



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL OKMEYDANI
SAĞLIK UYGULAMA ve ARAŞTIRMA MERKEZİ
ACİL TIP KLİNİĞİ

AKUT SPONTAN İNTRAKRANİAL HEMORAJİ HASTALARINDA SERUM NEUROGRANİN SEVİYELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Açelya Kırat Es

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL / 2019





T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL OKMEYDANI
SAĞLIK UYGULAMA ve ARAŞTIRMA MERKEZİ
ACİL TIP KLİNİĞİ

AKUT SPONTAN İNTRAKRANİAL HEMORAJİ HASTALARINDA SERUM NEUROGRANİN SEVİYELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Tezi Hazırlayan:
Dr. Açelya Kırat Es

Tez Danışmanı:
Doç. Dr. Asım Kalkan

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL / 2019

TEŞEKKÜRLER

Acil tıp eğitimim süresince sabırla ve hoşgörüyle tüm bilgi birikimini bizimle paylaşan ve tezimin planlanması ve hazırlanmasında yoğun emeği geçen değerli hocam Sayın Doç. Dr. Asım KALKAN'A,

Acil Tıp uzmanlık eğitim sürem boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlanma fırsatı bulduğum değerli hocalarım Prof. Dr. Başar CANDER, Prof. Dr. Hakan TOPAÇOĞLU, Doç. Dr. Mehmet KÜÇÜK ve Doç. Dr. Tarık OCAK'a,

Okmeydanı E.A.H'ndeki eğitim sürem boyunca kıymetli desteğini benden asla esirgemeyen değerli idari sorumlumuz Sayın Uzm. Dr. Sevilay Sema ÜNVER'e,

Asistanlığım süresince birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, hepsi birbirinden değerli uzmanlarım, asistan arkadaşlarım ve tüm çalışma ekibime,

İlk günden son güne kadar her günde ayrı ayrı emeği geçen, hayattaki en büyük destekçilerimden olmuş, sevgili dostum, eş kıdemlim Işıl BEKTAŞ CANTÜRK'e,

Hayat yolculuğuma ışık tutan, en iyi arkadaşım, en büyük desteğim annem Birdal AÇIKHAN'a,

Tüm bu süreçte bana sabır aşılayan kedilerim, Albus ve Luna'ya, sonsuz teşekkür ediyorum.

Dr. Açelya KIRAT ES

İSTANBUL - 2019

ÖZET

AMAÇ: Arteriyel veya venöz kanın, ani olarak beyin dokusu içine geçişi ile ortaya çıkan klinik tabloya intraserebral kanama adı verilir. İntraserebral kanama, mortalitesi oldukça yüksek bir hastalıktır. (%25-60) Bu sebeple tanının en kısa sürede kesinleştirilmesi büyük önem arz eder. Neurogranin ise santral sinir sisteminde bulunan bir proteindir. Kan beyin bariyerini bozan patolojilerde serumda seviyelerinin yükseldiği birçok klinik çalışmada gösterilmiştir. Biz de bu çalışma ile spontan intrakranial hemoraji tanısı alan hastaların serumlarındaki neurogranin seviyelerinin, sağlıklı insanlara kıyasla artıp artmadığını tespit etmeyi amaçladık.

METOD: Bu çalışma, Okmeydanı Eğitim Araştırma Hastanesi'ne başvuran ve Akut Spontan İntrakranial Hemoraji tanısı alan hastalarla, prospektif vaka kontrol çalışması olarak yapılmıştır. Çalışmaya, dahil edilme kriterlerini karşılayan 45 spontan intrakranial hemoraji hastası ile 15 sağlıklı kontrol grubu hastası kabul edildi. Gruplar arası demografik veriler (yaş, cinsiyet), klinik veriler (tansiyon değeri, bilinç durumu) ve serum neurogranin seviyeleri karşılaştırıldı. Veriler bilgisayar ortamında SPSS 15.0 (SPSS, Inc., Chicago, Illinois, USA) istatistik programı kullanılarak değerlendirildi ve p değeri 0.05 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR: Çalışmaya dahil ettiğimiz Akut İntrakranial Hemoraji tanısı alan 45 hastanın 19'u kadın, 26'sı erkek idi. Kontrol grubundaki 15 katılımcının ise, 8'i kadın, 7'si erkekti. Çalışma sonucunda elde ettiğimiz verilere göre, çalışma grubuna dahil edilen hastaların serum neurogranin değeri ortalama 363.2 ± 36.6 iken kontrol grubunun serum neurogranin değeri ortalama 198.6 ± 19.8 idi ve serum neurogranin değerleri çalışma grubunda anlamlı olarak daha yüksekti $p<0.05$.

SONUÇ: Akut spontan intrakranial hemoraji tanısı konan hastalarda, serum neurogranin seviyeleri, konrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek tespit edilmiştir. Bu hastalarda serum neurogranin seviyelerini ölçmek, Akut Spontan İntrakranial Hemoraji tanısını öngörmede faydalı olabilir. Güncel literatürü taradığımızda, çalışmamız bu hasta grubunda serum neurogranin seviyesini araştıran ilk çalışmadır.

ANAHTAR KELİMELER: Neurogranin, Beyin, Hemoraji, Akut Spontan İntrakranial Hemoraji

ABSTRACT

AIM: The sudden onset of arterial or venous bleeding into brain tissue is called intracerebral hemorrhage. Intracerebral hemorrhage is a disease with a very high mortality. (25-60%) Therefore, the diagnosis should be confirmed as soon as possible. Neurogranin is a protein in the central nervous system. Many clinical studies has shown that serum levels of neurogranin increases in pathologies disrupting blood brain barrier. In this study we aimed to determine whether serum neurogranin levels increased in patients with spontaneous intracranial hemorrhage compared to healthy people.

METHOD: This study was performed in Okmeydanı Training and Research Hospital as a prospective case control study with patients diagnosed with spontaneous intracranial hemorrhage. We included 45 spontaneous intracranial hemorrhage cases meeting the inclusion criteria and 15 healthy patients as control group. Demographic data (age, gender), clinical data (blood pressure, consciousness) and serum neurogranin levels were compared between groups. Data were analysed on computer with SPSS 15.0 (SPSS, Inc., Chicago, Illinois, USA) statistical program and the p value was considered statistically significant at 0.05.

RESULTS: The study included 45 patients with acute intracranial hemorrhage. 19 of the patients were female and 26 were male. Of the 15 participants in the control group, 8 were female and 7 were male. According to the data obtained in the study, the mean serum neurogranin value of the patients included in the study group was 363.2 ± 36.6, and the mean value of neurogranin was 198.6 ± 19.8 in the control group, and serum neurogranin values were significantly higher in the study group $P < 0.05$.

CONCLUSION: In patients diagnosed with acute spontaneous intracranial hemorrhage, serum neurogranin levels were significantly higher than the control group. To measure serum neurogranin levels in patients may be useful in predicting the Acute Spontaneous Intracranial Hemorrhage diagnosis. When we review the current literature, this study is the first to investigate serum neurogranin levels with this patient group.

KEY WORDS: Neurogranin, Brain, Hemorrhage**,** Acute Spontaneous Intracranial Hemorrhage.

İÇİNDEKİLER

ÖZET ..... **İV**

ABSTRACT ..... **V**

İÇİNDEKİLER ..... **Vİ**

SİMGE VE KISALTMALAR ..... **Vİİ**

TABLOLAR ..... **Vİİİ**

1. GİRİŞ **1**

2. GENEL BİLGİLER **2**

2.1. İNTRASEREBRAL KANAMALAR 2

2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji *2*

2.1.2. Etiyoloji ve Patogenez *2*

2.1.3. Klinik Tablo *6*

2.1.4. Tanı ve Ayırıcı Tanı *12*

2.1.5. Tedavi *13*

2.2. NEUROGRANİN 14

2.2.1. Ekspresyon *15*

2.2.2. Biyokimyasal Özellikler *16*

2.2.3. Mekanizma ve Fonksiyon *16*

2.2.4. İlişkili Patolojiler *16*

3. GEREÇ VE YÖNTEM **18**

4. BULGULAR **21**

5. TARTIŞMA **23**

6. LİMİTASYONLAR **26**

7. SONUÇ **26**

KAYNAKÇA **27**

ÖZGEÇMİŞ **37**

EKLER **38**

SİMGE VE KISALTMALAR

AC: Adenilat Siklaz

ACOM: Anterior Komunikan Arter

AVM: Arteriyovenöz Malformasyon

BT: Bilgisayarlı Tomografi

CaM: Kalmodulin

Ca21: Hücre içi kalsiyum

EEG: Elektroensefalografi

ELISA: Enzim- ilişkili immunosorbent assay

eNOS: Endotelyal Nitrik Oksit Senteteaz

GAP-43: Growth Associated Protein 43

GKS: Glasgow Koma Skalası

ICP: İntrakranial Basınç

IL: İnterlökin

ISH: İntrakranial Spontan Hemoraji

KİBAS: Kafa İçi Basınç Artışı

MCA: Orta Serebral Arter

MMP: Matriks Metalloproteinaz

MR: Manyetik Rezonans

NMDA: N-metil-D-aspartik asit

NO: Nitrik Oksit

Ng: Neurogranin

PCOM: Posterior Komunikan Arter

PİK: Primer İntraserebral Kanama

PKC: Protein Kinaz C

SAK: Subaraknoid Kanama

SSS: Santral Sinir Sistemi

TNF: Tümor Nekroz Faktör

TABLOLAR

Tablo 1. İntraserebral Hemoraji oluşumuna yol açan nedenler

Tablo 2. Primer İntraserebral Kanamada Lokalizasyon

Tablo 3. İntraserebral kanamada prognozu kötü etkileyen faktörler

Tablo 4. Hasta ve kontrol grubunun demografik, klinik ve laboratuar verileri

1. GİRİŞ

Akut Spontan İntrakranial Hemoraji 15/100.000 görülme sıklığı ile, sık görülen hastalıklardan biridir ve hastalar sıklıkla acil servislerde tanı alırlar. Hastaların kliniğini belirleyen temel faktörler, kanamanın lokasyonu ve şiddetidir. Bu yüzden hastalar birbirlerinden çok farklı kliniklerle predispoze olabilirler. Ayrıca akut spontan intrakranial hemoraji morbidite ve mortalitesi oldukça yüksek bir hastalıktır. Bu yüzden hastalığın hızla tanı alması ve tedavisinin planlanması oldukça önemlidir.

Hastalarda nörolojik muayene sonrası tanıyı desteklemek, tedavi ve takibi düzenlemek amacı ile temel olarak kullanılan altın standart görüntüleme yöntemi Bilgisayarlı Tomografidir. Tanıda kullanılmak üzere yaygın kabul görmüş bir biyokimyasal belirteç ise henüz saptanmamıştır.

Neurogranin ise, neokorteks, amygdala, caudat çekirdeği, putamen ve hipokampüste eksprese olan postsinaptik bir proteindir ve insan beyninde kortikal alanlarda ve serebral kortekste II-IV katmanlarında bulunmaktadır. Piramidal nöronların apikal ve bazal yerleşimli dendritlerinde post sinaptik nöronlarda sinyal iletiminde görev almaktadır. Neurogranin, kalmoduline düşük kalsiyum seviyelerinde bağlanarak protein kinaz C için substrat görevinde yer alır ve post sinaptik nöronlarda glutamatın NMDA reseptörlerine bağlanmasıyla postsinaptik sinyal iletiminde görev alır.

Neurogranin küçük bir protein olduğundan hasar görmüş kan beyin bariyerinden kolaylıkla geçer. Kan beyin bariyeri hasarında neurogranin seviyelerine ait araştırmalar yapılmış ve yapılan araştırmalarda neurogranin seviyesi ile travmatik beyin hasarı arasında artış açısından anlamlı yükselme olduğu görülmüştür.

Akut spontan intrakranial hemorajilerde de, beyinde hasar yaratan ve kan beyin bariyerinin bozulmasına sebebiyet veren bir hadise söz konusudur. Dolayısıyla bu çalışmanın amacı, akut spontan intrakranial hemoraji hastalarında saptanacak serum neurogranin değerlerindeki artışın, hastalığın tanısını koymada kullanılabilirliğini değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İntraserebral Kanamalar

2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji

Arteriyel veya venöz kanın, ani olarak beyin dokusu içine geçişi ile ortaya çıkan klinik tabloya intraserebral kanama adı verilir. İskemik inmelerden daha az görülmektedir, ancak ölüm oranı daha yüksek seyretmektedir. Klinik tablo damar dışına çıkan kan miktarı, oluşmuşsa hematomun kitlesi, yaygınlığı ve yerleşimi ile yakından ilişkili olup, ölüm oranı %25-60 arasında değişir (1, 2).

İnraserebral hematomlar serebrovasküler hastalıklar arasında üçüncü sırada yer almakta ve serebrovasküler olayların %10'unu oluşturmaktadır (3-5). Hipertansif hemoraji olarak bilinir (5). İntraserebral hematomlar yüksek mortalite ve morbidite oranına sahiptirler (6, 7). Populasyonda görülme sıklığı 15/100.000'dir (5, 8).

Amerika ve Avrupa'da tüm inmelerin %8-13'ünü intraserebral hemoraji oluşturur. Coğrafya ve ırklara göre değişkenlik göstermekle birlikte, sıklığı 12-15/100000/yıl olarak bildirilmektedir. İntraserebral hemorajilerde 30 günlük ölüm oranı %35-50 civarındadır (2, 9). Ölümlerin yaklaşık yarısı ilk 2 gün içindedir. Hastaların %6'sı hastaneye ulaşmadan ölmektedir. Yaşayan hastaların %10'u ilk ayda, %20'si ise 6 ay sonunda fonksiyonel yeterliliklerine kavuşabilmektedir (10).

2.1.2. Etiyoloji ve Patogenez

İntraserebral Hemoraji oluşumuna yol açan nedenler 3 ana kategoriye ayrılarak incelenebilir. Aşağıdaki **Tablo 1**'de intraserebral hemoraji oluşumuna yol açan nedenler ayrıntılı olarak verilmiştir.

Tablo 1. İntraserebral Hemoraji oluşumuna yol açan nedenler
1-Anatomik Faktörler:
Serebral kan damarlarının malformasyonları veya değişiklikleri
Küçük damarların lipohyalinozisi veya mikroanevrizması
Serebral arteriyovenöz malformasyon (AVM)
Amiloid anjiyopati
Sakküler anevrizmalar
İntrakraniyal venöz trombozlar
Mikroanjiomlar
Dural arteriyovenöz malformasyon (AVM)
Septik arteritis ve mikotik anevrizmalar
Moya-moya sendromu
Arteryal disseksiyonlar
Karotiko-kavernöz fistüller
2-Hemodinamik faktörler:
Arteryal hipertansiyon
Migren
3- Hemostatik faktörler:
Antikoagülan veya antitrombosit ilaç kullanımı
Trombolitik tedavi
Hemofili
Lösemi ve trombositopeni
4- Diğer faktörler:
İntraserebral tümörler
Alkol
Amfetamin kullanımı
Kokain ve diğer sempatomimetik ilaçlar
Vaskülit

KAYNAK: ***Warlow, C. P., Van Gijn, J., Dennis, M. S., Wardlaw, J. M., Bamford, J. M., Hankey, G. J. & Rothwell, P. (2011). Stroke: practical management. John Wiley & Sons.***

Vasküler sistem anomalileri hemorajik nedenlerin en geniş bölümünü oluşturur. Santral Sinir Sistemi (SSS) vasküler malformasyonları: Arteriyovenöz malformasyon (AVM), kapiller telenjiektazi, kavernöz malformasyonlar ve venöz malformasyonlardır. 40 yaş altında en sık vasküler anomaliye bağlı kanamaların nedeni AVM ve anevrizma, 40-70 yaş arasında küçük perforan arterlerin (özellikle Charcot'un kanayan arteri olarak tanımlanan lentikülostriyatların) mikroanjiyomların rüptürü, 70 yaş üstünde ise amiloid anjiyopatilerdir (11).

İntraserebral kanama oluşumuna yol açan en önemli risk faktörleri ileri yaş ve akut veya kronik hipertansiyondur. Hipertansiyon öyküsü intraserebral hemoraji olgularının %72-81'inde mevcuttur (3). Hipertansiyon prevalansındaki artma, ilerleyen yaşta daha çok intraserebral hemoraji görülmesinin sebebi olarak düşünülebilir.

Spontan intrakranyal hemoraji nedenleri arasında önem arzedenlerden biri de subaraknoid kanamadır. Subaraknoid kanama vakalarının büyük bir kısmı travmaya sekonderdir (12). Spontan SAK vakalarının %85'inde altta yatan sebep var olan bir serebral anevrizmanın rüptürüdür. Bu tip anevrizmalar genellikle Willis poligonunda ve dallarında lokalizedir. SAK vakalarının bir çoğunda kanama küçük bir anevrizmadan olurken, daha az sıklıkta görülen daha büyük anevrizmaların rüptüre olma ihtimali fazladır (13). Arterio-venoz malformasyonlar, tümörler, infeksionlar, vaskulit gibi sistemik hastalıklar, subaraknoid kanamanın diğer nedenleri arasında sayılabilir (14). Aspirin kullanımının da riski artırdığı gösterilmiştir (15). Subaraknoid kanamanın oluşumunda hipertansiyon, tütün ürünleri, alkol ve intrakranyal basıncı artıran nedenler (ıkınma, defekasyon gibi) risk faktörleri olarak değerlendirilebilir. Yapılan çalışmalarda Subaraknoidal kanamalı hastaların birinci ve ikinci derece yakınlarında, SAK geçirme insidansının normal populasyona göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (16-18). Bu bilgi ışığında pozitif aile hikayesinin bu hasta grubunda önemli bir risk faktörü olduğu söylenebilir. Ehler Danlos, Polikistik böbrek hastalığı ve Nörofibromatozis gibi hastalıklarda anevrizma görülme sıklığının normal populasyona göre daha fazla olduğu bildirilmiştir (19, 20). Bu hastalarda da anevrizma rüptürüne bağlı SAK ortaya çıkma riski yüksektir.

Anevrizma formasyonu spesifik biyolojik, fiziksel ve dış faktörlerin birbiriyle ilişkisini takiben ön vasküler bir lezyonla meydana gelmektedir. Kan akımıyla birlikte daman duvarında meydana gelen tanjansiyel bir kuvvet neticesinde anevrizmalar veya dilatasyonlar oluşmaktadır. Duvar kayma gerilimi olarak adlandırılan bu kuvvet, diğer iki kuvvet ile birlikte (itme ve basınç) damar duvar dejenerasyonu ile ilişkili hemodinamik faktörleri kapsamaktadır. Vasküler yeniden modelleme de bu süreci ve anevrizma gelişimini etkilemektedir. Böylelikle duvar kayma gerilimindeki aşırı yükselişler fokal yaralanmalara ve endotelyal bariyeri aşındırarak intrakranyal anevrizma oluşumuna yol açmaktadır. Normal intrakranyal arterlerle kıyaslandığında, anevrizma duvarının tunika media bölümü daha incedir ve intakt internal elastik laminaya ek olarak organize vasküler yapılaşmadan yoksundur (21).

İnflamasyon, hem anevrizma oluşumunda hem de rüptüründe önemli bir rol oynar. Vasküler yeniden modelleme esnasında, daha yüksek kayma gerilimine maruz kalan alanlarda proinflamatuar aktivasyon meydana gelmektedir. Bu süreç endotelyal indüklenebilir nitrik oksit sentetazın aktivasyonunu ve eNOS down regülasyonunu, matriks metalloproteinazların (MMP-2 ve MMP-9 gibi) indüksiyonunu, kompleman ve koagülasyon kaskadına ek olarak

diğer proinflamatuar sitokinleri (IL-10, 1β, 6 ve TNF-α) de içermektedir (21). Daha da ilerisi, makrofajların ve T hücrelerinin inflamatuar aktivasyonu doku değişimindeki artışa ve fibrozise katkı sağlamaktadır (22). Kompleman sistemi aktive olduğunda, anafilotoksinler (C3a ve C5a) vasıtasıyla inflamasyonu indüklemenin yanında, endotel hücreleri, mast hücreleri ve makrofajların degranülasyon ve aktivasyonuna neden olmaktadır. Bu nedenle bu sistem düz kas kontraksiyonuna ve kapiller geçirgenlik artışının indirekt nedenlerindendir (23).

Primer İntraserebral Kanama (PİK)

"Hipertansif intrakranial kanama" diye de adlandırılan, etyolojisi spesifik olarak kronik hipertansiyona bağlı böyle bir antitenin varlığı tartışmalı olmakla birlikte, beyin, beyinsapı ve serebellumun derin yapılarını besleyen küçük arterlerin dejenerasyona uğrayarak günün birinde kanadıkları Charcot'dan beri az çok biliniyor. Charcot ve Bouchard'ın 1868'de intraserebral kanamadan ölen hastalarda kanayan bölgedeki küçük damarları basit bir yöntemle beyin dokusundan ayırıp incelemeleri sonucu ortaya koydukları ve "milier anevrizma" diye adlandırdıkları yapıların gerçekten anevrizma olup olmadıkları uzun süre tartışılmıştır . 1953'de Adams ve van der Eecken bunların sadece organize pıhtı formasyonları olduğunu ileri sürmüş, ancak daha sonra yapılan bir dizi post-mortem çalışmada aterosklerozdan farklı olarak küçük arterlerin duvarında (muhtemelen) hipertansiyona bağlı "lipohiyalin dejenerasyon" ve/veya "fibrinoid nekroz" sonucu defektler ve incelmeler meydana geldiği, bunların zayıf noktalarından yırtıldıkları, bazı komşu damarlarda ise fibrin kümelenmeleri sonucu tıkanmalar görüldüğü oldukça inandırıcı delillerle ortaya konmuştur. Sorun hala tam bir netliğe kavuşmamış olmakla birlikte, bugün artık bazal ganglia, serebellum ve beyin sapındaki küçük perforan arterlerin duvarlarında, uzun süren hipertansiyon sonucu çeşitli şekillerde dejenerasyon ortaya çıktığı ve bunların yırtılarak kanayabildikleri kabul edilmektedir. Primer intraserebral kanamanın en sık görüldüğü lokalizasyon putaminokapsüler bölgedir. Bunu derin hemisferik ak madde, talamus, serebellum ve pons izler (24) **(Tablo 2).**

Tablo 2. Primer İntraserebral Kanamada Lokalizasyon	
Lokalizasyon	(%)
Putamino-kapsüler	%30
Ak madde (lober)	%30
Talamus	%15
Serebellum	%10
Geniş bazal ganglia	% 5
N. caudatus	%5
Beyinsapı	%5

KAYNAK: ***Warlow, C. P., Van Gijn, J., Dennis, M. S., Wardlaw, J. M., Bamford, J. M., Hankey, G. J. & Rothwell, P. (2011). Stroke: practical management. John Wiley & Sons.***

Hastaların büyük çoğunluğunda orta-ileri derecede bir arteryel hipertansiyon vardır, ancak kanama ile hipertansiyon derecesi arasında her zaman anlamlı bir korelasyon bulunmaz. Yaş ortalaması, tıkayıcı serebro-vasküler hastalıklara oranla biraz daha düşüktür. Cins tercihi söz konusu değildir. Özel olarak intraserebral kanamadaki risk faktörleri konusunda yeterli, güvenilir epidemiyolojik çalışmalar olmasa da, tedavi edilmemiş kronik hipertansiyon, ileri yaş, sigara, yüksek miktarda alkol tüketimi ve düşük kolesterol düzeyinin (160 mg/dl'nin altında) PİK için risk faktörü oldukları kabul edilmektedir. PİK' in görülme sıklığı ırklara göre de farklılıklar gösterir. Siyahlarda beyazlara göre daha sık görülmekle birlikte, en sık Japonlar'da görülmektedir.

2.1.3. Klinik Tablo

Klinik tabloyu belirleyen, kanamanın lokalizasyonu ve şiddetidir. Etyolojisi ne olursa olsun sonuç olarak, arteryel kan aniden sinir sistemi parenkimi içine belirli bir basınçla açılmaktadır. Kanama, genellikle tek bir epizod halindedir. Aynı bölgede tekrarlayan kanama nadirdir. Ancak kanamanın büyüdüğü seri BT incelemeleri ile artık bilinmektedir. Brott ve arkadaşları seri BT incelemeleri ile PİK hastalarının yaklaşık % 40'ında ilk 24 saatte kanamanın büyüdüğünü göstermişlerdir (25).

Klasik kitaplarda tanımlanan tipik bir intraserebral kanamada yaklaşık 50-70 yaş arasında genellikle iyi beslenmiş kırmızı yüzlü hasta o sıradaki şikayetini ifade etmeye fırsat bulamadan yere yıkılır ve çeşitli derecelerde bilinç bozukluğu tablosu (somnolans, stupor, koma) içine girer. Hastanın sağ ya da sol vücut yarısı felçlidir. "Felçli taraftaki yanak her nefes verişte pipo içiyormuş gibi şişer". Birçok vakada baş ve gözler kanayan hemisfere doğru dönmüştür. "Hasta kanayan hemisfere bakar-Vulpian Belirtisi".

Böyle bir durumda yapılacak ilk şey, elden geldiği kadar solunumu ve kardiyovasküler sistemi kontrol altına alıp hastanın kranial bilgisayarlı tomografisini (BT) çekmektir. Ne kadar tipik olursa olsun, klinik tabloyu değerlendirerek, inmenin kanamaya mı, tıkanmaya mı bağlı olduğunu saptamak çoğu zaman olanaksızdır. BT'de parenkim içinde hiperdens görünümdeki taze hematomu tanımak son derece kolaydır. Manyetik rezonans (MR) görüntülemede, kana duyarlı (T2* GRE, gradient echo) sekansları kullanarak taze kanamayı erken dönemde belirlemek mümkün olabilir. Ancak genel durumu ve bilinci bozuk hastalarda MR görüntüleme yapmada güçlükler ortaya çıkabilir. MR'ın üstün tarafı, hematomun içinde yada yakınında, kanamaya neden olabilecek anevrizma, AVM, kavernom vb. vasküler anomalileri görme olanağı vermesidir. Kronik dönemde kanamaya bağlı hematom kavitesinin çeperinde, hemoglobin yıkım ürünlerinden "hemosiderin" e ait siyah bir bant görülebilir (hemosiderin halkası).

Hastaların yaklaşık % 40'ında kanama ventrikül sistemine açılır (26). Kanamanın ventrikül sistemine açılması (çok masif şekilde olmadığı sürece), klinik tabloyu ağırlaştıran bir faktör değildir. Kanın subaraknoidal mesafeye geçmesiyle ortaya çıkması beklenen ense sertliği ve menengial irritasyon bulguları, ancak hasta belli bir uyanıklık durumuna sahipse saptanabilir. Koma derinleşince bu bulgular genellikle kaybolur. Masif kanamalarda solunum giderek düzensizleşir, hasta deserebre olur ve komanın derinliği artar. Hastaların birçoğu üst beyinsapı sıkışması ile sonlanan tentoryal herniasyon tablosu içinde kaybedilir.

Özellikle bilgisayarlı tomografinin pratik uygulamaya girmesiyle, daha önce trombo-embolik kabul edilen, görece daha hafif seyreden inmelerden bazılarında, masif kitle etkisi yapmayan intraserebral kanamaların söz konusu olduğu anlaşılmıştır. Bunlarda klinik tablo daha hafif ve görece yavaş seyrettiği için kanamanın lokalizasyonuna göre ortaya çıkan belirtileri adım adım izlemek mümkündür.

***Putamino-kapsüler kanamalar*:** Masif kanamalarda, yukarda belirttiğimiz gibi hasta, karşı vücut yarısında ortaya çıkan akut hemipleji tablosu ile yere yıkılır ve hızla komaya girer. Baş ve gözler kanamanın bulunduğu tarafa dönmüştür. Daha sınırlı kanamalarda ise, önce genellikle baş ağrısı ya da benzeri bir his ve onu dakikalar (bazen ½ -1 saat) içinde izleyen bir hemiparezi söz konusudur. Bazı hastalarda hemiballismus gibi istemsiz hareketler tabloya eşlik edebilir. BT'nin yaygın kullanımıyla kanamanın fazla büyük olmadığı birçok hastada

klinik tablonun, başağrısı bile olmadan, sadece bir hemipareziden ibaret kalabildiği anlaşılmıştır. Bunların büyük bölümü hafif sekellerle normal yaşamlarına dönerler (27).

Talamik kanama: Kanamanın şiddetine ve boyutlarına göre değişen oranda bir "capsula interna" basısı söz konusu olacağı için, klinik tablonun ana unsuru yine hemiparezi-hemiplejidir. Duyu kusuru ve genellikle derin ağrı ve yanma şeklinde ifade edilen subjektif şikâyetler (talamik ağrı) çoğu zaman vardır.

Bunların yanında, özellikle arkaya-dışa doğru uzanan kanamalarda hemianopsi, subtalamik bölgeye uzanan kanamalarda da çeşitli oküler belirtiler görülür (vertikal ve lateral konjuge bakış felci, aşağı forse deviasyon, anizokori ve ışık refleksi kaybı, "skew deviation" v.b.) (28). Aşağı deviasyon en sık rastlanan bakış anomalisidir. Burada da kanama şiddetli ve büyükse hasta hızla komaya girer ve çoğu zaman herniasyon tablosu ile kaybedilir, sınırlı ise çeşitli derecede nörolojik sekellerle yaşamını sürdürür. Motor defisiti hafif olduğu halde talamik ağrı nedeniyle sürekli ilaç almak zorunda kalan hastalar az değildir.

Pontin Kanama: Tipik bir masif pons kanamasında hasta dakikalar içinde deserebre olur ve komaya girer. Göz küreleri genellikle fikse, pupillalar miyotiktir (1 mm) ve ışık cevabı vardır. Okülo-sefalik ve okülo–vestibüler refleksler azalmış ya da kaybolmuştur. Bu ağır tabloya çeşitli derecelerde solunum bozuklukları eşlik eder ve hasta genellikle saatler içinde kaybedilir.

Özellikle tegmentuma sınırlı kalan (10 mm'den küçük) kanamalarda ise klinik tablo daha hafif seyreder . Bilinç daha açık, solunum daha düzenlidir. Kanamanın boyutlarına göre değişen oranda çapraz beyin sapı sendromları ve göz küresi hareketlerinde bozukluklar dikkati çeker. Gözler genellikle lezyonun karşı tarafına dönüktür. İyi bir bakım, sıvı-elektrolit dengesinin korunması ve gereğinde solunum desteği ile bu tür hastaların birçoğu bazı sekellerle aktif yaşamlarına dönebilirler.

Serebellar kanama: Öteki lokalizasyonlara göre klinik tablo genellikle yavaş gelişir. İlk şikâyetler, tekrarlayan kusmalar, başağrısı, baş dönmesi ve denge bozukluğudur. Hafif olgularda serebellar infarktlarla, hatta periferik vestibüler sendromlarla karışabilir. Vertigo, bulantı, kusma gibi nonspesifik şikâyet ve bulgulara, başağrısı, kranyal sinir tutulmaları, konjuge bakış felçleri ve ataksi gibi nörolojik bulguların eklenmesi kanamayı akla getirmelidir. Burada da kranyal BT tanıyı kesinleştirir.

Hemisferik serebellar kanamalarda gözler kanayan tarafın tersine deviye olabilir. Aynı tarafta hafif 6. ve 7. sinir zaafı, blefarospazm, "skew deviation" , "ocular bobbing", ışığa yanıtlı miyotik pupilla görülebilir. Erken dönemde nistagmus ve öteki serebellar bulgular silik kalabilir. Arka kafa çukurunun ekspansiyon kapasitesinin sınırlı olması nedeniyle hematom ve ödeme bağlı kafa içi basınç artması hızla gelişebilir. Bu yüzden serebellar kanamalarda hastanın bilinç durumu yakından izlenmeli ve sık BT kontrolleri yapılmalıdır.

Hemisferik kanama (lober) : Lober kanamalar en sık oksipital lobda görülür. Bunu temporal, frontal ve parietal lob izler. Klinik tabloyu lokalizasyon belirler. Oksipital kanamalarda göz çevresinde ağrı ve hemianopsi, temporal kanamalarda görme alanında kadran defekti ve afazi (sol hemisfer), frontal kanamalarda hemiparezi, parietal kanamalarda hemihipoestezi sık rastlanan bulgulardır. Kortekse kadar uzanan hematomlarda fokal epileptik nöbetler görülebilir. Frontal hematomlarda genellikle baş ve gözler lezyon tarafına dönmüştür ve refleks göz hareketleri bozulmamıştır. Hipertansif primer intraserebral kanamalarda hemisferik ak madde lokalizasyonuna (lober) oldukça sık rastlandığı genel olarak kabul edilmekle birlikte, hipertansiyonun eşlik etmediği intraserebral kanamalar en sık lober lokalizasyondakilerdir (Yaklaşık % 60). Yine otopsi serilerinde, primer intraserebral kanama tanısıyla izlenen ve kaybedilen hastalar arasında amiloid anjiyopati, kriptik AVM, metastatik tümör v.b. sekonder kanama nedenlerine, en sık lober kanamalarda rastlanır.

Subaraknoid Kanama: SAK'ın en sık ve klasik prezentasyonu sıklıkla "hayatında yaşadığı en şiddetli başağrısı" olarak tanımlanan ani başlangıçlı şiddetli başağrısıdır. Başağrısı akut, hızla pik yapan, hastayı uykudan uyandıran ve tedaviye rağmen günlerce devam eden tarzdadır. Genellikle holokranyaldir, bazen tek bir tarafa veya oksipital bölgeye lokalize olabilir. SAK hastalarında intrakranyal basıncın ani artışı nedeniyle duyular genellikle değişkenlik gösterir. Hastaların %33'ünde bilinç geçici olarak kaybedilebilir ve hastaların %20'si başvuru sırasında komatöz olabilmektedir (29). Nöbetler SAK hastalarının %20'sinde meydana gelebilmektedir (30) . Nöbetler sıklıkla MCA anevrizmalarında, PCOM anevrizmalarında, intraserebral hematomlarda ve hipertansiyonda meydana gelmektedir (29). Bazen boyun ağrısı, kranyal semptomlara ağır basabilmektedir (29).

Akut başlangıçlı şiddetli baş ağrısı ile başvuran ve nörolojik olarak normal olan hastalar arasında yaklaşık %12'sinde SAK tespit edilmektedir (31, 32, 33). SAK hastalarının %50'ye yakını yalnızca hafif semptomlarla başvurmaktadır. Bu hastaların tanımlanmasında anamnezde aşağıdaki noktalar dikkatlice değerlendirilmelidir (29):

- Ağrının başlangıcı: ani başlangıç / egzersiz esnasında
- Şiddeti
- Kalitesi: farklı / benzersiz
- İlişkili semptomlar: bulantı, kusma, nöbet, diplopi
- Başağrısı için alternatif sebepler
- Alkol, kokain, sigara kullanımı, hipertansiyon açısından sorgulama
- SAK geçmişi, aile hikayesi

SAK hastalarının pek çoğunda mide bulantısı veya kusma ile birlikte hafif başağrısı hikayesi bulunmaktadır, bu da krizden önce gelişen küçük bir kanamayı düşündürür. Bu durum "uyarı sızıntısı veya nöbetçi hemoraji" olarak adlandırılır. Nöbetçi hemorajinin, SAK hastalarının %40-50'sinde oluştuğu rapor edilmektedir ve genellikle SAK'tan 2-8 hafta önce gelişir (34, 35). Beyin BT tarama nöbetçi hemorajinin tanısında ve dışlanmasında genellikle çok güvenilir bir yöntem değildir.

Hastaların duyuları algılama düzeyi, fokal motor defisit varlığı ve eğer varsa kranial sinir felci muayenede kayıt altına alınmalıdır. Meningismus veya ense sertliği SAK sonrası meninks irritasyonuna bağlı olarak hastaların %50'sinde tespit edilebilmektedir. Bu durum SAK sonrası 6-24 saat içerisinde kendini gösterebilir (29). Hastalar cerrahi yaklaşım öncesinde SAK'ın sistemik etkileri açısından da detaylı bir şekilde muayene edilmelidir. Fundus muayenesinde papilödem, subhyaloid, retinal veya preretinal hemoraji hastaların %20-40'ında görülebilir (36). SAK'ta oküler hemoraji subhyaloid, intraretinal veya vitröz tipte olabilmektedir. Subhyaloid hemorajiler alttaki retinal vasküler yapıları belirsizleştiren, optik diske yakın kesimde parlak kırmızı kan şeklinde görülmektedir (29).

SAK hastalarındaki belirli klinik özellikler, anevrizmanın spesifik lokalizasyonunu öngörebilmektedir. Görsel semptomlar ACOM, internal karotit arterin oftalmik ve süperior hipofizyal segmentleri, PCOM'daki dev anevrizmalar ve anterior koroidal arterdeki anevrizmalar nedeniyle oluşabilmektedir. Posterior komünikan arterdeki anevrizmalar pupiller tutulumlu üçüncü kranyal sinir felcine neden olur (29).

Çok sayıda kranyal sinir felcinin görülmesi, kavernöz tipte bir karotis anevrizmasını düşündürür. Bunlar akut retro-orbital ağrı, görme keskinliğinde azalma, 3. 4. ve 6. Kranyal sinirlerde proptoz ve paraziler şeklinde ortaya çıkabilir. Rüptüre olmuş bir kavernöz karotis anevrizması SAK ile sonuçlanmaz ancak karotis kavernöz fistülüne yol açar (29).

Hipotalamik disfonsiyon ve diabetes insipidus, anterior komünikan arter anevrizması olan hastalarda daha sıktır. Baziler bifürkasyon anevrizmaları üçüncü kranyal sinir felci, kiazmal kompresyon veya Weber sendromu ile karşımıza çıkabilmektedir (29).

Prognoz

Primer intraserebral kanamada (PİK) ilk 30 günlük mortalite % 30 – 50 arasındadır. Olguların yaklaşık yarısı ilk 2 günde ölmektedir. PİK geçiren olguların sadece % 20' si 6 ay sonra bağımsız yaşayabilmektedir**. Tablo 3**'de intraserebral kanamada prognozu kötü etkileyen faktörler sıralanmıştır (37).

Tablo 3. İntraserebral kanamada prognozu kötü etkileyen faktörler

Hipertansif, kardiyolojik sorunları olan yaşlı hastalar
Uygunsuz ADH gelişimi
Hipertermi (>37.5) ve lökositoz (>15.000)
Yüksek osmolarite
250 mg'ın üstü fibrinojen
TCD'de erken ve şiddetli vasospazm saptanması
>180 mg/dl glukoz
Serebral vasküler anomali
Glaskow koma skalasının 11'den az olması
Alkolizm öyküsü
İntraventriküler geçişli hematom
>15 cm^3 hemisferik, >1 cm^3 beyin sapı ve >5cm^3 serebellum hematomları
Obstrüktif hidrosefali varlığı
Orta hat şifti
Subaraknoid geçiş
Şiddetli bulantı ve kusma

KAYNAK: Balkan, S. (2002) Serebrovasküler Hastalıklar. Ankara, Güneş Kitabevi Yayınları, 28-49

Primer intraserebral kanamada 30 günlük mortaliteyi belirleyen en önemli faktörler bilinç durumu (Glasgow koma skalası: GKS<8 altında) ve hematomun hacmidir. Supratentoryal kanamalarda hematomun hacmi 60 ml' nin, serebellar kanamalarda 30 ml' nin üstünde ise prognozun kötüye gideceği söylenebilir. Ayrıca hidrosefali de 30 günlük mortalite için bağımsız risk faktörüdür. Ventriküle açılma durumunda ise, ventrikül içindeki hematom hacmi 20 ml'yi geçiyorsa, yine prognoz kötü demektir. Yaşın 80'in üzerinde olması, infratentoryal yerleşim ve orta çizgi yapılarında itilme de prognozu olumsuz etkileyen diğer faktörlerdir.

Anevrizmal SAK (subaraknoid kanama) mortalitesi çok yüksektir. Bu hastaların yaklaşık %25'i kanamanın ilk 24 saati içinde kaybedilirler. Bu konudaki birikimler gösteriyor ki, hızla bilinci kapanıp komaya giren bu hasta grubu en hızlı şekilde hastaneye yetiştirilse bile, ölümün bir süre geciktirilmesi dışında, sonuç değişmemektedir. Geriye kalanların yaklaşık %35'i ise yeniden kanama, geç serebral iskemi v.b. nedenlerle ilk kanamadan sonraki 3 ay içinde kaybedilmektedir.

Öte yandan, ilk kanamayı iyi durumda atlatan, ancak anevrizmaları kapatılmayan hastaların, her yıl yaklaşık %3'ü yeniden kanamakta ve bunların büyük bir kısmı kaybedilmektedir.

SAK'da prognozu belirleyen başlıca faktörler, hastanın bilinç durumu ve subaraknoid aralıktaki kan miktarıdır. İleri yaş ve anevrizmanın vertebro-baziler sistemde yer alması da, prognozu olumsuz yönde etkileyen faktörlerdir.

2.1.4. Tanı ve Ayırıcı Tanı

Tanı için ayrıntılı nörolojik muayene gereklidir, serebral Bilgisayarlı Tomografi ve Manyetik Rezonans görüntüleme değerlidir. Gereğinde diğer tanı yöntemleri olarak serebral Anjiyografi, EEG ve Transkraniyal Doppler Ultrason kullanılabilir (10).

İntraserebral hemorajili hastalarda nörolojik muayene sonrası tanıyı desteklemek, tedavi ve takibi düzenlemek amacı ile temel olarak kullanılan görüntüleme yöntemi Bilgisayarlı Tomografi'dir. İskemik inme ile ayırıcı tanının yapılması Bilgisayarlı Tomografi'de hiperdens görünüm izlenmesi ile sağlanır. Bilgisayarlı Tomografi'de hematomun hacmi ve yerleşimi, kitle etkisinin varlığı, varsa yaygınlığı, ventriküler dolaşıma etkisi, hidrosefali görünümü, herniasyon ve intraventriküler açılım saptanabilir (10).

Bilgisayarlı tomografi ile 1 cm ve daha büyük çaplı anevrizma, arteriyo-venöz malformasyon ve tümör tesbit edilebilir. Ayrıca hem iskemik, hem hemorajik inmeli hastaların klinik değişimlerinin takibinde, Bilgisayarlı Tomografi çekimi tekrarlanmalıdır. Manyetik Rezonans Görüntüleme ve Manyetik Rezonans Anjiyografi, vasküler anomalileri göstermede yararlı yöntemlerdir (38).

Manyetik Rezonans Görüntüleme, küçük anevrizma ve vasküler malformasyonları gözden kaçırabilmesine rağmen, kavernöz hemanjiomu saptamada Bilgisayarlı Tomografi ve

Anjiyografiye göre üstündür. Ayrıca hemosiderin depositlerini gösterdiği için subklinik kanamaları saptayabilir (38).

Bilgisayarlı Tomografide Arteriyo-venöz malformasyon veya anevrizma düşündüren bulguların mevcudiyetinde, hastalara cerrahi öncesi Kateterli Serebral Anjiografi (DSA-Digital Substraction Angiography) uygulanmalıdır. Manyetik Rezonans Anjiyografiden kesin sonuç alınamayan olgularda da Kateterli Anjiyografi yapılmalıdır (39).

Ayırıcı tanıda iskemik inme düşünülmelidir. Nörolojik muayene bulguları benzer olsa da intraserebral kanamaların daha akut gelişmesi, başlangıcında ve beraberinde çoğu zaman baş ağrısı, bulantı ve kusmanın eşlik etmesi yol göstericidir. Tanı Bilgisayarlı Beyin Tomografisi ile desteklenir. Yine ayırıcı tanıda Tablo 1'de de bahsedilen intraserebral kanama yapabilecek diğer anatomik, damarsal, hemostatik, tümöral nedenler de dışlanmalıdır.

2.1.5. Tedavi

İntraserebral hematomlu hastalarda sıklıkla vital bulgularda bozukluk, kardiak ve solunum ritminde bozukluk ve nörolojik defisit vardır. Acil yapılması gerekenler:

1- Uygun oksijenizasyonun sağlanması
2- Kesin tanı için bilgisayarlı tomografi çekilmesi
3- Pıhtılaşma testlerinin yapılmasıdır.

Hematomun lokalizasyonu, boyutu, hastanın yaşı ve klinik durumuna göre medikal veya cerrahi tedaviye karar verilir. İntraserebral kanamaların cerrahi tedavisi tartışmalıdır.

Medikal Tedavide:

- Arteriyel hipertansiyon kontrol edilmelidir. Sistolik 160- 170 mmHg, diastolik 95-100 mmHg üzerindeki değerler düşürülmelidir. Kan basıncının fazla düşürülmesi serebral perfüzyon basıncın azalmasına neden olur.
- İntrakranial basınç düşürülmelidir.
- Nöbetlerin önlenmesi için gerekli tedavi başlatılmalıdır.
- Sıvı elektrolit dengesi korunmalıdır.
- Kanama diatezi varsa kontrol altına alınmalıdır (5-8).

Cerrahi tedavi endikasyonları:

- Görüntülemede (BT) belirgin kitle etkisi, ödem veya orta hat şifti olan lezyonlar
- Medikal tedaviye rağmen inatçı yüksek ICP'ı olanlar
- Yerleşim yerine bakılmaksızın hızla kötüleşme tablosu olanlar
- Yerleşim yerine göre riskli hastalar
- Genç hastalar (yaş<50)

GKS 3- 5 arasında olanlara cerrahi tedaviye gerek yoktur. Çünkü derin komatöz hastalarda ağır beyin harabiyeti olup hematomun boşaltılması herhangi bir yarar sağlamaz. GKS 13- 15 arasında olanlara da cerrahi tedavi gerekmeyebilir. Nedeni ise hematomun küçük olmasıdır.

Eğer cerrahi girişim yapılacaksa olaydan sonraki en kısa zaman içinde yapılması gerekmektedir. Cerrahi girişimde mikrocerrahi yöntemler uygulanır. Bazı hastalarda direkt olarak hematoma müdahale yerine ya da hematomun boşaltılmasını takiben ventrikülostomi yapılarak BOS drenajı sağlanır. Bu yolla KİBAS kontrol edilir ve gerekirse bir transducer yardımıyla sürekli kafa içi basıncı izlenebilir. Her hastanın hipertansiyonunun medikal kontrolü sağlanır. Antikonvülzif tedavi ve gereken hastalara koagülasyon tedavisi eklenir (7, 8).

2.2. Neurogranin

Neurogranin (Ng) primer olarak özellikle dendritsel uzantılarda beyinde salgılanan ve protein kinaz C sinyalizasyon yolağına katılan calmodulin bağlı bir proteindir. Neurogranin calmodulin kullanılabilirliğini düzenleyen ana postsinaptik proteindir ve kalsiyum yokluğunda calmoduline bağlanır. Protein kinaz C ile fosforilasyonu bağlanma kabiliyetini azaltır. Neurogranin gen ekspresyonu tiroid hormonları ile kontrol edilmektedir (40).

Çeşitli sinaptik plastisite formlarındaki sinyal yolakları genellikle hücre içi kalsiyum (Ca21) konsantrasyonlarının genliği ve sıklığındaki lokal değişiklikler ile başlatılır ve her yerde bol miktarda bulunan kalsiyum-bağlayıcı protein kalmodulin (CaM) tarafından iletilir. Sinyalleme merkezi olarak görev yapan CaM, Ca21 sinyallerini, protein kinazlar ve fosfatazlar, adenilat siklazlar (AC) veya nitrik oksit (NO) sentaz olarak, çeşitli efektörlere

dağıtır. Ca21 / CaM'den türetilen sinyalleme yapısını ve karmaşıklığını etkileyen birkaç faktör vardır, bunlardan en önemlileri Ca21 kaynağının kesin lokalizasyonu ile CaM ve efektörlerinin lokal olarak ulaşılabilirliğidir. İlgili diğer faktörler arasında, Ca21 / CaM için efektörlerin göreceli afinitesi, sitoplazmada Ca21 temizleme mekanizmalarının etkinliği ve sinyal olaylarını uzay ve zamanla sınırlayan Parvalbumin gibi Ca21 sekestrasyon proteinlerinin varlığı bulunur. Her ne kadar CaM'ın Ca21 sinyalizasyonuna aracılık etmek için yeterli miktarlarda olduğuna inanılsa da, gerçek şu ki çok sayıda efektörün toplam CaM yakalama kapasitesi tipik olarak hücre içi konsantrasyonunu ikiye katlar, böylece CaM mevcudiyetinin hücre içi kalsiyum sinyalizasyonu için sınırlayıcı bir faktör oluşturma olasılığını arttırır (41, 42).

CaM'ı Ca21 içermeyen (apo-CaM) veya Ca21'e bağlı (Ca21 / CaM) formlarında tutan proteinlerin varlığı iyi belgelenmiştir (43, 44). Bu proteinler, CaM efektörleri olarak bilinen bir aktiviteye sahip değildir ve bunların rolü, serbest CaM'nin mevcudiyetini kontrol etmek ve muhtemelen aşırı hücre içi Ca21 durumlarında hücresel hasarı sınırlamaktır.

Beyinde yüksek oranda eksprese edilen bu tarz iki protein vardır, bunlar, somatodendritik bölmede bulunan ve dendritik uzantılarda yoğunlaşan Neurogranin (Ng) ve aksonlar ile büyüme konilerinde lokalize olan GAP-43'tür (B50, nöromodulin). Tanımlanmalarından bu yana bu proteinlerin her ikisinin de sinaptik plastisite ile ilişkili olduğu bilinmektedir (43-46).

2.2.1. Ekspresyon

Ng başlangıçta sığır beyninde perklorik aside çözünen ve protein kinaz C (PKC) substratı (p17) olarak tanımlanmış (47) ve cDNA'sı sıçan beyni cDNA kütüphane taraması vasıtasıyla kısa süre sonra klonlanmıştır (48). Bölgesel dağılım çalışmaları, Ng'nin serebral korteks, hipokampus, amigdala ve kaudat-putamen gibi birçok telensefalik alanda bol miktarda bulunan bir protein olduğunu göstermiş, ancak talamus, serebellum, beyin sapı ve omurilikte hemen hemen hiç tespit edilememiştir (49).

Ng ekspresyonu nöronlarla sınırlıdır ve glial hücrelerde yoktur. Bununla birlikte, genellikle bir nöron spesifik protein olarak kabul edilmesine rağmen, Ng akciğer, dalak ve kemik iliğinde (Human Protein Atlas) düşük seviyelerde eksprese edilir. Ng ekspresyonu trombositlerde (50) yüksek düzeyde, B lenfositte (51) orta düzeyde bulunmuştur. Neokorteks ve hipokampüste, Ng sadece ana uyarıcı nöronlar tarafından eksprese edilir (52, 53).

Başlangıçta Ng içermediğine inanılan serebellumda, bu protein GABAerjik Golgi hücrelerinin (54, 55) bir alt kümesinde bulunur ve ayrıca gelişim sırasında Purkinje nöronlarının bir alt popülasyonunda (E15-P20) geçici olarak eksprese edilir (56). Daha yakın bir zamanda Ng, fare olfaktör bulbusundaki CaM kinaz IV'ü (CaMKIV) eksprese eden, ancak kalsiyum bağlayıcı protein calretininini eksprese etmeyen sürekli yenilenen bir hücre tipi olan granül hücre inhibitör internöronlarında tespit edilmiştir (57). Spesifik antikorlar kullanılarak yapılan çalışmalarda, Ng'nin nöronal soma ve dendritlerde (49, 58) yerleştiği ve aksonlarda çok nadiren gözlendiği tespit edilmiştir (58, 59).

2.2.2. Biyokimyasal Özellikler

Ng, dizilimi memeli türleri arasında yüksek oranda korunan (% 196 homoloji) asidik (pH 5.6), 78 amino asitli bir polipeptididir (60, 61). Sodyum dodesil sülfat poliakrilamid jel elektroforezi (SDS-PAGE) üzerinde, Ng monomerleri, tahmin edilen 7.5 kDa kütlesinden uzakta, 15-19 kDa'lık bir görünür kütle ile göç eder. Ng, ısıya ve aside dayanıklı bir proteindir.

2.2.3. Mekanizma ve Fonksiyon

Ng düzeyleri ve bilişsel işlev arasında açık bir ilişki vardır. Örneğin, yaşlanma ve hipotiroidizm bilişsel eksikliklerle ve aynı zamanda piramidal nöronlarda azalmış Ng düzeyleriyle ilişkili durumlardır (62, 63). Ng eksikliği olan fareler normal şekilde büyür ve görünüşte normal fenotipleri gösterir (64, 65). Bununla birlikte, görsel-uzamsal öğrenmede ciddi açıklar ve stres ve kaygıya karşı belirgin bir eğilim göstermektedirler. Morris'in testinde, Ng - / - farelerin, su altındaki platforma ulaşmak için arama kriterini belirleyemediği ve net oryantasyon belirtileri göstermeden yüzdüğü gösterilmiştir (66).

Sinaptik plastisitede Ng rolünün, dendritik uzantılarda CaM bağlama ve sekestre etme kabiliyetine bağlı olduğu açıkça gösterilmiştir. Diğer taraftan, serbest Ca21 / CaM postsinaptik seviyelerinin LTP'nin indüksiyonu sırasında sınırlayıcı bir faktör olduğu gösterilmiştir (42). Bu nedenle, Ng'nin CaM'nin yerel mevcudiyetini düzenleyerek ve postsinaptik Ca21 / CaM'ye bağımlı sinyalizasyonun spatiotemporal yapılarını kontrol ederek sinaptik aktarımı etkilediği ifade edilmiştir (67).

2.2.4. İlişkili Patolojiler

Ng birkaç patolojiyle ilişkilendirilmiştir. Örneğin, Ng ekspresyonunun antisens nükleotitler tarafından inhibe edilmesinin, opioid toleransını zayıflattığını ve farelerde (68)

akut opioid bağımlılığını bozduğunu gösteren sonuçlara dayanarak Ng ilaç bağımlılığı ile ilişkilendirilmiştir. Ancak, Ng'nin hastalıklarla ilişkisine dair daha güçlü kanıtlar genetik çalışmalardan elde edilmektedir. Ng, hastaları değişken derecelerde zeka geriliği sergileyen 11. kromozom uzun kolunda delesyonun yol açtığı bir hastalık olan Jacobsen sendromundaki bilişsel işlevdeki azalmalar ile ilişkilendirilmiştir (69). Daha yakın zamanlarda, Ng'yi şizofreni ile ilişkilendiren kanıtlar birikmiştir (70).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Dizaynı

Çalışmada, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Tıp Kliniği'ne 25.12.2018 – 25.06.2019 tarihleri arasında başvuran, akut spontan intrakranial hemoraji tanısı alan ve çalışma için kendisinden veya yakınından gönüllü onamı alınan tüm hastalar incelendi.

Çalışmamız, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun, 03.04.2018 tarihli toplantısında, alınan 865 sayılı karara göre, etik açıdan uygun bulunmuştur. (Bkz: Ekler: Ek1)

3.2. Vaka Seçimi

Çalışmada gönüllü onayı veren 18 yaş üstündeki hastalar incelendi. Kontrol grubu olarak acil servis yeşil alana başvuran ve herhangi bir sebepten kan tetkiki istenen, çalışma için gönüllü onayı veren ve sağlıklı olduğu tespit edilmiş bireyler alındı.

Hasta Dahil Edilme Kriterleri:

1) Akut Spontan İntrakranial Hemoraji tanısı alan hastalar
2) Hastanın 18 yaş ve üstü olması
3) Çalışmaya katılma konusunda kendisinden ya da hastanın bilinci kapalı ise yakınından yazılı ve sözlü onamı alınan hastalar

Hasta Dahil Edilmeme Kriterleri:

1) 18 yaş altındaki hastalar
2) Şizofreni vb. nöropsikiyatrik hastalığı olan hastalar
3) Demans, Alzheimer vb. kronik kognitif hastalığı olan hastalar
4) Menenjit, ensefalit vb. santral sinir sistemi enfeksiyonu olan hastalar
5) Son 3 ay içinde kafa travması olan hastalar
6) Son 3 ay içinde iskemik serebrovasküler hastalık öyküsü olanlar
7) Gebeler
8) Santral sinir sisteminde yer kaplayan lezyonu bulunan hastalar
9) Antidepresan, antipsikotik vb. primer olarak santral sinir sistemi üzerine etkili ilaç kullanan hastalar

Kontrol Grubu Dahil Edilme Kriterleri:

1) Herhangibi bir akut sağlık sorunu saptanmayan hastalar
2) Hastanın 18 yaş ve üstü olması
3) Çalışmaya katılma konusunda kendisinden yazılı ve sözlü onamı alınan hastalar

Kontrol Grubu Dahil Edilmeme Kriterleri:

1) 18 yaş altı hastalar
2) Gebeler
3) Kronik hastalık öyküsü olanlar
4) Kronik ilaç/madde kullanım öyküsü olanlar
5) Geçirilmiş nörolojik hastalık öyküsü olanlar
6) Geçirilmiş psikiyatrik hastalık öyküsü olanlar
7) Son 3 ay içinde kafa travması öyküsü olanlar
8) Beyin / omurilik cerrahisi geçirmiş olanlar

3.3. Veri Toplanması

Hastaların dosya numarası, tarih, şikayetlerin neler olduğu, ne zaman başladığı, yaş, cinsiyet, bilinen komorbid hastalıkları, tansiyon, nabız, parmak ucu oksijen saturasyonu, ateş, parmak ucu kan şekeri değeri, bilinç durumları, glasgow koması skalası (GKS) değeri, çekilen beyin bilgisayarlı tomografi bulguları ve acil serviste verilen tedavi kayıt altına alındı ve bu forma daha sonra ölçülen serum neurogranin seviyeleri ilave edildi.

Kontrol grubundaki katılımcıların ise tamamının GKS si 15 idi. Vital ölçümlerden yalnızca tansiyon ölçümü yapıldı. Ayrıca katılımcıların, dosya numarası, tarih, hastaneye başvuru şikayetlerinin ne olduğu, yaş ve cinsiyet bilgileri kaydedildi.

Hastalar sedye üzerinde yatar pozisyonda iken, kontrol grubundaki vakalar ise oturur pozisyonda iken, tetkik amaçlı aldığımız kan örneğinden, laboratuar ve mikrobiyolojik analizleri sonucu arta kalan serum toplandı. Serum temini için kan örnekleri 4000/dak. devirde 15 dakika santrifüj edildi ve steril enjektör ile eppendorf tüplere nakledildi. Bu şekilde oluşabilecek olan hemolizden kaçınıldı. Ardından bu tüpler dakikalar içerisinde Merkez Biyokimya Laboratuarında bulunan -80 C derecelik buzdolabına taşındı ve muhafaza edildi.

3.4. Sonuç Ölçümü

Toplanan örnekler 'Erge medikal danışmanlık' tarafından soğuk taşıma çantasında, örneklerin analizlerinin yapılacağı laboratuara nakledildi. Burada numuneler oda ısısına getirildi. BioTek® ELx800 (Vermont, A.B.D.) ve Ciom ® CA200 (Milano, İTALYA) cihazları ile, Bt-laboratory ® (Shanghai, ÇİN) firmasına ait 96 kuyulu 'İnsan Neurogranin ELISA Kiti' kullanılarak, ELISA (Enzim- ilişkili immunosorbent assay) yöntemiyle neurogranin seviyesi çalışıldı. Hastaların sonuçları veri toplama formuna yazıldı.

Akut spontan intrakranial hemorajisi olan hastaların serum neurogranin seviyeleri birbiriyle karşılaştırıldı ve yine bu hastaların serum neurogranin örnekleriyle kontrol grubunun serum neurogranin seviyeleri birbiriyle karşılaştırıldı. Böylece serum neurogranin seviyesinin ölçümünün akut spontan intrakranial hemorajisi olan hastaların tanısında faydalı olup olamayacağı değerlendirildi.

3.5. İstatistiki Analiz

Bütün veriler bilgisayar ortamında SPSS 15.0 (SPSS, Inc., Chicago, Illinois, USA) istatistik programı kullanılarak değerlendirildi. Araştırmanın tüm verileri için öncelikle tanımlayıcı istatistikler uygulandı. Ölçümle belirlenen değişkenler için tanımlayıcı istatistikler, ortalama ve standart sapma şeklinde verilecektir. Kullanılan verilerin öncelikle normal dağılıma uygunluk testleri (Shapiro-Wilk testi) yapıldı. Sonuçlar yaş için ortanca değer olarak verilecek. P değeri 0.05 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi

4. BULGULAR

Çalışmaya hastanemiz Acil Tıp Kliniği'ne 25.12.2018 – 25.06.2019 tarihleri arasında başvuran, akut spontan intrakranial hemoraji tanısı alan 45 ve çalışma için gönüllü olan herhangi bir akut sağlık sorunu tespit edilmemiş 15 kişi dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilen hasta grubunun yaş aralıkları 20-40 arası 4 (%8.9), 40-60 arası 13 (%28.9), 60-80 arası 20 (%44.4) ve 80 yaş üzeri 8 (%17.8) idi. Spontan intrakranial hemoraji tanısı konmuş olan hastaların yaş ortalaması, 56.5±9.8 (28-89) idi. Kontrol grubunun yaş ortalaması ise 29.3±2.3 (18-49) idi ve istatiksel olarak anlamlı farklılık izlendi $p<0.05$.

Çalışma grubunda bulanan hastaların 19 (%42.3)'si kadın iken, erkek hasta sayısı 26 (%57.7) idi. Kontol grubundaki hastaların ise 8 (%53.3)'ü kadın iken, erkek hasta sayısı 7 (%46.7) idi ve her iki grup arasında cinsiyet açısından istatiksel farklılık saptanmadı $p<0.05$.

Hastaların GKS karşılaştırldığında çalışma grubunun 13.3±1.1 (4-15) iken kontrol grubun 15 idi ve istatiksel anlamlı farklılık mevcuttu. Çalışma grubunda GKS puanı 8 altında olan üç hasta vardı.

Çalışma grubunda bulunan hastaların ortalama sistolik tansiyon değeri 150.5±52 (110-245) iken, diastolik tansiyon ortalamaları 91.2±8.7 (56-143) idi, kontrol grubu hastalarının ortalama sistolik tansiyon değeri 110.5±12 (98-137) iken diastolik tansiyon ortalamaları 73.2±6.8 (65-90) idi ve istatiksel anlamlı farklılık mevcuttu $p< 0.05$. (tablo 4)

Çalışma grubuna dahil edilen hastaların serum neurogranin değeri ortalama 363.2±36.6 (121,35-1500) iken, kontrol grubunun serum neurogranin değeri ortalama 198.6±19.8 (165.27-344,60) idi ve serum neurogranin değerleri çalışma grubunda anlamlı olarak daha yüksekti $p<0.05$. (tablo 4)

Hastalar 65 yaş altı ve üstü olarak sınıflandığında 65 yaş altı hasta sayısı 20 (%44.4) 65 yaş üstü ise 25 (%55.6) idi ve serum neurogranin seviyeri açısından anlamlı faklılık izlenmedi. 65 yaş altı, 284.65±45.6 (127,78-1044.01) ve 65 yaş üstü, 315.78±73.2 (121,35-1500) $p<0.05$

Tablo 4. Hasta ve kontrol grubunun demografik, klinik ve laboratuar verileri

	ISH	Kontrol	p
Yaş	56.5±9.8	29.3±2.3	0.003^
Cinsiyet	Kadın 19(%42.3)	Kadın 8(%53.3)	0.257^^
	Erkek 26(%57.7)	Erkek 7(%46.7)	
Tansiyon	Sistolik 150.5±52	Sistolik 110.5±12	0.001^
	Diastolik 91.2±8.7	Diastolik 73.2±6.8	0.000^
GKS	13.3±1.1	15	0.001^
Serum neurogranin	363.2±36.6	198.6±19.8	0.000^

^^ ki kare test

^ independentsample t test

5. TARTIŞMA:

Çalışmamızda neurogranin proteinin serebral hemoraji vakalarına bağlı gelişen KBB bozulmaya bağlı olarak serum seviyesinde konrol grubuna göre anlamlı olarak yükselmiş olduğunu gözlemledik.

De Vos ve arkadaşları akut iskemik inme tanılı hastalarda BOS ve serum neurogranin seviyelerinde artış olduğunu göstermişlerdir (71). Yang ve arkadaşları travmatik beyin hasarını inceledikleri çalışmalarında serum neurogranin seviyesinin normal populasyona göre anlamlı ölçüde arttığını saptamışlardır (72). Peacok ve arkadaşları Glaskow koma sklasının 13-15 arasında değiştiği hafif kafa travması nedeni ile acil servise başvuran hastaları incelemişler ve bu hastaların serum neurogranin seviyesinin normal populasyona göre arttığını gözlemlemişlerdir. Araştırmacılar aynı çalışmada acil servise kafa travması ile başvurularda BT ile yapılan yapılan görüntülemede %90 patoloji saptandığını fakat geri kalan hastalarda travmaya bağlı kanama şüphesinin devam etmesi nedeni ile ayırıcı tanıyı sağlayacak ek tetkiklere ihtiyaç duyulduğunu belirtmişlerdir (73).

Neurogranin seviyesi sadece hemorajik nedenli serebral patolojilerde değil KBB bozulmasına yol açan dejeneratif hastalıklarda değişmektedir. Welligton ve arkadaşları Alzheimerlı hastalarda BOS neurogranin seviyesinde anlamlı artış olduğunu bunun meydana gelen astrosit hasrına bağlı olabileceğini belirtmişlerdir (74). Neurogranin dışında serebral hemorajilerde etkinliği gösterilmiş nöropeptidler mevcuttur. Ballabh ve arkadaşları intraventrikuler hemoraji saptanan infantlarda serum glial fibrillary acidic protein (GFAP) seviyesinin arttığını gözlemlemişlerdir (75). Herrman ve arkadaşları iskemik inmede beyin hasarına bağlı olarak serum s100b proterin seviyesinde artış gözlemlemişlerdir (76).

Neurogranin neokorteks, amygdala, caudat çekirdeği, putamen ve hipokampüste ekspresse olan postsinaptik bir proteindir ve insan beyninde kortikal alanlarda ve serebral kortekste II-IV katmanlarında bulunmaktadır (77). Piramidal nöronların apikal ve bazal yerleşimli dendritlerinde post sinaptik nöronlarda sinyal iletiminde görev almaktadır. Neurogranin, kalmoduline düşük kalsiyum seviyelerinde bağlanarak protein kinaz C için substrat görevinde yer alır ve post sinaptik nöronlarda glutamatın NMDA reseptörlerine bağlanmasıyla postsinaptik sinyal iletiminde görev alır (78). Neurogranin küçük bir protein olduğundan hasar görmüş kan beyin bariyerinden kolaylıkla geçer (79).

Serebrovaskuler hastalıklar gelişmiş ülkelerde kardiyovaskuler hastalıklar ve kanserden sonra en sık ölüm nedenidir (80). Türkiye'de intraserebral kanama nedenli ölümler % 28 civarında seyretmektedir. İlk 2 haftadaki ölüm hızı tüm inmelerde %11, tüm hemoraji olgularında %16.2 olarak bulunmuştur (81). Mortalite oranı 30 günlük takipte ortalama %40-50 gibi yüksek oranlara çıkmaktadır (82).

Çalışmamızda ISH olan hastaların yaş ortalamasının 56.5±9.8 olduğunu saptadık ve bu bulgumuz literatürler ile uyumlu idi. Albayrak ve ark Spontan İntraserebral Hematomlu 41 hastanının retrospektif incelendiği çalışmalarında hastaların yaş ortalamasını 64.7 olarak bulmuşlardır (83). Van Asch ve ark. yaptıkları bir derlemede ISH'lerin özellikle 45-54 yaş arasında, 85 yaş ve üstüne göre daha sık görüldüğünü belirtmişlerdir (84). Hastalarımızın en büyük çoğunluğu 40-60 yaş arasında olduğunu gözlemledik. İlhan ve arkadaşları 328 ISH hastasını inceledikleri çalışmalarında hastaların % 50'sinin 60-80 yaş aralığında olduğunu gözlemlemiştir (85). Eroğlu ve ark spontan hemorajisi olan 104 olguyu inceledikleri çalışmada ISH ile başvuran hastaların 55-75 yaşlar arasında bulunduğunu belirtmişlerdir (86). ISH tanısı alan hastlarımızın %56.8 i erkekti. Literatürlere göre ISH hastaların çoğunlukla erkeklerden oluştuğu belirtilmiştir (80) (84).

ISH en önemli risk faktörlerinden biri hipertansiyondur (87). Hipertansiyon hem ISH nedeni olabilmekte hemde kanamanın etkisi ile oluşan serebral iskemiye sekonder gelişebilmektedir (88). İntrakranial kanama etyolojisi gözden geçirildiğinde olguların büyük çoğunluğunda kontrol altına alınmamış hipertansiyon, amiloid anjiopati, koagülasyon bozuklukları, tümörler, vasküler patolojiler, kronik alkol ve ilaç bağımlılığı yer almaktadır. Vargas ve ark intraserebral hemoraji olgularının %72-81'inde hipertansiyon öyküsü olduğunu vurgulamıştır (89). Çalışmamızda hastaların %65'inde hipertansiyon mevcut olup literatürle uyumludur.

Hipertansiyona bağlı oluşan acil klinik durumlardan biri hipertansif ensefalopatidir. Hipertansif ensefalopati serebral vasküler otoregülasyonun yetersizliği sonucu ortaya çıkan akut organik beyin sendromu (akut ensefalopati veya deliryum) olarak tanımlanabilir. Kişiden kişiye ve aynı kişide farklı zamanlarda eşlik edebilecek morbiditelerden dolayı serebral vasküler otoregülasyon bozukluğuna yol açabilecek sınır değer değişkenlik gösterebilecektir. Klinik olarak hipertansif ensefalopati akut veya subakut gelişen letarji, konfüzyon, baş ağrıları, görme bozuklukları (körlük) ve epileptik nöbetlerle seyreder. Epileptik nöbet başvuru

şikayeti olabilir, fokal veya jeneralize olabilir (90). ISH bağlı oluşan en sık bulgulardan biri ani baş ağrısı ve kusmadır. Bu bulguların hipertansif ensefalopatide de bulunması nedeni ile iki klinik durum arasında ayrım yapılması gerekmektedir (91).

Serebral kanama şüphesi olan hastalarda ilk tercih edilen görüntüleme yöntemi BT dir (92). Literatürde ilk 72 saatte kranial BT'nin SAK için % 97 oranında duyarlı olduğu bildirilmiştir. Özellikle akut kanamalarda ilk tercih BT iken 72 saatten sonraki kanamalarda 1.5 Tesla MR' ın BT den daha üstün olduğu bildirilmiştir (93). Dünya genelinde malpraktis endişesi nedeni ile artan korkuların minör kafa travmalarındaki BT istem oranlarını artırdığını ortaya çıkmıştır (94). Yurtseven ve arkadaşları acil servise nörolojik bulgularla başvuran ve Serebro Vaskuler Hastalık şüphesi ile BT çekilen hastaların % 18 inde patoloji saptandığını belirtmişlerdir (95).

Berrington de Gonzalez ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise 2007 yılında toplam 72 milyon BT tetkiki uygulaması nedeniyle 29.000 radyasyonla ilişkili kanser gelişeceği vurgulanmıştır (96).

Bazı erken dönem ISH hastalarda BT de yeterli bulgu bulunmaması nedeni ile özellikle erken dönem kanama şüphesi olan hastalarda SVO şüphesini doğrulayabilmek için ek tetkiklerin yapılma ihtiyacı oluşmaktadır (97). SVO sonrası beyin damar ağında oluşan fizyopatolojik değişimler sonucunda kan beyin bariyerinde bozulma gözlenmektedir (98). KBB bozulma sonrası SSS de görev olan nöropeptidlerin sistemik dolaşıma geçtiği gösterilmiştir (99).

6. LİMİTASYONLAR

Çalışmamızda hasta sayısının az olması, çalışmamızın en önemli limitasyonudur.

Bir diğer limitasyon ise, hastalarımızın çoğunda kronik hipertansiyon hastalığı bulunması idi. Bu hipertansiyon durumunun serum neurogranin seviyelerini etkilemiş olabileceğine dair şüphelerimiz bulunmaktadır. Bu da ancak, hipertansif hastalar ile sağlıklı populasyonun serum neurogranin seviyelerinin karşılaştırıldığı çalışmalar ile tespit edilebilir.

Sonuç olarak, yapılacak daha geniş çalışmalar ile, acil servise nörolojik şikayetlerle başvuran ve serebrovasküler olay patoloji ayrımı yapılması gereken hastalarda tanı oranının arttırılabileceğini düşünüyoruz.

7. SONUÇ

Sonuç olarak çalışmamızın bulgularına göre, akut spontan intrakranial hemoraji tanısı konan hastalarda serum neurogranin seviyeleri, konrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek tespit edilmiştir. Bu bulgulara göre, serum neurogranin değerlerini belirlemek, spontan intrakranial hemoraji ön tanısında kullanılabilir bir biyobelirteçtir.

Güncel literatürü taradığımızda çalışmamız bu hasta grubunda serum neurogranin seviyesini araştıran ilk çalışmadır. Yapılacak yeni çalışmalar bu konuda bize yeni ufuklar açacaktır.

Kaynakça:

1. ***Ariesen, M., Claus, S. P., Rinkel, G. J. E., & Algra, A. (2003). Risk factors for intracerebral hemorrhage in the general population: a systematic review. Stroke, 34(8), 2060-2065.***

2. ***Woo, D., Sauerbeck, L. R., Kissela, B. M., Khoury, J. C., Szaflarski, J. P., Gebel, J., ... & Deka, R. (2002). Genetic and environmental risk factors for intracerebral hemorrhage. Stroke, 33(5), 1190-6.***

3. ***Brott, T. H. O. M. A. S., Thalinger, K. A. R. E. N., & Hertzberg, V. I. C. K. I. (1986). Hypertension as a risk factor for spontaneous intracerebral hemorrhage. Stroke, 17(6), 1078-1083.***

4. ***Tapia, J. F., Kase, C. S., Sawyer, R. H., & Mohr, J. P. (1983). Hypertensive putaminal hemorrhage presenting as pure motor hemiparesis. Stroke, 14(4), 505-506.***

5. ***Oğul, E. (2002).Klinik Nöroloji. Nobel-Güneş Yayınevi.***

6. ***Altınörs, N., Balkaner, K. (1997). Temel Nöroşirurji. Ankara.***

7. ***Oğul, E. (1996). Temel ve Klinik Nöroloji. Uludağ Üniversitesi Basımevi, Bursa.***

8. ***Adams, R. D., Victor, M.(1997). Spontan intacerebral Hemorrhage. Principles of Neurology.***

9. ***Wolf, P. A., Belanger, A. J., & D'Agostino, R. B. (1992). Management of risk factors. Neurologic clinics, 10(1), 177-191.***

10. ***Qureshi, A. I., Mendelow, A. D., & Hanley, D. F. (2009). Intracerebral haemorrhage. The Lancet, 373(9675), 1632-1644.***

11. ***Selman, W. R., Sunshine, J. L., Tarr, R. W., & Ratcheson, R. A. (2004). Arteriovenous malformations. Bradley WG, Daroff BR, Fenichel GM, Marsden CD (ed). Neurology in Clinical Practice. The Neurological Disorders.***

12. ***Parrillo, J. (2013). Critical care medicine: principles of diagnosis and management in the adult (4th ed.). Philadelphia: Elsevier/Saunders. p. 1154.***

13. ***Van Gijn, J. K. (2007). Subarachnoid haemorrhage. The Lancet, 369(9558), 306-318.***

14. ***Vijay, A. S. (2006). Genetic modification of cerebral arterial wall: implications for prevention and treatment of cerebral vasospasm. Neurological research, 28(7), 759-768.***

15. ***Phan, K. M. (2017). Aspirin and risk of subarachnoid hemorrhage: systematic review and meta-analysis. Stroke, 48(5), 1210-1217.***

16. ***van Gijn, J. (2003). Subarachnoid hemorrhage. In Neurological Disorders (Second Edition) (pp. 421-445).***

17. ***Adams, H. P. (2007). Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke. Circulation, 115(20), e478-e534.***

18. ***Gaist, D. V. (2000). Risk of subarachnoid haemorrhage in first degree relatives of patients with subarachnoid haemorrhage: follow up study based on national registries in Denmark. Bmj, 320(7228), 141-145.***

19. ***Schievink, W. I. (1992). Saccular intracranial aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease. Journal of the American Society of Nephrology, 3(1), 88-95.***

20. ***Schievink, W. I. (2001). Spontaneous dissection of the carotid and vertebral arteries. New England Journal of Medicine, 344(12), 898-906.***

21. ***Reis, C., Ho, W. M., Akyol, O., Chen, S., Applegate, R., & Zhang, J. (2017). Pathophysiology of Subarachnoid Hemorrhage, Early Brain Injury, and Delayed Cerebral Ischemia. In Primer on Cerebrovascular Diseases (Second Edition) (pp. 125-130).***

22. ***Tulamo, R., Frösen, J., Hernesniemi, J., & Niemelä, M. (2010). Inflammatory changes in the aneurysm wall: a review. Journal of neurointerventional surgery, 2(2), 120-130.***

23. ***Pradilla, G., Chaichana, K. L., Hoang, S., Huang, J., & Tamargo, R. J. (2010). Inflammation and cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. Neurosurgery Clinics, 21(2), 365-379.***

24. ***Warlow, C. P., Van Gijn, J., Dennis, M. S., Wardlaw, J. M., Bamford, J. M., Hankey, G. J., ... & Rothwell, P. (2011). Stroke: practical management. John Wiley & Sons.***

25. ***Sutherland, G. R., & Auer, R. N. (2006). Primary intracerebral hemorrhage. Journal of Clinical Neuroscience, 13(5), 511-517.***

26. ***Bhattathiri, P. S., Gregson, B., Prasad, K. S. M., & Mendelow, A. D. (2006). Intraventricular hemorrhage and hydrocephalus after spontaneous intracerebral hemorrhage: results from the STICH trial. In Brain Edema XIII (pp. 65-68). Springer, Vienna.***

27. ***Hier, D. B., Davis, K. R., Richardson Jr, E. P., & Mohr, J. P. (1977). Hypertensive putaminal hemorrhage. Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society, 1(2), 152-159.***

28. ***Brodsky, M. C., Donahue, S. P., Vaphiades, M., & Brandt, T. (2006). Skew deviation revisited. Survey of ophthalmology, 51(2), 105-128.***

29. ***Tandon, P. N., & Ramamurthi, R. (2012). Ramamurthi and Tandon's Textbook of Neurosurgery. Jaypee Brothers Medical Publishers.***

30. ***Stewart, W. F., Lipton, R. B., Celentano, D. D., & Reed, M. L. (1992). Prevalence of migraine headache in the United States: relation to age, income, race, and other sociodemographic factors. Jama, 267(1), 64-69.***

31. ***Landtblom, A. M., Fridriksson, S., Boivie, J., Hillman, J., Johansson, G., & Johansson, I. (2002). Sudden onset headache: a prospective study of features, incidence and causes. Cephalalgia, 22(5), 354-360.***

32. ***Linn, F. H., Wijdicks, E. F., van Gijn, J., Weerdesteyn-van Vliet, F. A., van der Graaf, Y., & Bartelds, A. I. M. (1994). Prospective study of sentinel headache in aneurysmal subarachnoid haemorrhage. The Lancet, 344(8922), 590-593.***

33. ***Morgenstern, L. B., Luna-Gonzales, H., Huber, J. J., Wong, S. S., Uthman, M. O., Gurian, J. H., ... & Grotta, J. C. (1998). Worst headache and subarachnoid hemorrhage: prospective, modern computed tomography and spinal fluid analysis.*** **basım yeri bilinmiyor : Annals of emergency medicine, 32(3 Pt 1), 297-304.**

34. ***Leblanc, R. (1987). The minor leak preceding subarachnoid hemorrhage. Journal of neurosurgery, 66(1), 35-39.***

35. ***Okawara, S. H. (1973). Warning signs prior to rupture of an intracranial aneurysm. Journal of neurosurgery, 38(5), 575-580.***

36. ***Racz, P., Bobest, M., & Szilvassy, I. (1977). Significance of fundal hemorrhage in predicting the state of the patient with ruptured intracranial aneurysm. Ophthalmologica, 175(2), 61-66.***

37. ***Balkan, S. (2002) Serebrovasküler Hastalıklar. Ankara, Güneş Kitabevi Yayınları, 28-49.***

38. ***Kidwell, C. S., Chalela, J. A., Saver, J. L., Starkman, S., Hill, M. D., Demchuk, A. M., ... & Luby, M. L. (2004). Comparison of MRI and CT for detection of acute intracerebral hemorrhage. Jama, 292(15), 1823-1830.***

39. ***Balkan, S. (Ç.E.) (2005) Serebrovasküler Hastalıklar.Güneş Kitapevi, 167-179.***

40. ***de Arrieta, C. M., Morte, B., Coloma, A., & Bernal, J. (1999). The human RC3 gene homolog, NRGN contains a thyroid hormone-responsive element located in the first intron. Endocrinology, 140(1), 335-343.***

41. ***Persechini, A., & Stemmer, P. M. (2002). Calmodulin is a limiting factor in the cell. Trends in cardiovascular medicine, 12(1), 32-37.***

42. ***Wang, J. H., & Kelly, P. T. (1995). Postsynaptic injection of CA2+/CaM induces synaptic potentiation requiring CaMKII and PKC activity. Neuron, 15(2), 443-452.***

43. ***Gerendasy, D. (1999). Homeostatic tuning of Ca2+ signal transduction by members of the calpacitin protein family. Journal of neuroscience research, 58(1), 107-119.***

44. ***Slemmon, J. R., Feng, B., & Erhardt, J. A. (2000). Small proteins that modulate calmodulin-dependent signal transduction. Molecular neurobiology, 22(1-3), 99-113.***

45. ***Slemmon, J. R., Morgan, J. I., Fullerton, S. M., Danho, W., Hilbush, B. S., & Wengenack, T. M. (1996). Camstatins are peptide antagonists of calmodulin based upon a***

***conserved structural motif in PEP-19, neurogranin, and neuromodulin.* . basım yeri bilinmiyor : Journal of Biological Chemistry, 271(27), 15911-15917.**

46. *Gerendasy, D. D., & Sutcliffe, J. G. (1997). RC3/neurogranin, a postsynaptic calpacitin for setting the response threshold to calcium influxes. Molecular neurobiology, 15(2), 131-163.*

47. *Baudier, J., Bronner, C., Kligman, D., & Cole, R. D. (1989). Protein kinase C substrates from bovine brain. Purification and characterization of neuromodulin, a neuron-specific calmodulin-binding protein. Journal of Biological Chemistry, 264(3), 1824-1828.*

**48. *Watson, J. B., Battenberg, E. F., Wong, K. K., Bloom, F. E., & Sutcliffe, J. G. (1990). Subtractive cDNA cloning of RC3, a rodent cortex* -enriched mR
*novel 78 residue protein. Journal of neuroscience research, 26(4), 397-408.***

49. *Represa, A., Deloulme, J. C., Sensenbrenner, M., Ben-Ari, Y., & Baudier, J. (1990). Neurogranin: immunocytochemical localization of a brain-specific protein kinase C substrate. Journal of Neuroscience, 10(12), 3782-3792.*

50. *Gnatenko, D. V., Dunn, J. J., McCorkle, S. R., Weissmann, D., Perrotta, P. L., & Bahou, W. F. (2003). Transcript profiling of human platelets using microarray and serial analysis of gene expression. Blood, 101(6), 2285-2293.*

51. *Glynne, R., Ghandour, G., Rayner, J., Mack, D. H., & Goodnow, C. C. (2000). B-lymphocyte quiescence, tolerance and activation as viewed by global gene expression profiling on microarrays. Immunological reviews, 176, 216-246.*

52. *Singec, I., Knoth, R., Ditter, M., Volk, B., & Frotscher, M. (2004). Neurogranin is expressed by principal cells but not interneurons in the rodent and monkey neocortex and hippocampus. Journal of Comparative Neurology, 479(1), 30-42.*

**53. *Guadaño* -Ferraz, A., M
*RC3/neurogranin is expressed in pyramidal neurons of motor and somatosensory cortex in normal and denervated monkeys. Journal of Comparative Neurology, 493(4), 554-570.***

54. ***Singec, I., Knoth, R., Ditter, M., Frotscher, M., & Volk, B. (2003). Neurogranin expression by cerebellar neurons in rodents and non -human prim Comparative Neurology, 459(3), 278-289.***

55. ***Simat, M., Parpan, F., & Fritschy, J. M. (2007). Heterogeneity of glycinergic and gabaergic interneurons in the granule cell layer of mouse cerebellum. Journal of Comparative Neurology, 500(1), 71-83.***

56. ***Larouche, M., Che, P. M., & Hawkes, R. (2006). Neurogranin expression identifies a novel array of Purkinje cell parasagittal stripes during mouse cerebellar development. Journal of Comparative Neurology, 494(2), 215-227.***

57. ***Gribaudo, S., Bovetti, S., Garzotto, D., Fasolo, A., & De Marchis, S. (2009). Expression and localization of the calmodulin -binding prot mouse olfactory bulb. Journal of Comparative Neurology, 517(5), 683-694.***

58. ***Watson, J. B., Sutcliffe, J. G., & Fisher, R. S. (1992). Localization of the protein kinase C phosphorylation/calmodulin-binding substrate RC3 in dendritic spines of neostriatal neurons. Proceedings of the National Academy of Sciences, 89(18), 8581-8585.***

59. ***Houben, M. P., Lankhorst, A. J., van Dalen, J. J., Veldman, H., Joosten, E. A., Hamers, F. P., ... & Schrama, L. H. (2000). Pre -and postsyn RC3/neurogranin in the adult rat spinal cord: An immunohistochemical study. Journal of neurosc.***

60. ***Gerendasy, D. D., Herron, S. R., Wong, K. K., Watson, J. B., & Sutcliffe, J. G. (1994). Rapid purification, site-directed mutagenesis, and initial characterization of recombinant RC3/neurogranin. Journal of Molecular Neuroscience, 5(3), 133-148.***

61. ***Huang, K. P., Huang, F. L., & Chen, H. C. (1993). Characterization of a 7.5-kDa protein kinase C substrate (RC3 protein, neurogranin) from rat brain. Archives of biochemistry and biophysics, 305(2), 570-580.***

62. ***Mons, N., Enderlin, V., Jaffard, R., & Higueret, P. (2001). Selective age -related changes in the PKC -sensitive, ca brain. Journal of neurochemistry, 79(4), 859-867.***

63. ***Iniguez, M. A., Rodriguez-Pena, A., Ibarrola, N., Aguilera, M., Munoz, A., & Bernal, J. (1993). Thyroid hormone regulation of RC3, a brain-specific gene encoding a protein kinase-C substrate. Endocrinology, 133(2), 467-473.***

64. ***Pak, J. H., Huang, F. L., Li, J., Balschun, D., Reymann, K. G., Chiang, C., ... & Huang, K. P. (2000). Involvement of neurogranin in the modulation of calcium/calmodulin-dependent protein kinase II, synaptic plasticity, and spatial learning: a study with .***

65. ***Krucker, T., Siggins, G. R., McNamara, R. K., Lindsley, K. A., Dao, A., Allison, D. W., ... & Gerendasy, D. D. (2002). Targeted disruption of RC3 reveals a calmodulin-based mechanism for regulating metaplasticity in the hippocampus.*** **. basım yeri bilinmiyor : Journal of Neuroscience, 22(13), 5525-5535.**

66. ***Miyakawa, T., Yared, E., Pak, J. H., Huang, F. L., Huang, K. P., & Crawley, J. N. (2001). Neurogranin null mutant mice display performance deficits on spatial learning tasks with anxiety related components. Hippocampus, 11(6), 763-775.***

67. ***Kubota, Y., Putkey, J. A., & Waxham, M. N. (2007). Neurogranin controls the spatiotemporal pattern of postsynaptic Ca2+/CaM signaling. Biophysical journal, 93(11), 3848-3859.***

68. ***Tang, L., Shukla, P. K., & Wang, Z. J. (2007). Disruption of acute opioid dependence by antisense oligodeoxynucleotides targeting neurogranin. Brain research, 1143, 78-82.***

69. ***Coldren, C. D., Lai, Z., Shragg, P., Rossi, E., Glidewell, S. C., Zuffardi, O., ... & Riley, E. P. (2009). Chromosomal microarray mapping suggests a role for BSX and Neurogranin in neurocognitive and behavioral defects in the 11q terminal deletion.*** **basım yeri bilinmiyor : disorder (Jacobsen syndrome). Neurogenetics, 10(2), 89.**

70. ***Broadbelt, K., Ramprasaud, A., & Jones, L. B. (2006). Evidence of altered neurogranin immunoreactivity in areas 9 and 32 of schizophrenic prefrontal cortex. Schizophrenia research, 87(1-3), 6-14.***

71. ***De Vos, A., Bjerke, M., Brouns, R., De Roeck, N., Jacobs, D., Van den Abbeele, L., ... & Vanmechelen, E. (2017). Neurogranin and tau in cerebrospinal fluid and plasma of patients with acute ischemic stroke. BMC neurology, 17(1), 170.***

72. ***Yang, J., Korley, F. K., Dai, M., & Everett, A. D. (2015). Serum neurogranin measurement as a biomarker of acute traumatic brain injury. Clinical biochemistry, 48(13-14), 843.***

73. ***Peacock IV, W. F., Van Meter, T. E., Mirshahi, N., Ferber, K., Gerwien, R., Rao, V., ... & Korley, F. K. (2017). Derivation of a three biomarker panel to improve diagnosis in patients with mild traumatic brain injury. Frontiers in neurology, 8, 641.***

74. ***Wellington, H., Paterson, R. W., Portelius, E., Törnqvist, U., Magdalinou, N., Fox, N. C., ... & Zetterberg, H. (2016). Increased CSF neurogranin concentration is specific to Alzheimer disease. Neurology, 86(9), 829-835.***

75. ***Ballabh, P. (2010). Intraventricular hemorrhage in premature infants: mechanism of disease. Pediatric research, 67(1), 1.***

76. ***Herrmann, M., Vos, P., Wunderlich, M. T., de Bruijn, C. H., & Lamers, K. J. (2000). Release of glial tissue–specific proteins after acute stroke: a comparative analysis of serum concentrations of protein S-100B and glial fibrillary acidic protein. Stroke,.***

77. ***Represa, A., Deloulme, J. C., Sensenbrenner, M., Ben-Ari, Y., & Baudier, J. (1990). Neurogranin: immunocytochemical localization of a brain-specific protein kinase C substrate. Journal of Neuroscience, 10(12), 3782-3792.***

78. ***Gerendasy, D. D., & Sutcliffe, J. G. (1997). RC3/neurogranin, a postsynaptic calpacitin for setting the response threshold to calcium influxes. Molecular neurobiology, 15(2), 131-163.***

79. ***Baudier, J., Deloulme, J. C., Van Dorsselaer, A., Black, D., & Matthes, H. W. (1991). Purification and characterization of a brain-specific protein kinase C substrate, neurogranin (p17). Identification of a consensus amino acid sequence between neurograni.***

80. ***Qureshi, A. I., Tuhrim, S., Broderick, J. P., Batjer, H. H., Hondo, H., & Hanley, D. F. (2001). Spontaneous intracerebral hemorrhage. New England Journal of Medicine, 344(19), 1450-1460.***

81. ***Ozdemir, G., Ozkan, S., Uzuner, N., Ozdemir, O., & Gucuyener, D. (2000). Turkiye'de beyin damar hastalıkları icin major risk faktorleri: Turk Cok Merkezli Strok Calışması. Türk Beyin Damar Hastalıkları Dergisi, 6(2), 31-5.***

82. ***Ceylan, A., Erdem, A. B., Büyükcam, F., & Çavuş, U. Y. (2014). Epidemiological Study of the Patients Diagnosed as Ischemic Stroke in the Emergency Department. Journal of Academic Emergency Medicine/Akademik Acil Tip Olgu Sunumlari Dergisi, 13(1).***

83. ***ALBAYRAK, S., İbrahim Burak, A. T. C. I., & DURDAĞ, E. Spontan İntraserebral Hematomlu 41 Olgunun Retrospektif Analizi.***

84. ***van Asch, C. J., Luitse, M. J., Rinkel, G. J., van der Tweel, I., Algra, A., & Klijn, C. J. (2010). Incidence, case fatality, and functional outcome of intracerebral haemorrhage over time, according to age, sex, and ethnic origin: a systematic review and .***

85. ***İLHAN, Yılmaz, Metehan ESEOĞLU, and Bülent Timur DEMİRGİL. "Anevrizmaya bağlı spontan subaraknoid kanamalar: 328 vakalık retrospektif inceleme." Fırat Tıp Dergisi 17.3 (2012): 156-160.***

86. ***EROĞLU, A., ATABEY, C., TOPUZ, A. K., ÇOLAK, A., & DEMİRCAN, M. N. (2012). Spontan İntraserebral Hematomlu 104 Olgunun Değerlendirilmesi. Türk Nöroşirürji Dergisi, 22, 167-170.***

87. ***Smith EE, Koroshetz WJ. Epidemiology of Stroke, in Current.***

88. ***Kim, J. Y., & Bae, H. J. (2017). Spontaneous intracerebral hemorrhage: management. Journal of stroke, 19(1), 28.***

89. ***Vargas, J., Spiotta, A. M., & Turner, R. D. (2019). Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. In Management of Cerebrovascular Disorders (pp. 381-395). Springer, Cham.***

90. ***Leung, A. A., Daskalopoulou, S. S., Dasgupta, K., McBrien, K., Butalia, S., Zarnke, K. B., ... & Gelfer, M. (2017). Hypertension Canada's 2017 guidelines for diagnosis, risk assessment, prevention, and treatment of hypertension in adults. Canadian Journal.***

91. ***Williams, B., Mancia, G., Spiering, W., Agabiti Rosei, E., Azizi, M., Burnier, M., ... & Kahan, T. (2018). 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. European heart journal, 39(33), 3021-3104.***

92. ***Kim, J. Y., & Bae, H. J. (2017). Spontaneous intracerebral hemorrhage: management. Journal of stroke, 19(1), 28.***

93. ***Masotti, L., Lorenzini, G., Di Napoli, M., & Godoy, D. A. (2017). Prognostic ability of four clinical grading scores in spontaneous intracerebral hemorrhage. Acta Neurologica Belgica, 117(1), 325-327.***

94. ***Wong AC, KowalenkoT, Roahen-Harrison S, et al. A Survey of emergency physicians' fear of malpractice andits association with the decision to order computed tomography scans for children with minor head trauma. Pediatr Emer Care.2011,27: 182-5.***

95. ***Yurtseven, A., Altıntop, İ., Bayram, M. K., Kaynak, M. F., & Danlı, N. (2016). Acil Serviste Bilgisayarlı Beyin Tomografisini Fazla Mı Kullanıyoruz? Are We Overuse Computerized Tomography In Emergency Department?. Journal of Anatolian Medical Research, 1,.***

96. ***Berrington de Gonzalez A, Mahesh M, Kim KP, Bhargavan M,Lewis R, Mettler F, Land C. Projected cancer risks from computed tomographic scans performed in the United States in2007. Arch Intern Med. 2009,169:2071-7.***

97. ***Gazzolo, D., Vinesi, P., Bartocci, M., Geloso, M. C., Bonacci, W., Serra, G., ... & Michetti, F. (1999). Elevated S100 blood level as an early indicator of intraventricular hemorrhage in preterm infants: Correlation with cerebral Doppler velocimetry. Jour.***

98. ***Alistair, D. G. (2002). Hypertensive cerebral small vessel disease and stroke. Brain pathology, 12(3), 358-370.***

99. ***Michetti, F., & Gazzolo, D. (2002). S100B protein in biological fluids: a tool for perinatal medicine. Clinical Chemistry, 48(12), 2097-2104.***

1. ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Açelya KIRAT ES

Doğum yeri ve tarihi: Üsküdar / 1984

Uyruğu: TC

Medeni durumu: Evli

İletişim adresi ve telefonu: acelyakirat@gmail.com / 0554 350 56 59

Yabancı dili: İngilizce

II- Eğitimi

S. B. Ü. Okmeydanı E. A. H. Acil Tıp İhtisası (2015-)

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi (2002-2009)

Hayrullah Kefoğlu Süper Lisesi (1997-2001)

Ahmet Rasim İlköğretim Okulu (1996-1997)

Özdemiroğlu İlköğretim Okulu (1989-1996)

III- Mesleki Deneyimi

S. B. Ü. Okmeydanı E. A. H. (2015-)

Kağıthane Yeşilce Sağlık Ocağı (2009-2010)

EKLER:

Ek 1: Etik kurul onayı belgesi

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI OKMEYDANI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ - T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI OKMEYDANI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
24/12/2018 07:40 - 48670771 - 514.10 - E.26444
00083474754

T.C. Sağlık Bakanlığı

T.C.
İSTANBUL VALİLİĞİ
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Sayı : 48670771-514.10
Konu : Etik kurul

Sayın Doç. Dr.Asım KALKAN
Acil Tıp Kliniği Eğitim Sorumlusu

Kliniğinizde yürütmeyi planladığınız " Akut Spontan İntrakranial Hemoraji Hastalarında Serum Neurogranin Seviyelerinin Değerlendirilmesi" isimli çalışmanız, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 18/12/2018 tarihli toplantısında incelenmiş olup, alınan 1071 sayılı karara göre etik açıdan uygun bulunmuştur.

Gereğini bilgilerinize rica ederim.

e-imzalıdır.
Ziya SALTURK
Doç.Doktor

Ek: 1 adet karar evrakı

GÜVENLİ ELEKTRONİK İMZALI ASLI İLE AYNIDIR
27 Aralık 2018
Okmeydanı Eğt. ve Araş. Hast.
Hüseyin AKSOY
Evrak Kayıt Birim Sorumlusu

Darulaceze cad. no:25 Şişli\İSTANBUL
Faks No:02123145588
e-Posta:keziban.tokgoz@saglik.gov.tr İnt.Adresi: etikkurul@okmeydani.gov.tr
Bilgi için:Keziban TOKGÖZ
Unvan:HEMŞİRE
Telefon No:02123145588

Evrakın elektronik imzalı suretine http://e-belge.saglik.gov.tr adresinden ac485c9f-a405-4e62-9c40-e404049c6254 kodu ile erişebilirsiniz.
Bu belge 5070 sayılı elektronik imza kanuna göre güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Akut Spontan İntrakraniyal Hemoraji Hastalarında Serum Neurogranin Seviyelerinin Değerlendirilmesi
	1071

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ OKMEYDANI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
	AÇIK ADRESİ:	Darülaceze Cad. No:25 Şişli/İSTANBUL
	TELEFON	0(212)314 55 88
	FAKS	
	E-POSTA	etikkurul@okmeydani.gov.tr

	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	**Doç. Dr. Asım KALKAN**			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Acil Tıp Kliniği			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	SBÜ Okmeydanı Eğitim Araştırma Hastanesi			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ ADI SOYADI ÜNVANI				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZI VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
		FAZ 4	☐		
		Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
		Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐		
		İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐		
		İlaç dışı klinik araştırma	☒ Prospektif		
		Diğer ise belirtiniz:			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐

Etik Kurul Başkanı
Doç. Dr. Ziya SALTÜRK İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Akut Spontan İntrakraniyal Hemoraji Hastalarında Serum Neurogranin Seviyelerinin Değerlendirilmesi
	1071

	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	10.12.2018	01	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	10.12.2018	01	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	10.12.2018	01	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐

	Belge Adı		Açıklama
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	SİGORTA	☐	
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒10.12.2018	Çalışmada bakılacak olan neurogranin düzeyi maliyeti araştırmacı tarafından karşılanacaktır
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☒ 10.12.2018	
	İLAN	☐	
	YILLIK BİLDİRİM	☐	
	SONUÇ RAPORU	☐	
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐	
	DİĞER:	☐	
KARAR BİLGİLERİ	**Karar No: 1071**	**Tarih: 18.12.2018**	
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.		

Etik Kurul Başkanı
Doç. Dr. Ziya SALTÜRK İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Akut Spontan İntrakraniyal Hemoraji Hastalarında Serum Neurogranin Seviyelerinin Değerlendirilmesi
	1071

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKAN UNVANI / ADI / SOYADI:	**Doç. Dr. Ziya SALTÜRK**

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Doç. Dr. Ziya SALTÜRK	KBB HASTALIKLARI	S.B.Ü.OKMEYDANI E.A.H.	E ☑	K ☐	E ☐	H ☑	E ☑	H ☐	
Uzm. Dr. Emine TÜRKKAN	ÇOCUK HEMATOLOJİ	S.B.Ü.OKMEYDANI E.A.H.	E ☐	K ☑	E ☐	H ☑	E ☑	H ☐	
Doç. Dr. Ö. Emek KOCATÜRK	DERMATOLOJİ	S.B.Ü.OKMEYDANI E.A.H.	E ☐	K ☑	E ☐	H ☑	E ☑	H ☐	
Doç. Dr. Ayşin ERSOY	ANESTEZİ VE REANİMASYON	İSTANBUL .SULTAN ABDÜLHAMİD HAN EA.H	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Uzm. Dr. Nermin GÜREL	FARMAKOLOJİ	S.B.Ü.OKMEYDANI E.A.H	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Uzm. Dr. Müge ÖNER TAMAM	DEONTOLOG	S.B.Ü.OKMEYDANI E.A.H	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Av. İnci EKİN	AVUKAT	İSTANBUL İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ	E ☐	K ☑	E ☐	H ☑	E ☑	H ☐	
Uzm. Dr. Berrin HÜNER	FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON	S.B.Ü.OKMEYDANI E. A.H	E ☐	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☑	
Uzm. Dr. Bilgivar KAYA	İÇ HASTALIKLARI	S.B.Ü.OKMEYDANI E.A.H (EMEKLİ)	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Uzm. Dr. Haluk ÇABUK	ORTOPEDİ	S.B.Ü.OKMEYDANI E.A.H.	E ☑	K ☐	E ☐	H ☑	E ☑	H ☐	
Uzm. Dr. Cem ASLAN	HALK SAĞLIĞI UZMANI	ÇATALCA TOPLUM SAĞLIĞI MERKEZİ	E ☑	K ☐	E ☐	H ☑	E ☑	H ☐	
Mehmet Ali ARICI	Biyomedikal Mühendisi	İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Dursun ÜNAL	SİVİL VATANDAŞ		E ☑	K ☐	E ☐	H ☑	E ☑	H ☐	

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanı
Doç. Dr. Ziya SALTÜRK İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.