

Ali UNCU<sup>1</sup>  
Ceyda KABAROĞLU<sup>2</sup>  
Güneş BAŞOL<sup>2</sup>  
Burcu BARUTÇUOĞLU<sup>2</sup>  
Gülğün UNCU<sup>3</sup>  
Emre KUMRAL<sup>3</sup>  
Oya BAYINDIR<sup>2</sup>

İletişim (Correspondance)

Ceyda KABAROĞLU  
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Biyokimya Bilim  
Dalı İZMİR

Tlf: 0232 390 43 16  
e-posta: ceyda.kabaroglu@ege.edu.tr

Geliş Tarihi: 24/10/2011  
(Received)

Kabul Tarihi: 04/01/2012  
(Accepted)

<sup>1</sup> Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi  
Eğitim Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı  
İZMİR

<sup>2</sup> Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Biyokimya Bilim  
Dalı İZMİR

<sup>3</sup> Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı  
İZMİR



ARAŞTIRMA

## GERİATRİK HASTA GRUBUNDA AKUT İSKEMİK İNME AYIRICI TANISINDA S-100B PROTEİN ÖLÇÜMÜNÜN DEĞERİ

### Öz

**Giriş:** Geriatrik populasyon grubunda sıklıkla izlenen akut iskemik inme tanısı için klinik deneyim ve görüntüleme bulgularını destekleyecek bir kan testine ihtiyaç vardır. Bu çalışmada S100B proteinin akut iskemik inme ve geçici iskemik atak ayırıcı tanısındaki değerinin ortaya konması amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya Acil Servis'e başvurup, nöroloji konsültasyonu sonucunda klinik bulgular, laboratuvar ve görüntüleme sonuçları birlikte değerlendirilip, akut iskemik inme tanısı alan 55 ve geçici iskemik atak tanılı 20 hasta dahil edilmiştir. Açlık venöz kan örneklerinde ELISA yöntemi ile S100B ölçümü yapılmıştır. Sonuçlar, ortanca (minimum-maksimum) olarak ifade edilmiştir.

**Bulgular:** Akut iskemik inme grubunda [63.86 (50-1876) pg/ml], geçici iskemik atak grubuna [50.14 (<50-87.63) pg/ml] göre anlamlı yüksek S100B değerleri saptanmıştır (p= 0.001). S100B değerlerinin yaş, cinsiyet, beden kitle indeksi, koroner arter hastalığı, diyabetes melitus, hiperlipidemi, kardiyak aritmi, koagülasyon bozukluğu, periferik damar hastalığı, aile hikayesi ve sigara içiminden etkilenmediği görülmüştür. S100B için yapılan ROC (receiver operating curve) analizinde, eğri altında kalan alan 0.836 olarak saptanmıştır (p=0.0001).

**Sonuç:** Hızlı, basit ve düşük maliyetli S100B protein ölçümü, özellikle acil ve yoğun bakım servislerinde, akut iskemik inmenin ayırıcı tanısında erken evrede kullanılabilir.

**Anahtar Sözcükler:** İnme; S100 Protein Ailesi; İskemik Atak, Geçici.



RESEARCH

## THE VALUE OF S100B PROTEIN MEASUREMENT FOR THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF ACUTE ISCHEMIC STROKE IN THE GERIATRIC POPULATION

### ABSTRACT

**Introduction:** A blood test supporting the clinical and radiological findings used for the diagnosis of acute ischemic stroke (AIS) is needed in the geriatric population. The aim was to demonstrate the value of S100B levels for the differential diagnosis of AIS.

**Materials and Method:** 55 patients who have been diagnosed with AIS after admittance to an emergency room and 20 patients with transient ischemic attack (TIA) were enrolled. AIS diagnosis was based on a neurology consultation in agreement with laboratory and radiological findings. S100B levels were determined in fasting venous blood samples by an ELISA method. The results were expressed as median (minimum-maximum).

**Results:** S100B levels were significantly higher in the AIS group [63.86 (50-1876) pg/ml] than the TIA group [50.14 (< 50- 87.63) pg/ml] (p= 0.001). S100B concentrations were not influenced by age, gender, body mass index or by the presence of coronary artery disease, diabetes mellitus, hyperlipidemia, cardiac arrhythmia, peripheral vascular disease, family history or cigarette smoking. The ROC analysis demonstrated that the area under the curve was 0.836 (p= 0.0001).

**Conclusion:** S100B measurement is a rapid, simple and cost-effective analysis which may be used for the differential diagnosis of AIS in the early stages, especially in emergency and intensive care settings.

**Key Words:** Stroke; S100 Proteins; Ischemic Attack, Transient.



## GİRİŞ

İnme, serebral dolaşımında meydana gelen bir bozukluk sonucu nörolojik yetmezliklerin ortaya çıkması olarak tanımlanmakta ve genellikle hücresel iskemi veya infarkt veya intrakraniyal hemorajiye bağlı olarak gelişmektedir. En sık olarak yaşamın orta ve ileri yaşlarında görüldüğü için özellikle yaşlı popülasyonda önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir (1).

Geçici iskemik atak geleneksel olarak, karotid veya vertebral arterlerin beslediği alanlara ait nörolojik fonksiyonlarda 24 saatten daha az süren bozukluk olarak tanımlanmaktadır (2). İnme ile benzer patofizyolojiye sahiptir ve geçici iskemik atak tanısı almış hastalar ilk 48 saat içinde inme geçirme riski taşırlar (1).

Günümüzde inme tanısı, hastanın fizik muayenesini gerçekleştiren doktorun deneyimine ve radyolojik görüntüleme yöntemlerine dayandırılmaktadır. İnme tanısının konması özellikle subakut dönemde başvurmuş hastalarda son derece zorlayıcı olabilmektedir. Bunun en büyük nedeni ise inme tanısı için altın standard olarak kabul edilen bir yöntem olmamasıdır (1). Akut inmenin akıbeti kesinlikle zaman odaklıdır ve hasta için erken evrede başlatılacak reperfüzyon tedavisi önem taşımaktadır (3). Deneyimli nörologların bulunduğu hastanelerde bile klinik değerlendirme ile doğru tanı koyma oranının %38-90 arasında değiştiği bildirilmektedir (1). Bu ön değerlendirmeye eklenen görüntüleme yöntemleri, özellikle bilgisayarlı tomografinin kullanımı, bu oranı arttırmaktadır. Ancak, cihaz kullanımı özellikle intrakraniyal hemorajiye bağlı inmeyi kolaylıkla ayırt ettirebilmekte, radyoloji uzmanına ihtiyaç ve acil şartlarda ulaşılabilirlik nedeni ile kullanım sorunları yaşanabilmektedir. Radyolojik görüntülemenin inmenin akut döneminde normal sonuç verebilmesi, tanı koymada güçlük yaşanmasına neden olmaktadır (4). Akut iskemik inme tanısı için klinik deneyim ve görüntüleme cihazlarını destekleyecek, beyin dokusu hasarı hakkında bilgi verebilecek, hızlı, basit, düşük maliyetli hasta yanında kullanılabilir teknolojiye sahip bir kan testinin son derece faydalı olacağı düşünülmektedir. Kanda erken dönemde saptanabilecek özgül bir belirteç küçük merkezlerde de uygulanabilmesi, acil durumlarda nörolog veya radyolog konsültasyonuna gereksinimi azaltması, doğru tanı ve riskli hastaların tedavi seçimlerini belirlenmesinde daha güvenli bir yol izlenmesine olanak sağlayacaktır (1,5).

S100B proteinleri beyin dokusu içinde yer alan gliyal hücreye özgül bir protein grubudur. Beyin hücreleri zarar gördüğünde veya ortadan kalktığında bu hücrelerden salınarak kanda saptanabilir hale gelirler (6). S100B düzeyleri ve inme ara-

sındaki ilişkinin ortaya konduğu çalışmalarda travmatik beyin hasarı veya intrakraniyal hemorajilere bağlı düzeyler ile karşılaştırmalar yapılmıştır. Bu çalışmada S100B proteinin akut iskemik inme ve diğer çalışmalardan farklı olarak, inme ile benzer patofizyolojiye sahip ancak infarkt olmaması ile ayırt edilen, geçici iskemik atak tanılı hastalardaki kan düzeylerinin belirlenmesi ve ayırıcı tanıdaki olası değerinin ortaya konması amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

### Olguların Seçimi

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Etik Kurulu onayından sonra, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Servis'ine ardışık olarak başvuran 45 yaşından büyük hastalar içinden ilk yapılan fizik muayene ve anamnez sorgulamasında akut iskemik inme ön tanısı alan 80 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Acil Servis'te yapılan BT görüntüleme istekleri sonucunda serebral hemoraji, subdural hematoma ve yer kaplayan oluşum saptanan 25 hasta çalışma dışında bırakılmıştır. Yapılan nöroloji konsültasyonu sonucunda klinik bulgular, rutin laboratuvar ve görüntüleme yöntem sonuçları birlikte değerlendirilip, akut iskemik inme tanısı alıp ileri tedavi ve inceleme amacı ile Nöroloji Anabilim Dalı yataklı servisine sevk edilen 55 hasta ile çalışmaya devam edilmiştir.

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

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

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

### Araştırmaya Dahil Olma Kriterleri

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



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

### Araştırma Kapsamında Hasta Dışlama Kriterleri

- Başvuru sırasında 45 yaş altı olma
- Travmaya sekonder ortaya çıkan beyin damar hasarı olma (travmatik beyin hasarı)
- Serebral hematoma saptanması
- Yer kaplayan oluşum saptanması
- Renovasküler ve sekonder hipertansiyon
- Primer karaciğer hastalığı

### S100B için Örnek Toplanması ve Ölçüm Yöntemi

12 saat açlık sonrası tüm olgulardan venöz kan örnekleri vakumlu tüp sistemi ile alınmıştır. Örnek alınımının bulguların başlangıcından itibaren ilk 72 saat içinde alınmasına dikkat edilmiştir. Serum S100B konsantrasyon ölçümü için ayrılan örnekler -80 °C'de ışıktan korunarak saklanmıştır. Örneklerde S100B konsantrasyonu ELISA yöntemi ile iki kez çalışılmış ve ortalama değer kullanılmıştır (S100B, ELISA kiti, katalog no: RD192090100R BioVendor Research and Diagnostic Products, Modrice, Czech Republic.). Yöntemin tekrarlanabilirlik değerleri, ölçüm içi %4.50, ölçümler arasında %5.2 olarak belirlenmiştir.

### İstatistiksel Analiz

Tüm verilerde merkezi ölçüt için ortanca, dağılım ölçütü için minimum-maksimum değerler kullanılmıştır. İki grup arasında sürekli değişkenler Mann-Whitney U, kesikli değişkenler ise ki-kare analizi ile karşılaştırılmıştır. Akut iskemik inme alt gruplarına ait sürekli değişkenler için Kruskal-Wallis, korelasyon analizleri için Spearman korelasyon testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin etkisini değerlendirmede Fischer'in kesin olasılık testi seçilmiştir. İstatistiksel hesaplamalar için Windows için SPSS (Statistics Package for Social Science, Inc.) 11.0 versiyonu kullanılarak,  $p < 0.05$  istatistiksel anlamlılık derecesi kabul edilmiştir.

## BULGULAR

### Olguların Demografik ve Klinik Verileri

Bu çalışmaya 55 akut iskemik inme ve 20 geçici iskemik atak tanısı alan toplam 75 hasta dahil edilmiştir. Akut iskemik inme tanısı almış hastalara ait demografik ve klinik bilgiler

Tablo 1'de gösterilmiştir. Kesikli değişkenlere ait merkez ve yayılım ölçütleri ortanca (minimum-maksimum) olarak ifade edilmiştir. Akut iskemik inme ve geçici iskemik atak tanılı iki grup karşılaştırıldığında yaş ve cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel bir fark saptanmamıştır. Akut iskemik inme grubunun beden kitle indeksi ortancası geçici iskemik atak grubuna göre daha düşük izlenmiştir ( $p=0.018$ ).

Sistolik kan basıncı ortancası akut iskemik inme tanılı hastalarda diğer gruba göre istatistiksel olarak daha yüksek saptanmıştır ( $p=0.001$ ). İki grup karşılaştırıldığında diğer demografik ve klinik bulgular açısından bir fark saptanmamıştır. İnme sonucu meydana gelen nörolojik defisitlerin değerlendirilmesinde kullanılan National Institute of Health Stroke Scale (NIH) skoru sadece inme tanılı hastalar için değerlendirildiğinden her iki grup arası karşılaştırma yapılamamıştır. Her iki gruba ait S100B düzeyleri karşılaştırıldığında akut iskemik inme grubunda anlamlı bir şekilde daha yüksek değerler saptanmıştır ( $p=0.001$ ) (Tablo 1).

Akut iskemik inme grubundaki hastalar meydana geliş mekanizması, damar lokalizasyonu, tanısı bilinen koroner arter hastalığı sınıflaması ve NIH skor bilgileri doğrultusunda tekrar gruplandırılmıştır (Tablo 2). Alt gruplara ait S100B değerleri karşılaştırıldığında meydana geliş mekanizması, damar lokalizasyonu, tanısı bilinen koroner arter hastalığı sınıflaması açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

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

Her iki grubun hastaları birlikte ve ayrı ayrı ele alınarak, kategorik değişkenlerin S100B düzeylerine etkisi incelenmiştir. S100B'nin yaş, cinsiyet, beden kitle indeksi, koroner arter hastalığı, diyabetes melitus, hiperlipidemi, kardiyak aritmi, koagülasyon bozukluğu, periferik damar hastalığı, aile hikayesi ve sigara içiminden etkilenmediği görülmüştür. İnme grubundaki hipertansif hastaların hipertansif olmayanlar ile kıyaslandığında anlamlı yüksek S100B düzeylerine sahip olduğu saptanmıştır (ortancalar sırasıyla, 91.4 pg/mL, 50.4 pg/mL,  $p=0.04$ ).

Akut iskemik inmenin doğru tanısı bir nörolog tarafından yapılabilir. Ancak, acil koşullar altında nöroloji konsültasyonu her zaman mümkün olmamaktadır. Bu nedenle S100B sonuçlarının klinik yararlanımını göstermek üzere

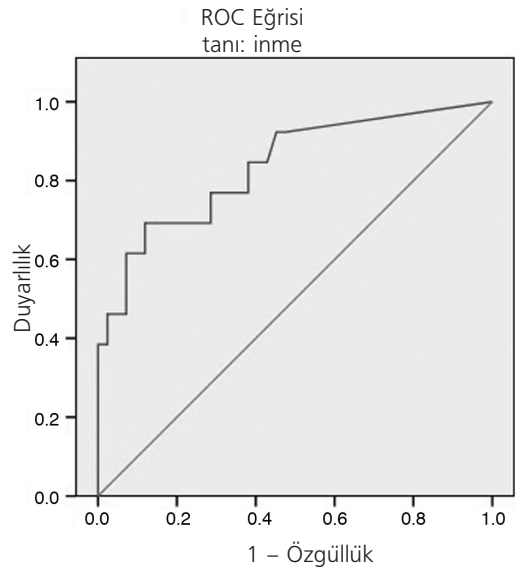


**Tablo 1—** Akut İskemik İnme ve Geçici İskemik Atak Gruplarındaki Hastalara Ait Demografik ve Klinik Veriler. (Sonuçlar, Ortanca (Minimum-Maksimum) Olarak İfade Edilmiştir)

|   | Akut İskemik İnme (n=55) | Geçici İskemik Atak (n=20) | p     |
|---|--------------------------|----------------------------|-------|
| Yaş (yıl)   | 68 (46-84)               | 68,5 (45-82)               |       |
| Cinsiyet (E /K)                                   | 36/19                    | 8/12                       |       |
| Beden kitle indeksi (kg/m <sup>2</sup> )          | 26,5 (19,5-36,9)         | 28,8 (21,5-32,5)           | 0,018 |
| Sistolik kan basıncı (mmHg)                       | 150 (80-220)             | 130 (80-170)               | 0,001 |
| Diastolik kan basıncı (mmHg)                      | 90 (50-130)              | 85 (55-105)                |       |
| Daha önce geçirilmiş inme/geçici iskemik atak (%) | 9                        | 10                         |       |
| NIH skoru   | 8 (2-27)                 | —                          |       |
| Koronar arter hastalığı (%)                       | 27                       | 40                         |       |
| Kapak hastalığı (%)                               | 5                        | 5                          |       |
| İnfarktüs/atriyal fibrilasyon (%)                 | 22                       | 35                         |       |
| Hipertansiyon (%)                                 | 65                       | 80                         |       |
| Diabetes mellitus (%)                             | 22                       | 25                         |       |
| Hiperlipidemi (%)                                 | 15                       | 10                         |       |
| Anti-lipidemik kullanımı (%)                      | 0                        | 0                          |       |
| Kardiyak aritmi (%)                               | 7,2                      | 10                         |       |
| Anti-aritmik kullanımı (%)                        | 0                        | 0                          |       |
| Koagülasyon bozukluğu (%)                         | 2                        | 0                          |       |
| Antikoagülan ilaç kullanımı (%)                   | 22                       | 35                         |       |
| Antitrombositer ilaç kullanımı (%)                | 2                        | 0                          |       |
| Periferik damar hastalığı (%)                     | 2                        | 0                          |       |
| Ailede inme öyküsü (%)                            | 7,2                      | 0                          |       |
| Sigara alışkanlığı (%)                            | 49                       | 35                         |       |
| S100B (pg /mL)                                    | 63,86 (50-1876)          | 50,14 (<50-87,63)          | 0,001 |

**Tablo 2—** Akut İskemik İnme Tanılı Hastaların Kendi İçinde Farklı Alt Gruplara Ayrılması

|  | n         |
|--|-----------|
| <b>İnme Oluşma Mekanizmasına Göre</b>          |           |
| Büyük arter trombozu                           | 47        |
| Emboli   | 4         |
| Laküner infarkt                                | 4         |
| <b>Damar Lokalizasyonuna Göre</b>              |           |
| Orta serebral arter                            | 41        |
| Ön serebral arter                              | 3         |
| Arka serebral arter                            | 4         |
| Vertebro-baziler arter                         | 7         |
| <b>Koronar Arter Hastalığı Alt Tipine Göre</b> |           |
| Kapak hastalığı                                | 3         |
| MI veya atriyal fibrilasyon                    | 12        |
| <b>NIH skoru</b>                               |           |
| İlimli/ılımlı-orta/orta-ağır/ağır              | 15/27/6/7 |



**Şekil 1**



**Tablo 3—** 75 Olgunun S100B Değerleri Dikkate Alınarak Yapılan ROC Analizinde Üç Farklı Kestirim Noktasına Ait Tanısal Duyarlılık ve Özgüllük Yüzdeleri

| S100B Konsantrasyonu (pg/m L) | Duyarlılık | Özgüllük |
|-------------------------------|------------|----------|
| 65                            | %85        | %62      |
| 85                            | %77        | %72      |
| 121                           | %69        | %86      |

ROC (receiver operating curve) eğrisi çizdirilmiştir (Şekil 1). Eğri altında kalan alan 0.836 ( $p=0.0001$ ) olarak saptanmıştır. Bu veriler ışığında kullanılabilir üç farklı kestirim noktası Tablo 3’de gösterilmiştir.

Korelasyon analizinde tüm gruplarda S100B ile sistolik kan basıncı arasında ılımlı pozitif bağıntı ( $r=0.383$ ,  $p=0.001$ ), akut iskemik inme grubunda ayrıca, S100B ve NIH skoru arasında ılımlı pozitif bağıntı izlenmiştir ( $r=0.512$ ,  $p=0.001$ ).

## TARTIŞMA

Elle beş akut iskemik inme ve yirmi geçici iskemik atak olgusunun serum S100B protein düzeylerinin karşılaştırıldığı bu çalışmada, akut iskemik inme tanılı hastalarda S100B konsantrasyonları istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksek bulunmuştur. S100B protein düzeyleri inme için kabul edilen klasik risk faktörlerinden hipertansiyon ve prognoz göstergesi olan NIH skoru ile korele bulunmuştur. Sadece iskemiye bağlı akut inme ve geçici iskemik atak tanılı hastalara ait küçük örneklem sayılarımız nedeniyle, çalışmamız öncül bir çalışma niteliğinde olup, daha büyük ölçekli klinik çalışmalar ile sonuçlarımız desteklenmelidir.

Akut iskemik inme daha çok orta ve ileri yaşlarda izlenen, zemininde genellikle aterosklerotik sürecin rol oynadığı, iske-mi/emboli veya serebral hemorajiye bağlı olarak gelişen bir durum olduğundan çalışmamıza 45 yaş üstü hastalar dahil edilmiştir (1,6). İlerleyen yaşla birlikte erkeklerde inme insidansı artmaktadır (7). Çalışmamızda inme grubunda izlenen olgulardaki erkek cinsiyet hakimiyeti geniş serili epidemiyolojik çalışmalar ile uyum içindedir.

Akut iskemik inme ve geçici iskemik atak gruplarında klasik risk faktörlerinin sorgulanması sonucu elde edilen veriler (Tablo 1) incelendiğinde, her iki çalışma grubu arasında sadece beden kitle indeksi ve sistolik kan basıncı açısından anlamlı bir fark elde edilmiştir. Beden kitle indeksi ve inme arasındaki ilişkiyi 30-55 yaş arası kadın hastalarda ortaya ko-

yan Nurses’ Health çalışmasına karşın, 28 643 olgunun izlendiği Health Professionals Follow-up çalışması 40-75 arasındaki erkek grubunda benzer bir ilişkiyi göstermemiştir (1). Olgularımıza ait beden kitle indeksi bilgileri de, benzer bir şekilde, hiçbir parametre ile korelasyon göstermemiştir. Her iki grubun arasındaki anlamlı fark, olgulara ait ortanca beden kitle indeksinin aynı kategoride yer alması (overweight) nedeniyle gruplararası benzerliği bozmamaktadır. Abdominal veya santral obezite varlığının, kardiyovasküler sonuçlar üzerinde daha çok etkili olabileceği düşünülmektedir (1).

Aterojenik risk faktörlerinden biri olan sistolik hipertansiyon, iskemik inme grubunda %65, geçici iskemik atak grubunda %80 oranında saptanmıştır. Sistolik kan basıncı yüksekliğinin inme için bir risk faktörü olduğu Framingham kohortunda gösterilmiştir (8). Özellikle 65 yaş üstü kişilerde inme riski ile sistolik hipertansiyon direkt olarak ilişkili bulunmuştur. Bu veriye benzer şekilde, akut iskemik inmeli olgularda yüksek kan basıncı değerleri ile S100B değerleri arasında bulduğumuz anlamlı korelasyon bu sonuçları desteklemektedir.

Sigarayı bırakmanın, inme riskini, tıpkı akut koroner sendromlarda olduğu gibi, yaklaşık %60 oranında azalttığı gösterilmiştir (1,8). Bu etkinin yaş ve sigara içme süresiyle ilişkili olmadığı ileri sürülmektedir. Bu tip hastalarda semptomatik büyük damar hastalığının varlığı kısa dönemde inme için yüksek risk anlamı taşımaktadır. Kendi olgularımızda %35-49 arasında değişen sigara kullanımının aterosklerotik sürece katkıda bulunarak arteriyel iskemiye yatkınlık yarattığı düşünülmüştür.

Serebral iskemi veya infarktüs varlığında ilk 3 saat içinde başlanacak trombolitik tedavi hastanın akıbetini değiştirebilmektedir. Tanıda kullanılmak üzere altın standard olarak kabul edilen kriterler mevcut olmadığından, ilk muayene tam bir nörolojik ve kardiyovasküler değerlendirmeyi içermelidir (5). Radyolojik görüntülemeye ilave olarak kan veya beyin omurilik sıvısında erken dönemde saptanabilecek özgül bir belirteç küçük merkezlerde de uygulanabilmesi, acil durumlarda nörolog veya radyolog konsültasyonuna gereksinimi azaltabilmesi, doğru tanı ve riskli hastaların tedavi seçimlerinin belirlenmesinde daha güvenli bir yol izlenmesine olanak sağlayacaktır.

İdeal olarak akut iskemik inme için belirteç olarak kullanılacak molekülün erken evrede yükselmesi ve birikime uğraması, iskemik dokudan hızlı bir şekilde kan dolaşımına difüze olması, en az birkaç saatlik yarı ömrü olması ve iskemik sinir dokusu için özgül olması beklenmektedir (9). Belirteçten beklenen sadece beyin hasarının derecesini değerlendirmek



değil, erken nörolojik komplikasyona sahip olacak hastaların belirlenmesi ve hastanın gidişatı hakkında da bilgi verebilmek yeteneğidir. Bu belirteç başka patolojik durumlarda da yükselmemelidir. Bu bağlamda, S100B proteini son on yıldır en çok ilgi gören ve çeşitli serebral hastalıklarda gerek deneysel gerekse klinik çalışmalara konu olan bir moleküldür (10-14).

Kan S100B düzeyleri serebral infarktüse özgül değildir. Travmatik beyin hasarı ve özellikle melanomda da yükselebilmektedir. Ayrıca, kardiyak cerrahi sonrasında da artabilmekte, bu hastalarda cerrahi komplikasyon göstergesi açısından serebral hipoksi belirteci şeklinde kullanımı araştırılmaktadır (15,16). Bu nedenlerden dolayı, çalışmamıza travmatik beyin hasarlı ve hemorajik nedenli olgular dahil edilmemiştir.

Akut inme ve S100B düzeyleri ile ilgili çalışmalar gözden geçirildiğinde ortak bir kaniya varmak zordur. Araştırmacıların kullandığı farklı inme alt tipleri, farklı tanımlamalar, örneklerin alınış saatlerindeki farklar, zaman zaman travmatik beyin hasarının da birlikte incelenmesi sonuçların karşılaştırılabilirliğini zorlaştırmaktadır. Bazı çalışmalarda seri, bazı çalışmalarda tek ölçüm yapılarak farklı analitik yöntemler kullanılmıştır. Ayrıca, S100B'nin acil ve yoğun bakım servisinde erken evrede kullanılacak bir serum belirteci olabilirliği yönünde yapılmış çalışmalarda, kontrol grubu olarak genellikle sağlıklı kişilerin kullanılmış olması S100B proteinin ayırıcı tanındaki gücünü göstermede yetersiz kalmıştır (16,17).

Bu nedenlerden dolayı, bu çalışmada diğer çalışmalardan farklı olarak, sağlıklı kişiler ile değil, akut iskemik inme ile benzer patofizyolojiye sahip ve benzer bulgular ile başvuran geçici iskemik atak tanılı hastalara ait S100B değerleri karşılaştırılmıştır. Akut iskemik inme tanılı hastalara ait S100B değerleri Reynolds ve arkadaşlarının sonuçları ile benzerlik göstermektedir (18). Geçici iskemik atak tanılı hastalarda elde edilen değerler ise, ilgili yayınların sayıca azlığı nedeni ile kıyaslanamamıştır. Bu gruba ait hastalar genellikle diğer ifadesi altında yer aldığından sadece geçici iskemik atak gruplarına ait değerlere ulaşılamamıştır (19). Bu bağlamda çalışmamız öncü bir çalışma olarak kabul edilebilir.

Bir testin iki farklı sağlık durumunu ortaya koymadaki tanısız değeri ROC analizi ile gösterilerek, belirli kestirim noktaları için duyarlılık ve özgüllük yüzdeleri hesaplanabilir. Çalışmamızda yer alan akut iskemik inme ile geçici iskemik atak tanısı almış hastalara ait S100B protein düzeyleri kullanılarak farklı kestirim noktalarına ait duyarlılık ve özgüllük yüzdeleri hesaplanmıştır. Akut iskemik inme grubunun ortanca değerine yakın olması nedeniyle seçilen 65 pg/mL düzeyi için %85 duyarlılık ve %65 özgüllük izlenmektedir. Bu

durumda bazı hastalar geçici iskemik atak grubunda olması gerekirken, akut iskemik inme grubuna dahil edilecektir, yani hatalı pozitif sonuçlarda bir artış olacaktır. Benzer şekilde 121 pg/mL değeri kestirim noktası olarak seçilirse, bazı akut iskemik inmeli hastalar hatalı olarak geçici iskemik ataklı gruba dahil edilecektir. 85 pg/mL değerinde ise hem özgüllük hem de duyarlılık birbirine benzer yüzde ile gerçekleştiğinden klinik yararlanım açısından uygun görünmektedir.

Kan S100B değerlerinin iskemi derecesi ile ilişkili olduğunu öne süren çalışmaların yanı sıra ilişkisiz bulan gruplar da mevcuttur (20). Bilimsel yayınlardaki bu çelişkide beyin dokusunda yer alan farklı hücre gruplarının iskemiye toleransı ve infarkt lokalizasyonunun önemli rolü olabilir.

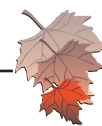
İnme ve geçici iskemik atak geçiren olgularda etkin tedavilerin başlatılması için düşük riskli ve yüksek riskli grupları ayırt etme gerekliliği vardır. Gerek katılan olgu sayılarının çok fazla olmadığı gerekse geniş ölçekli çalışmalarda daha çok prognoz konusunu ele almıştır (21). İnme grubunda izlenen yüksek S100B değerlerinin erken dönemde oluşacak nörolojik komplikasyonlar (malign hemorajik transformasyon ve serebral ödem) için uyarıcı olduğunu belirten yayınlar mevcuttur (22). Çalışmamızda S100B düzeyleri ve prognoz göstergesi olarak kullanılan NIH skoru arasında elde ettiğimiz pozitif bağlantı, bu savları desteklemektedir.

Sonuç olarak çalışmamızdan elde ettiğimiz veriler hızlı, basit, düşük maliyetli ve hasta yanında kullanılacak teknolojiye sahip olan ve hemolizden etkilenmeyen S100B protein konsantrasyonunun, örnekte birkaç saat stabil kalabilmesi ve yarı ömrü dikkate alındığında acil ve yoğun bakım servisinde, özellikle iskemik inmenin klinik ve görüntüleme cihazları ile yapılan tanısını doğrulayacak (ya da risk değerlendirmesine yardımcı olacak)

ve semptomoloji açısından benzerlik gösteren geçici iskemik atağın ayırıcı tanısında erken evrede kullanılacak bir serum belirteci olabileceğini göstermektedir.

## KAYNAKLAR

1. Jensen MB, Chacon MR, Sattin JA, Levine RL, Vemuganti R. Potential biomarkers for the diagnosis of stroke. *Expert Review of Cardiovascular Therapy* 2009;7(4):389-93. (PMID:19379063).
2. Easton JD, Saver JL, Albers GW, et al. Definition and evaluation of transient ischemic attack a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; and



- the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease. *Stroke* 2009;40:2276-93. (PMID:19423857).
3. Marler JR, Tilley BC, Lu M, Omura T, Yoshida S. Early stroke treatment associated with better outcome: the NINDS rt-PA stroke study. *Neurology* 2000;55(11):1649-55. (PMID:11113218).
  4. Nor AM, Ford GA. Misdiagnosis of stroke. *Expert Rev Neurotherapeutics* 2007;7(8):989-1001. (PMID:17678494).
  5. Tonarelli SB, Hart RG. What's new in stroke? The top 10 for 2004/05. *J Am Geriatr Soc* 2006;54:674-79. (PMID:16686881).
  6. Undén J, Strandberg K, Malm J, et al. Explorative investigation of biomarkers of brain damage and coagulation system activation in clinical stroke differentiation. *J Neurol* 2009;256(1):72-7. (PMID:19221847).
  7. Turtzo LC, McCullough LD. Sex Differences in Stroke. *Cerebrovasc Dis* 2008;26(5): 462-74. (PMID:18810232).
  8. Llewellyn DJ, Lang IA, Xie J, Huppert FA, Melzer D, Langa KM. Yoshida Framingham Stroke Risk Profile and poor cognitive function: A population-based study. *BMC Neurol* 2008;8:12. (PMID:18430227). [Internet] Available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2377/8/12>. Accessed:24.8.2011.
  9. Biomarkers Definitions Working Group: Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther* 2001;69(3):89-95. (PMID:1124097).
  10. Tanaka Y, Koizumi C, Marumo T, et al. Serum S100B is a useful surrogate marker for long-term outcomes in photochemically-induced thrombotic stroke rat models. *Life Sciences* 2007;81:657-63. (PMID:17706250).
  11. Tanaka Y, Marumo T, Omura T, Yoshida S. Early increases in serum S100B are associated with cerebral hemorrhage in a rat model of focal cerebral ischemia. *Brain Research* 2008;1227:248-54. (PMID:17204253).
  12. Kleindienst A, Meissner S, Eyupoglu IY, et al. Dynamics of S100B release into serum and cerebrospinal fluid following acute brain injury. *Acta Neurochir Suppl.* 2010;106:247-50. (PMID:19812958).
  13. Tanaka Y, Marumo T, Omura T, Yoshida S. Serum S100B indicates successful combination treatment with recombinant tissue plasminogen activator and MK-801 in a rat model of embolic stroke. *Brain Research* 2007;1154:194-9. (PMID:17475227).
  14. Petzold A, Michel P, Stock M, Schlupe M. Glial and axonal body fluid biomarkers are related to infarct volume, severity, and outcome. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 2008;17(4):196-203. (PMID:18589339).
  15. Georgiadis D, Berger A, Kowatschev E, et al. Predictive value of S-100beta and neuron-specific enolase serum levels for adverse neurologic outcome after cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;119(1):138-47. (PMID:10612773).
  16. Snyder-Ramos SA, Gruhlke T, Bauer H, et al. Cerebral and extracerebral release of protein S100B in cardiac surgical patients. *Anaesthesia* 2004;59(4):344-9. (PMID:15023104).
  17. Johnsson H, Johnsson Pe, Birch-Jensen M, et al. S100B as a predictor of size and outcome of stroke after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2001;71:1433-7. (PMID:11383778).
  18. Reynolds MA, Kirchick HJ, Dahlen JR, et al. Early biomarkers of stroke. *Clinical Chemistry* 2003;49(10):1733-9. (PMID:14500614).
  19. Blacker DJ. There's more to transient ischaemic attack than ABCD. *Internal Medicine Journal* 2009;39:332-34. (PMID:19545244).
  20. Nash DL, Bellolio MF, Stead LG. S100 as a marker of acute brain ischemia: A systematic review. *Neurocrit Care* 2008;8:301-7. (PMID: 17968519).
  21. Brouns R, De Vil B, Cras P, et al. Neurobiochemical markers of brain damage in cerebrospinal fluid of acute ischemic stroke patients. *Clin Chem.* 2010;56(3):451-8. (PMID:19959621).
  22. Foerch C, Wunderlich MT, Dvorak F, et al. Elevated serum s100b levels indicate a higher risk of hemorrhagic transformation after thrombolytic therapy in acute stroke. *Stroke* 2007;38:2491-5. (PMID:17673718).