

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

**ACİL SERVİSE BAŞVURAN İSKEMİK VE HEMORAJİK
SEREBROVASKÜLER HASTALIKLI HASTALARDA
“UBİKUITİN C-TERMİNAL HİDROLAZ-L1” DÜZEYLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. İhsan YİĞİT**

**TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Metin ATEŞÇELİK**

**ELAZIĞ
2016**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. Murad ATMACA

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Doç. Dr. Mustafa YILDIZ

Acil Tıp Anabilim Dalı Başkanı

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

Yrd. Doç. Dr. Metin ATEŞÇELİK _____

Danışman

Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri

..... _____

..... _____

..... _____

..... _____

..... _____

..... _____

TEŞEKKÜR

Gerek asistanlık eğitimim süresince, gerekse tezimin her aşamasında birikim ve desteklerini esirgemeyen, tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Metin ATEŞÇELİK'e;

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım değerli hocalarım Doç. Dr. Mustafa YILDIZ, Yrd. Doç. Dr. Mustafa YILMAZ, Yrd. Doç. Dr. Mehtap GÜRGER ve Yrd. Doç. Dr. Mehmet Çağrı GÖKTEKİN'e biyokimyasal parametrelerin değerlendirilmesinde ve tez yazım aşamasındaki katkılarından dolayı Prof. Dr. Nevin İLHAN'a;

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

Hayatım boyunca bana destek veren anneme, babama, kardeşlerime ve zorlu süreçte hiçbir zaman desteğini, yardımlarını ve sevgisini eksik etmeyen eşime ve oğluma

...teşekkürlerimi sunuyorum

ÖZET

Acil servis başvurularında şuur bulanıklığı şikayeti önemli bir yer tutmaktadır. Acil servise şuur bulanıklığı ile başvuran hastalarda sık görülen nedenler arasında serebrovasküler hastalıklar (SVH) ve metabolik bozukluklar önemli bir yere sahiptir. Çalışmamızda Ubikuitin C-Terminal hidrolaz – L1'in (UCH-L1) nöronlara olan özgülüğü, yüksek düzeylerde bulunması ve nöropatolojik tablolarda artması nedeniyle, nontravmatik SVH olan hastalardaki düzeyinin sağlıklı kontrol ve metabolik nedenli şuur değişikliği olan gruplarla kıyaslanarak tanı, prognoz ve mortalite ile ilişkisinin araştırılması amaçlandı.

Çalışmaya, gönüllü olarak bu çalışmaya katılmayı kabul eden 80 iskemik SVH, 40 hemorajik SVH, 80 metabolik nedenli şuur değişikliği olan hasta ve 40 sağlıklı kontrol grubu olmak üzere toplam 240 kişi dahil edildi.

Çalışmamızda iskemik SVH hastalarında UCH-L1 düzeyleri metabolik şuur değişikliği olan hastalara göre daha yüksek idi ($p=0,004$). Ayrıca hemorajik SVH hastalarında da UCH-L1 düzeyleri metabolik şuur değişikliği olan hastalara göre daha yüksek ($p=0,002$) olarak tespit edildi.

Sonuç olarak UCH-L1, iskemik ya da hemorajik SVH'ların metabolik şuur değişikliği olan hastalardan ayırımında bir marker olarak kullanılabilir.

Anahtar kelimeler: İskemik serebrovasküler hastalık, hemorajik serebrovasküler hastalık, Ubikuitin C-Terminal hidrolaz–L1, metabolik şuur değişikliği

ABSTRACT

ANALYSIS OF UBIQUITIN C-TERMINAL HYDROLASE-L1 LEVELS IN ISCHEMIC AND HEMORRHAGIC CEREBROVASCULAR DISEASE PATIENT PRESENTED TO THE EMERGENCY DEPARTMENT.

Somnolence is a significant part of all complaints in emergency room applications. Cerebrovascular diseases (CVD) and metabolic disorders are among the significant underlying reasons in patients that apply to emergency services with somnolence. The objective of the present study is to investigate the relationship with diagnosis, prognosis and mortality of ubiquitin c-terminal hydrolase – L1 (UCH-L1) levels in non-traumatic CVD patients and its comparison with healthy control groups and groups with somnolence due to metabolic reasons, due to the specificity of c-terminal hydrolase – L1 to neurons, its prevalence in high levels and the increase observed in neuropathologic pictures.

80 ischemic CVD, 40 hemorrhagic CVD, 80 metabolic somnolence patients, and 40 healthy control group, a total of 240 individuals who volunteered to participate in the study participated in the present study.

The findings of the study showed that UCH-L1 levels were higher in ischemic CVD patients compared to patients with metabolic somnolence ($p = 0.004$). Furthermore, UCH-L1 levels were identified as higher in hemorrhagic CVD patients than patients with metabolic somnolence ($p = 0.002$).

As a result, it was concluded that UCH-L1 could be used as a marker in distinguishing ischemic and hemorrhagic CVD with patients who suffer metabolic somnolence.

Keywords: Ischemic cerebrovascular disease, hemorrhagic cerebrovascular disease, ubiquitin c-terminal hydrolase – L1, metabolic somnolence.

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK	i
ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLO LİSTESİ	viii
ŞEKİL LİSTESİ	ix
KISALTMALAR LİSTESİ	x
1. GİRİŞ	1
1.1. Serebrovasküler Hastalıkların Tanımı	1
1.2. Serebrovasküler Hastalıkların Sınıflandırması	2
1.2.1. NINDS sınıflandırması	2
1.2.2. TOAST sınıflandırması	3
1.3. Serebrovasküler Hastalıkların Epidemiyoloji	4
1.4. Beynin Vasküler Anatomisi	5
1.5. Serebrovasküler Hastalıkların Patofizyolojisi	7
1.5.1. Geçici iskemik atak	8
1.5.2. İntraserebral hemoraji	8
1.5.3. Subaraknoid kanama	9
1.5.4. Serebral infarkt	9
1.5.5. Travmatik intraserebral kanama	11
1.6. Serebrovasküler Hastalıklarda Risk Faktörleri	11
1.6.1. Değiştirilemeyen risk faktörleri	12
1.6.2. Değiştirilebilir risk faktörleri	13
1.7. Serebrovasküler Hastalıklarda Semptom ve belirtiler	14
1.7.1. İntraserebral kanamalarda klinik	14
1.7.2. İskemik inmelerde klinik	14
1.8. Serebrovasküler Hastalıklarda Görüntüleme yöntemleri	17
1.9. Bilinç ve Bilinç bozukluğu	18
1.9.1. Bilinç bozukluğu etyolojisi	19

1.9.2. Bilinç durumu değerlendirmesi	19
1.9.3. Bilinç bozukluğu düzeyleri	21
1.9.4. Bilinç bozukluğu ile başvuran hastanın değerlendirilmesi	21
1.10. Ubikuitin- Proteazom Sistemi	22
1.10.1. Ubikuitin C-Terminal Hidrolaz – L1	24
2. GEREÇ VE YÖNTEM	26
2.1. Hasta seçimi	26
2.2. Klinik ve laboratuvar İncelemesi	26
2.3. İstatistiksel analiz	27
3. BULGULAR	28
4. TARTIŞMA	33
5. KAYNAKLAR	38
6. ÖZGEÇMİŞ	49

TABLO LİSTESİ

Tablo 1	Primer intraserebral kanamalarda lokalizasyonlar	8
Tablo 2	İnme risk faktörlerinin sınıflandırması	12
Tablo 3	Glasgow koma skalası	15
Tablo 4	National institutes of health stroke scale	16
Tablo 5	Modifiye rankin skalası	17
Tablo 6	Bilinç bozukluğuna yol açan başlıca nedenler	20
Tablo 7	Gruplar arası temel veriler	28
Tablo 8	Gruplar arası skorum ve UCH-L1 verileri	29
Tablo 9	Exitus ve taburcu olan hastalara ait UCH-L1 verileri	30
Tablo 10	GKS ve gruplar arası ilişki	30
Tablo 11	Metabolik kaynaklı şuur bulanıklığı nedenleri ile ilişkili veriler	31
Tablo 12	Hasta gruplarına ait UCH-L1 düzeylerinin karşılaştırılması	32
Tablo 13	NİHSS, MRS ve GKS ile UCH-L1 düzeyleri korelasyonu	32

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1	İnme alt tipleri ve görülme oranları	5
Şekil 2	İnternal karotis arter ve dalları	6
Şekil 3	Willis poligonu arterleri	7
Şekil 4	İskemik inmenin ana nedenleri	10
Şekil 5	Ubikuitin proteolitik mekanizması	23
Şekil 6	Gruplar arası UCH-L1 dağılımı	29
Şekil 7	Exitus ve UCH-L1 düzey dağılımı	30



KISALTMALAR LİSTESİ

ARAS	: Asendan retiküler aktive edici sistem
AS	: Acil Servis
ASA	: Anterior Serebral Arter
AVM	: Arterio Venöz Malformasyon
AVP	: Arginin Vasopressin
BBT	: Bilgisayarlı Beyin Tomografisi
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
DM	: Diabetes Mellitus
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
FÜTF	: Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi
GİA	: Geçici İskemik Atak
GKS	: Glaskow Koma Skoru
HT	: Hipertansiyon
İSA	: İntraserebral Arter
İSK	: İntraserebral Kanama
LP	: Lumbal Ponksiyon
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MRS	: Modifiye Rankin Skalası
NIHSS	: National İnstitute of Health Stroke Skoru
NINDS	: National İnstitute of Neurological Disorders and Stroke
SAK	: Subaraknoid Kanama
SIRS	: Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu
SSS	: Santral Sinir Sistemi
SVH	: Serebrovasküler Hastalık
TOAST	: Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment
UCH-L1	: Ubikuitin C-Terminal Hidrolaz–L1
USG	: Ultrasonografi

1. GİRİŞ

Günümüzde acil servis (AS) başvurularında şuur bulanıklığı şikayeti önemli bir yer tutmakla birlikte, etyolojinin çeşitliği nedeniyle hızlı tanı konulması ve etkin tedavinin yürütülmesi önem arz etmektedir. Acil servise şuur bulanıklığı ile başvuran hastalarda sık görülen nedenler arasında SVH ve metabolik bozukluklar önemli bir yere sahiptir. Nedene yönelik tedavi prensipleri değişen bu tabloların ayırımında AS'lerde yeni tanı ve tedavi metodlarına ihtiyaç duyulmaktadır.

1.1. Serebrovasküler Hastalıkların Tanımı

Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) tanımlamasına göre SVH; Ani gelişen, 24 saat veya daha uzun süren, ölüme yol açabilen, vasküler kökenli, fokal yada global serebral fonksiyon bozukluğu ile oluşan klinik bulgulardır (1).

Amerikan Nörolojik Bozukluklar ve İnme Ulusal Enstitüsü (National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS)) ise SVH'ı şöyle tanımlamaktadır; Beynin bir bölgesinin, kanama veya iskemi sonucu geçici veya kalıcı olarak etkilenmesi ve/veya beyni ilgilendiren bir ya da daha fazla kan damarının primer patolojisi (2). Serebrovasküler hastalık genel bir terim olmasına rağmen, inme başlangıcının akut olması nedeni ile sınırlı bir anlam içermektedir (3).

Serebrovasküler hastalık benzeri bulgular gösteren intrakranial tümörler, kafa travması, merkezi sinir sistemi enfeksiyonları (ensefalit, apse), postiktal paralizi, metabolik bozukluklar (hipoglisemi, hiperglisemi, hepatik ensefalopati, hiponatremi, hipernatremi,vb), komplike migren, geçici iskemik atak (GİA) bu sınıflamaya dahil edilmemektedir (4, 5).

Serebrovasküler hastalığın temel belirtisi olan hemipleji; beyinde oluşan lezyon sonrası vücudun karşı yarısında motor defisit, duyu bozukluğu ve çeşitli nörolojik bulgularla karşılaşılan klinik durumdur (4).

Serebrovasküler Hastalıkların etyolojisi, patogenezi, ve epidemiyolojisinin anlaşılmasında önemli ilerlemeler kaydedilmiş, tanı ve tedavide yeni metodlar gelişmiştir.

1.2. Serebrovasküler Hastalıkların Sınıflandırması

Serebrovasküler hastalıkların ilk etyolojik sınıflamaları, lezyonun patolojisi baz alınarak yapılmış ve iskemik ya da hemorajik olarak iki ana gruba ayrılmıştır.

Sonraki çalışmalarda ise hematolojik, kardiyolojik, ileri biyokimyasal ve nöroradyolojik tetkiklerin kullanılmasıyla, lezyonun patolojisiyle birlikte, lezyonun lokalizasyonu ve oluş mekanizması göz önüne alınarak bazı yeni sınıflamalar ortaya konulmuştur (6).

1.2.1. NINDS Sınıflandırması

Amerikan Nörolojik Bozukluklar ve İnme Ulusal Enstitüsü NINDS tarafından önerilen klinik sınıflandırma şöyledir (7).

A- Asemptomatik

B- Fokal beyin disfonksiyonu

- 1) Geçici iskemik atak
- 2) İnme
 - a) Serebral infarkt
 - b) Serebral hemoraji
 - c) Subaraknoid kanama (SAK)
 - d) Arteriovenöz malformasyona (AVM) bağlı serebral kanama

C- Vasküler demans

D- Hipertansif ensefalopati

A) Asemptomatik Serebrovasküler Hastalıklar: Vasküler hastalığa ait retinal ve serebral semptomlar olmaksızın enfarkt yada ekstrakranial arterlerde asemptomatik darlık tespit edilen olguları kapsamaktadır.

B) Fokal beyin disfonksiyonu ile giden serebrovasküler hastalıklar:

1) Geçici İskemik Atak: İskemik kökenli olduğu düşünülen ve en fazla 24 saat süren, nörolojik defisiti açıklayacak başka bir neden bulunmayan, fokal beyin disfonksiyonu atağı olarak tanımlanmaktadır.

2) İnme: Hızlı gelişen ve 24 saatten uzun süren veya ölümlle sonuçlanabilen, SVH dışında nedeni olmayan, fokal nörolojik defisitle giden bir tablodur.

C) Vasküler Demans: Alzheimer tipi demanslardan sonra en sık görülen demans (%25 oranla) tipi olup, beyinde çok sayıda iskemik lezyonların varlığı ile karakterizedir.

D) Hipertansif Ensefalopati: Sistemik kan basıncının aniden yükselmesi ve sürekliliği sonucu gelişmekte ve öncelikle iyi kontrol altında olmayan kronik hipertansiyonlu (HT) hastalarda ortaya çıkmaktadır. Kan basıncının hızla yükselmesi ile birlikte baş ağrısı, bilinç bozukluğu, epileptik nöbetler ve bazen geçici nörolojik defisitler görülebilmektedir. En önemli patolojik özelliği ise yaygın veya fokal beyin ödemidir.

1.2.2. TOAST Sınıflandırması

1993 yılında yayınlanan Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) Sınıflaması (2, 6, 8) ;

A. İnme tiplerine göre

- a. İskemik (% 60-80)
- b. Hemorajik [SAK (% 3–10), İntraserebral kanama (% 10–15)]

B. Mekanizmalarına göre

- a. Trombotik infarkt
- b. Embolik infarkt
- c. Hemodinamik infarkt

C. Klinik kategorilerine göre

- a. Büyük arter ateroskleroza (Tromboz veya emboli)
- b. Kardiyoembolizm
- c. Küçük damar oklüzyonu
- d. Diğer belirlenen etyolojiler
- e. Nedeni saptanamayanlar

D. Arter alanına göre

- a. Total anterior dolaşım infarktleri
- b. Parsiyel anterior dolaşım infarktleri
- c. Posterior dolaşım infarktleri
- d. Laküner infarktler

E. Klinik gidişe göre

- a. Tamamlanmış inme
- b. İlerleyen inme

1.3. Serebrovasküler Hastalıkların Epidemiyoloji

Serebrovasküler hastalıklar; Tüm dünyada koroner arter hastalıkları ve kanserden sonra üçüncü sırada ölüm nedeni olup, sakat bırakan hastalıklar arasında birinci sırada yer almaktadır (2). Serebrovasküler hastalık olgularının % 80-85'i iskemik, % 15-20'si hemorajik kökenlidir (9) (Şekil 1).

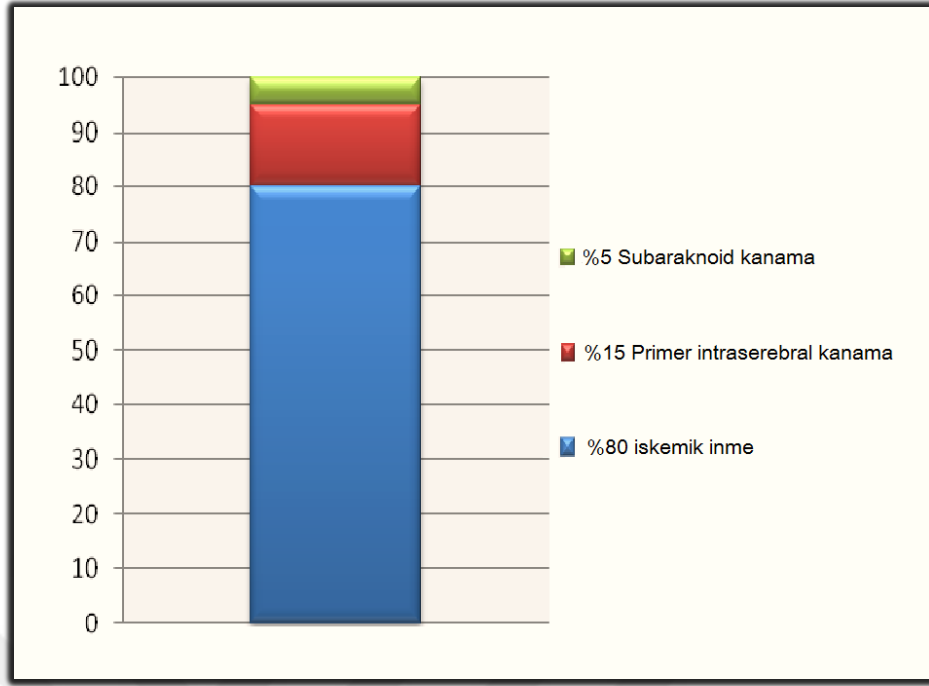
Epidemiyolojik çalışmaların sonuçlarına göre SVH insidansı 55-64 yaş arasında 1.7-3.6/1000, 64-74 yaş arasında 5-9/1000 ve 75 yaş üzerinde 14-19/1000 olarak tespit edilmiştir (10).

İskemik SVH'lar hemorajik SVH'tan daha az ölümcüldür, fakat daha fazla sıklıkta görülmektedir. İlk 30 gün içinde iskemik SVH'da ölüm oranı %8-20, hemorajik SVH'da %30-80, SAK % 20-50 düzeyindedir (11).

Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda yaklaşık 600.000 iskemik, 100.000 hemorajik serebrovasküler olgu görülmekte olup bunlarında 175.000'i ölümlerle sonuçlanmaktadır (12).

İnme prevalansı yaşla birlikte artmasına karşın coğrafi özelliklerin de önemi vardır. Batı ülkelerinde inme prevalansı 8/1000, Japonya'da 20/1000'dir. Tüm ülkelerde ise en sık tespit edilen, yaş ve erkek cinsiyetiyle ölüm riskinin artmasıdır (13).

Ülkemizde sağlıklı veriler olmamakla birlikte, inme prevalansının 17,6/1000 olduğu bildirilmiştir (14). Ülkemizde 1995–1996 yıllarında yapılan çalışmaya göre iskemik inme % 72, hemorajik inme %28 oranında bulunmuştur (15).



Şekil 1. İnme alt tipleri ve görülme oranları (16).

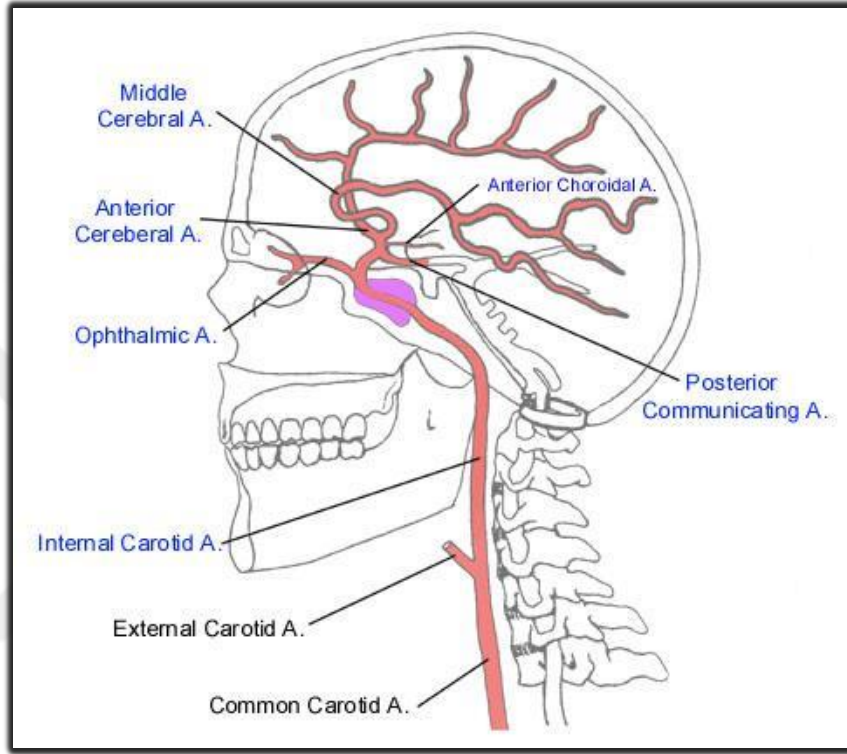
Gelişmekte olan ülkelerde inme görülme sıklığı hala yüksek olmakla birlikte son yıllarda endüstrileşmiş toplumlarda bu oranın azaldığı ve tedavi imkanlarının gelişmesiyle inmeye bağlı ölüm oranlarının düştüğü görülmektedir. Bu azalma, beslenme ve yaşam şekli, sosyoekonomik faktörler, çevresel faktörler ve çeşitli risk faktörlerinin değişmesiyle açıklanabilir (13).

1.4. Beynin Vasküler Anatomisi

Beyin dokusunun arteriyel beslenmesi arteria vertebalis ve arteria karotis interna olmak üzere dört büyük damar tarafından sağlanır. Karotis sistemi beynin anterior, vertebrobaziller sistem ise posterior kısmının beslenmesini sağlar (17).

Karotis sistemi: Sağda ve solda olmak üzere iki karotis kommunis ve dallarından oluşur. Karotis kommunis, a. karotis interna ve a. karotis eksterna olmak üzere iki dala ayrılır. (18). Sağ tarafta arkus aortadan çıkan a.innominata, a.karotis kommunis ve a. subklavia dallarını verir. A.karotis kommunis, sol tarafta ise doğrudan arkus aortadan çıkar. a.karotis interna, a.karotis kommunisin uç dalıdır. Posterior kommunikan arter, a.karotis internanın daha sonraki dalıdır. Genel olarak beynin ön ve arka dolaşım sistemleri arasındaki bağlantıyı sağlar (17, 18).

A.karotis interna daha sonra iki temel uç dalını verir. Orta serebral arter (a. serebri media) ve ön serebral arter (a. serebri anterior). Orta serebral arter, hemisferlerin lateral yüzünü besler. Ön serebral arter, hemisferlerin iç yüzünü besler. Anterior kommunikan arter ise her iki ön serebral arterin bağlantısını sağlamaktadır (18, 19).

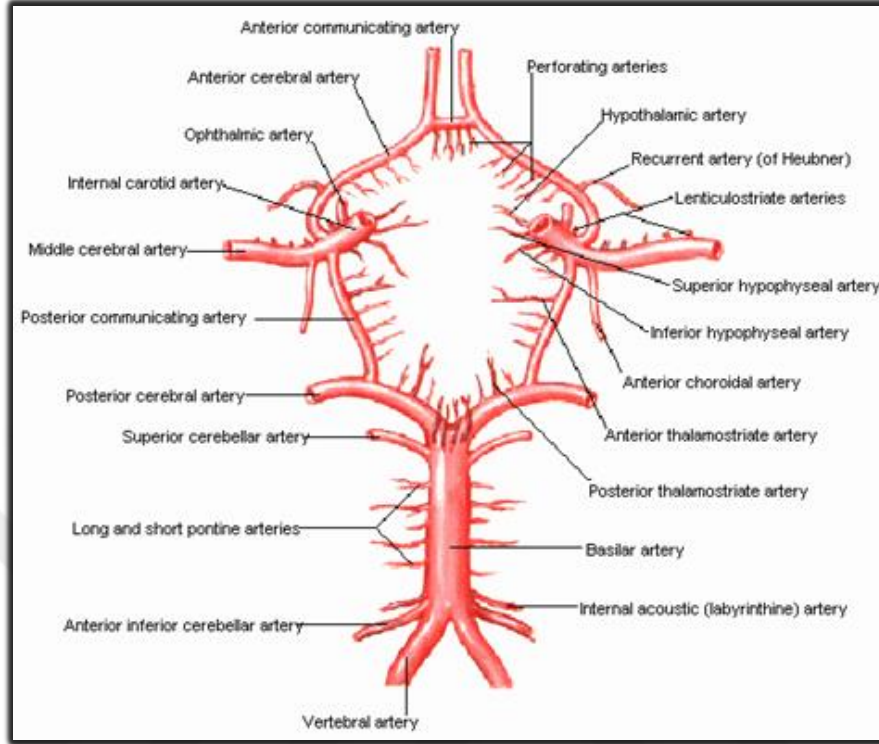


Şekil 2. İnternal karotis arter ve dalları (Loyola University Chicago Stritch School of Medicine,medical education network'den alınmıştır.)

Vertebro-Baziller Sistem: A. vertebralis; a. subklaviadan çıkar. Boyunda servikal vertebraların foramenlerinden geçerek yükselir. Pons düzeyinde birleşerek baziler arteri oluştururlar. Beyin sapında sol ve sağ posterior serebral arterlere ayrılırlar. Vertebro-baziller sistem; beyin sapını, serebellumu, temporal lobun alt, oksipital lobun dış ve medial yüzünü besler. Bu sistemin derin dalları ile de talamusun arka kısmı ve optik radyasyonun bir kısmı beslenmektedir (18, 19).

Bu iki sistem arasında, iskemiye dayanıksız olan beyinde beslenmenin regülasyonunu sağlamak için üç temel anastomoz vardır. Birinci anastomoz eksternal karotis arterlerle vertebral arterler arasında; ikinci anastomoz ise orbita üzerinde

eksternal ve internal karotis arterler arasındaki, üçüncü anastomoz ise tamamen kafa içinde olup Willis Poligonu adını alır (18, 19).



Şekil 3 : Willis poligonu arterleri.(FH Netter (2002). İnsan Anatomisi Atlası (M. Cumhuriyet, Çev.). Ankara, Palme Yayıncılık. S: 133.)

1.5. Serebrovasküler Hastalıkların Patofizyolojisi

Serebrovasküler hastalıklar beyin damarlarında oluşan patofizyolojik değişiklikler sonucu meydana gelmektedir (20).

Geçici iskemik atak veya kalıcı beyin infarktlarının (iskemik inme) gelişme sürecinde; ateroskleroz, lipohyalinoz, inflamasyon, amiloid depolanması, gelişimsel bozukluklar, anevrizmaya bağlı dilatasyon ve venöz tromboz gibi damarın kendisinden kaynaklanan patolojiler neden olabilmektedir (20).

Ayrıca; kalp veya ekstrakranial dolaşımdan köken alan bir nedenden dolayı intrakranial damarlarında emboliye bağlı problemler meydana gelebilir ya da azalmış perfüzyon basıncına ya da artmış kan viskozitesine bağlı serebral kan akımında yetersizlik nedeniyle patolojik süreç ilerleyebilir (20).

Subaraknoid kanama veya intraserebral hemorajinin (primer hemorajik inme) gelişme sürecinde; subaraknoid boşluk veya intraserebral dokularda bulunan damarlarında rüptür sonucu oluşan patolojiler neden olabilmektedir (20).

1.5.1 Geçici İskemik Atak

Geçici İskemik Atak terimi nörolojik fonksiyonların inme gelişmeden önce geçici ve fokal kaybını tanımlamak için ilk kez 1950'lerde kullanılmaya başlanmıştır (21).

Günümüzde GİA akut infarkt olmaksızın beynin bir kısmında, spinal kanalda veya retinada iskemi sonucu oluşan geçici nörolojik fonksiyon kayıpları olarak tanımlanmıştır (22).

Geçici iskemik atakların büyük çoğunluğu ise 5 dakikadan kısa sürmektedir (23, 24).

1.5.2 İntraserebral Hemoraji

İntraserebral hemorajide kanamanın kaynağı beyin parankiminde olup; sıklıkla arteriollerin ve küçük penetran arterlerin kanamasıyla beyaz cevherde ve bazal ganglion gibi beynin derin bölgelerinde dakikalar veya saatler içinde hematomlar meydana gelmektedir (Tablo 1) (1).

Tablo 1. Primer intraserebral kanamalarda lokalizasyonlar

Putaminokapsüler	% 30
Ak madde	% 30
Talamus	% 15
Serebellum	% 10
Bazal ganglia bölgesi	% 5
Nükleus Kaudatus	% 5
Beyin sapı	% 5

İntraserebral kanamaya en sık yol açan nedenler HT'ye sekonder oluşan Charcot-Bouchard anevrizmasının rüptürüdür. Diğer nadir nedenler ise AVM, kanama diyatezleri, amiloid anjiyopati, travma, tümör kanamaları, antikoagülan ve semptomimetik ilaç kullanımı, amfetamin ve kokain bağımlılıklarıdır (1, 24). Daha az sıklıkla tümör kaynaklı kanamalar, anevrizma rüptürleri ve vaskülitler de kanamaya neden olabilir. Nörolojik semptomlar dakikalar veya saatler içinde gelişir. Klinik semptomları ise ani gelişen baş ağrısı, bulantı, kusma ve bilinç bozukluğu

oluşturmasıdır. Fokal nörolojik defisitler tespit edilebilir. Ağır klinik bulgulara yol açmayan küçük hematomlar dışında mortalite %70' lere kadar çıkabilmektedir (1).

1.5.3. Subaraknoid Kanama

Subaraknoid kanama, subaraknoid mesafe ile beyin omurilik sıvısına (BOS) olan kanama tablosudur. Subaraknoid kanamanın en sık nedeni anevrizma rüptürüdür (1, 25).

Anevrizmalara genellikle beyin tabanındaki arterler üzerinde ve bifurkasyon bölgelerinde rastlanılır. Kan BOS içinde hızlı bir şekilde yayılır ve intrakranial basıncın ani artışına neden olur (1, 25).

Subaraknoid kanamanın diğer nedenleri; travma, AVM, kanama diyatezleri, amiloid anjopati ve antikoagülan kullanımınıdır. Klinik semptomlar ise ani başlangıçlı şiddetli baş ağrısı, bulantı, kusma ve bilinç bozukluğudur. Hastalığa bağlı ölüm oranı, % 30–70 olup; yaşayan hastalarda önemli sekeller bırakır (1, 25).

1.5.4. Serebral İnfarkt

Serebral infarktlarda etyolojiye göre sınıflandırma, iskeminin tedavisinin planlanması, prognozun tespiti ve ikincil koruma açısından çok önemlidir (Şekil 4).

1993 yılında yayınlanan TOAST sınıflandırması, klinik bulgular ile birlikte etyolojiye de yer verdiği için, günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır (2, 6, 8, 26).

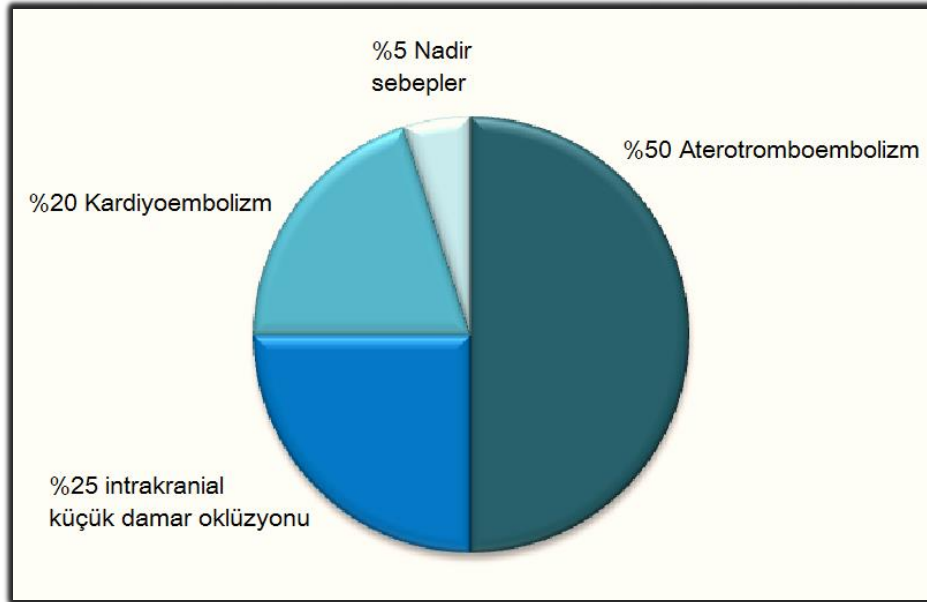
1. Büyük arter aterosklerozi: Tüm iskemik inmelerin %50'si büyük arter ateroskleroza bağlıdır. Bu grupta inme nedeni ekstrakraniyal ve daha nadir olarak intrakraniyal damarlarda ve bunların bifurkasyon bölgelerinde gelişen ateroskleroz plaklarının stabilizasyonunun bozulmasıyla oluşan trombozlardır. Nörolojik defisit olarak, ekstremitelerde distal veya proksimal ağırlıklı kuvvet kayıpları ve özellikle arterden artere embolizm vakalarında fokal kortikal bulgular ortaya çıkar (26).

2. Kardioembolizm: Tüm iskemik inmelerin %15–20'sini oluşturan kardioembolizm, arteriel oklüzyonun kalpten kaynaklanan emboliler nedeniyle oluştuğu durumdur (27).

3. Küçük damar oklüzyonu (laküner infarktlar): Genellikle, diyabet veya HT'ü olan ileri yaş hastalarda görülür ve tüm iskemik inmelerin %25'ini oluşturur. Bu tabloda karakteristik klinik bulgular (saf motor, saf sensoriyel, sensorimotor inme ve ataksik hemiparezi vb.) ve nöroradyolojik olarak 1,5 cm'den küçük, derin infarktların gözlenmesi ile tanı konur (26, 27).

4. Diğer belirlenen etyolojiler: Tüm iskemik inmelerin %5'inden az yer tutarlar. Bu grupta, santral sinir sistemi'nin(SSS) primer ve sekonder vaskülitleri, Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leucoencephalopathy (CADASIL) ve serebral amiloid anjiopati gibi nadir görülen küçük damar hastalıkları, konjenital damar hastalıkları, mitokondriyal hastalıklar, travma, diseksiyon ve kan hastalıkları yer alır (26).

5. Sebebi belirlenemeyenler: Yapılan ayrıntılı tetkiklere rağmen etyolojisi saptanamayan, yeterli tetkik edilemeyen ya da yapılan tetkiklerde birden fazla etyoloji bulunan vakalar bu sınıfta değerlendirilir (26).



Şekil 4. İskemik inmenin ana nedenleri (16).

1.5.5. Travmatik İntraserebral Kanama

Travmaya bağlı kafa içi kanamalar hastalarda; ekstradural (%11-24), ekstradural ve intradural (%7-11), subdural (%31-42), subdural ve intraserebral (%23-58), sadece intraserebral (%6-20) olarak karşımıza çıkabilir. Travmaya sekonder oluşan intraserebral kanama (İSK) tek veya sıklıkla multipl olur. Temporal lob travma sonrası hematomların (%70-80) en sık olduğu yerdir. Daha az oranda ise frontal ve parieto-okspital alanlarda gelişir. Ancak bazal ganglia, intraventriküler, beyin sapı ve serebellar bölgelerde de hematomlar oluşabilir. Hematomlar darbenin olduğu bölge yada karşı tarafta (countre-coup) yerleşebilir (28).

Travmadan sonra vasküler sistem de etkilenerak obstrüksiyonlar, psödoanevrizmalar ve travmatik disseksiyonlar oluşabilir. Erken dönemde perivasküler alanda dem ve genişleme, kronik dönemde ise doku kayıpları ve gliozis oluşumu dikkat çekmektedir. Kafa travmalarından sonra oluşabilecek diğer bir sorun da intravasküler koaglopatilerdir. Travmadan sonra hipofibrinojenemi, fibrine bağlı antiijenler, faktör V ve faktör VIII azalmaları, trombositopeni, uzamış protrombin zamanı bulunabilir. Bu etkilerin ne oranda hematom oluşumuna veya büyümesine katkıda bulunduğu ise tam olarak bilinmemektedir (28).

1.6. Serebrovasküler Hastalıklarda Risk Faktörleri

Bir hastalığın oluşmasında yatkınlık oluşturan etkenler risk faktörü olarak tanımlanır. İnme için risk faktörleri; İnmenin alt tipi, risk faktörünün değiştirilebilirliği ve inme ile ilişkisinin bilimsel kesinliği dikkate alınarak sınıflandırılabilir (Tablo 2).

Risk faktörlerinin bireydeki varlığı inmenin mutlaka gelişeceği anlamına gelmezken, bilinen risk faktörlerinin yokluğunda da inme gelişebilmektedir. Ancak risk faktörlerinin ortadan kaldırılması veya tedavi edilebileceklerin tedavisi inmenin önlenmesinde önemli yere sahiptir (29).

Tablo 2. İnme Risk Faktörlerinin Sınıflandırması (30)

Değiştirilemeyen risk faktörleri

Yaş

Cinsiyet

İrk

Aile öyküsü

Değiştirilebilen risk faktörleri

Kesinleşmiş faktörler

Hipertansiyon

Diabetes Mellitus, hiperinsülinemi

Kardiyovasküler hastalıklar

Hiperlipidemi

Sigara

Asemptomatik karotis stenozu

Orak hücreli anemi

Kesinleşmemiş faktörler

Alkol kullanımı

Obezite

Beslenme alışkanlıkları

Fiziksel inaktivite

Hiperhomosistinemi

İlaç kullanımı ve bağımlılığı

Hormon tedavisi

Hiperkoagülabilite

Fibrinojen

İnflamasyon

Migren

1.6.1. Değiştirilemeyen Risk Faktörleri

İnme için en önemli risk faktörünün ileri yaş olduğu söylenebilir. İnme insidansı, ileri yaş ile birlikte artış gösterir. İnme geçirenlerin yaklaşık %70'i 65 yaşın üzerindedir. 55 yaşından sonraki her dekatta bu riskin iki kat arttığı bildirilmiştir (1). İnme insidansı erkeklerde kadınlara kıyasla 1,25 kez daha fazladır. Bununla birlikte kadınların yaşam süresi erkeklerden daha uzun olduğu için inme nedeni mutlak ölüm sayısı kadınlarda daha yüksektir (11).

Siyah ırkta, Çinlilerde ve Japonlarda inme insidansı beyaz ırka göre daha yüksektir. İnme insidansındaki bu artış, bazı risk faktörlerinin o toplumda daha fazla olması ile açıklanamayacak kadar yüksek bulunmuştur (1). Benzer yaşam tarzları, beslenme alışkanlıkları ve bazı herediter özellikler önemli rol oynamaktadır. Birinci derece akrabalarda inme öyküsünün varlığı inme riskini artırmaktadır. Monozigot ikizlerde inme riski dizigot ikizlere göre daha yüksektir. Yapılan araştırmalar tek bir genden ziyade birden fazla genin inmeye yatkınlık oluşturduğunu ve çevresel faktörlerle ilişkinin önemli olduğunu göstermektedir (1).

1.6.2. Değiştirilebilir Risk Faktörleri

Kronik HT, inme için primer risk faktörüdür ve aterosklerotik süreçte hızlanmaya sebep olduğu düşünölmektedir. İnme riski, sistolik ve diyastolik kan basıncı değerlerinin artması ile orantılı olarak artar. Yaşlılarda izole HT'nin tedavisi, inme insidansının % 36 oranında azalmasını sağlayabilir (30, 31).

Diyabet, beyin damar hastalıkları için önemli bir risk faktörü olarak tespit edilmiştir. Diyabet hastalarında inme insidansı 2,5-3,5 kat artmaktadır (32). Hemorajik inmelerde ise diyabetin, risk faktörü olarak etkisi henüz kanıtlanamamıştır (33).

Kardiyovasküler hastalıklar, inme için tedavi edilebilen risk faktörüdür. Akut myokard enfarktüsü, özellikle ilk günlerde ve takip eden haftalarda, intrakardiyak trombus nedeniyle serebral emboli nedeni olabilir. Atriyal fibrilasyon, romatizmal kalp hastalığı ve mitral darlık ile birlikte, inme için önemli predispozan faktörler oldukları bilinmektedir (34).

Sigaranın inme riskini arttırdığı tespit edilmiştir. Bu risk artışı sigara kullanan ve beraberinde hipertansiyon yada diyabetes mellitusu olan hastalarda çok daha belirgindir (35).

Serum kolesterol ve LDL seviyesi yüksekliği iskemik inme açısından önemli bir risk faktörüdür. Ekstrakranial doppler ultrasonografi (USG) kullanılarak yapılan çalışmalarda kolesterol seviyesi ile karotis intima media kalınlığının paralellik gösterdiği ve Hemoglobin-coA redüktaz inhibitörlerinin (statinler) asemptomatik karotis aterosklerozunu azalttığı ve yavaşlattığı tespit edilmiştir (36). Toplumda 65 yaş üzerindeki kişilerde %4-5 oranında %50 düzeyinde karotis arter stenozu saptanmıştır. Bu kişilerde inme riski %1,3 olup, %75'in üzerindeki düzeylerde stenoz varlığında yıllık GİA ve inme riski %10,5'dir (6, 31).

Otozomal dominant geçişli bir hastalık olan orak hücreli aneminin prevalansı düşük olmakla birlikte rölatif risk 200-400 kat daha yüksektir. Bu hastalarda 20 yaşına kadar inme prevalansı ise % 11 olarak tespit edilmiştir (1). Sık kan transfüzyonu uygulanan olgularda inme riski yılda % 10'dan % 1'e kadar düşmektedir (37).

1.7. Serebrovasküler Hastalıklarda Semptom ve belirtiler

Ayrıntılı olarak yapılan nörolojik muayene ile inmenin, beyinin hangi lokalizasyonunun etkilediği ve etyolojisinin ne olduğuna dair bilgi edinilebilir.

1.7.1. İntraserebral kanamalarda klinik

İntraserebral kanamalı çoğu hastada AS'ye başvuru anında kanama durmuştur. Kanama süresi ortalama bir saatten az olup hastaların sadece %3-5'inde 1-3 saat veya daha uzun sürmektedir. Hastaların %14.3-27'de ilk 24 saatte hematomda genişleme görülür. Hastanede ortaya çıkan klinik durumda bozulma çoğu zaman ödemin artması nedeniyledir. Hastaların 1/3'ünde sıklıkla ilk 24 saatte klinik bozulma görülür (2, 38-43).

Semptom ve belirtiler lezyonun olduğu bölgelere göre farklılık gösterebilir. Bulantı, kusma, başağrısı, bilinç değişikliği, görme değişiklikleri, pitozis, duyu değişikliği, fasiyal paralizi, fokal kortikal bulgular, disfaji, anormal tat duyusu, motor defisitler, serebellar bulgular ve konvulziyonlar görülebilmektedir. Kanamanın lokalizasyonuna göre muayene bulguları da değişken olabilir (38, 44-48).

1.7.2. İskemik inmelerde klinik

Dominant sol hemisferde patoloji olan hastalarda sıklıkla karşılaşılan fizik muayene bulguları; afazi, sağ tarafta güç kaybı ya da duyu kaybı, sağ homonim hemianopsi ve sola bakış baskınlığı eğilimi gözlenir (49).

Dominant olmayan sağ hemisferde patoloji olan hastalarda sıklıkla karşılaşılan fizik muayene bulguları; genelde sol tarafta güç kaybı ya da duyu kaybı, sol homonim hemianopsi ve sağa bakış baskınlığı eğilimi gözlenir. Beyin sapı ve serebellumda bozulma olan hastalarda yaygın olarak bilinç bozukluğu, koordinasyon bozukluğu, ataksi, vertigo, çift görme, disfaji, nistagmus ve konuşma bozukluğu gibi bulgular gözlenir (49).

İnme ile başvuran hastalara medikal tedavi seçeneklerinin tespiti açısından hızlı bir genel değerlendirilme yapılmalıdır.

Bilinç düzeyi tayininde ise Glasgow Koma Skalası (GKS) tüm dünyada yaygın olarak kullanılan skorlama sistemidir (Tablo 3).

Tablo 3. Glasgow Koma Skalası

GÖZLER	
Spontan açık	4 puan
Sesli uyaran ile açıyor	3 puan
Ağrılı uyaran ile açıyor	2 puan
Hiç açılmıyor	1 puan
VERBAL YANIT	
Oryantasyon tam	5 puan
Konfüzyon	4 puan
Uygunsuz kelimeler	3 puan
Anlaşılmaz sesler	2 puan
Cevapsız	1 puan
MOTOR YANIT	
Emirlere uyar	6 puan
Ağrıyı lokalize eder	5 puan
Ağrıdan kaçır	4 puan
Dekortikasyon rijiditesi	3 puan
Deserebrasyon rijiditesi	2 puan
Normal motor cevap	1 puan

National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), İskemik inmeli hastalarda nörolojik fonksiyonları inceleyen ve uzun dönem prognoz hakkında bilgi veren bir skaladır (Tablo 4). İnme şiddeti ve nörolojik defisit durumunu belirlemede kullanılmıştır. NIHSS’da ; 0-6 puan arası alan hastalar iyi prognoz gösterirken, 7-15 puan orta derece prognoz, 16-42 puan ise kötü prognoz göstergesidir. >25 olan vakalarda trombolitik tedavi kontrendikedir. (50, 51).

Tablo 4. National Institutes of Health Stroke Skalası (NIHSS)

Bilinç Düzeyi

- 0 = Uyanık, tepkiler canlı
1 = Uykulu, minör stimülasyonla uyandırılabilir, yanıt ya da tepki verebilir
2 = Yalnızca refleks motor veya otonom etkilere tepki verir veya tamamen tepkisizdir

Bilinç Düzeyi Sorgusu: Hastaya hangi ayda olduğumuz ve yaşı sorulur

- 0 = Her ikisi de doğru
1 = Biri doğru
2 = Her ikisi de yanlış ya da yanıt veremiyor

Bilinç Düzeyi Komutları: Hastadan gözleri ve eli kapaması istenir

- 0 = Her ikisi de doğru
1 = Biri doğru
2 = Her ikisi de yanlış ya da yanıt veremiyor

En İyi Dil: Standart resimleri adlandırır

- 0 = Normal
1 = Hafif ile orta derece arasında adlandırma hataları, kelime bulma hataları veya parafazi.sözlü veya ifadelerle anlatımda bozukluk
2 = Sessiz veya global afazik

En İyi Görme: Eş zamanlı parmak hareketi ile her iki alanda görmeyi test edin

- 0 = Normal
1 = Asimetri
2 = Tam hemianopi
3 = Kortikal körlük

En İyi Sabit Bakış: Ekstraoküler göz hareketleri

- 0 = Normal
1 = Parsiyel bakış paralizisi
2 = Zorlu deviyasyon, total bakış paralizisi

Dizartri:

- 0 = Normal
1 = Kelimelerin hafif ile orta derece arasında karıştırılması, anlaşılabilir
2 = Ciddi anlaşılmaz artikülasyon

En İyi Motor Kol: Hasta kolunu dışa doğru 90 derece gerginlikte tutar

- 0 = Kolu 90 derecede 10 saniye tutuyor
1 = Kolu 90 derecede 10 saniyeden az tutuyor
2 = Kolu 90 derecede tutamıyor, yer çekimini yenmekte zorlanıyor
3 = Kol düşüyor, yer çekimini yenemiyor
4 = Hiç bir hareket yok, tam pleji

En İyi Motor Bacak: Hasta bacağına 30 derecede 5 saniye kaldırır

- 0 = Bacak 30 derece pozisyonunda 5 saniye tutulur
1 = Bacak 30 derece pozisyonunda 5 saniyenin altında tutuluyor
2 = Bacak 30 derece pozisyonunda tutulamıyor, yer çekimini yenmekte zorlanıyor
3 = Bacak yer çekimini yenemiyor
4 = Hiç bir hareket yok

Ekstremitte Ataksisi: Parmak-burun ve topuk-incik kemiği testi

- 0 = Yok
1 = Bir ekstremitede var
2 = İki ekstremitede var

Fasiyal Paralizi

- 0 = Normal
1 = Minimal
2 = Parsiyel
3 = Tam

Duyusal

- 0 = Duyu kaybı yok
1 = Orta derecede duyu kaybı var
2 = Ciddi veya tam duyu kaybı var

İhmal

- 0 = Yok
1 = Görsel, işitsel, dokunsal söndürme fenomeni
2 = Şiddetli ile total duyu kaybı arasında, dokunulduğunun farkında değil

Hastaların işlevsel durumları, özürlülük (disabilite) veya sakatlık dereceleri Modifiye Rankin Skalası (MRS) ile belirlenir (Tablo 5). Modifiye Rankin Skalası altı kategoriyi içerir ve bu kategoriler ortaya çıkan özürlülüğün, günlük aktiviteyi ne derecede etkilediğini ve ne düzeyde yardım gerektirdiğini gösterir (52).

Tablo 5. Modifiye Rankin Skalası

0: Semptom yok
1: Belirgin bir yetersizlik yok (her zamanki görevleri ve aktiviteleri yerine getirebilir)
2: Hafif yetersizlik (önceki aktivitelerin tümünü yerine getiremez, ancak yardım almadan kendi işini görebilir)
3: Orta yetersizlik (bir miktar yardıma ihtiyacı olabilir, ancak yardımsız yürüyebilir)
4: Orta ağır yetersizlik (yardımsız yürüyemez, yardım almadan kendi ihtiyaçlarını gideremez)
5: Ağır yetersizlik (yatağa bağımlı, inkontinans, sürekli bakım ihtiyacı vardır)
6: Ölüm

1.8. Serebrovasküler Hastalıklarda Görüntüleme yöntemleri

Kontrastsız bilgisayarlı beyin tomografisi (BT)

Kontrastsız Beyin BT intrakraniyal hemorajiyi ekarte etmek için ilk başvuruda acil şartlarda uygulanan bir görüntüleme yöntemidir. İnmenin iskemik veya hemorajik olduğunu veya hangi alt tipte olduğunu sadece öykü, fizik muayene veya kan analizleriyle anlamak mümkün değildir (49, 53).

Hemoraji-iskemi ayırımının hızlıca yapılması verilecek tedavi açısından çok önemlidir. İskemik inme için kontrastsız beyin BT'nin sensitivitesi %16 spesifisitesi ise %96'dır. Hemorajik inmede ise sensitivitesi %89 spesifisitesi %100'dür (54).

Beyin BT kısa sürede uygulanabilmesi, birçok merkezde bulunması, genel durumu kötü olan hastalarda uygulama esnasında gözlem yapılabilir olması ve ucuz olması nedeniyle Manyetik Rezonans Görüntülemeye (MR) kıyasla daha avantajlıdır. Dezavantajları ise; iskeminin hiperakut döneminde infarktın tespit edilememesi, beyin sapındaki ve serebellumdaki infarktlarla, küçük subkortikal infarktları göstermede yeterli olmayışı ve hastanın radyasyona maruziyetidir (55, 56).

Manyetik Rezonans Görüntüleme

İskemik inmede MR sensitivitesi %83, spesifisitesi %98'dir. Hemorajik inmede ise sensitivitesi %81, spesifisitesi %100'dür. Beyin BT ile görüntülenemeyen beyin sapı ve serebellum bölgesindeki infarktlar MR ile görüntülenebilir. Yapılan

çalışmalarda difüzyon ağırlıklı MR ile akut ve kronik iskemiye ayırt etmenin çok daha kolay olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca iskemik inme düşünölen hastalara tanı amaçlı ilk yapılması gereken görüntöleme yönteminin MR olması gerektiği de belirtilmektedir (54).

Manyetik rezonans görüntöleme akut fokal nörolojik defisit ile başvuran hastalarda akut kanamayı göstermede BT kadar doğru olabilir ve kronik hemorajiyi tanımda ise BT'den daha güvenlidir (57). Buna rağmen MR'ın hala her merkezde kullanılmaması, pahalı olması, BT kadar hızlı olmaması, genel durumu bozuk hastalarda uygulama zorluğunun olması, pacemaker, platin ve prostetik kapağı olan hastalarda kontraendike olmasından dolayı kullanım alanı kısıtlıdır (56, 58, 59).

Perfüzyon ağırlıklı MR ise hipoperfüze dokunun miktarını belirlemede yardımcıdır. Ayrıca fibrinolitik tedavi sonrası perfüze olan bölgenin kontrolünde de kullanılabileceği literatürlerde belirtilmektedir (58).

Anjiyografik Çalışmalar

Digital Subtraction Angiografi, BT anjiyografi veya MR anjiyografiler cerrahi karotis endarterektomiye aday hastalar için damar çapındaki daralmayı değerlendirmede güvenilir testlerdir. Buna rağmen invaziv olmayan karotid USG, karotid tıkanıklığında nadir de olsa yanlış pozitif sonuçlar verebilir. Bunun için anjiyografik tekniklerle doğrulamak lazımdır. Kateter anjiyografi serebral malformasyon veya vaskülit tanısı için veya intrakraniyal, ekstrakraniyal dolaşıma stent ile müdahale edilecek hastalar için yaygın kullanılan bir yöntemdir (56, 58).

1.9. Bilinç ve Bilinç bozukluğu

Bilinç kişinin çevresinden ve kendisinden haberdar olma durumudur. Bu haberdar olma durumu öncelikle hastanın uyanık olmasını, sonra da dış ve iç çevresinden gelen uyarıları doğru olarak algılamasını ve değerlendirmesini gerektirmektedir. Uyanıklık hastanın bilinç düzeyini, diğerleri de bilinç içeriğini gösterir (60).

Bilinçlilikten sorumlu anatomik yapılar assendan retiköler aktive edici sistem (ARAS) ve serebral hemisferlerdir (61). ARAS; anatomik sınırları kesin olarak belli olmayan uyanıklığı sağlayan ağsal bir yapıdır (62). Serebral hemisferlerde hasar gelişmesi durumunda bilincin niteliği azalmaktadır. Fokal lezyonlar ise bilinçli

görme, dil ve çeşitli derecelerdeki yüksek kortikal fonksiyonları bozabilmektedir (61).

1.9.1. Bilinç bozukluğu etyolojisi

Bilinçlilik hali için, sadece bilinç içeriğinden ve bilinç düzeyinden sorumlu anatomik yapıların sağlam olmaları yeterli değildir. Bu yapıların metabolik yönden de yeterli olmaları, dolayısıyla serebral kan akımının, pH ve ısısının, hücrelere enerji sağlayacak glukoz ve oksijen içeriğinin yeterli olması, hücre metabolizmasında rol oynayan ana maddelerin eksiksiz transportu gerekmektedir (63). Ayrıca membran aktivitesi ve nörotransmitter fonksiyonlarını bozabilecek endojen ve eksojen toksik metabolik maddelerin olmaması gerekmektedir. Böylece bilinç bozuklukları başlıca anatomik (yapısal) nedenli bilinç bozuklukları ve metabolik nedenli bilinç bozuklukları olarak iki ana grupta incelenebilir (64).

Acil Servise bilinç bozukluğuyla başvuran hastalarda sık görülen nedenler; inme, travma, metabolik bozukluklar, ilaçlar, enfeksiyonlar, tümörler ve konvülsiyon olarak sayılabilir. Hem yapısal nedenler hem de yapısal olmayan nedenler yaşlılarda daha sık görülmekle birlikte, 45 yaşın altındaki başvurularda yapısal olmayan nedenlerin daha fazla görüldüğü dikkati çekmektedir. Acil servise bilinç bozukluğu ile başvuruda bulunan hastalarda rastlanabilecek olası tanılar tabloda belirtilmektedir (65-69) (Tablo 6).

1.9.2 Bilinç durumu değerlendirilmesi

Bilinç bozukluğu ile başvuran hastanın bilinç düzeyi ve bilinç içeriği ayrıntılı olarak değerlendirilmelidir. Bilinç düzeyi açısından yapılan değerlendirmede hastanın; spontan vücut pozisyonu, motor aktivitesi, göz açması, ve sözel fonksiyonları açısından incelenmelidir (70). Glasgow Koma Skalası bu yanıtları değerlendiren ve bu yolla da komanın ağırlığını tespit eden bir skorlama sistemidir. Bilinç içeriği ise hastanın zaman, yer ve kişi oryantasyonunun, dikkat, bellek ve soyut düşünce fonksiyonlarının, hastanın davranışlarının, çevresindeki kişilerle ve sağlık personeliyle ilişkilerinin değerlendirilmesi ile ortaya konulabilmektedir (71).

Tablo 6. Bilinç Bozukluğuna Yol Açan Başlıca Nedenler

1. Yapısal Nedenler

A. Bilateral veya diffüz hemisferik nedenler

Travmatik beyin hasarı (kontüzyon, diffüz aksonal hasar)
İskemik nedenler (kardiyoemboli, vaskülit, hiperkoagulabilite durumları)
Hemorajik nedenler (SAK, intraventriküler kanama)
Serebral venöz tromboz
Malignansi
Akut dissemine ensefalomyelit
Hidrocefali

B. Unilateral hemisferik nedenler

Travmatik nedenler (kontüzyon, subdural hematoma, epidural hematoma)
Geniş hemisferik iskemik inme
Primer İSK
Serebral abse
Beyin tümörü

C. Beyin sapı ile ilgili nedenler

Kanama, infarkt, tümör, travma
Santral pontin miyelinozis
Serebellar infarkt, hematoma, abse veya tümör kompresyonu

2. Yapısal Olmayan Nedenler

A. Toksik nedenler

İlaç intoksikasyonu ve yan etkileri
Madde kötüye kullanımı (alkol, kokain, opiatlar, metanol, vb.)
Toksik madde maruziyeti (karbonmonoksit, ağır metaller)

B. Metabolik nedenler

Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu, sepsis
Enfeksiyon (menenjit, ensefalit, komplike üriner sistem enfeksiyonları)
Hipoksi, hiperkapni
Hipotermi
Hipoglisemi, hiperglisemik krizler
Hiponatremi, hipernatremi
Hiperkalsemi
Hepatik yetmezlik
Renal yetmezlik
Wernike ensefalopatisi

C. Endokrin nedenler

Panhipopitüitarizm
Adrenal yetmezlik
Hipotiroidizm, hipertiroidizm

1.9.3 Bilinç bozukluğu düzeyleri

Konfüzyon: Yere, kişiye ve zamana yönelim bozukluğu, yeterli hızda ve açıklıkta düşünme yetersizliği, dikkat ve konsantrasyon kaybının olduğu durumdur (60).

Somnolans (letarji): Hasta uykuya eğilimlidir. Sesli uyarılarla uyanıp sorulara doğru cevaplar verir. Kendi haline bırakılınca ise yeniden uyku haline döner (72).

Obtundasyon: Uyanıklık durumunun biraz daha fazla etkilendiği dokunma ya da sese bazen yanıtın alınabildiği bilinç bozukluğu durumudur (60).

Stupor: Sesli uyarılara cevap alınmaz. İletişim kurabilmek için kuvvetli uyarı uygulamak gerekir. Tekrarlanan uyarılarla hasta gözlerini açar. Bu sırada sözlü emirleri yerine getiremez veya emri yavaş ve yetersiz şekilde uygular.

Koma: Hasta dış uyarılarla uyandırılmaz. Hafif ve orta dereceli komada hasta ağrılı uyarıyı lokalize edip eliyle uzaklaştırmak ister, ya da yüz buruşturma gibi bir cevap verir. Derin komada ise her türlü uyarıya refleks düzeyde bir cevap bile alınmaz. Sadece vejetatif fonksiyonları korunmuştur (72).

1.9.4. Bilinç Bozukluğu ile Başvuran Hastanın Değerlendirilmesi

Bilinç bozukluğuyla AS'ye başvuran hastaların büyük kısmında hayatı tehdit eden bir durum olabileceğinden bu hastalarda iyi bir anamnez alınmalı, sistemik ve nörolojik muayene yapılırken bir yandan da tanıya yönelik gerekli tetkikler planlanmalı, eş zamanlı olarak da nonspesifik ve varsa spesifik tedavilerin bir an önce başlanması gerekmektedir (64, 67, 71).

Bilinç bozukluğu ile başvuran hastaların, vital fonksiyonların korunması (hava yolu bütünlüğü, solunumun devam ettirilmesi, oksijenasyonun sağlanması ve dolaşımın desteklenmesi) tedavide öncelikli yere sahiptir (73).

Kısacası bu hastaların AS değerlendirilmesinde stabilizasyonunun sağlanması, acil tedavilerinin uygulanması ve esas tanının belirlenmesi gerekmektedir (74).

1.10. Ubikuitin- Proteazom Sistemi

Ubikuitin yaklaşık otuzbeş yıl kadar önce ilk kez Goldstein tarafından izole edilmiştir (75). Ubikuitin, bütün ökaryotik hücrelerde çok miktarda bulunan, birçok olayı düzenleyen ısıya dayanıklı bir proteindir. Prokaryotlarda, fonksiyonel olarak ubikuitin benzeri olarak bulunan bir molekül yoktur (76).

Lizozomlara bağlı olmayan ve kısa ömürlü anormal proteinlerin yıkımında en önemli mekanizma ubikuitin-proteazom sistemidir. Bu sistemin görevi ubikuitin denen küçük bir polipeptidin, yıkılması gereken proteine bağlanarak onları işaretleyip bir dizi enzim ve bu enzimlerin reaksiyonlarını içine alan sisteme anormal proteinlerini yıkım için tanıtmaktır (77).

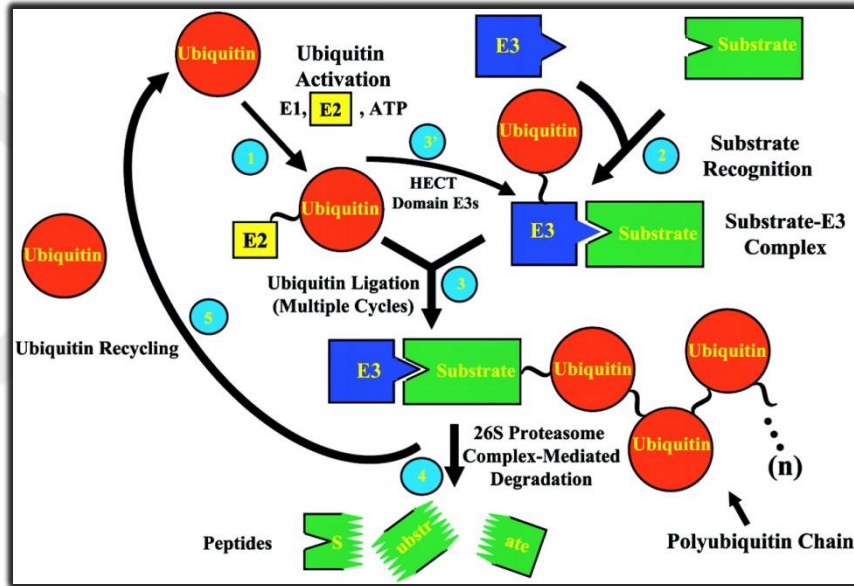
Ubikuitin diğer hücrel proteinlere kovalent olarak bağlanır ve fonksiyonlarını gerçekleştirir (76). Bu tip protein modifikasyonları ubikuitilasyon olarak adlandırılır. Ubikuitin ile ilgili yapılan araştırmaların çoğu ubikuitinin farklı metabolizmalarda nasıl bir yol izlediği ile ilgilidir (78).

Ubikuitin, proteolitik yolu ökaryotlarda protein degradasyon sistemi için gereklidir (79). Bu yolda ubikuitin olarak adlandırılan 76 aminoasit içeren, 8.5 kDa ağırlığındaki küçük protein enzimatik bir kaskat sayesinde hedef proteine kovalent olarak bağlanır. Ubikuitinin enzimatik mekanizması ve protein degradasyonu iyi anlaşılmış olmasına rağmen; bazı proteinlerin proteazomlar tarafından nasıl yıkıma uğratıldığı son zamanlarda anlaşılmaya başlanmıştır. Ubikuitin-proteazom yolu tarafından degrede olan hedef proteinler üç aşamada poliubikutin zincirlerine modifiye bir şekilde kovalent olarak bağlanmaktadır. Bu üç basamak şunları içerir: Ubikuitin aktive edici enzim (E1), ubikuitin konjuge edici enzim (E2) ve ubikuitin ligaz enzimi (E3) (80,81).

Ubikuitin, yıkılacak olan proteinlere bağlanmadan önce ilk olarak E1'e transfer edilir. Aktive edilen ubikuitin daha sonra benzer şekilde E1 enziminden E2 bir sistin amino asidine aktarılır. Bu E2 enzimleri yıkılacak olan proteinlere ubikuitin molekülünü ubikuitin ligaz (E3) enzimi yardımı ile direkt aktarır veya ubikuitin E3 enzimine aktarıldıktan sonra substrat proteinlere aktarılır (81, 82). Son aşamada, ubikuitin hedef proteindeki bir lizin amino asidine aktarılır. Daha sonra diğer bir ubikuitin molekülü ilk bağlanmış olan ubikuitin molekülünün 48. pozisyonunda

bulunan lizin amino asidine eklenir ve benzer reaksiyonlar tekrar ederek hedef protein üzerinde bir poliubikuitin zinciri sentezlenir (77).

Proteazomlar, hücrede proteinlerin degrades olmasında önemli bir rol oynamaktadır. Bu yolda hedef protein 26S proteazom tarafından degrades olmadan önce poliubikuitin zinciri ile etkileşmektedir. Poliubikuitin zinciri 26S proteazom için bir tanıma sinyali oluşturur ve 26S proteazom hedef substratın hızlı bir şekilde degrades olmasını sağlar. Proteazomlar, Ubikuitin Proteazom Biyolojik Yolunu (UPP) yaratmak için ubikuitin hedef proteini ile çalışırlar. Bu yol, tüm ökaryotik organizmalardaki tüm hücrelerde protein degradasyonu için önemlidir (Şekil 5) (83, 84) .



Şekil 5. Ubikuitin proteolitik mekanizması (85).

Ubikuitin yolağı ile ilişkili patolojileri iki sınıfta incelersek; ilk durum işlev kaybı mutasyonları, ikincisi ise işlev kazanımıyla sonuçlanan değişiklikleri içermektedir. Birinci durum hedef proteinlerde stabilizasyon oluştururken ikinci durumda ise hedef proteinlerde anormal yıkım oluşmaktadır (85).

Ubikuitin proteazom yolu proteinlerin hatalı katlanması, okside olması veya hasarındaki degradasyonunda önemli roller oynamaktadır. Ayrıca, yapılan son dönem klinik araştırmalarda, ubikuitin proteozam yolunun birçok proteinin intrasellüler seviyelerin kontrolünün düzenlenmesinde anahtar bir rol oynadığı tespit edilmiştir (85).

1.10.1 Ubikuitin C-Terminal Hidrolaz – L1

Ubikuitin C-Terminal Hidrolaz – L1 nöron spesifik 9.5 gen ürünü (PGP 9.5) olarak da bilinmektedir ve nöronlarda fazla miktarda ve spesifik salınımına sahip olduğundan daha önceden nöronlar için histolojik marker olarak kullanılmıştır. UCH-L1 neredeyse tüm nöronlarda bulunmakta ve toplam çözünebilir beyin proteinlerinin ortalama %1-5' ini oluşturmaktadır. Bu sınıfta ilişkili üç enzim bulunmaktadır (Ubikuitin C-Terminal hidrolaz – L1, L2 ve L3), ancak sadece UCH-L1 santral sinir sisteminde yüksek düzeylere ulaşmaktadır. Bu enzimler ATP ilişkili proteozom yolunda metabolizmada olan proteinlerden ubikuitin'in eklenmesi yada uzaklaştırılması ile ilgilidir (86).

Ubikuitin C-Terminal Hidrolaz – L1'in en iyi bilinen tarafı bir deubikinyasyon enzimi olarak işlev yapması ve ubikuitin C terminal esterleri ve amidlerini hidrolize etmesidir, ayrıca alfa synuclein'i substrat olarak kullanan ubikuitin ligaz aktivitesinde taşır (87).

Bu molekülün nörodejeneratif hastalıklardan Parkinson ve Alzheimer hastalığındaki disfonksiyonu hususunda ise daha önceden tespitlerde bulunmuş, UCH- L1'in Parkinson ve Alzheimer hastalığında oksidatif modifikasyona uğrayarak, patogeneze rol sahibi olduğu bildirilmiştir. Yapılan araştırmalar UCH-L1'in normal seviyelerini korumanın normal beyin fonksiyonunu korumak açısından önemli olduğunu düşündürmektedir (88-91).

Ubikuitin C-Terminal Hidrolaz – L1 şu an araştırma seviyesinde olan, travmatik beyin hasarında biyomarker olarak umut verici bir ajandır. UCH-L1 özellikle nöronlardan yüksek oranda eksprese edilir. Proteozomal yolak üzerinden bozulmaya giden proteinlerin ubikinyasyon sürecine dahil olur, böylece normal ve patolojik her iki durumda da okside veya artan proteinlerin uzaklaştırılmasında önemli rol oynamaktadır (92).

Ubikuitin C-Terminal hidrolaz – L1 'in nöronlarda aldığı önemli görevler, nöronlara olan özgüllüğü, bu hücrelerde yüksek düzeylerde bulunması ve nöropatolojik tablolarda artması nedeniyle, bu çalışmada nontravmatik SVH'lı hastalarda Ubikuitin C-Terminal hidrolaz – L1 düzeyinin sağlıklı kontrol ve

metabolik nedenli Şuur değişikliği olan gruplarla kıyaslanması ve GKS gibi skorlama sistemleri, prognoz ve mortalite arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlandı.



2. GEREÇ ve YÖNTEM

2.1. Hasta Seçimi

Çalışmamıza, Aralık 2014 - Ağustos 2015 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi (FÜTF) AS'ye başvuran ve DSÖ kriterlerine göre iskemik SVH, hemorajik SVH ve metabolik şuur bulanıklığı tanısı alan hastalar dahil edildi. Çalışmaya 80 iskemik SVH, 40 hemorajik SVH, 80 metabolik nedeni şuur değişikliği olan hasta ve 40 kişilik sağlıklı kontrol grubu dahil edildi. Çalışma için FÜTF etik kurulundan onay alındı. Hastalara veya yakınlarına çalışma hakkında bilgi verilerek, yazılı ve sözlü onayları alındı.

18 yaş üzerindeki olan, çalışmaya katılmayı kabul eden ve şikayetlerinin başlangıcı sonrasında ilk 24 saatte AS'ye başvuran hastalar çalışmaya dahil edilirken, 18 yaş altı, çalışmaya katılmayı reddetme ve Parkinson ya da Alzheimer hastalığı olanlar çalışma dışı bırakıldı.

2.2. Klinik ve Laboratuvar İncelemesi

Serebrovasküler hastalık şüphesi ve metabolik şuur bulanıklığı ile AS'ye kabul edilen hastalar monitörlü acil gözlem odasına alındı. Hastaların sistemik ve nörolojik değerlendirmeleri yapıldı. Hastalardan ve kontrol grubundan UCH-L1 ölçümü için, antekubital venden jelli tüplere 3 cc kan örneği alındı. Tüplere alınan kan örneği 15-30 dakika kadar pıhtılaşması beklendikten sonra 4°C'de 10 dakika boyunca en az 5000 rpm'de santrifüj edilerek serumları toplandı. Klinik ve laboratuvar olarak SVH ya da metabolik şuur bulanıklığı tespit edilen hastalar için daha önceden hazırlanmış olan form dolduruldu. Bu forma hastanın yaşı, cinsiyeti, şikayetleri, hastanın özgeçmişi, sistolik ve diyastolik tansiyon değerleri ve taburculuk yada exitus verileri kaydedildi. GKS, MRS ve iskemik SVH'da NIHSS skorlama parametreleri kullanıldı.

Elde edilen serum örnekleri her hasta için iki ayrı eppendorf tüpe konulduktan sonra çalışma gününe kadar en az -20°C'de muhafaza edildi.

Serum UCH-L1 Düzeylerinin Ölçümü: Serum UCH-L1 düzeyleri, Human Ubiquitin Carboxyl Terminal Hydrolase L1 ELISA Kit (SHANGHAI YEHUA

Biological Technology Co., Ltd. Shanghai, China) (Cat no: YHB313Hu) ile kit kataloglarında belirtilen çalışma prosedürlerine uygun olarak çalışıldı. Absorbanslar ELX800 ELISA okuyucusunda spektrofotometrik olarak 450 nm de okutuldu. Plate yıkamalarında ise otomatik yıkayıcı olarak Bio-tek ELX50 kullanıldı.

2.3. İstatistiksel analiz

Veriler toplandıktan sonra SPSS 21.0 ve MedCalc (sürüm 10.1.6.0) paket programı kullanılarak istatistiksel analizleri yapıldı. Sayısal veriler ortalama±standart sapma, nitel veriler yüzde olarak ifade edildi. Veri analizinde Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk normallik testleri ile sürekli değişkenlerin dağılımı tespit edildi. Normal dağılıma uymayan bağımsız ikiden fazla grupların karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis Testi kullanıldı. İkili grupların arasındaki ilişkinin tespitinde ise Man-Witney-U testi kullanıldı. Ordinal verilerden oluşan Scala ve ölçeklerin korelasyonunun tespiti için ise sperman korelasyon testi kullanıldı ve $p<0,05$ değeri anlamlı kabul edildi (93).

3. BULGULAR

İskemik SVH olgularının 43'ü (%53,75) kadın iken metabolik nedenli şuur bulanıklığı olan olguların 39'u (%48,75) kadın olarak belirlendi. Gruplar arasında cinsiyet açısından anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Ortalama yaş dağılımları bakıldığında; iskemik SVH hastalarında $72,06\pm 13,09$ /yıl, hemorajik SVH hastalarında $59,25\pm 20,31$ /yıl, metabolik nedenli şuur bulanıklığı olan hastalarda $67,96\pm 17,09$ /yıl olarak belirlendi.

Çalışmaya alınan gruplara ait temel veriler Tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 7. Gruplar arası temel veriler

		İskemik SVH	Hemorajik SVH	Metabolik nedenler	Kontrol grubu
Toplam Sayı	n (E/K)	80 (37/43)	40 (22/18)	80 (41/39)	40 (22/18)
% Kadın	%	% 53,75	% 45	% 48,75	% 45
Yaş / yıl	Ort \pm SD (Min-Max)	$72,06\pm 13,09$ (36-95)	$59,25\pm 20,31$ (18-90)	$67,96\pm 17,09$ (20-90)	$61,50\pm 13,68$ (30-84)
Sistolik kan basıncı (mmHg)	Ort \pm SD (Min-Max)	$145,62\pm 30,14$ (90-230)	$141,75\pm 33,65$ (90-250)	$130,87\pm 25,31$ (70-200)	$139,00\pm 18,36$ (110-180)
Diastolik kan basıncı (mmHg)	Ort \pm SD (Min-Max)	$84,12\pm 14,38$ (50-130)	$83,25\pm 15,25$ (60-140)	$78,00\pm 13,44$ (50-120)	$80,00\pm 8,47$ (60-100)
Ortalama kan basıncı (mmHg)	Ort \pm SD (Min-Max)	$104,51\pm 18,85$ (63-157)	$102,75\pm 20,54$ (70-177)	$95,65\pm 16,41$ (57-147)	$99,70\pm 10,61$ (77-127)
Exitus	n (%)	10 (% 12,5)	10 (% 25)	13 (% 16,3)	0 (%0)

Ort \pm SD : Ortalama \pm standart sapma **Min:** Minimum değer **Max:** Maximum değer **n:** Sayı

Gruplarda tanıya özel skorlamalar (GKS, MRS, NİHSS) ve UCH-L1 değerleri araştırıldı. UCH-L1 ortalama değerleri; İskemik SVH hastalarında $9,84\pm 10,88$ ng/ml, hemorajik SVH hastalarında $14,48\pm 18,58$ ng/ml, metabolik nedenli şuur bulanıklığı olan hastalarda $6,53\pm 7,11$ ng/ml ve sağlıklı kontrol grubunda ise $5,52\pm 3,67$ ng/ml olarak tespit edildi. (Tablo 8) (Şekil 6).

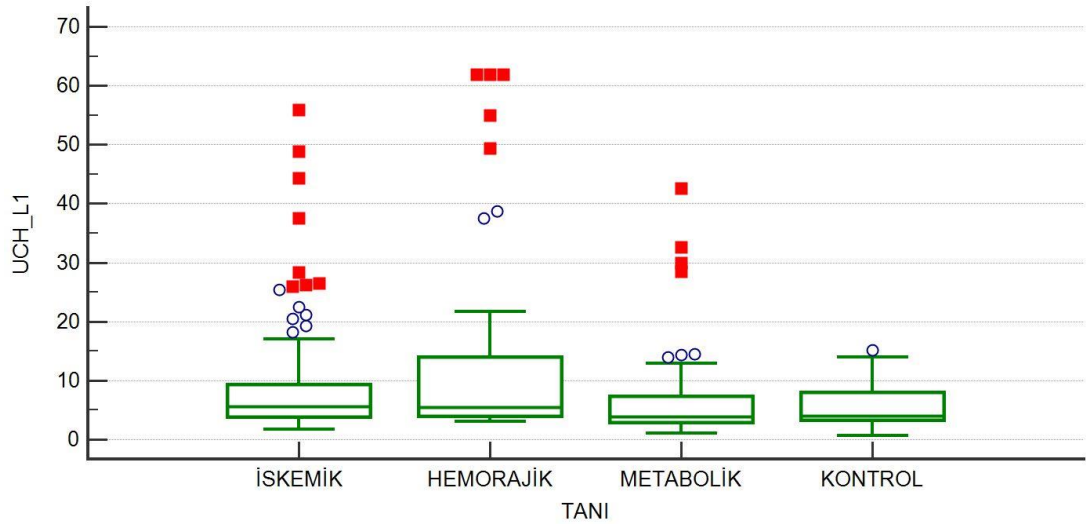
Tablo 8. Gruplar arası skorlama ve UCH-L1 verileri

		İskemik SVH	Hemorajik SVH	Metabolik nedenler	Kontrol grubu
GKS	Ort ± SD (Min-Max)	12,72±1,71 (6-14)	11,15±3,52 (3-14)	12,67±2,5 (3-14)	—
MRS	Ort ± SD (Min-Max)	2,8±1,22 (1 - 5)	3,27±1,48 (1-6)	—	—
NİHSS	Ort ± SD (Min-Max)	6,7±5,85 (1 - 24)	10,47±8 (0 - 27)	—	—
UCH-L1 (ng/ml)	Ort ± SD (Min-Max)	9,84±10,88 (1,75 - 55,93)	14,48±18,58 (3,04 - 61,89)	6,53±7,11 (1,12 - 42,64)	5,52±3,67 (0,73 - 15,13)

GKS : Glasgow Koma Skoru

MRS : Modifiye Rankin Skalası

NİHSS : National İnstitute of Health Stroke Skoru

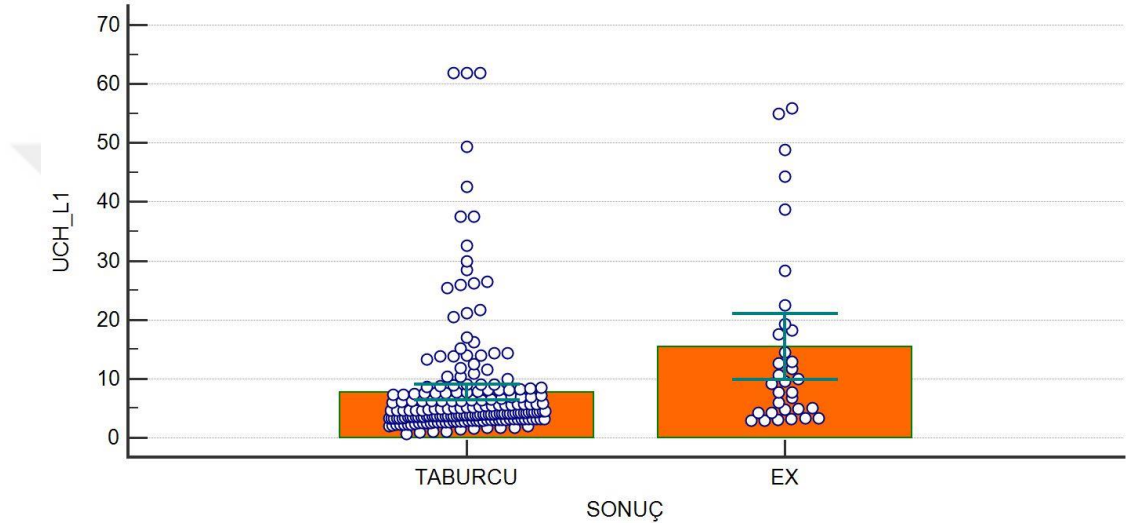


Şekil 6. Gruplar arası UCH-L1 dağılımı

İskemik SVH hastalarında 10 (%12,5), hemorajik SVH hastalarında 10(%25) ve metabolik nedenli şuur bulanıklığı olan hastaların ise 13'ü (%16,3) exitus ile sonuçlandı. Tüm hasta gruplarında; exitus olan hastalara ait UCH-L1 düzeyleri, taburcu olan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,001$)(Tablo 9)(Şekil 7).

Tablo 9. Exitus ve taburcu olan hastalara ait UCH-L1 verileri

		Taburcu	Exitus	p değeri
Toplam Sayı	n	167	33	0,000
UCH-L1 (ng/ml)	Ort ± SD(Min-Max)	8,26±10,76 (1,12-1,89)	15,46±15,67(2,94-55,93)	



Şekil 7. Exitus ve UCH-L1 düzey dağılımı

Çalışmaya alınan hastaların GKS değerlendirilmesinde; kontrol grubu dışı olan 200 hastanın %9'unun GKS 3-8 aralığında, %18'inin 9-12 aralığında, %73'ünün 13-15 aralığında olduğu ve gruplar arasında anlamlı fark olmadığı tespit edildi (Tablo 10).

Tablo 10. GKS ve gruplar arası ilişki

Glaskow Koma Skalası			İskemik SVH	Hemorajik SVH	Metabolik nedenler	Toplam
3 – 8	Sayı		3	9	6	18
		Yüzde (tam)	%3,8	%22,5	%7,5	%9,0
	9 – 12	Sayı	18	8	10	36
		Yüzde (tam)	%22,5	%20,0	%12,5	%18,0
	13 – 15	Sayı	59	23	64	146
		Yüzde (tam)	%73,8	%57,5	%80,0	%73,0
Toplam	Sayı	80	40	80	200	

Metabolik nedenli şuur bozukluğu olan hastaların dağılımı ise; 34(%42.5) olgu hipoglisemi, 14(%17.5) olgu diyabetik ketoasidoz, 10(% 12.5) olgu senkop, 9(%11.25) olgu hiponatremi, 6(%7.5) olgu sepsis, 5(%6.25) olgu hepatik ensefalopati, 2 (%2.5) olgu hipernatremi olarak belirlendi ve metabolik nedenlerin içerisinde en fazla sayının hipoglisemiye (n= 34) ait olduğu tespit edildi (Tablo 11).

Tablo 11. Metabolik kaynaklı şuur bulanıklığı nedenleri ile ilişkili veriler

		Diyabetik ketoasidoz	Hepatik ensefalopati	Hipernatremi	Hipoglisemi	Hiponatremi	Senkop	Sepsis
Toplam Sayı	N (E/K)	14 (8/6)	5 (2/3)	2 (1/1)	34 (15/19)	9 (7/2)	10 (5/5)	6 (3/3)
Yaş / yıl	Ort ± SD (Min-Max)	56,07±18,84 (20-80)	73,8±15,53 (49-87)	79,5±2,12 (78-81)	69,82±15,86 (25-90)	72,11±13,44 (52-85)	67,3±15,12 (39-88)	71,33±24,22 (24-85)
Sistolik kan basıncı (mmHg)	Ort ± SD (Min-Max)	132,85±23,01 (100-180)	108±22,80 (70-130)	140±56,56 (100-180)	137,64±22,97 (100-200)	118,88±29,34 (90-160)	126±26,74 (90-170)	130±18,97 (110-160)
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	Ort ± SD (Min-Max)	78,57±11,67 (60-100)	80±17,32 (50-90)	70±14,14 (60-80)	82,05±14,09 (60-120)	71,11±7,81 (60-80)	73±14,18 (50-90)	73,33±12,11 (60-90)
Ortalama kan basıncı (mmHg)	Ort ± SD (Min-Max)	96,71±15,08 (73-127)	89,4±18,46 (57-103)	93±28,28 (73-113)	100,58±16,44 (73-147)	87,11±14,48 (70-107)	90,7±17,00 (63-110)	92,33±13,72 (77-113)
UCH-L1 (ng/ml)	Ort ± SD (Min-Max)	6,22 (1,12-32,63)	4,01 (1,68-5,64)	12,29 (11,63-12,96)	5,31 (1,49-29,89)	8,04 (2,82-14,40)	8,37 (2,26- 42,64)	9,01 (2,47-28,49)
Exitus	Sayı (%)	2 (%2,5)	0 (%0)	1 (%1,25)	4 (%5)	2 (%2,5)	2 (% 2,5)	2 (%2,5)

İskemik SVH'da UCH-L1 düzeyleri metabolik şuur bulanıklığı olan hastalara ve sağlıklı kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak daha yüksek tespit edildi (sırasıyla p=0,004 ve p=0,025). Yine hemorajik SVH'da UCH-L1 düzeyleri de metabolik şuur bulanıklığı olan hastalara ve sağlıklı kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak daha yüksek tespit edildi (sırasıyla p=0,002 ve p=0,012). İskemik SVH ve hemorajik SVH'nın UCH-L1 düzeyleri açısından karşılaştırılması neticesinde ise anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edildi (p=0,468) (Tablo 12).

Tablo 12. Hasta gruplarına ait UCH-L1 düzeylerinin karşılaştırılması

	Hasta grubu	p değeri	
UCH-L1	İskemik SVH	Metabolik şuur bulanıklığı	0,004
		Sağlıklı kontrol grubu	0,025
		Hemorajik SVH	0,468
	Hemorajik SVH	Metabolik şuur bulanıklığı	0,002
		Sağlıklı kontrol grubu	0,012
		İskemik SVH	0,468
Metabolik Şuur Bulanıklığı	Sağlıklı kontrol grubu	0,656	

SVH: Serebrovasküler Hastalık

Serebrovasküler hastalık tespit edilen hastaların NİHSS, MRS ve GKS skorları ile UCH-L1 düzeyleri arasında anlamlı korelasyon saptanmadı (Tablo 13).

Tablo 13. NİHSS, MRS ve GKS ile UCH-L1 düzeyleri korelasyonu

	NİHSS	MRS	GKS	
UCH-L1	Spearman's korelasyon katsayısı (r)	0,067	0,04	- 0,039
	p	0,467	0,666	0,545

GKS: Glasgow Koma Skoru MRS: Modifiye Rankin Skalası NİHSS: National Institute of Health Stroke Skoru

4. TARTIŞMA

Şuur bulanıklığı ile ilgili şikayetlerin AS yıllık başvurularının yaklaşık % 4-10'unu oluşturduğu bilinmektedir (94-96). Başvuran hastaların büyük kısmında hayatı tehdit eden bir durum olabileceğinden bu hastalarda iyi bir anamnez alınmalı, sistemik ve nörolojik muayene yapılırken bir yandan da tanıya yönelik gerekli tetkikler planlanmalı, eş zamanlı olarak da nonspesifik ve varsa spesifik tedavilerin başlanması gerekmektedir (64, 67, 71). Bu hastaların ayırıcı tanısı genellikle zordur. Hastalarda yapısal nedenlerin, yapısal olmayan nedenlerden ayırımı tedavinin belirlenmesi ve hastaların prognozu açısından çok önemlidir.

Leong ve ark.'nın (97) bilinç bozukluğu olan 967 hastayla yaptıkları çalışmada; vakaların % 34.4'nün nörolojik, %18.3'nün enfeksiyon ve %12'sinin metabolik nedenli olduğunu bildirmişlerdir. Hai-yu Xiao ve ark. (98) tarafından bilinç değişikliği olan 1934 hasta ile yapılan diğer bir çalışmada ise olguların %35'nin nörolojik, %23'nün farmakolojik ve toksikolojik, %14,5'nin sistemik ve organik, %9.1'nin enfeksiyon, %7,9'nun endokrin/metabolik, %2.1'nin travmatik ve %1,2'sinin jinekolojik ve obstetrik nedenlere bağlı olduğunu bildirmişlerdir. Ülkemizde bilinç bozukluklarının dağılımı ile ilgili Kekeç ve ark.'nın (99) çalışmasında, AS'ye şuur bulanıklığı ile başvuran 790 olgudan; nörolojik sebepler %71.6, kafa travması %10.4 ve sistemik nedenler %18 olarak bildirilmiştir. Sistemik nedenlerin ise yaklaşık 1/3'ünün endokrin ve metabolik nedenlere, 1/3'nün kardiyak ve pulmoner nedenler ve 1/3'ünün enfeksiyon ve zehirlenmelere bağlı olduğunu bildirmiştir. Çalışmamızda ise sistemik nedenli şuur değişikliği olgularının %60'ı (n=48) diyabetik nedenler (diyabetik ketoasidoz ve hipoglisemi), %13.75'i (n=11) hipo/hipernatremi, %6.25'i (n=5) hepatik ensefalopati ve %20'si (n=16) ise sepsis ve diğer nedenler idi. Kekeç ve ark.'nın (99) çalışmasına göre çalışmamızda endokrin ve metabolik nedenlerinin yüzde olarak daha fazla olmasının nedeni kardiyak/pulmoner kaynaklı bilinç değişikliği olan hastaların çalışma dışında bırakılmasından kaynaklanmakta olduğunu düşünmekteyiz.

Hai-yu Xiao ve ark.'nın (98) çalışmasında hastaların %53.1'nin erkek ve yaş ortalamasının 51.95±15.71/yıl idi. Leong ve ark.'nın (97) çalışmasında olguların %48'i erkek ve yaş ortalaması 66.5/yıldır. Kekeç ve ark.'nın (99) çalışmasında

olguların %52,3'ü erkek ve yaş ortalaması 45.65±15.5/yıl olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda ise hastalarımızın %50'si erkek ve ortalama yaş 67.86/yıl olarak tespit edilmiştir. Cinsiyet oranları açısından çalışmalar benzerdir.

Literatürde ileri yaş varlığının SVH prognozunda olumsuz etkiye sahip olduğunu ortaya koyan birçok çalışma vardır. Yang ki Ming ve ark. (100) olguların ortalama yaşının 82 /yıl olduğunu ve 80 yaş üzerindeki akut SVH vakalarında prognozun yaş ilerledikçe olumsuz yönde kötüleştiğini, ancak sonuçta 80 yaşın üzerindeki tüm vakaların mutlak kötü prognoza sahip olmayacağını ifade etmişlerdir. Yutaka ve ark. (101) SVH sonrası erken dönem mortalitede 65 yaş üzeri durumun kötü prognoz lehine olduğunu bildirmişlerdir. Diaz – Arrastia ve ark. (92) travmatik beyin yaralanmalı hastalarla ilgili çalışmada, olguların yaş ortalamasını 42 olarak bildirmişlerdir. Çalışmamızda ise iskemik SVH hastalarında yaş ortalaması 72/yıl nontravmatik hemorajik SVH hastalarında 59/yıl olarak tespit edilmiştir ve SVH'ın ileri yaşlarda daha sık görüldüğünü desteklemektedir. Çalışmamızda exitus olan iskemik SVH hastalarının yaş ortalaması 77,9/yıl iken hemorajik SVH hastalarının yaş ortalaması 66,4/yıl idi. Çalışmamız ileri yaş ile prognozun kötüleşmesi açısından diğer çalışmalara benzerlik göstermektedir.

Hipertansiyon aterotrombotik SVH için tedavi edilebilir, iyi bilinen bir risk faktörüdür (102). HT'da SVH görülme olasılığı hem sistolik hem de diastolik kan basıncı düzeyleri ile kuvvetli bir ilişki içindedir. Hipertansiyon varlığında (sistolik kan basıncı >160 mmHg; diastolik kan basıncı >95 mmHg) SVH riski erkeklerde 3.1 kat, kadınlarda 2.9 kat artmaktadır. Sınırdaki hipertansiyon düzeylerinde bile (sistolik kan basıncı 140-159 mmHg ve diastolik kan basıncı 90-94 mmHg) SVH riskinin % 42 oranında arttığı tespit edilmiştir (103). Altmış beş yaş üzerinde izole sistolik hipertansiyon olarak tanımlanan artış sonucunda, SVH riskinin de yükseldiği Wilking ve ark. (104) tarafından bildirilmiştir. Yapılan geniş serili çalışmalarda yüksek kan basıncının düşürülmesinin fokal ve nonfokal inmelere ortalama 4,5 yıllık sürede %36 azalma sağladığını göstermiştir (105). Ayrıca Hyman ve ark.'nın (106) kontrolsüz hipertansif bireyleri incelediği çalışmada ise antihipertansif tedavinin SVH riskini azaltmadaki etkinliği açıkça kanıtlanmıştır. Çalışmamızda ise iskemik SVH hastalarında ortalama sistolik kan basıncı / diastolik kan basıncı düzeyleri 145/84 mmHg, hemorajik SVH hastalarında 141/83 mmHg olarak tespit

edilmiştir. Ortalama tansiyon değerlerinin çalışmamızda düşük düzeyde tespit edilmesinin nedeninin, acil servisimize çevre illerden ve ilimizin diğer hastanelerinden sıklıkla nakledilen SVH hastalarının ilk başvurdukları sağlık merkezlerinde yapılan müdahalelerinden kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Diaz–Arrastia ve ark. (92) tarafından 206 hasta ile yapılan çalışmada travmatik beyin hasarı bulunan hastaların serum UCH-L1 düzeyleri ölçülmüştür. Hastaların GKS'ı hesaplanarak yapılan sınıflandırmada orta (GKS 9-12) ve ağır (GKS 3-8) travmatik beyin hasarı olan hastalar ile hafif (GKS 13-15) travmatik hasarı olan hastalar karşılaştırılmış, orta ve ağır hasarlı vakaların UCH-L1 düzeylerinde anlamlı artış olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda ise GKS ile UCH-L1 düzeyleri arasında anlamlı ilişki tespit edilmedi.

National İnstitute of Health Stroke Skoru, inme semptom ve bulgularını ve inme şiddetini belirlemede kullanılan önemli bir skorlamadır. Ülker ve ark.'nın (107) 1022 olgu ile ülkemizde yaptığı çalışmada, başlangıç NIHSS değerinin erken dönem prognozu belirlemede çok değerli olduğu, prognozun $NIHSS \leq 6$ olan hastaların yaklaşık %90'ında ikinci hafta sonrasında, $NIHSS \geq 16$ olanlara göre çok daha iyi olduğunu bildirilmişlerdir. Caballero ve ark.nın (108) 175 SVH hastası üzerinde yaptıkları çalışmada hastaların hastaneye başvuru anındaki ortalama NIHSS değerini 8.23 ± 6.78 olarak saptamışlardır. Çalışmamıza dahil edilen hastaların başvuru anındaki NIHSS değerleri iskemik SVH hastaları için $6,7 \pm 5,85$ hemorajik SVH hastaları için $10,47 \pm 8$ olarak hesaplandı. Türkiyede Yalın (109) tarafından yapılan çalışmaya alınan 57 olguya ait olarak 5 hemorajik SVH olgunun MRS skorları ortalama $2,40 \pm 1,51$ ve 52 iskemik SVH olgunun MRS skorları ortalama $1,75 \pm 1,32$ olarak tespit edilmiştir. Çalışmamıza dahil edilen hemorajik SVH olgularında ise MRS değeri ortalama $3,27 \pm 1,48$ iken iskemik SVH'larda bu değer $2,8 \pm 1,22$ olarak bulunmuştur. Başvuru anı NIHSS ve MRS değerleri ile UCHL-1 düzeyleri arasında ise anlamlı korelasyon tespit edilmedi.

Ubikuitin C-Terminal hidrolaz – L1 molekülün nörodejeneratif hastalıklardan Parkinson ve Alzheimer hastalığındaki disfonksiyonu hususunda ise daha önceden tespitlerde bulunulmuş, UCH– L1'in Parkinson ve Alzheimer hastalığında oksidatif modifikasyona uğrayarak, patogeneizde rol sahibi olduğu bildirilmiştir (88-91). Ancak Healy ve ark. (110) tarafından 3.023 beyaz bireylerle yapılan geniş çaplı bir

araştırmada ise UCHL-L1 geninin parkinson hastalığına karşı koruyucu bir etkisinin olmadığı ortaya konulmuştur. Ayrıca Bilguvar ve ark. (111) üst motor nöron disfonksiyonlu spastisite, körlük, serebellar ataksi, nistagmus dorsal kolon işlev bozukluğu olan erken başlangıçlı ilerleyici nörodejeneratif sendromlu üç kardeşte UCH-L1 (GLU7ALA) mutasyonu tespit etmiş ve bununla ilişki olduğunu bildirmişlerdir. Xu ve ark. (112) tarafından yapılan genetik analiz temelli bir çalışmada ise Huntington hastalığında UCH-L1 gen polimorfizminin rolü olabileceği ortaya konulmuştur.

Papa ve ark. (113) tarafından yapılan çalışmada 96 hafif ve orta düzey beyin travması olan hastaların serum UCH-L1 düzeylerinin, beyin travması olmayan yaralıları ya da herhangi bir yaralanması olmayan bireylere göre serum UCH-L1 seviyelerinin daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir.

Puvenna ve ark. (114) 15 hafif beyin travmalı Amerikan futbol oyuncusu ile yaptıkları çalışmada; UCH-L1 düzeyinin kontrol grubuna göre arttığını ancak travma şiddeti ile korele olmadığını bildirmişlerdir.

Ren ve ark. (115) tarafından 40 adet rat modeli üzerinde yapılan iskemik ve nontravmatik hemorajik inmelerin dahil edildiği çalışmada ise hem kanda hemde BOS'ta, UCH-L1 düzeylerinin iskemik inmeden sonra anlamlı düzeyde arttığı ancak hemorajik inmede artmadığını bildirmişlerdir. Ren ve ark. (115) tarafından yapılan çalışmada inmeden 3. ve 6. saat sonrasında ölçümler yapılmış ve sadece elisa tekniği ile yapılan iskemik inme örneklerinde UCH-L1 düzeylerin yüksekliği tespit edilmiştir. Beyin omirilik sıvısı UCH-L1 3. saat düzeyleri 3.34 ng/ml, 6. saat düzeyleri 9.63 ng/ml ve serum UCH-L1 3. saat düzeyleri 0.48 ng/ml, 6. saat düzeyleri 0,46 ng/ml olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızda ise serum UCH-L1 ortalama düzeyleri 9,84ng/ml olarak tespit edilmiştir. Kullanılan teknikler ve örnekleme farklılıkları (serum, BOS) dışında hasar düzeyi ve örnek alımına kadar geçen süreninde UCH-L1 düzeyinde değişiklikler yapabileceği ve prognoza ilişkin yorumda bulunmak açısından ileri çalışmalara ihtiyaç olduğunu ortaya koymaktadır. Çalışmamızda ise AS'e başvuran hastalarda, hem iskemik SVH vakalarına hem de nontravmatik hemorajik SVH vakalarına ait serum UCH-L1 düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna ve metabolik şuur bulanıklığı vakalarına kıyasla anlamlı derecede yüksek idi.

Yapılan araştırmalarda, nöron spesifik 9.5 gen ürünü (PGP 9.5) olarak da bilinen, nöronlarda fazla miktarda ve spesifik salınımına sahip olan UCH-L1'in normal seviyelerini korumanın normal beyin fonksiyonunu korumak açısından önemli olduğu bildirilmiştir (86-89,91,92,113,115). Ayrıca UCH-L1 seviyeleri hem BOS'ta hem de serumda şiddetli travmatik beyin yaralanması sonrasında yükselmekte, bu yksekliliğin hayatta kalan hastalara göre ölen hastalarda daha fazla seviyelerde olduğu ortaya konulmuştur ve travmatik beyin hasarında biyomarker olarak umut verici bir ajandır (92). Çalışmamızda ise iskemik SVH, Hemorajik SVH ve hipoglisemi, diyabetik ketoasidoz, senkop, hiponatremi, hipernatremi, sepsis ve hepatic ensefalopati olgularının bulunduğu metabolik nedenli şuur bulanıklılığı olan 200 hastanın 167'sinin sağlıklı bir şekilde taburcu edildiği, 33'ünün ise exitus ile sonuçlandığı tespit edildi. Bu hastalara ait olan UCH-L1 seviyelerinin analizi sonrasında exitus olan hastalara ait düzeylerin istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu tespit edildi.

Sonuç olarak UCH-L1 düzeyi; bilinç değişikliği olan hastalarda SVH ve metabolik nedenlerin birbirinden ayrımında kullanılabilir. Aynı zamanda UCH-L1 düzeyi bilinç değişikliği olan hastaların prognozunda yardımcı marker olarak kullanılabilir.

Ubikuitin C-Terminal hidrolaz – L1 gibi kan-serum düzeyleri ölçülebilen markerlerin AS'lerde kullanılması, erken dönemde SVH tanısının konularak tedavi edilmesi ve ayırıcı tanıda önemli bir yere sahip olan metabolik hastalıkların ayrımında olanak sağlayacak ve tedavi stratejisinin belirlenmesinde yol gösterici olacaktır.

5. KAYNAKLAR

1. Utku U, Çelik Y. Strokta etyoloji, sınıflandırma ve risk faktörleri. Balkan S. Serebrovasküler Hastalıklar'da. Ankara: Güneş Kitabevi, 2005: 57-72.
2. Adams RD, Victor M, Ropper HA. Principles of Neurology. 8th Ed. 2006; 34: 660-747.
3. Hatano S. Experience from a multi center stroke register: a preliminary report. Bull World Health Organ 1976; 54: 541-553.
4. Dalıan Aras M, Çakıcı A. İnme rehabilitasyonu. Oğuz H, Dursun E, Dursun N (Editörler). Tıbbi Rehabilitasyon'da. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2004: 589-617.
5. Kutluk K. İskemik İnme. Nobel Tıp Kitabevleri, 2004: 1-75.
6. Kumral K, Kumral E: Santral Sinir Sisteminin Damarsal Hastalıkları. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi yayınları No:72, 1993: 4-446.
7. Whisnant JP, Basford JR, Bernstein EF, Cooper ES, Dyken ML, Easton JD, et al. Special Report From The National Institute of neurological disorders and stroke classification of cerebrovascular diseases III. stroke. 1990; 21: 637-676.
8. Ralph L. Patogenenesis, classification and epidemiology of cerebrovascular disease. Rowland PL. Merritt's Neurology. Tenth Edition, 2000; 35: 217-274.
9. Lewandowski C, Barsan W. Treatment of acute ischemic stroke. Ann Emerg Med 2001; 37: 202-216.
10. Oğul E. Beyin damar hastalıkları. Oğul E. Klinik Nöroloji, 3. Baskı, 2002; 1: 1-27.
11. Çoban O. Beyin Damar Hastalıklarında Tanımlar, Sınıflama, Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri. In: Öge AE, Bahar SZ (ed). Nöroloji, İstanbul Tıp Fakültesi Temel ve Klinik Bilimler Ders Kitapları. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2004: 193-204.
12. Victor M, Ropper AH. Principles of Neurology, 6th Ed. Part IV, 34: 777-874.
13. Balkan S. Serebrovasküler Hastalıklar. Güneş Kitabevi Yayınları, 2002: 38-93.

14. Kumral E. Ateroskleroz ve serebral hastalıklar. Kumral E, İnce B (ed). İzmir: Argos Yayıncılık, 2003.
15. Özdemir G, Özkan S, Uzuner N, Özdemir Ö, Gücüyener D. Türkiye’de beyin damar hastalıkları için major risk faktörleri: Türk çok merkezli stroke çalışması. Türk Beyin Damar Hastalıkları Dergisi 2000; 6: 31–35.
16. Warlow C, Sudlow C, Dennis M, Wardlaw J, Sandercock P. Stroke. Lancet 2003; 362: 1211–1224.
17. Balkan S. Serebral Vasküler Anatomi. Balkan S. Serebrovasküler Hastalıklar 2002; 1: 1-14.
18. Keith LM, Arthur FD. Kliniğe Yönelik Anatomi. Şahinoğlu K (Çeviren) s: 893-898. Nobel Tıp Kitabevleri, 2007.
19. Oğul E. Beyin damar hastalıkları. Klinik Nöroloji 2002; 1: 1-27.
20. Overview of the evaluation of stroke last update: 2015 Available at: http://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-evaluation-of-stroke?source=search_result&search=cerebrovascular+disease&selectedTitle=1~150.
21. Fisher M. Occlusion of the internal carotid artery. AMA Arch Neurol Psychiatry 1951; 65: 346-377.
22. Donald Easton J. The American Academy of Neurology Affirms the Value of This Statement as an Educational Tool for Neurologists 2009.
23. Caplan LR. Terms describing brain ischemia by tempo are no longer useful: a polemic (with apologies to Shakespeare). Surg Neurol 1993; 40: 91.
24. Caplan LR. TIAs: we need to return to the question, 'What is wrong with Mr. Jones?'. Neurology 1988; 38: 791-793.
25. Gorelick PB, Hier DB, Caplan LR, Langenberg P. Headache in acute cerebrovascular disease. Neurology 1986; 36: 1445-1450.

26. Adams Jr HP and the TOAST Investigators. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definition for use in multicenter clinical trial. *Stroke* 1993; 24: 35–41.
27. Sacco RL. Benjamin HL. Broderick IP. Dyckn M. Easton JD. Feinberg WM, et al. American Heart Association Prevention Conference IV: prevention and rehabilitation of stroke: risk factors. *Stroke* 1997; 28: 1507–1517.
28. Caplan LR. Head trauma and related intracerebral hemorrhage. Kase CS, Caplan LR (Ed), *Intracerebral Hemorrhage*, Boston: Butterworths-Heinemann, 1994: 221-241.
29. Badjatia N, Rosand J. Intracerebral hemorrhage. *Neurologist* 2005; 11: 311–324.
30. Wolf PA, Belanger AJ, D’Agostino RB. Management of Risk Factors. *Neurologic Clinics* 1992; 10: 175-191.
31. Biler J, Love BB. Vascular disease of the nervous system. In; Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD (eds). *Neurology in Clinical Practice*. 3th Ed. USA: Butterworth-Heinemann, 2000; 57: 1125-1166.
32. Kanter MC, Sherman DG: Strategies for preventing stroke. *Current Opinion in Neurology and Neurosurgery* 1993; 6: 60-65.
33. Gilroy J. Temel Nöroloji. Rana Karabudak (çeviri editörü) s.307-319. 3. Baskı, Ankara: Güneş Kitabevi, 2002.
34. Barnett HM, Mohr RP, Bennett MS, Yatsu FM. *Stroke Pathophysiology, Diagnosis and Management*. 2th Ed. *Epidemiology and Stroke* 1998: 23-29.
35. Rohr J, Kittner S, Feeser B. Traditional risk factors and ischemic stroke in young adults: The Baltimore–Washington Cooperative Young Stroke Study. *Arch Neurol* 1996; 53: 603-605.
36. Kumral E. İnme epidemiyolojisi. In: Balkan S. *Serebrovasküler Hastalıklar*, 2. Baskı, Antalya: Öncü Basımevi, 2005: 39-45.
37. Ohene F, Weiner SJ, Sleeper LA. Cerebrovascular accidents in sickle cell disease: rates and risc factors. *Blood* 1998; 91: 288-294.

38. Özdemir D, Özbabalık D. Çelik Y. İntraserebral hemoraji. Balkan S. (ed). Serebrovasküler Hastalıklar. 2.Baskı, Güneş Kitabevi, 2005: 167-178.
39. Tayal AH, Gupta R, Yonas H, Jovin T, Uchino K, Hammer M et al. Quantitative Perihematoma Blood Flow in Spontaneous Intracerebral Hemorrhage Predicts In-Hospital Functional Outcome, Stroke 2007; 38: 319-324.
40. Broderick J, Brott T, Zuccarello M. Management of intracerebral hemorrhage. In: Batjer H, (ed). Cerebrovascular Disease. Philadelphia: Pa: Lippincott-Raven, 1996: 1-18.
41. Broderick JP, Adams HP Jr, Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association Stroke.1999; 30: 905-915.
42. Çelik Y, Balcı K, Utku U, Varol G. İntraserebral hematoma genişlemesini etkileyen olası faktörler. Türk Beyin Damar Hastalıkları Dergisi 2002; 8: 95-99.
43. Davis SM, Broderick J, Hennerici M, Brun NC, Diringner MN, Mayer SA, et al. Hematoma growth is a determinant of mortality and poor outcome after intracerebral hemorrhage. Neurology 2006; 66: 1175-1181.
44. Kase CS. Intracerebral Hemorrhage. In: Bradley WG, Daroff BR, Fenichel GM, Marsden CD (ed). Neurology in Clinical Practice. The Neurological Disorders. Fourth Edition. Elsevier Inc, 2004; 1251-1267.
45. Kumral E, Kumral K. İnme Risk Faktörleri. Nöropsikiyatri Arşivi, 1985; 28: 55-58.
46. Selekler K, Topçuoğlu MA. İntraserebral hematomlarda klinik tablolar Türknöroloji Dergisi 1995; 1: 26-31.
47. Fujitsu K, Muramoto M, Ikeda Y, Kim I, Kuwabara T. Indications for surgical treatment of putaminal hemorrhage: comparative study based on serial CT and timecourse analysis. J Neurosurg 1990; 73: 518-525.
48. Mohr JP, Stapf C. Cerebral and Cerebellar Hemorrhage. In: Rowland PL (ed). Merrit's Neurology. Eleven Edition. Lippincott Williams and Wilkins, 2008; 35: 303- 306.

49. Khaja AM, Grotta JC. Established treatments for acute ischaemic stroke. *Lancet* 2007; 369: 319-330.
50. DeGraba TJ, Hallenbeck JM, Pettigrew KD, Dutka AJ, Kelly BJ. Progression in acute stroke: value of the initial NIH Stroke Scale score on patient stratification in future trials. *Stroke* 1999; 30: 1208-1212.
51. Bushnell CD, Johnston DC, Goldstein LB. Retrospective assessment of initial stroke severity: comparison of the NIH Stroke Scale and the Canadian Neurological Scale. *Stroke* 2001; 32: 656-660.
52. Wade DT. *Measurement in Neurological Rehabilitation. Handicap and Quality of Life.* Oxford University. 1992: 89-96.
53. Hill MD. Diagnostic biomarkers for stroke: a stroke neurologist's perspective. *Clin Chem* 2005; 51: 2001-2002.
54. Chalela JA, Kidwell CS, Nentwich LM, Luby M, Butman JA, Demchuk AM, et al. Magnetic resonance imaging and computed tomography in emergency assessment of patients with suspected acute stroke: a prospective comparison. *Lancet* 2007; 369: 293-298.
55. Khaja AM, Grotta JC. Established treatments for acute ischaemic stroke. *Lancet* 2007; 369: 319-330.
56. Jamieson DG. Diagnosis of ischemic stroke. *Am J Med* 122: 14 -20.
57. Broderick JP, Brott T, Tomsick T, Huster G, Miller R. The risk of subarachnoid and intracerebral hemorrhages in blacks as compared with whites. *N Engl J Med* 1992; 326: 733-736.
58. Ustrell-Roig X, Serena-Leal J. Stroke. Diagnosis and Therapeutic Management of Cerebrovascular Disease. *Rev Esp Cardiol* 2007; 60: 753-769.
59. Kidwell CS, Chalela JA, Saver JL, Starkman S, Hill MD, Demchuk AM, et al. Comparison of MRGI and CT for detection of acute intracerebral hemorrhage. *JAMA* 2004; 292: 1823-1830.

60. Young GB, Pigott SE. Neurobiological basis of consciousness. Arch Neurol 1999; 56: 153-157.
61. Mesulam MM. From sensation to cognition. Brain 1998; 121: 1013-1052.
62. Feske SK. Coma and confusional states: emergency diagnosis and management. Neurol Clin 1998; 16: 237-56.
63. Ertan S. Nörolog olmayanlar için Nöroloji. İstanbul: İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sempozyum Dizisi No:42 2005: 87-102.
64. Saip S, Siva A. Bilinç bozuklukları. In Ongen Z, Oşar Z, Kadioğlu P (ed). İç Hastalıklarında Aciller İstanbul: Kaya Basım, 2002: 191-214.
65. Johnson J, Sims R, Gottlieb G. Differential diagnosis of dementia, delirium and depression: Implication for drug therapy. Drugs Aging 1994; 5: 431-45.
66. Kanich W, Brady WJ, Huff JS, Perron AD, Holstege C, Lindbeck G, et al. Altered mental status: Evaluation and etiology in the ED. Am J Emerg Med 2002; 20: 613–617.
67. Wofford J, Loehr L, Schwartz E. Acute cognitive impairment in elderly ED patients: Etiologies and outcomes. Am J Emerg Med 1996; 14: 649-653.
68. Plum F, Posner JB. The Diagnosis of Stupor and Coma. Contemporary Neurology Series 19 1980.
69. Wijdicks EFM. Neurologic Complications of Critical Illness. Contemporary Neurology Series 64. Second Edition. Oxford; New York: Oxford University Press, 2002.
70. Sulkowski JA, Judy KD. Acute mental status changes. AACN Clin Issues 1997; 8: 319-334.
71. Saip S. Bilinç Bozukluğunda ilk yaklaşım ve tedavi. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2007; 3: 104-110.
72. Bahar S, Aktin E. Koma ve komalı hastanın muayenesi. Öge E (ed). Nöroloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2004; 97-104.

73. Kabakuş N, Doğan Y. Approach of a Child With Acute Consciousness Disorders. *Türkiye Klinikleri J Pediatr* 2001; 10: 61-69.
74. Becker KJ, Ulatowski JA. Disorders of consciousness. In Johnson RT, Griffin JW (ed). *Current Therapy in Neurologic Disease. Current Therapy Series* 1997: 221-37.
75. Goldstein G, Kung P, Minowada J, Sutherland DR, Newman RA, Greaves MF, et al. Modulation of T leukaemic cell phenotype with phorbol ester, *International Journal of Cancer* 1981; 29: 23-31.
76. Pickart M, Michael JE. Ubiquitin: structures, functions, mechanisms. *Cecile Biochimica et Biophysica Acta* 2004; 1675: 55-72.
77. Chau V, Tobias JW, Bachmair A, Marriott D, Ecker DJ, Gonda DK, et al. A multiubiquitin chain is confined to specific lysine in a targeted short-lived protein. *Science* 1989; 243: 1576-1583
78. Stefan J, George P, Ubiquitin and its kin: how close are the family ties. *Trends in Cell Biol* 2000; 8: 335-342.
79. Hershko A, and Ciechanover A. The ubiquitin system. *Annu Rev Biochem* 1998; 67: 425-479.
80. Myung J, Kim KB, Crews CM.. The ubiquitin-proteasome pathway and proteasome inhibitors 2001, 21: 245-273.
81. Jentsch S. The ubiquitin-conjugation system. *Annu Rev Genet* 1992; 26: 179-207.
82. Hershko A, Ciechanover A, Heller H, Haas AL. and Rose IA. Proposed role of ATP in protein breakdown: conjugation of protein with multiple chains of the polypeptide of ATP dependent proteolysis. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 1980; 77: 1783-1786.
83. DeMartino GN, Slaughter CA. The proteasome, a novel protease regulated by multiple mechanisms 1999; 274: 22123–22126.
84. Wolf DH, Hilt W. The proteasome: a proteolytic nanomachine of cell regulation and waste disposal. *Biochim. Biophys. Acta* 2004, 1695: 19-31.

- 85.** Glickman MH, Ciechanover A. The ubiquitin-proteasome proteolytic pathway: destruction for sake of construction. *Physiological reviews* 2002; 82: 373-428.
- 86.** Papa L, Akinyi L, Liu MC, Pineda JA, Layon J, Robertson CS, et al. Ubiquitin C-terminal hydrolase is a novel biomarker in humans for severe traumatic brain injury. *Crit Care Med* 2010; 38: 138-144.
- 87.** Fujun C, Yoshie S, Kalisa GM, Yun L, and Weichun L, Ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase L1 is required for maintaining the structure and function of the neuromuscular junction. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2010; 107: 1636-1641.
- 88.** Leroy E, Boyer R, Auburger G, Leube B, Ulm G, Mezey E, et al. The ubiquitin pathway in parkinson's disease. *Nature* 1998; 395: 451-452.
- 89.** Gong B, Cao Z, Zheng P, Vitolo OV, Liu S, Staniszewski A, et al. Ubiquitin hydrolase Uch-L1 rescues beta-amyloid induced decreases in synaptic function and contextual memory. *Cell* 2006; 126: 775-788.
- 90.** Castegna A, Aksenov M, Aksenova M, Thongboonkerd V, Klein JB, Pierce WM, et al. Proteomic identification of oxidatively modified proteins in Alzheimer's disease brain. Part I: Creatine kinase BB, glutamine synthase, and ubiquitin carboxy-terminal hydrolase L-1. *Free Radic Biol Med* 2002; 33: 562-571.
- 91.** Choi J, Levey AI, Weintraub ST, Rees HD, Gearing M, Chin LS, et al. Oxidative modifications and down-regulation of ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase L1 associated with idiopathic Parkinson's and Alzheimer's diseases. *J Biol Chem* 2004; 279: 13256-13264.
- 92.** Diaz-Arrastia R, Wang KKW, Papa L, Sorani MD, Yue JK, Puccio AM, et al. Acute biomarkers of traumatic brain injury: relationship between plasma levels of ubiquitin C-terminal hydrolase-L1 and glial fibrillary acidic protein. *Journal of neurotrauma* 2014; 31: 19-25.
- 93.** Cenker Eken, Spss ve Medcalc uygulamalı klinik istatistik, Ankara, Dünya kitabevi, 2015

- 94.** Kanich W, Brady WJ, Huff JS, Perron AD, Holstege C, Lindbeck G, et al. Altered mental status: Evaluation and etiology in the ED. *Am J Emerg Med* 2002; 20: 613–617.
- 95.** Elesber AA, Decker WW, Smars PA, Hodge DO, Shen WK. American College of Emergency Physicians. Impact of the application of the American College of Emergency Physicians recommendations for the admission of patients with syncope on a retrospectively studied population presenting to the emergency department 2005; 149: 826-831.
- 96.** Wolfe RE, Brown DFM. Coma and depressed level of consciousness. Rosen's *Emergency Medicine: Concepts and Clinical Practice* (5 th ed). St Louis, MO Mosby 2002; 137-144.
- 97.** Leong LB, Jian KHW, Vasu A, Seow El. Prospective study of patients with altered mental status: clinical features and outcome. *International journal of emergency medicine*, 2008; 1.3: 179-182.
- 98.** Hai-yu X, Yu-xuan W, Teng-da X, Hua-dong Z, Shu-bin G, Zhong W, et al. Evaluation and treatment of altered mental status patients in the emergency department: Life in the fast lane. *World journal of emergency medicine*, 2012, 3.4: 270.
- 99.** Kekec Z, Senol V, Koc F, Seydaoglu G. Analysis of altered mental status in Turkey. *Int J Neurosci* 2008; 118: 609-617.
- 100.** Yang-Ki Minn. Long-term Outcomes of Acute Ischemic Stroke in Patients Aged 80 Years and Older. *Med J* 2008; 49: 400–404.
- 101.** Yutaka K, Michiaki K, Isao K, Yimihiro T. Ten-Year Prognosis of Stroke and Risk Factors for Death in a Japanese Community, The Hisayama Study. *Stroke* 2003; 34: 2343- 2348.
- 102.** Toumilehto J, Bonita R, Steward A, Nissinen A, Salonen JT. Hypertension, cigarette smoking, and the decline in stroke incidence in eastern Finland. *Stroke* 1991; 22: 7-11.

- 103.** Sagie A, Larson MG, Levy D. The natural history of borderline isolated systolic hypertension. *N Engl J Med* 1993; 329: 1912-1917.
- 104.** Wilking SV, Belanger A, Kannel WB, D'Agostino RB, Steel K. Determinants of isolated systolic hypertension. *JAMA*, 1988; 3451-3455.
- 105.** Özeren A İntraserebral Hemorajiler. *Türkiye Klinikleri* 2006; 2: 79-85.
- 106.** Hyman, D.J. Pavlik, V.N. Characteristics of patients with uncontrolled hypertension in the United States. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 479.
- 107.** Ülker M, Dayan C, Hoşver Y, Dirican A, Günaydın S, Arpacı B. İskemik inmede başlangıç National Institute of Health (NIH) Skorunun erken dönem prognozu belirlemedeki değeri: Geniş hasta gruplu retrospektif bir çalışma. *Düşünen Adam* 2004; 17: 154-157.
- 108.** Caballero PEJ, Espuela FL, Cuenca JCP, Moreno JMR, Zamorano JDP, Naranjo IC, Charlson comorbidity index in ischemic stroke and intracerebral hemorrhage as predictor of mortality and functional outcome after 6 months. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 2013; 22: 214-218.
- 109.** Hayat Yalın, İnme Sonrası Hastaların Fonksiyonel Durum, Engellilik Ve Yaşam Kaliteleri, İstanbul, Marmara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2011.
- 110.** Healy DG, Abau-Sleiman PM, Casas JP, Ahmadi KR, Lynch T, Gandhi S, et al. UCHL-1 is not a Parkinson's disease susceptibility gene. *Annals of neurology*, 2006; 59.4: 627-633.
- 111.** Bilguvar K, Tyagi NK, Ozkara C, Tuysuz B, Bakircioglu M, Choi M, et al. Recessive loss of function of the neuronal ubiquitin hydrolase UCHL1 leads to early-onset progressive neurodegeneration. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2013, 110: 3489-3494.
- 112.** Xu EH, Tang Y, Li D, Jia JP. Polymorphism of HD and UCHL-1 genes in Huntington's disease. *Journal of Clinical Neuroscience*, 2009, 16.11: 1473-1477.
- 113.** Papa L, Lewis LM, Silvestri S, Falk JL, Giordano P, Brophy GM, et al. Serum levels of ubiquitin C-terminal hydrolase distinguish mild traumatic brain injury from trauma controls and are elevated in mild and moderate traumatic brain injury

patients with intracranial lesions and neurosurgical intervention. *J. Trauma Acute Care Surg* 2012; 72: 1335-1344.

114. Puvenna V, Brennan C, Shaw G, Yang C, Marchi N, Bazarian JJ, et al. Significance of ubiquitin carboxy-terminal hydrolase L1 elevations in athletes after sub-concussive head hits. *PloS one*, 2014; 9.5: e96296.

115. Ren C, Zoltewicz S, Guingab-Cagmat J, Anagli J, Gao M, Hafeez A, et al. Different expression of ubiquitin C-terminal hydrolase-L1 and α II-spectrin in ischemic and hemorrhagic stroke: Potential biomarkers in diagnosis. *Brain research* 2013; 1540: 84-91.



6. ÖZGEÇMİŞ

1981 yılında Malatya’da doğdum. İlkokulu Erzincan Şeker İlkokulunda, orta ve lise tahsilimi Malatya Anadolu lisesinde tamamladıktan sonra 1999 yılında başladığım İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesinden 2005 yılında mezun oldum. 2005-2011 yılları arasında Erzurum, Bingöl ve Malatya il merkezleri ve çeşitli ilçelerinde pratisyen hekim olarak görev yaptım. 2008-2009 yılında askeri hizmetimi tamamladım. 2011 yılı Ekim ayından itibaren Fırat Üniversitesi Acil Tıp Anabilim Dalında araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım.

