

**T.C.**  
**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**ACİL TIP ANABİLİM DALI**

**SPONTAN SUBARAKNOİD ve İNTRASEREBRAL HEMORAJİ**  
**HASTALARINDA PENTRAKSİN-3 İLE C-REAKTİF PROTEİN'İN TANISAL**  
**DEĞERİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Can Ertan ARGİN**

**TRABZON-2016**

**T.C.**  
**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**ACİL TIP ANABİLİM DALI**

**SPONTAN SUBARAKNOİD ve İNTRASEREBRAL HEMORAJI**  
**HASTALARINDA PENTRAKSİN-3 İLE C-REAKTİF PROTEİN'İN TANISAL**  
**DEĞERİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Can Ertan ARGİN**

**TEZ DANIŞMANI**

**Prof. Dr. Abdülkadir GÜNDÜZ**

**TRABZON-2016**

## ÖNSÖZ

Karadeniz Teknik Üniversitesi Dâhili Bilimler Acil Tıp Anabilim Dalı'nda yapmış olduğum uzmanlık eğitimim ve tezimin yönetilmesi, hazırlanmasında bilgi, deneyim ve yardımlarını esirgemeyen öğretim üyesi Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Abdulkadir GÜNDÜZ'e teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi, deneyimleri ve rol model olmaları nedeniyle önümdeki tıp sanatının icrasında yol gösteren sayın hocalarım Prof.Dr. Abdülkadir GÜNDÜZ'e, Doç.Dr. Süleyman TÜREDİ'ye, Doç.Dr. Süha TÜRKMEN'e, Yrd. Doç.Dr. Yunus KARACA'ya, Yrd. Doç.Dr. Aynur ŞAHİN'e, Yrd. Doç.Dr. Özgür TATLI'ya Yrd. Doç.Dr. Umut ERYİĞİT'e, takımının bir mensubu olduğumu her zaman hissettiğim Acil Tıp Anabilim Dalında görevli tüm asistan ve tüm servis personeli arkadaşlarıma, tez çalışmamda birlikte çalıştığım ve yardımları olan üniversitemizin değerli Öğretim Elemanları Sayın Hocalarım Prof.Dr. Asım ÖREM'e, Doç.Dr. Ahmet MENTEŞE'ye, Yrd. Doç.Dr. Vildan ALTUNAYOĞLU ÇAKMAK'a, Yrd. Dr.Gürkan GAZİOĞLU'na, Doç.Dr Turan SET'e ve Araştırma Görevlisi Dr. Mustafa TAT' a sonsuz teşekkürler ederim.

Dr. Can Ertan ARGİN

## ÖZET

### SPONTAN SUBARAKNOİD VE İNTRASEREBRAL HEMORAJİ HASTALARINDA PENTRAKSİN-3 İLE C-REAKTİF PROTEİNİN TANISAL DEĞERİ

**Amaç:** Nontravmatik subaraknoid kanama (SAK) ve intraserebral kanama (İSK) hastalarında tanısal biyomarkırlar halen araştırma aşamasındadır. Pentraksin-3 (PTX-3) ve C- Reaktif Protein (CRP) seviyelerinin bu hastalarda tanısal değerinin olup olmadığı bu çalışma ile araştırıldı.

**Materyal-Metod:** Çalışma Nisan 2014 - Aralık 2015 tarihleri arasında, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı Acil Servisinde prospektif olarak gerçekleştirildi. Çalışmaya 18 yaşından büyük nörolojik bulgular ile acil servise getirilen, beyin tomografi (BT) görüntülenmesi ile SAK veya İSK tanısı konulan hastalar dahil edildi. Hastalardan başvuru anında, başvurunun 12. saatinde ve yaşayan hastalarda 6 ay sonra alınan kan örneklerinde PTX-3 ve CRP seviyelerine bakıldı.

**Sonuçlar:** SAK grubu hastaların PTX düzeylerinin başvuruda, başvurunun 12. Saatinde kontrol grubuna göre değerlendirmesinde kontrol grubu ile aralarında anlamlı fark tespit edilmiştir ( $p<0.001$ ;  $p<0.001$ ). İSK grubu hastaların PTX düzeylerinin başvuruda, başvurunun 12. saatinde kontrol grubuna göre değerlendirmesinde kontrol grubu ile aralarında anlamlı fark tespit edilmiştir ( $p<0.001$ ;  $p<0.001$ ). SAK grubu hastaların CRP düzeylerinin başvurunun 12. saatinde kontrol grubuna göre değerlendirmesinde kontrol grubu ile aralarında anlamlı fark tespit edilmiştir ( $p<0.001$ ). İSK grubu hastaların CRP düzeylerinin başvurunun 12. saatinde kontrol grubuna göre değerlendirmesinde kontrol grubu ile aralarında anlamlı fark tespit edilmiştir ( $p<0.001$ ).

Sonuç olarak gerek PTX-3 ve gerek CRP yöntemi bizim çalışmamızın sonuçlarına göre SAK ve İSK hastalarında tanı testi olarak düşünülebileceğini bize göstermiştir. Bu bulguların daha geniş ve kontrollü çalışmalar ile desteklenmesi gerektiği kanaatindeyiz.

**Anahtar kelimeler:** Spontan subaraknoid kanama, intraserebral kanama pentraksin-3, c-reaktive protein (PTX-3), Modifiye rankin skalası (MRS)

## ABSTRACT

### THE DIAGNOSTIC VALUE OF PENTRAXIN-3 AND C-REACTIVE PROTEIN IN PATIENTS WITH SPONTANEOUS SUBARACHNOID AND INTRACEREBRAL HEMORRHAGE

**Aim:** Diagnostic markers in patients with non-traumatic subarachnoid hemorrhage (SAH) and intracerebral hemorrhage (ICH) are still in the research stage. This study investigated whether pentraxin-3 (PTX-3) and C-reactive protein (CRP) levels are of diagnostic value in these patients.

**Materials-Methods:** This study was performed prospectively at the Karadeniz Technical University Faculty of Medicine Emergency Medicine Department between April 2014 and December 2015. Patients aged over 18 and brought to the emergency department with neurological findings and diagnosed with SAH or ICH using cerebral tomography (CT) imaging were included in the study. PTX-3 and CRP levels were studied in blood specimens taken at time of presentation, at the 12<sup>th</sup> hour after presentation and after 6 months.

**Results:** SAG group patients' PTX levels at presentation and 12 hours after presentation differed significantly from those of the control group ( $p<0.001$ ;  $p<0.001$ ). ICH group patients' PTX levels differed significantly from those of the control group at presentation and at the 12<sup>th</sup> hour ( $p<0.001$ ;  $p<0.001$ ). SAH group patients' CRP levels differed significantly from those of the control group at the 12<sup>th</sup> hour after presentation ( $p<0.001$ ). ICH group patients' CRP levels differed significantly from those of the control at the 12<sup>th</sup> hour of presentation ( $p<0.001$ ).

In conclusion, our results show that both the PTX-3 and CRP methods can be considered as diagnostic tests in patients with SAH and ICH. We think that these findings now need to be confirmed with broader, controlled studies.

**Key words:** Spontan subarachnoid hemorrhage, intracerebral hemorrhage, pentraksin-3, c-reaktive protein, Modifiye rankin skalası (MRS)

## İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	II
ÖZET.....	III
ABSTRACT.....	IV
KISALTMALAR.....	VI
TABLolar DİZİNİ.....	VII
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	VIII
1. GİRİŞ.....	1
2.1. Tarihçe.....	3
2.2. Epidemiyoloji.....	4
2.3.Klinik.....	8
2.4.Patofizyoloji ve Risk Faktörleri.....	10
2.5.Tanı ( Tanıda kullanılan Tahlil ve Tetkikler ) ve Evrelendirme.....	12
2.5.1.Evrelendirme.....	15
Tablo 8: Fisher Kranial Tomografi Derecelendirme Skalası.....	17
2.5.2.Skorlar.....	17
2.6. C-Reaktif Protein (CRP).....	19
2.7. Pentraksin-3 (PTX-3).....	20
3.MATERYAL VE METOT.....	24
4. BULGULAR.....	27
5. TARTIŞMA.....	33
6. SONUÇ.....	33
7. KAYNAKLAR.....	37
8.YAZIŞMA ADRESİ.....	<b>Hata! Yer işareti tanımlanmamış.</b>

## **KISALTMALAR**

ALI: Akut lung injury

BOS: Beyin-omurilik sıvısı

CRP: C reaktif protein

DSA: Dijital Substraksiyon Anjiyografisi

EKG: Elektrokardiyografi

ELISA: Enzyme-linked immunosorbent assay

GKS: Glaskow Koma Skalası

IL: İnterlökin

INR: International Normalized Ratio

İSK: İntaserebral Kanama

µL: Mikrolitre

LP: Lomber ponksiyon

LPS: Liposakkaritler

OAB: Ortalama Arter Basıncı

PTX-3: Pentraksin 3

SAK: Subaraknoid Kanama

SAP: Serum amiloid P

SIRS: Sistemik inflamatuvar cevap sendromu

TLR: Toll like reseptör

WFNS: World Federation of Neurosurgical Societies

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

## **TABLolar DİZİNİ**

Tablo 1: SAK hastalarında insidans

Tablo 2: SAK hastalarında risk faktörleri

Tablo 3: İntraserbral kanamaların yerleşimleri ve sıklıkları

Tablo 4: SAK geçiren hastalardaki semptomlar ve görülme sıklıkları

Tablo 5: SAK ayırıcı tanıları

Tablo 6: Subaraknoid Kanama için Evreleme Skalaları

Tablo 7: Glaskow Koma Skoru

Tablo 8: Modifiye Rankin Skalası

Tablo 9: SAK, iSK ve kontrol grubunun demografik özellikleri

Tablo 10: SAK ve kontrol gruplarının CRP ve PTX-3 ortanca değerleri

Tablo 11: İSK ve kontrol gruplarının CRP ve PTX-3 ortanca değerleri



## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Pentraksinlerin yapısı

Şekil 2: Çalışmada kullanılan Pentraksin 3 standart grafiği

Şekil 3 a-3 b:SAK hastalarında PTX-3 ve CRP değerleri kutu grafik gösterimi

Şekil 4 a-4 b:SAK hastalarında PTX-3 ve CRP değerleri kutu grafik gösterimi



## 1. GİRİŞ

İnme, dünya toplumlarında üçüncü ölüm nedeni olup, sakatlık ve yatağa bağımlılık yapan hastalıklar arasında birinci sırada yer alır (1-4). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) inmeyi; ani gelişen, 24 saat veya daha uzun süren, ölüme yol açabilen, damarsal kökenli klinik bulgular olarak tanımlar. Bütün inmelerin % 87'si iskemik tipte inme, % 10 kadarı intraserebral kanama (İSK), % 3'lük kısmı ise SAK nedenlidir(4).

Anevrizmal subaraknoidal kanama insidansı yılda yaklaşık 10/100.000'dur (5). Anevrizmalara bağlı kanamaların beyin tomografisindeki (BT) temel görüntüsü subaraknoidal kanama (SAK) olmakla birlikte intraventriküler kanama, intraserebral kanama ve daha az sıklıkla da subdural kanama eşlik edebilmektedir subaraknoid kanamaların %75'i anevrizma rüptürüne bağlı gelişir. Spontan nontravmatik subaraknoid ve intraserebral hemorajiler, acil servise başvuru sebeplerinin küçük bir kısmını oluşturur. Yıllık 100.000'de 16 ile 33 vaka görülmektedir (6). Quinck'in lomber ponksiyonu (LP) tanıda ortaya koyması ile, Egas Moniz'in (1927) serebral anjiyografiyi buluşu ile etyolojisi üzerinde bilgiler artmıştır [18]. BT son yıllarda kraniyal vasküler patolojilerin gösterilmesinde sıklıkla uygulanan noninvaziv bir görüntüleme yöntemidir. İnvaziv bir yöntem olan dijital subtraksiyon anjiyografi (DSA) ile karşılaştırıldığında, anevrizma saptama açısından yüksek sensitivite ve spesifite değerlerine sahiptir [19, 20]. Tıpkı SAK gibi, İSK da yüksek mortalite ve morbidite riskine sahiptir. İSK insidansı 15-35/100.000 'dir (7, 8). İSK etyolojisine göre primer ve sekonder olarak sınıflandırılabilir. Primer İSK spontan kanama sonucu ve sıklıkla hipertansiyon veya amiloid anjiyopati sonucu gelişmektedir. Sekonder İSK nedenleri ise sıklıkla antikoagulan veya trombolitik kullanımı, tümör, anevrizma ve vasküler anomalilerdir (9).

Acil servise başvuru öncesi ve anında süratle tanı ve tedaviye başlanması gereklidir. Mortalitesi yüksek SAK ve İSK hastalarında tanıda hızlı davranmak ve prognozunu belirlemek hayat kurtarıcı olacak ve tedavi protokolünde önemli düzenlemeler yapılabilecektir. Bu nedenle hastalarla ilişkilendirilecek biyokimyasal verilere ulaşabilmek erken tanıda fayda sağlayabilir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Tarihçe

SAK tarihçesine bakıldığında ilk kayıtlara Hipokrat'ın yazılarında rastlandığı kaydedilmektedir. Bu konuda ayrıntılı bir çalışma yapan Walon (1956) Fransa kralı II. Henry ile İsveç Prensi Charles'in SAK nedeniyle öldüğünü belirtmektedir (10).

SAK ile ilgili bilgilerimiz 18.yüzyıla uzanmaktadır. 1761 yılında bir otopsi vakasında Morgagni intrakranial bir anevrizmayı ilk tanıyan kişi olmasına rağmen bu konudaki ilk yayın 1778 yılında Biuni tarafından gerçekleştirilmiştir ve SAK kliniğini tanımlamıştır. Serre's 1819'da SAK'nın serebral kanamalardan ayrı ele alınmasının gerekliliğini yazmıştır. 1854 yılında Luschka intrakranial arteriovenöz malformasyonları tanımlamış ve 1863 yılında Virchow bunların konjenital orjinli vasküler lezyonlar olup gerçek anlamda tümör olmadıklarını bildirmiştir. 1872 yılında Bortholew ve 1877 yılında Osler anevrizma ile SAK arasındaki ilişki üzerinde durmuşlardır. 1891 yılında Quincke spinal ponksiyonu tanı yöntemi olarak geliştirmesi sonucu yaşayan hastalarda SAK'lı olgularda beyin omurilik sıvısındaki değişiklikleri araştırmış ve önemli katkılarda bulunmuştur.

1927 yılında Egas Moniz'in serebral anjiyografiyi uygulamaya koyması ile SAK etyolojisi üzerindeki bilgiler artmıştır. 1931 yılında Dott bir intrakranial anevrizmaya ilk müdahale eden kişidir. Bugün için wrapping olarak bildiğimiz prosedürü gerçekleştirmiştir. 1938 yılında ise Walker Dandy ilk kez anevrizma boynunu klipe eden kişi olmuştur. Seckel 1931 yılında spontan kanamaları idiyopatik ve semptomatik olmak üzere iki grupta ele almıştır. Ehrenberg 1936 yılında subaraknoid kanamalı olguları travmatik ve spontan olarak ikiye ayırmış spontan olanları da primer ve sekonder olarak ele almıştır. Benzer çalışmalar, 1941 yılında Richardson ve Hylond, 1967 yılında Pakarinen, 1983 yılında Sheid tarafından yapılmıştır. 1967 yılında Donaghy'nin mikrovasküler cerrahide binoküler mikroskopu kullanması, yaşargilin anevrizma spazm konusu, mortalite ve morbiditedeki önemi nedeniyle sık sık sözü edilir olmuş ve Arutinov 1974 yılında trabeküller içindeki serbest sinir uçlarının vasospazmla olan ilişkisinden bahsetmiştir.

Anevrizma cerrahisinin bugünkü gelişmesinde, anterior sirkülasyon anevrizmalarından Yaşargil'in ve posterior sirkülasyon anevrizmalarında ise Drake'in büyük katkıları olmuştur (11).

Şimdiye kadar literatürde intraserebral hematomların cerrahi endikasyonları ve tedavi sonuçları konusunda birçok çalışma yapılmıştır. İntraserebral hematomlarda mortalite diğer stroke tiplerine göre çok yüksektir. Cerrahi tedavinin ilk amacı mortaliteyi önlemek, ikinci amacı ise kalacak sekelleri azaltmaktır. Yüzeysel lobar intraserebral kanamalar dışındaki primer spontan intraserebral kanamalarda cerrahinin üstünlüğü gösterilememiştir. 1935'de Aring, 1938'de Rose, 1949'da Zimmerman, 1975'de Gomensoro %90'lara yaklaşan mortalite yayınlamışlardır. Fazio 1950-1960 yılları arasında opere ettiği hematomların cerrahiden fayda gördüğünü yayınlamıştır. Mc Kisson ilk defa 180 hastada cerrahi ve medikal tedavi uygulanan olgularda mortalite %64'ü bulurken, medikal tedavi uygulananlarda bu oran % 51'lerde kalmıştır. Kanaya yayınladığı ve şimdiye kadar yayımlanmış en geniş seri olan 5255 olgulu çalışmada %22 postoperatif mortalite bildirmiştir (12). Kaneko acil opere ettikleri 100 hastada 7 mortalite yayınlamışlardır (13).

## **2.2. Epidemiyoloji**

SAK'nın gerçek insidans ve prevalansının ne olduğu konusunda yapılmış pek çok çalışma bulunmaktadır. İlk dönem otopsi çalışmaları SAK ve nedenlerine yönelik yapılmamış rutin otopsi incelemeleri olduğundan sonuçları yanıltıcı olabilir. Son yıllarda SAK'ya olan ilginin artması ve yeni nöroradyolojik tetkiklerin kullanılmasıyla yapılan çalışmalarda sıklığın daha fazla bulunması bu hastalığa daha sık rastlandığı anlamını taşımaz. Aynı şekilde bu konu üzerine çok düşen ve hasta kayıtları çok sağlıklı olan bazı ülkelerdeki sıklığın fazla oluşu, diğer bazı toplumlarda bu hastalığın daha az görüldüğünü de belgelemez. Aynı şekilde belki de hiç araştırma yapılmamış izole bir toplumlarda SAK sıklığı önemli derecede fazla olabilir. Çeşitli toplumlar üzerinde yapılmış benzer çalışmalarda da yöntemlerin farklı seçilmiş olması sonuçlar üzerine olumsuz yansımaktadır. Bu konudaki bir diğer tartışmalı nokta da SAK sıklığı ile intrakraniyal anevrizma sıklığının birbiri ile karışmasıdır. İntrakraniyal anevrizma SAK yapan en önemli nedendir. Ancak tek neden değildir. Bu nedenle özellikle otopsi serilerinde anevrizma sıklığına göre

sayılar vermek yanıltıcı olabilir. Değişik zamanlarda yapılmış geniş otopsi serilerinde bulunan anevrizma yüzdesi 0,2 ile 8,1 arasında değişmektedir (14). Bahsedildiği gibi SAK geçiren hastaların bir kısmı hastaneye ulaşmadan kaybedilmektedir ki bu hastalardaki ölüm nedeninin saptanması pek mümkün olamamaktadır. WHO'nun 11 ayrı ülkedeki 25-64 yaş arası 35,9 milyon insan üzerinde yaptığı epidemiyolojik bir çalışmada (WHO MONICA Stroke Study) bile SAK epidemiyolojisi net şekilde ortaya konulamamıştır. Bu çalışmada toplam 3368 SAK olgusu değerlendirmeye alınmış, 100 bin kişilik popülasyonda yıllık SAK görülen hasta oranı Çin'de 2,0, Finlandiya'da ise 22,5 bulunmuştur. Aynı şekilde Litvanya ve eski Yugoslavya'da da oran daha azdır. Bu ülkelerde yapılan daha ayrıntılı çalışmalarda hastaneye ulaşmadan gerçekleşen ölümlerin fazlalığı dikkat çekmektedir. Cinsiyet farklılığının saptanmadığı çalışmada ilk kanamadan sonraki 28 gün içinde gelişen ölüm oranı % 42 olarak saptanmıştır. Doğu toplumlarındaki ölüm oranı, batıya göre daha yüksektir (15). Japonya'da yapılan bir çalışmada, altı yıllık bir dönemde yaklaşık 80 bin nüfuslu bir kentin tüm ölümleri ve SAK olguları incelenmiş ve prevalans 30/100.000/yıl olarak bulunmuştur. Otörler bu değere bakılarak gerçek SAK sıklığının bilinenden çok daha fazla olabileceğini söylemektedirler (16). 1980 sonrası SAK sıklığını araştırmaya yönelik çok fazla çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda seçilen kriterlerin farklı olması nedeniyle değişik toplumların SAK sıklığını kıyaslamak yanıltıcı olabilmektedir. Toplumların farklı alışkanlıkları, strok ve kardiyovasküler risk faktörlerinin de farklı olması anlamını taşımaktadır. ABD'de her yıl 16 ila 25 bin yeni SAK olgusu tanı almaktadır (17). Yaş faktörüne bakıldığında 45 yaş üstünde SAK sıklığının beş kat artmış olduğu çeşitli çalışmalarda görülmektedir. Anevrizmal SAK sıklığı 50-70 yaşlar arasında artmaktadır. Birçok çalışmada erkek kadın oranı eşit bulunmakla beraber bazı çalışmalarda kadınlarda biraz daha fazla oranda SAK saptanmıştır. Postmenapozal dönemde hormon replasman tedavisi alan kadınlarda SAK sıklığı daha az bulunmuştur (18, 19). Epidemiyoloji konusundaki üç büyük derleme çalışmasında ise sonuçlar şu şekilde bildirilmektedir (Tablo 1) (20, 21) .

**Tablo 1: SAK hastalarında insidans**

<b>İnsidans</b>	<b>Hasta sayısı 100000 kişi/yıl</b>
• Toplam	10.5
• Finlandiya	22.0
• Japonya	23.0
• Diğer bölgeler	7.8
• BT ile korele edilen bir çalışma	5.7
• Kadın	7.1
• Erkek	0.5

SAK hastalarında ölüm oranı %51 olarak tespit edilmiştir (22). SAK sıklığının mevsimlerle ilişkisi eskiden bu yana merak ve araştırma konusu olmuştur. Ani ısı değişiklikleri, barometrik basıncın düşmesi ve nem oranları ile SAK sıklığı ayrıntılı olarak incelenmiştir. Erkeklerin sonbahar sonu, kadınların ise ilkbahar sonunda daha çok anevrizmal SAK geçirdikleri saptanmıştır (23). Bir başka çalışmada ise anevrizmal SAK sıklığı kış aylarında yüksek bulunmuştur. Aynı çalışmada gece yarısından sabaha kadar SAK geçirme sıklığının az olduğu, sabah 08:00 ile 10:00 arasında ise sıklığın arttığı belirtilmiştir (16).

İntraserebral kanama (İSK) oluşumuna yol açan en önemli risk faktörleri ileri yaş ve akut veya kronik hipertansiyondur. Hipertansiyon öyküsü İSK olgularının %72-81'inde mevcuttur. Hipertansiyon prevalansındaki artma, ilerleyen yaşta daha çok İSK görülmesinin sebebi olarak düşünülebilir. Kanamanın sebebi; hipertansiyon sonucu oluşan arteriyel duvarın hasarlanması ve yırtılmasıdır. Kan basıncının uzun süre yüksek seyretmesi ile birlikte penetran arter duvarında lipid ve hiyalin madde birikir (lipohiyolinosis) ve fazla sayıda mikroanevrizmal oluşumlara (Charcot-Bouchard anevrizmaları) yol açabilir. Bunların çapları 500-700µm arasında değişmekte olup, çoğunluğu bazal ganglia, serebellum ve beyin sapı gibi beynin derin bölgelerine yerleşir. Geçmişinde hipertansiyon öyküsü olmayan spontan İSK hastalarının, hastaneye gelişlerinde ölçülen kan basınçlarında yükseklik saptanmaktadır (24).

SAK geçiren bir hastanın aile bireylerinin SAK görülme riski vardır. SAK geçiren aile bireyi sayısı arttıkça veya eşlik eden polikistik böbrek hastalığı bulunması durumunda, SAK geçirme riski de artar (25).

Damarsal malformasyonlar ve anevrizma, serebral amiloid anjiyopati, travma, serebral neoplasm, vaskülit, antikoagülan, asetil salisilat, trombolitik tedavi, semptomimetik ilaç kullanımı (dekonjestanlar) ve alkolizm derecesinde alkol içimi genellikle bilinen diğer risk faktörleridir (Tablo 2).

**Tablo 2:SAK hastalarında risk faktörleri**

<b>SAK hastaları için risk faktörleri</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• SAK'lı hastayla birinci dereceden akrabalık</li><li>• Hipertansiyon</li><li>• Sigara tütün kullanımı</li><li>• Polikistik böbrek hastalığı</li><li>• Aşırı alkol tüketimi</li><li>• Ailede SAK yks</li><li>• Aort koarktasyonu</li><li>• Marfan Sendromu</li><li>• Ehler Danlos Sendromu Tip IV</li></ul>

Spontan intraserebral kanamalar beyin dokusunda yerleştikleri yere göre isimlendirilir. Putaminal yerleşim en sık gözlenen yerleşimdir ve hastaların %35-50'sini oluşturur. İkinci en sık gözlenen yer ise subkortikal beyaz alandır. Talamik, serebellar, pontin ve diğer yerleşimler değişik sıklıklarda gözlenmektedir (Tablo 3).

**Tablo 3: İntraserebral kanamaların yerleşimleri ve sıklıkları**

<b>Kanama yerleşimi</b>	<b>Görülme sıklığı %</b>
• Putaminal	40
• Lobar	22
• Talamik	15
• Serebellum	8
• Pons	8
• Kaudat	7

### **2.3.Klinik**

SAK'lı hastalar acile tipik olarak aniden başlayan şiddetli baş ağrısı ile ya da şimşek çakar tarzda şiddeti birkaç dakikada artıp maksimum düzeye ulaşan baş ağrısı ile başvurur. Baş ağrısı genellikle günlerce devam eder, ancak bazen daha kısa zamanda da geçebilir (26). Acil servise “şimşek çakar tarzda” baş ağrısı ile başvuran hastaların %11-25'inde SAK tespit edilmektedir (8, 27). SAK geçiren hastalar çok çeşitli klinik tablolarda karşımıza gelebilirler. Nörolojik muayenesi tamamen normal ve sadece başı ağrıyan hastalar yanında koma durumunda çok kötü durumda SAK'lı hastalar olabilir. SAK'nın yaygın ve tüm santral sinir sistemini etkileyen özelliği nedeniyle çok çeşitli semptom ve bulgular ortaya çıkabilir. SAK gelişmeden bir süre önce hastaların yaklaşık %60'ında uyarıcı bazı belirtilerin ortaya çıktığı bilinmektedir. Bunlar özellikle anevrizmal SAK'da söz konusudur ve anevrizmanın genişlemesine, az miktarda sızdırmasına veya iskemik olaylara bağlı olabilir (14, 28) Anevrizma genişlediğinde herhangi bir nöral doku yada kranyal sinire bası yaparsa görme alanı defektleri, III., IV. veya VI. kranyal sinir felçleri gibi belirtiler oluşabilir. Dural ya da trigeminal sinir basıları göze, yüze ya da başın bir tarafına vuran ani ağrılar yapabilir. Anevrizmanın hafif sızdırması genellikle yaygın baş ağrısı, bulantı, dalgalılık, fotofobi yapabilir. Küçük iskemiler uykusuzluk, depresyon, hallüsinasyon, denge kaybı, kulak uğuldaması, diyare gibi spesifik olmayan belirtiler meydana getirebilir. Bu belirtilerden 1-3 hafta sonra SAK gelişir. Uyarıcı belirtiler ile asıl kanama arasındaki dönemde hastalara migren, sinüzit, hipertansiyon, miyokard enfarktüsü, intoksikasyon, akut psikoz, menenjit gibi çok farklı tanımlar



konulabilmektedir (14, 28). SAK'ya bağlı esas belirtiler kanamanın miktar ve oluşma hızına bağlıdır. Hafif kanamalarda semptomlar çok azdır ve hafif baş ağrısı ve bulantı şeklindeydir. Bilinç ve nörolojik muayene bulguları normal olduğundan bu hastaların tanısı zor konulur. Çok şiddetli ve masif kanama geçiren SAK'lı hastaların pek çoğu hastaneye ulaşmadan yaşamlarını kaybederler, ulaşanlarda derin koma hali ile yoğun nörolojik defisit ve vital fonksiyonlarda instabilite izlenir. Bu hastaların da çoğu ilk üç gün içinde kaybedilir. Meninks irritasyon belirtileri (*ense sertliği, Kernig ve Brudzinski belirtileri*) hastaların % 90'ında vardır. Ancak 2 saatten önce gelişmez ve ortaya çıkması 24 saati bulabilir. 3-4 günden 15-20 güne kadar devam edebilir.

Konvülziyonlar, fokal nörolojik defisitler, hipofiz yetmezliği ve sıvı elektrolit dengesizlikleri de SAK'lı hastalarda görülen belirtilerdir. Ayrıca gözde subhyaloid preretinal hemoraji ve Terson sendromu da denilen vitreus hemorajisini görmek mümkündür. Bu görme bulanıklığı şikâyetleri ile kendini gösterebilir. Bazı hastalarda ciddi otonom sinir sistemi disfonksiyonları ile akut sistemik inflamatuvar cevap sendromu (*SIRS*) denilen tablo görülebilir (29, 30). Bu belirtilerin yanı sıra SAK'ya bağlı gelişebilen bazı komplikasyonlara ait klinik belirtiler (*parankim içi kanamalar, hidrosefali, iskemik komplikasyonlar, vd.*) ön plana çıkabilirler (31).

Hastaların %20'sinde semptomlar kan basıncını yükselten aktivitelerden (defekasyon, cinsel ilişki) sonra ortaya çıkar. Tablo 4'de SAK hastalarında görülen semptomlar ve görülme sıklıkları belirtilmiştir.

İSK, klinik olarak serebral infarkt, SAK ve iskemik inmeden ayırt edilemeyebilir. İSK'da başağrısı, bulantı ve kusma genellikle nörolojik defisitten önce başlar. Hipertansif İSK'da kanama genellikle putamen, talamus, pons ya da serebellumda (azalan sıklıkla) lokalizedir. Klinik muayene bulguları bu lokalizasyonlara göre gelişir. Serebellar hemoraji genellikle başdönmesi, kusma, belirgin ataksi, bakış palsileri ve bilinç bulanıklığı ile ilişkilidir.

İSK acil bir tıbbi durumdur. Hızlı tanı ve özenli İSK hastaların yönetimi nedeniyle erken, çok önemlidir. Klinik durumda bozulma İSK başlangıcından sonraki ilk birkaç saat içinde yaygındır (32).

**Tablo 4: SAK geçiren hastalardaki semptomlar ve görülme sıklıkları**

Semptom	%
• Baş ağrısı	85
• Bulantı	44
• Kusma	34
• Kısa süreli bilinç kaybı	32
• Ense sertliği ve ense ağrısı	15
• Hemiparezi	15
• Vertigo	15
• Fenalık hissi	12
• Konfüzyon	12
• Konvülzyon	7
• İşitme kaybı	7
• Koma	7
• Görme kaybı	5
• Diplopi	5
• Vücutta çeşitli ağrılar	5
• Fotofobi, sırt ağrısı, ataksi, disfazi, paraparezi gibi belirtiler ayrı ayrı	2

(22).

Hastaların % 20'den fazlasında hastane öncesi ile acil servise ulaşma aşamasında 2 puan veya daha fazla GKS'de düşüş yaşanır (33). Ayrıca, hastaların % 15'i ile % 23'ü arasında ilk saatlerde nörolojik kötüleşme gelişmektedir (34). İSK hastalarında semptomlar hızla progrese olma eğiliminde olduğundan agresif girişim gerekebilir.

#### **2.4.Patofizyoloji ve Risk Faktörleri**

SAK, kranyal ya da spinal bölgede pia mater ile araknoid zar arasındaki beyin omurilik sıvısının bulunduğu subaraknoid boşluğa çeşitli nedenlerle oluşan kanamadır. SAK, tüm strokların % 3-4'ünü oluşturur (14). SAK, genel olarak üç farklı yol ile meydana gelebilir (14).

1. Subaraknoid mesafe ile ilişkisi bulunan nöral doku yüzeyindeki vasküler yapıların kanaması,
2. Nöral parenkim içinde oluşan bir kanamanın korteksten veya ventriküller yoluyla subaraknoid mesafeye ulaşması,
3. Subdural bir kanamanın subaraknoid mesafeye geçmesi.

SAK oluşmasında bazı risk faktörlerin olduğu kabul edilmektedir. Bu risk faktörleri; hipertansiyon, hormonal kontrasepsiyon, kan basıncının diurnal değişiklikleri, tütün kullanımı, alkol alımı, gebelik-doğum ve diğer aktiviteler (ağır kaldırma, atlama, koitus, öksürme, defekasyon, vs.), lomber ponksiyon ve serebral anjiyografi ve bazı uyuşturucular (kokain gibi) şeklinde belirlenebilir (14, 20, 28, 35).

SAK % 75'i anevrizma rüptürüne bağlı gelişir. Anevrizması olan hastaların yaklaşık % 20'sinde bir başka anevrizma daha bulunmaktadır ki bu da ilk anevrizmanın saptanmasını daha da önemli kılar. Subaraknoid kanamalı hastaların % 20'sinde kanamaya yol açan neden saptanamaz. Kalan % 5 hastada ise kanama arteriyovenoz malformasyonlar, ilaçlar ve diğer çeşitli nedenlere bağlıdır. Kanamanın yerinin BT ile saptanması, kanamanın sebebinin bulunmasına yardımcı olur. SAK geçiren bir hastanın aile bireylerinin % 2'sinde SAK görülme riski vardır. SAK geçiren aile bireyi sayısı arttıkça veya eşlik eden polikistik böbrek hastalığı bulunması durumunda, SAK oluşma riski de artar (26).

İSK risk faktörleri arasında arteriovenoz malformasyonlar, arterial anevrizma, antikoagulan kullanımı, uzun süreli hipertansiyon, semptomimetik ilaç kullanımı (özellikle de kokain ve fenilpropanolamin), intrakranial tümörler ve amiloid anjiyopati bulunmaktadır. Sigara da İSK riskini artırmaktadır ancak sigaranın İSK etiolojisindeki yeri, iskemik inmedeki yeri kadar net tanımlanmamıştır (36). İSK, tüm inmelerin % 8-11'ini oluşturur ve subaraknoid kanamadan iki kat daha sık görülür. Tıpkı SAK gibi, İSK de yüksek mortalite ve morbidite riski taşır. Warfarin ile antikoagülasyon, İSK için önemli bir risk faktörüdür, warfarin kullananlarda İSK insidansı % 0,3-0,6'dır. Warfarin tüm İSK vakalarının % 6-16'sından sorumludur. Warfarin kullanan hastalarda INR'nin 4,5'in üzerinde her 0,5 birimlik artışı, İSK riskini iki kat artırır, akut iskemik inme nedeniyle doku plazminojen aktivatörü verilen hasların % 3-9'unda İSK gelişir (37). Primer İSK olan hastalarda hipertansiyon öyküsünün % 86,5'larda olduğu, kanama yeri, büyüklüğü ve ventriküle

açılımın varlığının, başvuru anındaki kan şekeri yüksekliğinin ölüm oranı ve morbidite üzerinde etkili olduğu ve yaş artışı ile ölüm oranının artmaktadır.

### **2.5.Tanı ( Tanıda kullanılan Tahlil ve Tetkikler ) ve Evrelendirme**

SAK tanısının atlanması ya da gecikmesinin yaratabileceği ciddi sonuçlar nedeniyle, SAK şüphesi durumunda agresif ve hızlı değerlendirme yapılmalıdır. Buna rağmen acile SAK ile başvuran hastaların % 5-12'si ilk başvuruda yanlış tanı almakta ve erken tanı konan hastalara göre daha kötü prognoz göstermektedirler (38, 39).

Erken tanı, normal mental durum ve daha küçük boyutta hemoraji ile ilişkilendirilmiştir.

**Tablo 5: SAK ayırıcı tanıları**

<b>SAK Ayırıcı Tanılar</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• İskemik inme</li><li>• Diğer intrakraniyal hemorajiler</li><li>• İlaç intoksikasyonları</li><li>• Menenjit</li><li>• Ensefalit</li><li>• İntrakranial kitle</li><li>• Embolik Olaylar</li><li>• Venöz trombozlar</li><li>• İntrakranial hipotansiyon</li><li>• Başağrısı sendromları (migren, küme tipi başağrısı gibi)</li></ul>

SAK'dan şüphelenildiğinde ilk tanı aracı kontrastsız BT'dir. Modern BT' nin SAK'yı tanımadaki duyarlılığının en yüksek olduğu zaman semptomların başlangıcından sonraki ilk 12 saattir. Bu süre zarfında sensitivite % 98'dir. 24. saatte sensitivite % 93'e düşer ve zaman ilerledikçe de düşmeye devam eder. On gün içinde subaraknoid kanın büyük kısmı dağılıp kaybolur (26). Subaraknoid kanamadan şüphelenilen hastada BT'nin normal çıkması durumunda beyin omurilik sıvısı (BOS) analizi yapılması gerektiği konusunda hemfikirdir, ancak bu yolun pratikte kullanılmayabileceğini gösteren bir çalışma da mevcuttur (40). Manyetik rezonans (MR) akut kanamayı saptamada BT kadar duyarlı değildir.

Lomber ponksiyon (LP): BOS'da kan olup olmadığını gösteren ve SAK tanısında kullanılan en eski yöntemdir. 1872'de Quincke tarafından tanımlandığından bu yana kullanılmaktadır. Günümüzde kuşkulu olgularda kullanılması tercih edilir ve BT yapılmadan yapılmaması gereklidir. BOS'na geçen kandaki eritrositler parçalanır ve içlerindeki hemoglobinin hemolizi ile oksihemoglobin ortaya çıkar. Ardışık üç tüpe alınan BOS örnekleri her üç tüpte de kanlıdır, santrifüj sonrası ksantokromi izlenir. Kanama sonrası BOS'da ksantokromi 4 ila 6 saat içinde gelişir (4, 14, 41-43). SAK'lı bir hastanın değerlendirilmesinde en çok kullanılan iki BOS analizi ksantokromi ve eritrosit sayımıdır. Ksantokromi, BOS'a sızan kanın enzimatik yıkımına bağlı olarak bilirubin birikiminin BOS'u sarıya boyamasıdır. Yorumlanma öncesi BOS'un ışığa maruz kalması, bilirubin yıkımına yol açıp ksantokromiyi azaltır (44). Ksantokromiyi değerlendirmek için inspeksiyon veya spektrofotometri kullanılabilir. Spektrofotometrinin inspeksiyondan üstün olduğu gösterilmiş olsa da BOS'un beyaz zemin önünde inspeksiyonu birleşik devletlerde hala çoğu laboratuarda kullanılan bir tetkiktir (45). BOS'ta ksantokrominin gelişmesi 12 saat aldığından bu testin kullanılabilirliği kısıtlı olmakla birlikte, ksantokromi üç haftadan uzun süre devam edebilmektedir (43, 46, 47) . Son olarak, travmatik LP'lerle ilgili bir çalışmada, alınan örnekte 2 saat içinde ksantokromi gelişebildiği gösterilmiştir. Bu da alınan örnek hızlıca değerlendirilmediği takdirde ksantokrominin güvenilirliğinin sorgulanmasına sebep olmuştur (48). Alınan 3. ve 4. BOS tüpünde eritrosit sayımı yöntemi, SAK tanısında sıklıkla kullanılmaktadır. Ancak birçok sebepten ötürü, sonuçların değerlendirilmesi zor olmaktadır. Testin "pozitif" sayılabilmesi için ya da "travmatik LP" olarak değerlendirilebilmesi için kaç eritrosit görülmesi gerektiği konusunda net bir tanım bulunmamaktadır. Bir çalışmada 400 eritrosit cut-off değeri olarak alındığında LP'lerin % 10'nun; 1000 eritrosit cut-off değeri olarak alındığında ise % 15'inin travmatik olduğu gösterilmiştir (49). Bazen tek seferde ardışık alınan BOS örneklerinde hücre sayımı yapılması, SAK ile travmatik LP ayırımında kullanılmaktadır. Ancak, küçük bir çalışma göstermiştir ki, SAK olduğu teyit edilmiş hastalardan alınan örneklerde 1. ile 4. tüp arasında eritrosit sayısında % 25'lik azalma saptanabilmektedir (50).

Geniş çaplı bir araştırmada gösterilmiştir ki, BT normalse BOS'ta ksantokromi yoksa ve eritrosit eser miktarda ise (  $<5 \times 10^6$  eritrosit/L ) SAK güvenle ekarte edilebilir (51).

BT ile ayrıca SAK sonrası meydana gelebilen komplikasyonları da (hidrosefali, intraserebral hematoma, subdural hematoma, iskemi, ödem) saptamak mümkündür (14, 17, 31, 52).

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MR): Doku değişikliklerini daha iyi gösteren bir tetkik olan MRG ile SAK tanısı erken bir şekilde yapılabilir. Ancak acil olarak kullanım zorluğu, uzun sürmesi dezavantajlarıdır. Komplikasyonların ve kanama yerinin saptanmasında daha duyarlıdır. MR anjiyografi yapılarak kanama yeri daha duyarlılıkla saptanabilir (14, 28).

Dijital Substraksiyon Anjiyografisi (DSA): SAK'lı hastalarda kanama nedeninin bulunmasındaki en önemli yöntemdir ve halen standart olarak kullanılmaktadır. 1928'de Egas Moniz tarafından tanımlandıktan sonra 1950'lerde femoral kateterizasyon ile yapılmaya başlanması ve son yıllarda hızlı çift tüplü dijital cihazların kullanıma girmesi ile standart bir yöntem olmasını sağlamıştır. Komplikasyon oranı az olmasına rağmen invaziv bir yöntemdir. Hastanın klinik durumuna göre zamanlamasının yapılması uygun olur. Hastanın tüm intrakraniyal vasküler anatomisini bize göstermekle beraber SAK nedenini ortaya koyabilir (14, 28, 53, 54).

Transkranyal Doppler (TCD): SAK tanısında fazla değeri olmamakla beraber komplikasyonların saptanmasında önemli bir yöntemdir. İntrakranyal hemodinamiyi saptamakta çok yararlı, tekrarlanabilir ve noninvaziv bir yöntemdir.

İSK ayırıcı tanıları, SAK ayırıcı tanıları ile hemen hemen aynıdır. Öykü, semptomların hızla progrese olması ve diğer klinik özellikler SAK veya iskemik inmeden ziyade İSK'a işaret edebilir ancak tek başına tanı koydurmaz. BT de MR da İSK tanısı koymada farklı açılardan birbirinden üstündür. BT, hemorajinin ventriküllere açılıp açılmadığını göstermede ideal iken, MR da altta yatan bir lezyon olup olmadığını göstermede üstündür. İSK tanısı koymada her iki tetkik de ilk tercih modalitesi olarak kabul görmektedir (37). BT'nin yaygın olarak her merkezde bulunması, nonkontrast BT'yi bu şikâyetlerle gelen hastalara yönelik olarak birçok acil serviste ilk tercih edilen tetkik yapmıştır. Kontrast eklenmesi, altta yatan kitle veya anevrizmaların saptanması açısından faydalıdır. Acil cerrahi endikasyonu olmayan stabil hastalarda, özellikle de 45 yaş altı, hipertansif olmayan ve kanamanın sebebinin bulunamadığı durumlarda serebral anjiyo kullanışlı olabilir. Eşlik eden patolojileri ekarte etmek veya cerrahiyi desteklemek adına gerektiğinde

ek tetkikler de yapılmalıdır. Gebelik testi ve uyusturucu madde paneli de gerektiğinde çalışılmalıdır (55).

Diğer akut hastalıklarda olduğu üzere İSK gibi klinik olarak genelde ağır bir tabloyla başvuran hastalarda, erken dönemde prognozun kestirilmesi hem hasta ve yakınlarının soru ve beklentilerinin gerçekçi şekilde karşılanmasına hem de tanı ve tedavi yaklaşımlarının akılcı olarak belirlenmesine yardımcı olur. Hastaneye yatışta Glaskow Koma Skorunun (GCS) düşük olması (<8), ileri yaş, infratentoryal yerleşim, BT'de ölçülen İSK hacminin yüksek olması ve intraventriküler kanama varlığı kötü prognozla ilintili bulunmuştur (49). Kanama hacmi BT'de basit, geçerliliği gösterilmiş  $(A \times B \times C)/2$  formülüyle saptanabilir. Bu formülde A, BT'de kanamanın en geniş çapını; B, aynı kesitte A'ya dik açılı en geniş kanama çapını ve C, kanamanın görüldüğü kesit sayısı ile kesit kalınlığının çarpımını gösterir (56). İSK hacmi çok önemli bir prognoz göstergesidir, BT temelli bir çalışmada 30 cm<sup>3</sup>'den daha geniş parankimal kanaması olan 71 hastadan sadece bir tanesinin akut olaydan 30 gün sonra günlük hayatta bağımsız yaşayabildiği gösterilmiştir (40). Yine de kanamanın yerleşimi ve hastanın genel durumunun da prognozu etkilediği göz ardı edilmemelidir.

### **2.5.1.Evrelendirme**

SAK geçirmiş hastaların klinik durumlarını standart olarak ortaya koymak ve buna göre tedavi planlaması yapmak amacıyla çeşitli sınıflandırmalar tanımlanmıştır. 1933 yılından bu yana yaklaşık 35 kadar sınıflandırma tanımlansa da pratikte bunlardan beşi kullanılmaktadır. 1956'da tanımlanan Botterell, daha sonraları Hunt ve Hess'in tanımladığı sınıflamalar ile Yaşargil sınıflamaları evrelemede çok kullanılmıştır. Son yıllarda World Federation of Neurosurgical Societies (WFNS) tarafından tanımlanan ve Glasgow Koma Skalasına (GKS) göre bilincin skorlandığı sınıflama daha fazla kabul görmektedir (Tablo 6 a-b-c-d)(11, 28, 53, 57).

**Tablo 6: Hunt-Hess ve WFNS skalası**

Hunt-Hess skalası		WFNS skalası	
Evre	Mental Durum / Motor paralizi	GKS	Motor defisit
1	Mental status normal, hafif başağrısı var, Motor-kranial sinir defisiti yok	15	Yok
2	Mental status normal, ciddi başağrısı var. Kranial sinir defisiti olabilir.	13-14	Yok
3	Konfü, somnolant. Kranial veya hafif motor defisit olabilir.	13-14	Yok
4	Stupor. Orta-ciddi motor defisit var. Ara ara refleks postür	7-12	Yok/var
5	Koma. Refleks postür veya flask paralizi	3-6	Yok/var

**Tablo 7: Yaşargil Sınıflandırması**

Grade 0.	a. Kanamamış anevrizma. b. Kanamamış anevrizma, nörolojik defisiti var.
Grade 1.	a. Kanamış anevrizma, nörolojik olarak intakt. b. Bilinci açık, meninks irritasyonu yok ancak fokal nörolojik defisiti var.
Grade 2.	a. Bilinci açık, meninks irritasyonu var. b. Ek olarak nörolojik defisiti var.
Grade 3.	a. Uykuya eğilimli, konfüze ve dezoryante hasta. b. Ek olarak nörolojik defisiti var.
Grade 4.	Semikoma, ağrıya cevaplı, pupillaları ışığa cevaplı, deserebre yanıtlı hasta.
Grade 5.	Koma, pupilla reaksiyonu yok, deserebre, ağrıya yanıtız, vital bulguları bozuk hasta.



**Tablo 8: Fisher Kranial Tomografi Derecelendirme Skalası**

1. Derece :	Tomografide saptanabilen SAK yok
2. Derece :	1 mm kalınlıktan daha ince diffüz ya da vertikal tabakalar
3. Derece :	Lokalize pıhtı ve/veya $\geq 1$ mm kalınlıkta vertikal tabaka
4. Derece :	İntraserebral veya intraventriküler kan

### 2.5.2.Skorlar

Glaskow koma skalası (GKS) başlangıçta kafa travmalarında bilinç seviyesini değerlendirmek için kullanılsa da, artık günümüzde ilk yardım, 112 acil ve her türlü akut medikal ve travma hastaları için kullanılır. Ayrıca hastanelerde yoğun bakım ünitelerindeki kronik hastaları monitörize etmek için de kullanılır.

Koma klasifikasyonu skorlama sistemi, 1974 yılında Glasgow üniversitesi nörolojik bilimler enstitüsü beyin cerrahisi profesörleri Graham Teasdale ve Bryan J. Jennett tarafından yayınlanmıştır (Tablo 9).

Prognozun anlamı, kişi veya bir hasta grubunun seyridir. Tedavi alan hastalarda bu gruba dâhildir. Sonuçta tedaviden etkilenen bir parametredir. İnme üzerine yapılan prognoz çalışmaları genellikle tedavi alan hastalar ile yapılan çalışmalardır. Uluslararası impairment, disabilite ve handicap sınıflamasına göre bir hastalık patoloji, impairment, disabilite ve handicap olmak üzere 4 aşamada incelenir.

**Patoloji:** Bir organda oluşan hasar veya anormal gelişimdir.

**Tutulum:** Spesifik bir fizyolojik yâda anatomik fonksiyonun kaybıdır. Fakat tüm patolojiler bir eksiklik oluşturmaz, örneğin inme sessiz kalabilir. Spesifik ölçümlere dayanır; bilinç durumunu ölçen Glaskow Koma Skalası, oryantasyonu ölçen MMSE (Mini Mental State Examination) gibi.

**Sakathık (fonksiyonel yetersizlik):** Normal bir insanın yapabileceği düşünülen bir hareketi yapamama veya kısıtlı yapabilmektir; örneğin yürüyememe gibi. Birçok ölçümde günlük yaşam aktiviteleri üzerinde durulur. Tuvalet ihtiyacını giderme, merdiven çıkma, yürüme, banyo yapabilme, yemek yeme, giyinme bunların

başlıca karıdır. En yaygın kullanılan fonksiyonel yetersizlik ölçeği Barthel günlük yaşam aktiviteleri ölçeğidir.

**Handikap:** Fonksiyonel yetersizlikten kaynaklanan, o kişiye ait hayatında sınırlanmadır. Handikap başlıca günlük yaşam kalitesindeki değişikliği yansıtır. Handikap ölçümlerinde en kullanışlı olan Modifiye Rankin Skalasıdır. Objektif ve subjektif elemanlar içerir. Bu ölçekte 3, 4 ve 5 olarak belirlenen değerler günlük ihtiyaçlarında başkalarına olan bağımlılığı gösterirken, 1 ve 2 değerlerinde hasta hayatını başkalarına bağımlı olmadan sürdürebilmektedir. Bu sayede hastalar prognoz açısından iyi ve kötü olarak ayrılabilir (Tablo 10).

**Tablo 9: Glaskow Koma Skoru**

<b>Göz Yanıtı</b>	<b>PUAN</b>
Gözlerini açmıyor.	1
Gözlerini ağrıyla açıyor.	2
Gözlerini sözlü komutla açıyor.	3
Gözlerini spontan açıyor.	4
<b>Verbal Yanıt</b>	
Verbal yanıt yok.	1
Anlaşılmaz sesler çıkarıyor.	2
Uygunluk taşımayan sözler.	3
Konfüzyon.	4
Oriyante konuşma.	5
<b>Motor Yanıt.</b>	
Motor yanıt yok.	1
Ağrı ile ekstansiyon.	2
Ağrı ile fleksiyon.	3
Ağrıdan kaçmak.	4
Ağrıyı lokalize etmek.	5
Komutları yerine getirmek.	6

Bu iki gruptan birincisi günlük yaşam aktivitelerini sürdürmede başkalarına bağımlı olmayı diğeri de bağımsız olmayı gösterir.

**Tablo 10: Modifiye Rankin Skalası**

1	Hiçbir sakatlık yok
2	Belirgin disabilite yok: Günlük yaşamla ilgili tüm aktiviteleri yerine getirebiliyor.
3	Hafif disabilite: Yardıma ihtiyaç duymadan kendi ihtiyaçlarını karşılayabiliyor. Eski aktivitelerinden bazılarını yerine getiremiyor.
4	Orta disabilite: Yardıma ihtiyaç duyuyor ancak yarımsız yürüyebiliyor.
5	Orta derecede ağır disabilite: Yardımsız yürüyemiyor ve kendi ihtiyaçlarını karşılayamıyor.
6	Ağır disabilite: Yatağa bağımlı, inkontinans mevcut. Sürekli hemşire bakımı gerekiyor.
7	Ölüm

### 2.6. C-Reaktif Protein (CRP)

Plazma proteinlerinden bazıları akut faz reaktanı olarak tanımlanmıştır. Akut faz cevabı, stres ya da bir travmanın olumsuz etkilerine karşı organizmayı hazırlıklı hale getirmek amacıyla oluşan bir dizi reaksiyonlar olarak da tanımlanır (58).

İnsan CRP'si bir  $\beta$ -globulindir. Globüler yapısına bakıldığında; bir birine monokovalent olarak bağlı beş subünitten meydana gelmiş, elektron mikroskopunda disk şeklinde görülen siklik, nonglikozile bir yapıdan oluşmuştur (59, 60).

İnsan CRP geni, kromozom 1 üzerinde lokalizedir. CRP'deki her bir subünit 206 aminoasit rezidüsünden oluşmuş ve molekül ağırlığı 23.017'dir (60, 61).

İnvivo ve invitro çalışmalar CRP'nin konakçıda yabancı patojen ve hasarlı hücrelere spesifik olarak bağlanabilme yeteneğinin bulunduğu ve kandaki humoral ve hücreseleffektör sistemlerle etkileşerek yabancı olarak algılanan hücreleri ortadan kaldırmayı başlatma ile ilgili olduğunu göstermiştir (62).

CRP'nin fibronektin ve kromatine bağlanarak hücre nekrozu esnasında hasarlı kromatini ortadan kaldırdığı ifade edilmiştir (63).

CRP'nin işaretleyeceği yapılara bağlanması iki önemli fonksiyonu gösterir.

-Kompleman aktivasyonu

-Fagositozun artırılması

Kompleks oluştuğunda C1q ile başlayan klasik yol aktive olurken C3 ve C4 kopma fragmanlarının CRP ve ligand üstüne birikir (61).

CRP'nin opsonik aktivitesinin kompleman opsonin fragmanlarının birlikte sinerjik etki etmelerine bağlıdır. CRP'nin enflamatuvar reaksiyonların erken döneminde platelet aktivatörü inhibe ederek koruyucu bir rol oynadığı bildirilmiştir (64).

Sağlıklı insanda serum CRP konsantrasyonu 1mg/dl'den daha azdır. Enflamasyon esnasında hepatositlerde CRP'nin sentezi ve sekresyonu artar. Enflamasyon esnasında CRP'nin artmış hepatik sentezi, transkripsiyonel indüksiyonu sonucu olur. Akut faz cevabının devamı için CRP molekülleri sekretuar yollara geçer. Enflamasyonlu yerlerdeki hasarlı dokulara daha yoğun lokalize olur. (65, 66). Postoperatif böbrek kanserinde CRP, IL-6 ile iyi korelasyon gösterir. IL-6 postoperatif 1. Günde CRP 3. Günde pik yapar. Bu bilgi beş yıllık hayatta kalımı değerlendirmede yardımcı olmaktadır (67, 68).

### **2.7. Pentraksin-3 (PTX-3)**

Pentraksinler, multimerik yapı ile karakterize akut faz proteinleridir . 1990'lı yıllarda, endotelial hücrelerde IL-1 bağımlı gen ya da fibroblastlarda, TNF stimule gen diye adlandırılan bir protein sentez eden, yeni bir pentraksin zinciri varlığı gösterilmiştir (69). Bu grup uzun pentraksin ailesidir.

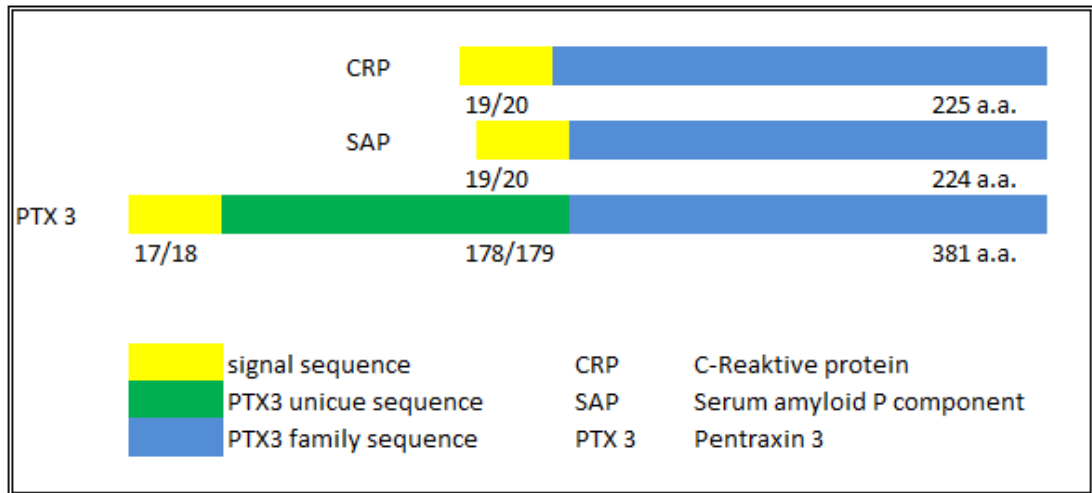
Pentraksinler yapılarına göre uzun ve kısa pentraksinler olarak sınıflandırılırlar. C reaktif protein (CRP) ve serum amiloid P (SAP) klasik kısa pentraksinlerdir. Pentraksin-3 (PTX-3) uzun pentraksinlerin prototipidir (70). PTX-3'ün yapısında CRP ve SAP'dan farklı olarak, 174 aminoasitlik uzun aminoterminal zincir bulunur (71) Ayrıca gen organizasyonu, hücresel kaynağı, ortaya çıkışında etkili olan uyarılar ve bağlanma özellikleri kısa pentraksinlerden farklıdır. CRP primer olarak IL-6 tarafından karaciğerde üretilir ve lokal inflamasyon sistemik

yanıtı gösterirken, PTX-3 direk hasarlı dokudan salınıp, vasküler yapının inflamatuvar durumunu yansıtır.

Sepsis ve birçok enfeksiyonda yükselmekte ve yükselişi ile enfeksiyon şiddeti arasında korelasyon bulunmaktadır (71). Bunun yanında inflamasyonun önemli rol oynadığı iskemik kalp hastalıklarında (anjina pektoris, miyokard infarktüsü), ve küçük damar vaskülitlerinde, plazma PTX-3 düzeylerinin arttığı ve hastalık aktivitesi ile korelasyon gösterdiği gösterilmiştir (72).

Doğal immün sistem, hücresel ve humoral kollardan oluşur. Humoral immunitenin komponentleri arasında kompleman kaskadı elemanları, kollektinler (surfaktan protein-A, surfaktan protein-D), fikolinler ve pentraksinlerden oluşan çözünür patern tanıma reseptörleri (PRRs) yer alır (73). Pentraksinler inflamatuvar cevapta rol oynayan çok fonksiyonlu bir protein süperfamilyasıdır (74). Kompleman aktivasyonunu ve opsonizasyonu artırarak, doğal immünitede görev alırlar (75).

Kısa ve uzun pentraksinler olmak üzere iki alt gruba ayrılırlar. Kısa pentraksinlerin prototipi C-reaktif protein (CRP), uzun pentraksinlerin prototipi ise pentraksin-3 (PTX-3)'dür. CRP ve serum amiloid P (SAP) kısa pentraksin grubunda, PTX-3 ise uzun pentraksinler grubundadır (74). (Şekil 1)



Şekil 1: Pentraksinlerin yapısı

Tüm pentraksinlerin karboksi terminal ucunda pentraksinlere spesifik 200 aminoasit grubu içerir (76).

Pentraksinler ilk olarak 1990'lı yıllarda nöron ve spermatozoa gibi dokularda, PTX-3 ise ilk olarak vasküler endotel hücresi ve monositlerde tespit edilmiştir (73).

CRP, IL-6 aracılığıyla hepatositlerde üretilir. PTX-3 ise inflamasyon bölgesinde üretilir ve hemen endotele bağlanır. CRP'nin tersine karaciğer dışı sentezinden dolayı, PTX-3 düzeyinin hastalık aktivitesinin gerçek bağımsız göstergesi olduğuna inanılır (77). PTX-3, ana akut faz reaktanlarından biridir ve inflamatuvar durumlarda dolaşımdaki seviyesi bazal değerinin 3-5 katına kadar artabilir (78).

PTX-3, TLR (toll like reseptör) agonistleri, IL-1 $\beta$  ve TNF- $\alpha$  gibi inflamatuvar sitokinler vasıtasıyla üretilir (74). PTX-3 üretiminde myeloid dendritik hücreler, monosit, makrofaj, vasküler endotel hücreler, düz kas hücreleri, böbrek epitel hücreleri, fibroblast, adiposit, glial hücreler, kumulus oforus hücreleri, mezenşial hücreler ve sinovyal hücreler görev alır (79).

T lenfosit, B lenfosit ve natural killer hücreler PTX-3 ifade edemezler. PTX-3 daha çok nötrofil içindeki spesifik granüllerde depolanır ve TLR'lerin mikroorganizmalarla uyarılması neticesinde salınır. IL-1 $\beta$  periferik mononükleer hücrelerden bol miktarda PTX-3 salınımını uyarır. IL-6 ve IL-10, PTX-3 salınımını artırırken; İnterferon-gama, dendritik hücre, monosit ve makrofajlarda PTX-3 üretimini inhibe eder. Ayrıca IL-4, deksametazon, prostoglandin E2 ve D3 de PTX-3 üretimini inhibe eder (80).

PTX-3, kompleman aracılı immun cevap regülasyonu ve kompleman fonksiyon kontrolünde; ayrıca bakteri, virüs ve mantar infeksiyonlarının immun kontrolünde rol oynar. Hem PTX-3 hem de kısa pentraksinler, apoptotik hücrelerin klirensinde zıt fonksiyonel etki gösterirler. PTX-3, hasarlı dokuda alternatif yoldan komplemanların aktive olmasında negatif modülatör etki gösterir (80). PTX-3'ün, akciğer kanseri, liposarkom ve prostat kanseri gibi bazı kanserlerde kanser belirteci olarak kullanılabileceği gösterilmiştir (80).

CRP'ye benzer olarak olarak PTX-3 bir akut faz reaktandır. Dolaşımdaki bazal seviyesi 2 ng/ml'den düşüktür (79). En fazla 6-8 saat içinde yükselerek pik

yapar. Seviyesindeki dramatik yükseliş (200-800 ng/ml'den 1500 ng/ml'ye kadar) endotoksik şok, sepsis, meningokok infeksiyonu, tüberküloz, leptospiroz gibi infeksiyöz ve diğer inflamatuvar durumlarda gözlenebilir (79).

PTX-3'ün akut myokard enfarktüsü, nörodejenerasyon, serebral iskemi, akut lung injury (ALI) gibi steril inflamatuvar durumlarda etkileri rapor edilmiştir. Kompleman C3'ün hasar bölgesinde depolanması PTX-3'ün kardioprotektif rolüne katkıda bulunduğunu düşündürür. Nörodejenerasyonu önlemede hasarlı glial hücrelere bağlanarak geri dönüşümsüz hasarı önlemektedir. PTX-3'ün daha fazla eksprese edildiği hayvanların liposakkaritlerine (LPS) bağlı endotoksemiye daha dirençli olduğu gözlenmiştir. Bu direnç artışı peritoneal makrofajlarda artmış IL-10 ve nitrik oksit (NO) üretimiyle ilişkilendirilmiştir (79). Pentraksinlerin bazı zararlı etkileri post iskemik akut böbrek hasarı ve ventilasyon kaynaklı akciğer hasarında gözlenmiştir (79).

### 3.MATERYAL VE METOT

Çalışma Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 2014 /40 karar numaralı onayı alındıktan sonra yapıldı. Çalışmaya SAK ve İSK şüphesi ile acil servise getirilen ve BT ile SAK veya İSK tanısı konan ve semptomları 3 saatten yakın zamanda başlamış olan 18 yaş üstü hastalardan başvuru anında, yaşayan hastaların başvurunun 12. saatinde ve 6. ayında kan numuneleri alındı. Hastalara başvuru anında GKS ve başvurunun 3. gününde MRS hesaplandı. 16 yaş altı, akut böbrek yetmezliği, kronik böbrek yetmezliği, sepsis, iskemik inme, karaciğer yetmezliği, akut pulmoner ödem, perifer arter hastalığı, derin ven trombozu, akut koroner sendrom, pulmoner emboli, mezenter iskemi, kardiyopulmoner arrest, multitravma, gebelik ve lohusalık durumu, TPA nedeniyle hemorajisi olan veya çalışmaya katılmaya kendisi/yakını tarafından onam verilmeyen hastalar çalışma dışı bırakıldı.

#### **İnsan Plazmalarında PTX-3 Düzeylerinin Belirlenmesi**

İnsan plazmalarında PTX-3 seviyeleri üretici firmanın tavsiyeleri doğrultusunda enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kiti (R&D Systems, Cat No: DPTX30, Lot: 334734, Minneapolis, USA) kullanılarak belirlendi.

#### **Örneklerin ELISA Pleytine Aktarılması ve Ölçüme Hazırlanması**

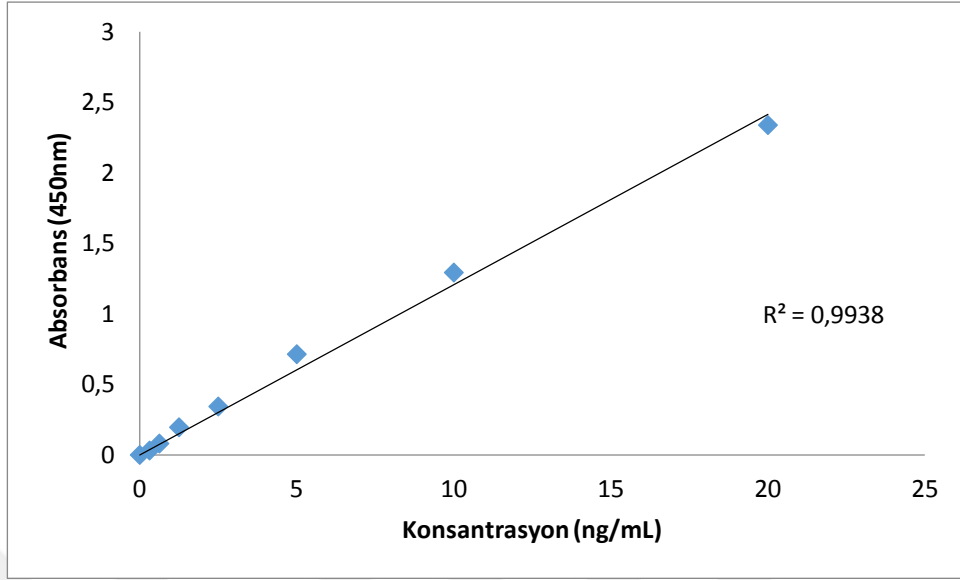
- -80 °C'deki muhafaza edilen plazmalar oda sıcaklığına getirildi.
- Streptavidin kaplı pleytin tüm kuyucuklarına 200'er µL Pentraksin 3 biotinlenmiş antikordan ilave edilerek oda sıcaklığında, mikropleyt çalkalayıcıda 60 dk inkübe edildi.
- Süre sonunda pleyt 300'er µL yıkama tamponu ile yıkanarak bağlanmayan antikorlar uzaklaştırılarak pleyt kullanıma hazır hale getirildi.
- Pentraksin 3 standartları kit prosedürlerine uygun olarak hazırlandı.
- Standart, kontrol ve numuneler 30 dk pretreatment D çözeltisi ile muamele edilerek aktifleşmeleri sağlandı.



- Pleytin tüm kuyucuklarına 100'er  $\mu\text{L}$  Assay Diluent RD1-56 çözeltisinden ilave edildi. Bu çözelti üzerine ön muameleden geçirilmiş standart, kontrol ve numunelerden 20'şer  $\mu\text{L}$  ilave edilerek oda sıcaklığında, mikropleyt çalkalayıcıda 120 dk inkübe edildi.
- İnkübasyon sonrasında pleyt, yıkama tamponu ile pleyt yıkayıcısı ile 4 kez yıkandı.
- Kuyucukların hepsine 200'er  $\mu\text{L}$  PTX-3 Konjugat eklenerek oda sıcaklığında, mikropleyt çalkalayıcıda 120 dk inkübe edildi.
- İnkübasyon sonrasında pleyt, yıkama tamponu ile pleyt yıkayıcısı ile 4 kez yıkandı.

### **Numunelerin Renklendirilmesi ve Ölçüm**

- Her bir kuyucuğa renklendirme için TMB substrat çözeltisinden 200'er  $\mu\text{L}$  eklendi ve oda sıcaklığında karanlıkta 30 dk inkübasyona bırakıldı.
- 30 dk sonunda, her bir kuyucuğa 50'şer  $\mu\text{L}$  renklenmeyi durdurma çözeltisi eklendi ve numunelerin renginin sarıya döndüğü gözlemlendi.
- Örneklerin absorbansları VERSA (Designed by molecular Divices in California, USA) marka mikro pleyt okuyucuda 450 nm dalga boyunda ölçüldü.
- Standart konsantrasyonlarına karşı elde edilen absorbans değerleri kullanılarak standart grafiği oluşturuldu (Şekil1).



**Şekil 2. Çalışmada kullanılan Pentraksin 3 standart grafiği**

Numunelerdeki Pentraksin 3 seviyeleri bu standart grafiği kullanılarak ng/mL cinsinden hesaplandı. Bu ELISA yönteminin intra-assay dağılımının güvenilirliği % 3,8 ve inter-assay dağılımının güvenilirliği % 4,3 olarak bulundu.

### **İnsan Plazmalarında CRP Düzeylerinin Belirlenmesi**

Serum numunesinde CRP tayini, immünotürbidimetrik yöntemle Beckman Coulter AU5800 otoanalizöründe CRP kitleri kullanılarak yapıldı.

### **İstatistiksel Analiz**

Çalışmanın istatistiksel analizi için SPSS (Statistical Package for Social Sciences for Windows) v.13,0 programı kullanıldı. Kategorik değişkenler median (minimum-maksimum) değerler şeklinde hesaplandı. Veriler değerlendirilirken non parametrik testler kullanıldı. Gruplar arası ortalamalar karşılaştırılmasında Kruskal- Wallis testi kullanıldı. Ortaya çıkan farklılığın hangi gruplar arasında olduğunu tespit etmek için Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U testi kullanıldı. Bir değişkenin değeri değişirken diğer değişkenin nasıl etkilendiğini görmek için Spearman Korelasyon Analizi kullanıldı. Sonuçlar %95 güven aralığında, anlamlılık  $p = < 0.05$  düzeyinde değerlendirildi.

#### 4. BULGULAR

SAK, iSK ve kontrol grubu hastaların demografik özellikleri tablo 11’de gösterilmiştir.

**Tablo 11: SAK, iSK ve kontrol grubunun demografik özellikleri**

		SAK		İSK		Kontrol	
		n	%	n	%	n	%
Yaş	≤44	8	27	6	12	28	56
	45-54	4	13	10	20	9	18
	55-64	6	20	14	29	12	24
	≥65	12	40	19	19	1	2
Cinsiyet	Kadın	16	53	20	41	12	24
	Erkek	14	47	29	59	38	76

SAK grubunda ölçülen PTX-3 ortanca değeri başvuru anında 5,20 ng/ml (1,84-26,89), 12. saatte 15,59 ng/ml (3,63-31,32), 6. Ayda 1,43 ng/ml (1,24-1,90) olarak ölçülmüştür. İSK grubunda ölçülen PTX-3 ortanca değeri başvuru anında 4,38 ng/ml (1,32-28,22), 12. saatte 11,00 ng/ml (1,99-29,11), 6. Ayda 1,63 ng/ml (1,43-13,38) olarak ölçülmüştür. Kontrol grubu PTX-3 değeri ise 1,40 ng/ml (0,68-4,43) olarak ölçülmüştür.

SAK grubunda ölçülen CRP ortanca değeri başvuru anında 0,43 mg/dl (0,05-4,60), 12. saatte 1,04 mg/dl (0,11-10,47) 6. Ayda 0,33 mg/ml (0,10-0,48) olarak ölçülmüştür. İSK grubunda ölçülen CRP ortanca değeri başvuru anında 0,43 mg/dl (0,05-17,73), 12. saatte 0,70 mg/dl (0,05-18,25) 6. Ayda 0,52 mg/ml (0,14-6,07) olarak ölçülmüştür. Kontrol grubu CRP değeri ise 0,33 mg/dl (0,02-18,25) olarak ölçülmüştür (Tablo 12).

**Tablo 12: SAK ve kontrol gruplarının CRP ve PTX-3 ortanca değerleri**

	Kontrol	SAK Başvuru	SAK 12. saat	SAK 6. Ay
PTX-3	1,40 (0,68-4,43) <sup>a,b,c</sup>	5,20 (1,84-26,89) <sup>a</sup>	15,59 (3,63-31,32) <sup>b</sup>	1,43 (1,24-1,90) <sup>c</sup>
CRP	0,33(0,02-18,25) <sup>a,b,c</sup>	0,43 (0,05-4,60) <sup>a</sup>	1,04 (0,11-10,47) <sup>b</sup>	0,33 (0,10-0,48) <sup>c</sup>

Değerler ortanca (min-maks) ng/ml olarak verilmiştir.

PTX-3 için a:  $p < 0.001$ ; b:  $P < 0.001$ ; c:  $P > 0.05$

CRP için a:  $p > 0.05$ ; b:  $p < 0.001$ ; c:  $P > 0.05$

**Tablo 13: İSK ve kontrol gruplarının CRP ve PTX-3 ortanca değerleri**

	Kontrol	İSK Başvuru	İSK 12. saat	İSK 6. Ay
PTX-3 düzeyi	1,40(0,68-4,43) <sup>a,b,c</sup>	4,38(1,32-28,22) <sup>a</sup>	11,00(1,99-29,11) <sup>b</sup>	1,63(1,43-13,38) <sup>c</sup>
CRP düzeyi	0,33(0,02-18,25) <sup>a,b,c</sup>	0,43 (0,05-17,73) <sup>a</sup>	0,70 (0,05-18,25) <sup>b</sup>	0,52 (0,14-6,07) <sup>c</sup>

Değerler ortanca (min-maks) ng/ml olarak verilmiştir.

PTX-3 için a:  $p < 0.001$ ; b:  $p < 0.001$ ; c:  $p > 0.05$ ).

CRP için a:  $p > 0.05$ ; b:  $p < 0.001$ ; c:  $p > 0.05$

SAK grubu hastaların PTX-3 düzeylerinin başvuruda, başvurunun 12. Saatinde kontrol grubuna göre değerlendirmesinde kontrol grubu ile aralarında anlamlı fark tespit edilmiştir ( $p < 0.001$ ;  $p < 0.001$ ). SAK hastalarında PTX-3 düzeylerinin 6. ayda kontrol grubuna göre değerlendirmesinde kontrol grubu ile aralarında anlamlı fark tespit edilmemiştir ( $p > 0.05$ ).

ISK grubu hastaların PTX-3 düzeylerinin başvuru ve başvurunun 12. saatinde kontrol grubuna göre değerlendirmesinde kontrol grubu ile aralarında anlamlı fark tespit edildi ( $p<0.001$ ;  $p<0.001$ ).

ISK grubu hastaların PTX-3 düzeylerinin 6. ayda kontrol grubuna göre karşılaştırılmasında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmedi ( $p>0.05$ ).

SAK grubu hastaların CRP düzeylerinin başvurunun 12. Saatinde kontrol grubuna göre değerlendirmesinde kontrol grubu ile aralarında anlamlı fark tespit edilmiştir ( $p<0.001$ ). SAK hastalarında CRP düzeylerinin başvuruda ve 6. ayda kontrol grubuna göre değerlendirmesinde kontrol grubu ile aralarında anlamlı fark tespit edilmemiştir ( $p<0.05$ ).

ISK grubu hastaların CRP düzeylerinin başvurunun 12. saatinde kontrol grubuna göre değerlendirmesinde kontrol grubu ile aralarında anlamlı fark tespit edilmiştir ( $p<0.001$ ).

ISK grubu hastaların CRP düzeylerinin başvuruda ve başvurunun 6. ayında kontrol grubuna göre değerlendirmesinde kontrol grubu ile aralarında anlamlı fark tespit edilmemiştir ( $p>0.05$ ).

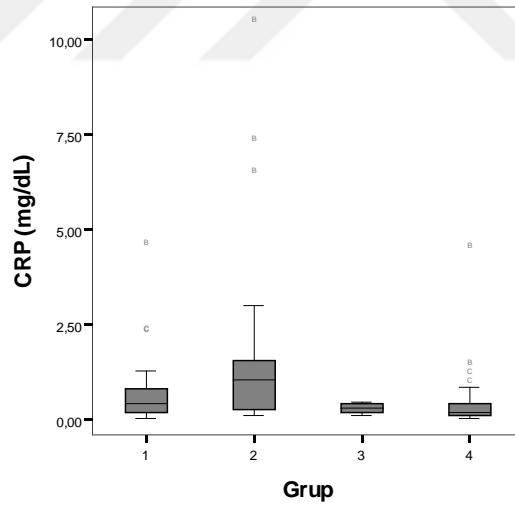
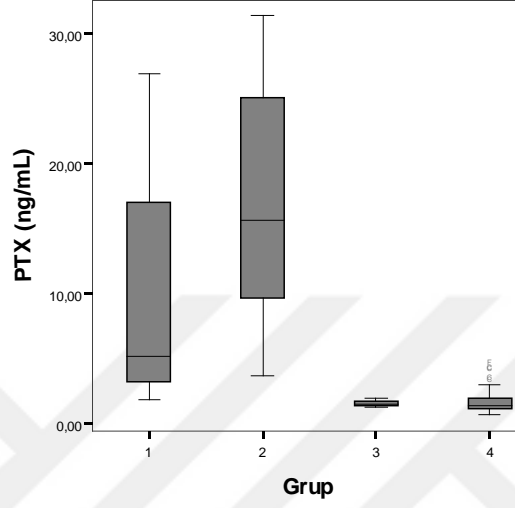
SAK hastalarının başvurunun 12. Saatinde ölçülen PTX-3 seviyeleri başvuru anında ölçülen değere göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermekteydi ( $p=0.001$ ) . SAK hastalarının başvurunun 6. Ayında ölçülen PTX-3 seviyeleri başvuru anında ölçülen değere göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemekteydi ( $p=0.068$ ) .

ISK hastalarının başvurunun 12. Saatinde ve 6 ayında ölçülen PTX-3 seviyeleri başvuru anında ölçülen değere göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermekteydi ( $p<0.001$ ;  $p=0.012$ ) .

SAK hastalarında başvuru anında ölçülen CRP değeri ile başvurunun 12 saatinde ve başvurunun 6. Ayında ölçülen değerler arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmemiştir( $p=0.472$ ).

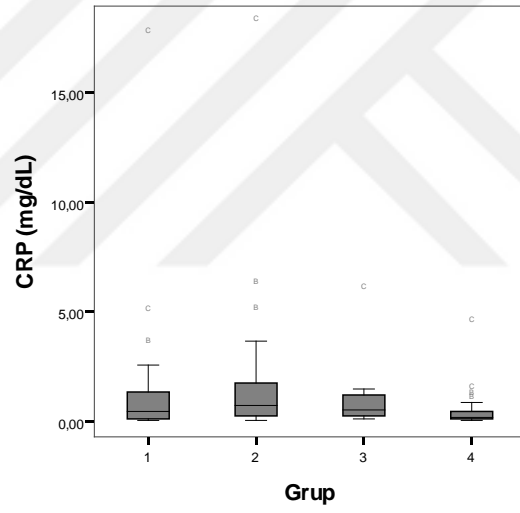
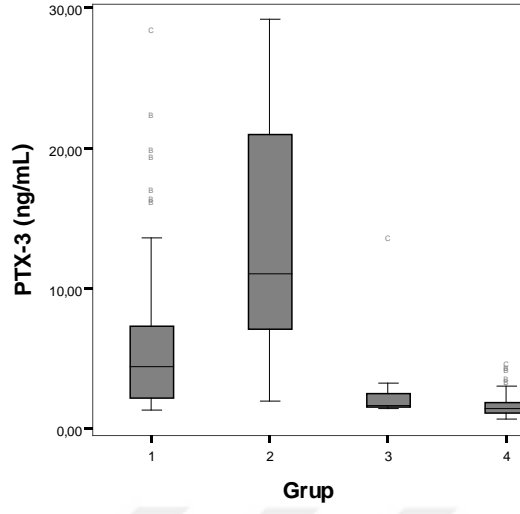
ISK hastalarında başvuru anında ölçülen CRP değeri ile, başvurunun 12 saatinde ve başvurunun 6. Ayında ölçülen değerler arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmemiştir( $p=0.236$ ).

SAK ve İSK hastalarında PTX-3 ve CRP medyan değerleri saplı kutu grafiği ile gösterilmiştir (Şekil 3 a, 3 b)



Şekil 3 a-3 b:SAK hastalarında PTX-3 ve CRP değerleri kutu grafik gösterimi

Gruplar 1:Hasta başvuru; 2: Hasta 12. saat, 3: Hasta 6. ay 4: Kontrol



**Şekil 4 a-4 b: İSK hastalarında PTX-3 ve CRP değerleri kutu grafik gösterimi**

Gruplar; 1:Hasta başvuru; 2: Hasta 12. saat, 3: Hasta 6. ay 4: Kontrol

SAK hastalarında ex olanlar ile yaşıyanların başvuru GKS, 12. Saat PTX-3 düzeyi ve 3. Gün modifiye Rankin skoru karşılaştırılmasında istatistiksel anlamlı farklılık saptandı ( $p<0.001$ , 0.026,  $p<0.001$ ).

ISK hastalarında ex olanlar ile yaşıyanların GKS, başvuru anında ölçülen PTX-3 düzeyi ve modifiye Rankin skoru değerlendirildiğinde istatistiksel anlamlı farklılık saptandı ( $p<0.001$ ,  $p<0.05$ ,  $p<0.001$ ).





## 5. TARTIŞMA

Subaraknoid mesafe içerisinde görülen kanamaya SAK denilir(81, 82). SAK %75 – 80 oranında anevrizmalara bağlı olarak gelişir(83). SAK klinik seyirinde yeniden: kanama, vazospazm, nöbet, hidrosefali, kardiyak sorunlar, sıvı ve elektrolit bozuklukları gibi komplikasyonlar görülür. En sık gözlenen komplikasyon vazospazmdır (84).

SAK sonrası hayatta kalan hastalar, ilk 24 saat içinde % 4 kanama riskine sahiptir. İlk 14 gün sonra kanama riski %19'lara ulaşır(85). SAK'lı hastaların %15 ile 20' sinde hidrosefali görülür (86). Bu hastaların %100'e varan EKG değişiklikleri de görülebilmektedir (87) .

Shinji Fukui ve arkadaşlarının Japonyada yaptıkları çalışmada SAK'nın kadınlarda erkeklere göre daha sık görüldüğü tespit etmişlerdir(88). Jennifer ve arkadaşlarının Amerika Birleşik Devletlerin'de yaptıkları çalışmada ise SAK'lı 580 hastanın % 68'inin kadın, % 32'sini ise erkek olarak tespit etmişlerdir(89). Bizim çalışmamızda SAK hastalarında kadın olgular % 53 erkek olgular % 47 oranında saptanmıştır.

İSK'lar tüm inmeler içinde % 10-15 oranında görülmesine karşın; mortalite ve morbiditesi iskemik inme ve SAK' dan daha fazladır (90).

Yapılan çalışmalar erkek cinsiyet ile İSK' nın ilişkili olduğunu göstermektedir. Bizim çalışmamızda kadın olgular % 41 erkek olgular % 59 oranında saptanmıştır.

Yaş arttıkça İSK riski artmakta ve her dekatta bu risk iki kat artmaktadır (91).

Yapılan birçok çalışmada yüksek kan basıncı İSK majör risk faktörü olarak saptanmıştır. Hipertansiyon, İSK hastaların %72-81'inde mevcuttur (92). İlerleyen yaşta İSK artmasının nedeni hipertansiyonun görülme sıklığının artması ile açıklanabilir. Bizim çalışmamızda hipertansiyon oranı sistolik kan basıncı ortancası 150 mmHg (70-280), diyastolik kan basıncı ortancası 90 mmHg (50-140), OAB ortancası 112 mmHg olarak bulunmuştur.

PTX-3 ilk tanımlanan uzun pentraksindir. 90'lı yıllarda endotelial hücreler gibi spesifik hücrelerden eksprese edilen moleküller veya sitokinleri uyaran genler olarak tanımlanmıştır (93, 94)

Vasküler endotel ve düz kas hücreleri okside olmuş LDL içeren sinyallere cevaben PTX-3 üretirler (95). Makrofajlar endotelial ve düz kas hücrelerinden salgılanan PTX-3'ler insan aterosklerotik hücrelerinde saptanmıştır (96).

Bu bulgular PTX-3'ün vasküler patolojilerde tanı aracı olabileceğini göstermiştir. CRP'nin aksine karaciğer dışı sentezinin olması PTX-3 ün hastalık bağımsız göstergesi olabileceği anlaşılmıştır (77).

Gerek SAK gerekse de İSK serebro vasküler olaylar olup; endotelial ilişkileri açıklar. Bu tür patolojilerde PTX-3 düzeyini artıracağını varsayabiliriz.

Yaptığımız çalışmada SAK ve İSK'ların PTX-3 ile ilişkisini tespit etmeye çalıştık. PTX-3 düzeyleri SAK ve İSK hastalarında sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubuna göre gerek başvuru anında gerekse de başvurudan sonraki 12. Saatte anlamlı derecede yüksek tespit edildi. Başvuru anındaki PTX-3 değerleri ile başvuru anından sonraki 12. Saatteki PTX-3 düzeyleri arasında da anlamlı derecede yüksek olarak fark bulunmaktaydı. 12. saatteki değerin başvuru anındaki değerden yüksek olması; PTX-3'ün olayın oluş anından 12. saate kadar sürede artış eğiliminde olduğunu göstermektedir. Aynı hastaların 6. Aydaki PTX-3 değerleri sağlıklı kontrol grubu değerlerine yakın bulunmuştur. Bu bulgu PTX-3'ün olayın akut döneminde arttığını hastalığın ilerki dönemki takiplerinde herhangi bir artış göstermediğini bize açıklamaktadır. Ryu ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada iskemik stroke hastalarında ölen hastalarda yaşayan hastalara göre başvuru PTX-3 düzeylerinin yüksek olduğu tespit edilmiştir (97). Ceylan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışma da ise başvuru PTX-3 düzeyleri ve NIHSS skorlarını karşılaştırdıklarında anlamlı farklılık tespit edilmemiştir (98) Bizim çalışmamızda da ölen hastaların başvuru PTX-3 düzeyleri yaşayanlara göre anlamlı derecede yüksekti. Bu bize başvuru PTX-3 düzeyinin yüksek olmasının ölümle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Zanier ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada SAK hastalarında başvuru plazma ve BOS PTX-3 düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede arttığı, 48-96 saat sonra PTX-3 plazma ve BOS seviyelerinin azalmaya başladığı ve vazospazm gelişen hastalarda tekrar arttığını göstermiştir (99). Bizim çalışmamızda da başvuru ve başvurunun 12. saatinde alınan plazma örneklerinde PTX-3 düzeyleri kontrol grubuna göre artış gösterirken, 6. ayda bakılan plazma örneklerinde kontrol grubuna göre anlamlı farklılık tespit edilmemiştir. Çalışmadaki hasta grubunun CRP düzeylerine baktığımızda, CRP düzeylerinin 12. Saatte sağlıklı kontrol grubuna göre

anlamalı derecede arttığı takipteki hastaların kan değerlerindeki CRP düzeyi ile sağlıklı kontrol grubu CRP değerlerine yakın değerlere ulaştığı gözlemlendi. Bu veriler CRP'nin SAK ve İSK hastalarında gerek akut dönemde gerekse de hastaların takip döneminde benzer yükselme ve azalma periyotlarına girdiğini göstermektedir.



## 6. SONUÇ

Kontrol grubunda PTX-3 ortanca 1,40 (0,68-4,43) iken, başvuruda SAK ortanca 5,20 (1,84-26,89) ve İSK olanlarda ortanca 4,38(1,32-28,22) olarak saptanmıştır.

Kontrol grubunda CRP ortancası 0,33(0,02-18,25) iken, başvuruda SAK ortanca 0,43 (0,05-4,60) ve İSK olanlarda ortanca 0,43 (0,05-17,73) olarak saptanmıştır.

12. saat: SAK grubunda PTX-3 ortancası 15,59 (3,63-31,32) iken, İSK olanlarda ortanca 11,00 (1,99-29,11) olarak saptanmıştır. 12. saat: SAK grubunda CRP ortancası 1,04 (0,11-10,47) iken, İSK olanlarda ortanca 0,70 (0,05-18,25) olarak saptanmıştır.

Sonuç olarak gerek PTX-3 ve gerek CRP yöntemi bizim çalışmamızın sonuçlarına göre SAK ve İSK hastalarında tanı testi olarak düşünülebileceğini bize göstermiştir. Bu bulguların daha geniş ve kontrollü çalışmalar ile desteklenmesi gerektiği kanaatindeyiz.

## 7. KAYNAKLAR

1. Bonita R. Epidemiology of stroke. *Lancet*. 1992;339(8789):342-4.
2. Hankey GJ. Stroke: how large a public health problem, and how can the neurologist help? *Arch Neurol*. 1999;56(6):748-54.
3. Murray CJ, Lopez AD. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 1997;349(9063):1436-42.
4. Wolf PA, D'Agostino RB. Secular trends in stroke in the Framingham Study. *Ann Epidemiol*. 1993;3(5):471-5.
5. Prasad KS, Dambatta SS, Dervin JE. Intraventricular haemorrhage without subarachnoid haemorrhage due to a ruptured aneurysm. *BMJ Case Rep*. 2009;2009.
6. Sacco S, Totaro R, Toni D, Marini C, Cerone D, Carolei A. Incidence, case-fatality and 10-year survival of subarachnoid hemorrhage in a population-based registry. *Eur Neurol*. 2009;62(3):155-60.
7. Schievink WI, Parisi JE, Piepgras DG, Michels VV. Intracranial aneurysms in Marfan's syndrome: an autopsy study. *Neurosurgery*. 1997;41(4):866-70; discussion 71.
8. Linn FH, Rinkel GJ, Algra A, van Gijn J. Incidence of subarachnoid hemorrhage: role of region, year, and rate of computed tomography: a meta-analysis. *Stroke*. 1996;27(4):625-9.
9. Skidmore CT, Andrefsky J. Spontaneous intracerebral hemorrhage: epidemiology, pathophysiology, and medical management. *Neurosurgery Clinics of North America*. 2002;13(3):281-+.
10. Bahar S. TK. Subaraknoid kanama. II. Mezuniyet sonrası uygulamalı eğitim kursları. . Nöroloji, İstanbul Tıp Fakültesi 1987.
11. Heidrich R. SIVPaBGE. Handbook of clinical neurology. Netherlands: North Holland PublİSKing Co; 1975.
12. Kanaya H. [Current status of surgical therapy of hypertensive cerebral hemorrhage in Japan]. *Nihon Rinsho*. 1982;40(12):2775-82.
13. Kaneko M, Koba T, Yokoyama T. Early surgical treatment for hypertensive intracerebral hemorrhage. *J Neurosurg*. 1977;46(5):579-83.
14. M.S. G. Handbook of Neurosurgery. New York 2001.
15. Ingall T, Asplund K, Mahonen M, Bonita R. A multinational comparison of subarachnoid hemorrhage epidemiology in the WHO MONICA stroke study. *Stroke*. 2000;31(5):1054-61.
16. Inagawa T. What are the actual incidence and mortality rates of subarachnoid hemorrhage? *Surg Neurol*. 1997;47(1):47-52; discussion -3.
17. Weir B. MRL. Intracranial aneurysms and subarachnoid hemorrhage. New York: McGraw-Hill; 1996.
18. Epidemiology of aneurysmal subarachnoid hemorrhage in Australia and New Zealand: incidence and case fatality from the Australasian Cooperative Research on Subarachnoid Hemorrhage Study (ACROSS). *Stroke*. 2000;31(8):1843-50.
19. Pfohman M, Criddle LM. Epidemiology of intracranial aneurysm and subarachnoid hemorrhage. *J Neurosci Nurs*. 2001;33(1):39-41.

20. Teunissen LL, Rinkel GJ, Algra A, van Gijn J. Risk factors for subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *Stroke*. 1996;27(3):544-9.
21. Hop JW, Rinkel GJ, Algra A, van Gijn J. Case-fatality rates and functional outcome after subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *Stroke*. 1997;28(3):660-4.
22. Çobanoğlu S. HMK. Subaraknoid Kanamanın Tanısı, Epidemiyolojisi ve Evrelemesi. *Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci*. 2006;2(16):10-4.
23. Chyatte D, Chen TL, Bronstein K, Brass LM. Seasonal fluctuation in the incidence of intracranial aneurysm rupture and its relationship to changing climatic conditions. *J Neurosurg*. 1994;81(4):525-30.
24. Edlow JA, Caplan LR. Avoiding pitfalls in the diagnosis of subarachnoid hemorrhage. *N Engl J Med*. 2000;342(1):29-36.
25. Qureshi AI, Suri MF, Yahia AM, Suarez JJ, Guterman LR, Hopkins LN, et al. Risk factors for subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 2001;49(3):607-12; discussion 12-3.
26. Al-Shahi R, White PM, Davenport RJ, Lindsay KW. Subarachnoid haemorrhage: lumbar puncture for every negative scan? Authors' reply. *BMJ*. 2006;333(7567):550.
27. Landtblom AM, Fridriksson S, Boivie J, Hillman J, Johansson G, Johansson I. Sudden onset headache: a prospective study of features, incidence and causes. *Cephalalgia*. 2002;22(5):354-60.
28. Alexander TD, Macdonald RL, Weir B, Kowalczyk A. Intraoperative angiography in cerebral aneurysm surgery: a prospective study of 100 craniotomies. *Neurosurgery*. 1996;39(1):10-7; discussion 7-8.
29. Biousse V, Mendicino ME, Simon DJ, Newman NJ. The ophthalmology of intracranial vascular abnormalities. *Am J Ophthalmol*. 1998;125(4):527-44.
30. Yoshimoto Y, Tanaka Y, Hoya K. Acute systemic inflammatory response syndrome in subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2001;32(9):1989-93.
31. Adams HP, Jr., Jergenson DD, Kassell NF, Sahs AL. Pitfalls in the recognition of subarachnoid hemorrhage. *JAMA*. 1980;244(8):794-6.
32. Hemphill JC, 3rd, Greenberg SM, Anderson CS, Becker K, Bendok BR, Cushman M, et al. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2015;46(7):2032-60.
33. Moon JS, Janjua N, Ahmed S, Kirmani JF, Harris-Lane P, Jacob M, et al. Prehospital neurologic deterioration in patients with intracerebral hemorrhage. *Crit Care Med*. 2008;36(1):172-5.
34. Brott T, Broderick J, Kothari R, Barsan W, Tomsick T, Sauerbeck L, et al. Early hemorrhage growth in patients with intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 1997;28(1):1-5.
35. Isaksen J, Egge A, Waterloo K, Romner B, Ingebrigtsen T. Risk factors for aneurysmal subarachnoid haemorrhage: the Tromso study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;73(2):185-7.
36. Kurth T, Kase CS, Berger K, Schaeffner ES, Buring JE, Gaziano JM. Smoking and the risk of hemorrhagic stroke in men. *Stroke*. 2003;34(5):1151-5.
37. Broderick J, Connolly S, Feldmann E, Hanley D, Kase C, Krieger D, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral Hemorrhage in adults - 2007 update - A guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, high blood pressure research council, and the quality of

care and outcomes in research interdisciplinary working group - The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. *Stroke*. 2007;38(6):2001-23.

38. Kowalski RG, Claassen J, Kreiter KT, Bates JE, Ostapkovich ND, Connolly ES, et al. Initial misdiagnosis and outcome after subarachnoid hemorrhage. *JAMA*. 2004;291(7):866-9.

39. Vermeulen MJ, Schull MJ. Missed diagnosis of subarachnoid hemorrhage in the emergency department. *Stroke*. 2007;38(4):1216-21.

40. Broderick JP, Brott TG, Duldner JE, Tomsick T, Huster G. Volume of intracerebral hemorrhage. A powerful and easy-to-use predictor of 30-day mortality. *Stroke*. 1993;24(7):987-93.

41. Gilad R, Fatterpekar GM, Johnson DM, Patel AB. Migrating subdural hematoma without subarachnoid hemorrhage in the case of a patient with a ruptured aneurysm in the intrasellar anterior communicating artery. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2007;28(10):2014-6.

42. Kumar A. KY, Motoharu H., Sifang C., Junpei O., Takeya W. An update on three-dimensional ct angiography in aneurysms: a useful modality for a neurosurgeon. *Turk Neurosurg*. 2013.

43. K K. Serebrovasküler hastalıklar: Ege Üniversitesi Matbaası; 1975.

44. Schofield ML, Lorenz E, Hodgson TJ, Yates S, Griffiths PD. How well do we investigate patients with suspected subarachnoid haemorrhage? The continuing need for cerebrospinal fluid investigations. *Postgrad Med J*. 2004;80(939):27-30.

45. Edlow JA, Bruner KS, Horowitz GL. Xanthochromia. *Arch Pathol Lab Med*. 2002;126(4):413-5.

46. Chalmers AH, Kiley M. Detection of xanthochromia in cerebrospinal fluid. *Clin Chem*. 1998;44(8 Pt 1):1740-2.

47. Sidman R, Spitalnic S, Demelis M, Durfey N, Jay G. Xanthochromia? By what method? A comparison of visual and spectrophotometric xanthochromia. *Ann Emerg Med*. 2005;46(1):51-5.

48. Graves P, Sidman R. Xanthochromia is not pathognomonic for subarachnoid hemorrhage. *Acad Emerg Med*. 2004;11(2):131-5.

49. Shah KH, Richard KM, Nicholas S, Edlow JA. Incidence of traumatic lumbar puncture. *Acad Emerg Med*. 2003;10(2):151-4.

50. Heasley DC, Mohamed MA, Yousem DM. Clearing of red blood cells in lumbar puncture does not rule out ruptured aneurysm in patients with suspected subarachnoid hemorrhage but negative head CT findings. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2005;26(4):820-4.

51. Perry JJ, Spacek A, Forbes M, Wells GA, Mortensen M, Symington C, et al. Is the combination of negative computed tomography result and negative lumbar puncture result sufficient to rule out subarachnoid hemorrhage? *Ann Emerg Med*. 2008;51(6):707-13.

52. Macdonald R.L. WB. Pathophysiology and clinical evaluation of subarachnoid hemorrhage. *Neurological Surgery* 4th ed Philadelphia: Saunders. 1996.

53. Karamessini MT, Kagadis GC, Petsas T, Karnabatidis D, Konstantinou D, Sakellaropoulos GC, et al. CT angiography with three-dimensional techniques for the early diagnosis of intracranial aneurysms. Comparison with intra-arterial DSA and the surgical findings. *Eur J Radiol*. 2004;49(3):212-23.

54. Matsumoto M, Endo Y, Sato M, Sato S, Sakuma J, Konno Y, et al. Acute aneurysm surgery using three-dimensional CT angiography without conventional catheter angiography. *Fukushima J Med Sci.* 2002;48(2):63-73.
55. Zhu XL, Chan MS, Poon WS. Spontaneous intracranial hemorrhage: which patients need diagnostic cerebral angiography? A prospective study of 206 cases and review of the literature. *Stroke.* 1997;28(7):1406-9.
56. Kothari RU, Brott T, Broderick JP, Barsan WG, Sauerbeck LR, Zuccarello M, et al. The ABCs of measuring intracerebral hemorrhage volumes. *Stroke.* 1996;27(8):1304-5.
57. Cavanagh SJ, Gordon VL. Grading scales used in the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a critical review. *J Neurosci Nurs.* 2002;34(6):288-95.
58. Emery P, Luqmani R. The validity of surrogate markers in rheumatic disease. *Br J Rheumatol.* 1993;32 Suppl 3:3-8.
59. Kushner I. The phenomenon of the acute phase response. *Ann N Y Acad Sci.* 1982;389:39-48.
60. Downton SB, Colten HR. Acute phase reactants in inflammation and infection. *Semin Hematol.* 1988;25(2):84-90.
61. Volanakis JE, Narkates AJ. Binding of human C4 to C-reactive protein-pneumococcal C-polysaccharide complexes during activation of the classical complement pathway. *Mol Immunol.* 1983;20(11):1201-7.
62. Volanakis JE. Complement activation by C-reactive protein complexes. *Ann N Y Acad Sci.* 1982;389:235-50.
63. Robey FA, Jones KD, Tanaka T, Liu TY. Binding of C-reactive protein to chromatin and nucleosome core particles. A possible physiological role of C-reactive protein. *J Biol Chem.* 1984;259(11):7311-6.
64. Kilpatrick JM, Virella G. Inhibition of platelet-activating factor by rabbit C-reactive protein. *Clin Immunol Immunopathol.* 1985;37(2):276-81.
65. Goldberger G, Bing DH, Sipe JD, Rits M, Colten HR. Transcriptional regulation of genes encoding the acute-phase proteins CRP, SAA, and C3. *J Immunol.* 1987;138(11):3967-71.
66. Swaak AJ, van Rooyen A, Nieuwenhuis E, Aarden LA. Interleukin-6 (IL-6) in synovial fluid and serum of patients with rheumatic diseases. *Scand J Rheumatol.* 1988;17(6):469-74.
67. Adler G, Eichman W, Szczepanski M, Targonska I, Jasinska A. Postoperative plasma interleukin-6 in patients with renal cancer correlates with C-reactive protein but not with total fibrinogen or with high molecular weight fibrinogen fraction. *Thromb Res.* 1998;89(5):243-8.
68. Masuda H, Kurita Y, Fukuta K, Mugiya S, Suzuki K, Fujita K. Significant prognostic factors for 5-year survival after curative resection of renal cell carcinoma. *Int J Urol.* 1998;5(5):418-22.
69. Zhang X, Xu Z, Zhou L, Chen Y, He M, Cheng L, et al. Plasma levels of Hsp70 and anti-Hsp70 antibody predict risk of acute coronary syndrome. *Cell Stress Chaperones.* 2010;15(5):675-86.
70. Manfredi AA, Rovere-Querini P, Bottazzi B, Garlanda C, Mantovani A. Pentraxins, humoral innate immunity and tissue injury. *Curr Opin Immunol.* 2008;20(5):538-44.
71. Cook DN, Pisetsky DS, Schwartz DA. Toll-like receptors in the pathogenesis of human disease. *Nat Immunol.* 2004;5(10):975-9.



72. Luchetti MM, Piccinini G, Mantovani A, Peri G, Matteucci C, Pomponio G, et al. Expression and production of the long pentraxin PTX3 in rheumatoid arthritis (RA). *Clin Exp Immunol.* 2000;119(1):196-202.
73. Bottazzi B, Garlanda C, Cotena A, Moalli F, Jaillon S, Deban L, et al. The long pentraxin PTX3 as a prototypic humoral pattern recognition receptor: interplay with cellular innate immunity. *Immunol Rev.* 2009;227(1):9-18.
74. Garlanda C, Bottazzi B, Bastone A, Mantovani A. Pentraxins at the crossroads between innate immunity, inflammation, matrix deposition, and female fertility. *Annu Rev Immunol.* 2005;23:337-66.
75. Bottazzi B, Doni A, Garlanda C, Mantovani A. An integrated view of humoral innate immunity: pentraxins as a paradigm. *Annu Rev Immunol.* 2010;28:157-83.
76. Du Clos TW. Pentraxins: structure, function, and role in inflammation. *ISRN Inflamm.* 2013;2013:379040.
77. Fazzini F, Peri G, Doni A, Dell'Antonio G, Dal Cin E, Bozzolo E, et al. PTX3 in small-vessel vasculitides: an independent indicator of disease activity produced at sites of inflammation. *Arthritis Rheum.* 2001;44(12):2841-50.
78. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest.* 2003;111(12):1805-12.
79. Daigo K, Mantovani A, Bottazzi B. The yin-yang of long pentraxin PTX3 in inflammation and immunity. *Immunol Lett.* 2014;161(1):38-43.
80. Moalli F, Jaillon S, Inforzato A, Sironi M, Bottazzi B, Mantovani A, et al. Pathogen recognition by the long pentraxin PTX3. *J Biomed Biotechnol.* 2011;2011:830421.
81. Baker CJ, Ortiz O, Solomon RA. Resolution of focal CT hypodense lesions in patients with subarachnoid hemorrhage. *Surg Neurol.* 1993;39(2):158-62.
82. Allen GS, Ahn HS, Preziosi TJ, Battye R, Boone SC, Boone SC, et al. Cerebral arterial spasm--a controlled trial of nimodipine in patients with subarachnoid hemorrhage. *N Engl J Med.* 1983;308(11):619-24.
83. Priebe HJ. Aneurysmal subarachnoid haemorrhage and the anaesthetist. *Br J Anaesth.* 2007;99(1):102-18.
84. Jan M, Buchheit F, Tremoulet M. Therapeutic trial of intravenous nimodipine in patients with established cerebral vasospasm after rupture of intracranial aneurysms. *Neurosurgery.* 1988;23(2):154-7.
85. Brilstra EH, Rinkel GJ, Algra A, van Gijn J. Rebleeding, secondary ischemia, and timing of operation in patients with subarachnoid hemorrhage. *Neurology.* 2000;55(11):1656-60.
86. Hasan D, Vermeulen M, Wijdicks EF, Hijdra A, van Gijn J. Management problems in acute hydrocephalus after subarachnoid hemorrhage. *Stroke.* 1989;20(6):747-53.
87. Eng CC LA. Cerebral aneurysms: anaesthetic considerations. *Anaesthesia and Neurosurgery.* St.Luis: Mosby; 1994. p. 376-405.
88. Fukui S, Katoh H, Tsuzuki N, Ishihara S, Otani N, Uozumi Y, et al. Gender disparities in serum electrolytes levels after subarachnoid hemorrhage. *J Clin Neurosci.* 2004;11(6):606-9.
89. Frontera JA, Fernandez A, Schmidt JM, Claassen J, Wartenberg KE, Badjatia N, et al. Defining vasospasm after subarachnoid hemorrhage: what is the most clinically relevant definition? *Stroke.* 2009;40(6):1963-8.

90. Cheung RT, Zou LY. Use of the original, modified, or new intracerebral hemorrhage score to predict mortality and morbidity after intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2003;34(7):1717-22.
91. Sturgeon JD, Folsom AR, Longstreth WT, Jr., Shahar E, Rosamond WD, Cushman M. Risk factors for intracerebral hemorrhage in a pooled prospective study. *Stroke*. 2007;38(10):2718-25.
92. Özdemir Ö. ÖD, Özdemir G. . İntraserebral hemoraji. In: S B, editor. *Serebrovasküler Hastalıklar'da*. Ankara Güneş kitabevi; 2009. p. 147-60.
93. Breviario F, d'Aniello EM, Golay J, Peri G, Bottazzi B, Bairoch A, et al. Interleukin-1-inducible genes in endothelial cells. Cloning of a new gene related to C-reactive protein and serum amyloid P component. *J Biol Chem*. 1992;267(31):22190-7.
94. Lee GW, Lee TH, Vilcek J. TSG-14, a tumor necrosis factor- and IL-1-inducible protein, is a novel member of the pentaxin family of acute phase proteins. *J Immunol*. 1993;150(5):1804-12.
95. Klouche M, Peri G, Knabbe C, Eckstein HH, Schmid FX, Schmitz G, et al. Modified atherogenic lipoproteins induce expression of pentraxin-3 by human vascular smooth muscle cells. *Atherosclerosis*. 2004;175(2):221-8.
96. Pepys MB, Baltz ML. Acute phase proteins with special reference to C-reactive protein and related proteins (pentraxins) and serum amyloid A protein. *Adv Immunol*. 1983;34:141-212.
97. Ryu WS, Kim CK, Kim BJ, Kim C, Lee SH, Yoon BW. Pentraxin 3: a novel and independent prognostic marker in ischemic stroke. *Atherosclerosis*. 2012;220(2):581-6.
98. Ceylan M, Yalcin A, Bayraktutan OF, Atis O, Acar E. Serum pentraxin-3 levels in acute stroke: No association with stroke prognosis. *Atherosclerosis*. 2015;243(2):616-20.
99. Zanier ER, Brandi G, Peri G, Longhi L, Zoerle T, Tettamanti M, et al. Cerebrospinal fluid pentraxin 3 early after subarachnoid hemorrhage is associated with vasospasm. *Intensive Care Med*. 2011;37(2):302-9.