

Travmatik Beyin Hasarı Belirteçleri

Traumatic Brain Injury Markers

Can Duman*

Serkan Yılmaz**

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kocaeli

*Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, **Acil Tıp Anabilim Dalı

ÖZET

Travmatik Beyin Hasarı (TBH), beyne uygulanan direkt ve indirekt güçlerin oluşturduğu hasar olarak tanımlanmaktadır. Yaygın bir sağlık sorunu olmakla beraber TBH'na tanı konması ve prognozunun tahmini hala sorunlu bir süreçtir.

S100B, Nöron spesifik enolaz (NSE), Glial fibriler asidik protein (GFAP), Myelin-bazik protein (MBP) ve CTP'yi (cleaved tau protein) içeren çeşitli belirteçler orta-ağır TBH sonrası akıbetin tahmininde değerlendirilmiştir.

S100B en iyi biçimde çalışılmış olan beyin hasarı belirteçidir. TBH sonrası S100B düzeyi, Glasgow Coma Scale (GCS) skoru ile değerlendirilen travmanın ciddiyeti ile, BT ile değerlendirilen intrakranyal hasarın varlığı ile koreledir. Ayrıca yüksek S100B, düşük Glasgow Outcome Scale (GOS) skoru gelişeceğinin habercisidir.

GFAP, Astrositlerin temel ara filament proteini. Vücut sıvılarındaki düzeyi astrogliozisi saptamada önemli bir araçtır.

MBP, myelin kılıfı oligodendrositlere bağlar. Myelin kılıfın temel proteini. MBP'in artmış post-translasyonel modifikasyonu hem SSS'nin normal gelişiminde hem de Multiple Skleroz'daki myelin dejenerasyonunda gözlenir.

BOS ve serum NSE düzeyleri, SSS'nin çeşitli benign ve malign hastalıklarının tanısında kullanılabilir.

Tau nöronların aksonlarında yerleşmiş mikrotubul ilişkili proteindir. Aksonal mikrotubullere bağlanarak onları stabilize eder. Tau'nun Serin ve Treonin kinazlar tarafından fosforilasyonu, proteinin normal ve patolojik fonksiyonlarını düzenler.

Klinik kararda biyobelirteçlerin yararlanımı için aşılması gereken engeller, biyobelirteçlerin cut-off değerlerinin tanımlanması, daha yaygın kullanım, tutarlı ve titiz prognoz ölçümlerinin yapılmasıdır.

Anahtar Sözcükler: Travmatik Beyin Hasarı, S100B, Nöron spesifik enolaz, Glial fibriler asidik protein, Myelin bazik protein, Tau protein

ABSTRACT

Traumatic Brain Injury (TBI) is described as the brain damage occurred by direct and indirect forces. Although TBI is a common health care problem, its diagnosis, management and the prediction of prognosis still remain obscure.

S100B, neuron specific enolase (NSE), Glial fibrillary acidic protein (GFAP), Myelin-bazik protein (MBP) and cleaved tau protein (CTP) have been evaluated in the diagnosis and prediction of prognosis in moderate-major TBI.

S100B is the most investigated brain injury marker. Post-traumatic S100B levels correlate with the intracranial injury presence evaluated by computed tomography, also high S100B levels seem to predict low Glasgow Coma Scale (GCS) scores.

GFAP is basic interval filament proteins of astrocytes. Measurement of circulatory GFAP is an important tool in the diagnosis of astrogliosis.

MBP connects myelin sheaths to oligodendrocytes. It is the basic protein of myelin sheath. Excessive posttranslational modification of MBP occurs in both normal development of central nervous system and multiple sclerosis.

Cerebrospinal fluid and serum NSE levels can be used in the diagnosis of benign and malign central nervous system diseases.

Tau, found in neuronal axons, is a protein related with microtubules. It covers the axonal microtubules and stables them. The phosphorylation of TAU through serine and threonine kinases regulate its, both the normal and the pathological functions.

Beneficial effects of biomarkers in clinical decisions will increase if obstacles like, determination of cut-off levels, extensive use and price and accurate measurement techniques, are overcome.

Key Words: Traumatic Brain Injury, S100B, neuron specific enolase, Glial fibrillary acidic protein, Myelin-basic protein, tau protein

GİRİŞ

Beyne uygulanan direkt ve indirekt güçlerin oluşturduğu hasar olarak tanımlanan Travmatik Beyin Hasarı (TBH) (1), ABD’de yılda 2 milyon vaka (2) ile oldukça ciddi bir sağlık sorunudur. Vakaların %10’u hastaneye ulaşmadan kaybedilmekte olup yine her yıl 100.000’den fazla sakatlığa yol açmaktadır (3). Bu kadar yaygın bir sağlık sorunu olmakla beraber TBH’na tanı konması ve prognozunun tahmini hala sorunlu bir süreçtir (2).

GCS (Glasgow Coma Scale) skorlamasına göre 8 ve altı puan alan vakalar Ağır; 9-13 puan alan vakalar Orta; 14 ve 15 puan alanlarsa Hafif TBH (HTBH) olarak sınıflanmaktadır (1). Neyse ki TBH vakalarının %80 gibi bir çoğunluğu HTBH’dir ve sekel olasılığı azdır; bu grubun tümüne de rehabilitasyon gerekmez. Bu nedenle vakaların iyi sınıflanıp sekel kalabilecek hastaların belirlenmesi ve yoğun tedavi çabalarının bu hastalara aktarılması önemlidir. Ancak tanı kriterleri özellikle HTBH vakalarında belirsizdir, hatta Ağır TBH (ATBH)’nda tanıda kullanılan değişkenlerin çoğu HTBH sonrası normaldir (4).

TBH tanısında:

- Klinik değişkenler: Bilinç kaybı, baş dönmesi, başağrısı, kavrama bozukluğu, bula-

nık görme, amnezi, denge bozukluğu ve GCS

- MRI ve PET; BT

kullanılmaktadır. Ancak klinik değişkenler ve radyolojik tetkiklerin prediktif değeri yeterli değildir. Dahası klinik değişkenler haftalar, aylar sonra ortaya çıkabilir. Öte yandan radyolojik tetkikler yeterince hızlı yapılamamaktadır, çoğu kez uzman eleman gerektirir ve pahalıdır. Bu nedenle TBH’nda tanıda, prognozu belirlemede, sekel olasılığını saptamada daha kolay ve ucuz saptanabilecek yeni bir stratejiye yani serum biyobelirteçlerine ihtiyaç vardır. Klinik ve radyolojik değişkenlerin aksine, biyobelirteçler objektif, kullanıcının yorumundan bağımsızdır. Ölçümleri rölatif olarak ucuzdur ve sadece kan alımıyla klinik bakıma kolayca uyarlanabilir (4).

Serum biyobelirteçleri, beyin dışında birçok organ hasarının tanısında kullanılmıştır (Tablo 1). Bunlar arasında en yaygın kabul gören CK-MB ve Troponinlerdir.

Beyin hasarını gösterecek bir belirteç geliştirmek, beynin daha kompleks ve daha az homojen bir organ olması nedeniyle, diğer organ sistemlerine göre hep daha zor olmuştur. Dolayısıyla tek bir hasar şekli ve ölen

Tablo 1. Serum Biyobelirteçleri (4).

Organ	Belirteç
Kalp	Troponinler, CK-MB, Myoglobin
Karaciğer	AST, ALT, ALP, GGT, 5'nükleotidaz
Pankreas	Lipaz, Amilaz
Kas	CK-MM, Aldolaz
Böbrek	BUN, Kreatinin, Mikroalbumin
Beyin	???

tek tip hücre yoktur; bu nedenle de dolaşıma farklı hücrelerin hasarının bir kombinasyonu olan çok sayıda enzim ve protein geçer. Bu da tanı koyma ve prognozu tahmininde tek bir biyobelirteç kullanılmasını engeller. Ek bir engel de Kan Beyin Bariyeridir (KBB) (4).

Bu nedenle TBH'nın Tanı ve Prognozu için Biyobelirteç panelinin yanında Radyolojik ve Klinik bulguların birlikte kullanılması önerilmektedir (4).

Beyin hasarı tanısında belirteçlerin kullanımı 70'lerin sonlarında gündeme gelmiş, ancak prognoz tahmini ile ilgili çalışmalar 90'ların başına kadar başlamamıştır.

- S100B,
- Nöron spesifik enolaz (NSE),
- Glial fibriler asidik protein (GFAP),
- Myelin-basic protein (MBP) ve
- CTP'yi (cleaved tau protein)

içeren çeşitli belirteçler orta-ağır TBH sonrası akıbetin tahmininde değerlendirilmiştir (4) (Tablo 2). S100B en iyi biçimde çalışılmış olan beyin hasarı belirteçidir. HTBH sonrası

prognozu tahmin etmeye yönelik araştırmalar özellikle S100B üzerine odaklanmıştır. 60 dakika yarı ömrü ile, TBH sonrası hızlı ve geçici bir artış gösterir. Bu nedenle tanı için çok uygundur (4).

Sinir Hücreleri

Nöronlar ve Glia hücreleri olarak 2 ana sınıfa ayrılabilir. Glia hücreleri, beyinde nöronlardan 10 kat fazla bulunur. Nöronların arasına yerleşerek sinir hücrelerini sarar. SSS'ndeki glialar iki ana gruba ayrılabilir:

- Makroglia
- Mikroglia

Makroglia hücreleri:

1. Oligodendrositler: SSS'nde aksonların elektriksel yalıtımını sağlayan myelini yapar (Şekil 1a,1b), (Şekil 2).
2. Astrositler: Çok sayıdaki uzantıları nedeniyle yıldız şeklinde GFAP'den yapılmış ara filamanlar içerir (Şekil 2,3).
3. Ependim Hücreleri: Beyin ventrikülleri ve omurilik kanalını döşeyen, epitel hücreleridir.

Mikroglia Hücresi:

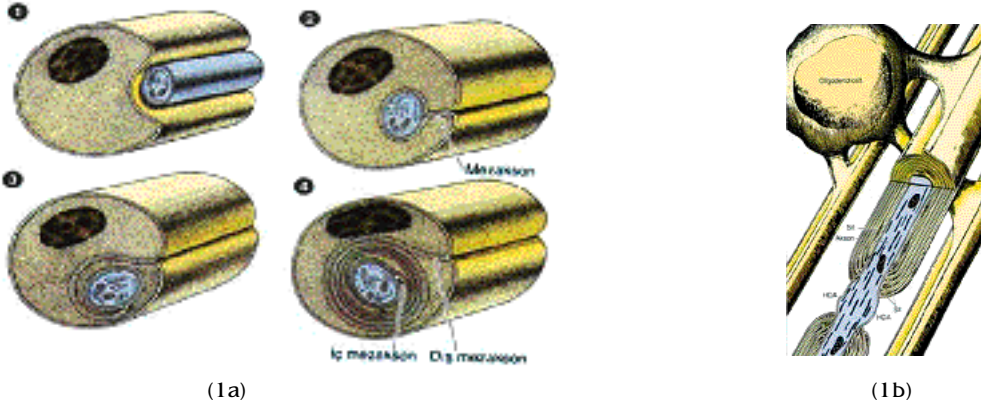
Kısa uzantılara sahip uzun, küçük hücrelerdir. Sinir dokusunda, fagositik ve antijen sunan hücreler olarak davranırlar (Şekil 2) (5).

S100 Proteinleri

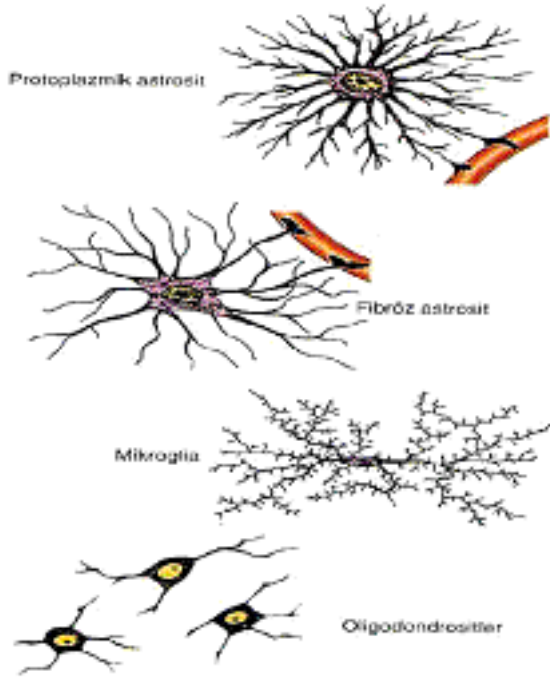
S100 proteinleri, kalsiyum bağlayıcı proteinlerin geniş bir alt grubudur (6). Düşük moleküler ağırlıklı (9-13 kDa arası) 21 proteinlik

Tablo 2. Biyobelirteçlerin özellikleri (4).

Belirteç	Bulunduğu Yer	Yorum
S100B (glial)	Astroglia, Kİ, Yağ dokusu, İskelet kası	Hasardan hemen sonra saptanır; yarı ömrü 60 dk
NSE (nöronal)	Nöronların sitoplazması, trombosit, eritrosit	6 saat içinde saptanabilir; yarı ömrü 24 saat
GFAP (glial)	Astroglial iskeletin ara filamanı	
MBP (glial)	Myelinde bol bulunan protein	Ciddi beyin hasarı; 48-72 saat sonra pik
CTP (nöronal)	SSS'nin aksonlarındaki mikrotubullerde; ekstraselüler boşluğa salındıktan sonra yanılır	Sağlıklı çocuklarda da yükseltilir



Şekil 1 a-b. Oligodendrositin, nöron hücrenin aksonunu myelinizasyonu (5).

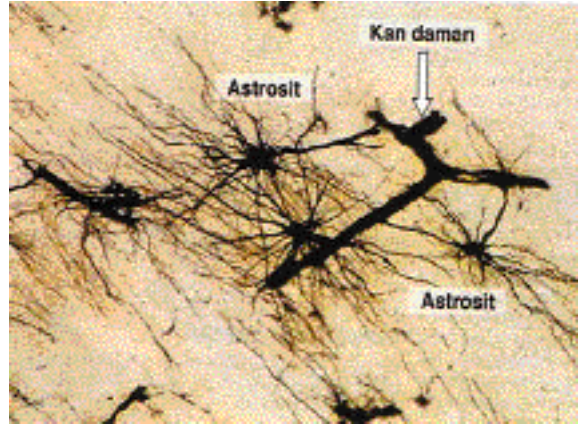


Şekil 2. Astrosit, mikroglia ve oligodendrositler-şematik (5).

bir aileyi, içine alır. Hücre fonksiyonlarını düzenleyecek olan hedef proteinlerle kalsiyum bağlanması ile etkileşir; intrasellüler ve ekstrasellüler çok sayıda sürecin kontrolüne katılırlar. Kırktan fazla proteinle etkileşimleri rapor edilmiştir (7).

Bundan dolayı

- Kanser, Nörodejeneratif hastalıklar, Kardiyomyopati, İnflamasyon, Diyabet ve Allerji



Şekil 2. Astrosit, mikroglia ve oligodendrositler-şematik (5).

gibi farklı patolojilerde, S100 proteinlerinin sentezindeki değişiklikler sorumlu tutulmuştur (8).

S100B, beyinde hakim olan S100 proteini tipidir. S100B'nin etkileri kendi konsantrasyonuna bağlıdır. Normalde nanomolar konsantrasyonda;

- Sinir büyümesini uyarır ve nöronların sağ kalımını artırır; böylece koruyucu bir faktördür
- Ayrıca oksidatif strese karşı nöronların korunmasında rol oynar

Bununla birlikte beynin ekstrasellüler alanında mikromolar düzeylere ulaşır;

- İnflamasyonu uyarır ve apoptozu indükleyerek nöron hasarına yol açar (9)

- Aktive edilmiş astrositlerden aşırı S100B üretimi, nörodejenerasyona yol açan en önemli faktörlerdendir (10).

S100B ile İlişkili Klinik Durumlar

- IL-1, APP ve S100B'yi arttırarak Alzheimer hastalığına yol açabilir (11)
- Şizofrenide kan S100B düzeyleri yüksek bulunmuştur (12)
- Beyin ölümü ile dolaşıma geçen S100B, organ nakli başarısını düşürür (13)
- Down Sendromunda yüksek S100B anormal nöron gelişimine ve artmış Alzheimer hastalığı riskine yol açar (14)
- İskemi sonrası infarkt boyutunun artışı ile reaktif astrogliaz ve S100B arasında ilişki saptanmıştır (15)
- Gebelikte fetüsün sinir sistemi izlemi için (16), yeni doğan ve pediatrik yoğun bakımlarda sinir sistemi izleminde (17) kullanımı önerilmektedir.
- Çeşitli epidermal hastalıkların izleminde kullanılabilir (7)
- Özellikle malign melanomda evreleme, prognoz tahmini, tedavinin değerlendirilmesi ve nükslerin yakalanmasında faydalı bir belirteçtir (18)
- Kardiyak cerrahi sonrası Serum S100B düzeyleri, beyin hasarı ve infarkta uğramış beyin dokusunun genişliği ile korelidir (19)
- S100B p53 proteini ile etkileşerek bu proteinin tümör baskılayıcı etkinliğini azaltır (20)

S100B ile İlişkili Aleyhte Bulgular

Zamana bağlı çok yönlü salınım paterni söz konusudur. Geç dönemde ikinci bir salınım olur; bunun hasardan ziyade gecikmeli onarım sürecinin bir sonucu olduğu düşünülmektedir. Serum düzeyleri KBB'den etkilenmediğinden, beyin ya da BOS S100B düzeyleri ile iyi korele değildir (21). Ayrıca He morajik

şok da dahil birçok durumda yükselir. Düşük pH, azalmış hemoglobun düzeyleri ve artmış laktik asidin bulunduğu kritik yoğun bakım hastalarında olduğu gibi düşük doku perfüzyonuna yol açan durumlarda beyin hasarı olmasa bile serum S100B düzeyleri yükselir (22). Diğer yandan S100B'nin tek kaynağının sinir sistemi olmayıp diğer dokularda da üretimi klinik anlamını tartışmalı hale getirir. Örneğin ratlarda uzun süreli açlıkta yağ dokusundan salınım nedeniyle serum S100B düzeylerinin 2 kat kadar arttığı saptanmıştır (23).

GFAP

GFAP, astrositlerin temel ara filament proteini (24). Vücut sıvılarındaki düzeyi astrogliaz saptamada önemli bir araçtır (25). Astrogliaz; TBH, inflamatuvar demyelinizan hastalıklar ve Alzheimer gibi nörodejeneratif hastalıklar da gözlenir. SSS hasarında reaktif astrogliazın oynadığı rol tartışmalıdır; ancak reaktif astrogliazın ardından GFAP'nin arttığı saptanmıştır (26).

MBP

MBP, myelin kılıfı, oligodendrositlere bağlar (27). 18,5 kDa ağırlığında, myelin kılıfın temel proteini. Uğradığı posttranslasyonel modifikasyonlar sonucunda çeşitli formları oluşur. MBP'in artmış posttranslasyonel modifikasyonu hem SSS'nin normal gelişiminde hem de multipl skleroz daki (MS) myelin dejenerasyonunda gözlenir (28).

MS, SSS'nin en yaygın görülen demyelinizan bozukluğudur (29). İnsidansı, yaş ve ekvator dan uzaklaştıkça artar. Bu coğrafi dağılım, hastalığın etiolojisinde, diyet ile beraber popülasyona özgü genetik ve çevresel faktörleri öne çıkarmaktadır (30).

Hastalığın patogenezinde MBP'e ve myelin kılıfa karşı otoantikolar sorumlu tutulmaktadır (29). Spinal demyelinizasyonun önemli göstergelerinden biri BOS'da artmış MBP düzeyleridir (31).

NSE

NSE akciğer kanseri, nöroblastom, melanom ve seminomda klinik değeri olan bir belirteçtir. BOS ve serum NSE düzeyleri, SSS'nin çeşitli benign ve malign hastalıklarının tanısında kullanılabilir (32).

NSE'nin akut iskemik strokta yararlı bir belirteç olup olmadığını araştıran Anand ve Stead 597 hastalık 12 çalışmayı inceleyerek şu sonuçlara varmışlardır:

- Stroklu hastalarda NSE düzeyleri yükselmektedir; bu yükseklik infarkt dokusunun boyutuna da paraleldir ancak
- NSE düzeyleri ile fonksiyonel akıbet ya da strok ciddiyeti arasında bir ilişki saptanmamıştır.

Anand ve Stead bu belirsizliği kısmen örnek alım zamanına bağlamıştır çünkü NSE düzeyleri çalışmaların çoğunda örneklerin alındığı, acile başvuru sırasındaki erken dönemden ziyade 24 saatten sonra pik yapar (33).

CTP

Tau nöronların aksonlarında yerleşmiş mikrotubul ilişkili proteindir. Molekül ağırlığı 48-68 kDa arasında, 6 farklı izoformu bulunmaktadır. Aksonal mikrotubullere bağlanarak onları stabilize eder (34). Tau pek çok Serin ve Treonin kinaz tarafından fosforile edilir. Bu fosforilasyon proteinin normal ve patolojik fonksiyonlarını düzenler. Örn: Hiperfosforile Tau, Alzheimer hastalığındaki nörofibriler lezyonların temel bileşenlerindedir (35). Hiperfosforilasyon, Tau'nun, mikrotubule bağlanmasını bozar; mikrotubul stabilite kaybı ile nöronal dejenerasyon gelişir (36).

TBH vakalarının %48'inde gelişen diffüz aksonal hasar, kafa travmasında birincil mortalite ve morbidite nedenidir. Mikroskopik doğasından dolayı BT'de atlanabilir. Oysaki bu olgularda BOS CTP düzeyleri aksonal hasarı yansıtabilecek şekilde yükselmiş hatta

CTP yükselmeleri BT normalken bile aksonal hasarı yakalayabilmiştir (34).

Shaw ve ekibi Kafa Travması ile gelen hastaların CTP'sini ölçmüş ve hastaneden çıkıştaki prognozu ile kıyaslamışlar. BT ile intrakranyal hasar bulguları pozitif saptanan hastalarda, CTP saptanabilir düzeyde bulunmuş ve yine CTP'si saptanabilir düzeyde olan yaralanmalarda hastanede yattığı sürede ölümle sonuçlanan kötü akıbet olasılığı yükselmiştir (37).

Öte yandan ATBH'nda kandaki CTP yükselme paterninin tanı ve prognoz için S100B yerine geçip geçemeyeceğini araştıran bir çalışma, hasar sonrası plazma CTP düzeylerinin kontrollere göre anlamlı düzeyde artmadığını, ayrıca hasar sonrası CTP yükselmeleri ile TBH sonrası uzun dönemli prognoz arasında da ilişki kurulamadığını rapor etmiştir. Bu bağlamda CTP ATBH sonrası tanı ve prognoz belirteci olarak S100B'ye alternatif değildir ancak farklı plazma kinetiği sayesinde farklı amaçlarla kullanılabilir (38).

Akut Strokta Beyin Kökenli Proteinler

İskemik strok, glial ve nöronal hücreleri etkileyen patofizyolojik değişikliklere yol açar. Bu değişiklikler periferik kana spesifik proteinlerin salınımı olarak yansır. NSE, S100B ve GFAP beyin hasarının belirteci olarak araştırılmış proteinlerdir. Akut strok sonrası nöronal ve glial kökenli proteinlerin salınım paternleri:

- İskemik beyin lezyonunun radyolojik ve klinik bulgularıyla benzeşir ve
- Kısa dönemli akıbeti tahmin etmede de faydalıdır (39).

TBH'nda Prognoz

TBH'na maruz kalan hastalarda uzun dönemli prognoz tahmini rehabilitasyon servisleri için kritiktir (4). Bu alandaki en geniş katılımlı çalışmalardan birinde, ATBH gelişen vakalarda hasar anındaki serum S100B ve NSE düzeyleri belirlenmiş; hastaların 6.

aydaki akıbetleri de GOS (Glasgow Outcome Scale) skoru ile değerlendirilmiştir. Hasar sonrası S100B düzeyleri yüksek vakaların, 6 ay sonra düşük GOS skoru gösterdiği, bu bağlamda yüksek S100B düzeylerinin kötü prognoz belirteci olduğu saptanmıştır (40).

Yine Vos ve ark. (41), TBH sonrası yüksek S100B, NSE veya GFAP düzeylerine sahip olan hastalarda 6. ayda düşük GOS skoru dolayısıyla kötü prognoz saptamışlardır.

Woertgen ve ark. (42) da TBH sonrası izledikleri hastaların, 12 ay sonra iyi akıbetle sahip olanlarında, başlangıç S100B düzeylerini daha düşük, kötü akıbet gelişenlerinde ise daha yüksek bulmuşlardır.

HTBH'nda akıbeti değerlendiren bir çalışmada hasardan sonra yüksek S100B konsantrasyonu olanlarda; 12 ay sonra reaksiyon zamanında uzama, dikkat ve bilgi işleme hızında bozulma saptanmıştır (43).

Sonuçta

TBH sonrası tanı konulması ve prognoz tahmini; akut durumun yönetimi, aileye tavsiyelerde bulunmak ve rehabilitasyon servislerinin hazırlığı için önemlidir. Ancak günümüzdeki klinik ve radyolojik göstergeler standardizasyon, subjektivite ve maliyet sorunlarını içerir. Bu nedenle yeni bir stratejiye dolayısıyla klinik biyokimyasal biyobelirteçlere ihtiyaç bulunmaktadır (4).

Biyobelirteçler, yalnız başlarına ve tek ölçümle yeterince hassas değildir ancak destekleyici olarak kullanılmaları avantaj sağlar (4).

TBH sonrası S100B düzeyi,

- GCS skoru ile değerlendirilen travmanın ciddiyeti ile,
- BT ile değerlendirilen intrakraniyal hasarın varlığı ile koreledir.

Ayrıca

- Yüksek S100B, düşük GOS skoru gelişeceği anlamına gelir (4).

Avrupa'da S100B hızlı şekilde ölçülebilmekte; eğer normale baş BT'sine gerek duyulmamaktadır. Ancak Birleşik Devletlerde biyobelirteçlerin herhangi biri için, böylesi bir klinik kullanım henüz onaylanmamıştır (4).

Biyobelirteçlerin kullanımında temel engellerden biri, kötü prognoz için cut-off değeri konusunda fikir birliğinin olmamasıdır. Ayrıca post-travmatik nöbet veya hipoksemi, önceki felçler; ya da kırıklar biyobelirteç düzeylerinde değişimlere yol açarak akıbet tahmini olumsuz etkileyebilir (4).

Klinik kararda biyobelirteçlerin rehberliği için aşılması gereken engeller:

- â Yaygın kullanım,
- â Biyobelirteçlerin cut-off değerlerinin tanımlanması,
- â Kontrol popülasyonu ile uyumlu, homojen bir çalışma popülasyonu,
- â Tutarlı ve titiz prognoz ölçümleridir (4).

KAYNAKLAR

1. Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide (6th edition). Editor: Judith E. Tintinalli, November 2003.
2. Kobeissy FH, Ottens AK, Zhang Z, Liu MC, Denslow ND, Dave JR, Tortella FC, Hayes RL, Wang KK. Novel differential neuroproteomics analysis of traumatic brain injury in rats. Mol Cell Proteomics 2006 Jun 26; (Epub ahead of print)
3. ATLS, Advanced Trauma Life Support. Seventh Edition 2004 by the American College of Surgeons, Chicago, IL. Chapter: 6 Head Trauma, pp: 152-75.
4. Berger RP. The Use of Serum Biomarkers to Predict Outcome After Traumatic Brain Injury in Adults and Children. J Head Trauma Rehabil 2006 Vol. 21, No. 4, pp. 315-333.
5. Basic Histology, Tenth Edition 2003, The McGraw-Hill Companies. Editor: Junqueira LC, Carneiro J.
6. Smith SP, Shaw GS. A change-in-hand mechanism for S100 signalling. Biochem Cell Biol 1998; 76(2-3): 324-33.
7. Eckert RL, Lee K. S100 proteins in the epidermis. J Invest Dermatol 2004; 123(1): 23-33.
8. Heizmann CW, Cox JA. New perspectives on S100 proteins: a multi-functional Ca(2+)-, Zn(2+)- and Cu(2+)-binding protein family. Biometals 1998; 11(4): 383-97.

9. Rothermundt M, Peters M, Prehn JH, Arolt V. S100B in brain damage and neurodegeneration. *Microsc Res Tech* 2003; 60(6): 614-32.
10. Tateishi N, Shimoda T, Yada N, Shinagawa R, Kagamiishi Y. S100B: astrocyte specific protein. *Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi* 2006; 26(1): 11-6.
11. Mrak RE, Griffin WS. The role of activated astrocytes and of the neurotrophic cytokine S100B in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2001; 22(6): 915-22.
12. van Beveren NJ, van der Spelt JJ, de Haan L, Feekes D. Schizophrenia-associated neural growth factors in peripheral blood. A review. *Eur Neuro-Psychopharmacol* 2006; 16(7): 469-80. Epub 2006 Mar 20.
13. Venkataraman R, Song M, Lynas R, Kellum JA. Hemoadsorption to improve organ recovery from brain-dead organ donors: a novel therapy for a novel indication? *Blood Purif* 2004.
14. Mark RE, Griffin WS. Trisomy 21 and the brain. *J Neuropathol Exp Neurol* 2004; 63(7): 679-85.
15. Asano T, Mori T, Shimoda T, Shinagawa R, Satoh S, Tateishi N. Arundic acid (ONO-2506) ameliorates delayed ischemic brain damage by preventing astrocytic overproduction of S100B. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord* 2005; 4(2): 127-42.
16. Michetti F, Gazzolo D. S100B testing in pregnancy. *Clin Chim Acta* 2003; 335(1-2): 1-7.
17. Meyer S, Gottschling S, Baghai A, Polcher T, Strittmatter M, Gortner L. The role of S100B-protein in neonatology, pediatric intensive care, and pediatrics. *Klin Padiatr* 2006; 218(2): 49-56.
18. Harpio R, Einarsson R. S100 proteins as cancer biomarkers with focus on S100B in malignant melanoma. *Clin Biochem* 2004; 37(7): 512-8.
19. Jonsson H. S100B and cardiac surgery: possibilities and limitations. *Restor Neurol Neurosci* 2003; 21(3-4): 151-7.
20. Markowitz J, Mackerell AD Jr, Carrier F, Charpentier TH, Weber DJ. Design of inhibitors for S100B. *Curr Top Med Chem* 2005; 5(12): 1093-108.
21. Kleindienst A, Ross Bullock M. A critical analysis of the role of the neurotrophic protein S100B in acute brain injury. *J Neurotrauma* 2006; 23(8): 1185-200.
22. Routsis C, Stamataki E, Nanas S, Psachoulia C, Stathopoulos A, Roussos C et al. Increased levels of serum S100B protein in critically ill patients without brain injury. *Shock* 2006; 26(1): 20-4.
23. Netto CB, Conte S, Leite MC, Pires C, Martins TL, Goncalves CA, et al. Serum S100B protein is increased in fasting rats. *Arch Med Res* 2006; 37(5): 683-6.
24. Pekny M, Pekna M. Astrocyte intermediate filaments in CNS pathologies and regeneration. *J Pathol* 2004; 204(4): 428-37.
25. Petzold A, Keir G, Green AJ, Giovannoni G, Thompson EJ. An ELISA for glial fibrillary acidic protein. *J Immunol Methods* 2004; 287(1-2): 169-77.
26. Eng LF, Ghirnikar RS. GFAP and astrogliosis. *Brain Pathol* 1994; 4(3): 229-37.
27. Harauz G, Musse AA. A tale of two citrullines structural and functional aspects of myelin basic protein deimination in health and disease. *Neurochem Res* 2006; (Epub ahead of print).
28. Harauz G, Ishiyama N, Hill CM, Bates IR, Libich DS, Fares C. Myelin basic protein-diverse conformational states of an intrinsically unstructured protein and its roles in myelin assembly and multiple sclerosis. *Micron* 2004;35(7):503-42.
29. Perumal J, Filippi M, Ford C, Johnson K, Lisak R, Khan O. Glatiramer acetate therapy for multiple sclerosis: a review. *Expert Opin Drug Meta Toxicol* 2006; 2(6): 1019-29.
30. Mouzaki A, Tselios T, Papathanassopoulos P, Matsoukas I, Chatzantoni K. Immunotherapy for multiple sclerosis: basic insights for new clinical strategies. *Curr Neurovasc Res* 2004; 1(4): 325-40.
31. Rolf N, Boehm H, Kaindl AM, Lauterbach I, Suttorp M. Acute ascending motoric paraplegia following intrathecal chemotherapy for treatment of acute lymphoblastic leukemia in children: case reports and review of the literature. *Klin Padiatr* 2006 218(6): 350-4.
32. Cooper EH. Neuron-specific enolase as a marker for acute ischemic stroke: a systematic review. *In J Biol Markers* 1994; 9(4): 205-10.
33. Anand N, Stead LG. Neuron-specific enolase as a marker for acute ischemic stroke: a systematic review. *Cerebrovasc Dis* 2005; 20(4): 213-9.
34. Zemlan FP, Rosenberg WS, Luebbe PA, Campbell TA, Dean GE, Weiner NE, Cohen JA, Rudick RA, Woo D. Quantification of axonal damage in traumatic brain injury: affinity purification and characterization of cerebrospinal fluid tau proteins. *J Neurochem* 1999; 72: 741-50.
35. Stein TD, Johnson JA. Genetic programming by the proteolytic fragments of the amyloid precursor protein: somewhere between confusion and clarity. *Rev Neurosci* 2003; 14(4): 317-41.
36. Cotman CW, Poon WW, Rissman RA, Blurton-Jones M. The role of caspase cleavage of tau in Alzheimer disease neuropathology. *J Neuropathol Exp Neurol* 2005; 64(2): 104-12.
37. Shaw GJ, Jauch EC, Zemlan FP. Serum cleaved tau protein levels and clinical outcome in adult

- patients with closed head injury. *Ann Emerg Med* 2002; 39(3): 254-7.
38. Chatfield DA, Zemlan FP, Day DJ, Menon DK. Discordant temporal patterns of S100beta and cleaved tau protein elevation after head injury: a pilot study. *Br J Neurosurg* 2002; 16(5): 471-6.
39. Herrmann M, Ehrenreich H. Brain derived proteins as markers of acute stroke: their relation to pathophysiology, outcome prediction and neuroprotective drug monitoring. *Restor Neurol Neurosci* 2003; 21(3-4): 177-90.
40. Raabe A, Grolms C, Seifert V. Serum markers of brain damage and outcome prediction in patients after severe head injury. *Br J Neurosurg* 1999; 13(1): 56-9.
41. Vos PE, Lamers KJ, Hendriks JC, van Haaren M, Beems T, Verbeek MM, et al. Glial and neuronal proteins in serum predict outcome after severe traumatic brain injury. *Neurology* 2004; 62(8): 1303-10.
42. Woertgen C, Rothoerl RD, Brawanski A. Early S-100B serum level correlates to quality of life in patients after severe head injury. *Brain Inj* 2002; 16(9): 807-16.
43. Waterloo K, Ingebrigtsen T, Romner B. Neuropsychological function in patients with increased serum levels of protein s-100 after minor head injury. *Acta Neurochir (Wien)* 1997; 139(1): 31-2.
-
- Yazışma adresi:**
Dr. Can Duman
Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Kocaeli
Tel : 0.262 303 72 56
E-posta : canduman71@hotmail.com
-