstatistiksel Analiz	24
<b>4. BULGULAR</b>	<b>25</b>
Olguların demografik ve klinik verileri	25

<b>Olguların laboratuvar verileri</b>	<b>27</b>
<b>Akut iskemik inme ve geçici iskemik atak gruplarındaki hastalara ait verilerin istatistiksel karşılaştırması</b>	<b>28</b>
<b>Akut iskemik inmeli olguların grup içi S100B değerlerinin istatistiksel analizi</b>	<b>30</b>
<b>S100B değerleri ve korelasyon analizleri</b>	<b>31</b>
<b>S100B sonuçları kullanılarak yapılan receiver-operating curve (ROC) analizi</b>	<b>32</b>
<b>5. TARTIŞMA</b>	<b>34</b>
<b>6. ÖZET</b>	<b>39</b>
<b>7. KAYNAKLAR</b>	<b>41</b>

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

İnme, serebral dolaşımında meydana gelen bir bozukluk sonucu nörolojik yetmezliklerin ortaya çıkması olarak tanımlanmakta ve genellikle hücresel iskemi veya infarkt veya intrakraniyal hemorojiye bağlı olarak gelişmektedir. En sık olarak yaşamın orta ve ileri yaşlarında görüldüğü için özellikle yaşlı popülasyonda önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir (1). Her yıl dünya üzerindeki 15 milyon insanın akut inme geçirdiği tahmin edilmektedir. Bu hastaların üçte biri inmeye bağlı sekonder nedenlerle ölmekte, diğer üçte birlik grup ise kalıcı nörolojik defisit ile hayatına devam etmektedir (2).

Geçici iskemik atak geleneksel olarak, karotid veya vertebrobasiler arterlerin beslediği alanlara ait nörolojik fonksiyonlarda 24 saatten daha az süren bozukluklar olarak tanımlanmaktadır (3). İnme ile benzer patofizyolojiye sahiptir ve insidansı her 1000 erkekte 1.207, her 1000 kadında 0.71 olarak hesaplanmaktadır. Bu durumun önemi, geçici iskemik atak tanılı hastaların ilk 48 saat içinde inme geçirme riski taşımaları ve başlanacak ikincil koruma tedavileri ile bunun önlenmesinden kaynaklanmaktadır (1).

Günümüzde inme tanısı hastanın fizik muayenesini gerçekleştiren doktorun deneyimine ve radyolojik görüntüleme yöntemlerine dayandırılmaktadır. İnme tanısının konması özellikle subakut dönemde başvurmuş hastalarda son derece zorlayıcı olabilmektedir. Bunun en büyük nedeni ise inme tanısı için kullanılan altın bir standard olmamasıdır (1). İnme ön tanısı alan olgularda nörolojik bulguların başlamasından itibaren ilk üç saatte başlanacak reperfüzyon tedavisinin kullanıma girmesiyle erken tanı çok önem kazanmış ancak tanı koyma kriterlerinde aynı ilerleme sağlanamamıştır. Akut inmenin akıbeti kesinlikle zamana odaklıdır ve erken başlatılacak reperfüzyon tedavisinden faydalanacak hasta için önem taşımaktadır (4). Deneyimli nörologların bulunduğu hastanelerde bile sadece klinik değerlendirme ile doğru tanı koyma oranının %38-90 arasında olduğu bildirilmektedir (1). Bu ön değerlendirmeye eklenen görüntüleme yöntemleri, özellikle bilgisayarlı tomografinin kullanımı, bu oranı arttırmaktadır. Bilgisayarlı tomografi intrakraniyal hemorojiye bağlı inmeyi kolaylıkla ayırt ettirebilmekteyse de, radyoloji uzmanına ihtiyaç ve acil şartlarda ulaşılabilirlik nedeni ile kullanım sorunları yaşanabilmektedir.

Tanı koymadaki diğer bir güçlük ise radyolojik görüntülemenin inmenin akut döneminde normal sonuç verebilmesidir. Bu durumu daha da karmaşık hale getiren diğer bir nokta etiolojisinde serebral dolaşım bozukluğu olmayan ama tıpkı inme gibi klinik bulgu veren durumlardır. Bunlar arasında serebral infeksiyon, travma, pirmer veya sekonder beyin

tümörleri ve geçirilmiş inme anormal radyoloji raporuna neden olurken, nöbet, toksikmetabolik bozukluklar, ensafalitler, periferik nöropati, motor nöron hastalıkları, vestibüler nörit, Wernicke ensefalopatisi, migren, multipl skleroz ve myelopatide görüntüleme yöntemlerinden bir fayda sağlanamaz (2).

Sonuç olarak akut iskemik inme için klinik deneyim ve görüntüleme cihazlarını destekleyecek, beyin dokusu hasarı hakkında bilgi verebilecek, hızlı, basit, düşük maliyetli hasta yanında kullanılabilir teknolojiye sahip bir kan testinin son derece faydalı olacağı düşünülmektedir. Serum biyobelirteçleri bu bağlamda bir çözüm önerebilir. Kanda erken dönemde saptanabilecek özgül bir belirteç küçük merkezlerde de uygulanabilmesi, nörolog veya radyolog konsültasyonuna gereksinimi ortadan kaldırması, doğru tanı ve riskli hastaların tedavi seçimlerini belirlenmesinde daha güvenli bir yol izlenmesine olanak sağlayacaktır (1,5).

S100 protein ailesi düşük molekül ağırlıklı, sadece omurgalılarda bulunan ve heliks-loop-heliks konformasyonunda iki kalsiyum bağlayan bölge içeren bir gruptur. Ailenin bir üyesi olan S100B proteinin gliyal hücreye özgül olduğu kabul edilmekte ve birincil olarak astrositlerde ifade edildiği öne sürülmektedir. S100B proteinleri beyin hücreleri zarar gördüğünde veya ortadan kalktığında hücrelerden salınarak kanda saptanabilir hale gelmektedir (6). Protein düzeylerinin acil ve yoğun bakım servislerinde erken evrede kullanılabilir bir serum belirteci olabilirliği yönünde çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Ancak kontrol grubu olarak genellikle sağlıklı kişilerin kullanıldığı ya da inme dışında, beyin omurilik sıvısı ve kan değerlerinin kardiyak arrest geçirmiş hastalarda izlenen serebral komplikasyonlar ve çeşitli düzeylerdeki kafa travmalarında klinik yararlanımının araştırma konuları içinde olduğu izlenmiştir (7, 8).

Bu çalışmada beyin dokusu içinde yer alan gliyal hücreye özgül olan S100B proteinin akut iskemik inme ve benzer patofizyolojiye sahip ancak infarkt olmaması ile ayırt edilen, geçici iskemik atak tanılı hastalardaki kan düzeylerinin belirlenmesi ve inme için bilinen risk faktörleri ile olası ilişkisinin ortaya konması amaçlanmıştır.

## **2. GENEL BİLGİLER**

İnme ve geçici iskemik atak, serebral dolaşımında meydana gelen bir bozukluk sonucu nörolojik yetmezliklerin ortaya çıkması olarak tanımlanmaktadır. Genellikle hücrel iskemi ve infarkt veya intrakraniyal hemorajiye bağlı olarak gelişen inme tablosunda izlenen nörolojik defisitler kalıcı hasar bırakırken, geçici iskemik atak durumunda nörolojik defisit bulguları 24 saatten kısa bir zamanda tam olarak geri döner (1,3).

### **2.1. Beyin anatomisi ve fizyolojisi:**

Beyin anatomik olarak serebrum, serebellum ve beyin sapı olarak üç kısma ayrılır. Serebrum ise iki ayrı hemisferden meydana gelir ve dört farklı lobdan oluşur (frontal, pariyetal, temporal, oksipital). Nöral doku incelendiğinde ise nöronlar, nöroglia ve myelin olarak üçe ayrılır. Nöronlar sinir sisteminin yapısal, genetik ve fonksiyonel birimidir. Nöronlar enerji kaynağı olarak glukoz kullanır ve oksidatif metabolizmaya bağımlıdır. Oksijene bağımlı olarak, beyin dokusu anaerobik metabolizmaya geçemez, ve birkaç dakikalık oksijen yetersizliği geri dönüşümü olmayan hasar yaratabilir (9).

Nöroglial hücreler santral sinir sistemindeki nöronları desteklerken, Schwann hücreleri benzer fonksiyonu periferik sinir sisteminde gerçekleştirir. Nöroglial hücreler sayı olarak beyinin ve omuriliğin yaklaşık %40'nı oluşturur. Bu grup hücreler dört farklı tipe ayrılır; mikroglia, endipima, astroglia (astrositler) ve oligodendriyoglia.

Mikroglial doku kalıntılarını ortadan kaldıran fagositik aktiviteye sahiptir. Özellikle infeksiyonlar ile savaşmada önemli role sahiptirler. Endipimal hücreler, ventriküler sistemi döşerler ve beyin omurilik sıvısının üretiminden sorumludur. Oligodendriyoglia hücreler ise santral sinir sistemi içinde gerçekleşen myelin üretiminden sorumludur.

Astrositler ise kan damarları ve nöronlar arasında yer alan kan-beyin bariyerini oluşturularak kan, beyin omurilik sıvısı ve beyin dokusu arasında makromoleküllerin hareketini kontrol ederler. Nöron ölümü gerçekleştiğinde de proliferasyon olarak sinir hücresinin yerini doldururlar.

### **2.2. Serebral dolaşım:**

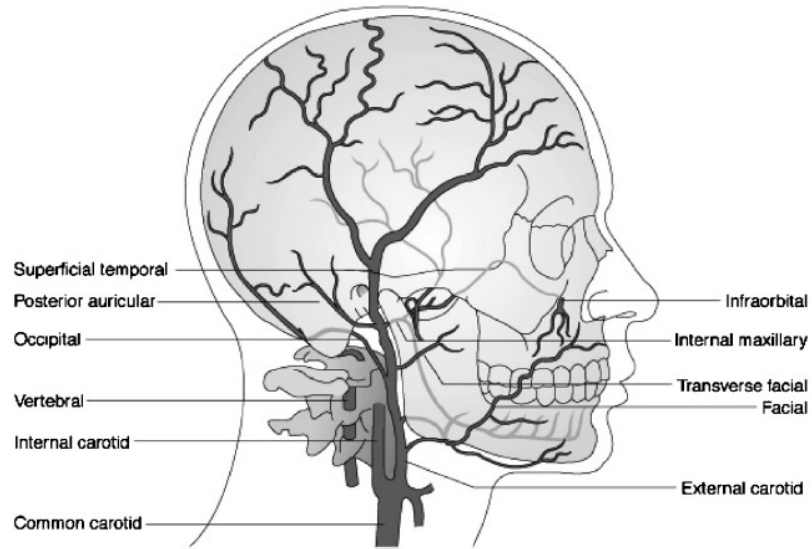
Santral sinir sistemi de tüm vücut dokuları gibi sürekli ve yeterli kan akımına ihtiyaç duyar. Sağlıklı bir kişide izlene serebral kan akımı yaklaşık olarak 60 mL / 100g doku / dakika olarak belirlenmiştir. Kan akımının olmadığı durumda, < 8 mL / 100g doku / dakika, infarkt merkezinde hücre ölümü hızla gerçekleşir. İskemik penumbra olarak bilinen infarkt çevresi dokudaki hücreler hayatta ancak fonksiyonel olarak yetersizdir (10).

Arteriyel beslenmesi oldukça karmaşık olan bu dokunun anatomik açıdan kan akımlarının bilinmesi, hastaların bulguları ile hasarlı alanın ilişkilendirilmesine yardımcı olmaktadır.

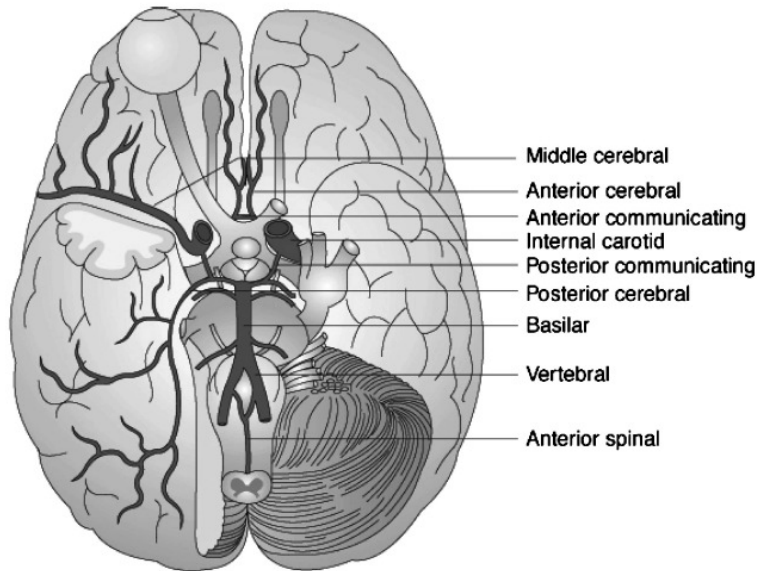
Şekil 1 ve 2'de beyin dokusu dolaşımını şematik olarak gösterilmiştir.

Sağda, brakiosefalik arter sağ ortak karotid arter ve sağ subklavyen olarak ikiye ayrılır. Solda ise, sol ortak karotid arter ve sol subklavyen arterler aortadan ayrı yarı çıkarak yükselirler. Tiroid bezi hizasında ortak karotid arterlerden internal ve eksternal karotidler ayrılır. Eksternal karotid arter yüzü besleyen damarlara doğru ilerlerken, internal arterler kafatası içine girerek ön ve orta serebral arterleri oluştururlar.

Vertebral-baziler arterler, her iki tarafta ilgili subklavyen arterden köken alır. Foreman magnumdan geçerek kafatası içine girerler ve beyin sapı düzeyinde baziler arteri oluştururlar. Bu noktadan sonra posterior serebral arter olarak yollarına devam ederler.



Şekil 1. Karotid dolaşımı, sagittal görünüm (1)



Şekil 2. Karotid dolaşımı, dorsal görünüm (1)



## **2.3 İnme**

İnme (stroke), serebral dolaşımında meydana gelen bir bozukluk sonucu nörolojik yetmezliklerin ortaya çıkması olarak tanımlanmaktadır. En sık olarak yaşamın orta ileri yaşlarında görüldüğü için özellikle yaşlı popülasyonda önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir.

### **2.3.1. Epidemiyoloji**

A.B.D.'de her 15 ölümden birinden sorumlu olan inme, ölüm nedenleri arasında üçüncü sıradadır (1). Direkt ve dolaylı olarak ilgili maliyet analizleri yapıldığında yılda yaklaşık 55.8 milyar dolarlık bir gidere sahiptir. Genç yaşlarda erkeklerde daha sık görülen inme (yaşa göre düzeltilmiş insidans 1.25) için siyah ırk beyazlara göre 2 kat daha fazla risk taşımaktadır (11). İnme, genellikle dolaşım bozukluğuna bağlı olarak gelişen hücresel iskemi / infarkt ya da farklı nedenlerden kaynaklanan intrakraniyal hemorojiye bağlı olarak gelişir. Oluşan hücre hasarı ve nörolojik defisit derecesi nöral dokuda meydana gelen birincil hasarla bağıntılıdır (12).

Serebral damar tıkanıklığı gerçekleştiğinde ileri derecede azalan kan akımı nedeni ile oluşan serebral iskemi hızlı bir şekilde giderilemez ise nöronların fonksiyonlarını yerine getirmesini engeller ve nöron ölümü ile sonuçlanır.

Bir kaskad şeklinde ilerleyen olayların başlangıcı nöron ve gliya hücrelerinde enerji açığı nedeni ile meydana gelen depolarizasyondur. Kalsiyum kanallarının aktivasyonu ile glutamat gibi eksitator amino asitler ekstrasellüler alanda birikmeye başlar. Bir kaç saat içinde sitotoksik ödem gelişir ve iskemiye bağlı olarak Na-K ATPaz yetmezliği meydana gelir ve hücre içinde sodyum, klorür ve kalsiyum birikir. Bu değişim lipoliz, proteoliz, nitrik oksid üretimi, deoksiribonukleik asit yıkılımı ve çeşitli kinaz ve fosfatazların aktivasyonuna yol açar. Oluşan inflamasyon kan beyin bariyerini etkileyerek, vazojenik ödem ile bariyer bütünlüğünün bozulmasına neden olur (10, 13).

Serebral hemorijide izlenen bulgular ise daha çok kanama alanının çevreye yaptığı bası veya toksik etkiye bağlıdır.

### **2.3.2 Tanı**

İnme, sadece Amerika Birleşik Devletleri'nde, yılda 700.000 insanı etkileyerek kronik yetmezliklere ve ölüme yol açmaktadır (14). Serebral iskemi serebral kan akımında birkaç saniye ya da bir kaç dakika süren azalma ile oluşur. Hipoksi ve enerji yetersizliğine bağlı olarak bulgular on saniye içinde kendini belli eder (9). Bir kaç dakika içinde kan akımında düzelme izlenirse fonksiyonlar geri dönebilir. Kan akımındaki birkaç dakikadan fazla süren azalma beyin dokusunda infarkt veya ölüme yol açabilir. Günümüzde Food And Drug

Administration ( FDA) tarafından onay verilmiş tek farmakolojik girişim doku plazminojen aktivatör kullanımınıdır ancak tedaviye erken saatler içinde başlanıldığında cevap alınmaktadır. Tüm koşulların sağlandığı durumlarda bile olguların sadece %2-6'sı bu intravenöz tedaviyi alabilmektedir (14).

Etkin reperfüzyon için zaman önemlidir ancak inme şüphesi ile incelen hastanın tanısını koymak temel bir engel olarak karşımıza çıkmaktadır.

İnme tanısı ağırlıklı olarak klinik anamnez ve nörolojik muayene sonrasında yapılan klinik değerlendirme ile konulmaktadır (1). Özellikle hiperakut dönemde başvuran hastalarda izlenen normal bilgisayarlı tomografi (BT) ve konvansiyonel manyetik rezonans görüntüleme (MRI) görüntüleri klinik değerlendirmeyi kilit basamak haline getirebilmektedir. Hastayı muayene eden klinisyenin tanı koymak için cevaplaması gereken üç soru sırasıyla şunlardır: damarsal olmayan bir etiyoloji olasılığı (ayırıcı tanı), damarsal etiyoloji ise lezyonun yeri (klinik bulgular) ve damarsal etiyoloji ise emboli, tromboz, hipoperfüzyon veya hemoroji (inme sınıflaması) ayırımı.

Klinik bulgular tamamen ilgili vasküler alan ile ilişkilidir. Sadece klinik bulgulara dayanılarak karotid veya vertebro-baziler dolaşımın etkilenip etkilenmediği kabaca söylenebilir. Anterior veya karotid arter dolaşımında izlenen patolojiye bağlı inmelerde sıklıkla izlenen nörolojik defisitler konuşma bozukluğu, apraksi, duyarsızlık, ipsilateral monoküler görme kaybı, etkilenen tarafta kol, el ve yüzde uyuşmadır.

Orta serebral arter alanında bir inme var ise, üst ekstremitelerde izlenen bulgular, alt ekstremitelere göre daha baskındır.

Posterior dolaşımında görülen bozukluğa bağlı inmelerde ise diplopi, binoküler görme kaybı, görme alanı defekti, görsel halisüniasyonlar, ataksi, disartri, disfaji, iştih kaybı, vertigo, amnezi ve bilinç değişiklikleri izlenir.

Baziler arter oklüzyonu geliştiğinde ani ölüm tablosu görülebilir. Yapılan bir çalışmada baziler inme tanısı alan hastaların hikayesi gözden geçirildiğinde, olaydan yaklaşık iki haftalık bir süre öncesinde geçici iskemik atak geçirilmiş olduğuna dikkat çekilmiştir (3).

Klinik değerlendirmeden sonra en sık başvuru alan yardımcı araçlar radyolojik görüntüleme yöntemleridir. Özellikle kontrastsız BT tarama intrakraniyal kanama, subdural hematoma ile yer kaplayan oluşumları ayırt edebilir ve birçok sağlık kuruluşunda acil koşullar altında çekilebilir (14). Dupleks ve Doppler ultrasonografi (TCD) deneyimli ellerde yapıldığında dakikalar içinde akut inmenin tanısını destekleyebilir. Özellikle tıkanmanın erken safhasında, beyin görüntüleme yöntemlerinin sonuç vermediği durumlarda, infarkt alanındaki

değişiklikleri gösterebilir. Karotid ve vertebral arter tıkanmaları izlenebilir. Bazı çalışmalarda orta serebral arterlerdeki embolilerin gösteriminde faydalı olabileceği ileri sürülmüştür.

Birden çok kullanma modu olan manyetik rezonans görüntüleme akut inmenin tanısını koymada, akut parenkimal hasarı, kronik infarktı, arteriyal hasarı, doku perfüzyonunu ve kanama varlığını göstermek amacı ile başvurulan bir yöntemdir. Geçici iskemik atak tanısı için kullanımı ile ilgili sınırlı yayın mevcuttur. Difüzyon ağırlıklı (DWI) mod, akut iskemik lezyonları ilk 40 dakika içinde görüntüleyebilir. Yaklaşık 2 mm çapındaki lezyonları ve yeni ile eski lezyonları ayırt edebilir. Hasarın büyüklüğü ile ilgili bilgi edinilebilir. Ancak, arka beyin çukurundaki infarkt alanlarını göstermede çok başarılı değildir (1).

### **2.3.3 Hemorojik inme**

İnmenin en sık görülen üçüncü nedenidir ancak %50 oranında mortalite oranına sahiptir (1,9). Travmaya bağlı olabilir ve ilk hasardan birkaç saat sonra başlayabilir. Hipertansiyon ve damarsal malformasyonlardan köken alabilirler. Bulgular 30-90 dakika içinde kendini hissettirir. Şiddetli baş ağrısı, kusma, ense sertliği, konvülsiyon ve koma eşlik edebilir. Akut hemorojide kan hacmi komşu dokulara bası yaparak iskemik hasara yol açar. Doku zaman içinde şişerek nekrotik hale gelir. Makrofajlar tarafından fagositoz sonrasında likefaksiyon olur ve oluşan kavite astrositler tarafından doldurularak, yeni kapiller oluşumu desteklenir.

İnme nedeni olarak hemorojiyi ayırt ettirmedeki başarısı nedeni ile inme / geçici iskemik atak şüpheli hastalarda akut dönemde başvurulan bir görüntüleme yöntemi bilgisayarlı tomografidir. Manyetik rezonans görüntülemeye hemorojik transformasyonu izlenebilir.

### **2.3.4. İskemik İnme**

Serebral perfüzyon basıncı kiritik düzeylere düştüğü zaman iskemi gelişir ve etki yeteri kadar uzun süre devam ederse infarktüse doğru ilerleme gerçekleşir. İskemik infarktüs patolojik olarak bland ve hemorojik infarktüs olarak ikiye ayrılır. Neden bir trombüs ise, var olan tıkanma devam ederek infarkt bölgesinin reperfüzyonunu engeller ve soluk, anemik (bland) infarktüse neden olur. Dolaşım ile ilişkisi devam eden bölgelerde birkaç gün içinde lökosit infiltrasyonu gerçekleşerek birkaç hafta içinde infarkt alanı makrofajlar ile dolar ve birkaç ay boyunca aktif olarak bu alanda çalışırlar (1, 9,12).

Hemorojik infarkt ise, nekrotik dokuda eritrosit varlığı ile ayırt edilir. Hemorojik infarktüsün gerçekleşmesi arteriyal tıkanmadan sonraki ilk bir kaç saat ya da iki hafta içinde olur. Bu infarktüs tipi için öne sürülen mekanizma, bir şekilde tıkanmanın açılması sonrasında vasküler yatakta reperfüzyonun başlamasıyla eritrositlerin hipoksik duvarlardan diapedezi olarak düşünülmektedir. Reperfüzyonun şiddeti ile hemorojik infarktüs arasında direkt bir bağlantı bulunmaktadır. Ancak, prospektif izlemlerde bu açıklamanın üçüncü jenerasyon

bilgisayarlı tomografi cihazlarında izlenen gözlemler ile ters düşmeye başladığı farkedilmiştir. Bugün için savunulan teori, başlangıçta büyük infarkt etrafındaki oluşan ödemin pial damarlara bası uygulaması ve ödem ortadan kalktığında pial kollaterallerden retrograd reperfüzyon ile peteşiyal hemerojik infarktüsün olduğu yönündedir.

### **İskemik inme sınıflaması (15)**

**A. Büyük arter trombozu ile seyreden infarkt:** Büyük arter trombozuna bağlı infarktüs tanısı yardımcı laboratuvar araçlarının çok sofistike olmadığı dönemlerde tamamen diğer olası tanıların dışlanmasına dayandırılmaktaydı. 1900'lu yılların sonlarında inmeler üç büyük tanı grubuna ayrılırdı; hastadan alınan spinal sıvı kanlı ise hemorojik, anamnezde atrial fibrilasyon veya romatizmal kalp hastalığı mevcutsa emboli, hiç biri yoksa tromboz olarak belirtilirdi. Bu yıllardan sonra özellikle radyolojik görüntüleme yöntemlerinde izlenen gelişmeler serebral arterlerde meydana gelen değişikliklerin tanımlanmasında, dolayısıyla iskemik inme sınıflamasının yapılabilmesini mümkün kılmıştır.

#### ***İnfarkt mekanizması:***

**a) Perfüzyon yetersizliği;** Aterotrombotik bir hastada gelişen stroke tablosu için mekanizma ana damar oklüzyonu veya ileri derecede darlık distalinde gelişen perfüzyon yetmezliğine bağlanmaktadır. Bu hipotez oklüzyon ile seyreden hastalıklarda izlenen tablo ile uyumlu iken, ekstrakraniyal damarlarında ileri derecede stenoz olanlarda inme izlenmemesini açıklamada yetersiz kalmaktadır.

Bunu açıklamaya yönelik olarak ağır karotid stenozu olup geçici iskemik atak (GİA) geçiren hastalarda yapılan çalışmalarda seçici hemodinamik yetersizlik ile ilgili destekleyici bilgiler de elde edilememiştir. Bu bağlamda iskemi oluşumu için muhtemelen sadece ağır stenoz değil, çok faktörlü bir etkileşim gerektiği düşünülebilir.

**b) Arter-arter embolisi:** Ateroskleroza bağlı damar tıkanıklığının izlendiği bölge dışında, tıkanıklığın proksimalindeki aterosklerotik lezyonlardan da emboli kaynaklanabilir.

Emboli parçacıkları stenoz veya ülsere ekstrakraniyal arterlerden, major serebral arter sistem stenozlarından, veya baziler arterden, tıkalı internal karotid arterden ve hatta, tıkalı karotidin intrakraniyal ucundan köken alan anterograd trombüsten kaynaklanabilir.

Bu iki infarkt mekanizması arasındaki ayrımı yapmak zordur. Büyük arter trombozuna bağlı iskemik inme geçiren hastalarda genellikle fokal kortikal sendrom, mevcuttur.

Bu nedenle klinik bulgulara bakarak infarkt alt tipini söylemek doğru ve gerçekçi bir yaklaşım değildir. Genellikle ani başlangıç emboli lehine düşünülmelidir.

Embolinin kardiyak kökenli mi, yoksa arter kökenli olduğunu söylemek de pek mümkün değildir.

### ***Tanı testlerinin sonuçları:***

Manyetik Rezonans görüntüleme (MRI) ve bilgisayarlı tomografi taraması (BT)'nda karotid arter trombozuna bağlı serebral infarktüsün direkt bulgusu orta ve ön serebral bölgeler arasında kalan distal alanlarda infarktüs izlenmesidir. MRI ve BT emboli tanısını şu koşullarda desteklemektedir; 1) büyük serebral arterlerde veya dallarının suladığı alanlarda infarktüs saptanması, 2) orta serebral arter yolunda hiperdense alan saptanması, 3) difüzyon MRI 'da dağınık infarktüs paterni izlenmesi. Hastanın klinik bulgularını destekleyen tüm bu ek verilere rağmen emboli kaynağı hakkında bilgi edinilemez.

Büyük arterlerde aterosklerotik tıkanmayı göstermek için anjiyografi ve Doppler ultrasonografi en önemli laboratuvar araçlarıdır. Serebral anjiyografi yönteminin getirdiği komplikasyonlar nedeniyle Doppler ve TCD daha fazla kullanım alanı bulmaktadır. Aterosklerotik stenozu veya tıkaç damar hastalığı olduğu bilinen olgularda perfüzyon yetersizliğine bağlı inme tanısı için kan akım ölçüm yöntemleri (SPECT, xenon-BT, bölgesel serebral kan akımı ölçümleri, MRI ve PET gibi) üst düzey teknikler kullanılmaya başlanmıştır.

**B. Kardiyak emboliye bağlı infarkt:** Tüm iskemik inmelerin %15-70'inin emboli nedeni olduğu düşünülmektedir. Emboli partikülünü görüntülemek kolay olsa da, embolinin yol açtığı süreçlerin karmaşıklığı her olguyu kendi içinde değerlendirme gereği doğurmaktadır. Emboliye bağlı inmelerde en zor kısım kaynağın belirlenmesidir.

Emboli durumlarında embolik materyalin stabilitesinin düşük olması klinik ve anjiyografik incelemelerin yetersiz kalmasında en önemli unsurdur. Beyinde en sık mural trombus ve trombosit agregatlarına bağlı embolizasyon izlenir.

İnme başlangıcından itibaren ilk 8 saat içinde yapılan anjiyografilerde embolik parçacıkları % 75 olguda, 72 saate kadar yapılan tetkiklerde % 40 olguda, 72 saatten sonra yapılanlarda ise % 15 olguda izlenebilmektedir. Bu veriler bize embolik tıkanmaların spontan rekanalizasyonlara açık olduğunu göstermektedir. Yapılan izlemlerde özellikle orta serebral arter ana kolu veya dallarında meydana gelen embolik tıkanmaların %30-60 oranında rekanalize olduğu gösterilmiştir. Arteriyal lümenin embolik tıkanması sıklıkla fibrinoliz aracılı rekanalizasyon ile temizlenirse de, olayların tam olarak gerçekleşme sırası insanlarda çok açık değildir. Ayrıca bu süreç saatler ve günler içerisinde tamamlanabilir. Elimizdeki veriler hangi embolinin rekanalize olup hangisinin olmayacağına yönelik bir öngörü yapılması için yeterli değildir.

Embolinin büyüklüğü dolaşımında nerede duracağını belirlemede ölçüt olsa da, varacağı son nokta hakkında bilgi verememektedir. Bifurkasyonlarda ve dönemeçlerdeki aterom noktaları

genel olarak embolilerin en sık durduğu noktalarlardır. Kalsifik plaklardan kaynaklanan emboliler daha çok inme tablosu ile değil geçici iskemik atak ile sonuçlanır.

Daha önceki yıllarda ani başlangıçlı inmelerin emboli, ani başlangıçlı olmayanların ise tromboz nedeni olduğu düşünülüyse de, bu ayırımın doğru olmadığı anlaşılmıştır. Hastanın özgeçmişinde kardiyak hastalık hikayesi en iyi ipucu olmaya devam etmektedir. Stroke Data Bank çalışmasında kardiyembolik infarktlerin bulgu açısından incelendiğinde daha çok azalmış farkındalık (consciousness) ile seyrettiği, ve bu tür hasalarda daha çok sistemik embolilerin izlendiği belirtilmiştir.

#### ***Tanı testlerinin sonuçları:***

Embolik inmede MRI ve BT uygulamaları çok faydalı değildir. Anjiyografi daha ön plana çıkmaktadır. Ancak rekanalize olmuş embolilerde yanıtıcı olarak aterosklerotik grafik özellikleri elde edilebilir. Bu nedenle belli zaman aralıklarında tekrarlanması gereken bu işlem, pratik uygulamada çok kullanışlı değildir.

Kardiyak emboli nedenleri 1) kalp kapak hastalıkları (mitral stenoz, mitral regürjitasyon, romatizmal kalp hastalığı ), 2) akut myokarda infarktsü veya atriyal fibrilasyon sonrası gelişen intrakardiyak trombus (mural trombus), 3) ventriküler veya septal anevrizmalar, 4) kardiyomyopatiler (Aortik topuz plaklarından kaynaklanan emboliler, mitral kapak prolapsusu) olarak sınıflandırılmaktadır.

Bu alt grubun tanımlanması için kullanılan diğer ileri tetkikler arasında elektrokardiyogram, 24 saat Holter izlemi, transtorasik ve transözafagiyal ekokardiyografi sayılabilir.

**C. Laküner infarkt:** Bu özel alt grup genellikle ortak klinik bulguları paylaşan, anjiyografik bulguları normal olan, iskemi alanının tek bölgede sınırlı ve genellikle küçük olduğu bir gruptur. Tüm inme olgularının %15-20'den sorumludur. Sıklıkla kapsül, bazal gangliyon, talamus, ve beyin sapının paramediyal bölgelerine kan taşıyan arterlerin hastalığını yansıtır. Bu gruba ait hastaların hospitalizasyonu sırasında izlenen mortalite %2.9 gibi çok düşük bir Genellikle yüksek serebral fonksiyon (dil, ince hareket, hafıza, görme ve davranış gibi) kaybına neden olmazlar. Bu infarktüs tipi klasik olarak sadece motor, sadece duyuşsal, veya sensorimotor sendromları (ataksik hemiparezi, hemikorea/hemiballism) içerir.

#### ***Tanı testlerinin sonuçları:***

En sık saf motor inme ile kendini gösteren laküner infarktüslerin ancak yarısında BT pozitifdir. Özellikle posterior fossadaki lezyonların gösteriminde MRI belirgin olarak üstündür. Vasküler lezyonların çapı 200-400 µm olan damarlarda geliştiği düşünülüyse serebral anjiyografi ve manyetik rezonans anjiyografi (MRA) bulgularının normal çıkması

beklenebilir. MRA ve difüzyon ağırlıklı MRI eklenmesi ile tanı %35-100'e çıkan doğruluk oranında konabildiğini gösteren çalışmalar mevcuttur ( 15, 16 ).

**D. Sebebi belirlenemeyen (kriptojenik) infarkt:** Gösterilen tüm çabaya rağmen infarkt nedeni belirlenemeyebilir. Stoke Data Bank verilerine göre bu hasta grubunun yaş ortalaması 58 yaş gibi, daha genç bir dağılım gösterir. Olguların %66'da hemisferal sendrom, %15'de ise baziler sendrom izlenir. Genelde bu gruptaki hastalar emboli kaynağı içermeyen (kardiyak emboli veya büyük arter trombozu için risk faktörü olmayan), inmeden etkilenmiş kısmın ipsilateralinde geçici iskemik atak bulgusu veren kişilerdir.

#### ***Tanı testlerinin sonuçları:***

Bulguların başlamasından itibaren ilk yedi gün içinde yapılan BT veya MRI çekimleri normal çıkabilir. Girişimsel olmayan damar görüntüleme yöntemleri bu grupta başarısızdır.

Kriptojenik inme için olası mekanizmalar: Bu gruptaki hastaların bir kısmında menenjit, migren, lupus antikoagulan varlığı, arterit, diseksiyon ve hiperkoagulopatik durumlar ayırt edilmiştir. Bu grubun etiolojisinde hiperhomosisteinemi son yıllarda önem kazanmış bir metabolik bozukluktur. Hastanın inme nedeni araştırılırken, mutlaka tanımlanmış kategoriler için önerilen algoritmaların izlenmesi ve diğer nedenlere uymadığında bu gruba eklenmesi konusu hassasiyetle üzerinde durulması gereken bir noktadır.

#### **2.3.5. İnme için risk faktörleri**

İnme için risk faktörlerinin belirlenmesi ve her bir faktörün önemini kavranması ve birlikteliklerinde meydana gelen etkinin bilinmesi inmenin önlenmesi konusunda son derece yararlı olacaktır. Farklı inme tiplerinde altta yatan patojenik süreçler farklılık gösterdiğinden infarkt için geçerli olan bir risk faktörünün hemorojiden farklı olmasını beklemek yanlış olmaz. Her şeye rağmen yüksek kan basıncı gibi bazı predispozan faktörler tüm inme tipleri için ortak bir element olarak izlenebilir.

Temel aterojenik risk faktörlerinin önemini değerlendiren ve kullanıma sokan veriler Framingham Heart çalışması ve diğer prospektif epidemiyolojik çalışmalardan elde edilmiştir (1,17). Bu risk faktörleri hipertansiyon, kan lipid düzeyleri, diyabet, obezite, aile öyküsü, homosistein düzeyleri ve kardiyak hastalıklardır (koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, atrial fibrilasyon, sol ventriküler hipertrofi ve ekokardiyografik anormallikler).

**a. Hipertansiyon:** İntrakraniyal kanama ve iskemik inme için hipertansiyon birincil risk faktörü olarak kabul edilmektedir (18). Tansiyon yüksekliği ayrıca myokard infarktüsü ve atriyal fibrilasyon gibi durumlar için de predispozan bir ögedir. Hipertansiyonun derecesi inme insidansı ile doğru orantılıdır. Kan akımındaki bu hızlı devinimin ne kadar zamandır sürdüğü de ikincil olarak önem kazanmaktadır. Altmış yaşında ve on yıldır hipertansiyon

hastası olan bir kişide göreceli inme risk erkeklerde 1.68, kadınlarda 1.92 kez artmış olarak hesaplanmıştır.

**b. Kan Lipid Düzeyleri:** Serum kolesterol düzeyi yüksekliklerinin koroner kalp hastalığı insidansında artışa yol açtığı bilinmektedir. Bu ilişki cinsiyet ve diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak var olmaktadır. Ancak, yaşla birlikte bu etkide bir azalma olduğu görülmektedir. Yetmiş beş ile yetmiş dokuz yaş aralığı arasındaki kişilerde artmış total kolesterol / yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL-K) oranı erkeklerde 1.6 bayanlarda 1.8 kez artmış koroner kalp hastalığı ile ilişkilidir (19). Ancak, benzer bir ilişki inme ve embolik kökenli olmayan iskemik inmede izlenmemektedir (20). Toplumlarda Ateroskleroz Riski (ARIC) çalışmasında 305 hastada yapılan on yıllık izlemde iskemik inme ve kan lipidleri arasında oldukça zayıf bir ilişki elde edilmiştir. Bu sonuçlar Framingham Heart çalışması ile uyum içindedir (17)

**c. Diyabetes Mellitus:** Diyabetik kişilerin koroner, femoral ve serebral arterlerde ateroskleroza eğilimli olduğu bir gerçektir. Tip 2 diyabetik hastaların % 80'i makrovasküler bir hastalığa sahip olmakta ya da bu nedene bağlı olarak ölmektedir. Diyabetik hastaların %60'da hipertansiyon izlenmektedir. Yapılan prospektif çalışmalar diyabetik olmanın inme insidansını arttırdığını göstermektedir. Framingham çalışmasında glukoz intoleransı ve inme ilişkisi incelendiğinde, özellikle yaşlı kadınlarda bağımsız bir risk faktörü olduğu, yaşa bağlı olmaksızın her iki cinstede akut beyin infarktüs riskininin diyabetik olmayanlara göre iki kat daha fazla olduğu görülmüştür (17).

**d. Obezite:** Obez kişiler daha yüksek kan basıncı, kan glukoz ve aterojenik serum lipid düzeylerine sahiptir. Bu nedenle artmış inme riski beklenmektedir. Gerçekten de genç erkek ve yaşlı kadın olgularda obezite artmış inme insidansı için bağımsız bir risk faktörüyken, tüm yaş grupları ele alındığında her iki cinsiyet için yol açtığı artmış kan glukozu, lipid düzeyleri ve hipertansiyona bağlı etki göstermektedir.

**e. İnme için aile hikayesi:** Aile bireylerinde daha önce geçirilmiş inme öyküsünün artmış inme insidansı ile ilişkisi olduğu düşünülüyorsa da epidemiyolojik çalışmalar ile henüz doğrulanmamıştır (17).

**f. Kan homosistein düzeyleri:** Plazma total homosistein düzeyleri farklı kesitsel, vaka-kontrol ve meta-analizlerde yüksek koroner kalp hastalığı insidansı ile ilişkilendirilmiştir (21). ARIC çalışmasında açlık homosistein düzeyleri karotid arter intima –media duvar kalınlığı ile bağımsız olarak ilişkili bulunmuştur (20). Yüksek homosistein düzeylerinin plazma folik asid, B12 ve B6 vitamin düzeyleri ile ters orantılı olduğu bilinmektedir (22).



Ancak benzer bir ilişki, çelişkili sonuçlar nedeni ile inme insidansı için henüz kesin olarak ortaya konabilmiş değildir (1).

**g. Kalp Hastalıkları ve Kardiyak Fonksiyon Bozuklukları:** Kardiyak hastalıklar ve kalp fonksiyon yetersizlikleri inme için predispozan faktörler olarak ele alınmaktadır. Hipertansiyon tüm inme tipleri için risk faktörüken, her kan basıncı düzeyinde yetersiz kalp fonksiyon varlığı inme riskini arttırmaktadır. Myokard infarktüsü geçiren hastaların %0.7-4.7’de iki hafta içinde inme gerçekleşmektedir (1). Artmış yaş ve özellikle ventriküler disfonksiyon riski daha da arttırmaktadır. Framingham çalışmasında 80-89 yaşları arasında izlenen inme olguların %36.2’de altında yatan nedenin atriyal fibrilasyon olduğu izlenmiştir (23). Romatizmal kalp hastalıkları ve mitral stenoz ile ilişkili olarak atriyal fibrilasyon da inme için hazırlayıcı bir nedendir. Kapak hastalığı ile birlikte kronik atriyal fibrilasyon varlığı inme riskini yaklaşık beş kez arttırmaktadır.

**h. Sigara alışkanlığı:** Myokard infarktüsü ve ani ölüm için güçlü bir risk faktörü olan sigara kullanımı intrakraniyal kanama, subaraknoid kanama ve beyin infarktüsü ile de ilişkilidir. Sigara içenlerde özellikle trombotik emboli daha sık izlenmektedir. 32 çalışmayı kapsayan bir meta-analiz raporunda tüm yaş grupları ve her iki cinsiyet için sigara içimi, içmeyenlere göre, inme riskini %5 oranında arttırdığı ileri sürülmüştür (1).

**2.3.6. NIH İnme Skalası (National Institute of Health Stroke Scale) :** İnme sonucu meydana gelen nörolojik defisitlerin değerlendirilmesinde kullanılan bir skorlama şeklidir. Değerlendirme motor fonksiyon, görme alanı, ataksi, konuşma, bilişsel ve motor ve duyuşsal yetersizlikleri sistematik olarak sorgulayan bir kılavuzdur. Değişik düzeydeki fonksiyonlara göre daha önce belirlenmiş puanlar verilerek toplam skor elde edilir. Toplam puan ne kadar büyükse, nörolojik defisit o kadar büyüktür (Tablo 1) (24,25).) Olguların objektif değerlendirmesini sağlamaktadır, ancak daha çok nörologlar tarafından kullanılmaktadır.

Toplam NIH skoru	Yorum
< 5	Hafif derecede nörolojik yetersizlik
5-15	Hafif - orta derecede nörolojik yetersizlik
15-25	Ağır derecede nörolojik yetersizlik
> 25	Çok ağır derecede nörolojik yetersizlik

**Tablo 1.** İnme sonucu meydana gelen nörolojik defisitlerin değerlendirilmesinde kullanılan NIH skorlaması.

## 2.4. Geçici İskemik Atak (GİA)

Geçici iskemik ataklar, kalıcı serebral infarkt ile ilişkisiz, fokal serebral iskemi sonucunda meydana gelen kısa süreli nörolojik disfonksiyonlardır (3). Klasik tanımlamada, nörolojik bulguların 24 saatten kısa bir sürede geriye dönmesi beklenmektedir. Ancak, teknolojik olarak ilerleme gösteren radyolojik görüntüleme yöntemlerinin daha sık kullanılabilir hale gelmesi ile bu sürenin geçici iskemik atak tanımında yer almaması gerektiği savunulmaktadır. Klasik tanım kullanılarak GİA tanısı alan hastaların %30-50'in difüzyon MRI görüntülemelerinde serebral infarkt alanları gösterilebilmektedir (3). O zaman bu grup hastalara konulan GİA tanısı inme ile yer değiştirmektedir. Ayrıca, özellikle bazı beyin bölgelerinde izlenen infarktüsler hiçbir nörolojik bulgu vermeyebilmekte (sessiz infarkt) ya da nörolojik bulgular tıpkı GİA hastalarında izlendiği gibi geçici olabilmektedir (26,27).

GİA ile ilgili kesin insidans ve prevalans bilgisine erişmek epidemiyolojik çalışmalarda kullanılan farklı tanımlar nedeniyle mümkün değildir. A.B.D'ki prevalansının %2.3 (yaklaşık 5 milyon kişi) olduğu sanılmaktadır (28,29). Etiyolojiye yönelik genel kanı aterotrombotik mekanizma üzerine odaklanmıştır (1). GİA insidansının ırk ve cinsiyetten bağımsız olarak yaşla arttığını gösteren araştırmalar mevcuttur (30).

Bu grup hastayla karşılaşan klinisyenin cevap vermesi gereken iki temel soru kısa vadede oluşabilecek inme riskini öngörebilmek ve hastaya yatış ya da antitrombotik tedavinin başlanması gibi bileşenleri içerebilen bir tedaviyi planlamaktır.

GİA'nın tanısız değerlendirilmesinde nörogörüntüleme önemli bir yer tutmaktadır. Ucuz ve yaygın olarak kullanılan BT, düşük sensitivitesi, radyasyon yaydığı ve kontrastlı çekimlerde immun reaksiyon tehlikesi olduğu için çok fazla yardımcı olamamaktadır (31). Bulgular kısa süreli olduğundan BT görüntülemenin normal çıkma olasılığı daha fazladır, ancak akut dönemde zamanla yarışılan intrakraniyal kanama gibi durumların ayırıcı tanısında yardımcı olabilir. (32).

MRI ise pahalı olmasına rağmen tanısız duyarlılığı daha yüksek bir uygulamadır. Klasik tanıma göre GİA tanısı konmuş hastaların %46-81'de infarkt alanını göstererek hastayı inme tanısına yönlendirdiği rapor edilmiştir (33, 34).

Bu grup hastalar semptomoloji, risk faktörleri, altta yatan diğer hastalıklar açısından heterojen bir gruptur(35, 36). Bu belirsizlik ve nörolojik bulguların geçici olduğu bu klinik durum toplum ve sağlık sistemleri tarafından da yeterince önemsenmeyen bir duruma sokmaktadır. Geçici iskemik atakların inme gibi yaklaşan daha tehlikeli bir durumun ön habercisi olabileceği akılda tutulmalıdır. Tanımlamada kullanılan 24 saatten kısa süren bulgular terimi yanıltıcı olabilmektedir. Gerçekten de inme tanısı almış hastalar sorgulandığında, %7-40

oranında daha önce geçirilmiş bir ya da birden fazla GİA öyküsü saptanmıştır. Orandaki varyasyonun nedeni kullanılan tanım farklılıkları ve hastane veya toplum temelli çalışma planının seçimidir (3, giles). Toplumsal ve geniş kohort çalışmalarda GİA sonrası gelişebilecek bir inme riskinin tahmin edilenden daha fazla olduğu gösterilmiştir. Bu hastaların %18'i ilk 3 ay içinde, bunların yarısı da ilk 48 saatte inme geçirmektedir (37). Geçici iskemik atak tanısı alan hastaların inme geçirme riskini öngörebilmek adına bazı skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Geçici iskemik atağın klinik risk sınıflandırmasında üç farklı skorlama tekniği kullanılmaktadır; Kaliforniya skorlama, ABCD skorlama, ve her ikisinin breaber kullanıldığı ABCD<sup>2</sup> skorlama tekniği (Tablo 2). Özet olarak artan yaş, hipertansiyon ve diyabet varlığı, konuşma bozukluğu ve bulguların on dakikadan fazla sürmesi olası bir inme riskini arttırmaktadır (38).

İnme dışında, GİA sonrası kardiyak olaylarda da bir görülme sıklığı artışı kaydedilmiştir. Bir çalışmada GİA geçirmiş hastaların, ilk 90 gün içinde, % 2.7'nin major bir kardiyovasküler olay nedeni ile hospitalize olduğu bildirilmiştir (39).

## **2.5. İskemik İnmede Biyobelirteç Kullanımı**

Günümüz koşullarında inme tanısı hastanın fizik muayenesini gerçekleştiren doktorun deneyimine ve birkaç görüntüleme yöntemine dayandırılmaktadır. İskemik inme tedavi kararları doğrultusunda kendi içinde farklı gruplara ayrılabilse de kesin tanı kriterleri netleşmiş değildir. Yaş, risk faktörleri ve klinik bulgular ile birlikte infarktüs alt tipinin (örneğin tromboz ve emboli ayırımı) ayrılmasına çalışılmaktadır. Birçok olgu inme uzmanı nörolog tarafından değerlendirilmeden tanı ve tedavi görmektedir. Öncelikle amanez, fizik muayane, beyin görüntüleme, koagülasyon testleri ve glukoz ile elektrolit düzeyleri istenerek nörolojik bulguların hipoglisemi gibi metabolik veya infeksiyon kaynaklı olmadığını gösterilmesi gerekir (14).

Akut inme şüphesi olan hastalara hızlı ve doğru tanı konmasındaki ısrar ılımlı bulgulara sahip olan hastalarda bile bulguların başlamasından sonraki bir kaç saat içinde başlanacak intravenöz tromboliz veya diğer beyin reperfüzyon tedavilerinin çok başarılı sonuçlar vermesinden kaynaklanmaktadır. Akut tedavi uygulanmadığı zaman ilk iki gün içinde ikinci bir inme geçirme olasılığı %8 olarak hesaplanmıştır (38). Durumun aciliyeti dışında akut dönemde hastalarda sıkça izlenen bilişsel bozukluklar, ajitasyon ve yetersiz kooperasyon nörolojik fonksiyonların değerlendirilmesini çıkmaza sokabilmektedir.

Modern nörogörüntülemenin rutin hizmete girmesinden sonra özellikle invaziv olmayan vasküler görüntüleme, anjiyografi, BT ve MRI kullanımının artması ile iskemik inme tanısı konmasında iyileşme sağlanmışsa istenilen düzeyde değildir.

<b>Risk Skorlama Tekniği</b>	<b>Klinik özellikler</b>	<b>Puan</b>
Californiya	Yaş >60 yıl	1
	Diyabet varlığı	1
	>10 dakikadan fazla süren geçici iskemik atak	1
	geçici iskemik atak ile beraber güçsüzlük hissi	1
	geçici iskemik atak ile beraber konuşma yetisinde bozukluk	1
ABCD	Yaş >60 yıl	1
	Kan basıncında artış (sistolik basıncın >140 mmHg, diyastolik basıncın >90 mmHg olması)	1
	Tek taraflı güçsüzlük hissi	2
	Güçsüzlük hissi olmadan konuşma yetisinde bozukluk	1
	Bulguların 10-60 dakika sürmesi	1
	Bulguların > 60 dakika sürmesi	2
ABCD <sup>2</sup>	Yaş >60 yıl	1
	Kan basıncında artış (sistolik basıncın >140 mmHg, diyastolik basıncın >90 mmHg olması)	1
	Tek taraflı güçsüzlük hissi	2
	Güçsüzlük hissi olmadan konuşma yetisinde bozukluk	1
	Bulguların 10-60 dakika sürmesi	1
	Bulguların > 60 dakika sürmesi	2
	Diyabet varlığı	1

**Tablo 2.** Geçici iskemik atağın klinik risk sınıflandırmasında kullanılan üç farklı skorlama tekniği

Farklı görüntüleme teknikleri ile parankimal hasar ve beyin ödeminin erken bulgularının saptanması prognostik değere sahipse de, iskemi mekanizmasını açıklamada yararlı değildir. Hastaneye başvuranlarda yapılan BT tarama sonuçları normal çıkabilmekte, daha duyarlı olduğu bilinen MRI sonuçlarının %100 duyarlı ve özgül olmadığı görülmektedir. Bunun dışında bazı hastalara ajitasyon nedeni ile MRI çekilmesi bile mümkün olmamaktadır. Ayrıca, her iki radyolojik görüntüleme yönteminin sağlık kurumlarında var olması, 24 saat kesintisiz ulaşılabilmesi ve çalışır durumda tutulabilmesi ile ilgili sorunlar göz önünde bulundurulmalıdır. Son olarak her iki yöntem için radyoloji uzmanı gerekli olduğu için tüm koşullar tanı koymadaki gecikmeleri açıklamak için kullanılmaktadır (1).

İskemik inmenin klinik ve görüntüleme cihazları ile yapılan tanısını doğrulayacak ( ya da risk stratifikasyonuna yardımcı olacak) hızlı, basit, düşük maliyetli ve hasta yanında kullanılabilir teknolojiye sahip bir kan veya beyin omurilik sıvısı testi son derece faydalı olacaktır.

Ulusal Sağlık Enstitüsü altında çalışan Biyobelirteç Tanımlama Çalışma grubu tarafından biyobelirteç kelimesi objektif olarak ölçülebilen ve normal biyolojik işleyiş, patolojik işleyiş veya farmakolojik cevabın göstergesi olarak değerlendirilerek tıbbi girişime yönlendirebilecek karakterde olmalı şeklinde ifade edilmiştir (40). Akut iskemik inme tanısı ve tedavisinde kullanılmak üzere biyobelirteç arayışı sürmektedir.

Biyobelirteçten beklenen sadece beyin hasarının derecesini değerlendirebilmek değil, erken nörolojik komplikasyona sahip olacak hastaların belirlenmesi ve hastanın gidişatı hakkında da bilgi verebilme yeteneğidir. Bu belirtecin tanılabilirliğinin >%90 olması istenen bir ön koşuldur (40).

Serebral iskemi ile ilgili olarak faydalı olacağı düşünülen biyokimyasal testler ile ilgili yayınlar olsa da, beyin kendine ait özellikleri çelişkili sonuçlara neden olmaktadır. Öncelikle beyin dokusunda farklı hücre popülasyonları vardır ve her birinin iskemiye toleransı farklıdır. Hücre tiplerinin serebral loblardaki dağılımı da farklılık göstermektedir. İskemik sürecin detaylarının çok iyi bilinmemesi de bir biyobelirteç saptanmasını zora sokmaktadır. Son olarak beyin dokusu, kan dolaşımı ve beyin omurilik sıvısı arasında bir geçit görevi gören kan beyin bariyeri bir engel olarak karşımıza çıkmaktadır (1,9).

Bu bilgiler ışığında, S100B proteini son on yıldır en çok ilgi görmüş ve çeşitli serebral iskemik hastalıklarda gerek deneysel gerekse klinik çalışmalara konu olmuş bir moleküldür.

### **2.5.1. S100 Protein Ailesi**

S100 protein ailesi düşük molekül ağırlıklı, sadece omurgalılarda bulunan ve heliks-loop-heliks konformasyonunda iki kalsiyum bağlayan bölge içeren bir gruptur (41). Adlandırılmaları nötral pH'da amonyum sülfat çözeltisi içinde %100 oranında çözümlerinden ileri gelmektedir. S100 ailesi proteinleri iki subüniteden oluşarak (alfa ve beta), subünite durumuna göre homo veya hetero dimer şeklinde bulunur.

S100 proteinleri genellikle iki eş polipeptid zincirinin kovalan olmayan bir şekilde bir araya gelmesi ile meydana gelen homodimerik yapı gösterir.

Bu proteinler yapısal olarak kalmodulinle benzeşse de, hücreye özgül olmaları ile farklılık gösterirler.

**Yerleşim:**

S-100 proteinleri nöral krestten köken alan hücrelerde (Schwann hücreleri, melanositler ve gliyal hücreler), kondrositler, adipositler, myoepitelial hücreler , makrofajlar, Langerhans hücreleri, dendritik hücreler ve keratinositlerde bulunur (42).

**Biyolojik Fonksiyon:**

Proteinler hücrenin sitoplazma ve nukleusunda yerleşerek, hücre siklusu dahil olmak üzere bir çok hücre içi işleyiş ve hücre ayrımlaşmasında düzenleyici olarak rol alırlar.

**Genetik kodlama:**

S100 genlerinin yaklaşık 13 tanesi toplu halde kromozom 1q21'de yer almaktaysa da, S100B geni 21q22.3'de yerleşmiştir.

**Kullanım alanı:**

S100 protein ailesinin bazı üyeleri özellikli bir kaç tümör (malign melanom, periferik sinir kılıfı tümörü ve berrak hücreli sarkom) ve epidermal diferansiyasyonu için belirteç olarak kullanılmaktadır (1).

Yüksek düzeyleri sadece vücut sıvılarında değil, boyanabilme özelliği ile anatomik patolojide de kullanım alanı bulmuştur.

**2.5.2. S100B**

S100 ailesinin bir üyesidir. Alfa-beta ile beta-beta heterodimerleri S100B proteini olarak tanımlanır ve sinir dokusu için (alfa-beta izoformu gliyal hücrelerde, beta-beta izoformu beyin astrosit ve Schwann hücrelerinde yer alır) yüksek oranda özgüdür.

**Yerleşim:**

S100B proteininin gliyal hücreye özgül olduğu kabul edilmekte ve birincil olarak astrositlerde ifade edildiği öne sürülmektedir.

**Biyolojik Fonksiyon:**

Astrositler tarafından salındığında fizyolojik konsantrasyonlarda (nanomolar) sinir rejenerasyonu ve gelişimi üzerine nörotropik etkisi olduğu bilinmektedir. Bu proteinin nöron uzaması, kalsiyum akışlarının uyarılması, protein kinaz C aracılı fosforilasyonun inhibisyonu, astrositozis ve aksonal proliferasyon ile hücre içinde mikrotübül oluşumunun inhibisyonunda düzenleyici rol oynadığı düşünülmektedir.

Gelişmekte olan santral sinir sistemi için nörotropik bir davranış sergilemekte ve nöronların hayatta kalabilmesi için önem kazanmaktadır.

**Kullanım alanı:**

S100B proteinine ait gendeki kromozomal veya ifade değişiklikleri nedeniyle ortaya çıkan vücut sıvılarındaki değişmiş düzeyleri Alzheimer, Down sendromu, epilepsi, amiyotrofik

lateral skleroz, melanom gibi bazı nörolojik ve neoplastik hastalıklarda ilişkilendirilmiştir. Yüksek konsantrasyonlarda (mikromolar) nörotoksik davranan S100B düzeyleri, melanom hücrelerinin proliferasyonuna yol açmaktadır.

S100B proteini, infarktüs gibi gliyal ve Schwann hücrelerinin sitozolünde yapısal bir hasar oluştuğunda beyin omurilik sıvısı ve kana salınır. Ekstrasellüler alana salınması ile ilgili olarak yapılan in vitro çalışmalar astroglial hücrelerden birkaç farklı şekilde salındığını göstermektedir; adozin glutamat reseptörlerinin aktivasyonu (bu salınım çok hızlıdır 1 saat içinde gerçekleşir), astroglial 5-HT1A reseptörlerinin uyarılması veya adrenokortikotropik hormon ve kortikotropin benzeri orta lob peptidi aracılı. S100B aynı zamanda proliferen olan astrositlerden de salınabilmektedir (43). Beyin omurilik sıvısındaki konsantrasyonları serumun yaklaşık 40 katına kadar çıkabilen bu proteinin, yetişkinlerde izlenen yüksek düzeyleri genellikle sinir sistemi hasarı sonucu meydana gelmektedir. Kinetik çalışmalar S100B'nin yarı ömrünün in vivo olarak yaklaşık 1.5 saat olduğunu göstermiş, bu nedenle bazı araştırmacılar tarafından kan-beyin bariyerinin fonksiyonunu gösteren bir erken belirteç olarak kabul edilmiştir.

Hemolizden etkilenmeyen protein konsantrasyonu, örnekte birkaç saat stabil kalabildiğinden, yarı ömrü de dikkate alındığında bu proteinin acil ve yoğun bakım servislerinde erken evrede kullanılabilecek bir serum belirteci olma hipotezini ortaya koymuş ve bu yönde çeşitli çalışmalar yapılmıştır.

İnme dışında, beyin omurilik sıvısı ve kan değerlerinin kardiyak arrest geçirmiş hastalarda izlenen serebral komplikasyonlar ve çeşitli düzeylerdeki kafa travmalarında klinik yararlanımı günümüzde güncel araştırma konuları içindedir.

### **3. ARAÇ, GEREÇ ve YÖNTEMLER**

#### **3.1. Olguların Seçimi**

Çalışmaya Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Etik Kurulu'ndan alınan onay sonrasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Servis'ine ardışık olarak başvuran 45 yaşından büyük hastalar içinden ilk yapılan fizik muayene ve anamnez sorgulamasında akut iskemik inme ön tanısı alan 80 hasta dahil edildi. Acil Servis'te yapılan BT görüntüleme istekleri sonucunda serebral hemoraji, subdural hematoma ve yer kaplayan oluşum saptanan 25 hasta çalışma dışında bırakıldı.

Yapılan nöroloji konsültasyonu sonucunda klinik bulgular, rutin laboratuvar ve görüntüleme yöntem sonuçları birlikte değerlendirilip, akut iskemik inme tanısı alıp ileri tedavi ve inceleme amacı ile Nöroloji A.D. yataklı servisine sevk edilen 55 hasta ile çalışmaya devam edildi.

Çalışmanın diğer bir grubu olan geçici iskemik atak grubu için, Nöroloji polikliniğe çeşitli şikayetler ile başvurup, klinik bulgular, rutin laboratuvar ve görüntüleme yöntem sonuçları birlikte değerlendirilip, geçici iskemik atak tanısı alan 20 hasta dahil edildi.

Her iki gruptaki hastaların tanısı S100B sonuçları klinisyenler tarafından bilinmeksizin konuldu.

Çalışmaya dahil edilmeden önce tüm hastalara çalışma hakkında bilgi verilerek bilgilendirilmiş gönüllü olur formu imzalatıldı ve bir örneği çalışmaya katılan hastaya verildi.

#### **3.2. Araştırmaya dahil olma kriterleri**

*Akut iskemik inmeli olgular:* Akut iskemik inme klasik olarak travmatik olmayan nedenlerle ortaya çıkan beyin damar hastalığına bağlı, ani başlangıçlı, sıklıkla fokal nörolojik defisite yol açan, 24 saatten uzun süren ya da 24 saatten kısa sürede ölüme sonuçlanabilen klinik tablo olarak kabul edilmektedir. Tanı için anamnez, fizik ve nörolojik muayene ve görüntüleme yöntemlerinden yararlanılmaktadır. Karar aşamasında kullanılan bir altın standard mevcut değildir (1).

*Geçici iskemik ataklı olgular:* Geçici iskemik atak çoğunlukla 2-15 dakika süreli, nadiren 24 saate kadar uzayabilen, vasküler kaynaklı, geçici fokal serebral fonksiyon bozukluğu olarak tanımlanmaktadır. Kalıcı nörolojik defisit bırakmaz (3).

#### **3.3. Araştırma kapsamında hasta dışlama kriterleri**

Başvuru sırasında 45 yaş altı olma

Travmaya sekonder ortaya çıkan beyin damar hasarı olma (travmatik beyin hasarı)

Serebral hematoma saptanması

Yer kaplayan oluşum saptanması



Renovasküler ve sekonder hipertansiyon

Primer karaciğer hastalığı

### **3.4. Örnek alımı ve hazırlık aşamaları**

12 saat açlık sonrası tüm olgulardan venöz kan örnekleri vakumlu tüp sistemi ile alındı. Örnek alımının bulguların başlangıcından itibaren ilk 72 saat içinde alınmasına dikkat edildi. Antikoagülan içermeyen ve antikoagülan içeren (lityum heparin) tüplere kan örnekleri alındı. Lityum heparinli tüpler buz üzerinde laboratuvara ulaştırıldı. Örnekler 3000 devir/dakika'da 10 dakika süre ile santrifüj edilerek serum ve plazmaları ayrıldı. Rutin biyokimyasal tetkikler (glukoz, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliserid, kreatinin, üre, ürik asit, AST, ALT, LDH, total protein, total bilirubin, C-reaktif protein) aynı gün içerisinde sonuçlandırılırken, homosistein düzeyleri için örnekler -20°C'de saklandı ve haftalık olarak çalışıldı. Serum S100B konsantrasyonlarının ölçümü için örnekler porsiyonlanarak -80 °C derin dondurucuda ışıktan korunarak saklandı ve daha sonra hepsi aynı gün çalışıldı.

### **3.5. Cihazlar ve sarf malzemeler**

Deiyonize (distile) su

Dilüsyon işlemleri için test tüpleri

Cam malzeme (dereceli silindir, cam şişe)

Santrifüj: Hettich Zentrifugen Rotina 38 ve Eppendorf Centrifuge 5702

Vorteks: Electro-Mag M-16

Derin dondurucu: Sanyo Ultra Low (-80°C)

ELISA Sistemi: BioVendor Research and Diagnostic Products Human S100B ELISA

Mikroplate karıştırıcı

Mikroplate okuyucu 450±10 nm

Otomatik pipetler: Eppendorf Research 100-1000µL, 20-200µL

Eppendorf serum örnek saklama tüpleri

Kurutma kağıdı

### **3.6. Çalışmada kullanılan rutin testlerin ölçüm yöntemleri**

Glukoz, glukoz oksidaz yöntemi ile, AST, ALT ve üre kinetik UV yöntemi ile, kreatinin Jaffe metodu ile, ürik asit, total kolesterol ve trigliserid enzimatik kolorimetrik yöntem ile, HDL ve LDL kolesterol homojen enzimatik kolorimetrik yöntem ile, total protein ve total bilirubin kolorimetrik yöntem ile, CRP immunotürbidimetrik yöntem ile otoanalizör sistemlerde (Roche Hitachi DPP Modular) çalışıldı.

Plazma homosistein düzeyleri kompetitif immunoassay yöntem ile otoanalizör sistemlerde (İmmulite 2000, Siemens) çalışıldı.

### 3.7. S100B ölçümü

#### 3.7.1. Ölçüm prensibi

Serum S100B düzeyleri ölçümü için sandwich enzim immünassay yöntemi (ELISA) kullanıldı. (S100B, ELISA kiti, katalog no: RD192090100R BioVendor Research and Diagnostic Products, Modrice, Czech Republic.) . Kullanılan kit ile serum, heparinli plazma ve beyin omurilik sıvısı örnekleri çalışılabilir. .

#### 3.7.2. S100B Kit Bileşenleri

Antikor kaplı mikrotiter strip, konjugat solüsyonu, ana standart, kalite kontrol (yüksek), kalite kontrol (düşük), dilüsyon buffer, yıkama solüsyonu konsantre, substrat solüsyonu, stop solüsyonu, ürün bilgisi, analiz sertifikası.

#### 3.7.3. S100B çalışma protokolü

BioVendor Human S100B ELISA kitinde standartlar, kontroller ve örnekler anti-cow S100B antikoru ile kaplanmış mikrotiter kuyucuklarda inkübe edilirler. 120 dakikalık inkübasyondan sonra yıkama işlemi (3 kez) uygulanır. Horseradish peroksidaz (HRP) enzimi ile işaretlenen monoklonal anti-insan S100B antikoru kuyucuklara eklenir ve yakalanan S100B ile 90 dakika inkübe edilir ve yıkama işlemi (5 kez) uygulanır. Yıkama işleminden sonra geriye kalan HRP konjugatı, substrat solüsyonu (TMB) ile reaksiyona girer. Reaksiyon asidik solüsyonun ilavesi ile sonlandırılır ve oluşan sarı renkli ürünün absorbansı 450 nm’de spektrofotometrik olarak ölçülür.

Standartın tanımı: İnsan beyin dokusundan saflaştırılan bir S100B ( $\beta\beta$  homodimeri) proteindir. S100B 21kDa büyüklüğünde bir proteindir.

Standartların Hazırlanması: İlk olarak liyofilize olan ana standart 100  $\mu$ l distile su ile sulandırılır. Bu işlemi takiben 900  $\mu$ l dilüsyon buffer eklenir. Sonuçta konsantrasyonu 4000 pg/mL olan stok standartı elde edilir. Elde edilen stok standarttan seri standartlar aşağıdaki şekilde hazırlanır.

Standart Hacmi	Standart Dilüenti	Konsantrasyon
Stok	-	4000 pg/mL
Stoktan 300 $\mu$ l	300 $\mu$ l	2000 pg/mL
2000 pg/mL’den 300 $\mu$ l	300 $\mu$ l	1000 pg/mL
1000 pg/mL’den 300 $\mu$ l	300 $\mu$ l	500 pg/mL
500 pg/mL’den 300 $\mu$ l	300 $\mu$ l	200 pg/mL
200 pg/mL’den 300 $\mu$ l	300 $\mu$ l	100 pg/mL
100 pg/mL’den 300 $\mu$ l	300 $\mu$ l	50 pg/mL

Çalışma öncesinde elde edilen standart konsantrasyonlarının her biri dilüsyon buffer ile 4 kat sulandırılır.

Kontrollerin Hazırlanması: Her iki kontrol seviyesi de 250 µl distile su ile sulandırılarak kullanıma hazır hale getirilir. Çalışma öncesinde her iki kontrol seviyesi dilüsyon buffer ile 4 kez sulandırılır.

Yıkama solüsyonunun hazırlanması: Konsantre yıkama solüsyonu distile su ile 10 kez sulandırılır. 100 ml yıkama solüsyonuna 900 ml distile su eklenerek kullanıma hazır hale getirilir.

#### **3.7.4. S100B kitinin analitik özellikleri**

- Duyarlılık ( alt saptama değeri), 5 pg / ml olarak tanımlanmıştır.
- S100B değeri > 2000 pg / ml olan örneklerde, ölçüm dilüsyon yapılarak tekrarlanmalıdır.
- Bu kit içeriğinde kullanılan antikorların insan S100B molekülü için özgül olup, insan S100A1, S100P, S100Z ve nöroglobin ile çapraz reaksiyon vermediği belirtilmiştir.
- Tekrarlanabilirlik değerleri, ölçüm içi % 4.50, ölçümler arasında %5.2 olarak belirtilmiştir.

#### **3.7.5. Dikkat edilmesi gereken noktalar**

Örnekler -20°C'de saklanmalıdır.

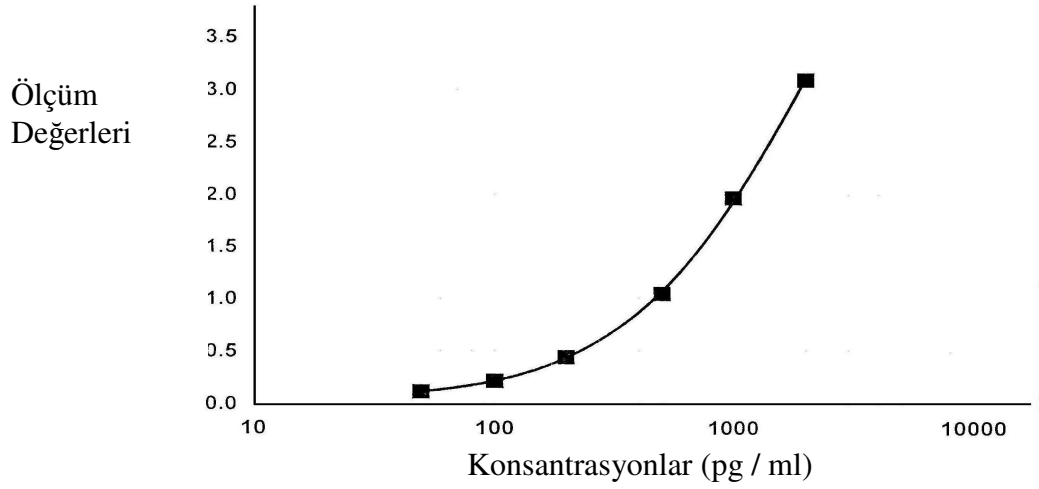
Örneklere tekrarlayan çözme-donma işlemi uygulanmaması gerekir. Özellikle beyin omurilik sıvısında 3x yapılan çözme-donma işleminin S100B konsantrasyonunda %30 oranında azalmaya neden olduğu gösterilmiştir.

Tüm ELİSA protokollerinde olduğu gibi doğru ölçen pipetler ile dilüsyonların gerçekleştirilmesi gerekmektedir.

#### **3.7.6. Hesaplamalar**

Standard eğrisi çizimi için 450nm'de çift okutulan standartların ortalama abzorban değeri (y-aksı) ve standartların bilinen konsantrasyonlarının logaritmik değerleri (x-aksı) kullanıldı. Standard eğrisi dört parametrik algoritma fonksiyonu ile çizdirildi (Grafik 1).

Örneklere ait S100B değerleri pg / ml olarak verildi.



**Grafik 1.** S100B Standard eğrisi ( S100B, ELISA kiti, katalog no: RD192090100R BioVendor Research and Diagnostic Products, Modrice, Czech Republic.).

### 3.8. İstatistiksel Analiz

Tüm verilerde merkezi ölçüt için ortanca, dağılım ölçütü için minimum-maksimum değerler kullanıldı. İki grup arasında sürekli değişkenler Mann-Whitney U, kesikli değişkenler ise ki-kare analizi ile karşılaştırıldı. Akut iskemik inme subgruplarına ait sürekli değişkenler için Kruskal-Wallis, korelasyon analizleri için Spearman korelasyon testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin etkisini değerlendirmede Fischer'in kesin olasılık testi seçildi.

İstatistiksel hesaplamalar için Windows için SPSS (Statistics Package for Social Science, Inc.) 11.0 versiyonu kullanılarak,  $p < 0.05$  istatistiksel anlamlılık derecesi kabul edildi.

## 4. BULGULAR

### 4.1.Olguların demografik ve klinik verileri

Bu çalışmaya 55 akut iskemik inme ve 20 geçici iskemik atak tanısı alan toplam 75 hasta dahil edildi. Akut iskemik inme tanısı almış hastalara ait demografik ve klinik bilgiler Tablo 3'de gösterildi. Kesikli değişkenlere ait merkez ve yayılım ölçütleri ortanca (minimum-maksimum) olarak ifade edildi.

Akut iskemik inme tanısı alan hastaların yaş ortancası 68 yıl olarak bulundu. Cinsiyet dağılımı incelendiğinde 36 erkek, 19 kadın hastadan oluşan grubun vücut kitle indeksi ortancası  $26.5 \text{ kg/m}^2$  olarak hesaplandı. Hastaneye başvuru sırasında ölçülen sistolik ve diyastolik kan basıncı ortancaları sırasıyla 150 ile 90 mmHg idi. Anamnez sorgulamasında sadece 5 hastanın daha önce geçirilmiş inme / geçici iskemik atak hikayesi vardı. Hastaların nörolog tarafından yapılan incelemelerinde hesaplanan NIH skor ortancası 8 puan olarak belirlendi. Koroner arter hastası olduğu bilinen toplam 15 hastadan 3'ünde kapak hastalığı, kalan 12 tanesinde geçirilmiş myokard infarktüsü / atriyal fibrilasyon vardı. Bu gruptaki hastaların 36 tanesi hipertansifti. Daha önce diyabetes mellitus tanısı almış olan 12 hastadan 10 tanesi oral anti-diyabetik kullanırken, bir tanesinin insülin kullandığı görüldü. 8 hastanın hiperlipidemi tanısı almış olduğu halde hiçbirinin buna yönelik ilaç kullanmadığı saptandı. Daha önce kardiyak aritmi tanısı almış 4 hastanın anti-aritmik ilaçlarını kullanmadıkları saptandı. 12 hasta antikoagülan, bir hasta da antitrombositer ilaç kullanımına yönelik anamnez verdi. Bir hastada periferik damar hastalığı, dört hasta da ailede inme öyküsü saptandı. Bu grupta yer alan 27 hastanın aktif olarak sigara içicisi olduğu saptandı.

Geçici iskemik atak tanısı alarak çalışmaya dahil olan 20 hastanın yaş ortancası 68.5 yıl olarak bulundu. 8'i erkek, 12'si kadın olan grubun vücut kitle indeksi ortancası  $28.8 \text{ kg/m}^2$  olarak hesaplandı. Hastaneye başvuru sırasında ölçülen sistolik ve diyastolik kan basıncı ortancaları sırasıyla 130 ile 85 mmHg idi. Anamnez sorgulamasında sadece 2 hastanın daha önce geçirilmiş inme / geçici iskemik atak hikayesi vardı. Koroner arter hastası olduğu bilinen toplam 8 hastadan 1'inde kapak hastalığı, kalan 7 tanesinde geçirilmiş myokard infarktüsü / atriyal fibrilasyon vardı. Bu gruptaki hastaların 16 tanesi hipertansifti. Daha önce diyabetes mellitus tanısı almış olan 5 hastadan 3 tanesi oral anti-diyabetik ilaç kullanıyordu. 2 hastanın hiperlipidemi tanısı almış olduğu halde hiçbirinin buna yönelik ilaç kullanmadığı saptandı. Daha önce kardiyak aritmi tanısı almış 2 hastanın anti-aritmik ilaçlarını kullanmadıkları saptandı. 7 hasta antikoagülan ilaç kullanımına yönelik anamnez verdi. Bu gruptaki 7 hastanın aktif olarak sigara içicisi olduğu saptandı.

**Tablo 3.** Akut iskemik inme ve geçici iskemik atak gruplarındaki hastalara ait demografik ve klinik veriler (Kesikli değişkenlere ait merkez ve yayılım ölçütleri ortanca (minimum-maksimum)'dur).

	<b>Akut İskemik İnme (n=55)</b>	<b>Geçici İskemik Atak (n=20)</b>	<b>p</b>
<b>Yaş (yıl)</b>	68 (46-84)	68.5 (45-82)	
<b>Cinsiyet (E /K)</b>	36 / 19	8 / 12	
<b>Vücut Kitle İndeksi (kg/m<sup>2</sup>)</b>	26.5 (19.5-36.9)	28.8 (21.5-32.5)	0.018
<b>Sistolik kan basıncı (mmHg)</b>	150 (80-220)	130 (80-170)	0.001
<b>Diyastolik kan basıncı (mmHg)</b>	90 (50-130)	85 (55-105)	
<b>Daha önce geçirilmiş İnme / Geçici İskemik Atak (var / yok)</b>	5 / 50	2 / 18	
<b>NIH skoru</b>	8 (2-27)	-	
<b>Koroner arter hastalığı (var / yok)</b>	15 / 40	8 / 12	
<b>Kapak hastalığı</b>	3	1	
<b>İnfarktüs / atriyal fibrilasyon</b>	12	7	
<b>Hipertansiyon (var / yok)</b>	36 / 19	16 / 4	
<b>Diyabetes Mellitus (var / yok)</b>	12 / 43	5 / 15	
<b>Oral anti-diyabetik / insülin kullanımı</b>	10 / 1	3 / 0	
<b>Hiperlipidemi (var / yok)</b>	8 / 47	2 / 18	
<b>Anti-lipidemik kullanımı (var / yok)</b>	0 / 55	0 / 20	
<b>Kardiyak aritmi (var / yok)</b>	4 / 51	2 / 18	
<b>Anti-aritmik kullanımı (var / yok)</b>	0 / 55	0 / 20	
<b>Koagülasyon bozukluğu (var / yok)</b>	1 / 54	0 / 20	
<b>Antikoagülan ilaç kullanımı (var/yok)</b>	12 / 43	7 / 13	
<b>Antitrombositler ilaç kullanımı(var/yok)</b>	1 / 54	0 / 20	
<b>Periferik damar hastalığı (var / yok)</b>	1 / 54	0 / 20	
<b>Ailede inme öyküsü (var / yok)</b>	4 / 51	0 / 20	
<b>Sigara alışkanlığı (var / yok)</b>	27 / 28	7 / 13	

#### 4.2. Olguların laboratuvar verileri

Bu çalışmada 55 akut iskemik inme ve 20 geçici iskemik atak tanısı alan hastaya ait kan örnekleri çalışıldı. Homosistein düzeyleri plazma, diğer analitler ise serum örneklerinde çalışılmıştır. Bu parametrelere ait veriler Tablo 4’de gösterildi.

İlgili parametrelere ait numerik veri ortanca (minimum-mkasimum) olarak belirtilmiştir.

**Tablo 4.** Akut iskemik inme ve geçici iskemik atak gruplarındaki hastalara ait laboratuvar verileri. (Kesikli değişkenlere ait merkez ve yayılım ölçütleri ortanca (minimum-maksimum)’dur).

	<b>Akut İskemik İnme (n=55)</b>	<b>Geçici İskemik Atak (n=20)</b>	<b>p</b>
<b>Glukoz (mg/dL)</b>	106 (63-253)	99 (76-202)	
<b>T. kolesterol (mg/dL)</b>	199 (96-347)	195 (135-302)	
<b>LDL-kolesterol (mg/dL)</b>	126 (58-252)	125 (72-188)	
<b>HDL-kolesterol (mg/dL)</b>	44 (7-88)	46 (31-83)	
<b>Trigliserid (mg/dL)</b>	144 (63-783)	138 (35-538)	
<b>Üre (mg/dL)</b>	40 (5-160)	43 (22-131)	
<b>Kreatinin (mg/dL)</b>	0.97 (0.44-3.46)	0.96 (0.68-9.39)	
<b>Ürik asid (mg/dL)</b>	5.7 (2.7-11.3)	5.6 (3.5-7.2)	
<b>AST (U / L)</b>	22 (11-442)	19 (9-84)	<b>0.046</b>
<b>ALT (U / L)</b>	16 (6-114)	13 (6-65)	
<b>LDH (U / L)</b>	458 (234-1188)	346 (207-480)	<b>0.001</b>
<b>T.protein (g / dL)</b>	7.4 (5.1-9.1)	7.7 (6.2-8.8)	
<b>T. bilirubin (mg/dL)</b>	0.77 (0.19-3.32)	0.65 (0.33-1.72)	
<b>C-Reaktif Protein (mg/dL)</b>	1.79 (0.12-51)	0.28 (0.02-0.68)	<b>0.001</b>
<b>Homosistein (µg/mL)</b>	14.8 (6.0-61.3)	14.6 (8.3-20.2)	
<b>S100B (pg / m L)</b>	63.86 (50-1876)	50 (< 50- 87.63)	<b>0.001</b>

#### 4.3. Akut iskemik inme ve geçici iskemik atak gruplarındaki hastalara ait verilerin istatistiksel karşılaştırması

Akut iskemik inme ve geçici iskemik atak tanıları iki grup karşılaştırıldığında yaş ve cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel bir fark saptanmadı. Akut iskemik inme grubunun vücut kitle indeksi ortancası geçici iskemik atak grubuna göre daha düşüktü ( $p=0.018$ ).

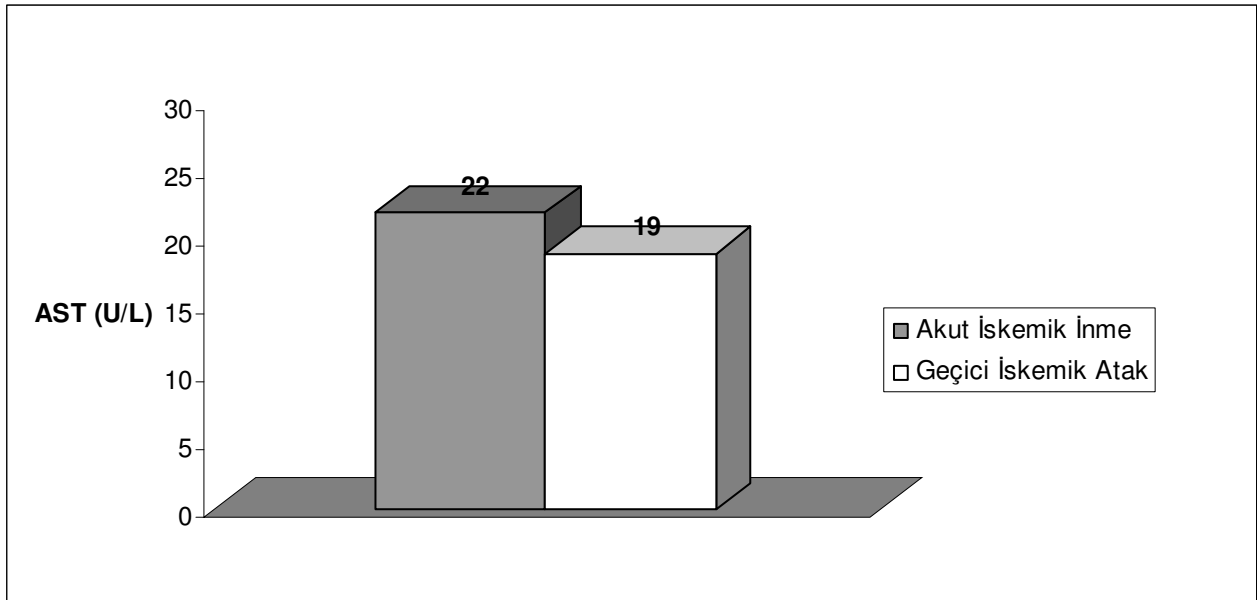
Yapılan ölçümler sonucunda sistolik kan basıncı ortancası akut iskemik inme tanıları hastalarda diğer gruba göre istatistiksel açıdan daha yüksekti ( $p=0.001$ ). İki grup karşılaştırıldığında diğer demografik ve klinik bulgular açısından bir fark saptanmadı.

NIH skoru sadece inme tanıları hastalar için değerlendirildiğinden her iki grup arası karşılaştırma yapılamadı.

Laboratuvar sonuçları karşılaştırıldığında, serum AST ve LDH enzim düzeyleri ortancası akut iskemik inme tanıları hastalarda istatistiksel olarak daha yüksekti (sırasıyla,  $p=0.046$  ve  $p=0.001$ )(Grafik 2 ve Grafik 3).

Benzer şekilde C-reaktif protein düzeyleri de akut iskemik inme tanıları hastalarda istatistiksel olarak daha yüksek olarak bulundu ( $p=0.001$ ) (Grafik 4).

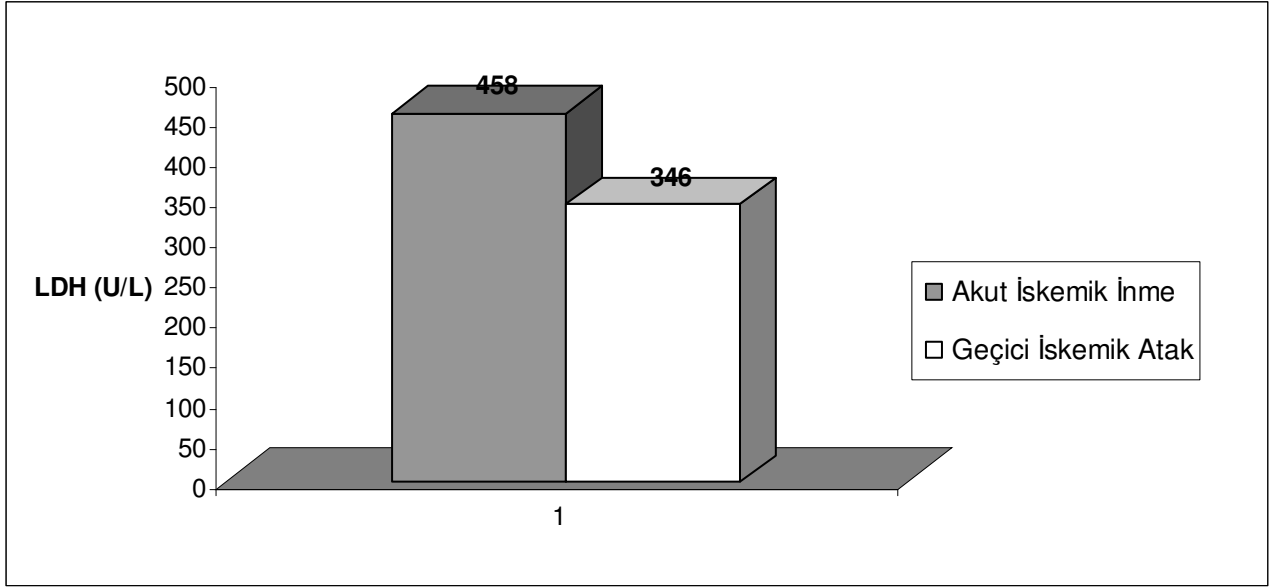
Her iki gruba ait s100B düzeyleri karşılaştırıldığında akut iskemik inme grubunda daha yüksek değerler saptandı ( $p=0.001$ ) (Grafik 5).



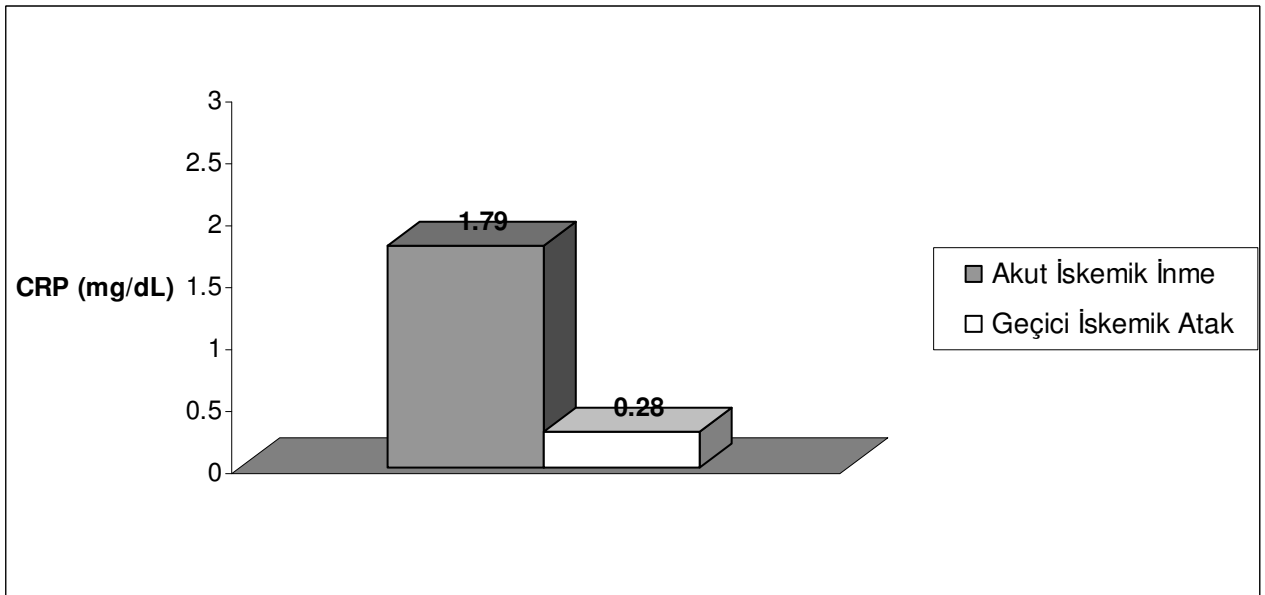
**Grafik 2.** Akut iskemik inme ve geçici iskemik atak tanıları hastaların serum AST düzeyleri

( $p=0.046$ ).

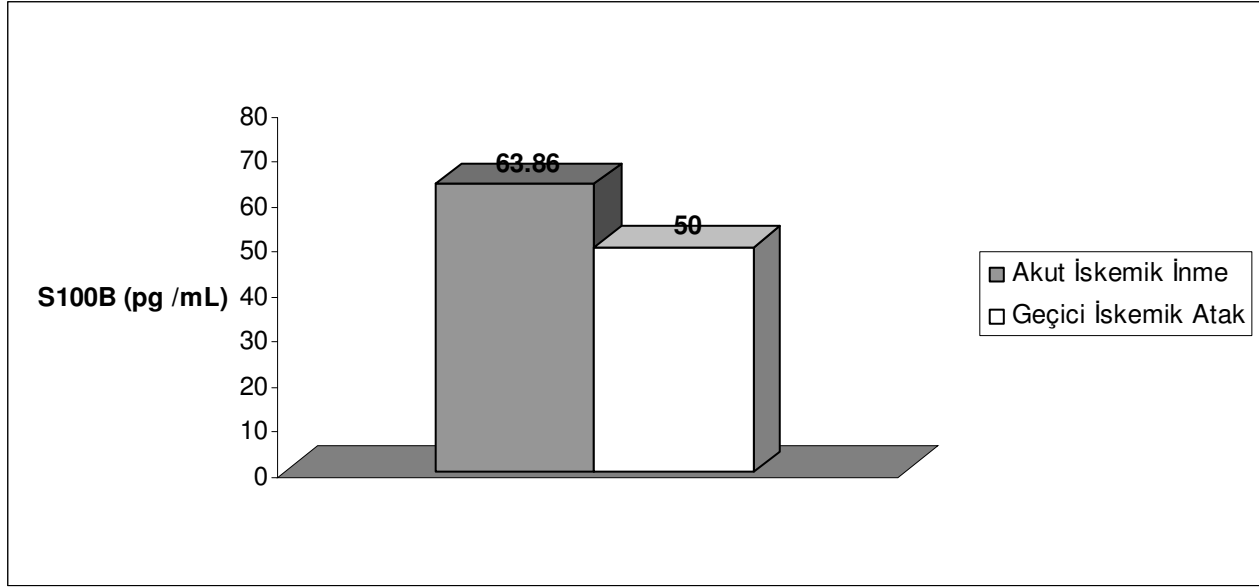




**Grafik 3.** Akut iskemik inme ve geçici iskemik atak tanılı hastaların serum LDH düzeyleri (p=0.001).



**Grafik 4.** Akut iskemik inme ve geçici iskemik atak tanılı hastaların serum C-reaktif protein düzeyleri (p=0.001).



**Grafik 5.** Akut iskemik inme ve geçici iskemik atak tanılı hastaların serum S100B düzeyleri (p=0.001).

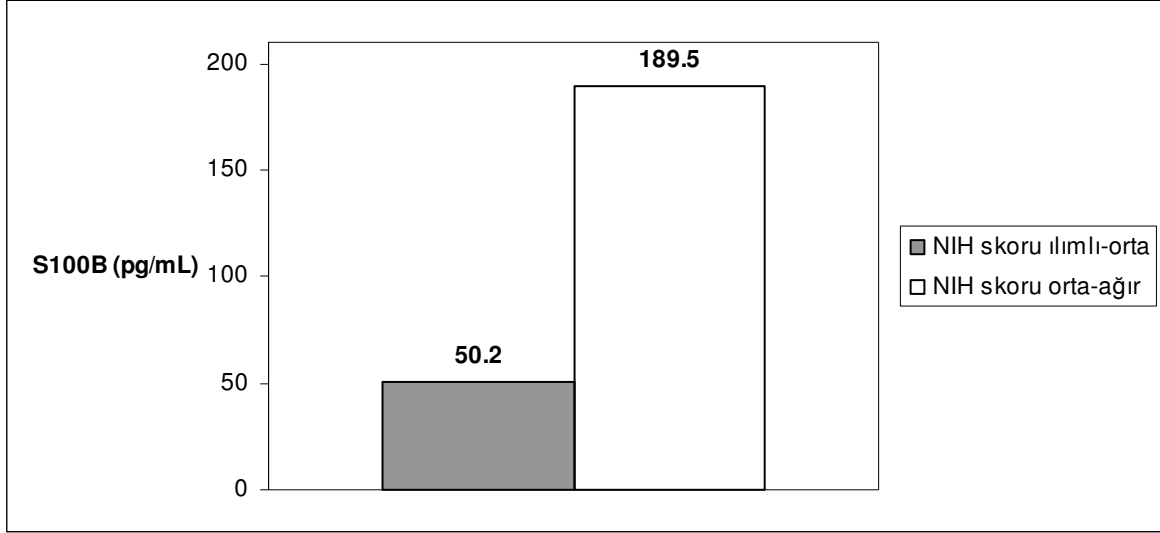
#### 4.4. Akut iskemik inmeli olguların grup içi S100B değerlerinin istatistiksel analizi

Akut iskemik inme grubundaki hastalar meydana geliş mekanizması, damar lokalizasyonu, tanısı bilinen koroner arter hastalığı sınıflaması ve NIH skor bilgileri doğrultusunda tekrar gruplandırıldı (Tablo 5) . Alt grup S100 B analizlerinde meydana geliş mekanizması, damar lokalizasyonu, tanısı bilinen koroner arter hastalığı sınıflamasına göre yapılan karşılaştırmalarda gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı.

**Tablo 5.** Akut iskemik inme tanılı hastaların kendi içinde farklı alt gruplara ayrılması

Alt grup başlığı		n
İnme oluşma mekanizmasına göre	Büyük arter trombozu	47
	Emboli	4
	Laküner infarkt	4
Damar lokalizasyonuna göre	Orta Serebral arter	41
	Ön Serebral arter	3
	Arka Serebral arter	4
	Vertebro-baziler arter	7
Koroner arter hastalığı alt tipine göre	Kapak hastalığı	3
	MI veya atriyal fibrilasyon	12
NIH skoru	İlımlı / ılımlı-orta/ orta-ağır/ağır	15 / 27 / 6 / 7

İnmenin ağırlık derecesini gösteren NIH skorlarına göre yapılan yeni grupta ise, ılımlı-orta (n=42) derecede NIH skoruna sahip olanlar ile orta-ağır (n=13) derecede NIH skoru olanlar arasında anlamlı fark saptandı. Orta-ağır derecede NIH skoruna sahip olguların serum S100B değerleri anlamlı olarak yüksek bulundu (ortanca 189.5 pg / m L, p=0.001).



**Grafik 6.** İlimli-orta ile orta-ağır NIH skoruna sahip akut iskemik inmeli hastalara ait serum S100B değerleri (p=0.001).

#### 4.5. S100B değerleri ve korelasyon analizleri

Her iki grubun hastaları birlikte ve ayrı ayrı ele alındığında, kategorik değişkenlerin S100B düzeylerine etkisi incelendi. S100B'nin yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksinden etkilenmediği görüldü.

Koroner arter hastalığı, diyabetes melitus, hiperlipidemi, kardiyak aritmi, koagülasyon bozukluğu, periferik damar hastalığı, aile hikayesi ve sigara içiminden etkilenmediği izlendi.

İnme grubundaki hipertansif hastaların hipertansif olmayanlar ile kıyaslandığında anlamlı yüksek S100B düzeylerine sahip olduğu saptandı (ortancalar sırasıyla, 91.4 pg / m L, 50.4 pg / m L, p= 0.04).

Yapılan korelasyon analizi sonuçlarında anlamlı bulunan ilişkiler Tablo 6 ve 7'de verildi. Tablo 6'de tüm olgular beraber değerlendirildiğinde elde edilen verileri, Tablo 7 ise akut iskemik inme grubundaki sonuçları temsil etmektedir.

NIH skoru sadece akut iskemik inme tanılı hastalarda değerlendirilmiştir.

**Tablo 6.** Tüm olgular birlikte değerlendirildiğinde elde edilen korelasyon verileri

<b>n=75</b>	<b>Korelasyon katsayısı</b>	<b>p</b>
<b>S100B – sistolik kan basıncı</b>	0.383	0.001
<b>S100B - LDH</b>	0.577	0.001
<b>S100B - CRP</b>	0.643	0.001

**Tablo 7.** Akut iskemik inme grubu değerlendirildiğinde elde edilen korelasyon verileri

<b>n=55</b>	<b>Korelasyon katsayısı</b>	<b>p</b>
<b>S100B – sistolik kan basıncı</b>	0.307	0.023
<b>S100B - LDH</b>	0.512	0.001
<b>S100B - CRP</b>	0.535	0.001
<b>S100B – NİH skoru</b>	0.512	0.001
<b>LDH- NİH skoru</b>	0.466	0.001
<b>CRP – NİH skoru</b>	0.551	0.001

#### **4.6. S100B sonuçları kullanılarak yapılan receiver-operating curve (ROC) analizi**

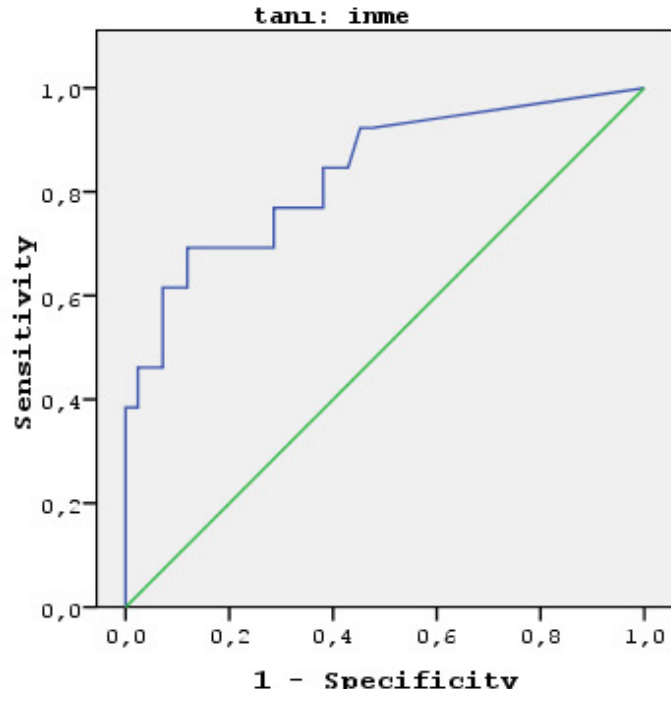
Akut iskemik inmenin doğru tanısı bir nörolog tarafından yapılabilmektedir. Ancak, acil koşullar altında nöroloji konsültasyonu her zaman mümkün olmamaktadır.

Bu nedenle S100 B sonuçlarının klinik yararlanımını göstermek üzere ROC eğrisi çizildi (Grafik 7). Eğri altında kalan alan 0.836, istatistiksel anlamlılık ise 0.0001 olarak saptandı.

Bu veriler ışığında kullanılacak üç farklı cut-off aşağıda gösterildi.

<b>S100B konsantrasyonu (pg / m L)</b>	<b>Duyarlılık</b>	<b>Özgüllük</b>
<b>65</b>	<b>% 85</b>	<b>% 62</b>
<b>85</b>	<b>% 77</b>	<b>% 72</b>
<b>121</b>	<b>% 69</b>	<b>% 86</b>

## ROC Curve



**Grafik 7.** S100B değerleri için elde edilen ROC eğrisi

## 5. TARTIŞMA

Elli beş akut iskemik inme ve yirmi geçici iskemik atak olgusunun serum S100B protein düzeylerinin karşılaştırıldığı bu çalışmada, akut iskemik inme tanılı hastalarda AST ve LDH enzim düzeyleri, C-reaktif protein ile S100B konsantrasyonları istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksek bulunmuştur. S100B protein düzeyleri inme için kabul edilen klasik risk faktörlerinden hipertansiyon, prognoz göstergesi NİH skoru ve C-reaktif protein ile korele bulunmuştur.

Akut iskemik inme daha çok orta ve ileri yaşlarda izlenen zemininde genellikle aterosklerotik sürecin rol oynadığı iskemi / emboli veya serebral hemorojiye bağlı kalıcı nörolojik defisite yol açan bir patolojidir. Erken yaşlarda, 45 yaşın altı, izlenen inme olguları incelendiğinde etiolojide daha çok kalıtsal veya edinsel koagulopatilerin yer aldığı vurgulanmaktadır (1, 44). Bu nedenden dolayı çalışmamıza 45 yaş üstü hastalar dahil edilmiştir. Erken yaşta inme geçiren hastaların ileri incelemesinde koagulasyon testleri klasik risk faktörlerinin aydınlatılmasından daha çok yer tutmaktadır.

İlerleyen yaşla erkeklerde inme insidansı artmaktadır (45). Ancak 85 yaşından sonra belirgin bir kadın cinsiyet üstünlüğü izlenir. Erkekler ile karşılaştırıldığında inme mortalitesi kadınlarda daha yüksektir. Bu yükseklik ilerleyen yaşla beraber inme için aday olmaları ile açıklanmaktadır. Çalışmamızda izlenen inme grubunda erkek cinsiyet hakimiyeti geniş serili epidemiyolojik çalışmalar ile uyum içindedir (45).

Klasik risk faktörlerinin sorgulanması sonucu elde edilen veriler (Tablo 3) incelendiğinde her iki çalışma grubu arasında sadece vücut kitle indeksi ve sistolik kan basıncı arasında anlamlı bir fark elde edilmiştir. Vücut kitle indeksi ve inme arasındaki ilişkiyi 30-55 yaş arası kadın hastalarda ortaya koyan Nurses' Health çalışmasına karşın 28 643 olgunun izlendiği Health Professionals Follow-up çalışması 40-75 arasındaki erkek grubunda benzer bir ilişkiyi göstermemiştir (1). Olgularımıza ait vücut kitle indeksi bilgileri de, benzer bir şekilde, hiçbir parametre ile korelasyon göstermemiştir. Her iki grubun arasındaki anlamlı fark, olgulara ait ortanca vücut kitle indeksinin aynı kategoride yer alması (overweight) (46) nedeniyle gruplararası benzerliği bozmamaktadır. Abdominal veya santral obezite varlığının daha çok istenmeyen kardiyovasküler sonuçlar üzerine etkili olduğu düşünmekteyiz (1).

Çalışmamızda aterojenik risk faktörlerinden olan sistolik hipertansiyon iskemik inme grubunda %65, geçici iskemik atak grubunda % 80 oranında mevcuttu. Sistolik kan basıncı yüksekliğinin inme için de bir risk faktörü olduğu Framingham kohortunda gösterilmiştir (23). Özellikle 65 yaş üstü kişilerde inme riski ile direkt olarak ilişkili bulunmuştur. Benzer

şekilde akut iskemik inme olgularında daha yüksek olan basınç değerleri ile S100B değerleri arasında bulduğumuz anlamlı korelasyon, bu veriyi desteklemektedir.

Sigara kullanımı ile ilgili veriler, sigarayı bırakmanın inme riskini, tıpkı akut koroner sendromlarda olduğu gibi, yaklaşık %60 oranında azalttığını göstermektedir (1, 23). Bu etkinin yaş ve sigara için süresiyle ilişkili olmadığı ileri sürülmektedir. Bu tip hastalarda semptomatik büyük damar hastalığının varlığı kısa dönemde inme için yüksek risk anlamı taşır. Sadece kraniyal değil büyük ekstrakraniyal damarların da görüntülenmesi son derece önem kazanmaktadır. Bu noktada erken revaskülarizasyondan sigara içen hastalar daha fazla yarar görecektir (38). Kendi olgularımızda % 35-49 arasında değişen sigara kullanımının aterosklerotik sürece katkıda bulunarak arteriyel iskemiye predispozisyon yarattığı düşünüldü.

Diğer bir risk faktörü olan kan lipid düzeyleri, özellikle yüksek kolesterol, akut koroner sendromların gelişmesinde önemli yere sahipken, iskemik inme için ortaya konabilmiş bir kanıt yoktur (47). 450 000'den fazla olguyu içeren 45 epidemiyolojik çalışmayı inceleyen bir meta analizde serum kolesterol ve inme insidansı arasında anlamlı bir korelasyon izlenmemiştir (48 ). İnme tanılı hasta grubumuzda %15, GİA grubumuzda %10 oranında izlenen hiperlipidemiye rağmen her iki grup arasında fark izlenmemiştir. Hastaların hiçbirinin bu konuya yönelik bir ilaç kullanım hikayesi vermemiş olması ilginç bulunmuştur. Koroner kalp hastalıklarında yaygın olarak kullanılan 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A redüktaz inhibitörü olan statin grubu ilaçların inmeyi önleyici etkisi olabileceğini ileri süren deneysel ve klinik çalışmalar mevcuttur (1, 49).

Akut iskemik inme grubunda izlenen yüksek AST ve LDH enzim düzeyleri için kaynak taramasında bir bilgiye rastlanmamıştır. Ancak, örneklere ait hemoliz indeks değerleri gözden geçirildikten sonra, LDH enziminde izlenen artışın iskemiye bağlı hipoksiyi gösterebileceği düşünülmüştür. Bu bulgu tam olarak yorumlanamamıştır.

İnflamatuvar mekanizmalar hem inme riskinde hem de beyin iskemisinin akut fazında önemli role sahiptir (50). İskemik inmenin etiolojisinin büyük kısmını oluşturan ateroskleroz inflamatuvar bir süreç olarak kabul edilmektedir. Bu zeminde büyük arter ateroskerozu veya direkt kardiyembolizm inme oluşumuna katkıda bulunur. Kardiyovasküler hastalık nedeniyle oluşan inflamasyonun inme insidansını arttırdığını gösteren Framingham çalışması, 14 yıllık izlem süresince C-reaktif protein düzeylerinin inme için bağımsız risk faktörü olduğunu işaret etmiştir (23). İnme ve geçici iskemik atak sonrasında izlenen yüksek CRP değerlerinin kardiyovasküler mortalite ve morbidite için öngörü belirteci olduğu düşünülmektedir ( 51,52, 53). Bu oluşumdan ayrı olarak beyin iskemisi ve daha sonra ortaya çıkan reperfüzyon da mikrodolaşımda inflamatuvar cevabı başlatabilir. Nöronal hücrelerden salınan sitokinler

kolaylıkla kana geçerek akut faz yanıtına neden olur. Tam bu aşamada metaloproteinazların, özellikle MMP-9, beyin dokusu hasarını göstermede etkin olduğunu ileri süren çalışmalar olduğunu vurgulamak gerekir (52,54). Bizim olgularımızda akut iskemik inme grubun ait CRP değerleri geçici iskemik atak grubuna daha yüksek bulundu. Ancak, bu yükseklik ve koroner arter hastalığı varlığı, lipid düzeyleri, vücut kitle indeksi arasında bir ilişki saptanmaması, buna karşın S100B değerleri ile ilişkili bulunması, CRP yüksekliğinin neden değil sonuç olarak yorumlanmasına neden olmuştur.

İlımlı homosistein yüksekliği, karotid arter ve serberal dolaşımında vasküler fonksiyon bozukluğu yarattığı için, inme için risk faktörü sayılmaktadır (55). Çalışma gruplarımız arasında açlık plazma homosistein düzeyleri arasında bir fark bulunamamış ve diğer değişkenler ile anlamlı herhangi bir korelasyon saptanmamıştır. Bozulmuş homosistein metabolizmasının göstergesi olarak açlık total homosistein düzeylerinin kullanılmasının doğru olmadığı, açlık düzeyleri normal çıkan %40 olguda metiyonin testine artmış homosistein düzeyleri ile cevap verildiği ileri sürülmektedir (1). Bu nedenle homosistein düzeyleri için zararlı etkilerin izleneceği kesin bir eşik değer vermek mümkün değildir.

Serebral iskemi, serebral arter oklüzyonu ile başlar. Tüm hemisfer veya lokalize infarktüs ile sonuçlanabilir ki bu olay rekanalizasyona ya da kollateral kan akımlarına bağlıdır. İskemi veya infarktüs varlığında ilk 3 saat içinde başlanacak trombolitik tedavinin hastanın akıbetini değiştireceği bilinmektedir. Tanı kriterleri için kabul edilen altın standard olmadığından, ilk muayenede tam bir nörolojik ve kardiyovasküler değerlendirme yapılmalıdır (56). Radyolojik görüntülemenin yanı sıra kan veya beyin omurilik sıvısında erken dönemde saptanabilecek özgül bir belirteç küçük merkezlerde de uygulanabilmesi, nörolog veya radyolog konsültasyonuna gereksinimi ortadan kaldırması, doğru tanı ve riskli hastaların tedavi seçimlerini belirlenmesinde daha güvenli bir yol izlenmesine olanak sağlayacaktır.

İdeal olarak akut iskemik inme için belirteç olarak kullanılacak molekülün erken evrede yükselmesi ve birikime uğraması, iskemik dokudan hızlı bir şekilde kan dolaşımına difüze olması, en az birkaç saatlik yarı ömrü olması ve iskemik sinir dokusu için özgül olması beklenmektedir ( 57).

S100B düzeyi serebral infarktüse özgül değildir. Travmatik beyin hasarı ve özellikle melanomda da yüksek kan değerleri elde edilebilmektedir. Ayrıca, kardiyak cerrahi sonrasında da artabilmekte, bu hastalarda cerrahi komplikasyon göstergesi olarak serebral hipoksi belirteci şeklinde kullanımı araştırılmaktadır (58, 59, 60).



Belirteçten beklenen sadece beyin hasarının derecesini değerlendirmek değil, erken nörolojik komplikasyona sahip olacak hastaların belirlenmesi ve hastanın gidişatı hakkında da bilgi verebilme yeteneğidir. Bu belirteç başka patolojik durumlarda da yükselmemelidir. Bu bağlamda, S100B proteini son on yıldır en çok ilgi gören ve çeşitli serebral hastalıklarda gerek deneysel gerekse klinik çalışmalara konu olan bir moleküldür (61,62,63,64,65, 66,67,68). Kaynaklarda sağlıklı bireylerde serum referans değeri 0.021 pg / mL ve altı olarak ifade edilmektedir (1). Akut inme ve S100B düzeyleri ile ilgili çalışmalar gözden geçirildiğinde ortak bir kanıya varmak zordur. Araştırmacıların kullandığı farklı inme alt tipleri, farklı tanımlar, örneklerin alınıp saatlerindeki farklar, zaman zaman travmatik beyin hasarını da birlikte incelemeleri sonuçların karşılaştırılabilirliğini zorlaştırmaktadır. Bazı çalışmalarda seri ölçümler yapılmışken, bazı çalışmalarda tek ölçüm yapılmış ve farklı analitik yöntemler kullanılmıştır (69,70). Bu nedenle inmenin, inflamasyon, gliyal aktivasyon ve nöron hasarını gösteren belirteçler ile korelasyonu gösterilmişse de S100B'nin tek başına klinik yararlanımını gösterecek bir sonuca ulaşamamıştır.

S100B protein düzeyleri, kan ve beyin omurilik sıvısında ELİSA (69, 71, 72, 73, 74), immunradyometrik (58,75, 76), immunluminometrik (77) veya roket immünelektroforezi (66) ile ölçülebilir. Sağlıklı kişilerdeki düzeyi çok düşük olduğundan çalışmalarda ölçüm aralığı geniş tekrarlanabilirliği iyi bir yöntemi seçmek önem kazanmaktadır.

Bulgularımızda elde ettiğimiz akut iskemik inme tanılı hastalara ait S100B değerleri Lynch ve arkadaşlarının ayrıca, Reynolds ve arkadaşlarının sonuçlarına benzerlik göstermektedir (72, 78). Geçici iskemik atak tanılı hastalarımızda elde ettiğimiz değerler ise, veri eksikliği nedeni diğer çalışmalar ile kıyaslanamamıştır. Daha önceki kısımlarda bahsedildiği gibi geçici iskemik atak ile ilgili yayınlar sayıca pek fazla değildir (79). Bu gruba ait hastalar genellikle diğer ifadesi altında yer aldığından sadece bu gruba ait değerlere ulaşamamıştır. Çalışmamızda sağlıklı kontrol yapılandırılmadığından, bu grubun değerlerinin istatistiksel farkı yorumlanamıştır.

Kan S100B değerlerinin iskemi derecesi ile ilişkili olduğunu öne süren çalışmaların yanı sıra (75) ilişkisiz bulan gruplar (74) da mevcuttur. Buradaki kilit nokta beyin dokusunda yer alan farklı hücre gruplarının iskemiye toleransı, ve infarkt lokalizasyonun önemi olabilir.

İnme ve geçici iskemik atak geçiren olgularda etkin tedavilerin başlatılması için düşük riskli ve yüksek riskli grupları ayırt etme gerekliliği vardır. Katılan olgu sayılarının da çok fazla olmadığı araştırmaların yanında geniş ölçekli çalışmalar daha çok prognoz konusunu ele almıştır (72). S100B düzeyleri ile NİH skoru ve CRP değerleri arasında elde ettiğimiz korelasyonlar, bu proteinin prognostik değerini savunan yazarları desteklemektedir. Özellikle

sistemik inflamasyon belirteci olarak kabul edilen CRP'nin prognostik önemi akut koroner sendrom hastalarında ortaya konmuştur. Aynı hasta grubunda kullanılan statin grubu ilaçların kolesterolden bağımsız şekilde anti inflamatuvar etki gösterdiği bilinmektedir. Benzer şekilde inme grubunda da yüksek S100B değerlerinin erken dönemde oluşacak nörolojik komplikasyonlar (malign hemorajik transformasyon ve serebral ödem) için uyarıcı olduğunu belirten yayınlar mevcuttur (80, 81).

Nörolojik fonksiyonlarında ani değişiklikler izlenen her hasta inme veya GİA olarak düşünülmelidir. Bu hastalara ilk 24 saat içinde mümkünse MRI görüntüleme, GİA sonrası elektrokardiyografi ve kardiyak izlem, rutin kan testleri yapılmalı, daha sonra servikal damar sistemleri incelenmelidir. Serum S100B protein düzeylerinin erken evrede yükselerek, özellikle semptomoloji açısından benzerlik gösteren geçici iskemik ataktan ayırıcı tanısında ve iskemik inmenin tanısını desteklemekte yararlı olacağını düşünülmektedir.

## 6. ÖZET

### **AKUT İSKEMİK İNME ile GEÇİCİ İSKEMİK ATAK TANILI HASTALARDA S-100B PROTEİN DÜZEYLERİ ve RİSK FAKTÖRLERİ ile İLİŞKİSİ**

İskemik inme, beyin dokusunda meydana gelen infarkt nedeni ile ani olarak ortaya çıkan patolojik bir durumdur. Geçici iskemik atak ise nörolojik defisit bırakmayan benzer patofizyolojiye sahip bir klinikdir. Bu çalışmada her iki grup hastada gliyal hücreye özgül S100B proteinin dağılımı ve risk faktörleri ile ilişkisi araştırılmıştır.

Çalışmaya akut iskemik inme tanısı alan 55, geçici iskemik inme tanısı alan 20 olgu dahil edilmiştir. Tüm hastalar bir nörolog tarafından değerlendirilmiştir. Tüm olgular bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme ile incelenmiştir ve tanılar klinik muayene eşliğinde konulmuştur.

Olgulardan serum ve plazma örnekleri alınmıştır. Serum S100B düzeyleri bulguların başlangıcından itibaren geçen 3 gün içinde örneklenerak ELİSA yöntemi ile çalışılmıştır. Akut iskemik inme tanısı almış hastaların S100B ortancası daha yüksek bulunmuştur (63.86 pg/ m L, p=0.001). S100B düzeyleri yüksek sistolik kan basıncı değerleri ile korele bulunmuştur (korelasayon katsayısı 0.307, p= 0.023)

Radyolojik inceleme ve nörolojik konsültasyonun olmadığı acil koşullarda S100B düzeyleri iskemik inme tanısını kuvvetlendirebilir.

## **ÖZET (İngilizce)**

### **SERUM S100B LEVELS in PATIENTS with ACUTE ISCHEMIC STROKE and TRANSIENT ISCHEMIC ATTACK and its RELATIONSHIP with RISK FACTORS**

Ischemic stroke is a pathological condition with acute onset that is caused by the infarction of brain tissue. Transient ischemic attack although has a similar pathophysiology leaves no neurologic deficiency. This study investigated the distribution of a glial specific protein, S100B, in two situations and its relationship with the risk factors.

55 patients with the diagnosis of acute ischemic stroke and 20 patients diagnosed as transient ischemic attack were included in the study. All patients were clinically evaluated by a neurologist and then sent to computed tomography scanning and magnetic resonance imaging. Serum and plasma samples were collected. Serum samples for S100B were drawn within 3 days of symptoms onset and were measured by ELISA. The median S100B levels were higher in acute ischemic stroke patients (63.86 pg/ m L,  $p=0.001$ ). S100B levels correlated with high systolic blood pressures (correlation coefficient 0.307,  $p= 0.023$ )

S100B usage at acute settings, where radiologic examination and neurology consultation are not available, may strengthen the diagnosis of a ischemic stroke.

## 7. KAYNAKLAR

1. Mohr J. P, Choi D, Grotta J, and Wolf P. Stroke: Pathophysiology, Diagnosis, And Management . 4th edition, Churchill Livingstone , 2004
2. Nor AM, Ford GA. Misdiagnosis of Stroke. *Expert. Rev. Neurotherapeutics* 7(8), 2007.
3. Easton JD, Saver JL, Albers GW, Alberts MJ, Chaturvedi S, Feldmann E, Hatsukami TS, Higashida RT, Johnston SC, Kidwell CS, Lutsep HL, Miller E and Sacco RL. Definition and Evaluation of Transient Ischemic Attack A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease. *Stroke*. 2009;40:2276-2293.
4. Marler JR, Tilley BC, Lu M, Brott TG, Lyden PC, Grotta JC, Broderick JP, Levine SR, Frankel MP, Horowitz SH, Haley EC Jr, Lewandowski CA, Kwiatkowski TP. Early stroke treatment associated with better outcome: the NINDS rt-PA stroke study. *Neurology*. 2000 Dec 12;55(11):1649-55.
5. Tonarelli SB and Hart RG. What's New in Stroke? The Top 10 for 2004/05. *J Am Geriatr Soc* 54:674–679, 2006.
6. Gonzales-Martinez T. S100 proteins in the human peripheral nervous system. *Microscopy Research and Technique*, 2003; 60: 633-638
7. Snyder-Ramos SA, Gruhlke T, Bauer H, Bauer M, Luntz AP, Motsch J, Martin E, Vahl CF, Missler U, Wiesmann M and Bo BW. Cerebral and extracerebral release of protein S100B in cardiac surgical patients. *Anaesthesia*, 2004, 59, pages 344–349
8. Johnsson H, Johnsson Pe, Birch-Iensen M, Alling C, Westaby S and Blomquist S. S100B as a Predictor of Size and Outcome of Stroke After Cardiac Surgery. *Ann Thorac Surg* 2001;71:1433–7.
9. Guyton AC, Hall JE. *The Textbook of Medical Physiology*, 10th ed. Philadelphia, Penn: W.B. Saunders; 2000, chap 45, 61
10. Baron JC. Perfusion thresholds in human cerebral ischemia: historical perspective and therapeutic implications. *Cerebrovasc Dis* 2001;11 Suppl 1:2–8.)

11. American Heart Association (AHA). Heart Disease and Stroke Statistics—2005 Update. Dallas, Tex. AHA; 2004
12. Smith WS, Johnston S, Easton JD. Cerebrovascular diseases. In: Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 16th ed. New York: McGraw-Hill Medical Publishing Division; 2005,2372–2393.
13. Syrjänen J, Teppo A-M, Valtonen VV, Iivanainen M, Maury CPJ. Acute phase response in cerebral infarction *J Clin Pathol* 1989;42:63–8
14. Laskowitz DT, Kasner SE, Saver J, Rempel KS, Jauch EC; BRAIN Study Group. Clinical usefulness of a biomarker-based diagnostic test for acute stroke: the Biomarker Rapid Assessment in Ischemic Injury (BRAIN) study. *Stroke*. 2009 Jan;40(1):77-85. Epub 2008 Oct 23.
15. Paradowski B, Maciejak A. TOAST classification of subtypes of ischaemic stroke: diagnostic and therapeutic procedures in stroke. A four-year observation. *Cerebrovasc Dis*. 2005;20(5):319-24. Epub 2005 Aug 30
16. Pittock SJ, Meldrum D, Hardiman O, Thornton J, Brennan P, Moroney JT. The Oxfordshire Community Stroke Project classification: correlation with imaging, associated complications, and prediction of outcome in acute ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2003 Jan;12(1):1-7.
17. Marra AK, Lloyd-Jones DM. Systematic examination of the updated Framingham heart study general cardiovascular risk profile. *Circulation*. 2009 Aug 4;120(5):384-90
18. Kurth T, Kase CS, Berger K, Gaziano JM, Cook NR. Smoking and risk of hemorrhagic stroke in women. *Stroke*. 2003;34:2792
19. Bowman TS, Sesso HD, Ma J, et al. Cholesterol and the risk of ischemic stroke. *Stroke* 2003; 34:2930–2934
20. Rodriguez-Colon SM, Mo J, Duan Y, Liu J, Caulfield JE, Jin X, Liao D. Metabolic syndrome clusters and the risk of incident stroke: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Stroke*. 2009 Jan;40(1):200-5.
21. Moat SJ. Plasma total homocysteine: instigator or indicator of cardiovascular disease? *Ann Clin Biochem*. 2008 Jul;45(Pt 4):345-8

22. Bazzano LA. Folic acid supplementation and cardiovascular disease: the state of the art. *Am J Med Sci.* 2009 Jul;338(1):48-9
23. Llewellyn DJ, Lang IA, Xie J, Huppert FA, Melzer D, Langa KM. Framingham Stroke Risk Profile and poor cognitive function: a population-based study. *BMC Neurol.* 2008 Apr 22;8:12.
24. Goldstein LG, Samsa GP. Reliability of the National Institutes of Health Stroke Scale. *Stroke.* 1997;28:307–310.
25. National Institute of Neurological Disorders and Stroke. New tool allows early predication of patient's stroke outcome. 2005
26. Ay H, Koroshetz WJ, Benner T, Vangel MG, Wu O, Schwamm LH, Sorensen AG. Transient ischemic attack with infarction: a unique syndrome? *Ann Neurol.* 2005;57:679–686
27. Shah SH, Saver JL, Kidwell CS, Albers GW, Rothwell PM, Ay H, Koroshetz WJ, Inatomi Y, Uchino M, Demchuk AM, Coutts SB, Purroy F, Alvarez-Sabin JS, Sander D, Sander K, Restrepo L, Wityk RJ, Marx JJ, Easton JD. A multicenter pooled, patient-level data analysis of diffusion-weighted MRI in TIA patients. *Stroke.* 2007;38:463.
28. Johnston SC. Clinical practice: transient ischemic attack. *N Engl J Med.* 2002;347:1687–1692.
29. Johnston SC, Fayad PB, Gorelick PB, Hanley DF, Shwayder P, van Husen D, Weiskopf T. Prevalence and knowledge of transient ischemic attack among US adults. *Neurology.* 2003;60:1429 –1434.
30. Kleindorfer D, Panagos P, Pancioli A, Khoury J, Kissela B, Woo D, Schneider A, Alwell K, Jauch E, Miller R, Moomaw C, Shukla R, Broderick JP. Incidence and short-term prognosis of transient ischemic attack in a population-based study. *Stroke.* 2005;36:720 –723.
31. Smith WS, Roberts HC, Chuang NA, Ong KC, Lee TJ, Johnston SC, Dillon WP. Safety and feasibility of a CT protocol for acute stroke: combined CT, CT angiography, and CT perfusion imaging in 53 consecutive patients. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2003;24:688–690
32. Whiteley W, Tseng MC, Sandercock P. Blood biomarkers in the diagnosis of ischemic

- .stroke: a systematic review. *Stroke*. 2008 Oct;39(10):2902-9. Epub 2008 Jul 24. Review.
33. Fazekas F, Fazekas G, Schmidt R, Kapeller P, Offenbacher H. Magnetic resonance imaging correlates of transient cerebral ischemic attacks. *Stroke*. 1996;27:607– 611.
  34. Bhadelia RA, Anderson M, Polak JF, Manolio TA, Beauchamp N, Knepper L, O’Leary DH. Prevalence and associations of MRI demonstrated brain infarcts in elderly subjects with a history of transient ischemic attack: the Cardiovascular Health Study. *Stroke*. 1999;30: 383–388
  35. Rothwell PM, Giles MF, Chandratheva A, Marquardt L, Geraghty O, Redgrave JN et al. Effect of urgent treatment of transient ischaemic attack and minor stroke on early recurrent stroke (EXPRESS study): a prospective population-based sequential comparison. *Lancet* 2007; 370: 1432–42.
  36. Lavalley PC, Meseguer E, Abboud H, Cabrejo L, Olivot JM, Simon O et al. A transient ischaemic attack clinic with round-the-clock access (SOS-TIA): feasibility and effects. *Lancet Neurol* 2007; 6: 953–60.)
  37. Johnston SC, Gress DR, Browner WS, Sidney S. Short-term prognosis after emergency department diagnosis of TIA. *JAMA* 2000; 284: 2901–6.
  38. Cucchiara B, Ross M. Transient Ischemic Attack: Risk Stratification and Treatment. *Ann Emerg Med*. 2008;52:S27-S39.
  39. Elkins JS, Sidney S, Gress DR, Go AS, Bernstein AL, Johnston SC. Electrocardiographic findings predict short-term cardiac morbidity after transient ischemic attack. *Arch Neurol*. 2002;59:1437–1441.
  40. Dassan P, Keir G, Brown MM. Criteria for a Clinically Informative Serum Biomarker in Acute Ischaemic Stroke: A Review of S100B. *Cerebrovasc Dis* 2009;27:295–302
  41. Dambinova SA, Khounteev GA and Skoromets AA. Multiple Panel of Biomarkers for TIA/Stroke Evaluation. *Stroke* 2002;33:1181-1182
  42. Foerch C, Otto B, Singer OC, Neumann-Haefelin T, Yan B, Berkefeld J, Steinmetz H, Sitzer M. Serum S100B Predicts a Malignant Course of Infarction in Patients With Acute Middle Cerebral Artery Occlusion. *Stroke*. 2004;35:2160-2164
  43. Elting JW, de Jager AE, Teelken AW, Schaaf MJ, Maurits NM, van der Naalt J,



- Sibinga CT, Sulter GA, De Keyser J. Comparison of serum S-100 protein levels following stroke and traumatic brain injury. *J Neurol Sci.* 2000 Dec 1;181(1-2):104-10.
44. Undén J, Strandberg K, Malm J, Campbell E, Rosengren L, Stenflo J, Norrving B, Romner B, Lindgren A, Andsberg G. Explorative investigation of biomarkers of brain damage and coagulation system activation in clinical stroke differentiation. *J Neurol* (2009 February
  45. Turtzo LC and McCullough LD. Sex Differences in Stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2008; 26(5): 462–474.
  46. BMI Classification". World Health Organization, 2005
  47. Manktelow BN, Potter JF. Interventions in the management of serum lipids for preventing stroke recurrence. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2009 Issue3.
  48. Prospective studies Collaboration: Cholesterol, diastolic blood pressure and stroke. 13 000 strokes in 450 000 people in 45 prospective cohorts. *Lancet*; 346: 1647-1653, 1995
  49. Frizzell JP. Acute Stroke Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *AACN Clinical Issues* (2005) Volume 16, Number 4, pp. 421–440
  50. Ya´ñez MR and Castillo J. Role of inflammatory markers in brain ischemia. *Current Opinion in Neurology* 2008, 21:353–357
  51. Di Napoli M, Papa F, Bocola V. C-Reactive protein in ischemic stroke: an independent prognostic factor. *Stroke* 2001; 32:917–924
  52. Romanic AM, White RF, Arleth AJ, et al. Matrix metalloproteinase expression increases after cerebral focal ischemia in rats. Inhibition of matrix metalloproteinase-9 reduces infarct size. *Stroke* 1998; 29:1020–1030
  53. Jensen MB, Chacon MR, Sattin JA, Aleu A, Lyden P. The Promise and Potential Pitfalls of Serum Biomarkers for Ischemic Stroke and Transient Ischemic Attack. *Neurologist.* 2008 July ; 14(4): 243–246.
  54. Montaner J, Perea-Gainza M, Delgado P, Ribó M, Chacón P, Rosell A, Quintana M, Palacios ME, Molina CA, Alvarez-Sabín J. Etiologic diagnosis of ischemic stroke subtypes with plasma biomarkers. *Stroke.* 2008 Aug;39(8):2280-7.

55. Khan U, Crossley C, Kalra L, Rudd A, Wolfe CD, Collinson P, Markus HS Homocysteine and its relationship to stroke subtypes in a UK black population: the south London ethnicity and stroke study. *Stroke*. 2008 Nov;39(11):2943-9. Epub 2008 Aug 28.
56. Solenski NJ. Transient ischemic attacks: part I—diagnosis and evaluation. *Am Fam Physician*.2004;69(7):1665–1674,1679–1680
57. Biomarkers Definitions Working Group: Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 69: 89.
58. Bertsch T, Casarin W, Kretschmar M, et al. Protein S-100B: a serum marker for ischemic and infectious injury of cerebral tissue. *Clin Chem Lab Med* 2001;39:319–23.,
59. Snyder-Ramos SA, Gruhlke T, Bauer H, Bauer M, Luntz AP, Motsch J, Martin E, Vahl CF, Missler U, Wiesmann M, Böttiger BW Cerebral and extracerebral release of protein S100B in cardiac surgical patients. . *Anaesthesia*. 2004 pr;59(4):344-9.
60. Georgiadis D, Berger A, Kowatschev E, et al. Predictive value of S-100beta and neuron-specific enolase serum levels for adverse neurologic outcome after cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;119(1):138–47.
61. Tanaka Y, Koizumi C, Marumo T, Omura T, Yoshida S. Serum S100B is a useful surrogate marker for long-term outcomes in photochemically-induced thrombotic stroke rat models. *Life Sciences* 81 (2007) 657–663.
62. Tanaka Y, Marumo T, Omura T, Yoshida S. Early increases in serum S100B are associated with cerebral hemorrhage in a rat model of focal cerebral ischemia. *Brain Research* 1227 (2008) 248-254.
63. Tanaka Y, Marumo T, Omura T, Yoshida S. Relationship between cerebrospinal and peripheral S100B levels after focal cerebral ischemia in rats. *Neuroscience Letters* 436 (2008) 40–43
64. Tanaka Y, Marumo T, Omura T, Yoshida S. Serum S100B indicates successful combination treatment with recombinant tissue plasminogen activator and MK-801 in a rat model of embolic stroke. *Brain Research* 1154 (2007) 194-199.
65. Tanaka Y, Marumo T, Shibuta H, Omura T, Yoshida S. Serum S100B, brain edema,

- and hematoma formation in a rat model of collagenase-induced hemorrhagic stroke. *Brain Research Bulletin* 78 (2009) 158–163
66. Persson L, Hardenmark HG, Gustafsson J, et al. S-100 protein and neuron-specific enolase in cerebrospinal fluid and serum: markers of cell damage in human central nervous system. *Stroke* 1987;18:911–8
  67. Petzold A, Michel P, Stock M, and Schlupe M. Glial and Axonal Body Fluid Biomarkers Are Related to Infarct Volume, Severity, and Outcome. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, Vol. 17, No. 4 (July-August), 2008: pp 196-203
  68. Ishida K, Gohara T, Kawata R, Ohtake K, Morimoto Y, Sakabe T. Are serum S100B proteins and neuron-specific enolase predictors of cerebral damage in cardiovascular surgery? *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2003;17:4–9
  69. Jauch EC, Lindsell C, Broderick J, Fagan SC, Tilley BC, Levine SR, NINDS rt-PA Stroke Study Group. Association of serial biochemical markers with acute ischemic stroke: the national institute of neurological disorders and stroke recombinant tissue plasminogen activator stroke study. *Stroke* 2006;37: 2508–13.,
  70. Kim JS, Yoon SS, Kim YH, Ryu JS. Serial measurement of interleukin-6, transforming growth factor- $\beta$ , and S-100 protein in patients with acute stroke. *Stroke* 1996;27:1553–7
  71. Mizukoshi G, Katsura K, Katayama Y. Urinary 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine and serum S100B in acute cardioembolic stroke patients. *Neurol Res* 2005;27:644–6.
  72. Reynolds MA, Kirchick HJ, Dahlen JR, Anderberg JM, McPherson PH, Nakamura KK, Laskowitz DT, Valkirs GE and Buechler KF. Early Biomarkers of Stroke. *Clinical Chemistry* 49:10 1733–1739 (2003)
  73. Hill MD, Jackowski G, Bayer N, Lawrence M, Jaeschke R. Biochemical markers in acute ischemic stroke. *CMAJ* 2000;162:1139–40.
  74. Aurell A, Rosengren LE, Karlsson B, Olsson JE, Zbornikova V, Haglid KG. Determination of S-100 and glial fibrillary acidic protein concentrations in cerebrospinal fluid after brain infarction. *Stroke* 1991;22:1254–8
  75. Abraha HD, Butterworth RJ, Bath PM, Wassif WS, Garthwaite J, Sherwood RA. Serum S-100 protein, relationship to clinical outcome in acute stroke. *Ann Clin Biochem* 1997;34:366–70

76. Wunderlich MT, Wallesch CW, 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. *Journal of the Neurological Sciences* 227 (2004) 49– 53
77. Foerch C, Singer OC, Neumann-Haefelin T, Mesnil de Rochemont R, Steinmetz H, Sitzer M. Evaluation of Serum S100B as a Surrogate Marker for Long-term Outcome and Infarct Volume in Acute Middle Cerebral Artery Infarction. *Arch Neurol.* 2005;62:1130-1134.
78. Lynch JR, Blessing R, White WD, Grocott HP, Newman MF, Laskowitz DT. Novel Diagnostic Test for Acute Stroke. *Stroke.* 2004;35:57-63.
79. Blacker DJ. There's more to transient ischaemic attack than ABCD. *Internal Medicine Journal* 39 (2009) 332–334
80. Foerch C, Wunderlich MT, Dvorak F, Humpich M, Kahles T, Goertler M, Alvarez-Sabín J, Wallesch CW, Molina CA, Steinmetz H, Sitzer M, Montaner J. Elevated Serum S100B Levels Indicate a Higher Risk of Hemorrhagic Transformation After Thrombolytic Therapy in Acute Stroke. *Stroke.* 2007;38:2491-2495
81. Nash DL, Bellolio MF, Stead LG. S100 as a Marker of Acute Brain Ischemia: A Systematic Review. *Neurocrit Care* (2008) 8:301–307.