

T.C.  
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ  
MERAM TIP FAKÜLTESİ  
ACİL TIP ANABİLİM DALI

**SEREBRAL ENFARKT VE HEMORAJİDE TANI VE  
PROGNOZ GÖSTERGESİ OLARAK  
METALLOPROTEİNAZ 2'NİN ROLÜ**

DR. NAZLI KARAKUŞ KENAN

UZMANLIK TEZİ

**KONYA, 2016**

T.C.  
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ  
MERAM TIP FAKÜLTESİ  
ACİL TIP ANABİLİM DALI

**SEREBRAL ENFARKT VE HEMORAJİDE TANI VE  
PROGNOZ GÖSTERGESİ OLARAK  
METALLOPROTEİNAZ 2'NİN ROLÜ**

DR. NAZLI KARAKUŞ KENAN

UZMANLIK TEZİ

Danışman: PROF.DR. BAŞAR CANDER

KONYA, 2016

## TEŞEKKÜR

Öncelikle bana acil tıbbi sevdiren tez ve eğitim hocam aynı zamanda nikah şahitliğini lütfeden, gerek hoca , gerek doktor olarak gerekse sivil hayatta benim için ayrı bir yeri olan acilin efsanesi Prof Dr. Başar Cander hocama katkılarından dolayı teşekkür ederim. Eğitimime katkıda bulunan hocalarım Prof Dr. Mehmet GÜL, sukuneti ve pratik çözümleri için Prof. Dr.Sadık GİRİŞGİN hocama, Doç Dr. Sedat KOÇAK ve benim için abladan farksız, her derdime yardım elini uzatan Doç Dr. Zerrin Defne DÜNDAR hocama teşekkür ederim, emekleri için hepsine minnettarım.

Acil asistanlığım boyunca bütün kaprislerime katlanan iyi kötü günümde yanımda olan hayat arkadaşım, yoldaşım, sevgili eşime gönülden teşekkür ederim.

Tüm hayatım boyunca bana destek olan kişiliğimin oluşumunda olduğu kadar pratisyenlik ve asistanlık hayatımda da desteklerini ilgisini esirgemeyen annem Mukadder ve babam Şevket KARAKUŞ'A, kardeşten çok arkadaş gibi yanımda olan ablam Fatma Aslı ERGUN'a ve kardeşim Tuba KARAKUŞ'a hayat boyunca minnettarım. Manevi destekleri yanında yemekleriyle de bana yardımcı olan kayınvalidem Şerife ve mantıklı yorumlarıyla yanımda olan kayınpederim Musa Kazım KENAN'ateşekkür ederim.

Tüm çalışma arkadaşlarım, acil sağlık personeli, asistan arkadaşlarıma, gerek çalışma gerekse tez sürecinde desteklerini esirgemeyen Uzm. Dr. Aliye Nur GÖKAL'a, ,intörlük ve asistanlık sürecinde de beraber çalışmaktan zevk aldığım Dr. Hakan GÜNER ve Dr. Halil İbrahim KAÇAR'a, tez ve özel hayatta da yardımcı olan Dr. Osman ACAR ve Dr. Ercan BAŞOĞUL'a teşekkür ederim.

## ÖZET

### Serebral Enfarkt ve Hemorajide Tanı ve Prognoz Göstergesi Olarak Metalloproteinaz 2'nin Rolü

DR. Nazlı KARAKUŞ KENAN  
Uzmanlık Tezi

**Amaç:** İnme; vasküler neden dışında görünürde başka bir neden olmadan, aniden yerleşip, fokal (veya global) serebral disfonksiyona yol açan, 24 saat veya daha uzun sürebildiği gibi ölümle de sonuçlanabilen klinik bir durumdur. Matriks metalloproteinaz (MMP) ailesi, ekstrasellüler proteinazların önemli bir üyesidir. En önemli görevleri ekstrasellüler matriksin (ECM) yıkımıdır. MMP'lerin aktivitelerindeki kontrolsüz artışların ECM degradasyonu yoluyla akut ve kronik hastalıkların patogeneğinde rol oynadığı düşünülmektedir. Bu çalışmanın amacı, matriks metalloproteinaz (MMP) ailesinde yer alan MMP2 nin serebral enfarkt ve serebral hemorajide tanı ve prognoz ile olan ilişkisini ortaya koymaktır.

**Yöntem:** Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Acil Servisine başvuran 18 yaş üstü, travma hastası olmayan ve çalışmaya katılmayı kabul eden, laboratuvar ve radyolojik tetkikler ile serebral enfarkt ve serebral hemoraji tanısı alan toplam 119 kişilik hasta ve kontrol grubunu içermektedir. Kontrol grubunu, belirtilen yaş aralığında olan, acil servise baş ağrısı ile başvurmuş, ayırıcı tanıda düşünülmesine rağmen serebral enfarkt ve hemoraji dışlanan hastalar oluşturmuştur. Hastalara ait demografik özellikler, çeşitli laboratuvar tetkik sonuçları ve MMP2 ölçüm değerlerinin inme tiplerine göre karşılaştırmaları yapılmıştır. Çalışmanın analizleri SPSS paket programında yapılmış olup grup karşılaştırmaları ve değişkenler arasındaki ilişkiler için uygun analiz yöntemleri kullanılmıştır. Analizlerde  $p < 0.05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

**Bulgular:** Hastalardan ilk anda alınan MMP2 değerleri gruplar arasında farklı bulunmuştur. Ayrıca morbidite, semptom ve motor semptomların gruplar ile ilişkili olduğu görülmüştür. ROC analizi sonucunda ilk anda ve 3 saat sonra yapılan MMP2 ölçümlerinin tanı koymada yeterli olmadığı anlaşılmıştır.

**Sonuç:** MMP2 ölçüm değerleri, SVO tanısı konmasında, hem iskemi hem de hemorajide anlamlı bulundu. Ancak iskemi ve hemoraji ayırımında anlamlı bulunmadı. Ayrıca prognostik göstergesi olarakta kullanılabileceği ile ilgili bir işarete rastlanmamıştır. Ancak semptom ve ağrı durumlarında gruplar arasında farklılık göstermesi vaka sayısının daha yüksek olduğu durumlarda diağnoz göstergesi olabileceğini düşündürmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Metalloproteinaz 2, serebral enfarkt, serebral hemoraji

## ABSTRACT

### Matrix Metalloproteinases 2's Role as an Indicator of Diagnosis and Prognosis in Cerebral Infarct and Cerebral Hemorrhage

DR. Nazlı KARAKUŞ KENAN  
DISSERTATION

**Objectives:** According to the world health organisation, stroke is a clinical state of isolated vascular origin, with sudden onset, leading to focal or global cerebral dysfunction that persists beyond 24 hours or is interrupted by death. The matrix metalloproteinase (MMP) family is an important member of the extracellular proteinases. It's most important function is destruction of extracellular matrix (ECM). Uncontrolled increase of the activity of mmps play role in the pathogenesis of acute and chronic diseases via ECM degradation. In this study, it is aimed that the diagnostic and prognostic potential of MMP2 in acute ischemic stroke and hemorrhage by means of neurological examination and MRI/CT.

**Methods:** This study includes 119 cases containing control and patient groups who admitted to Necmettin Erbakan University, Emergency Department of Meram Medical Faculty Hospital. They agreed to participate in the study, and over 18 years old, non-traumatic, cerebral infarction and cerebral hemorrhage diagnosed by radiological examinations and laboratory findings. Control group includes the patients indicated the age range, applied to the emergency department with headache excluding hemorrhage or cerebral infarction. The demographical, laboratorial and MMP2 results were compared between the stroke groups. All analyses were performed by SPSS software applying suitable comparison and relation analysis methods.  $p < 0.05$  was considered as statistically significant.

**Results:** There was a significant difference between the groups for first MMP2 measures. Moreover, morbidity, symptoms and motor symptoms were related with groups. ROC analyses of first and after 3 hours MMP2 measurements were found insufficient to diagnose.

**Conclusions:** There was no sign showing that MMP2 values indicate the diagnosis and prognosis of cerebral infarction and hemorrhage, but it is sufficient to diagnose between healthy individuals and CVE patients. However, it can be concluded that MMP2 can indicate the diagnosis of cerebral infarction and hemorrhage in case of the sample size is high since MMP2 values were different between the symptom and pain groups.

**Key words:** Metalloproteinaz 2, cerebral infarction, cerebral hemorrhage

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	iii
ÖZET .....	iv
ABSTRACT .....	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
TABLolar DİZİNİ.....	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	ix
SİMGELER ve KISALTMALAR.....	1
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	2
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1 Serebral Bölgenin Kanlanması .....	4
2.1.1 Serebral Bölgenin Arterleri .....	4
2.1.2 Serebral Bölgenin Venleri .....	9
2.2 Serebral Bölgenin Kemikleri .....	11
2.3 Serebral Bölgenin İnervasyonu.....	11
2.4 Serebral Enfarkt .....	11
2.4.1 Serebral Enfarkt Epidemiyolojisi .....	12
2.4.2 Serebral Enfarktın Risk Faktörleri .....	16
2.4.3 Serebral Enfarkta Klinik Yaklaşım .....	18
2.4.4 Serebral Enfarktın Tanı Yöntemleri.....	19
2.5 Serebral Hemoraji .....	20
2.5.1 Serebral Hemoraji Epidemiyolojisi.....	21
2.5.2. Serebral Hemoraji Risk Faktörleri .....	25
2.5.3 Serebral Hemorajiye Klinik Yaklaşım .....	26
2.5.4 Serebral Hemorajide Tanı Yöntemleri .....	31
2.5.5 Serebral Hemorajide Tedavi Yöntemleri .....	34
2.6 METALLOPROTEİNAZ-2 (MMP2).....	36
2.6.1 Matris Metalloproteinazların Genel Özellikleri.....	38
2.6.2 Matris Metalloproteinaz Ailesi .....	38
2.6.3 Matris Metalloproteinazların Yapısı .....	39
2.6.4 Metalloproteinazların Sınıflandırılması .....	39
2.6.5 Metalloproteinazların Regülasyonu .....	40
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	44
3.1 Çalışmanın Tasarımı ve Evreni.....	44

3.2 Çalışmanın Kısıtları .....	44
3.3 Verilerin Toplanması .....	44
3.4 İstatistiksel Analiz.....	45
4. BULGULAR.....	46
5. TARTIŞMA ve SONUÇ .....	70
5. KAYNAKLAR.....	76
6. EKLER .....	83
7. ÖZGEÇMİŞ .....	84



## TABLULAR DİZİNİ

Tablo 4.1 Hastaların tanılara göre demografik ve klinik özellikleri.....	50
Tablo 4.2 Hastaların cinsiyet ayrımında ölçüm değerleri.....	53
Tablo 4.3 Hastaların radyolojik görüntüleme tiplerine göre ölçüm değerleri .....	54
Tablo 4.4 Hastaların semptom başlama ve kan alım zamanı arasındaki süreye göre ölçüm değerleri .....	56
Tablo 4.5 Hastaların klinik sonuçlarına göre ölçüm değerleri .....	57
Tablo 4.6 Hastaların ek hastalık sayılarına göre ölçüm değerleri .....	58
Tablo 4.7 Hastaların semptomlara göre ölçüm değerleri .....	60
Tablo 4.8 Hastaların motor semptomlara göre ölçüm değerleri.....	61
Tablo 4.9 Hastaların konuşma bozukluğu durumuna göre ölçüm değerleri.....	62
Tablo 4.10 Hastaların duyuşal semptomlarına göre ölçüm değerleri.....	63
Tablo 4.11 Hastaların vestibüler semptomlara göre ölçüm değerleri.....	64
Tablo 4.12 Hastaların davranışsal semptomlara göre ölçüm değerleri .....	64
Tablo 4.13 MMP2 ölçümleri ile yatış süreleri arasındaki korelasyon.....	65
Tablo 4.14 MMP2 ilk ve ikinci ölçüm değerlerinin karşılaştırılması .....	68

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1 Genel serebral arter yapısı.....	7
Şekil 2.2 Arteria maxillaris yapısı .....	7
Şekil 2.3 Serebral bölgenin venleri.....	10
Şekil 2.4 Serebral bölgenin derin venleri .....	10
Şekil 2.5 Beyinde enfarkt oluşumu (Kaynak: www.what-when-how.com).....	16
Şekil 2.6 Enfarkt oluşan beyin görüntüsü (Kaynak: www.strokecenter.org).....	17
Şekil 2.7 İskemik inme oluşumu (Kaynak: www.mayoclinic.org) .....	18
Şekil 2.8 Beynin genel yapısı (Kaynak: www.acilveilkyardim.com) .....	21
Şekil 2.9 Serebral hemoraji oluşumu (Kaynak: www.mayoclinic.org).....	24
Şekil 2.10 Serebral hemorajide oklüzyon ve reperfüzyon (Kaynak: www.ajnr.org) .....	33
Şekil 2.11 MMP-2'nin kimyasal yapısı (Kaynak: Verma ve Hansch 2007).....	37
Şekil 2.12 MMP-2'nin protein yapısı.....	37
Şekil 4.1 Çalışmaya alınan hastaların tanı oranları .....	47
Şekil 4.2 Hastaların cinsiyet oranları.....	47
Şekil 4.3 Hastaların radyolojik görüntüleme sonuçları .....	48
Şekil 4.4 Semptom başlama ve kan alınm arasında geçen süre grupları.....	48
Şekil 4.5 Hastaların semptom oranları .....	49
Şekil 4.6 Hastaların tanılara göre MMP2 (ilk ölçüm) ortalama±SS grafiği .....	51
Şekil 4.7 Hastaların tanılara göre MMP2 (ilk ölçüm) sütun grafiği .....	51
Şekil 4.8 Hastaların tanılara göre MMP2 (ikinci ölçüm) sütun grafiği .....	52
Şekil 4.9 Cinsiyet ayrımında MMP2 (ilk ölçüm) ortalamaları .....	53
Şekil 4.10Radyolojik görüntüleme sonuçlarına göre MMP2 (ilk ölçüm) ortalamaları.....	55
Şekil 4.11 Semptom ve kan alımı arası süre gruplarına göre GKS ortalamaları.....	56
Şekil 4.12Ek hastalık sayılarına göre MMP2 (ilk ölçüm) değerleri .....	59
Şekil 4.13 Semptomlara göre MMP2 (ilk ölçüm) değerleri .....	60
Şekil 4.14 MMP2 ilk ölçüm değerlerinin ROC eğrisi (AUC=0,209).....	66
Şekil 4.15 MMP2 ikinci ölçüm değerlerinin ROC eğrisi (AUC=0,567).....	67
Şekil 4.16 MMP2 ilk ölçüm değerlerinin hasta ve sağlam gruplarda ROC eğrisi (AUC=0,791).....	68
Şekil 4.17 Serebral enfarkt hastalarında MMP2 ölçümleri .....	69
Şekil 4.18 Serebral hemoraji hastalarında MMP2 ölçümleri .....	69

## SİMGELER ve KISALTMALAR

- GİA : Geçici İskemik Atak  
BT : Bilgisayarlı Tomografi  
MRG : Manyetik Rezonans Görüntüleme  
ECM : Ekstra Selüler Matris (Extra Cellular Matrix)  
MMP : Matrix Metalloproteinase  
OSA : Orta serbral arter  
PİCA : Posterior inferior serebellar arter  
AİCA : Anterior inferior serebellar arter  
USD : Amerikan Doları  
WHO : Dünya Sağlık Örgütü  
PİK : Primer intraserebral kanama  
SAK : Subaraknoid kanama  
SKA : Serebral kan akımı  
İSH : İntraserebral hematom  
Hİ : Hemorajik inme  
HD : Hemorajik dönüşüm  
PMNL : Polimorfonükleer lökosit  
İİH : İdiyopatik intrakraniyal hipertansiyon  
AVM : Arteriyovenöz malformasyon  
OEF : Oksijen ekstraksiyon fraksiyon  
BOS : Beyin omurilik sıvısı  
VEGF : Vasküler endotelial büyüme faktörü  
TIMPs : Tissue Inhibitors of Matrix Metalloproteinase  
PA : Plazminojen Aktivatörü  
GKS : Glaskow Koma Skalası

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

İnme, halk içinde önemli görülen sağlık sorunlarından biridir. Gelişmiş toplumlarda üçüncü ölüm nedeni ve birinci sakatlık sebebi olduğu bildirilmektedir. İnme, yalnızca hastayı değil tümhasta yakınlarını olumsuz etkileyen bir problemdir. İnme nedeniyle ortaya çıkan sakatlık gelişmiş toplumlarda sağlık ekonomisi üzerine büyük bir yük oluşturmaktadır. Olumsuz sonuçlarına rağmen inme, önem açısından koroner damar hastalıklarının gerisinde kalmıştır. Bunun en önemli nedenlerinden biri hiç şüphesiz tedavisi mümkün olmayan bir hastalık gibi görülmüş olmasıdır (Denktaş 1998). Bugünkü inme (stroke) kavramına karşılık olarak "apoplexy" diye bilinen bir tür ani "beyin felci" tablosu Hippocrates zamanından beri tanınmaktaydı. Bilindiği gibi "cerebrum" karşılığı olarak kullandığımız "beyin" deyimini, bazı durumlarda genel olarak merkezi sinir sistemini ifade etmek için de kullanılır. "İntraserebral kanama", anlaşılacağı gibi merkezi sinir sistemi parenkimi içine kanamayı ifade eder. Beyin kanaması denilince, doğrudan merkezi sinir sisteminin (beyin, beyinsapı, beyincik ) dokusu içine (intraserebral) ya da onu çevreleyen zarlar arasında (subaraknoidal, subdural, epidural) gerçekleşen kanama anlaşılmaktadır (Gürsoy ve ark 2009).

İskemik inme acil bir medikal durumdur. Hastanın acile başvurduğunda yapılan tanısal değerlendirmeden elde edilecek bulgular hem hastanın prognozunu belirlemede hem de doğru tedavilerin başlatılmasında önemlidir. Acilde yapılan ilk değerlendirmenin amaçları tüm inme tipleri için aynıdır (Krespi ve Bahar 2009). İnme mekanizmasının belirlenmesi için, hastanın özgeçmişi ve soygeçmişi, geçmişte yaşanmış inme ve/veya GİA varlığı ve niteliği, inme başlangıcı sırasındaki aktivite, fokal semptom ve bulguların seyri, baş ağrısı ve kusma gibi eşlik eden semptomlar ve bilinç kaybı gibi klinik bilgilerin değerlendirilmesi gerekir. Fizik muayene, inme mekanizmasının belirlenmesi için ek veri sağlar. Artmış kan basıncı, kardiyomegali veya üfürüm gibi bulgular bu aşamada yardımcı olabilir (Arsava ve ark 2015).

İnme tanısının doğrulanması, ağırlıklı olarak görüntülemeye bağlıdır. BT, beyin tümörü ve subdural hematoma gibi inme ile karışabilecek durumların dışlanması ve beyin iskemisinin hemorajiden ayırt edilmesini sağlar. BT veya MRG ile yapılan beyin görüntülemesi, infarkt veya iskemik inme tanısı hemorajik alanlarını tespit edebilir. Beyin infarktında biyobelirteçlerin kullanımı, yaygın kullanıma girmemiştir. Sıklıkla kullanılan belirteçler arasında S100 kalsiyum bağlayıcı protein B (S100B), glial fibriller asidik

protein, beyin natriüretik peptid ve matriks metalloproteinaz-9 bulunmaktadır (Arsava ve ark 2015).

Bir tümörün preneoplastik formdan tümörijenik fenotip forma geçişi sırasında en erken gerçekleşen olaylardan biri anjiyojenik fenotip kazanımıdır. Bu geçiş, hem perikapiller zar hem de çevresindeki hücre dışı matrisin (ECM) yeniden modellenmesindeki değişiklikler endotel hücre proliferasyonu ve kılcak boru formasyonu ile işaretlenir. Şimdilerde yaygın olarak ECM'nin modellenmesinde en önemli sınırlayıcı aşamanın matris metalloproteinazın (MMP) aktivasyonu olduğu gözlenmektedir. MMP'nin tümör invazyonu ve metastazdaki rolü üzerine çok sayıda araştırma vardır, ancak anjiyojenik fenotipten tümörijenesis formuna geçiş sırasında MMP'nin fonksiyonel sonuçları ile ilgili çok az bilgi vardır (Fang ve ark. 2000). MMP, çinko içerikli endopeptidaz ailesi olup anjiyojeniz başlangıcında endotel hücrelerin yıkımı ve iletmesi için gerekli olan ECM'nin seçici proteolitik bozulmasına aracılık eder (Kim ve ark. 2000).

Bu çalışmada MMP ailesinden olan MMP2 biyomarkerının serebral enfarkt ve serebral hemorajinin diağnoz ve prognozundaki rolü araştırılacaktır. Tez çalışmasının ikinci bölümünde serebral enfarkt ve serebral hemoraji ile ilgili geniş bilgiler verilecektir. Gerçekleştiği yer, anatomik özellikleri, teşhis ve tedavi yöntemleri hakkında genel bir bilgi verilecektir. Ayrıca çalışmanın ana konusu olan Matris Metalloproteinaz-2 (MMP2) biyomarkeri ile ilgili ayrıntılı bilgilere yer verilecektir. Çalışmanın üçüncü bölümünde belirlenen amaç doğrultusunda veri toplama araçları, koşulları ve analiz yöntemleri anlatılacaktır. Dördüncü bölümde yapılan analizler sonucu elde edilen bulgular ayrıntılı bir biçimde tablo ve grafikler yardımıyla sunulacaktır. Son bölümde ise literatürde yapılan benzer çalışmaların sonuçları ile kendi yaptığımız çalışmada elde edilen bulgular tartışılacaktır. Tartışma sonucunda ulaşılan noktalar ışığında gerek bu konuda çalışma yapacak araştırmacılar için gerekse serebral enfarkt ve hemoraji vakalarına müdahale edecek hekimler için önerilerde bulunulacaktır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 Serebral Bölgenin Kanlanması

#### 2.1.1 Serebral Bölgenin Arterleri

Beyin arteriyel kan akımı, kökenlerini arkus aortadan alan başlıca 4 arteriyel trunkusdan sağlar: iki internal karoid arter ve iki vertebral arter. Bu arterler, beynin ön kısmında ‘karotis sistem’i (Anterior sirkulasyon) arka kısmında ise ‘vertebrobaziller sistem’i (posterior sirkulasyon) oluştururlar (Lee ve ark 2000).

**Anterior Serebral Arter:** internal karotid arterden optik kiazmanın lateralinde ayrılır ve optik sinirin dorsalinde seyrederek interhemisferik fissüre ulaşır. Bu arter hemisferin medial yüzünde korpus kallozumun genu’su etrafında seyrederek perikallosal arter olarak devam eder. Perikallosal dalları da, vertebrobaziller sistemden posterior serebral arterin dalları ile anastomoz yaparak ön ve arka dolaşım sistemi ilişkisi sağlar. Her iki anterior serebral arter interhemisferik bölgede anterior kommunikan arter ile bağlanırlar. Bu sayede sağ ve sol karotis sistemi arasında ilişki sağlanmış olur. Ancak anterior kommunikan arter hipoplastik de olabilir (Panju ve ark 1998).Anterior serebral arterin sulama alanı serebral hemisferlerin medial yüzünde perieto-okcipital fissure kadardır. Bu arterin majör santral ve portikal dalları şunlardır (Panju ve ark 1998):

**1.Heubner’in Rekürren Arter’i (Medial Striat Arter):** Bu arter anterior kommunikan artere çok yakın olarak (proksimalinde veya distalinde) 1-3 adet olarak ayrılır. Sulama alanları, subkortikal olarak internal kapsülün anterior bacağı ve genu’su, kısmen kaudat Nükleus’un baş kısmı, globus pallidum ve rostral putamen; kortikal olarak da girus rektus ve orbitofrontal korteksin posterior kısımlarıdır.

**2.Medial Orbitofrontal Arter:** Anterior kommunikan arterin distalinden ayrılır. Sulama alanı, frontal lobun orbital girusları ve kısmen septal alanıdır.

**3.Frontopolar Arter:** Sulama alanı, frontal polus’dur ve orjini korpus kallozum’un genu’su düzeyindedir.

**4.Kallosomajinal Arter:** Anterior serebral arterin majör dalıdır. Parasantal lobüle giden ‘parasantal arter’ ile sonlanır ve yukarı, arkaya seyri esnasında internal frontal dallarını

vererek superior frontal girusun posterior kısmı ve frontal lobun medial yüzünde presantral girusa kadar arterial dolaşımı sağlar

**5.Perikallosal Arter:** korpus kollosum ile singular girus arasındaki sulkusta seyreder. Anterior serebral arterin terminal dalıdır. Bu arter parietal lobdaki prokuneus girusunun arteriel dolaşımını sağlayan prekuneal dalını verir ve sonra da hemisferin konveksitesini geçerek superior parietal lobül'ün dolaşımını sağlar.

Kollateral sirkülasyonun olmaması durumunda bir taraftaki anterior serebral arter oklüzyonu, kontrateral bacakta paraliziyeye neden olurken; her iki anterior serebral arter oklüzyonunda ise spinal kord lezyonunu taklit eden paraparalizi görülür ( Sharma 1995).

**Orta Serebral Arter (OSA):** Bu arter internal karotid arterin en büyük dalıdır. Anterior perforans substansın ventralinde horizontal laterale doğru bir seyir göstererek lateral (sylvian) fissüre girer ve burada dallarına ayrılır. Bu arterin başlıca 4 segmenti vardır; M1 (sfenoidal) Segment: Sfenoid kanala paralel, posterior seyirlidir; M2(insular) Segment: İnsulada seyreder; M3 (operkular) Segment: Frontal, parietal ve temporal operkularların üzerinde seyreder ve M4 (kortikal) Segment: Lateral fissür içinde seyrederek frontal, parietal ve temporal lobların lateral yüzündeki kortekste yayılır.Orta serebral arterin yukarıda söz edilen seyri boyunca verdiği santral (perforan) ve kortikal dalları vardır (Massie ve Shah 1997).

1.Santral (perforan) Dallar: Bu dallar orta serebral arterden ilk ayrılan dallardır ve anterior perforans substans'a girerler. Bunlar kaudat nükleus, puament, internal kapsül, globus pallidum ve talamus'un majör kısımlarının arteriel dolaşımını sağlayan lentikülostriat arterlerdir.

2.Kortikal Dallar:

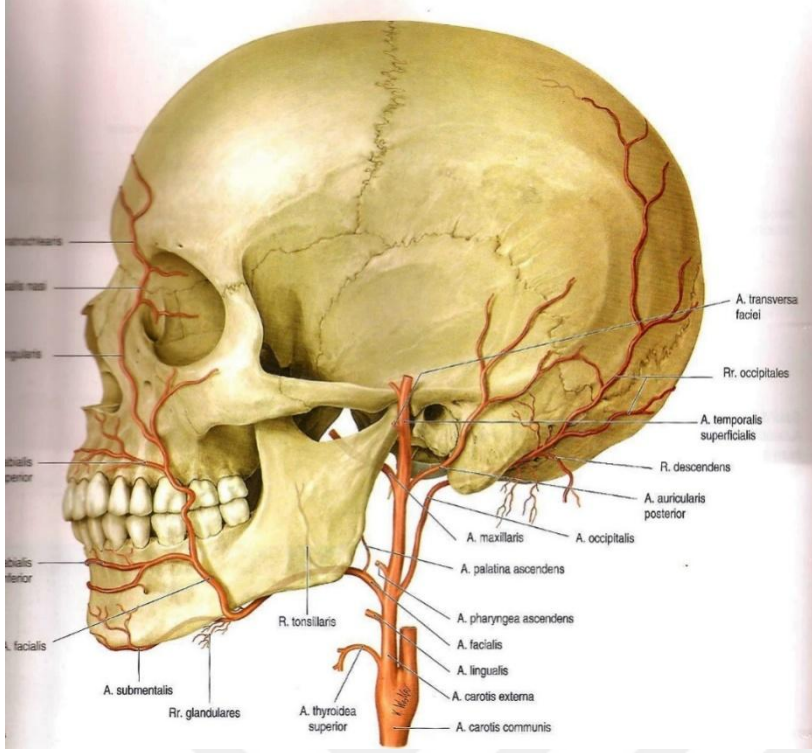
- Anterior temporal arter: Sıklıkla posterior serebral arterin temporal dalları ile anastomoz yapar
- Lateral orbitofrontal arter: Anterior serebral arterin frontopolar dalı ile anastomoz yapabilir.
- Assendan frontal arter
- Pre-rolandik (presantral) arter
- Rolandik (santral) arter
- Post-rolandik (anterior parietal) arter

- Posterior parietal arter
- Angular arter
- Posterior temporal arter (Şekil 2.1 ve 2.2)

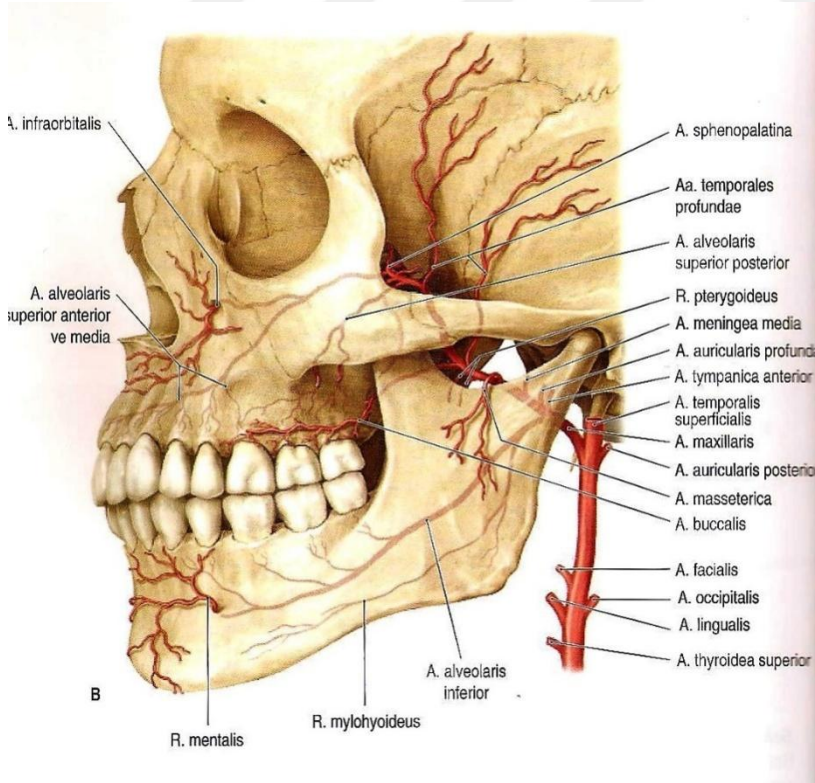
Vertebral arter, subklavian arterden genellikle tiroservikal trunkus yanında nadiren de arkus aortadan çıkar, üst altı servikal vertebranın transvers foraminaları içinde yukarı doğru seyreder, atlasın arkasına doğru kıvrım yaparak kranium boşluğuna foramen magnumdan girer ve medullanın ventrolateralinde seyreder. Her iki vertebral arter, ponsun anterior yüzü üzerinde orta hatta bulunan baziller sulkusunun kaudal ucunda birleşerek baziller arteri oluştururlar (Heros 1994).

Bu birleşmeden önce vertebral arterin verdiği dallar, posterior spinal arter, anterior spinal arter ve posterior inferior serebellar arter (PICA)'dır. Posterior spinal arter, medullanın ve spinal kordun posterior yüzünün (arka kordon ve arka boynuzlar) dolaşımını sağlarken anterior spinal arter, medullanın piramidleri ve paramedian strüktürlerin ve spinal kordun 2/3lük anterior kısmının dolaşımını sağlar. Posterior inferior serebellar arter ise medullanın dorsolateral yüzü, serebellumun inferior yüzü, 4. Ventrikülün koroid pleksusu ve serebellar nükleusların dolaşımında etkin rol oynar (Gallagher ve ark 1994).

Ponsun ventral yüzünde kaudalden başlar ve rostral uçta ikiye ayrılarak posterior serebral arteri oluşturur. Baziller arterin kısa ve uzun sirkumferensiyel ve perforan dalları vardır. Baziller arterin dalları, kaudalden rostrale doğru olmak üzere; anterior inferior serebellar arter (AICA), oditer arter (Labirentin arter), pontin arterler, superior serebellar arter ve posterior serebral arter'lerdir. Anterior inferior serebellar arter, serebellumun anteroinferior yüzünün, brakium pontisin, restiform cismin, ponsun tegmentumu ve üst medullanın dolaşımını sağlar. Oditer arter, fasial sinirin kök lifleri ve iç kulağın; pontin arterler; ponsun anterolateral ve posterolateral kısımlarının; superior serebellar arter, serebellumun superior yüzü, nükleus dentatusun bir kısmı, brakium pontis ve konjunktivum, üst ponsun tegmentumu ve inferior kollikulusların; posterior serebral arter ise kortikal dalları ile oksipital lob, temporal lobun inferomedial yüzü (temporal polus dışında) ve kaudal superior parietal lobülün dolaşımını sağlar (Ciccone ve ark 1994).



Şekil 2.1 Genel serebral arter yapısı



Şekil 2.2 Arteria maxillaris yapısı

Posterior serebral arterin başlıca iki dalı vardır; posterior temporal ve internal oksipital. Posterior temporal arter orta serebral arterin anterior temporal dalı ile anastomoz yapar ve sulama alanı oksipital temporal bölgeye kadar uzanır. İnternal oksipital arter ise oksipital lobun medial yüzünün arterial dolaşımını sağlar. Posterior serebral arterin perforan dalları talagomenikulat arter ve posterior koroidal arterlerdir. Bunlar serebral pedüncül, mamiller cisimler ve mezensefalunun dolaşımını sağlar (Kamin ve ark 2000).

Ayrıca talamogenikulat arter, lateral genikulat cisim ve posterior talamusun; posterior koroidal arter ise 3. ve 4. Ventriküllerin koroid pleksusları, tektum ve talamusun dolaşımını sağlar (Terzioğlu ve ark 1999). Anterior ve posterior inferior serebellar arterler ve superior serebellar arter ‘uzun sirkumferensiyel’ arterler olarak bilinirler (Gallenger 2000). Beynin kaidesinde sağ ve sol karotis sistemlerin hem birbirleri hem de vertebrobaziller sistemle anastomoz yapması ile oluşan ve optik kiazma, hipotalamusun kaidesi ve mezensefalonu çevreleyen poligondur (Ala ve ark 2000).

Bu poligonda anterior kommunikan arter, her iki anterior serebral arteri bağlarken, posterior kommunikan arter ise internal karotid arteri posterior serebral artere bağlar. Willis poligonunu oluşturan arterlerden çıkan küçük damarlar beyin parenkimi içine penetre olurlar. Bunlara ‘perforan arterler’ denir ve iki gruba ayrılırlar (Berkovic 2000).

1. Anterior perforan arterler: Anterior serebral, anterior kommunikan ve orta serebral arterin proksimalinden çıkarlar ve anterior perforansubstansaya girerler. Sulama alanları bazal ganglia, optik kiazma, internal kapsül ve hipotalamustur.
2. Posterior perforan arterler: Posterior serebral ve posterior kommunikan arterlerden çıkarlar. Mezensefalonda iki krus serebri arasında posterior perforansubstansaya girerler. Sulama alanları, mezensefalunun ventrali, talamus, subtalamus ve hipotalamustur.

Beyinde arteriel sirkülasyonlarda anastomotik bağlantılar vardır. Willis poligonu ve diğer anastomotik bağlantılarla bir arterde stenoz veya oklüzyon oluşması halinde o arterin sulama alanında sabit kan akımı sağlanabilir. Ancak bu kollateral sirkülasyon kişiler arasında değişkendir; yetersiz olabilir veya konjenital olarak olmayabilir. Beyinde başlıca üç grub anastomotik bağlantı vardır (Rothwell ve ark 2000).

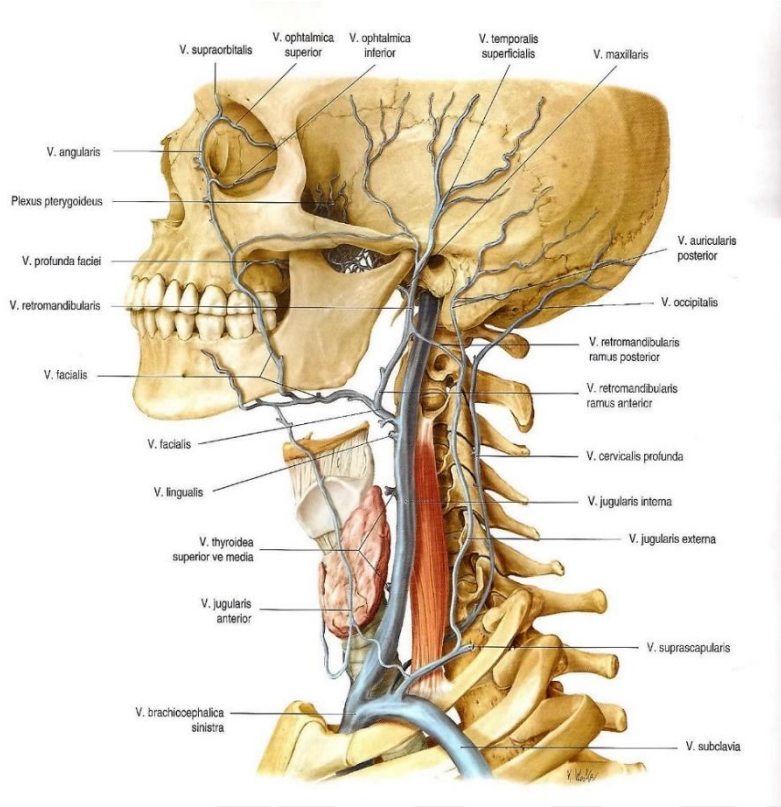
1. İntrakranial anastomozlar: Esas olarak Willis poligonunda ve ayrıca kortikal düzeyde serebellumda superior, anterior-inferior ve posterior-inferior serebellar arterler arasında oluşur.

2. Ekstrakranial-intrakranial anastomozlar: İki gruptur. Birinci grup eksternal karotid arter ile oftalmik arter arasında; ikinci grup ise eksternal karotid arterin meningeal ve etmoidal dalları ile serebral arterlerin leptomeningeal dalları arasındadır.
3. Ekstrakranial anastomozlar: Servikalde vertebral ve eksternal karotid arterler arasındadır.

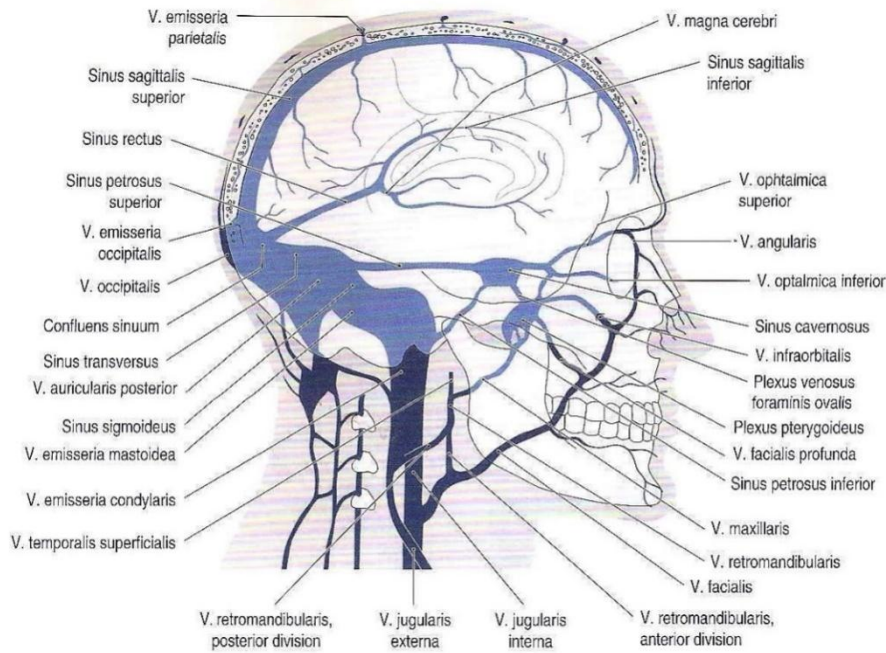
### **2.1.2 Serebral Bölgenin Venleri**

Baş ve boyuna ait asıl veni vena jugularis interna'dır. Bu ven, boyun bölgesinin venöz kanını toplamanın yanı sıra kafatası içerisindeki ve dışındaki tüm kanı drenajını sağlar. V. facialis communis, v. lingualis, v. thyroidea superior, v. thyroidea media ve sinüs petrosus inferior'dan kan alır. V. jugularis interna carotis kılıfı yakınında, foramen jugulare'den v. brachiocephalica'yı oluşturmak için v. Subclavia ile birleşeceği yere doğru iner. V. occipitalis normalde derin servikal venleri drene eder. Kafanın yüzeysel venleri diğerleriyle ve kafanın derin venleri aracılığıyla sinüs durae matris ile birleşir. Meninksler ve kranyanın içinde uzanan dural sinuslar tarafından drene edilir. V. emissarialar kafatasının yüzeysel venleri ile dural sinuslara direk olarak bağlar. Ek olarak, kafanın derin venleri yüzün yüzeysel venleri ile dural venöz sinuslar arasında aracılık eder (Baker 2013).

Serebral venler arterlerle birlikte seyretmezler. Beyin parankiminden çıkan küçük venöz dallar pial pleksus'u oluştururlar ve pleksusdan büyük venöz damarlar çıkarak önce pia da seyredip, sonra subaraknoid aralıktan geçerek durameterdeki sinüslere drene olurlar (Leclerc ve ark 2000).



Şekil 2.3 Serebral bölgenin venleri



Şekil 2.4 Serebral bölgenin derin venleri

## 2.2 Serebral Bölgenin Kemikleri

Kranyum, beyni çevreleyen ve oldukça sağlam kemik yapısından oluşan bir koruma sistemidir. Genel olarak sekiz farklı kemik bölümünden oluşmuştur. Os frontale, os temporale, os occipitale, os parietale, os sfenoidale kemikleri kranyum üzerinde; maksilla, os palatinum, os zygomaticum ve mandibula ise yüz kısmında bulunan ana kemiklerdir. Os occipitale periteal kemikle eklenerek sutura lambdoidea'yı oluşturur. Sutural kemikler, sutura lambdoidea ayrılmış olan izole kemiklerdir. Kranial suturalar syndesmosis tipi eklemleşmenin özel bir tipidir. Calvaria, os frontale, os parietale ve os occipitale tarafından oluşur. Bu kemikler sutura coronalis, sagittalis ve lambdoidea ile birbirine bağlıdır. Düzgün olan dış yüz vena emissaria parietalis'in geçişini sağlayan foramina parietale ile delinmiştir. Calvaria'nın iç yüzü çok sayıda sulcus içerir (Baker 2013).

## 2.3 Serebral Bölgenin İnervasyonu

Motor innervasyon, motor korteksten iki aşamalı yol aracılığı ile çıkar. Üst motor nöronlar, motor korteks gri cevherinde yer alırlar ve aksonları beyin ve medulla spinalise uzanan beyaz cevher tractuslarında uzanır. Alt motor nöronlar ise beyin sapı motor nükleusları içerisinde yer alırlar ve spinal sinirlerden motor kökler şeklinde çıkan aksonlar olarak uzanırlar. İki motor nöronlu yol tarafından inerve edilen iskelet kaslarının aksine organlar otonom sinir sisteminin üç motor nöronlu yolu tarafından inerve edilir. Otonom sinir sistemi, parasempatik ve sempatik olmak üzere iki gruba ayrılır. Parasempatik ganglionlar genellikle hedef yapıya yakın yerleşimliken, sempatik ganglionlar genellikle merkezi sinir sistemine yakın yerleşimlidir.

31 çift n.spinalis, medulla spinalis'den ayrılırken 12 çift kranial sinir de beyin çeşitli bölgelerinden ayrılır. Bu kranial sinirler çıkış sıralarına göre numaralandırılmıştır. I ve II kranial sinirler gerçek periferik sinirler değil telensefalon ve diensefalon'un uzantılarıdır. Kranial sinirler afferent (duyusal) ve efferent (motor) lifler içerirler. İçerdikleri lif çeşitleri fonksiyonları ile ilişkilidir (Baker 2013).

## 2.4 Serebral Enfarkt

#### 2.4.1 Serebral Enfarkt Epidemiyolojisi

İnme, popülasyonlarda sosyoekonomik önemi giderek artan bir hastalıktır. WHO'ya göre inme, 1990 yılında tüm dünyada, en önemli mortalite sebeplerinden ikinci sırada ve gelişmekte olan ülkelerde üçüncü sırada gelmekteydi. 1999'da yapılan son çalışmalarda inmenin meydana geldiği ölüm oranının tüm dünyada 5.54 milyona ulaştığı görülmüştür (Richards ve ark 2000).

İnme, ABD'de 2004 yılındaki verilere göre her 16 ölüm olgusunun birinden sorumludur. Yine ABD'de ortalama her 3-4 dakikada bir kişinin inme nedeniyle ölmekte olduğuda saptanmıştır. İnme ayrıca uzun dönem sakatlığın ana nedenidir ve hastalar, aileleri ve sağlık kurumları için çok büyük emosyonel ve sosyoekonomik sorunlara yol açmaktadır. İnme geçirilen bir hastanın hayat boyu maliyeti 30.000 USD-59.800 USD arasındadır. 2020'li yıllarda, inme ve koroner arter hastalarının birlikte sağlıklı yaşamın kaybındaki en önemli neden olacağı düşünülmektedir (Leibson ve ark 1997).

Populasyon tabanı inme çabalarında, 13 ülkeden 3.226.366 kişi incelendiğinde, inme nedeniyle hastaneye başvuru sıklığı Japonya'da %41, Almanya'da %94.6 kadar (ortalama %81) bulunmuştur. Majör inme tiplerinin sınıflaması %76'sında BT-MRG ya da otopsi ile yapılmıştır (Croxson ve ark 2000). Hastanede izlenmeyen inme hastası oranı Ukrayna'da %33 Hırvatistan'da %35, İngiltere'de %40 Almanya'da %6. Danimarka, Almanya, İsveç ve Finlandiya'daki MONICA merkezlerinde %5 ve ABD'de %5'dir. Birçok ülkede yapılan inme mortalitesi çalışmaları, genellikle Japonya, Kuzey Amerika ve Batı Avrupa'da mortalite oranlarının, yeni dekadlarda gerilediğini göstermiştir. WHO MONICA inme projesinden elde edilen sonuçlar, 35-64 yaş arasında inme insidansı ve mortalitesinde genel bir azalma olduğu göstermiştir (Ott 1998) .

İnme epidemiyolojisini inceleyen en geçerli verilerden biri insidans (belirli bir zaman periyodunda bir popülasyondaki ortaya çıkan yeni inme olguları) verileridir. Yaş standardizasyonu yapıldıktan sonra 55 ve üstü yaşlarda total inme insidansı yıllık 4.2-6.5/1000 olarak görülmektedir. Yaşın standardize edildiği inme insidansı çalışmalarında, iskemik inme oranı yılda 1000 kişi için 0.3-1.2 ve subaraknoid kanama için 0.03-0.2 arası saptanmıştır. İnmenin başlangıcındaki ortalama yaş, 9 çalışmada erkekler için 69.8, kadınlarda ise 74.8 olarak bulunmuştur (Özeren 2000).

Yaşa spesifik inme insidansının, dekad artışı ile de progresif bir şekilde yükseldiği gözlenmiştir. Örneğin, 45 yaş altı kişilerde inmenin insidansı 0.1-0.3/1000 kişi/yıl; 75-84 yaş arası 12.0-20.0/1000 kişi/yıl olarak değişmektedir. Yaşa bağlı en fazla inme oranı Japonya'da, Rusya'da ve Ukrayna'da gözlenmektedir (Croxson 1995).Yapılan popülasyon tabanlı çalışmalarda, iskemik inme (İİ) %67.3-80.5 arası, primer intraserebral kanama (PİK) %6.5-19.6 arası, subaraknoid kanama (SAK) %0.8-7.0 arası sıklığındadır ve %2-14.5'ninde bir neden ortaya konamamıştır (Özeren 2000).

Bölgesel çalışmaların sonuçları, 1980 yılından itibaren inme insidansında azalma olmadığını, hatta artma olabileceği ortaya koymaktır. İsveç'te 1989-1998 yılları arasında inme insidansı oranları erkeklerde yılda %3,1 ve kadınlarda yılda %2,9 artmıştır. ABD'de akut inme insidansı 1980-1994 yıllarında, 1975-1979 yıllarına göre %17 artmış ve bu artış 1985-1989 yıllarında devam etmiştir. Bununla birlikte, 1988-1997 yılları arasında Finlandiya'da tüm inmelerin insidans oranlarında azalma olduğu bildirilmiştir. Orandaki bu düşüştür esas olarak iskemik inme sorumludur, PİK ve SAK insidansı stabil seyretmiştir (Ott 1998) .

Hospitalizasyon oranında artış ile birlikte hastanede kalış süresince mortalite oranlarında düşüş, inme mortalitesindeki azalmanın esas nedeninin korumanın iyileşmesi değil, inmenin daha iyi tedavisi olduğu görüşünün desteklenmesidir. İnme ile ilişkili mortalite oranı azalırken inme insidansında artış olması dikkati çekmektedir. Bu artış, inme geçiren kişinin ailesi, toplum ve sağlık sistemi üzerinde gittikçe artan bir yük oluşturmuştur (Croxson 1995).

ABD'de 45 saniyede bir inme olgusu gelişmektedir ve her yıl yaklaşık 700.000 kişi inme geçirmektedir. Bunların yaklaşık 500.000'i ilk atak ve 200.000'i reküren ataklardır. Broderick ve ark. (1996) ABD'de ilk kez veya yineleyici inme geçiren en az 731.000 olgu olduğunu belirtmişlerdir. Kissela ve ark. (2002) ise ABD'de en az 705.000 inme olgusu olduğu (616.000 serebral infarkt, 67.000 intraserebral hemoraji ve 22.000 subaraknoid kanama) varsayımında bulunmuştur (Özeren 2000).Her yaş aralığında siyahlarda inme insidans oranlarının beyazlardan daha yüksek olduğu, ancak ırklar arası farklılığın özellikle 35-44 arasındaki yaşlar olmak üzere gençlerde daha belirgin olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte, inme mutlak sayısı ileri yaşlarda en yüksektir. Güney Londra'da 85 yaş ve üzeridekilerde inme insidansının siyahlarda beyazlardan daha belirgin oranda daha yüksek olduğu saptanmıştır. ABD'de siyahlarda yıllık inme insidans oranlarının

beyazlardan 1.7-3.0 kat daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Creater Cincinnati bölgesinde, siyahlarda ilk kez geçirilen inme için insidans oranı 100.000'de 288 idi. Rochester, Minnesota bölgesinde 1985-1989 yılları süresince beyazlarda ilk kez geçirilen inme için insidans oranı ise 100.000 de 179 idi. Siyahlarda beyazlara oranla subaraknoid kanama riski iki kat, intraserebral hemoraji riski de 2-3 kat daha yüksektir. Toplumda inme ile ilişkili mortalite oranının siyahlarda daha yüksek olmasına karşın, ırk ile ilişkili farklılıklar populasyonun yaşına bağlı olarak büyük değişkenlik göstermektedir (Ott 1998).

Siyahların beyazlara göre intrakraniyal ateroskleroz yönünden daha yüksek risk altında olduğu saptanmıştır. Risk altındaki siyah populasyonda hipertansiyon, diyabet, sigara ve aşırı alkol kullanımı gibi inme risk faktörlerinin benzer yaşlardaki beyazlardan daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte, genç siyahlardaki bu risk artışı yalnızca inme risk faktörlerinin dağılımı ile açıklanamamaktadır. Siyahlar ve beyazlar arasında inme alt tipleri açısından da farklılıklar vardır ve bu farklılıklar da inme ile ilişkili mortalite oranlarını etkileyebilir. Orta serebral arter aterosklerozu olan hastaların %85'inin siyah olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, siyahlarda orta serebral arterde ve supraklinoid internal karotis arterde daha fazla lezyon ve daha yüksek düzeyde stenoz mevcuttur (Croxon 1995).Siyahlarda karotis endarterektomisi oranı beyazlardan çok daha düşüktür. 1998-1999 yıllarında karotis endarterektomisi yapılan hastaların yalnızca %4.2'si siyahtır. Cincinnati siyah populasyonu ile Rochester beyaz populasyonu arasında iskemik inme alt tipleri karşılaştırıldığında siyahlarda kardiyembolizm insidansının daha yüksek, büyük damar aterosklerozu insidansının ise daha düşük olduğu bildirilmiştir (Özeren 2000).

Bölgesel çalışmalarla gençlerde inme insidansı araştırılmıştır. Northern Manhattan İnme çalışmasında 20-45 yaşları arasındakilerde ve 45 yaş ve üzerindekilerde inme insidans oranları karşılaştırılmıştır. Toplam inme insidans oranının ilerleyen yaşla birlikte arttığı, ancak bu artışın esas olarak infarkt insidansındaki artıştan ve daha az oranda intrakraniyal hemoroji oranındaki artıştan kaynaklandığı saptanmıştır. SAK olasılığı ise yaşla birlikte minimal artış göstermiştir. 45 yaş altındakilerde hemorajik inmenin iskemik inmeye oranı 45 yaş ve üzeridekilerden daha yüksektir (Ott 1998).

Genç yaşlarda inme insidansı kadınlarda erkeklerden daha yüksektir. Ancak bu durum ileri yaşlar için geçerli değildir. Popülasyon tabanlı inme insidans çalışmalarında SAK insidansının kadınlarla iki kat daha yüksek olduğunu gözlemlenmiştir. Büyük damar

aterosklerozu ile ilişkili yaşa göre düzeltilmiş inme insidansı erkeklerde kadınlardan 4 kat daha yüksektir (Croxxon 1995).

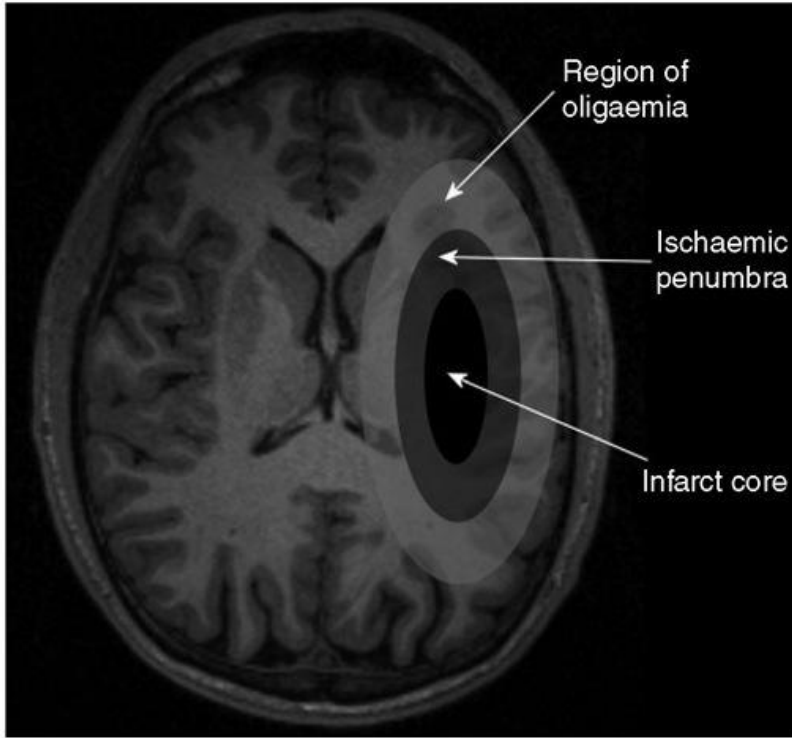
Ermancia çalışmasında 85 yaş altındakiler ve 85 yaş üzerindekiyle inme insidans oranları karşılaştırılmıştır. 85 yaş ve üzerindekiyle ilk kez geçirilen inme için insidans oranı 100.000 / 1820 olarak saptanmıştır. İki yaş grubu arasında SAK hariç inme tipleri ve iskemik inme alt tipleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. İleri yaş gurubunda SAK olgusu belirlenmemiştir (Ott 1998). Banford ve ark. ile Ellekjaer ve ark. çalışmaları da benzer sonuçlar saptanmıştır. Her iki çalışmada da seksenbeş yaş ve üzerindekiyle yalnızca birer SAK olgusu mevcuttur. Ermancia çalışmasında yaşlı hastalarda prognoz da olumsuz olduğu belirlenmiştir. 85 yaş ve üzerindekiyle 30 günlük olgu fatalite oranları iki kat daha yüksektir (Özeren 2000).

Yapılan populasyon tabanlı çalışmaların içinde 8.788 inme incelendiğinde inme prevelansının (= belirli bir zamanda bir popülasyondaki olguların total sayısı ) yaş ile birlikte arttığı görülmektedir. Yaşın standardize edildiği prevelans çalışmaları da 65 yaş ve üzerinde 1000 kişilik popülasyonda 46.1 – 73.3 oranında bulunmuştur. Erkeklerde inme prevelansı 58.8 – 92.6 / 1000 kişi olup, kadınlarda 32.2 – 61.2 / 1000 kişidir. Asyalılarda koroner arter hastalığı daha düşük, inme prevelansı ise daha yüksektir. Asyalılarda inme nedenli ölümler, koroner arter hastalığı kaynaklı ölümlerden üç kat daha fazladır. Yaşa göre standardize edilmiş cinsiyete spesifik inme mortalite oranı Asyalı erkeklerde 100 000 de 44 – 102.6 iken Asyalı beyaz erkeklerde bu oran yalnızca 19.3 olarak bulunmuştur (Croxxon 1995).

İnme öncesi geçici iskemik atak (GİA) geçirenlerin yalnızca yarısının medikal yardım başvurusunda bulunduğu bildirilmiştir. Benzer biçimde hafif inme geçiren olgular sağlık merkezlerine başvurmamış olabilirler. Bu durum özellikle inme semptomlarını ileri yaşa ya da osteoartrit gibi yaşla ilişkili hastalıklara atfeden yaşlılar için geçerlidir. Bu nedenle, çalışmalardan edinilen inme insidans ve prevelans verileri gerçek değerleri yansıtmıyor olabilir (Özeren 2000).

#### 2.4.2 Serebral Enfarktın Risk Faktörleri

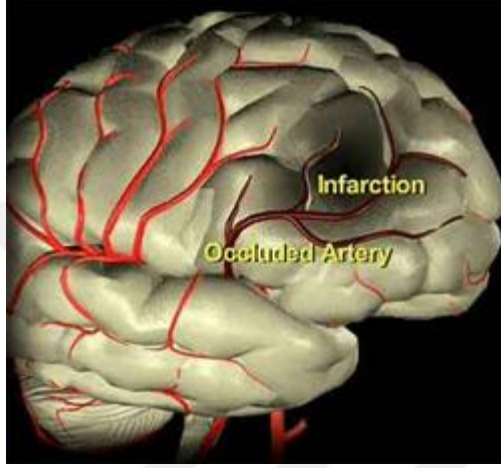
Spontan intraserebral kanamalar ani başlangıçlı ve yaşamı tehdit edici bir inme tipini oluşturur. Kanamalarda mortalite ve morbidite yüksektir. Bugüne kadar birçok olgu kontrollü çalışmalar olsa da populasyon tabanlı ve farklı kohort çalışmaları sınırlıdır (Şekil 2.5) (Laskowitz 2009).



Şekil 2.5 Beyinde enfarkt oluşumu (Kaynak: [www.what-when-how.com](http://www.what-when-how.com))

İskemik inmede anlamlı bir risk faktörü olan sigara ve diyabetin, PİK için açık ve belirgin bir faktör olmadığı görülmektedir. Kolesterol için ise, iskemik ve hemotajik inme açısından zıt etkiler olduğu söylenebilir. Her iki inme için farklı risk faktörleri var ise o zaman altıda farklı etiopatogenetik mekanizmaların olduğu söylenebilir. İskemik inmede ateroskleroza yol açan diabet hiperkolesterolemi, sigara içimi PİK için major faktör olmamaktadır. Hipertansiyon damar kırılabilirliğini artırarak PİK'a yol açabilir. Burada mikroanevrizmalar, lipohyalinozis, vasküler malformasyonlar ve daha ortaya konmamış başka mekanizmalar da rol oynayabilir. Artan yaşla birlikte İSK olasılığının yükselmesi özellikle ileri yaşlarda hipertansiyon ve alkol alımının sınırlamasını gerektirmektedir

(Johnston ve ark 1999).En önemli risk faktörü hipertansiyon olarak durmaktadır. Erkeklerde PİK geçirme risklerinin kadınlardan yüksek olduğu görülmektedir. Aktif sigara içimi ve diyabet zayıf risk faktörleridir. Fiziksel aktivitenin İSK’de önemli bir faktörü olduğu sanılmamaktadır. Hiperkolesterolemi ile ilgili karışık görüşler vardır. Ancak, kohort çalışmaların ortak verdiği sonuç, yüksek kolesterol düzeylerinde PİK riskinin düşmesidir. Olgu kontrollü çalışmalarda alkol ile PİK arasında daha yakın ilişki görülmüştür (Adams 2007).

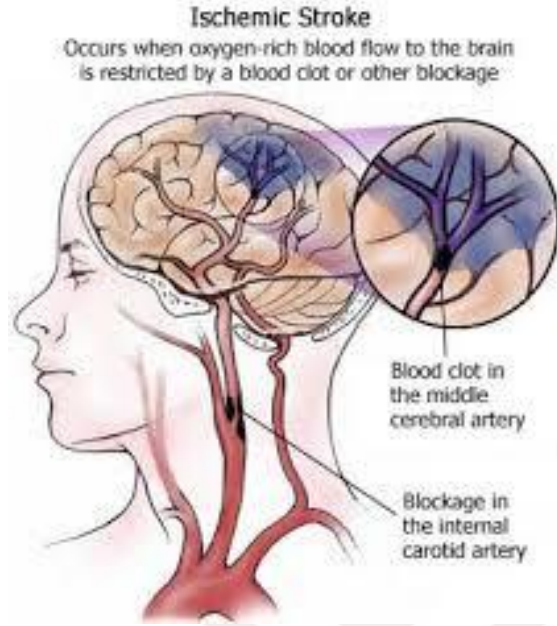


Şekil 2.6 Enfarkt oluşan beyin görüntüsü (Kaynak: www.strokecenter.org)

Serebrovasküler iskemik hastalıklar, koroner arter hastalıklardan daha farklı etyopatogenetik spektruma sahiptir. Koroner kalp hastalıkları daha çok orta ve büyük çaplı arterleri tutmasına rağmen, inmenin altında ufak damar hastalıkları, kardiyoemboliler ve protrombotik hastalıklar gibi değişik nedenler vardır (Şekil 2.6). Bilinen major vasküler risk faktörleri olan diabetes mellitus, sigara, hipertansiyon ve hiperlipideminin yanı sıra pek çok risk faktörleri ile ilgili bilgi son dönemlerde birikmiştir (Lindsay ve ark 2007).

Bilinen risk faktörlerinin inme gelişiminin tüm basamaklarını anlamada yetersiz kalması ve inme alt tiplerinde yeni nedenlerin bulunma gereksinimi bu konuya verilen önemi arttırmaktadır. Ancak, inme alt tiplerine göre hangi risk faktörlerinin anlamlı bağlantı içinde bulunduğunu görmek için sadece hastane tabanlı araştırmalar yetmez. Bu konuda, popülasyon tabanlı çalışmaların verileri de bize gerçekte hangi risk faktörlerinde hastaların hangi inme alt tiplerine yakalanma şansı olduğunu gösterebilir (Fiebach 2002). Hastane tabanlı çalışmalar, belirli inme alt tipleri için büyük damar hastalıkları ve

kardiyoembolik inmeler ile bunlara bağı risk faktörlerini yansıtmaktadır (Fassbender 1994).



Şekil 2.7 İskemik inme oluşumu (Kaynak: www.mayoclinic.org)

### 2.4.3 Serebral Enfarkta Klinik Yaklaşım

Beyin, vücut ağırlığının %2'sini oluşturduğu halde metabolik olarak vücuttaki en aktif organlardan biridir ve bu aktiviteyi sağlayabilmek için zengin bir kan akımına gereksinim duyar. Erişkinlerde kardiyak debinin normalde %15-17'i kadarı beyine gider ve bu sayede akciğerler tarafından absorbe edilen oksijenin %20'si kullanılır. Beyin total olarak dakikada 750-800 ml kan kullanıp 46 ml kadar oksijen tüketimi yapmaktadır. Serebral kan akımı (SKA) miktarı 100 gr beyin dokusu için ifade edilir ve normalde ortalama 50 ml/dakikadır. Bu değer fonksiyonel aktivitenin arttığı bölgede daha yüksektir (Pantoni 1998).

Gri cevherde SKA ortalaması 70-80 ml/100gr/dk iken beyaz cevherde 30 ml/100 gr/dk'dır. Beyinde kan akımının bir bölgede yetersiz kalması durumunda, yetersizliğin derecesi ve süresine bağı olarak dokuda reversibl veya irreversibl iskemik değişikler oluşur. İskemik dokuda SKA'nın 10-15 ml/100gr/dk'nın altına düşmesi durumunda ise dokuda nekroz oluşur ve fonksiyon kaybı irrevesibl hale gelir (Fassbender ve ark 1997).

Beyin arterlerinin seyri superfisiyal veya penetrandır. Superfisiyal olanlar pia-araknoid arasındaki subaraknoid aralıkta seyreden internal karoid ve vertebrobaziller sistem arterleri ve dallarıdır. Bu arterlerin otonomik afferentleri vardır ve penetran arterler için gerekli ve yeterli perfüzyonu sağlarlar. Penetran arterioller, korteks ve beyaz cevherde vertikal ve horizontal seyrederek bölgesel oteregülasyonu sağlarlar. Bunların önemli bir nöral desteği yoktur. Her majör arterin sulama alanı belirlidir ve bu alanlar arasında sınır bölgeleri (watershed area) vardır. Bu arterlerden birinin akut oklüzyonu bu alanı hemen etkiler ve bazen de bu etkilenme irrevesibl olur (Herrmann 2000).

#### **2.4.4 Serebral Enfartın Tanı Yöntemleri**

Libman ve ark. hayvan modellerinde ve kültür ortamında hemoglobinin nöronlar için toksik olduğunun gösterilmesine rağmen spontan veya trombolik tedavi sonrası gelişen asemptomatik intrakraniyal kanamanın uzun dönem iyileşme üzerine olumsuz bir etkisi olduğuna dair delil bulamamışlardır (Cunningham 1996).Hİ ve intraserebral hematom (İSH) arasında da hem klinik hem de radyolojik farklılıklar vardır. İSH'larda fokal nörolojik defisit geliştiği anda BBT'de kan dakikalar içinde gösterilebilirken Hİ'lardaki peteşi veya kanama semptomların ortaya çıkışından saatler veya günler sonra görülür (Missler 1997). Hemorajik dönüşümün (HD) patogenezi birçok faktöre bağlıdır. Reperfüzyon, iskemiye bağlı damar duvarı hasarı, kollateral dolaşımın durumu, hipertansiyon, antikoagülan ve trombolitik tedavi, infarktın büyüklüğü ve yaş gibi çeşitli faktörlerin rolü olduğu düşünülmektedir (Reynolds 2003).

Hİ oluşumundaki en önemlimekanizmalardan biri “yer değiştiren emboli”dir. Patolojik çalışmalarda, beyaz infarktlarda tromboembolik arter tıkanıklığının gerçekleştiği, Hİ'larda ise proksimal arter açıkken çok sayıda parçalanmış embolinin periferik damarlarda bulunduğu gözlenmiştir. Lentikülostriat arter alanındaki Hİ'ların orta serebral arterin proksimal tıkanıklığına ve sonradan gelişen reperfüzyon hasarına bağlı olduğu BBT'de arterin spontan olarak hiperdens görülmesi ve bu hiperdensitenin yaklaşık 7 gün sonra kaybolması ile onaylanmıştır. Bütün bu bilgiler reperfüzyonun Hİ gelişimine neden olduğunu desteklemektedir. Ancak bazı patoloji spesimenlerinde proksimal arter tıkalı olduğu halde peteşiyal kanamalar görülmüş ve bu durumda reperfüzyonun leptomeningeal kollateraller tarafından sağlandığı düşünülmüştür (Laino 2006).

Rekanalizasyon zamanı ile HD arasında da bir ilişki söz konusudur, kardiyembolik inme tanısı konulmuş 53 hastada yapılan bir çalışmada 6 saatten sonra meydana gelen spontan rekanalizasyonun HD açısından bağımsız bir belirleyici olduğu gösterilmiştir. Deneysel çalışmalarda polimorfonükleer lökositlerin (PMNL), özellikle reperfüzyon olduğu durumlarda yoğun olarak infarkt alanında toplandıkları ve bazı sitotoksik ürünleri yaymak yoluyla küçük damarlarda hasara yol açtıkları gösterilmiştir (Rosamond 2007).

Vasküler yırtılma, şiddetli ve büyük iskemiklerde etkili kollateral anastomozların olmaması nedeniyle majör kapiller iskemi ve endotel nekrozuna sekonder gelişebilir. İkinci bir mekanizma damar duvarındaki düz kas liflerinin şiddetli vazospazmı olabilir. Üçüncü bir mekanizma da embolinin direk intimal lezyon ile arter rüptürüne yol açmasıdır. Septik embolilerde de mural inflamasyonun arter yırtılmasına neden olduğu düşünülmektedir. De Freitas ve ark. bir hastanın patolojik incelemesinde kardiyembolik orta serebral arter tıkanıklığının arter duvarına direkt travması sonucu damarda bir aterosklerotik plak boyunca transmural diseksiyon olduğunu ve buna bağlı İİH geliştiğini göstermişlerdir (Kumral ve ark 1997) .

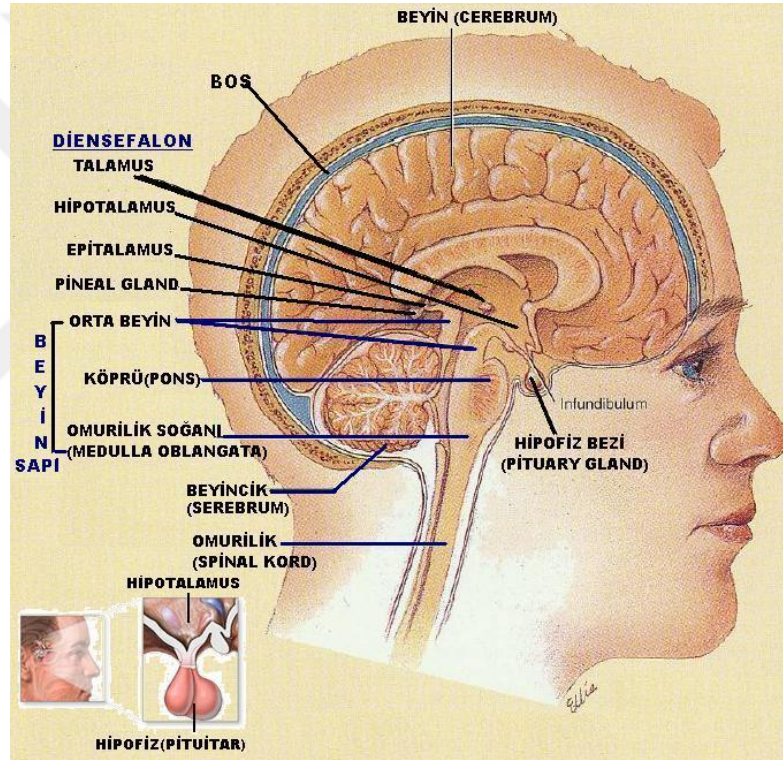
Hİ gelişme riski ağır nörolojik defisiti olan ve büyük infarktı olan hastalarda anlamlı derecede yüksektir. Otopsi ve BBT çalışmaları infarkt büyüklüğü ve kanama arasında yakın ilişkisi olduğunu göstermiştir. Lodder kitle etkisi ve orta hat şifti varlığında kanama riskinin 12 kat arttığını bildirmiştir. Büyük infarktlardaki HD'ün nedeni damarlara şiddetli ödemin baskısı ile staz oluşumuna ve ödem azalırken reperfüze olan bu damarların hasarlı endoterinden diapedeze bağlanabilir (Katzan 2004). Arterden artere embolide infarkt alanı genellikle kardiyak embolilere göre daha küçüktür ve kapiller permeabilite değişiklikleri masif diapedeze yol açacak derecede değildir. Emboli büyüklüğü Hİ infarkt oluşumunun belirleyicilerinden biri olabilir (Montaner 2006).

Özet olarak Hİ'nin özel bir BBT görünümü olduğu ve genellikle asemptomatik olduğunu, İİH gelişen hastaların çoğunun başlangıçtan itibaren nörolojik defisitlerinin daha ağır olduğunu ve İİH'nin kötü prognoz belirtisi olduğu söylenebilir (Lynch 2004).

## **2.5 Serebral Hemoraji**

## 2.5.1 Serebral Hemoraji Epidemiyolojisi

Arteriyel veya venöz kanın, ani olarak beyin dokusu içine geçişi ile ortaya çıkan klinik tabloya intraserebral hemoraji (İH) adı verilir. Tüm inmeler içinde iskemik inmelerden daha az görünmesine karşın, serebral hemorajinin daha ölümcül olduğu bilinir (Şekil 2.7). Bu durum damar çıkışına çıkan kan miktarı, oluşmuşsa hematoma kitlesi, yaygınlığı ve lokalizasyon ile yakından ilgili olup ölüm oranı %25-60 arasında değişir. Amerika ve Avrupa ülkelerinde tüm inmelerin yaklaşık %8-13'ünü İH oluşturur (Sacco 2013).



Şekil 2.8 Beynin genel yapısı (Kaynak: [www.acilveilkoyardim.com](http://www.acilveilkoyardim.com))

İH'lerin yaklaşık yarısının nedeni hipertansiyon olarak bilinmesine karşın 1970'lerden sonra hipertansiyon tedavisindeki gelişmelerle birlikte insidansda bir azalma görülmüştür. İH oluşumuna yol açan en önemli risk faktörü ileri yaş ve akut veya kronik hipertansiyondur. Son 10 yılda hipertansiyonun toplumdaki ciddiyeti ve sıklığının azalması ile beraber İH sıklığında da benzer bir düşüş gözlenmiştir. Uzun süreli kan basıncı artışı

penetran arter duvarında lipid ve hiyalin materyalin birikmesine ve fazla sayıda mikro anevrizmal oluşumlara yol açabilmektedir (Jauch ve ark 2013).

Hemoraji nedenlerinin en geniş bölümünü vasküler sistem anomalileri oluşturur. Vasküler anomaliye bağlı kanamaların 40 yaş altındaki kişilerde en sık oluşma nedeni, anevrizma ve arteriyovenöz malformasyonlardır. 40-70 yaş arasındaki kişilerde ise küçük perforan arterlerin mikroanjyomalarının rüptürü, daha ileri yaşta ise amiloid anjiopatilerdir (Adams ve ark 1993).

Normotansif gençlerde görülen İH nedenlerinin başında AVM gelmektedir. Anevrizmaların %40'ı, AVM 'lerin ise 2/3 İH ile seyredir. AVM dilate arter ve venlerin konglomeratlarıdır. Mikroanjyomalar 45 yaş altında nedeni açıklanamayan İH'lerin yaklaşık %25'ini oluşturur. Hastaların anjiyografileri normaldir ve çok sıklıkla hemoraji, dolayısıyla da mikroanjyom beyin sapına lokalizedir (Chen 2012).

Kavenöz anjiyomlar, dilate ve ince duvarlı vasküler kanalları olup kesin sınırlarla beyin dokusundan ayrılan yapılardır. Serebral dokunun herhangi bir yerinde kanama odağı yaratabilir ve ona göre semptom verir. İlk kanamadan sonra yeniden kanama olasılığı yüksektir. Alman, Amerika'lı ve Meksika'lı ailelerde ailesel formu saptanmıştır. Venöz anjiyomlar otopsi vakalarında en sık rastlanılan vasküler anomalilerdir. Birkaç dilate ven tek bir geniş venle sarılmıştır ve arteriyel bağlantıları yoktur. En sıklıkla frontal, parietal loblar ve serebellumda bulunur ve seyrek olarak rüptüre olurlar (Ihle-Hansen 2012).

İntrakraniyal venöz tromboz, İH'in seyrek nedenlerinden biri olmakla beraber, ayırıcı tanıda mutlaka düşünülmelidir. Daha çok genç bayanlarda görülür ve bilateral parasagittal bölgede hemoraji ile karakterizedir (Cimarosti 2008). Dural AVM fistüller çoğunlukla eksternal karotid arterin orta meningeal ve oksipital dallarından beslenen ve dural sinüslere özellikle transvers sigmoid sinüse yakın direnaja sahip yapılardır. Minor veya major kafa travmaları bu yapılarda kolaylıkla rüptüre ve kanamalara yol açabilir (Donnan 2008).

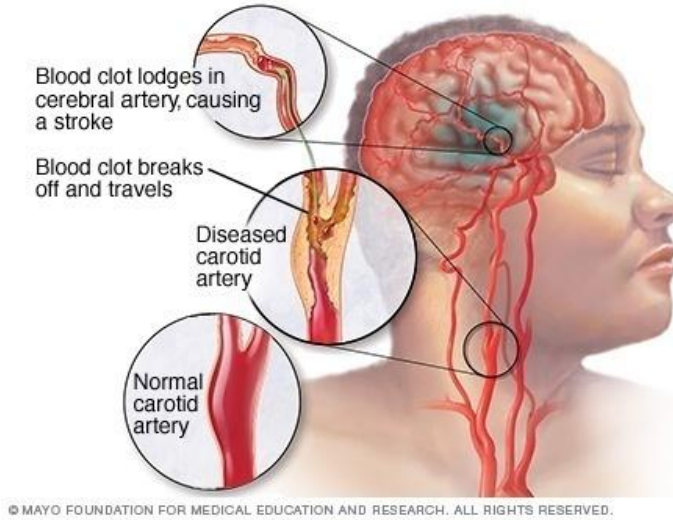
65 yaşın üstünde vasküler malformasyonu olmayan, normotansif bireylerde görülen lobar hemotamların veya tekrarlayan kanamaların altındaki neden çoğunlukla serebral amiloid anjiopatidir. Serebral amiloid anjiopatiye bağlı intraserebral kanamalar primer intraserebral kanamaların en sık ikinci nedenidir. İlk önceleri daha çok Alzheimer tipi demansla birlikte görüldüğü söylene de her olguda demans kliniğine ve Alzheimer

hastalığının karakteristik amiloid plak görünümüne rastlanmamaktadır. Altta yatan patoloji leptomeninkslerde, serebral kortekste ve subkortikal beyaz cevherde bulunan küçük ve orta çaplı arterlerin kas tabakalarındaki amiloid beta protein birikimleridir. Araştırmacılar tekrarlayan lobar kanama geçiren kişilerde apolipoprotein E (epsilon 4 ve epsilon 2) alel varlığını göstermişlerdir. E2 ve E4 alleli taşıyan kişilerde iki yılda hemorajinin tekrarlanma olasılığı %28 iken E3 taşıyan normal varyantlı kişilerde bu oran %10 olarak bulunmuştur. Rastlantısal otopsilerde hemoraji geçirmemiş kişiler arasında bu görünüme 60-69 yaş arasında %5-10, 70-79 yaş arasında %25, 80-89 yaşları arasında %40 oranında rastlanmıştır. İmmunohistokimyasal yöntemlerle amiloid varlığı kolayca gösterilebilir. En sıklıkla etkilenen yerler oksipital, parietal ve frontal loblardır. Amiloid depositleri genel amiloidozisin bir parçası olmadan, sadece serebral damarlarla görülebilir. Amiloid anjiyopatiye bağlı İH odakları daima beyaz cevher ve gri cevher arası sınır bölgesinde görülür ve subaraknoid alana doğru yayılabilir. Bazen küçük bir kafa travması veya trombolitik tedavi kanamayı başlatabilir. Hemoraji odakları genellikle birden fazladır. Bunlar aynı zamanda veya farklı günlerde oluşabilir. Diğer bir görünüm ise kanamanın tekrarlayıcı özelliğidir. Amiloid anjiyopatiye bağlı lobar hematolarda yıllık tekrarlama olasılığı %5-15'dir. Bu oran gradiend echo MRI'da multipl kronik hemolojileri olanları daha sıktır. Bununla hipertansiyonu kontrol edilmiş hipertansif hemorajilerde yıllık rekürren riski %2 den azdır (Brouns ve ark 2009).

Nöroloji ve beyin cerrahisi servislerinde subaraknoid hemorajide hastaların yaklaşık 1/3'ünde intraserebral hematoma da görülmektedir. Bu hastalarda ölüm riskinin oluşu nedeniyle beraberindeki anevrizmayı göstermek çoğu zaman mümkün olmayabilir. Bununla beraber tahmini değer tüm intraserebral hematoma olguların yaklaşık 1/3'ünde rüptüre sakküler anevrizma olduğu ve bunların çoğunun da 65 yaş altında olduğu şeklindedir. Bu hematoma'nın iki özelliği sisternal hemoraji yapmaları ve tipik lokalizasyonlarıdır. Anterior serebral arter anevrizma kanamaları frontal lobun paramedian veya lateral bölümünde, posterior kommunikan arter anevrizma kanamaları temporal lobun medial kısmında, nadiren internal karotit arter anevrizma kanamaları ise basal ganglia ve özellikle kaodat nükleus başında görülür. Anterior kommunikan arter anevrizma kanamaları sisternal olabileceği gibi bazen interhemisferik veya intraserebral yerleşim gösterirler. Derin ve lobar hematoma hangisi olursa olsun rüptüre anevrizma kanaması ile diğer nedenli kanamaları ayırmak önemlidir. Çünkü rüptüre arter kanamaları acil medikal veya cerrahi tedaviye daha fazla ihtiyaç gösterir (Witte 2000).

Enfektif endokardit vakalarının yaklaşık %5'inde İH görülür. Sanılanın aksine mikotik anevrizmalar hastalığın geç dönemlerinde kanama nedeni olurken stafilokokkus aureus gibi piyogenik nedenler daha erken dönemde rüptüre yol açabilir. Mikotik anevrizma kanamaları en sıklıkla korteks ve altındaki beyaz cevherde lokalize olurlar (López-Hernández ve ark 2005).

İntraserebral hemoraji, subaraknoid hemoraji ve nadiren ventiküler hemoraji, erişkinlerde moyamoya hastalığının en sık görünümüdür. Buna karşın çocuklarda serebral infarkt daha sıklıkla görülür. En sık kanama bölgesi bazal gangliadır. Anjiyografi görünümü olmadan hipertansif kanamadan ayırımı son derece zordur. Arteriyel diseksiyona bağlı subaraknoid kanama görülme olasılığı oldukça seyrek. Ancak bu oran intrakranial arter diseksiyonlarında, ekstrakranial arter diseksiyonlarına göre daha fazladır. Kavernoöz sinus içindeki internal karotid arter anevrizmasının rüptürü, İH'nin oldukça seyrek nedenlerinden biridir (Mehta 2007).



Şekil 2.9 Serebral hemoraji oluşumu (Kaynak: [www.mayoclinic.org](http://www.mayoclinic.org))

Migren, indirekt olarak intraserebral bir hemoraji nedeni olabilir. AVM migren atağını tetikleyebilir ve uzun yıllar tek şikayet migren tipi ağrı olabilir. AVM'nin çıkarılmasından sonra hastaların tamamen düzeldiği görülmüştür (Liu ve ark 2010). Hİ görülme sıklığı çeşitli çalışmalarda değişik oranlarda bildirilmiştir. Bu değişiklik büyük oranda Hİ tanımlanmasında kullanılan kriterlerin farklılığından, bazı çalışmalarda patoloji (BBT) ve manyetik rezonans görüntülemenin (MR) kriter alınmasından

kaynaklanmaktadır. Ayrıca görüntüleme tekniklerinin zamanlamasının ve çalışan hasta spektrumlarının değişik olmasının da bu farklılıkta rolü vardır. Otopsi çalışmalarında Hİ sıklığı %70'lere varan oranlarda bulunmuştur. BBT ile veya hastane kayıtları incelenerek yapılan çalışmalarda ise bu oran daha düşük %2-43 olarak saptanmıştır (Ramos-Cabrer 2011).

### **2.5.2. Serebral Hemoraji Risk Faktörleri**

Normal istirahat halindeki bir insanda bölgesel serebral kan akımı yaklaşık olarak 50-55 ml/100 gr beyin dokusu/ dakika şeklindedir. Tüm beyin için bu miktar 750-900 ml/dk veya istirahattaki kalp debisinin yaklaşık %15-20 sidir. Çok sayıdaki deneysel ve klinik çalışmada global olarak ortalama serebral kan akımının, yavaş dalga uykusunda, uyanıklık ve çeşitli mental ve fiziksel aktiviteler arasında nispeten sabit olarak kaldığı gösterilmiştir. Fakat bu global sabit nispi oran beyindeki lokal fizyolojik değişikliklerin sonucu gerekli metabolik ihtiyaçlar karşısında bölgesel olarak değişmekte ve dinamik dalgalar göstermektedir. Herhangi bir aktivite sırasında bu aktiviteye uyan serebral alanda bölgesel olarak serebral kan akımında artma görülmektedir. Mesela bir taraftaki kol veya bacağın hareket ettirilmesi sırasında bu aktiviteyi ortaya çıkaran serebral bölgelerde bölgesel serebral kan akımı (bSKA) artmaktadır. Metabolizmanın hızlı olduğu gri cevher alanlarında da serebral kan akımı (80 ml /100 gr/dk) beyaz cevhere alanına göre ( 20 ml / 100 gr /dk) dört kat daha fazladır (Kumar 2010).

Serebral kan akımındaki fonksiyona bağlı olarak ortaya çıkan değişiklikler bölgesel oksijen ve glikoz metabolizmaları ile ilişkilidir. Beynin sensorimotor ve mental aktiviteleri serebral metabolizma ile yakından ilişkilidir. Herhangi bir sebebe bağlı olarak ortaya çıkan metabolizmadaki yetersizlik hızlı bir şekilde nörolojik bozukluğa neden olmaktadır. Nöronlar ve glial hücreler özel fonksiyonları sırasında çeşitli kimyasal işlemlere tabi olurlar. Sinir hücreleri devamlı olarak membran potansiyellerini korumak, transmitter sentezlemek ve depolamak, aksoplazma üretmek ve bozulan sütrüktürel yapıları yenilemek zorundadırlar. Serebral dokudaki bütün bu karmaşık aktiviteler enerji gerektirmektedir. Bu nedenle serebral hücreler vücuttaki diğer organlara göre yüksek miktarda enerji ihtiyacı duymaktadırlar (Meerwaldt ve ark 2010).

### 2.5.3 Serebral Hemorajiye Klinik Yaklaşım

İntrakraniyal venöz sinüs veya venlerin trombozu başlıca infeksiyonlara veya pretrombotik durumlara bağlı olarak gelişir. Hİ lokalizasyonu genellikle tromboze olan vene göre değişir. Örneğin; internal serebral ven trombozunda talamus ve bazal ganglionlarda, galen veni trombozunda aynı lokalizasyonlarda bilateral kanamalı lezyonlar görülür. Verteksteki venlerin trombozunda parasagittal kortikal kanama olurken sagittal sinüs trombozunda bilateral parasagittal Hİ görülür. Arteriyel infarktlarda görülen koagülasyon nekrozu venöz infarktlarda nadirdir. Serebral venöz tıkanıklık sonucu staz ve yoğun plazma ekstravazasyonuna bağlı plazma gölcükleri oluşur. Çoğu damar çevresi yerleşimli çok sayıda değişik büyüklüklerde kanamalar gözlenir (Smith 2014).

Arteriyel Hİ'lardaki peteşiyal görüntüden farklı olarak venöz infarktların kanaması hem beyaz hem de gri cevherde yaygın olarak görülür. Arteriyel ve venöz Hİ'leri ayırt etmede radyolojik bulguların yanı sıra klinik farklılıklar da önem taşır. Venöz Hİ'larda klinik tabloda başarısı (%79), papilödem (%50), kafa içi basınç artışı, nöbet, tıkalı olan venöz yapının yerine göre değişen fokal nörolojik defesitler olabilir (Moustafa ve ark 2008). Venöz sinüs trombozları ve altındaki parankimal değişiklikleri tanımda MR ve MR venografi son derece hassastır. Akut dönemde 7 güne kadar tromboze olan venöz sinüs içerisinde T1 ağırlıklı kesitlerde normalde görülmesi gereken sinyal kaybı yerine izointens sinyal görülür. Bu dönemde T2 ağırlıklı kesitlerde tromboze venöz sinüsten normal sinyal kaybını düşündüren belirgin hipointens sinyal alınır. Yedinci günden sonra T1 ve genellikle T2 ağırlıklı kesitlerde venöz sinüsteki trombüs, içinde methemoglobin gelişimine bağlı hiperintens sinyal verir. Serebral Venüs tromboz durumlarında antitrombotik ajanların özellikle heparin kullanımı hemoraji varlığına rağmen tavsiye edilmektedir. Antitrombotik tedavi ile sonuç genellikle iyidir (Pendlebury ve ark 2009).

Serebral kan akımında anlamlı bir değişiklik olmadan sistemik arteriyel kan basıncının belirli değerler arasında dalgalanmasına imkan tanıyan düzenleyici bir mekanizma otopregülasyondur. Otopregülasyon mekanizması ile ortalama arteriyel kan basıncının 50-60 mmHg ile 150-160 mmHg arasındaki oynamaları SKA'da çok az değişikliğe yol açmaktadır. Otopregülasyon limitleri içinde kalan ortalama arteriyel kan basıncındaki bir düşme bölgesel serebral kan akımında çok hafif bir azalma ortaya çıkartırken, bu limitin daha altındaki bir düşme SKA'ında çok ciddi bir azalma ortaya

çıkarmaktadır. Kronik hipertansiyonlu kişilerde otoregülasyon limitleri yukarı doğru kaymıştır (Leker ve ark 2002).

Uzun süredir tansiyonu yüksek olanlarda otoregülatuvar kavis daha yüksek düzeylerde olduğundan, normotansiflerde iskemik semptomlar yaklaşık ortamala kan basıncı 50 mmHg düzeylerinde başlarken, hipertansiflerde 70 mmHg düzeylerinde başlayabilmektedir. Kompensatuvar bir mekanizma olan otoregülasyon, vasküler resistandaki değişikliklerle düzenlenir ve küçük arter ve arteriyollerin çaplarının değişmesi ile sağlanır. Kan basıncının değişmesiyle ortaya çıkan bu kompensatuvar cevabın miyojenik, metabolik ve nörojenik süreçlerin hangisinden kaynaklandığı kesin olarak bilinmemektedir. Sistemik arteriyel kan basıncının belirli bir düzeye kadar düşmesi arteriyoller düz kaslar üzerine bir etkiyle vazodilatasyona, sistemik kan basıncındaki bir yükselme de vazokonstriksiyona neden olmaktadır. (Doyle ve ark 2008).

Serebral perfüzyon basıncı düştükçe otoregülasyon kapasitesi aşılanaya kadar kompensatuvar vazodilatasyon serebral kan akımını korumaktadır. Bu kapasite aşıldıktan ve hemodinamik rezervler tükendikten sonra serebral kan akımında azalma başlar fakat bu duruma ikinci bir koruyucu mekanizma olan **oksijen ve glikoz ekstrasyonu**'nda artma ortaya çıkar ki bu da serebral metabolizma ve fonksiyonlarını korumaktır (Liebeskind 2003).

Artmış oksijen ekstraksiyon fraksiyonuna (OEF) “yoksulluk (misery) perfüzyonu” denir. OEF artışı normalin üç, glikoz ekstraksiyon fraksiyon artışı normalin on katına kadar çıkabilir. OEF artışının beyin metabolik gereksinmelerini artık karşılayamaz hale geldiği noktaya düşünceye kadar hiçbir klinik semptom görülmez. Serebral kan akımının düşüşü ve OEF'nun artışı bir noktadan sonra beyin metabolik ihtiyaçlarına cevap veremez duruma gelir. Bu değerler serebral kan akımı için 20 ml/200gr/dk ve OEF için 0.90' dır (Zemke ve ark 2004).

Otoregülatuvar mekanizma, yaş artışı ile giderek daha az etkili olma eğilimindedir. Böylece yaşlılarda postural değişikliklerden kaynaklanan kan basıncındaki düşmeler iskemik semptomların ortaya çıkmasına neden olabilmektedir. Bunun kesin nedeni bilinmemekle birlikte serebrovasküler normal kontrolün artık tam olarak çalışmadığı, subklinik serebral hasarlı alanlarla veya yaş artışı ile birlikte damar duvarındaki değişiklikler ve gelişen ateroskleroz ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (Harukuni ve ark 2006). Otoregülasyon ayrıca, diffüz serebral hipoksi, iskemik inme, subaraknoid

hemorajiye sekonder vazospazm ve kafa travmasında da bozulması beklenen bir durumdur. Otoregülasyon, perfüzyon basıncındaki değişikliklerin haricinde, PaCO<sub>2</sub>' nin çok yüksek olduğu durumlarda daha fazla vazodilatasyon meydana gelemediğinden ve perfüzyon rezervi tükendiğinden bozulmaktadır (Moncada 2002). Diğer taraftan serebral perfüzyon basıncındaki azalmaya cevap olarak gelişen otoregülatuar vazodilatasyon, serebral damarların diğer vazoaktif uyarılara reaksiyon verme yeteneğini bozmaktadır. Normal serebral perfüzyon basıncında artmış PaCO<sub>2</sub> belirgin vazodilatasyon ve serebral kan akımı artışına yol açarsa da, serebral perfüzyon basıncı azaldıkça bu cevap zayıflar ve sonunda tamamen kaybolur. Serebral perfüzyon basıncının otoregülatuar aralığın üzerinde çıkması durumunda ise, kompansatuvar vazokonstriksiyon maksimal düzeyde olur. Bu durumda vazojenik ödem takiben hiperemi meydana gelir, intrakranial basınç artar ve hipertansif ensefalopati klinik tablosu ortaya çıkar (Bull ve ark 2008).

Serebral kan akımı ve serebral metabolizma hızı ölçümleri hem normal beyin fonksiyonlarının hem de Serebral iskemideki fizyopatolojik değişikliklerin anlaşılmasında önemli bilgiler sağlamış ve yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesinde yol gösterici olmuştur. Bir damardaki kan akımını, basınç gradyanı denilen damarın iki ucu arasındaki basınç farkı ile damar boyunca kan akımına karşı oluşan ve damar direnci denilen iki faktör belirler. Basınç gradyanına perfüzyon basıncı denir. Ohm yasasını kan akımına uyarlanır ise, bir organdaki kan akımı perfüzyon basıncı ile vasküler rezistans arasındaki oran ile hesaplanır. Bu durumda serebral kan akımını serebral perfüzyon basıncı ile serebral vasküler rezistans arasındaki oranı belirler (Gupta ve ark 2004). Serebral perfüzyon basıncı, kanı serebral sirkülasyona yollayan arteriyel basınç ile venöz dönüş basıncı arasındaki farktır. İntrakranial basınçta artışın bulunmaması veya venöz dönüşü engelleyen bir durumun olmaması halinde serebral venöz basınç ihmal edilebilir. Bu durumda serebral perfüzyon basıncı, ortalama arterial kan basıncına esittir. Normal koşullarda serebral perfüzyon basıncı sabittir. Fakat sistemik arteriyel kan basıncını, intrakranial basıncı veya serebral venöz dönüşü etkileyen durumlar perfüzyon basıncını değiştirebilir. Sistemik arteriel kan basıncı belirli bir değer altına düştüğünde veya intrakranial basınç arttığında perfüzyon basıncı azalır. Serebral perfüzyon basıncının normal olduğu durumlarda, serebral kan akımındaki değişiklikler serebral vasküler rezistansdaki değişikliklerden kaynaklanmaktadır (Moncada 2002). Serebral kan akımında artma veya azalma serebral vasküler rezistansdaki değişikliklerden kaynaklanmaktadır. Bu durum, esas olarak intrakraniyal küçük çaplı arter ya da arteriyollerin çaplarının değişmesi

ile olmaktadır. Damar dilare olduğunda hem serebral kan akımı hem de serabral kan volümü artarken damarlar konstrükte olduğunda her ikise de azalmaktadır. Serebral vasküler rezistansı oluşturan serebral arterlerin yarıçaplarının değışmesi parsiyel arteriyel karbondioksit basıncı, potansiyel arteriyel oksijen basıncı, potasyum ve hidrojen iyonları gibi birçok faktörle meydana gelir. Bunlardan potasyum ve hidrojen iyonları damar lümenini etkileyip vazodilatasyon yaparlar. PaCO<sub>2</sub> güçlü serebral vazomotor etki gösterir ve artışı vazodilatasyona, düşmesi vazokonstrüksiyona yol açar. Diğer bir serebral vasküler rezistans belirleyicisi de arteriyel oksijen içeriğidir. Bu da hipoksi vazodilatasyona neden olmaktadır. Fakat fizyolojik düzeylerdeki PaO<sub>2</sub> değışikliklerinin SKA regülasyonunda önemli bir mekanizma olmadığı düşünölmektedir (Liebeskind 2003). Viskositenin, serebral kan akımı regülasyonundaki fizyolojik önemi belirsizdir. Kan, Newton yasalarına göre davranmayan bir sıvıdır. Viskosite hıza ve damar büyüklüğüne bağılı olarak değışir. Kan akımının hızlı olduğu geniş ve orta çaplı arterlerde viskosite düşük, eritrosit agregasyonunun artmış olduğu küçük çaplı damar yatağında viskosite yüksektir. Paraproteinemi veya lösemiye bağılı olarak hiper viskositesi bulunan hastaların serebral kan akımı ölçümleri viskosite ile kan akımı arasında bir ilişki gösterememiştir (Leker ve ark 2002).

Beyin için en önemli enerji kaynağı glikozdur. Normal fizyolojik şartlarda 100 gr beyin dokusu 1 dakikada 30 mmol (5 mg) glikoz tüketmektedir. Genel olarak bakıldığında 1300-1400 gr ağırlığındaki beyin yaklaşık olarak 75-100 mg/dk veya 125 gr/gün glikoz kullanmaktadır. Glikozun SKA etkisi oksijen ile karşılaştırıldığında daha az bir etkiye sahiptir. Normal kişilerde kan glikoz konsantrasyonunun 2.3 – 3 mmol/L ye düşürölmesi SKA'ında önemli bir değışikliğe yol açmadığı gösterilmiştir. İnsülinin serebral glikoz alımını veya metabolizmasını etkilemediğı düşünölmektedir. Fizyolojik kan konsantrasyonlarında glikoz kan beyin bariyerinden diğer heksozlara kıyasla geçirgenliğin 16 kat arttığı “ kolaylaştırılmış transport “ adı verilen ve enerji gerektirmeyen bir sistemle taşınır. Kandan alınan glikozun %80'i enerji üretmek için kullanılırken geri kalan kısmın yaklaşık %11-15'i nörotransmitter, lipid ve proteinlerin sentezinde kullanılan laktata metabolize olmaktadır (Witte ve ark 2000).

Beyin anaerobik metabolizma yeteneğı iyi ve yeterli bir organ değildir. Bunun nedenlerinden biri, nöronların metabolik hızlarının yüksek olması ve bunun sonucu hücrelerinin ihtiyaç duyduğu enerjinin çok fazla olmasıdır. Diğer bir neden de, nöronlardaki depolanmış glikojen miktarının önemsiz olması ve glikozun anaerobik

yıkımının çok fazla enerji sağlayamamasıdır. Beyin glikolitik yol ile her bir mol glikoz için 2 mol adenin trifosfat (ATP) üretirken, aerobik metabolizma ile buna 36 mol ATP daha eklenmektedir. Glikolitik yoldaki enzimler hızlarını sadece 6 misli arttırabilmektedir. Ayrıca dolaşım ve diğer destekleyici sistemler glikoz teminini imkansız bir yüzde olan %600 oranında artırırsalar bile tek başına glikoz insan beyninin enerji ihtiyacını glikolitik yolla karşılayamamaktadır. Beyindeki oksijen deposunun önemsiz düzeyde olması ve glikolitik yoldaki bu yetersizlik, beynin devamlı oksijen ihtiyacını açıklamaktadır. Sonuç olarak beyine belirli miktarda ve kesintisiz oksijen desteği de gerekmektedir (Mehta 2007).

Normal dinlenme halindeki erişkin bir insanda 100 gr beyin dokusu 1 dakikada 3-3.5 ml (60 mmol) oksijen tüketmektedir. Diğer bir deyişle, **serebral oksijen metabolizma oranı (CMRO<sub>2</sub>)** 165 mmol (3-3.5 ml)/100 gr/dk veya tüm beyin için yaklaşık 49 ml/dakikadır. Arteriyel oksijen basıncı ve glikoz konsantrasyonunun normal olduğu durumlarda normal serebral kan akımı ile 100 gr beyin dokusuna 350 mmol oksijen veya 300 mmol glikoz sağlanmaktadır. Normal şartlarda beyine gelen oksijenin yaklaşık üçte biri, glikozun da onda biri kullanılmaktadır. Oksijen ve glikozun bu kan rezervi sürekli ve yüksek oranda enerji kullanımı olan beyin dokusu için oldukça düşüktür. Bu nedenle oksijen oranının düşmesi veya kesintiye uğraması durumunda beyin hızlı bir şekilde cevap vermekte ve hipoksiye karşı oldukça duyarlılık göstermektedir (Brouns ve ark 2009).

Hemorajik infarkt (Hİ) nekrotik beyin dokusu içinde kanama alanı bulunan iskemik infarkt olarak tanımlanabilir. Patofizyolojileri ve lokalizasyonları birbirinden farklı iki tür hemorajik infarkt vardır, bunlar arteriyel ve venöz hemorajik infarktlardır. Serebral infarktlarda hemorajik dönüşüm (HD) (hemorajik transformasyon) sıklığı ve önemi halen tartışma konusudur. HD kanamanın yayılım ve yoğunluğuna göre keskin sınırlar olmamakla birlikte peteşiyal kanama ve infarkt içi hematom (İİH) olarak ikiye ayrılır. Peteşiyal kanamalar genellikle asemptomatik iken İİH'larda klinik kötüleşme gözlenebilir (Sacco ve ark 2013).

Arter tıkanıklığı bağlı infarktlar “beyaz”, “soluk” veya “anemik” olarak adlandırılır. Çoğu arteriyel infarktın içinde nadir peteşiler görülmesi nedeni ile beyaz infarkt ile Hİ keskin sınırlarla ayrılamaz. İnfarktlar, peteşiler yaygın olarak görülebiliyorsa Hİ olarak adlandırılır. Hemorajik komponent genellikle beyaz cevhere göre daha yoğun kapiller damar içermesi nedeniyle serebral veya serebellar korteks veya bazal ganglionlar ve talamus gibi derin gri cevher yapılarında görülür. Hİ'lar venöz sinüs veya ven trombozuna

bağlı olmadıkça kanama nadiren beyaz cevherde olur. İnfekte tromboembolik materyalle oluşan Hİ'lar buna istisna oluşturur ve kanama hem korteks hem de beyaz cevherde görülür. Kortikal kanamalar genellikle sulkusların derinliklerinde olur ve komşu beyaz cevherle kontrast oluşturur.

Mikroskopik olarak Hİ'ların birçok özelliği anemik infarktlara benzer, ek olarak çok sayıda küçük eritrosit kümeleri venül ve kapillerlerin etrafında infarkt içinde yaygın olarak görülür. Damar duvarı nekrozu ile uyumlu histolojik değişiklikler görülür (Jauch ve ark 2013).Hipertansiyonun Hİ gelişimindeki rolü tartışmalıdır. Deneysel çalışmalarda embolizasyondan 1 saat sonra indüklenen hipertansiyonun kanama hacmini anlamlı düzeyde arttırdığı gözlenmiştir. Başka çalışmacılar da bununla çelişkili olarak hipertansiyon ile Hİ arasında korelasyon bulamamışlardır. Hastaların öyküsünde hipertansiyon olmasının da HD için risk faktörü olabileceğine inanılmış ancak büyük akut inme çalışmaları bunu desteklememiştir. Kerényi ve ark'nın otopsi destekli klinikopatolojik çalışmaları da akut iskemik inmede hipertansiyonun HD riskini arttırmadığını göstermiştir (Adams 1993). Hafif/orta derecede alkol alımı akut iskemik inme için muhtemelen koruyucu gibi görünse de literatürde alkol alımının HD üzerine etkisine ait fazla bilgi yoktur. Kerényi ve ark. alkolün HD için hafif koruyucu etkisi olabileceğini ancak alkol miktar ve kullanım sıklığının öyküye dayalı olması nedeni ile bu bilginin dikkatli yorumlanması gerektiğini belirtmişlerdir. Bazıları da yaş ve kanama görülme sıklığı arasında ilişki olabileceğini vurgulamışlardır. Yaşlı hastalarda leptomeningeal kollateral dolaşım azaldığı için infarkt alanı daha büyük olma eğilimindedir, büyük infarktlarda da kanama görülme oranı daha yüksektir (Moncada ve ark 2002).

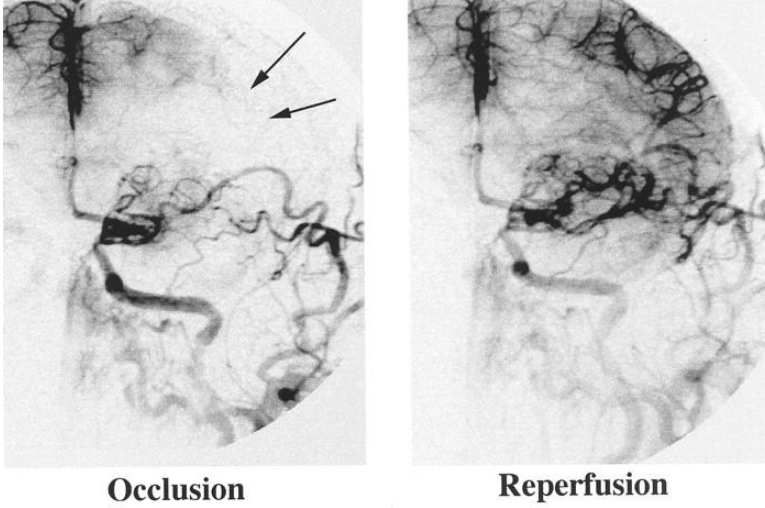
#### **2.5.4 Serebral Hemorajide Tanı Yöntemleri**

**Klinik Tanı:** İnme ve GİA'nın klinik tanısı için, iyi bir nöroanatomi ve vasküler anatomi bilgisi gereklidir. İnmenin vasküler bir nedenle oluştuğunu ve hangi damarların dahil olduğunu tespit edebilmek için, sürecin beynin neresinde olduğunu göz önünde bulundurmamak gerekir. İnme mekanizmasının belirlenmesi için, hastanın özgeçmişi ve soygeçmişi, geçmişte yaşanmış inme ve/veya GİA varlığı ve niteliği, inme başlangıcı sırasındaki aktivite, fokal semptom ve bulguların seyri, baş ağrısı ve kusma gibi eşlik eden

semptomlar ve bilinç kaybı gibi klinik bilgilerin değerlendirilmesi gerekir. Fizik muayene, inme mekanizmasının belirlenmesi için ek veri sağlar. Artmış kan basıncı, kardiyomegali veya üfürüm gibi bulgular bu aşamada yardımcı olabilir. İnme mekanizmaları arasında ayırıcı tanıya gitmeden önce, hekimlerin ilk olarak belirtilerin beyin tümörü, metabolik bozukluk, enfeksiyon, demiyelinyasyon, intoksikasyon veya travmatik hasar gibi vasküler olmayan bir nedene bağlı olup olmadığını araştırmaları gerekir (Arsava ve ark. 2015).

İntraserebral kanama tanısının yalnızca klinik belirtilere dayanarak yapılması mümkün değildir, beyin görüntülemesi gereklidir. Acil ortamında BT ve MRG'nin yüksek duyarlılık ve spesifikliğe sahip olduğu gösterilmiştir; erken evrede MRG'nin hemoraji patogenezinin tanınmasında biraz daha yararlı olduğu bilinmektedir. Hemoraji patogenezinin saptanması için kateter anjiyografi de kullanılabilir (Melek ve ark. 2015).

**Radyolojik Tanı:**Subaraknoid kanama tanısı yalnızca semptomlara dayanarak konamaz, BT veya MRG ile nörolojik görüntüleme yapılması veya BOS örneği alınması gereklidir. Modern cihazlarla BT'nin duyarlılığı ilk 5 gün içerisinde %95'in üzerinde, toplam olarak %99,7 olarak saptanmıştır. MRG ile gerçekleştirilen FLAIR serisinin BT'den daha duyarlı olduğu iddia edilmektedir. Vasküler hasar bölgelerini besleyen damarlara odaklanarak yapılan servikal ve intrakraniyal arter ve venlerin görüntülemesi, oklüzyon ve malformasyon ve anevrizmaları tespit edebilir. Vasküler görüntüleme USG, BT, MRG veya kateter anjiyografi ile yapılabilir. Günümüzde, kalıcı doku hasarı ve penumbra olarak bilinen risk altındaki dokunun hızlı bir şekilde belirlenmesi için MRG'nin çok sekanslı kullanımı ön plandadır. Multimodal MRA, DAG, FLAIR ve perfüzyon ağırlıklı MRG, potansiyel olarak geri dönüşlü hasarı gösteren 'uyumsuzluğu' belirlemede kullanılır (Şekil 2.10).



Şekil 2.10 Serebral hemorajide oklüzyon ve reperfüzyon (Kaynak: www.ajnr.org)

**Rutin Biyokimya Tanısı:** Ateroskleroz multifokal bir proses'dir. Anterior sirkülasyonda intra ve ekstrakranial karotisarteri branfları ve posterior sirkülasyonda (vertebro-baziler) arterlerde arteriosklerotik değişiklikler meydana gelir. Aterosklerozu hızlandıran risk faktörleri genetik yapı, düşük dansiteli lipoproteinlerin yüksekliği (LDL, VDL), yüksek dansiteli lipoproteinlerin düşüklüğü (HDL) Kliniği değerlendirmek için aşağıdaki testler yapılmalıdır:

1. Kan sayımı
2. Trombosit sayımı
3. Htc
4. Sedimentasyon
5. Parsiyel tromboplastin zamanı
6. Protrombin zamanı -INR
7. Lipid
8. Kolesterol, HDL, VDL
9. Trigliseridler
10. Kan proteinleri
11. Plazma fibrinogen

12. Kan flekeri

13. İdrar tahlili

14. Böbrek ve KC testleri (Denktaş 1998)

Serebral iskemide birçok biyokimyasal parametre literatürde incelenmiş olmakla beraber beyin birçok farklı cevaplandırabilmektedir. Bunun nedeni beyin hücrelerinin heterojenitesinin, iskemiyeye toleranslarının ve beyindeki dağılımlarının farklılığı, iskemik kaskadın karmaşıklığı ve kan-beyin bariyerinin varlığından kaynaklanmaktadır. İnme hastalarında inflamatuvar belirtiler, glial aktivasyon ve nöronal hücre hasarını gösteren kandaki belirtilerle ilgili olarak çeşitli çalışmalar yapılmıştır, fakat hiçbir çalışmada bu belirtiler tek başına tanı koyma anlamında klinik olarak anlamlı bulunmamıştır. Triyaj paneli kiti 2005 yılından bu yana Avrupa ülkelerinde inme tanısında destek amaçlı olarak kullanılmakta iken Amerika Birleşik Devletlerinde ise F.D.A. tarafından ön başvuru kabul edilmiş olmasına rağmen rutin kullanıma girmemiştir (Korkmaz ve ark. 2011). Acildeki ilk değerlendirme sırasında sınırlı sayıda hematolojik, koagülasyon ve biyokimyasal testler önerilir; rtPA öncesinde yalnızca kan glukozu ölçümü gereklidir (Arsava ve ark. 2015)

### **2.5.5 Serebral Hemorajide Tedavi Yöntemleri**

Bilinç bozukluğu olan olgularda solunum yolu açık tutulmalı, sıvı elektrolit dengesi korunmalıdır. Antiödem tedavi gerekebilir. Özellikle akut kafa travmalarında beyin ödemi ilk 4 saat içinde başlamaktadır. Bu nedenle, antiödem tedavinin uygun ve hızlı bir şekilde planlanması hayat kurtarıcı olabilir. Beyin ödeminde tedavi üç kategoride incelenebilir: KBB'nin stabilizasyonu, beyin suyunun azaltılması ve lezyonun tedavisi. Kontrollü hiperventilasyon, başın elevasyonu, venöz akımının devamının sürdürülmesi, BOS drenajı, mannitol ve barbitürat verilmesi ile tedavi gerçekleştirilir (Bildik ve ark. 2002). Kan basıncını serebral kan akımını bozmaksızın düşürmek amaçlanmalıdır. Kan basıncı ilk 24 saatte ortalama %10-15 düzeyinde azaltılmalıdır (Yücel 2016).

Antikoagülanların akut iskemik inmede kullanımı halen tartışılmalıdır. Düşük moleküler ağırlıklı heparin ise pek çok inme kliniğinde akut iskemik inmeli hastalarda derin ven trombozu profilaksisi için kullanılmaktadır. Kardiyembolik kökenli serebral

infarktlerde antikoagulan tedavi verilmediği takdirde yeni emboli sıklığı her gün için %1'dir ve ilk 2 hafta içinde yaklaşık %12'dir. HD görülme oranı antikoagulan tedavi alanlarla almayanlar arasında anlamlı fark göstermemektir. Ancak antikoagulan kullanımı ile masif semptomatik İİH vaka bildirimleri de literatürde yer almaktadır. Antikoagülasyonun Hİ görülme sıklığını arttırmadığı ancak kanamanın miktarını arttırabileceği düşünülmektedir. Aktif kanama süresi kısadır ve Hİ geliştikten sonra verilecek antikoagulanların klinik sonucu etkilemediği gösterilmiştir. İİH'lar spesifik olarak özellikle bolus şeklinde verilen heparin ile antikoagüle edilen hastalarla sınırlı gibi görünmektedir (Pendlebury ve ark 2009).Özet olarak kardiyak kökenli embolik infarktlerde Hİ, masif infarkt, kontrol edilemeyen hipertansiyon ve kontrolsüz diabet gibi durumların varlığında başlangıçta ilk 3-5 gün antikoagulan tedavi verilmemesi ve sonra bolus olmaksızın aPTT kontrol değerinin 1.5 katı olacak şekilde sürekli heparin infüzyonu başlaması önerilir (Harukuni ve ark 2006).HD sonrası antikoagülasyonun kesilip kesilmeyeceği ve kesilirse tekrar başlama zamanı konusunda kesin bilgi yoktur. Kalp kapak replasmanı nedeni ile oral antikoagulan ilaç kullanmakta iken intraserebral kanama geçiren hasta raporlarında genel olarak antikoagülasyonun hızla taze donmuş plazma, protrombin kompleks konsantreleri veya K vitamini ile geri döndürülmesi ve yüksek emboli riski taşıyan hastaların heparin veya düşük moleküler ağırlıklı heparinle izlenmesi, daha düşük riskli hastalara ise 5-15 gün sonra antikoagülasyona başlanması önerilmektedir. Kanıta dayalı olmasa da genel uygulama asemptomatik HD'lerle hastanın almakta olduğu antiagregan veya antikoagulan tedaviye devam edilmesi, İİH'larda ise hastanın risklerine göre almakta olduğu tedaviye bir süre ara verilmesi şeklindedir (Donnan ve ark 2008).

Oksidatif stres iskeminin/reperfüzyonunun başlangıcından itibaren çok erken reaktif oksijen türlerinin aşırı üretimi ile meydana gelir. Kan beyin bariyerindeki lipidden zengin zarlarda meydana gelen oksidatif stres, iskemik beyin dokusu içinde vasküler sızmaya ve rüptüre neden olur. Hayvan deneylerinde reaktif oksijen türlerinin endotelde direk olarak hasar oluşturdukları ve antioksidanların bu hasarı engellediği gösterilmiştir. Embolik inme modellerinde serbest radikal tutucuların spontan kanamayla birlikte trombolizini tetiklediği hemorajik dönüşümü de engellediği gösterilmiştir (Ramos-Cabrer ve ark 2011). Oksidatif stresin kan beyin bariyerinin membran ve protein içeriklerine direk etkisi dışında inflamatuvar sitokin üretimini tetikleyici ve mikroglyalar ile lokositlerden proteaz salınımını arttırıcı etkisi vardır. Sitokinler de kan beyin bariyerinde sızıntıya neden

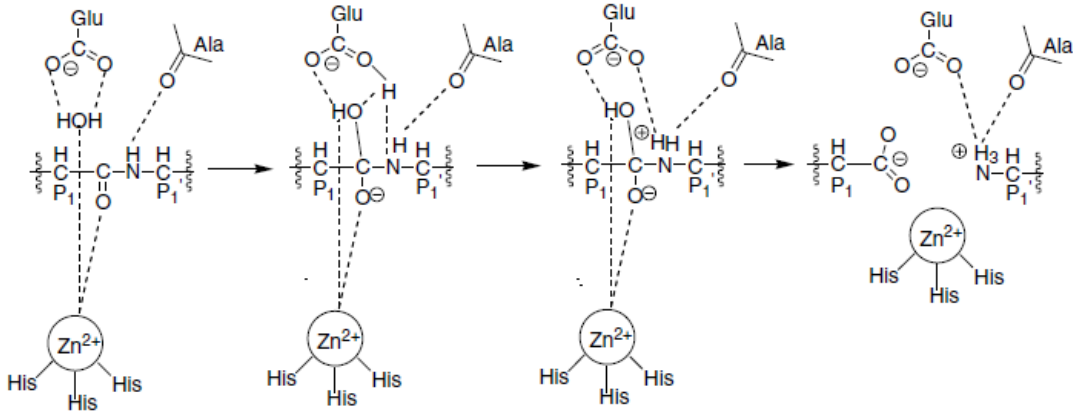
olurlar, ayrıca membran adezyon moleküllerinin ekspresyonunu arttırarak lökosit birikimine neden olur.

Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) beyin hasarında endotel hücre proliferasyonu, permeabilite ve anjiyogenezle ilişkilidir. Akut iskemi de özellikle iskemik çekirdekte lokalize olmak üzere VEGF upregülasyonu olur. Fare fokal iskemi modelinde endojen VEGF'in aktivasyonu beyin ödemi ve infarkt volümünü anlamlı derecede azaltmıştır. Sıçanlarda gececi fokal serebral iskemi/reperfüzyon hasarı sonrası erken intra-arteriyel VEGF infüzyonunun etkisini araştıran bir çalışmada ise VEGF'nün HD'ü körüklediği gözlenmiştir (Smith ve ark 2002).

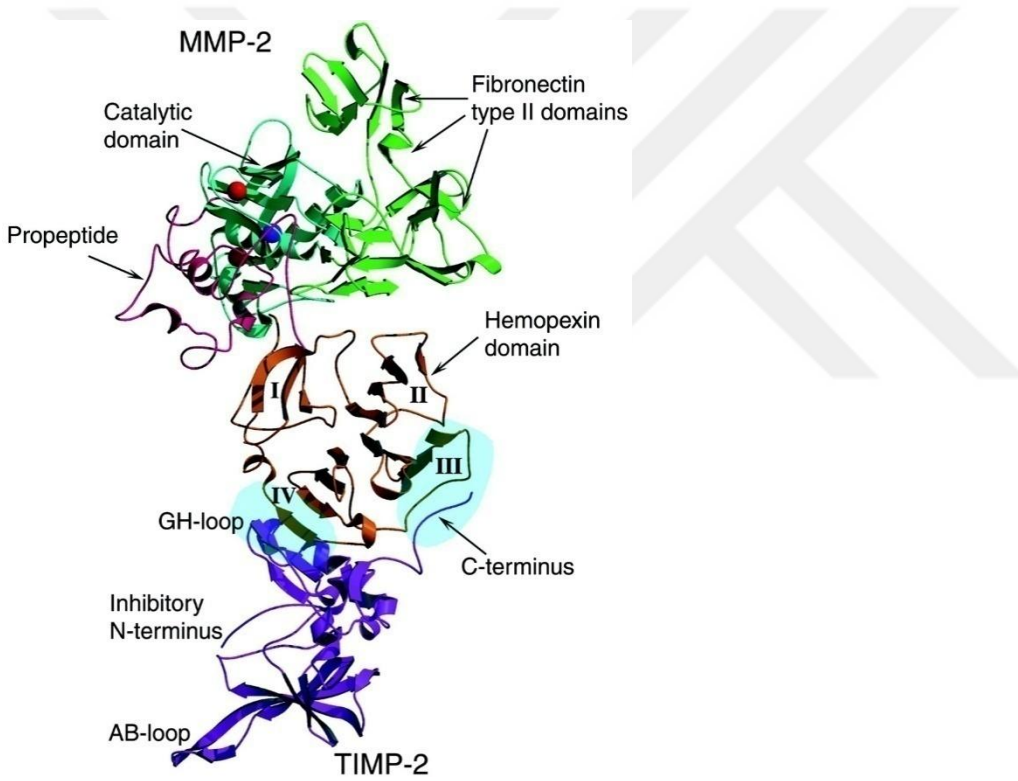
## **2.6 METALLOPROTEİNAZ-2 (MMP2)**

Ekstrasellüler matriks (ECM) proteinleri ve proteoglikanlar içeren, organizmalara sadece yapısal destek sağlamakla kalmayıp aynı zamanda hücre proliferasyonu, farklılaşması ve migrasyonu ile yapışma, doku morfogenezisi gibi pek çok biyolojik aktivitede etkisi olan karmaşık ve dinamik bir oluşumdur (Basset ve ark 1993). ECM sentez, parçalanma ve yeniden yapılanma süreçlerindeki hücre regülasyonu, dönüşümü gibi etkilerini metalloproteinazlar (MMPS) aracılığıyla ortaya koyar. MMPS ekstrasellüler matriksi parçalayan, nötral pH da aktif olan, multigenik bir endopeptidaz ailesidir (Orr ve ark 2000).

Yakın tarihli bir çalışma, MMP2 'nin yapısını birbirine benzer dördü paralel, birisi bunlara paralel olmayan beş-sıralı yapıya sahip  $\beta$ -levha ve üç uzun  $\alpha$ -sarmalının bulunduğu katalitik bölge olarak tanımlamıştır (Verma ve Hansch 2007) (Şekil 2.11 ve 2.12).



Şekil 2.11 MMP-2'nin kimyasal yapısı (Kaynak: Verma ve Hansch 2007)



Şekil 2.12 MMP-2'nin protein yapısı

Tümü proenzim olarak fibroblastlar, osteoblastlar, kondrositler, endotel hücreleri, makrofajlar, nötrofiller gibi çeşitli bağ dokusu hücrelerinden salgılanırlar. MMPS yara iyileşmesi, kemiğin yeniden yapılanması, uterus ve meme dokusu fizyolojik fonksiyonları, ovulasyon, embriyogenezis, embriyo implantasyonu, laktasyon gibi fizyolojik süreçlerde yer aldığı gibi aynı zamanda artrit, tümör hücresinin invazyonu ve metastaz gibi patolojik süreçlerde de rol oynar. Kanserde ECM tümör dokusunun büyümesi ve tümör hücresinin

yayılmamasını önlemek için primer bir bariyer olarak görev yapar. Malign tümörler bu bariyeri aşmak için metalloproteinazları kullanırlar (Creange ve ark 1999).

### **2.6.1 Matriks Metalloproteinazların Genel Özellikleri:**

Ekstrasellüler matriks yıkımı, değişik fizyolojik ve patolojik durumlarda görülebilmektedir. ESM ve bazal membran yıkımı başlıca dört grup enzim tarafından gerçekleştirilir:

Sistein proteazlar

Aspartik proteazlar

Serin proteazlar

Metalloproteazlar (Gohji ve ark 1996).

Bütün gruptaki proteolitik enzimlerin tümör invazyonu ve metastaz süreçlerinde görev alabilmelerine karşın, serin proteazlardan MMPLerin daha aktif rol oynayabilecekleri ortaya konmuştur. MMPLer, çinko içeren nötral endopeptidaz enzim ailesi olup, ECM'in tüm elemanlarını yıkmaya özelliğine sahiptirler. MMPLer fetal gelişim, postnatal doku tamiri gibi fizyolojik durumlarda ve ECM'in yeniden yapılanmasında önemli rol üstlenirler. Periodontit, derinin otoimmün olayları, dermal foto-yaşlanma, romatoid artrit, osteoartrit ve kronik ülserasyonlar gibi patolojik durumlarda da ESM'in MMPLer tarafından artmış yıkımı söz konusudur. Serum MMP seviyelerinde artışa yol açan en önemli patolojilerden biri de kanserdir. Matriks metalloproteinazlar ilk defa 1962 yılında Jerome Gross ve Charles Lapiere tarafından tanımlanmıştır. Yapılarına ve substrat özgüllüklerine göre 5 alt grupta incelenebilirler (Gohji ve ark 1996).

- a. Kollajenazlar
- b. Stromelisinler
- c. Jelatinazlar
- d. Membran tipi MMPLer (MT-MMP)
- e. Sınıflandırılmayan MMPLer

### **2.6.2 Matriks Metalloproteinaz Ailesi**

Matriks metalloproteinaz ailesi aşağıdaki özelliklere sahiptir:

- ✓ Ekstrasellüler matriksin en az bir komponentini parçalayan proteinalardır.

- ✓ Zn iyonu içerirler ve bu nedenle şelatlayıcı ajanlarla inhibe olabilirler.
- ✓ Latent formda salgılayanlar ve proteolitik aktivitelerini göstermeleri için aktivite olmaları gereklidir. İnvitro olarak organomerküriyel bileşenlerle aktive olabilirler.
- ✓ Metalloproteinazlara spesifik doku inhibitörleri ile (Tissue inhibitors of matrix metalloproteinases, TIMPs) inhibe olurlar.
- ✓ Moleküler klonlama yöntemleri ile çeşitli grup üyelerinin aminoasit benzerlikleri olduğu gösterilmiştir(West 1996).

### 2.6.3 Matriks Metalloproteinazların Yapısı

Yapısal olarak incelendiğinde MMP'ler 5 ana kısımdan oluşur:

- ✓ Sinyal peptit
- ✓ Propeptit
- ✓ Zn bağlayıcı bölge içeren katalizör kısım
- ✓ Hemopeksin benzeri kısım (substrat spesifitesini belirler)
- ✓ Katalizör kısmı hemopeksin benzeri kısma bağlayan prolinden zengin bölge (Takahara ve ark 1995).

MMPler çeşitli yapısal ortak özelliklere sahiptirler. Sinyal peptit endoplazmik retikulumdan ilk sentezlenen proteindir. Propeptit bölge, katalitik çinko bağlayan bölge ile etkileşerek enzimin inaktif formda kalmasını sağlayan bölgedir. Katalizör bölge propeptit bölgenin ayrılması ile yapısındaki çinko iyonları sayesinde enzim aktivitesini sağlayan bölgedir. MMP-7 ve MMP-26 dışındaki diğer MMPler C terminalinde hemopeksin/fibronektin benzeri bölge içerirler. Bu bölge aslında hem bağlayan bir peptiddir ve endojen doku inhibitörleri olan TIMPlerin jelatinaz grubu MMPlere (MMP-2, MMP-9) ve MMP-13'e bağlanması ile ilişkilidir (Okazaki ve ark 2000).

### 2.6.4 Metalloproteinazların Sınıflandırılması

Son birkaç yılda MMPs tanımlaması oldukça hızlı gelişmiştir. MMPs ailesinin eskiden tanımlanmayıp 7 üyesi varken, yeni keşfedilen metalloproteinazların bunlara eklenmesi ile sayıları giderek artmıştır. Son yayınlara göre insanlarda MMPs ailesi en az 18 üye içermektedir. Metalloprotenizların farklı kişiler tarafından keşfi oldukça karışık bir adlandırma sistemine neden olmuş ve bu nedenle MMPs ailesinin üyelerinin her biri birden

fazla isimle adlandırılmıştır. Uluslararası Biyokimya ve Moleküler Biyoloji Birliği spesifik enzim numaraları ve basit isimler vermeyi önermiştir.

MMPs substrat spesifitesine göre 4 ana grupta sınıflandırılabilir (Rasmussen ve ark 1997):

1. Kollajenazlar: MMP1, MMP8, MMP13
2. Gelatinazlar: MMP2, MMP9
3. Stromelysinler: MMP3, MMP10, MMP11
4. Son zamanlarda bunlara eklenen membran tip metalloproteinaz 1-5 (MT-MMPs)

İnterstisyel Kollajenaz (MMP1, Fibroblast Kollajenaz): MMPs ailesinin prototipik üyesidir, 1962 yılında ilk kez kurbağa yavrusunun kuyruk kısmının çözünmesini sağlayan bir proteaz olarak tanımlanmıştır. Latent formu 55 kDa ağırlığında, aktif formu 43 kDa ağırlığındadır. TipI, TipII, TipIII interstisyel kollajeni sindirir. İntertisyel kollajenler bazal membranda bulunan TipIV kollajenden ve perisellüler olarak bulunan TipV kollajenden farklıdır. Ayrıca kollajen TipV, II, ve X kollajenin yıkılmasında rol oynar (Fujimoto ve ark 1993).

Nötrofil Kollajenaz (MMP 8): 75 kDa büyüklüğünde proenzimdir ve aktif formu 58 kDa büyüklüğündedir. Tip I, II, III interstisyel kollajeni yıkar, nötrofillerce üretilir ve diğer interstisyel kollajenazdan farklı bir genden derive edilir. Nötrofil kollajenazda, fibroblast kollajenazda bulunmayan 6 (altı) glikozilasyon sahası vardır ve bu nedenle nötrofil kollajenaz artmış glikozilasyondan sorumludur (Zucker ve ark 1995).

### **2.6.5 Metalloproteinazların Regülasyonu**

#### **I. Transkripsiyonel Regülasyon:**

MMPs genlerinin yapısı tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte mRNA'larının growth faktör, sitokinler, tümör promoterleri, onkojen ürünleri gibi çeşitli ajanlarla indüklenebildiği bilinmektedir. MMP gen ekspresyonunun pozitif regülasyonu transkripsiyonel aktivasyon düzeyinde ortaya çıkmaktadır. MMP'ların transkripsiyonel olarak düzenlendiği ile ilgili çalışmalar, büyüme faktörü ve onkojenlerin bu regülasyonu nasıl kontrol edebildiğini daha iyi anlamamızı sağlamaktadır. Bazı büyüme faktörlerinin, protoonkojen ürünler olarak bilinen C-fos ve C-jun'un ekspresyonunu indükledikleri düşünülmektedir. Bu proteinler son zamanlarda transkripsiyon faktörleri olarak gösterilmekte ve TRE (TPA responsive element) olarak bildirilen bir spesifik DNA sekansını tanımlayan veya AP-1 (aktivatör protein 1) bağlanma sahası olarak sunulan

spesifik DNA sekansını tanımlayan heterodimerik kompleksler yapmaktadırlar. TRE ve AP-1 bağlayan saha sekans tanımlaması tavşan ve insan stromelysin ve insan interstisyel kollajenaz geninde saptanmaktadır (Matrisian 1990).

Çeşitli kültürlerde gösterilen kanıtlara göre C-fos ve C-jun metalloproteinaz gen ekspresyonunun önemli regülatörleridir. En çok üzerinde durulan kanıt, antisense RNA kullanılarak ortaya konulandır. Ha-ras, v-mas, forbol ester tümör promoterleri, platelet derive growth faktör gibi onkojenlerle fos proteininin indüksiyonu antisense C-fos RNA'nın ekspresyonu ile bloke edilebilmektedir. Bunun sonucunda, bu vakaların herbirinde kollajenaz ve/veya stromelysin gen ekspresyonunun indüksiyonunun bloke edilmesi, MMP mRNA sentezinin stimülasyonunda C-fos'un gerekliliğini göstermektedir. TNF-a; jun ve kollajenaz gen ekspresyonunun her ikisinin de uzamış aktivasyonunu indükler ve bu kollajenaz aktivasyonuna TRE/AP-1 aracı olur. Tüm bu sonuçlar, kollajenaz ekspresyonunun C-jun ile direkt modülasyonunu düşündürür (Thorgeirsson ve ark 1994).

Metalloproteinaz gen ekspresyonunun indüksiyonu; C-fos, C-jun'un majör rol oynadığı intrasellüler üçüncü mesajcı yolunu kullanır. Kollajenaz gen ekspresyonunun glukokortikoidler ile inhibisyonu, TRE/AP-1 bağlayan bölümde etkisini gösterir ve C-fos ya da C-jun bu etkiye aracılık eder. TGF-b ratlarda transin olarak bilinen stromelysinin gen ekspresyonunu inhibe eder. C-fos TGF-b ile ortaya konan MMP nin bu negatif regülasyonunda da rol alabilir (Thorgeirsson ve ark 1994).

## II. Metalloproteinaz Aktivitesinin Regülasyonu:

MMP, mRNA'sı kodlandıktan sonra translasyon gerçekleşir ve enzim proenzim formunda sekrete olur. Latent formda bulunan MMP, organik civa bileşenleri, jelasyon yapıcı ajanlar ve proteazlar gibi bazı invitro ajanlarla aktive edilebilir ve bu aktivasyon proteolitik sindirimle sınıflandırılabilir. Latent molekül, prodomaini etrafında katlanmıştır ve korunmuş olarak bulunan PRCGVPDV bölgesindeki sistein rezidüleri çinko molekülü ile bir kompleks yapmıştır. MMP aktivatörleri molekülde çinko ile etkileşimi bozarak ve proteolitik reaksiyona eşlik edecek olan çinkoyu serbestleştirerek, MMP latent molekülünde bir konformasyonel değişikliğe yol açarlar. RCGVPDV sekansını içeren aminoterminal prodomaini uzaklaştırılmış aktif MMP proteoliz yeteneğine sahiptir. Latent molekülün aktif enzime konversiyonu MMP aktivitesinin regüle olduğu bir sonraki aşama olan proteinaz kaskadı aktivasyonunu da içerir. Plazminojen aktivatörlerinin aktivasyonu

ile plazminojen prekürsörlerinden üretilen plazmin MMPs'ın endojen aktivatörüdür. Bu kaskat hücre membranında lokalize olmuştur. Plazmin hem prokollajenaz hem de prostromelysini aktif forma çevirir ve aktive stromelysin proteolitik yıkımla interstisyel kollajenazı aktive eder, böylelikle kollajenaz aktivitesinde 5-8 katı kadar bir artış olur. MMP ve plazminojen aktivatörlerinin etkilerinin birlikte düzenlenmesi, sinerjik bir etki ile ekstrasellüler matriksin tamamen parçalanması ile sonuçlanır. Katepsin B, G, elastaz, tripsin benzeri proteazlar, hormonlar, sitokinler, protoonkojenler, steroidler ve büyüme faktörleri aktivitenin regülasyonunda yer alan diğer endojen faktörlerdir. Bu ajanları direkt etkileyen maddeler eklendiğinde, bunlar ECM'yi parçalayan enzim ve inhibitörlerinin miktarlarını düzenleyerek hücre-hücre ve hücre-matriks etkileşimini etkilerler. Bunun yanında bu regülasyonda MMPs inhibitörlerinin rolü de belirtilmelidir. ECM substratları üzerinde MMP'nin aktivitesi enzimlere ve enzim inhibitörleri arasındaki dengeye bağlıdır (Ekmekçi ve ark 1994).

Bazal lamina dekradasyonundan ve artmış vasküler geçirgenlikten sorumlu mekanizmalar bütünüyle anlaşılmiş değildir ancak ekstrasellüler proteolizinde rolü olduğu düşünülmektedir. Beyindeki ekstra sellüler proteolizin ana temsilcileri serin proteazlar, plazminojen aktivatörü (PA), matriks metalloproteinazlar (MMP) ve aktive polimorfonükleer lökositlerden salınan proteazlardır. MMP'lar ekstrasellüler matriksi yeniden şekillendiren çinko-bağlayıcı proteolitik enzimler ailesine aittir. MMP-2v MMP-9 özellikle beyin kan damarlarının çevresinde bulunan bazal laminanın ana bileşenleri olan tip IV kollajen, laminin ve fibronektine saldırır. MMP'lar vasküler bazal laminayı degrade ederler, damarı zayıflatarak sızdırma ve rüptüre olmaya hazır duruma getirirler (Sethi ve ark 2000).

Akut iskemik inmede trombolitik tedavi çalışmalarında semptomatik HD'de rolü olduğu düşünülen faktörler inmenin kardiyo embolik mekanizmalarla olması, geçirilmiş miyokard infarktüsü, inmenin şiddeti, infarkt büyüklüğü, diyabet ve hiperglisemi ve BBTD erken infarkt bulguları olmasıdır. İnme başlangıcından itibaren trombolitik tedavi verilme süresinin uzamasının ilk 6 saatlik çerçevede HD oranını arttırmadığı gösterilmiştir. Strepto kinazla yapılan çalışmalarda doz sabit olduğundan vücut ağırlığı ile HD arasında ilişki olup olmadığına bakılmış ve ilişki olmadığı görülmüştür (Ekmekçi ve ark 1994).

Beyin kan damarlarının membran yapılarına serbest radikal hasarının rtPA'ya bağlı hemorojik dönüşümde rolü olduğuna dair bilgiler bulunmaktadır. İmmünlipozomlar hasarlı

hücre membranlarını hedef alarak hasarlı noktaları yeniden kapatmaktadır. Buradan yola çıkarak spontan hipertansif sıçanlarda orta serebral arterde homolog kan pıhtısı ile oluşturulan embolik fokal iskemi modeli ile yapılan bir deneyde antiaktin-hedefli immünlipozom verilmesinin tPA'ya bağlı kanama volümünü anlamlı derecede azalttığı gösterilmiştir (Evans ve ark 1997).

Özet olarak tromboliz intraarteriyel veya intravenöz olsun önerilen tedavi çerçevesi içerisinde yapıldığı takdirde Hİ görülme oranı oldukça sıktır. Ancak genellikle asemptomatiktir. İİH ise oldukça nadirdir ancak görüldüğü takdirde genellikle klinik kötüleşme ve ölümlerle sonuçlanmaktadır. Bu nedenle trombolitik tedavi verilmeden önce İHH gelişme riski yüksek olan hastaların saptanması için yapılan çalışmaların sonuçları büyük önem taşımaktadır. Bu bağlamda trombolitik tedavi uygulanacak hastalarda MMP-9, TAFI, C-Fn ve PAI-1 düzeylerinin hızlı ölçülebilir hale gelmesi ve hastanın İHH gelişme riskinin belirlenerek tedaviye karar verilmesi komplikasyonları azaltacak gibi görünmektedir (Tanaka ve ark 2000) .

### **3. GEREÇ ve YÖNTEM**

#### **3.1 Çalışmanın Tasarımı ve Evreni**

Çalışmamız prospektif ve gözlemsel tarzda tasarlanmış olup, veri kümesi Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Acil Servisine başvuran toplam 119 hasta ile 20 Aralık 2015- 20 Şubat 2016 tarihleri arasında oluşturulmuştur. Çalışmanın evrenini oluşturan 119 hasta üç gruptan oluşmuş olup 18 yaş üstü, travma hastası olmayan ve çalışmaya katılmayı kabul eden serebral enfarkt ve serebral hemoraji tanısı alan hastaları ve kontrol grubunu içermektedir. Kontrol grubunu, belirtilen yaş aralığında olan, acil servise baş ağrısı ile başvurmuş, ayırıcı tanıda düşünülmesine rağmen serebral enfarkt ve serebral hemoraji tanıları dışlanan hastalar oluşturacaktır.

#### **3.2 Çalışmanın Kısıtları**

Çalışmaya dahil edilecek hastalar 18 yaş üzeri, non-travmatik semptomlar ile acil servise başvuran ve çalışmaya katılmayı kabul eden serebral enfarkt ve serebral hemoraji tanısı alan hastalardır. 18 yaş altı, travma kaynaklı semptomlar ile acil servise başvuran, KBY tanısı alan ve gebe olan ile çalışmaya katılım için onam vermeyenler çalışmaya dahil edilmemişlerdir.

#### **3.3 Verilerin Toplanması**

Çalışmaya alınmaya karar verilen hastaların demografik özellikleri, laboratuvar tetkikleri sonuçları ve MRI/BT radyolojik görüntüleme sonuçları değerlendirilmiştir. Demografik özellikler olarak yaş ve cinsiyet alınmış, tanı bilgisi olarak semptom başlama saati, kan alınma saati, hastaneye başvuru saati ve MMP2 ilk kan alımı ile 3 saat sonra alım sonuçları veri kümesine alınmıştır. Radyolojik sonuçlar, hastanın son durumu, özgeçmişindeki hastalıklar: DM, HT, SVO, MI, DVT ve AF bilgileri alınmıştır. Ayrıca semptom bilgileri, motor semptomlar, konuşma bozukluğu, vizüel semptomlar, vestibüler semptomlar, davranışsal semptomlar ile GKS skor değerleri de etkileri araştırılmak üzere sorgulanmıştır. Semptom başlama süresi ile kan alınma süresi arasında geçen zaman sınıflandırılmış ve 3 saat, 3-6 saat arası, 6-24 saat arası ve 24 saatten fazla olmak üzere 4

grupta değerlendirilmiştir. Bunun yanı sıra hastaneye başvuru yaptığı saat ile kan alınma saati arasındaki süre de yarım saatten az, yarım ile bir saat arası ve bir saat üzeri şeklinde üç grupta toplanmıştır. Hastanede ve yoğunbakımda yatış süreleri de gün cinsinden analize dahil edilmiştir.

### 3.4 İstatistiksel Analiz

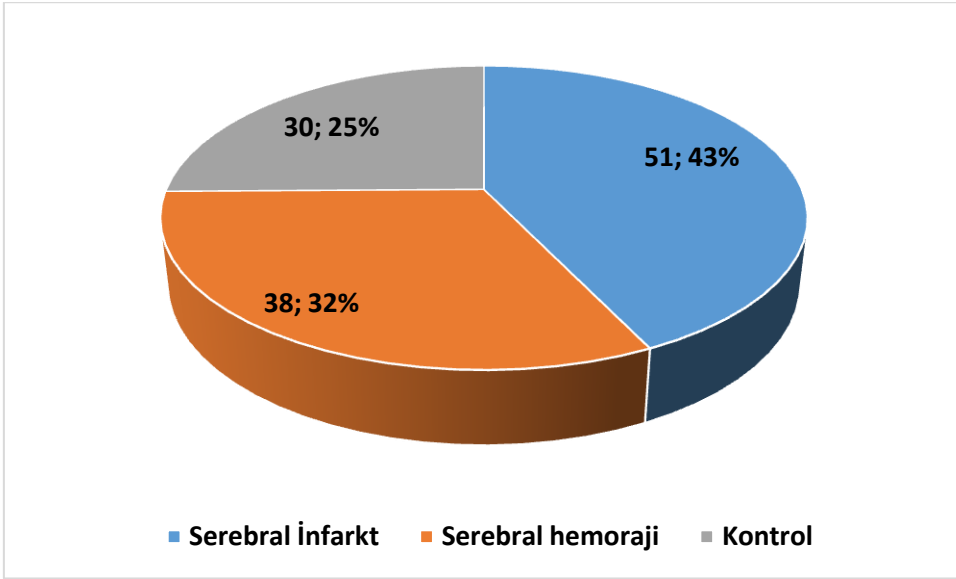
Çalışma için toplanan bilgiler MS Office Excel programına girilerek veri kümesi oluşturulmuş ve analize hazır hale getirilmiştir. Analizlerin tamamı SPSS 20.0 (Property of IBM Corp., 2011) paket programı kullanılarak yapıldı. Tüm değişkenler için tanımlayıcı ölçüler hesaplandı. Nitel değişkenler frekans ve yüzde oranı şeklinde, oransal ölçekli değişkenler ise ortalama±SS (medyan, min, maks) şeklinde tablolar kullanılarak sunuldu. Sürekli sayısal değişkenlere ait normallik testi Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk analizleri ile yapıldı. Oransal ölçekli değişkenlerin hiçbirisinin normal dağılıma uymadığı görüldü ( $p<0,05$ ). Bu nedenle grup karşılaştırmaları için parametrik olmayan test yöntemlerinin kullanılmasına karar verildi. Bağımsız iki grup karşılaştırması için Mann-Whitney U testi, çoklu grupların karşılaştırması için Kruskal-Wallis analizi kullanıldı. Çoklu grup karşılaştırmalarında anlamlı bulunan sonuçlar için ikili karşılaştırma (post-hoc) testleri yapıldı. Niteliksel değişkenler arasındaki ilişkinin tespit edilmesi için Monte Carlo düzeltilmeli ki-kare analizi, oransal ölçekli değişkenler arasındaki ilişkinin tespit edilmesi için Spearman's Rho korelasyon analizi kullanıldı. Çoklu gruplardaki anlamlı ikili karşılaştırmaları göstermek üzere tablolarda üstel küçük harfler kullanıldı. MMP2 ilk ölçüm ve 3.saat sonrası ölçüm değerleri için ROC analizi uygulandı. Ancak anlamlı sonuç elde edilmediği için ayırıcı tanı bilgileri için epidemiyolojik hesaplamalar yapılmadı. Anlamlı bulunan sonuçlar ilgili grafikler ile görselleştirildi. Analizlerin tamamında tip-I hata düzeyi %5 kabul edilerek  $p<0,05$  değeri anlamlı kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

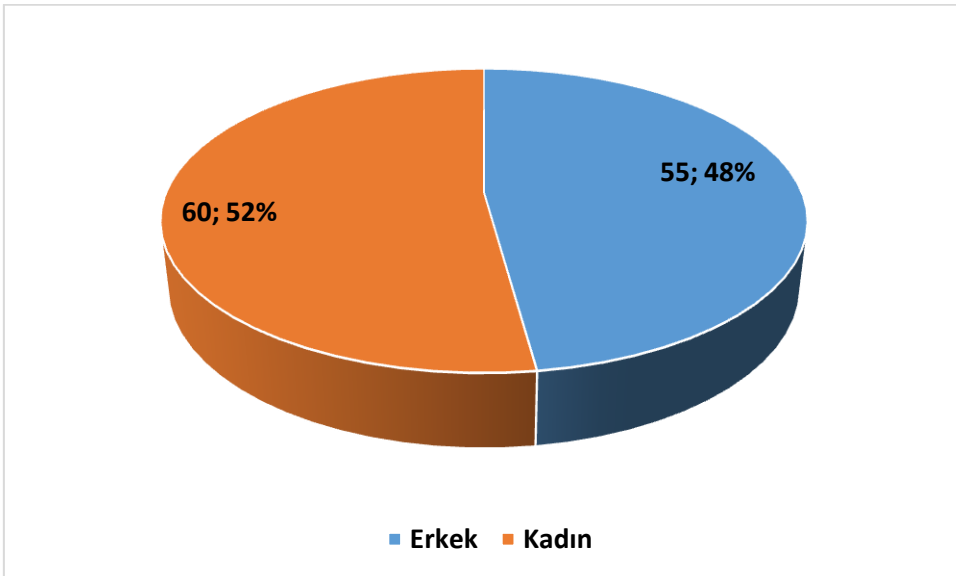
Çalışmaya üç grup hasta alındı. En yüksek oranda serebral enfark vakası vardı (%42,9; n=51). Serebral hemoraji hastası ise 38 kişiydi (%31,9). Kontrol grubu olarak 30 (%25,2) kişi belirlendi (Şekil 4.1). Vakaların %47,8'i (n=55) erkek ve %52,2'si (n=60) kadındı (Şekil 4.2). Radyolojik görüntüleme olarak 60 hastada (%52,2) yalnızca BT, 55 hastada (%47,8) ise hem BT hem de MR istemi yapıldı (Şekil 4.3). Semptomun başlama anı ile hastadan kan alınma saati arasındaki süre saat cinsinden hesaplandı. 3 saatten az, 3-6 saat arası, 6-24 saat ve 24 saatten fazla sınıflamaları yapıldı. Buna göre, 3 saatten az süre içerisinde kan alımı yapılan hasta oranı yüksekti (%33,6; n=40). Sonra sırasıyla %23,5 (n=28) oranında 3-6 saat arası, %18,5 oranında (n=22) 6-24 saat arası ve %24,4 oranında (n=29) ise 24 saatten fazla süre içerisinde kan alımı yapıldı (Şekil 4.4). Hastaneye başvuru saati ile kan alınma saati arasındaki süre de belirlendi ve gruplandırıldı. Yarım saatten daha az süre geçen hasta oranı %33,6 (n=40) idi. Birbirine yakın oranda ½-1 saat arası süre geçen hasta sayısı 36 (%30,3) ve bir saatten fazla süre geçen hasta sayısı 43 idi (%36,1). Çalışmaya alınan hastaların beş tanesi ile ilgili vakanın sonucu hakkında bilgi alınamadı. En yüksek oranda (%68,4; n=78) taburcu sonucu vardı. Hastaların %15,8'i (n=18) ex oldu. Buna eşit oranda hasta ise dış merkeze sevk edildi.

Çalışmaya alınan toplam vaka içerisinde %60,7 oranında (n=84) hastada motor semptomlar vardı. Motor semptomlar içerisinde en yüksek oran, hemipareziye (%50,6; n=45) aitti. Genel Semptomlar içinde baş ağrısı en yüksek orandaydı (%34,5; n=41). Bilinç değişikliği bulgusuna 15 hastada (%12,6) ve bir hastada ise bulantı-kusma bulgusuna rastlandı (Şekil 4.5). Birbirine eşit oranlarda paraparezi, disfaji ve ataksi (%3,4; n=3) görüldü. Hastaların yarıdan azında (%31,5) konuşma bozukluğu vardı. Konuşma bozukluğu semptomları olarak disfazi (%23,6; n=21) ve disartri (%7,9; n=7) görüldü. Vizüel semptom olarak yalnızca bir hastada diplopi vardı. Vestibüler semptom %10,1 (n=9) oranında hastada görüldü. Davranışsal semptom ise yalnızca tek hastada amnezi olarak görüldü. Hastaların genelinde yaş medyanı yüksek sayılırdı. Yaş medyanı 65, yaş ortalaması ise 62,8 yıl olarak hesaplandı. Serebral enfarkt ve serebral hemoraji hastalarında hastane yatış süresi medyanı 13 gün, yoğun bakım yatış süre medyan değeri ise 7 gün olarak hesaplandı. GKS ortalaması hastaların geneli için  $13,22 \pm 3,12$  idi. MMP2 için ilk kan alınımında ölçülen ortalama  $30,97 \pm 8,79$  olurken vakalar için 3. saat sonunda alınan kan örneği için bu değer  $31,00 \pm 6,25$  olarak hesaplandı.

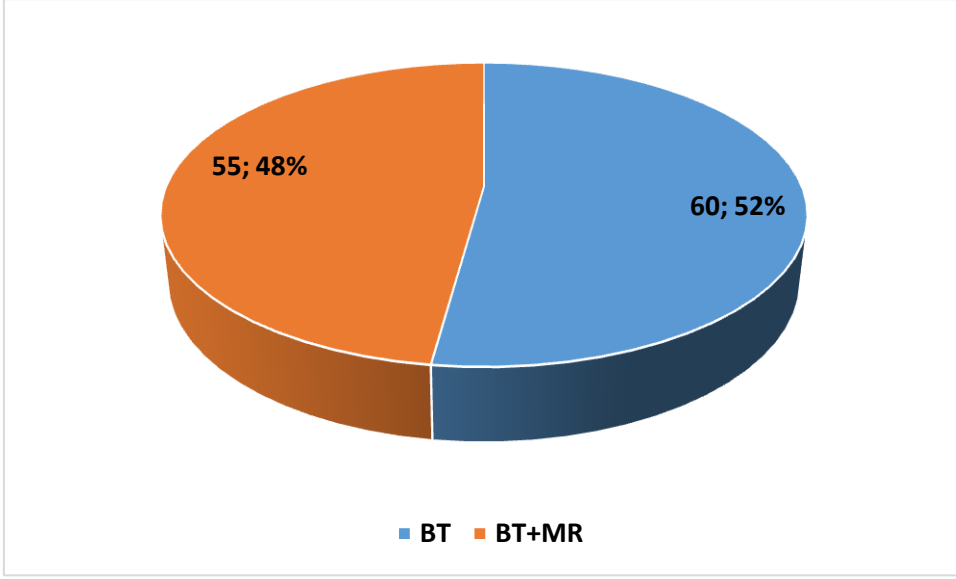
Hastaların komorbiditeleri de sorgulandı. Altı farklı ek hastalık ile ilgili bilgi alındı. Buna göre 18 hastanın (%20,2) DM'si vardı. HT oranı daha yüksekti (%39,5; n=47). SVO bilgisi alınan hasta sayısı 20 (%16,8) ve MI öyküsü olan hasta sayısı 8 idi (%6,7). AF öyküsü olan 10 (%8,4) hasta varken DVT öyküsü olan yalnızca tek bir hasta vardı. Komorbidite sayılarına göre gruplama yapıldığında %26,1 oranında (n=31) tek ek hastalık, %27,7 (n=33) oranında ise birden fazla ek hastalığı olan vaka vardı. Bu hastaların geçmişlerinde 26 iki hastalık, 7 tanesinde ise üç hastalık görüldü. Çalışmaya alınan 55 vakanın (%46,2) ise komorbiditesi yoktu.



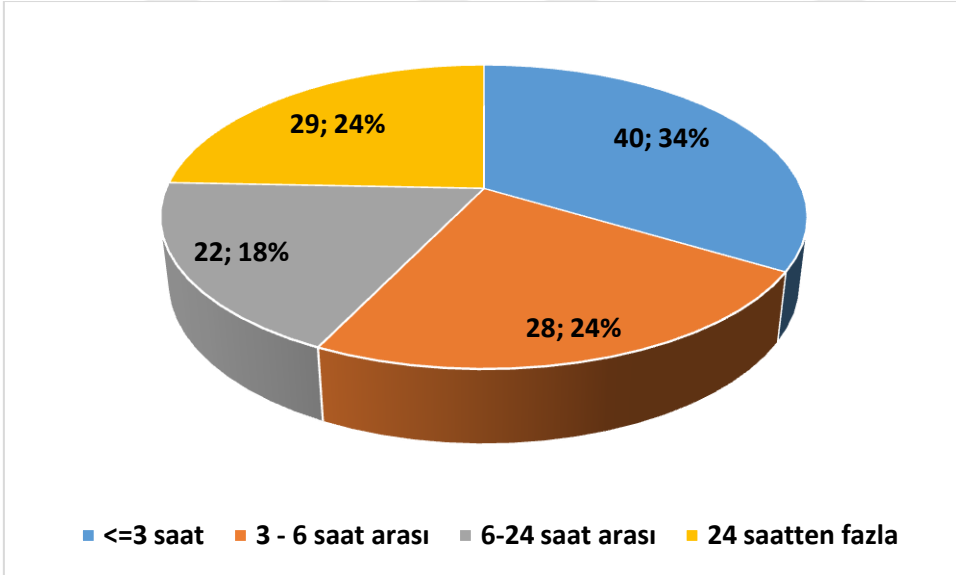
Şekil 4.1 Çalışmaya alınan hastaların tanı oranları



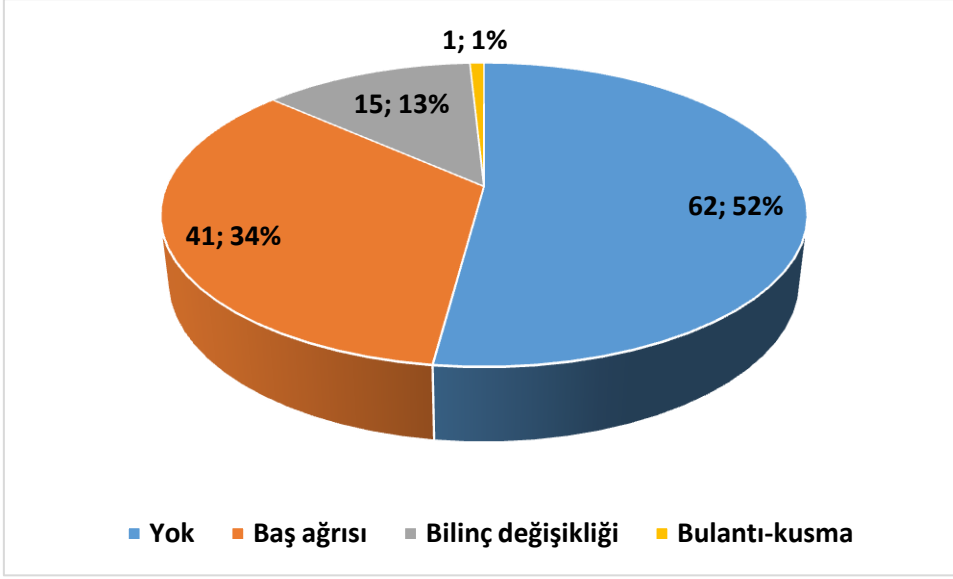
Şekil 4.2 Hastaların cinsiyet oranları



Şekil 4.3 Hastaların radyolojik görüntüleme sonuçları



Şekil 4.4 Semptom başlama ve kan alınm arasında geçen süre grupları

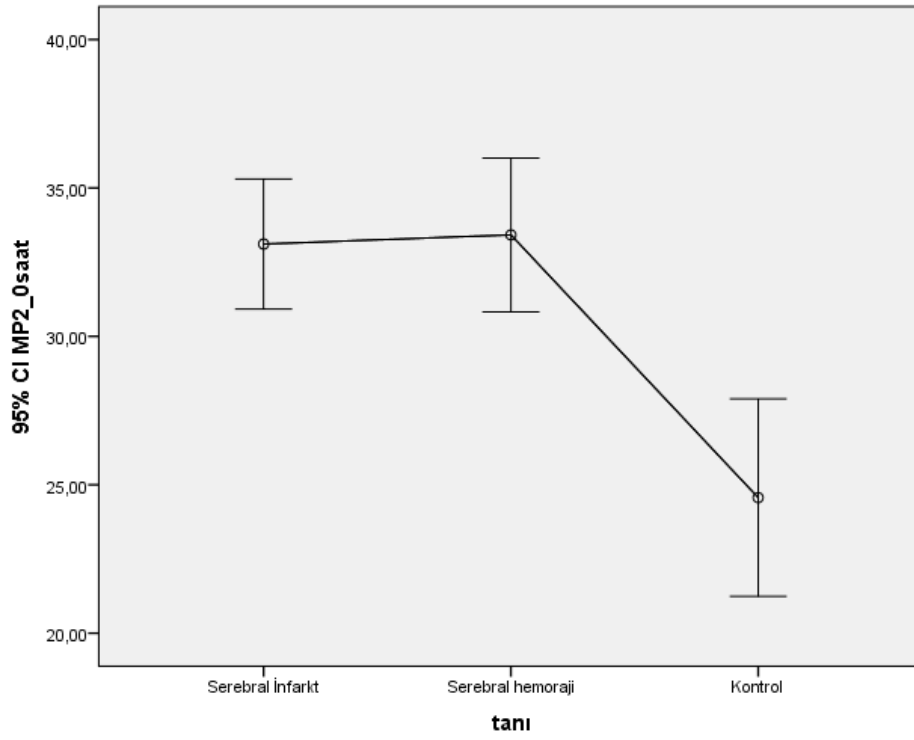


Şekil 4.5 Hastaların semptom oranları

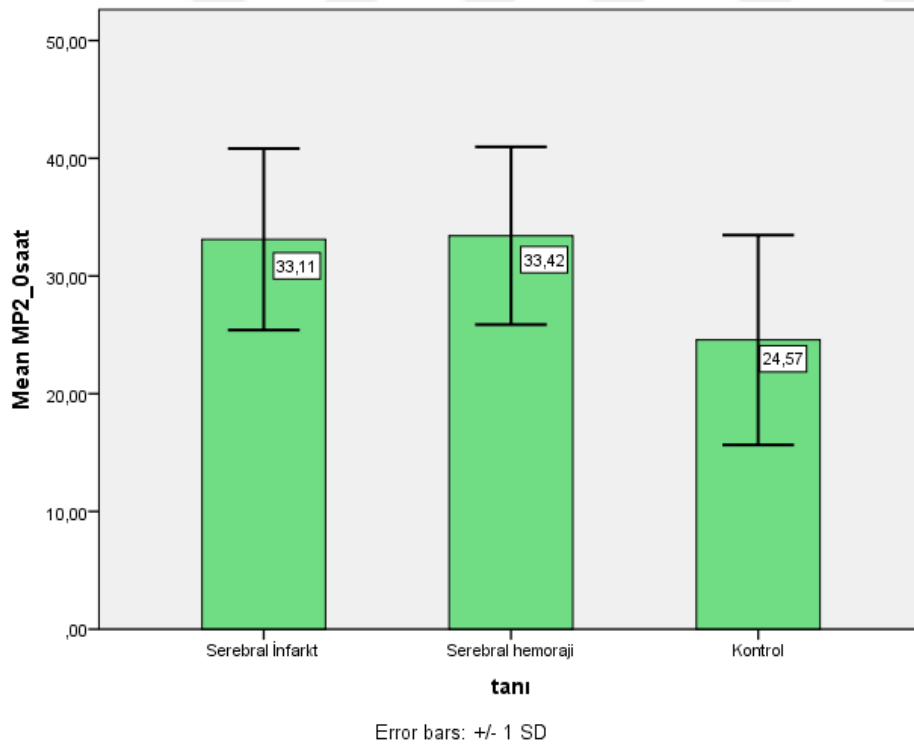
Yaş değişkeninin hastalık grupları arasında önemli düzeyde farklı olduğu görüldü ( $p<0,001$ ). Serebral enfark hastalarında yaş medyanı yüksek ve 73 idi. Hemoraji grubunda ise 69 'a geriledi. Kontrol grubunda yaş medyanı 39, en düşük yaş 18 ve en yaşlı kontrol hasta 76 yaşında idi. Hastane yatış süresi arasında fark bulunmadı. GKS ortalamaları arasında önemli düzeyde fark vardı ( $p<0,001$ ). MMP2 ilk ölçüm değerleri enfark ve hemoraji grupları arasında farklı değildi. Ancak her iki grup kontrol grubu ile önemli düzeyde farklıydı ( $p<0,001$ ). Her iki hastalık grubunda ölçüm ortalaması yaklaşık 33 ng/mL olurken kontrol grubunda yaklaşık 25 ng/mL idi (Şekil 4.6 ve 4.7). MMP2 ikinci ölçüm ortalamaları arasında fark bulunmadı. (Şekil 4.8). Hasta gruplarının isimsel ölçekli değişkenler üzerindeki dağılımları ve frekansları incelendiğinde klinik sonucun taburcu veya hastanın exitus olmasının farklı ( $p<0,001$ ) olduğu anlaşıldı. Hastaların komorbidite durumu gruplar üzerinde etkiliydi ( $p<0,001$ ). Ek hastalığın olmaması ve tek komorbidite olması anlamlı farklılık oluşturmazken çoklu ek hastalık varlığı serebral enfark hastalarında oransal olarak daha yüksekti (%47). Semptom durumları gruplar arasında farklılık gösterdi ( $p<0,001$ ). Motor semptomların görülmesi gruplar arasında anlamlı farklılık oluşturdu ( $p=0,012$ ). Paraparezi, disfaji ve ataksi gruplara arasında farklı oranlarda görülmezken yalnızca hemiparezi anlamlılığı oluşturdu. Serebral enfark grubunda %60 dolayında görülürken hemoraji hastalarında %36 oranında motor semptoma rastlandı. Konuşma bozukluğu yalnızca disfaji şeklinde enfark grubunda daha yüksek oranda görüldü ( $p=0,012$ ) (Tablo 4.1).

Tablo 4.1 Hastaların tanılarına göre demografik ve klinik özellikleri

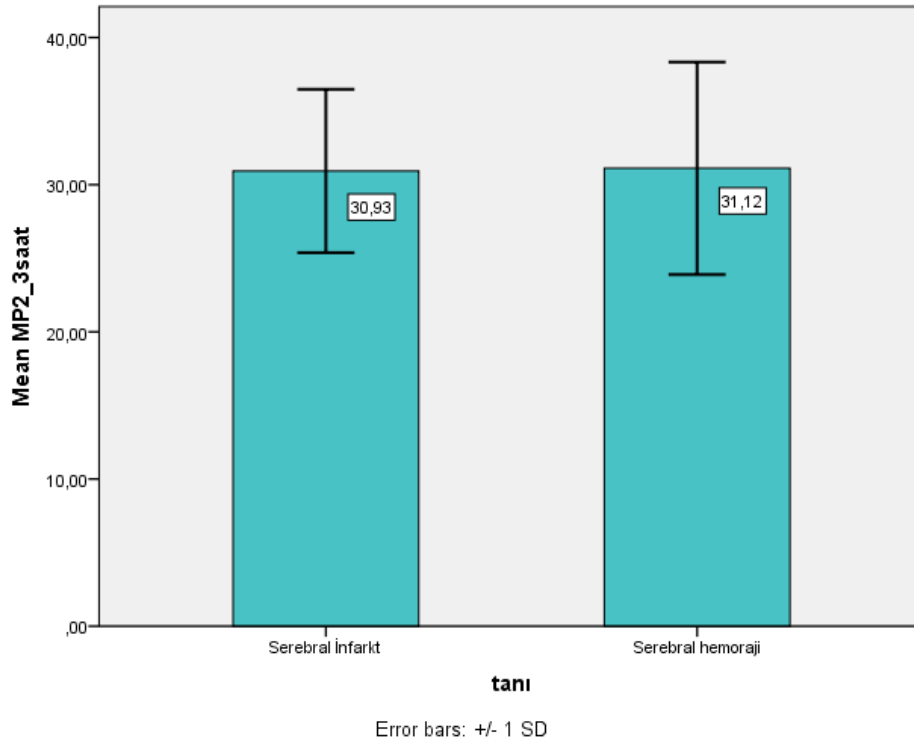
Tanı		Serebral	Serebral	Kontrol	<i>p</i>
		Enfarkt (n=50)	Hemoraji (n=35)	(n=30)	
		Ortalama±SS (Medyan, min, maks)			
Yaş	<i>Yıl</i>	73; 39; 91 <sup>a</sup>	69; 41; 91 <sup>b</sup>	39; 18; 76 <sup>c</sup>	<0,001*
Hastane yatış süresi	<i>Gün</i>	13; 3; 89	12; 2; 120	N/A	0,676
Yoğun bakım yatış süresi	<i>Gün</i>	6; 1; 25	7; 2; 120	N/A	0,200
GKS		13,60±1,22	11,14±3,25	15,00±0,0	<0,001*
MMP2 ilk ölçüm	<i>ng/mL</i>	33,11±7,70 <sup>a</sup>	33,41±7,54 <sup>a</sup>	24,56±8,91 <sup>b</sup>	<0,001*
MMP2 ikinci ölçüm	<i>ng/mL</i>	30,92±5,55	31,11±7,22	N/A	0,298
		N (%)			
Klinik sonuç	<i>Taburcu</i>	32 (65,3)	16 (45,7)	30 (100)	<b>0,001*</b>
	<i>Exitus</i>	4 (8,2) <sup>a</sup>	14 (40) <sup>b</sup>	0 (0)	
	<i>Sevk</i>	13 (26,5)	5 (14,3)	0 (0)	
Komorbidite	<i>Yok</i>	11 (21,6)	14 (36,8)	30 (100)	<0,001*
	<i>Tek</i>	16 (31,4)	15 (39,5)	0 (0)	
	<i>Multiple</i>	24 (47,1) <sup>a</sup>	9 (23,7) <sup>b</sup>	0 (0)	
Semptom	<i>Yok</i>	45 (88,2) <sup>a</sup>	17 (44,7) <sup>b</sup>	0 (0)	<0,001*
	<i>Baş ağrısı</i>	1 (2) <sup>a</sup>	10 (26,3) <sup>b</sup>	30 (100)	
	<i>Bilinç değişikliği</i>	4 (7,8) <sup>a</sup>	11 (28,9) <sup>b</sup>	0 (0)	
	<i>Bulantı-kusma</i>	1 (2)	0 (0)	0 (0)	
Motor semptomlar	<i>Yok</i>	13 (25,5)	22 (57,9)	N/A	<b>0,012*</b>
	<i>Hemiparezi</i>	31 (60,8) <sup>a</sup>	14 (36,8) <sup>b</sup>	N/A	
	<i>Paraparezi</i>	2 (3,9)	1 (2,6)	N/A	
	<i>Disfaji</i>	3 (5,9)	0 (0)	N/A	
	<i>Ataksi</i>	2 (3,9)	1 (2,6)	N/A	
Konuşma bozukluğu	<i>Yok</i>	28 (54,9)	33 (86,8)	N/A	<b>0,012*</b>
	<i>Disfazi</i>	17 (33,3) <sup>a</sup>	4 (10,5) <sup>b</sup>	N/A	
	<i>Disartri</i>	6 (11,8)	1 (2,6)	N/A	



Şekil 4.6 Hastaların tanılara göre MMP2 (ilk ölçüm) ortalama±SS grafiği



Şekil 4.7 Hastaların tanılara göre MMP2 (ilk ölçüm) sütun grafiği

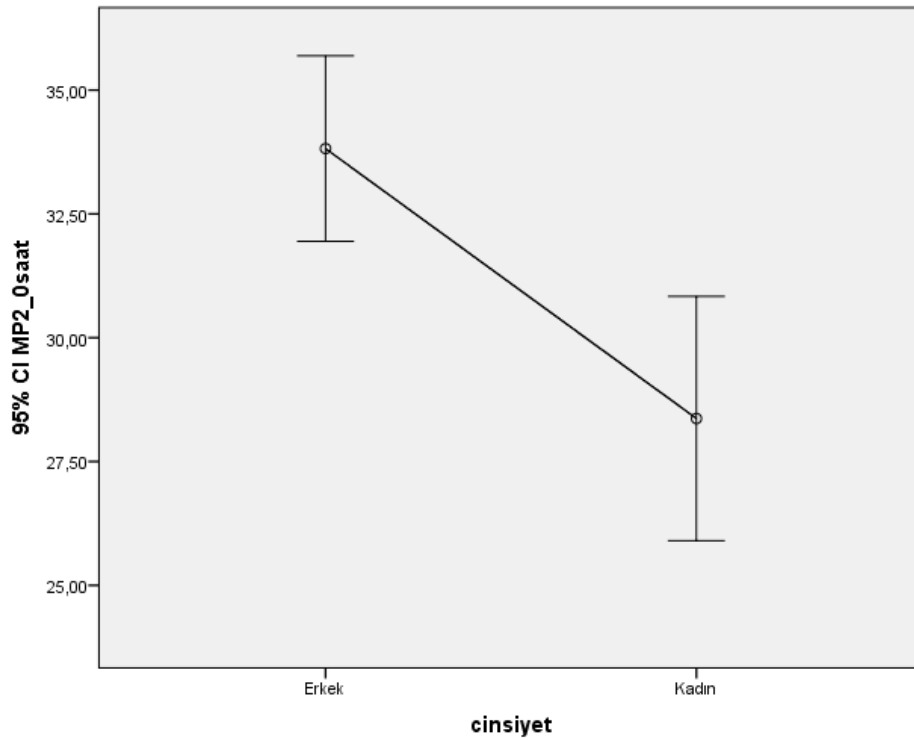


Şekil 4.8 Hastaların tanılara göre MMP2 (ikinci ölçüm) sütun grafiği

Cinsiyet ayrımında hastaların yatış süreleri ile ölçüm değerleri karşılaştırıldı. Kontrol grubunda kadın cinsiyetin fazla olması ve karşılaştırmaları etkilememesi için kontrol grubu dışlanarak tablo oluşturuldu. Erkek ve kadın hastalarda yaş medyanları farketmezken hastane yatış süresi medyanlarının farklı olduğu anlaşıldı ( $p=0,029$ ). Bir önceki karşılaştırma analizinde olduğu gibi cinsiyetler arasında da MMP2 birinci ölçüm değerleri önemli düzeyde farklıydı ( $p=0,001$ ). Erkek vakalarda ortalama yaklaşık 33 ng/mL bulunurken kadınlarda yaklaşık 28 ng/mL olarak hesaplandı (Şekil 4.9) (Tablo 4.2).

Tablo 4.2 Hastaların cinsiyet ayrımında ölçüm değerleri

Cinsiyet		Erkek	Kadın	p
		(n=51)	(n=34)	
		Ortalama±SS (Medyan, min, maks)		
Yaş	Yıl	69; 31; 91	76; 18; 91	0,577
Hastane yatış süresi	Gün	11; 2; 31	18; 4; 120	<b>0,029*</b>
Yoğun bakım yatış süresi	Gün	6,5; 1; 30	7; 2; 120	0,462
GKS		12,71±2,21	13,68±1,30	0,102
MMP2 ilk ölçüm	ng/mL	33,81±6,92	28,36±9,54	<b>0,001*</b>
MMP2 ikinci ölçüm	ng/mL	30,59±6,06	31,61±6,57	0,346

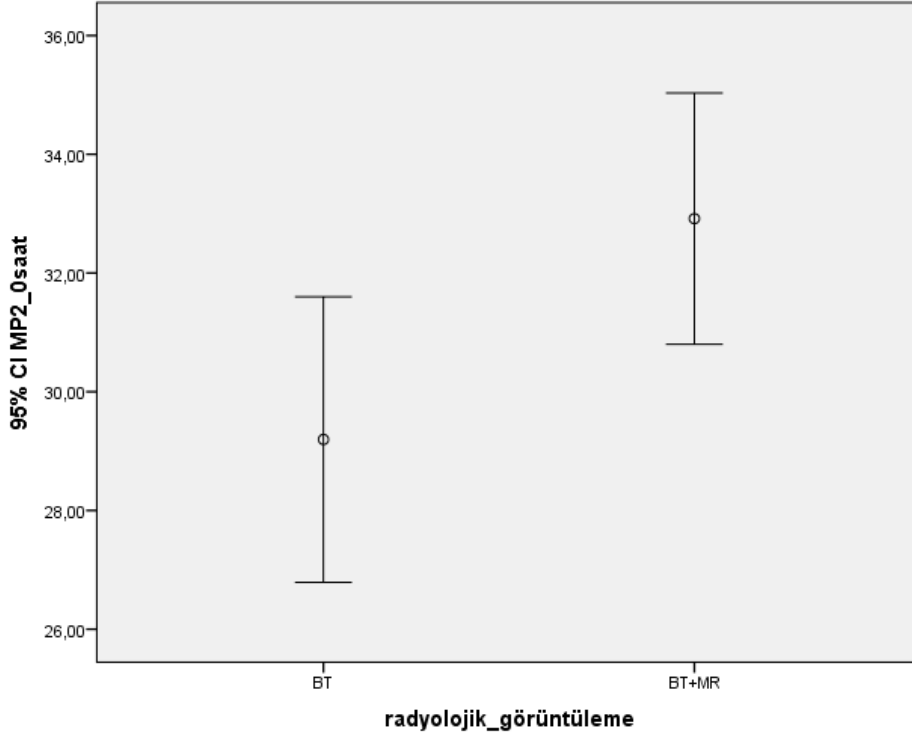


Şekil 4.9 Cinsiyet ayrımında MMP2 (ilk ölçüm) ortalamaları

Hastaların tamamından radyolojik görüntüleme olarak BT istemi yapıldı. Ancak 55 hasta için ayrıca MRI tetkiki de değerlendirildi (Tablo 4.3). Tablo oluşturulurken kontrol grubu dışarıda tutularak değerler incelendi. Her iki görüntüleme sonuçları değerlendirilen vakaların yaş ortancaları daha yüksekti (73). Ancak yalnızca BT değerlendirilmesi yapılan vakaların yaş medyanı ise 70 idi ( $p<0,001$ ). MMP2 ölçüm değerleri de iki grup hasta arasında önemli düzeyde farklı bulundu ( $p=0,030$ ). Yalnızca BT değerlendirilmesi istenen vakalarda ortalama 29 ng/mL iken BT+MRI değerlendirmesi yapılan hasta grubunda yaklaşık 32 ng/mL idi (Şekil 4.10). Daha sonra yapılan MMP2 ölçüm ortalamaları arasında anlamlı fark tespit edilmedi ( $p=0,154$ ).

Tablo 4.3 Hastaların radyolojik görüntüleme tiplerine göre ölçüm değerleri

Radyolojik Görüntüleme		BT (n=30)	BT+MRI (n=55)	<i>p</i>
		Ortalama±SS (Medyan, min, maks)		
Yaş	<i>Yıl</i>	70; 41; 91	73; 39; 91	<b>&lt;0,001*</b>
Hastane yatış süresi	<i>Gün</i>	13; 2; 51	13; 3; 120	0,769
Yoğun bakım yatış süresi	<i>Gün</i>	7; 2; 51	7; 1; 120	0,430
GKS		10,87±3,75	13,53±1,23	0,645
MMP2 ilk ölçüm	<i>ng/mL</i>	29,19±9,30	32,91±7,82	<b>0,030*</b>
MMP2 ikinci ölçüm	<i>ng/mL</i>	31,64±7,09	30,65±5,78	0,154

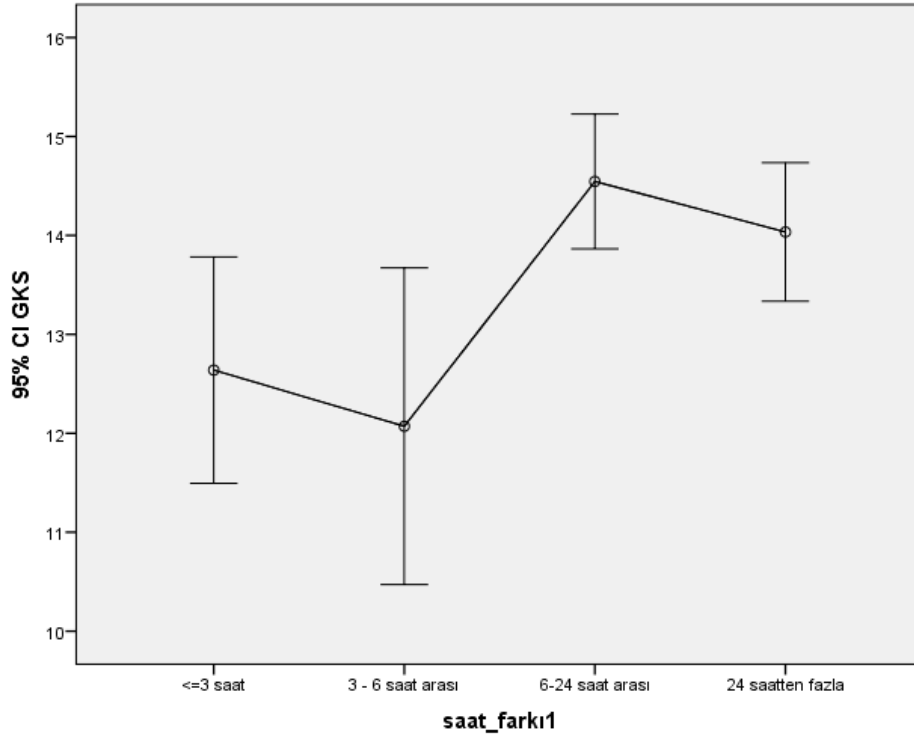


Şekil 4.10 Radyolojik görüntüleme sonuçlarına göre MMP2 (ilk ölçüm) ortalamaları

Acil birimine gelen enfark ve hemoraji vakalarının semptomun başladığı saat ile ölçüm için kan alınan saat arasındaki süre hesaplanarak dört farklı grupta sınıflandırıldı. Süre gruplarının yatış süreleri ve MMP2 ölçüm değerleri üzerinde etkisi bulunmadı. Yalnızca GKS skorları arasında anlamlı fark tespit edildi ( $p=0,010$ ). Geçen sürenin 6 saatten fazla olduğu gruplardaki vakaların skor ortalaması yaklaşık 14 iken 6 saatten daha az süre geçen vakaların ortalaması yaklaşık 12 idi (Şekil 4.11). Tablo 4.4'te görüldüğü gibi MMP2 birinci ölçüm değerlerinin en yüksek olduğu grup 3-6 saatlik süreye ait olan sınıfa aitti. Sözü edilen sınıfın ortalama değeri ile 6-24 saatlik sürenin ortalama değerleri birbirine çok yakındı. Ancak 3 saatten az süreye ait olan ve 24 saatten fazla süreye ait olan sınıfların değerleri daha düşüktü. MMP2 ikinci ölçüm değerleri ise tam tersi durum gösterdi ve en düşük ortalama 3-6 saatlik süreye ait olan gruptaki vakalarda görüldü.

Tablo 4.4 Hastaların semptom başlama ve kan alım zamanı arasındaki süreye göre ölçüm değerleri

Semptom-Kan alma Süresi		3 saatten az	3-6 saat	6-24 saat	24 saatten fazla	<i>p</i>
		(n=36)	arası (n=28)	arası (n=22)	(n=29)	
		Ortalama±SS (Medyan, min, maks)				
Yaş	<i>Yıl</i>	66; 18; 91	65; 27; 91	72; 29; 89	61; 20; 88	0,398
Hastane yatış süresi	<i>Gün</i>	11; 2; 120	16; 3; 89	13; 6; 35	10; 3; 25	0,910
Yoğun bakım yatış süresi	<i>Gün</i>	6; 1; 120	9; 2; 51	5; 2; 25	8; 2; 25	0,586
GKS		12,64±1,38	12,07±2,12	14,55±0,33	14,03±0,84	<b>0,010*</b>
MMP2 ilk ölçüm	<i>ng/mL</i>	28,46±10,86	33,35±6,17	32,39±8,20	30,72±8,04	0,349
MMP2 ikinci ölçüm	<i>ng/mL</i>	31,97±7,70	29,43±6,33	31,69±4,13	30,91±5,99	0,220



Şekil 4.11 Semptom ve kan alımı arası süre gruplarına göre GKS ortalamaları

Çalışma için belirlenen hastaların klinik sonuçları üç grupta toplandı. Hastaların büyük çoğunluğu taburcu oldu. Ex olan ve başka bir merkeze sevk edilen hastaların oranı birbirine eşitti (%15). Gruplar arasında hastaların yaş medyanları farklı bulundu ( $p=0,007$ ). Ex olan ve sevk edilen vakaların yaş medyanları eşit ve 71 yıl iken taburcu olan hastalar daha gençti ve yaş medyanı 61 olarak hesaplandı. Hastane yatış süresi açısından da taburcu ve ex olan hasta grupları arasında fark vardı ( $p=0,043$ ). Taburcu olanların yatış süresi 14 gün iken ex olanlar 7,5 gün hastane yatışı yaptılar. Ex hastaların yoğun bakım yatış süreleri daha fazlaydı ancak aradaki fark anlamlı bulunmadı. GKS skorları gruplar arasında farklı bulundu ( $p<0,001$ ). Taburcu olanlarda ortalama  $13,87\pm 2,66$  iken ex olanlarda bu değer  $9,78\pm 3,94$ 'e kadar geriledi. MMP2 ilk ve ikinci ölçüm ortalamaları arasında anlamlı fark tespit edilmedi. MMP2 ilk ölçümde en yüksek ortalama ex olan hastalarda görüldü ( $33,06\pm 8,74$  ng/mL), buna karşın en düşük ortalama taburcu gruptaydı. MMP2 ikinci ölçümlerde ise tam tersi bir durum belirdi. En yüksek ortalama taburcu grupta gerçekleşirken en düşük ortalama ex hastalarda görüldü (Tablo 4.5).

Tablo 4.5 Hastaların klinik sonuçlarına göre ölçüm değerleri

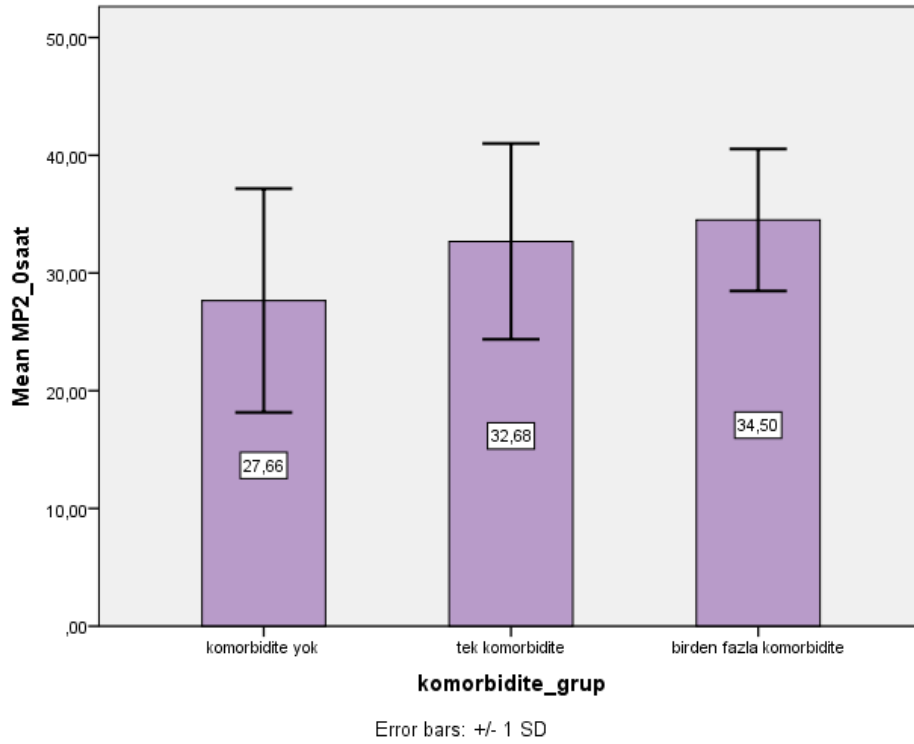
Klinik sonuç		Taburcu	Exitus	Dış	<i>p</i>
		(n=78)	(n=18)	merkeze sevk (n=18)	
		Ortalama±SS (Medyan, min, maks)			
Yaş	<i>Yıl</i>	61; 18; 91	71; 50; 87	71; 50; 91	<b>0,007*</b>
Hastane yatış süresi	<i>Gün</i>	14; 3; 120	7,5; 2; 51	N/A	<b>0,043*</b>
Yoğun bakım yatış süresi	<i>Gün</i>	5,5; 1; 120	7,5; 2; 51	N/A	0,236
GKS		13,87±1,26	9,78±3,94	13,72±1,13	<b>&lt;0,001*</b>
MMP2 ilk ölçüm	<i>ng/mL</i>	29,92±9,15	33,06±8,74	32,58±6,09	0,290
MMP2 ikinci ölçüm	<i>ng/mL</i>	31,79±5,20	28,97±9,21	30,26±4,30	0,392

Hastaların komorbidite durumları üç grupta toplandı: ek hastalığı olmayanlar, yalnızca bir tane ek hastalığı olanlar ve birden fazla ek hastalığı olanlar şeklinde. Bir ve birden fazla ek hastalığı olanlar birbirine oran olarak yakındı. Ek hastalığı olmayanlar daha fazlaydı. Ek hastalığı olanların yaş medyanı olmayanlara göre daha fazla olup 70'den fazla idi. Ek hastalığı olmayanların yaş medyanı ise 54 idi ve aradaki fark anlamlı bulundu

( $p < 0,001$ ). Hastane yatış ve yoğun bakım yatış süreleri gruplar arasında farklı değildi. Tek hastalığı olanların yatış süresi en fazlaydı (15 gün). Yoğun bakımda yatış süresi olarak ta tek hastalığı olanlarda daha yüksekti. GKS skoru gruplar arasında anlamlı düzeyde farklılık gösterdi ( $p = 0,001$ ). Ek hastalığı olmayanlarda skor  $13,90 \pm 3,00$  iken bir ek hastalığı olanlarda  $12,55 \pm 3,62$ , birden çok ek hastalığı olanlarda  $12,79 \pm 2,64$  puan bulundu. MMP2 ilk ölçümler ek hastalık grupları arasında farklı hesaplandı ( $p = 0,003$ ). Ek hastalık arttıkça MMP2 değeri de artıyordu (Şekil 4.12). Ek hastalığın olmadığı hastalarda  $27,65 \pm 9,50$  ng/mL ortalama düzeyine sahipken bir tane ek hastalığı olanlarda  $32,67 \pm 8,31$ , birden çok ek hastalığı olanlarda ise  $34,50 \pm 6,02$  ng/mL olarak bulundu. MMP2 ikinci ölçüm değerleri ise gruplar arasında farklı değildi. Ancak ek hastalığı olmayan grupta  $29,63 \pm 6,78$  ng/mL düzeyinde ölçülürken diğer gruplarda yaklaşık 2 ng/mL daha düşük ölçüldü (Tablo 4.6).

Tablo 4.6 Hastaların ek hastalık sayılarına göre ölçüm değerleri

Komorbidite		Komorbidite yok (n=51)	Tek komorbidite (n=31)	Birden fazla komorbidite (n=33)	<i>p</i>
		Ortalama±SS (Medyan, min, maks)			
Yaş	<i>Yıl</i>	54; 18; 87	71; 39; 91	75; 50; 91	<0,001*
Hastane yatış süresi	<i>Gün</i>	10; 2; 42	15; 3; 120	12; 4; 51	0,283
Yoğun bakım yatış süresi	<i>Gün</i>	5; 2; 29	10; 2; 120	7; 1; 51	0,349
GKS		13,90±1,05	12,55±2,22	12,79±2,04	0,001*
MMP2 ilk ölçüm	<i>ng/mL</i>	27,65±9,50 <sup>a</sup>	32,67±8,31 <sup>b</sup>	34,50±6,02 <sup>b</sup>	0,003*
MMP2 ikinci ölçüm	<i>ng/mL</i>	29,63±6,78	30,51±6,87	32,33±5,12	0,314



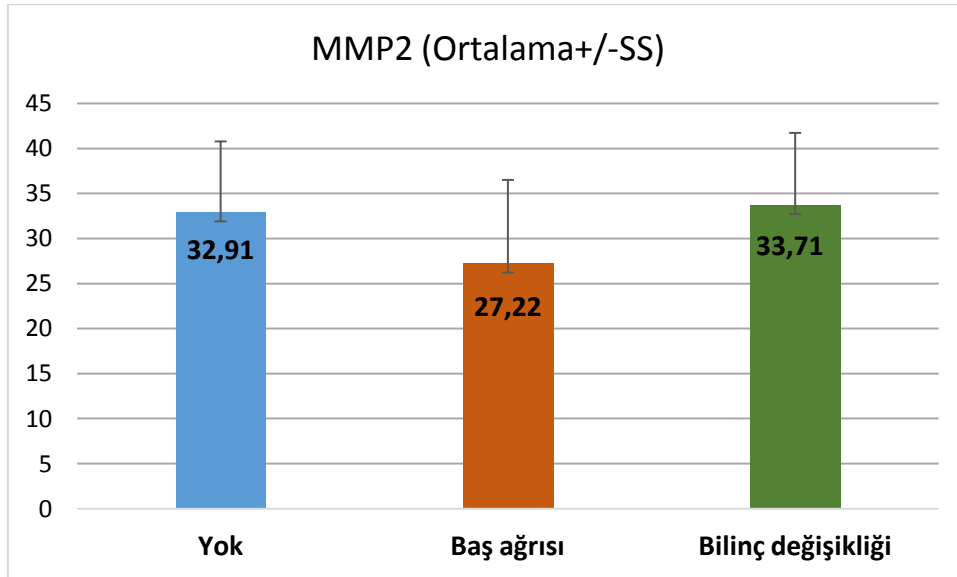
Şekil 4.12 Ek hastalık sayılarına göre MMP2 (ilk ölçüm) değerleri

Semptomlar baş ağrısı ve bilinç değişikliği şeklinde iki grupta incelendi. Yalnızca bir hastada bulantı-kusma görüldüğünden karşılaştırmaya dahil edilmedi. Ayrıca kontrol grubuna ait vakalarda baş ağrısı sıklıkla görüldüğünden kontrol grubu dışlanarak tablo oluşturuldu. 58 vakada herhangi bir semptom görülmeydi. Baş ağrısı görülen hasta sayısı bilinç değişikliği olan hastalardan daha azdı. Yaş medyanları gruplar arasında önemli düzeyde farklıydı ( $p < 0,001$ ). Baş ağrısı görülen hastaların yaş medyanı oldukça düşük ve 45 idi. Semptom görülmeyen ve bilinç değişikliği görülen hastalarda yaş medyanları 70 üzeri idi. Hastane yatış süreleri de farklılık gösterdi ( $p = 0,009$ ). Baş ağrısı semptomu olan hastalar daha az süre (6,5 gün) yatarken semptomu olmayan hastalar 13 gün, bilinç değişikliği olan hastalar ise 18 gün kaldılar. Aynı şekilde yoğun bakım yatış süresi de gruplar arasında farklılık gösterdi ( $p = 0,015$ ). Yoğun bakımda en fazla kalan hastalar bilinç değişikliği semptomu görülen hastalardı. En az kalan hastalar ise baş ağrısı semptomu görülen hastalar oldu. GKS skorları da semptom gruplarına göre farklıydı ( $p < 0,001$ ). Bilinç değişikliği görülen hastaların skoru 10 iken baş ağrısı semptomu görülen veya herhangi bir semptom görülmeyen hastaların skorları 13-14 puan arasındaydı. MMP2 ilk ölçüm değerleri gruplar arasında anlamlı düzeyde farklıydı ( $p = 0,006$ ). Semptom görülmeyen hastalarda ortalama değer  $32,91 \pm 7,88$  ng/mL olurken baş ağrısı semptomu görülen

hastalarda  $34,47 \pm 9,30$  gibi daha düşük bir değere, bilinç değişikliği semptomu olan hastalarda ise  $33,71 \pm 8,03$  ng/mL olarak daha yüksek bir ortalamaya sahipti (Şekil 4.13). MMP2 ikinci ölçüm değerleri gruplar arasında farklı değildi. Ortalama olarak 31 ng/mL civarında tüm gruplarda birbirine yakındı (Tablo 4.7).

Tablo 4.7 Hastaların semptomlara göre ölçüm değerleri

Semptomlar		Yok (n=58)	Baş ağrısı (n=11)	Bilinç değişikliği (n=15)	p
Yaş	Yıl	71; 39; 91	56; 41; 80	77; 54; 87	<0,018*
Hastane yatış süresi	Gün	13; 2; 120	6,5; 4; 24	18; 5; 51	0,009*
Yoğun bakım yatış süresi	Gün	7; 1; 120	4; 2; 11	16,5; 2; 51	0,015*
GKS		13,00±1,99	13,82±1,03	10,00±3,89	<0,005*
MMP2 ilk ölçüm	ng/mL	32,91±7,88	34,47±9,30	33,71±8,03	0,746
MMP2 ikinci ölçüm	ng/mL	31,18±5,49	30,01±5,86	30,92±9,26	0,380



Şekil 4.13 Semptomlara göre MMP2 (ilk ölçüm) değerleri

Hastalarda görülen motor semptomlar dört grupta değerlendirildi. En fazla hemiparezi semptomu görüldü. Paraparezi, disfaji ve ataksi semptomları üçer hastada görüldü. Grup karşılaştırmalarında yaş, yatış süreleri, GKS skoru ve MMP2 ölçümleri anlamlı farklılık göstermedi. MMP2 ilk ölçüm değerleri en yüksek paraparezi semptomu görülen hastalarda ( $34,78 \pm 6,13$  ng/mL) en düşük ise  $29,46 \pm 4,29$  ng/mL ortalama ile ataksi hastalarında ölçüldü. MMP2 ikinci ölçüm değerleri de ilk ölçüme paralel olarak en yüksek paraparezi, en düşük ataksi hastalarında ölçüldü (Tablo 4.8).

Tablo 4.8 Hastaların motor semptomlara göre ölçüm değerleri

Motor Semptomlar	Yok (n=31)	Hemiparezi (n=45)	Paraparezi (n=3)	Disfaji (n=3)	Ataksi (n=3)		
Ortalama±SS (Medyan, min, maks)						<i>p</i>	
Yaş	<i>Yıl</i>	64; 39; 87	71; 49; 91	88; 60; 89	75; 60; 78	63; 61; 80	0,206
Hastane yatış süresi	<i>Gün</i>	10; 2; 51	14; 3; 120	13; 13; 14	17; 10; 24	13; 3; 24	0,590
Yoğun bakım yatış süresi	<i>Gün</i>	5; 2; 51	7; 1; 120	2	2	11	0,245
GKS		12,48±1,93	12,27±1,28	14,33±0,15	14,00±0,21	15,00±0,00	0,267
MMP2 ilk ölçüm	<i>ng/mL</i>	31,42±9,49	34,55±6,39	34,78±6,13	33,36±1,11	29,46±4,29	0,391
MMP2 ikinci ölçüm	<i>ng/mL</i>	29,79±8,29	31,90±4,90	32,78±1,79	31,38±1,73	27,87±3,72	0,525

Konuşma bozukluğu disfaji ve disartri şeklinde gruplandırıldı. Hastaların yarısından fazlasında konuşma bozukluğu yoktu. Disfaji disartriye göre daha yüksek oranda görüldü. Hastane yatış veya GKS skoru olarak gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmadı. MMP2 ilk ve ikinci ölçümleri de birbirine çok yakın ortalama değerlere sahipti. Konuşma bozukluğu olmayanlarda ölçüm ortalaması biraz daha yüksek bulundu (Tablo 4.9).

Tablo 4.9 Hastaların konuşma bozukluğu durumuna göre ölçüm değerleri

Konuşma Bozukluğu		Yok (n=57)	Disfazi (n=21)	Disartri (n=7)	<i>p</i>
		Ortalama±SS (Medyan, min, maks)			
Yaş	<i>Yıl</i>	71; 41; 91	72; 49; 85	60; 39; 89	0,411
Hastane yatış süresi	<i>Gün</i>	11; 2; 51	19; 4; 89	13; 6; 120	0,173
Yoğun bakım yatış süresi	<i>Gün</i>	5; 1; 51	8; 2; 30	7; 2; 120	0,583
GKS		12,40±1,60	12,62±1,24	14,00±0,23	0,423
MMP2 ilk ölçüm	<i>ng/mL</i>	33,99±6,99	31,84±9,48	31,23±5,91	0,394
MMP2 ikinci ölçüm	<i>ng/mL</i>	31,29±6,37	30,33±6,72	30,69±3,77	0,480

Duyusal semptom olarak yalnızca tek bir hastada diplopi bulgusuna rastlandı. bu hasta kontrol grubundaydı. Kontrol grubu dışlandığında geriye kalan hastaların hiçbirisinde duyusal semptom yoktu. Bu nedenle duyusal semptomu olmayan hastalara göre karşılaştırma yapılamadı. Diplopi görülen hastada GKS skoru ve MMP2 ikinci ölçüm ortalaması biraz daha yüksek bulundu (Tablo 4.10).

Tablo 4.10 Hastaların duyuşal semptomlarına göre ölçüm değerleri

Duyusal Semptomlar		Yok (n=85)		
		Ortalama±SS (Medyan, min, maks)		<i>p</i>
Yaş	<i>Yıl</i>	71; 39; 91		
Hastane yatış süresi	<i>Gün</i>	13; 2; 120		
Yoğun bakım yatış süresi	<i>Gün</i>	7; 1; 120		
GKS		12,56±1,43		
MMP2 ilk ölçüm	<i>ng/mL</i>	33,23±7,59		
MMP2 ikinci ölçüm	<i>ng/mL</i>	31,01±6,25		

Hastalarda vestibüler semptom olarak vertigo olgusu görüldü. Semptomu olmayanlara göre az sayıda hastada vertigo vardı. Gruplar arasında yalnızca GKS skoru anlamlı farklılık gösterdi ( $p=0,035$ ). Vertigo görülen hastalarda GKS puanı  $14,67\pm0,70$ , semptom olmayanlarda ise  $12,34\pm3,53$  olarak hesaplandı. MMP2 ölçümleri birbirine yakındı ve vertigo hastalarında 1 ng/mL daha fazlaydı (Tablo4.11). bunun yanı sıra davranışsal semptom olarak amnezi görülen tek bir hasta olduğundan grup karşılaştırması yapılamadı. Ancak hastaya ait GKS skoru ve MMP2 ölçüm değerlerinin oldukça düşük olması dikkati çekti. Davranışsal semptomu olmayan hastalarda MMP2 ilk ölçüm değeri 30 mg/mL'nin üzerinde iken amnezi görülen hastada 15 mg/mL, MMP2 ikinci ölçüm değeri ise 19,41 ng/mL olarak ölçüldü (Tablo 4.12).

Tablo 4.11 Hastaların vestibüler semptomlara göre ölçüm değerleri

Vestibüler Semptomlar		Yok (n=76)	Vertigo (n=9)	<i>p</i>
		Ortalama±SS (Medyan, min, maks)		
Yaş	<i>Yıl</i>	71; 39; 91	64; 41; 87	0,395
Hastane yatış süresi	<i>Gün</i>	13; 2; 120	14; 3; 25	0,902
Yoğun bakım yatış süresi	<i>Gün</i>	7; 1; 120	2; 2; 25	0,055
GKS		12,34±1,53	14,67±0,15	<b>0,035*</b>
MMP2 ilk ölçüm	<i>ng/mL</i>	33,05±7,89	34,75±4,26	0,920
MMP2 ikinci ölçüm	<i>ng/mL</i>	30,90±6,48	31,89±3,82	0,726

Tablo 4.12 Hastaların davranışsal semptomlara göre ölçüm değerleri

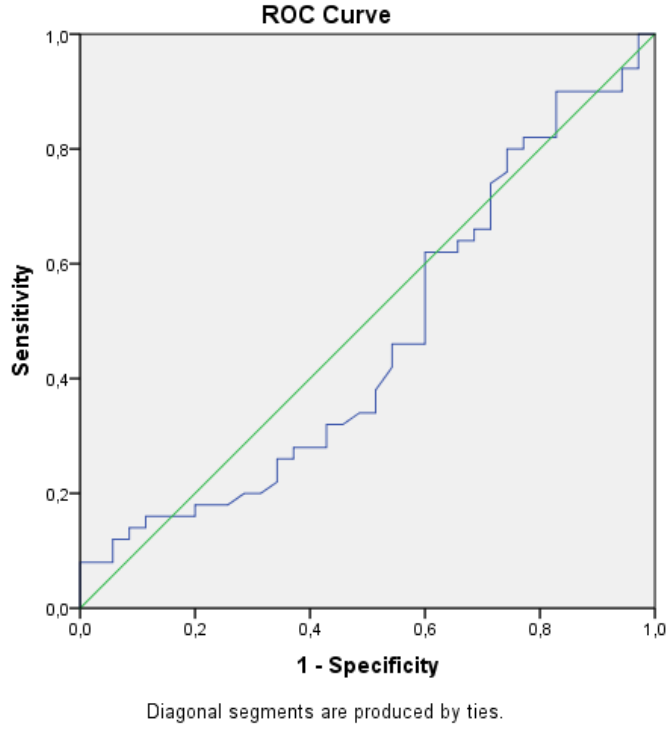
Davranışsal Semptomlar		Yok (n=84)	Amnezi (n=1)	<i>p</i>
		Ortalama±SS (Medyan, min, maks)		
Yaş	<i>Yıl</i>	71; 39; 91	71	
Hastane yatış süresi	<i>Gün</i>	13; 2; 120	14	
Yoğun bakım yatış süresi	<i>Gün</i>	7; 1; 120	3	
GKS		12,56±1,43	15,00	
MMP2 ilk ölçüm	<i>ng/mL</i>	33,49±7,24	11,30	
MMP2 ikinci ölçüm	<i>ng/mL</i>	31,14±6,15	19,41	

MMP2 ilk ve ikinci ölçümleri ile hastane yatış ve yoğun bakım yatış süreleri arasındaki korelasyon ölçümleri yapıldı. Ancak her iki ölçüm ile yatış süreleri arasında pozitif veya negatif yönlü anlamlı bir korelasyon bulunmadı. Yalnızca MMP2 ikinci ölçüm değerleri ile yoğun bakım yatış süresi arasındaki korelasyon değeri %23 civarında ve anlamlılığa yakındı. Hasta sayısının az olmasından dolayı anlamlı korelasyon tespit edilemedi (Tablo 4.13).

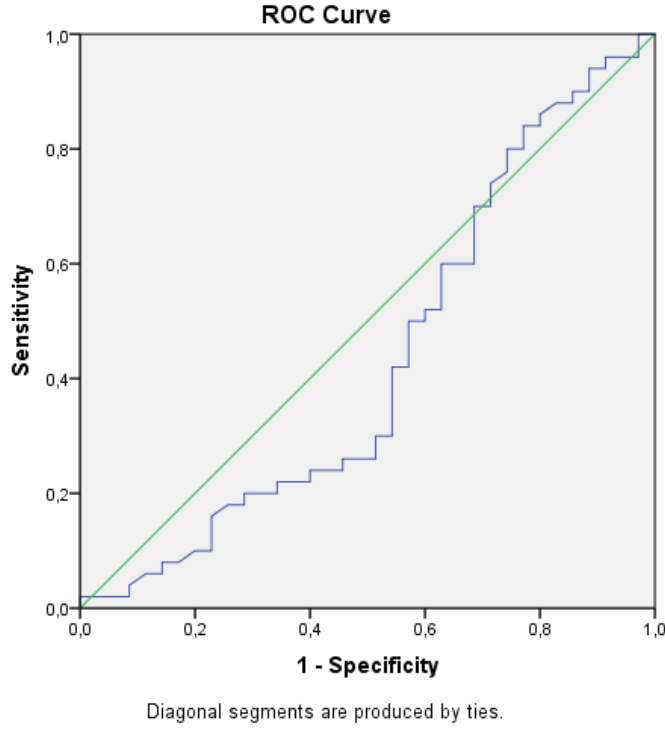
Tablo 4.13MMP2 ölçümleri ile yatış süreleri arasındaki korelasyon

		<b>Hastane yatış süresi (n=64)</b>	<b>Yoğun bakım yatış süresi (n=50)</b>
<b>MMP2 -1.</b>	<i>Rho</i>	0,093	0,084
	<i>P</i>	0,466	0,564
<b>MMP2-2.</b>	<i>Rho</i>	0,142	0,237
	<i>p</i>	0,265	0,097

Serebral enfarkt ve serebral hemoraji hastaları arasında MMP2 ilk ölçüm değerleri farklı bulunmuştu. Ancak yapılan ROC analizinde anlamlı ROC eğrisi elde edilemedi (Şekil 4.14). Eğri altında kalan alan 0,465 olarak hesaplandığından MMP2 ilk süre içerisinde alınan ölçümlerin tanı koymada kullanılamayacağı anlaşıldı. Üç saat sonra alınan MMP2 ölçümlerinin hasta grupları arasında farklı olmadığı hesaplanmıştı. Bu nedenle ROC analizi sonucunda aynı şekilde anlamlı olmayan bir eğri elde edildi (Şekil 4.15). Eğri altında kalan alan 0,433 olarak hesaplandı. Bu değerlerin gerek diagnostik gerekse prognostik açıdan tanı koymada yeterli olmadığı anlaşıldı.



Şekil 4.14MMP2 ilk ölçüm değerlerinin ROC eğrisi (AUC=0,465)



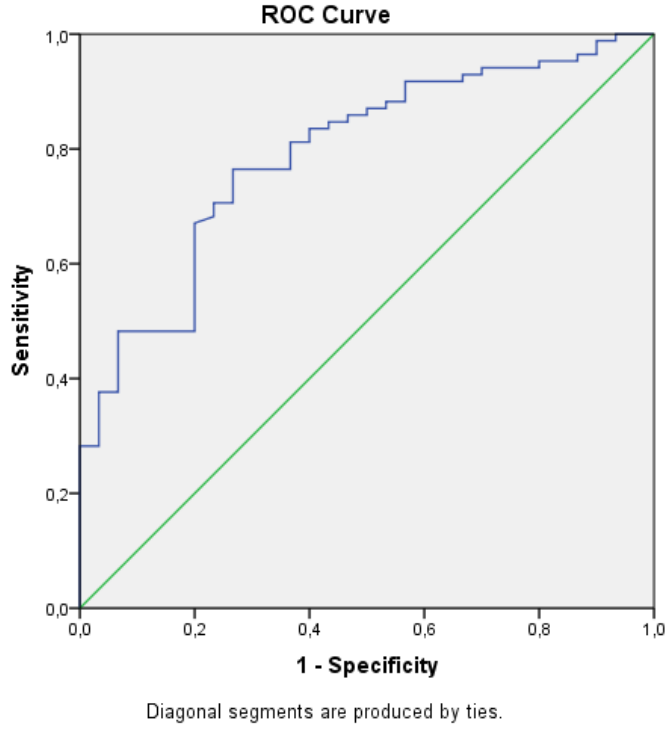
Şekil 4.15MMP2 ikinci ölçüm değerlerinin ROC eğrisi (AUC=0,433)

Serebral enfarkt ve hemoraji grupları arasında MMP2'nin tanı koymada yeterli olmadığı görülmüştü. Ancak kontrol ve hasta şeklinde gruplandırıldığında MMP2 ilk ölçüm değerleri için anlamlı ROC analiz sonucu elde edildi (AUC=0,791;  $p<0,001$ ). Analiz sonucunda cut-off değeri 30,435 olarak belirlendi (Şekil 4.16). Buna göre oluşturulan çapraz tablo sonuçlarına göre özgüllük ve duyarlılık değerleri hesaplandı.

Duyarlılık (Sensitivity)=%76,47 ve Özgüllük (Specificity)=%73,33

LR (+)=%286,76 ve LR (-)=%32,08 olarak bulundu.

Bu değerlerin MMP2'nin serebral enfarkt veya hemoraji hastalarını kontrol grubundan ayırt etmede yeterli olduğu ve %76 oranında duyarlılığa sahip olduğu görüldü.

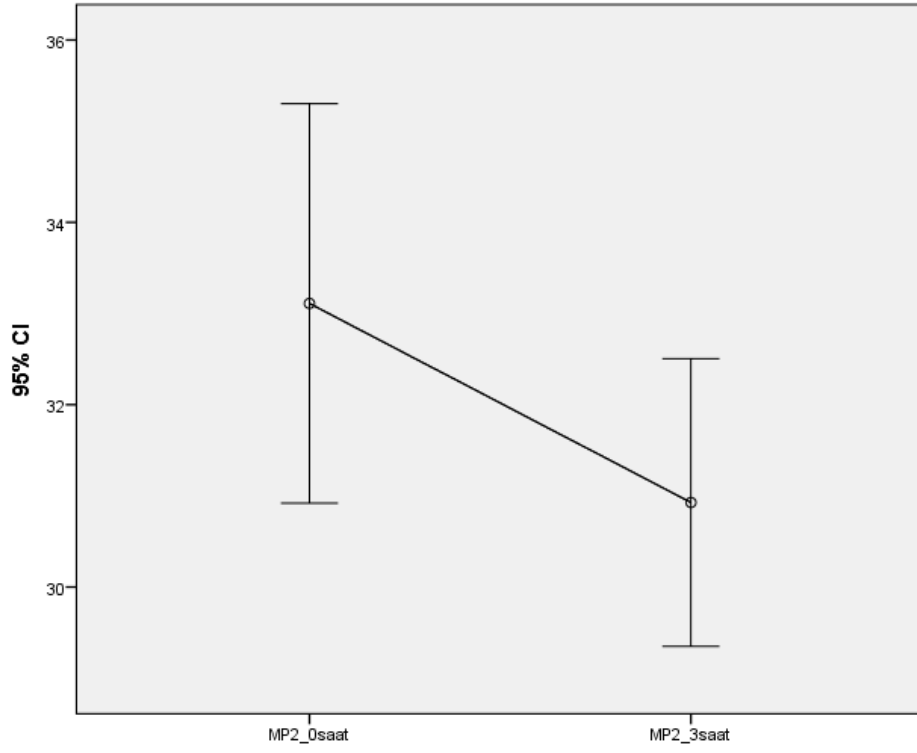


Şekil 4.16MMP2 ilk ölçüm değerlerinin hasta ve sağlam gruplarda ROC eğrisi (AUC=0,791)

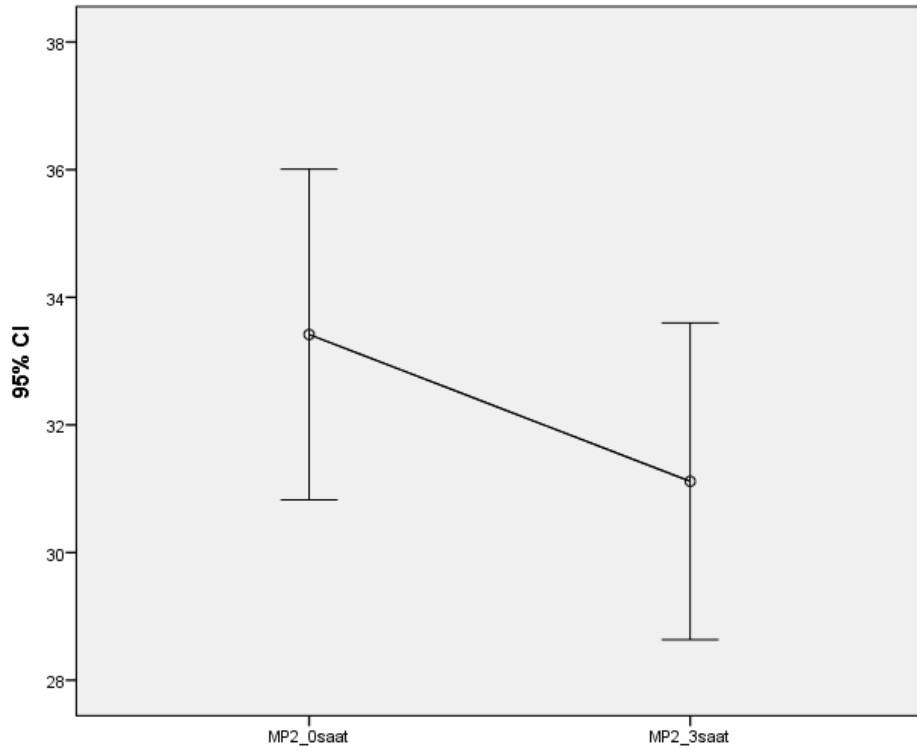
Vaka gruplarına göre MMP2 ilk ölçüm ve üç saat sonra tekrar yapılan ölçümler karşılaştırıldı. Her iki hasta grubunda da ilk ve ikinci ölçümler arasında anlamlı farklılık vardı. Serebral enfarkt hastalarında ilk ölçümde  $33,11 \pm 7,70$  ng/mL olan MMP2 değeri ikinci ölçümde  $30,92 \pm 5,55$  ng/mL'ye geriliyordu ( $p=0,007$ ). Serebral hemoraji hastalarında da ilk ölçüm ortalaması  $33,41 \pm 7,54$  ng/mL olarak serebral enfarkt hastalarının değerine çok yakındı. İkinci ölçümde ise  $31,11 \pm 7,22$  mg/mL'ye geriledi ( $p=0,038$ ). İlk ve ikinci MMP2 ölçümlerine ait grafikler enfarkt ve hemoraji hastaları ayrımında Şekil 4.17 ve 4.17'de gösterildi.

Tablo 4.14MMP2 ilk ve ikinci ölçüm değerlerinin karşılaştırılması

	MMP2 ilk tetkik	MMP2 ikinci tetkik	
	Ortalama $\pm$ SS		<i>p</i>
<b>Serebral Enfarkt</b>	$33,11 \pm 7,70$	$30,92 \pm 5,55$	<b><i>0,007*</i></b>
<b>Serebral Hemoraji</b>	$33,41 \pm 7,54$	$31,11 \pm 7,22$	<b><i>0,038*</i></b>



Şekil 4.17 Serebral enfarkt hastalarında MMP2 ölçümleri



Şekil 4.18 Serebral hemoraji hastalarında MMP2 ölçümleri

## 5. TARTIŞMA ve SONUÇ

İnme beyni besleyen damarların etkilenmesi sonucunda yüz, kol ve bacakta felç ya da hissizlik, dengesizlik, konuşma ve anlama bozukluğu, baş dönmesi, çift görme, bir yarıyı görememe veya bilinç kaybı gelişmesiyle seyreden bir hastalıktır. İnme iki şekilde görülebilir. Birinci görülen inme tipinin insidansı daha sıktır ve beyindeki bir damarın tıkanması sonucunda o damarın beslediği bölgedeki beyin hücrelerinin oksijensizlikten ve besinsizlikten ölmesi (gangren olması) şeklindedir. Bunlara tıp dilinde “serebral infarkt”, yani beyin enfarktüsü adı verilir. İkinci tip inme ise beyin damarlarından birinde yırtılma olarak kanın beyin dokusuna sızması sonucunda gelişen beyin kanamalarıdır. İntraserebral hemoraji genellikle uzun süre arteriyel hipertansiyona maruz kalmış ya da lokal trombus oluşumu nedeniyle iskemik durumda kalmış aterosklerotik damarların yırtılmasından kaynaklanabilir. İnmenin en ölümcül olanıdır. İskemik enfarktın farklılıkları şöyle sıralanabilir: dakikalardan saatlere uzayan yavaş progressif gelişim, sıklıkla şiddetli baş ağrısı, kusma ve bilinç seviyesinde değişikliklerdir. Genellikle her ikisi de aniden gelişip hızlı bir seyir izlediğinden koruyucu tedavi en verimli yaklaşımdır. İleri yaş, erkek cinsiyet, hipertansiyon, yüksek kolesterol ve alkol alımı intraserebral kanamalar için yüksek risk faktörü olarak sayılmaktadır (Ariesen ve ark. 2003).

İlk olarak 1962 yılında keşfedilen matris metalloproteinaz ailesi çinko tabanlı endopeptidaz ailesidir. Temel olarak ekstrasellüler matrisi (ECM) parçalama görevi olan multigenik bir yapısı vardır. Bugüne kadar 66'dan fazla çeşit MMP klonlanmış ve sekanslanmıştır. Bunlardan 20 tanesi insanlarda bulunmaktadır (Jones ve ark. 2003). MMP ailesi birçok fizyolojik süreçte yer alır. Embriyo gelişimi, ovülasyon, kemik şekillenmesi ve yaraların iyileşmesi gibi temel görevlerin yanı sıra artrit, metastaz, diş hastalıkları, ateroskleroz ve kalp rahatsızlıklarında etkili olduğu ifade edilmektedir (Creemers ve ark. 2001).

MMP ailesi vasküler şekillenmede önemli rol oynamaktadır. MMP'nin yalnızca ECM'nin parçalanmasında etkisi değil vasküler fonksiyon ile ilgili diğer hücre tipleri üzerindeki etkileri de araştırılmalıdır. Rat modellerde yapılan çalışmalar, anevrizmanın ve rüptürün önlenemediğini göstermiştir. Özellikle MMP-2 ve MMP-9'un, abdominal aort anevrizmasında  $Ca^{2+}$  bağımlı mekanizması nedeniyle anevrizmanın erken teşhisinde önemli yere sahiptir. Klinik çalışmalar MMP-2'nin akut koroner sendromların ortaya çıkmasında rolü olduğunu desteklemektedir. MMP düzeyleri akut MI ve anstabil anjina

hastalarında değişim göstermektedir (Raffetto ve Khalil 2007). Kardiyovasküler hastalıklar üzerindeki MMP etkisini belirlemek üzere yapılan derleme çalışmasında kardiyovasküler fizyoloji ve patolojisinde önemli rolü olduğu belirtilmiştir. Ancak ateroskleroz patogenezinde MMP'nin etkisinin yeterince belirgin olmadığı söylenmektedir. Jelatinaz grubundan olan MMP-2 ve MMP-9, plak aktivitesinde aterosklerotik lezyon yapısı üzerinde etkili olup, MMP-2 düzeyi nitogliserin ve losartan ilaçlarının etkisini artırırken statin etkisini azaltmaktadır (Jones ve ark. 2003).

Kalp yetmezliği ile ilgili yapılan çalışmada MMP'nin aktivasyonu araştırılmış, ancak kalp krizinden sonra MMP inhibitör tedavisine başlanması ile ilgili yeterli kanıt toplanmamıştır. Uzun süreli etkilerin araştırıldığı araştırmalara ihtiyaç vardır (Creemers ve ark. 2001). 177 göğüs kanseri hastası üzerinde ilk defa yapılan çalışmada MMP-2'nin immunoreaktif protein olarak hastaların yaş, hastalık evresi, tümör evresi ve hormon reseptör durumları dikkate alınmadan prognostik faktör olabileceği gösterilmiştir. MMP-2'nin yüksek olduğu hastaların daha kısa yaşam süresine ve pozitif ana tümöre sahip olduğu görülmüştür (Mattila ve ark. 1998). Başka bir çalışmada MMP-2'nin kondrosarkom ilerleme esnasında anjiyojenik fenotipe bağlanma için gerekli olduğu gösterilmiştir. MMP-2'nin bastırılması yalnız başına tümör büyümesi esnasında prevasküler durumdan vasküler duruma geçişi inhibe eder (Fang ve ark. 2000). Tümör invazyonu ve metastaz ile ilgili çalışmalarda MMP-2'nin etkin ve prognostik rolü olduğu yaygın olarak ifade edilmektedir. Ancak kardiyovasküler hastalıklarda MMP-2'nin etkin rolü hakkında yeterli bilgiye ulaşılamadığı görülmektedir. Cheung ve ark. (2000) alışmalarında akut iskemik reperfüzyon hasarı sonucu MMP-2'nin kardiyak mekanik disfonksiyon üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir. Başka bir çalışmada MMP-2 ve MMP-9 'un yüksek düzeyleri akut MI ve koroner arter hastalığı ile ilişkili bulunurken, MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-9 ve MMP-10 polimorfizmleri ile akut MI arasında bir ilişki bulunmamıştır (Hlatky ve ark. 2007, Horne ve ark. 2007).

Yapılan çalışmaların büyük çoğunluğunun tümör ve kardiyovasküler hastalıkları ilgilendirdiği görülmektedir. Serebral enfarkt veya serebral hemoraji ile ilgili MMP ailesinin araştırıldığı çalışma sayısı yok denecek kadar azdır. Asahi ve ark. (2001) alışmalarında serebral iskemi sonrası doku hasarı üzerinde MMP'nin etkisini araştırmışlardır. Hayvan deneyi sonucunda iskemi sonrası tüm beyinlerde MMP-9 düzeyinin artarken MMP-2 için anlamlı artış sonucu bulamamışlardır. Yakın tarihli bir

çalışmada ise serebral iskemik inmede biyomarkerların rolü araştırılmış, ancak MMP-2 için anlamlı bir etki elde edilememiştir (Dambinova ve ark. 2010).

Çalışmamızda hem serebral enfarkt hem de serebral hemoraji hastalarında MMP2'nin diağnoz ve prognoz açısından rolü incelenmiştir. İki grup hastanın yanı sıra kontrol grubu da alınmıştır. Enfarkt ve hemoraji vaka sayıları birbirine yakındı ancak enfarkt vaka sayısı biraz daha yüksekti. Genel insidansın aksine bizim çalışmada kadın vaka sayısı daha fazlaydı. Enfarkt hastalarının yaş medyanı hemoraji grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Enfarkt ve hemoraji vakalarında ilk anda alınan kan ölçümlerine göre MMP2 ortalamaları arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir. Ancak kontrol grubunun MMP2 düzeyi oldukça düşük bulunmuştur. Üç saat sonra alınan kan ölçümlerinde ise MMP2 ortalamaları yine farklı bulunmamıştır. Çok küçük bir farkla serebral hemoraji vakalarında daha yüksek bulunmuştur.

Cinsiyetin MMP2 düzeyi üzerinde etkili olduğu ortaya çıkmıştır. Kadın hastalarda değerler daha düşük iken erkek hastalarda anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur. Bunun nedeni kontrol grubunun yaklaşık %85'inin kadın hastalardan oluşmuş olmasıdır. Enfarkt vakalarında erkeklerin oranı yarıdan biraz fazla iken hemoraji vakalarında erkek hastaların oranı kadınların iki katı olmuştur. Enfarkt hastalarının tamamından BT+MRI istemi yapılmışken hemoraji vakalarının yalnızca %16'sından BT+MRI birlikte istenmiştir. Bu nedenle, radyolojik görüntüleme yöntemleri ile hasta grupları arasındaki ilişki yüksek olduğundan MMP2 ilk anda yapılan ölçüm ortalamaları farklı bulunmuştur. Ancak bu fark kontrol grubundan kaynaklanmaktadır. Kontrol grubu dışlandığında yalnızca BT istenen hastalar ile BT+MRI istenilen hastalar arasında ilk anda alınan ve 3 saat sonra ölçülen MMP2 değerleri farklı bulunmamıştır. Hastaların semptom başladıktan sonra kan alımına kadar geçen süreler diağnoz ve prognoz açısından önemlidir. Ancak MMP2 ilk kan alımında ölçülen ortalamalar ile üç saat sonra tekrar alınan kandan ölçülen ortalama değerleri arasında fark yoktur. İlk alınan kandan ölçülen değerler içerisinde 3-6 saatlik süre içerisinde alınan kana göre elde edilen ölçüm değeri diğer saat gruplarına göre daha yüksek bulunmuştur. 3 saat sonra tekrar alınan kana göre yapılan ölçümlerde ise en düşük ortalama 3-6 saat grubun ait çıkmıştır.

Ex olan hastalarda ilk anda yapılan MMP2 ölçümü yüksek çıkarken 3 saat sonra yapılan ölçümde ise ex hastalarda en düşük ortalama değer bulunmuştur. Hastalarda komorbidite varken daha yüksek MMP2 değeri ölçülmüştür. Komorbidite sayısı arttıkça

MMP2 değeri de artmış göstermiştir. Ancak üç saat sonra alınan kan ölçümlerinde MMP2 değerleri komorbidite sayısı ile orantılı olarak artmış fakat farklı bulunmamıştır. Bilinç değişikliği olan vakalarda MMP2 ilk alınan ölçüm değeri yüksek bulunmuştur. Üç saat sonra yapılan MMP2 ölçümlerinde ise bilinç değişikliği ve baş ağrısı semptomu olan vakalarda daha düşük bulunmuştur. Bilinç değişikliği genellikle serebral hemoraji hastalarında görüldüğünden hemoraji ile MMP2 yüksekliğinin ilintili olabileceği düşünülmektedir. Aynı şekilde hemiparezi ve paraparezi motor semptomları görülen vakalarda MMP2 değerlerinin daha yüksek olduğu dikkati çekmiştir. Konuşma bozukluğu, duyuşsal semptomun olması ve vestibüler semptom durumlarında MMP2 değerleri olmayan hastalara göre farklı bulunmamıştır. Ancak davranışsal semptom olarak amnezi görülen bir vakada MMP2 ilk an ve 3 saat sonra ölçümleri oldukça düşük bulunmuştur. Davranışsal semptomu olmayan vakalarda MMP2 ilk ölçüm ortalaması 33,49 ng/mL bulunurken amnezi olan vakada 11,30 ng/mL olarak ölçülmüştür. 3 saat sonra yapılan ölçümde 19,41 ng/mL'ye yükselmiş olsa da diğer gruba göre oldukça düşük olarak hesaplanmıştır.

MMP2 ölçüm değerlerinin hastane yatış süresi ve yoğun bakımda yatış süresi ile ilişkisi bulunmamıştır. Bu durum, MMP2'nin prognostik açıdan anlamlı bir etkiye sahip olmadığını göstermektedir. MMP2 düzeyindeki artış, karsinom hastalarında yaşam süresinin kısalması ile ilişkili bulunmuştur. Ancak bizim çalışmamızda MMP2'nin enfarkt ve hemoraji hastalarında prognoza etkisini gösteren anlamlı bir sonuç bulunmamıştır.

Yapılan ROC analizleri sonucunda ilk alınan kana göre yapılan MMP2 ölçüm değerleri hasta gruplarına göre anlamlı bulunmamıştır. Enfarkt ve hemoraji hastaları arasında MMP2 ölçümlerinin farklı bulunmaması nedeniyle tanı koymada yeterli bilgi sahibi olunamamıştır. Yalnızca kontrol grubunda ortalama değerin düşük olması anlamlı düzeyde özgüllük ve duyarlılık değeri elde edilememesine neden olmuş olabilir. İlk kan alınmasından üç saat sonra tekrar alınan kan ile ölçümü yapılan MMP2 değerleri de gruplar arasında farklı bulunmamıştır. ROC analizi sonucunda alan olarak %50'yi geçmeyen alan sonuçları elde edilmiştir. Ancak gerek gruplara arasında anlamlı farkın olmaması gerekse ROC eğrisi incelendiğinde belirli bir özgüllük değerinde sonra ana eğim doğrusunun altına düşmesi tanı koymada yeterli bir sonuç olmayacağını göstermektedir.

Vakalar acil servise geldikten sonraki süreçte ilk alınan kandan yapılan MMP2 ölçümleri ile üç saat geçtikten sonra yapılan MMP2 ölçümleri arasında hem enfarkt hem de hemoraji hastalarında anlamlı farklar bulunmuştur. Enfarkt hastalarında 33,11'den

30,92'ye kadar, hemoraji hastalarında ise 33,41'den 31,11'e kadar düşük görülmüştür. Bu durum, MMP2 düzeylerinin enfarkt ya da hemoraji anında yükseldiğini, daha sonra ise düştüğünü göstermektedir. Ancak kontrol grubunda 3 saat sonrası için kan değerleri alınmadığından bir düşüş olup olmadığı ile ilgili elimizde bir bilgi yoktur.

Çalışmamız ile literatürdeki diğer çalışmalar birbiri ile uyumlu çıkmıştır. Genel olarak tümör temelli çalışmalarda invazyon veya metastaz ile ilgili prognoz veya tedavi bulgularında MMP anlamlı sonuçlar vermiştir. Ancak kardiyovasküler hastalıklar, miyokard infarktüs, ateroskleroz gibi hastalıklar ile ilgili çalışmaların bir kısmında MMP'nin rolü anlamlı bulunurken bir kısmında ise anlamlı etkisi açısından yeterli bilgi elde edilememiştir. Serebral enfarkt ve serebral hemoraji çalışmaları yok denecek kadar azdır. Bu nedenle, enfarkt veya hemorajide tanı koymada MMP2'nin etkin rolü ile ilgili yeterli bilgiye ulaşılamamıştır. Ancak bazı durumlarda MMP2'nin anlamlı farklılıklar göstermesi tanı koymada etkin rolü olabileceğini göstermektedir. Özellikle enfarkt veya hemoraji ayırımı yapmadan SVO şikayeti ile gelen hastalar ile sağlıklı bireyler arasında MMP2 düzeyi belirgin olarak farklı çıkmaktadır. SVO hastalarında MMP2 düzeyi daha yüksek olduğundan ve ayırıcı tanı analizleri anlamlı sonuç verdiği için SVO şikayeti ile gelen hastaları sağlıklı bireylerden ayırtan diagnostik açıdan ayırt etmede MMP2 için cut-off değeri olarak 30,435 ng/mL kullanılabilir. Daha fazla vaka sayısının olduğu ve biyokimyasal analizlerin daha geniş bir biçimde yapıldığı çalışmalar veya projeler bu konu ile ilgili daha net bilgiler ortaya koyacaktır. Tanı ile ilgili daha güçlü bilgilere sahip olmamıza rağmen prognoz açısından çok az düzeyde bilgi elde edilebilmiştir. Bu nedenle prognoz ile ilgili çalışmaların daha da genişletilmesi gerekmektedir.

Serebral enfarkt ve serebral hemoraji acil olarak gelişen ve prognozu saatler içerisinde sonuçlanan bir hastalıktır. Acil servisteki sürecin iyi yönetilmesi gerekmektedir. Bu süre zarfında araştırma yapılması ise işin ayrı bir zorluk tarafıdır. Veri toplanması ve hasta yakınlarından bilgi alınması sorun olmakta, bu durum çalışmanın aksamasına yol açmaktadır. Çoğu zaman ölümcül olması nedeniyle hem hastaları hem de hasta yakınlarını sıkıntılı bir süreç beklemektedir. Anılan sebepler ve süre kısıtı nedeniyle belirli sayıda vaka ile çalışma tamamlanmıştır. Çalışma sonucunda MMP2 biyomarkerının enfarkt ve hemoraji vakalarında tanı koymada görüntüleme yöntemleri yerine kullanılabileceği düşünülmüştür. Ayrıca prognoz için de etkin rolü olabileceği beklentisi hedeflenmiştir. Yapılan çalışmanın tarafımıza gerek literatür taraması yönüyle gerekse hastalardan

toplanan verilerin bulgularının incelenmesi yönüyle bilimsel katkı sağladığı düşünülmektedir.

Sonuç olarak çalışmamızda;

- Serebral enfarkt ve serebral hemoraji vakalarında MMP2 değerleri açısından fark saptanmadı.
- Enfarkt veya hemoraji ile kontrol grubu hastaların MMP2 değerleri açısından **fark saptandı**.
- MMP2'nin diağnoz açısından rolü net olarak ortaya konulamadı. Görüntüleme yöntemleri hala enfarkt ve hemorajiyi ayırmada etkinliğini korumaktadır.
- MMP2 ile serebral enfarkt ve serbral hemoraji arasında prognostik açıdan ilişki saptanmadı.
- MMP2'nin sağlıklı birey ve serebral enfarkt veya hemoraji hastaları arasında diağnostik açıdan kullanılabileceği **saptandı**.
- Cinsiyet ile MMP2 arasında ilişki saptanmadı.
- Yaş ile MMP2 arasında belirgin bir ilişki saptanmadı.
- Motor ve davranışsal semptomlar ile MMP2 arasında ilişki **saptanmış**, duyuşal ve konuşma bozukluğu semptomları ile ilişki saptanmamıştır.

Bu nedenle önerilerimiz şunlar olacaktır;

- MMP2'nin serebral enfarkt ve serebral hemorajide diağnoza etkisinin daha net olarak ortaya konulması için vaka sayılarının artırılarak daha geniş çaplı çalışmaların yapılması gerekir.
- MMP2'nin serebral enfarkt ve hemorajide prognoza etkisinin daha net ortaya konulması için vaka sayılarının artırılarak daha geniş çaplı çalışmaların yapılması gerekir.
- Acil servis çalışanlarının serebral enfarkt ve serebral hemoraji vakalarında MMP ailesi ile ilgili tetkikleri istemeleri sonraki yapılacak çalışmalar için faydalı olacaktır.

- MMP biyomarker ailesi konusunda araştırma yapmak isteyen bilim insanlarının in vivo/in vitro hayvan çalışmaları veya biyoinformatik çalışmaları yapmaları daha detaylı bilgi elde etmek adına önerilmektedir.

## 5. KAYNAKLAR

- Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE 3rd. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. Stroke. 1993; 24(1): 35-41.
- Adams HP Jr, del Zoppo G, Alberts MJ, Bhatt DL, Brass L, Furlan A et al. American Heart Association; American Stroke Association Stroke Council; Clinical Cardiology Council; Cardiovascular Radiology and Intervention Council; Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Working Group and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke. Stroke. 2007; 38:1655-711.
- Ala T, Beh GO, Frey WH (2000) Pure hippocampal sclerosis, a rare cause of dementia mimicking Alzheimer disease. Neurology. 54:843-848.
- Ariesen MJ, Claus SP, Rinkel JE, Algra A. Risk Faktors for Intracerebral Hemorrhage in the General Population. Stroke 2003;34:2060.
- Asahi M, Sumii T, Fini ME, Itohara S, Lo EH. Matrix metalloproteinase 2 gene knockout has no effect on acute brain injury focal ischemia. Neuroreport. 2001;12(13):3003-3007.
- Baker EW. 2013. Head and Neck Anatomy Atlas for Dental Medicine. Baş-Boyun Anatomi Atlası (Çeviri Büyükmumcu M), 1. Basım, Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul, 27-62.
- Basset P, Wolf C, Chambon P. Expression of the stromelysin-3 gene in fibroblastic cells of invasive carcinomas of the breast and other human tissues: a review. Breast Cancer Research and Treatment. 1993;24:185-93.
- Berkovic SF, Jackson GD. The hippocampal sclerosis whodunit: Enter the genes. Ann Neurol. 2000, 47(5):557-558.
- Brouns R, De Deyn PP. The complexity of neurobiological process in acute ischemic stroke. Clin Neurol Neurosurg. 2009; 111:483-495.
- Bull R, Finkelstein JP, Gálvez J, Sánchez G, Donoso P, Behrens MI, Hidalgo C. Ischemia enhances activation by Ca<sup>2+</sup> and redox modification of ryanodine receptor channels from rat brain cortex. J Neurosci. 2008; 28:9463-9472.
- Chen PH, Gao S, Wang YJ, Xu AD, Li YS, Wang D. Classifying Ischemic Stroke, from TOAST to CISS. CNS Neurosci Ther. 2012; 18(6): 452-6.

- Ciccione A, Allegra JR, Cochrane DG, Cody RP, Roche LM. Age related differences in diagnoses within the elderly population. *Am J Emerg Med.* 1998; 16:43-8.
- Cimarosti H, Henley JM. Investigating the mechanisms underlying neuronal death in ischemia using in vitro oxygen-glucose deprivation: potential involvement of protein SUMOylation. *Neuroscientist.* 2008; 14:626-636.
- Creange A, Sharshar T, Planchenault T, Christov C, Poron F, Raphael Gherardi RK. Matrix metalloproteinase-9 is increased and correlates with severity in Guillain-Barre syndrome. *Neurology.* 1999; 53(8):1683-91.
- Creemers E.E., Cleutjens J.P., Smits J.F. and Daemen M.J. Matrix metalloproteinase inhibition after myocardial infarction: a new approach to prevent heart failure? *Circ. Res.* 2001, 89(3):201-10.
- Croxson SCM, Jagger C. Diabetes and cognitive impairment: A community based study of elderly subject. *Age Ageing.* 1995, 24:421-424.
- Cunningham RT, Watt M, Winder J, McKinsty S, Lawson JT, Johnston CF et al. Serum neurone-specific enolase as an indicator of stroke volume. *Eur J Clin Invest.* 1996; 26:298-303.
- Dambinova SA, Skoromets AA, Skoromets AP, Skoromets TA, Shumilina MV. Role and place of biochemical markers in diagnosis of cerebral ischemic stroke. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova.* 2010;110(9 Pt 2):24.
- Donnan GA, Fisher M, Macleod M, Davis SM. *Stroke.* *Lancet.* 2008; 371:1612–23.
- Doyle KP, Simon RP, Stenzel-Poore MP. Mechanisms of ischemic brain damage. *Neuropharmacology.* 2008; 55:310-318.
- Ekmekçi A. ve Erbaş D. Kanserin Moleküler Mekanizması, Onkogenler ve Büyüme Faktörleri. Ankara 1991; 201-19.
- Evans JD, Ghaneh P, Kawesha A, Neoptolemos JP. Role of Matrix Metalloproteinases and their inhibitors in pancreatic cancer. *Digestion.* 1997; 58:520-8.
- Fassbender K, Rossol S, Kammer T, Daffertshofer M, Wirth S, Dollman M et al. Proinflammatory cytokines in serum of patients with acute cerebral ischemia: kinetics of secretion and relation to the extent of brain damage and outcome of disease. *J Neurol Sci.* 1994; 122:135-139.
- Fassbender K, Schmidt R, Schreiner A, Fatar M, Muhlhauser F, Daffertshofer M et al. Leakage of brain-originated proteins in peripheral blood: temporal profile and diagnostic value in early ischemic stroke. *J Neurol Sci.* 1997; 148:101-105.
- Fiebach JB, Schellinger PD, Jansen O, Meyer M, Wilde P, Bender J et al. CT and diffusion-weighted MR imaging in randomized order: diffusion-weighted imaging results in higher accuracy and lower interrater variability in the diagnosis of hyperacute ischemic stroke. *Stroke.* 2002; 33:2206-2210.

- Fujimoto N, Zhang J, Iwata K, Shinya T, Okada Y, Hayakawa T. A one-step sandwich enzyme immunoassay for tissue inhibitor of metalloproteinases-2 using monoclonal antibodies. *Clinica Chimica Acta*. 1993, 220: 31-45.
- Gallagher EJ, Brooks F, Gennis P. Identification of serious illness in febrile adults. *Am J Emerg Med* 1994. 12:129-133.
- Gallenger EJ. Gastrointestinal emergencies: Acute abdominal pain. In. Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS (eds).: *Emergency Medicine; A Comprehensive Study Guide*. 5th edition. New York: McGraw-Hill. 2000: 497-515.
- Gohji K, Fujimoto N, Komiyama T, Fujii A, Ohkawa J, Kamidono S, Nakajima M. Elavation of serum levels of matrix metalloproteinase- 2 and -3 as new predictors of recurrence in patients with urothelial carcinoma. *Cancer*. 1996; 78(11):2379-2387
- Gupta YK, Briyal S. Animal models of cerebral ischemia for evaluation of drugs. *Indian J Physiol Pharmacol*. 2004; 48:379-394
- Harukuni I, Bhardwaj A. Mechanisms of brain injury after global cerebral ischemia. *Neurology Clinic*. 2006; 24:1–21.
- Heros RC. Stroke: Early pathophysiology and treatment: Summary of the Fifth Annual Decade of the Brain Symposium. *Stroke*. 1994; 25:1877-81.
- Herrmann M, Vos P, Wunderlich MT, de Bruijn CH, Lamers KJ. Release of glial tissue-specific proteins after acute stroke: a comparative analysis of serum concentrations of protein S-100b and glial fibrillary acidic protein. *Stroke*. 2000; 31:2670-7.
- Hlatky M A, Ashley E, Quertermous T. Matrix Metalloproteinase Circulating Levels, Genetic Polymorphisms, and Susceptibility to Acute Myocardial Infarction Among Patients with Coronary Artery Disease. *Am Heart J*, 2007;154:1043-51.
- Horne BD, Camp NJ, Carlquist JF. Multiple-Polymorphism Associations of 7 Matrix Metalloproteinase and Tissue Inhibitor Metalloproteinase Genes with Myocardial Infarction and Angiographic Coronary Artery Disease. *Am Heart J*, 2007;154:751-8
- Ihle-Hansen H, Thommessen B, Wyller TB, Engedal K, Fure B. Risk factors for and incidence of subtypes of ischemic stroke. *Funct Neurol*. 2012; 27(1): 35-40.
- Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, Bruno A, Connors JJ, Demaerschalk BM, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013; 44(3): 870-947.
- Jones C.B., Sane D.C., Herrington D.M. Matrix metalloproteinases: a review of their structure and role in acute coronary syndrome. *Cardiovasc. Res*, 2003, 59(4): 812-823

- Johnston F, Wardlaw J, Dennis MS, Lewis S, Nimmo G, Lindley RI et al. Delays in stroke referrals. *Lancet*. 1999; 354:47-8.
- Kamin RA, Nowicki TA, Courtney DS, Powers RD. Pearls and pitfalls in the emergency department evaluation of abdominal pain. *Emerg Med Clin North Am*. 2003, 21:61-72.
- Katzan IL, Hammer MD, Hixson ED, Furlan AJ, Abou-Chebl A, Nadzam DM. Utilization of intravenous tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *Arch Neurol*. 2004; 61:346-50.
- Kumar G, Goyal MK, Sahota PK, Jain R. Penumbra, the basis of neuroimaging in acute stroke treatment: current evidence. *J Neurol Sci*. 2010; 288:13-24.
- Kumral E, Ozkaya B, Sagduyu A, Sirin H, Vardarli E, Pehlivan M. The Ege Stroke Registry: a hospital-based study in the Aegean region, Izmir, Turkey. Analysis of 2,000 stroke patients. *Cerebrovasc Dis*. 1998; 8:278-88.
- Laino Charlene. Researchers Race to Develop Biomarker Panel for Early Stroke Diagnosis. *Neurology Today*. 2006; 6:4-6.
- Laskowitz Daniel T, Kasner Scott E, Saver Jeffrey, Rummel Kerri S, Jauch Edward C. Clinical Usefulness of a Biomarker-Based Diagnostic Test for Acute Stroke: The Biomarker Rapid Assessment in Ischemic Injury (BRAIN) Study. *Stroke*. 2009; 40:77-85.
- Leclerc X, Navez JF, Gauvrit JY, Lejeune JP, Pruvo JP. Aneurysms of the anterior communicating artery treated with Guglielmi detachable coils: follow-up with contrast-enhanced MR angiography. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2002; 23:1121-7.
- Lee TH, Goldman L. Evaluation of the patient with acute chest pain. *N Engl J Med*. 2000; 342:1187-95.
- Leibson CL, Rocca WA, Hanson VA et al. Risk of dementia among person with diabetes mellitus: A population based cohort study. *Am J Epidemiol*. 1997, 145:301-308.
- Leker RR, Shohami E. Cerebral ischemia and trauma-different etiologies yet similar mechanisms: neuroprotective opportunities. *Brain Res Brain Res Rev*. 2002; 39:55-73.
- Liebeskind DS. Collateral circulation. *Stroke*. 2003; 34:2279-2284.
- Lindsay KW, Bone I. *Neurology Neurosurgery Illustrated* 3rd ed. Churchill Livingstone 2004; 150-85.
- Liu S, Levine SR, Winn HR. Targeting ischemic penumbra: part I – from pathophysiology to therapeutic strategy. *J Exp Stroke Transl Med*. 2010; 3: 47-55.
- López-Hernández EM, Solís H Cerebral ischemia: some secondary alterations and animal models. *Arch Neurocién (Mex)*. 2005; 10: 160-1167.

- Lynch JR, Blessing R, White WD, Grocott HP, Newman MF, Laskowitz DT. Novel diagnostic test for acute stroke. *Stroke*. 2004; 35:57-63.
- Massie BM, Shah NB. Evolving trends in epidemiologic factors of heart failure: Rationale for preventative strategies and comprehensive disease management. *Am Heart J*. 1997; 133:703-12.
- Matrisian LM. Metalloproteinases and their inhibitors in matrix remodeling. *Trends in Genetics*. 1990; 6(4):121-125
- Meerwaldt R, Slart RH, van Dam GM, Luijckx GJ, Tio RA, Zeebregts CJ. PET/SPECT imaging: from carotid vulnerability to brain viability. *Eur J Radiol*. 2010; 74:104-109.
- Mehta SL, Manhas N, Raghubir R. Molecular targets in cerebral ischemia for developing novel therapeutics. *Brain Res Rev*. 2007; 54:34-66.
- Missler U, Wiesmann M, Friedrich C, Kaps M. S-100 protein and neuron-specific enolase concentrations in blood as indicators of infarction volume and prognosis in acute ischemic stroke. *Stroke*. 1997; 28:1956-60.
- Moncada S, Erusalimsky JD. Does nitric oxide modulate mitochondrial energy generation and apoptosis? *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2002; 3:214– 220.
- Montaner J. stroke biomarkers: can they help us to guide stroke thrombolysis? *Drug News&perspectives*. 2006; 19:523-32.
- Moustafa RR, Baron JC. Pathophysiology of ischaemic stroke: insights from imaging, and implications for therapy and drug discovery. *Br J Pharmacol*. 2008; 153:44-54.
- Okazaki I, Watanabe T, Hozawa S. et al. Molecular mechanism of the reversibility of hepatic fibrosis: with special reference the role of matrix metalloproteinases. *J Gastroenterol Hepatol*. 2000; 15(1):26-32
- Orr FW, Lee J, Duivenvoorden WCM, Singh G. Pathophysiologic interactions in skeletal metastasis. *Cancer Supplement*. 2000; 88(12):2912-2918
- Ott A, Slooter AJC, Hofman A ve ark. Smoking and the risk of dementia and Alzheimer disease in a population based cohort study: The Rotterdam Sstudy. *Lancet*. 1998, 351:1840-1843
- Özeren A. Hipertansiyon ve demans. III. Milenyumda Nefroloji-Hipertansiyon ve Modern Tedavisi, *Y Sağlıkler* (Ed), Adana, Akgün Matbaası. 2000:154-160.
- Panju AA, Hemmelgarn BR, Guyatt GH, Simel DL. The rational clinical examination. Is this patient having a myocardial infarction? *JAMA*. 1998; 280:1256-63.

- Pantoni L, Sarti C, Inzitari D. Cytokines and cell adhesion molecules in cerebral ischemia: experimental bases and therapeutic perspectives. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1998; 18:503-13.
- Pendlebury ST, Giles MF, Rothwell PM Pathophysiology of acute cerebral ischemia. *Transient Ischemic Attack and Stroke.* Cambridge University Press. 2009:49-54
- Ramos-Cabrer P, Campos F, Sobrino T, Castillo J. Targeting the ischemic penumbra. *Stroke.* 2011; 42:7-11.
- Rasmussen HS, McCann PP. Matrix metalloproteinase inhibition as a novel anticancer strategy: A review with special focus on Batimastat and Marimastat. *Pharmacol Ther.* 1997; 75(1):69-75.
- Reynolds MA, Kirchick HJ, Dahlen JR, Anderberg JM, McPherson PH, Nakamura KK et al. Early biomarkers of stroke. *Clin Chem.* 2003; 49:1733-9.
- Richards SS, Emsley CL, Roberts J (2000) The association between vascular risk factor mediating medications and cognition and dementia diagnosis in a community based sample of african Americans. *J Am Geriatr Soc.* 48:1035-1041.
- Rosamond W, Flegal K, Friday G, Furie K, Go A, Greenlund K et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics-2007 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation.* 2007; 115:69-171.
- Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA et al. Analysis of pooled data from randomised controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Lancet* 2003; 361: 107–16.
- Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJ, Culebras A, Elkind MS, et al. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2013; 44(7): 2064-89.
- Sethi CS, Bailey TA, Luthert PJ, Chong NHV. Matrix metalloproteinase biology applied to vitreoretinal disorders. *Br J Ophthalmol.* 2000; 84:654-64.
- Sharma OP. Symptoms and signs in pulmonary medicine: Old observations and new interpretations. *Dis Mon.* 1995; 41:577- 638.
- Smith WS. Pathophysiology of focal cerebral ischemia: a therapeutic perspective. *J Vasc Interv Radiol.* 2004; 15:3-12.
- Takahara T, Furui K, Funaki J, Nakayama Y, Itoh H, Miyabayashi C, Sato H, Seiki M, Ooshima A, Watanabe A. Increased expression of matrix metalloproteinase-II in experimental liver fibrosis in rats. *Hepatology.* 1995; 787-95.

- Tanaka H, Miyazaki N, Oashi K, Tanaka S, Ocmichi M, Abe S. Sputum Matrix Metalloproteinase-9:Tissue inhibitor of Metalloproteinase-1 ratio in acute asthma. *J.Allergy Clin Immunol.* 2000; 105(5):900-905
- Terzioğlu SG, Terzioğlu HS, Tuğ T. Acil serviste akut karın ağruları. *Ankara Cerrahi Dergisi.* 1999; 1: 171-4.
- Thorgeirsson UP, Lindsay CK, Cottam DW, Gomez DE. Tumor invasion, proteolysis and angiogenesis. *Journal of Neuro-Oncology.* 1994;18:89-103.
- West MD. The cellular and molecular biology of skin aging. *Arch Dermatol.* 1994; 130(1):87-95
- Witte O, Bidmon HJ, Schiene K. Functional differentiation of multiple perilesional zones after focal cerebral ischemia. *J.Cereb. Blood Flow Metab.* 2000; 20: 1149-1165.
- Yücel Y. Serebrovasküler Hastalıklar. [www.dicle.edu.tr/Contents/e5df31d0-ace3-4eee-beed-d59702d3c94c.pdf](http://www.dicle.edu.tr/Contents/e5df31d0-ace3-4eee-beed-d59702d3c94c.pdf) [Erişim Tarihi: 10.06.2016]
- Zemke D, Smith JL, Reeves MJ, Majid A. Ischemia and ischemic tolerance in the brain: an overview. *Neurotoxicology.* 2004; 25:895–904.
- Zucker S, Lysik RM, DiMassimo BI, Zarrabi HM, Moll UM, Grimson R, Tickle SP, Docherty AJ. Plasma assay of gelatinase B:Tissue inhibitor of metalloproteinase complexes in cancer. *Cancer.* 1995; 76(4):700-708

## 6. EKLER



## 7. ÖZGEÇMİŞ

12.01.1980 yılında Konya’da doğdum. 1987-1991 yılları arasında Atatürk İlköğretim Okulunda ilkokul, 1992/1994 yıllarında Sare Özkaşıkçı İlköğretim okulunda ortaokul, 1995-1997 yıllarında Atatürk Kız Lisesinde lise eğitimimi tamamladım.Tıp fakültesi eğitimimi 1998-2004 yılları arasında Selçuk Üniveritesi Meram Tıp Fakültesi’nde tamamladım. 2006 yılında Antalya Akdeniz üniversitesinde 4 aylık anatomi anabilim dalında asistanlık tecrübem oldu. 2007 -2010 yılları arasında Seydişehir Sağlık ocağında 2010-2012 yılları arasında Seydişehir Devlet Hastanesinde acilde pratisyen hekim olarak görev yaptım.17 Ocak 2012 yılında meram tıp fakültesi acil anabilim dalında asistan olarak göreve başladım.

