

**T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Ufuk UTKU

**AKUT İSKEMİK STROKTA SERUM
İNERLÖKİN-6 DEĞERLERİNİN LEZYON
LOKALİZASYONU VE PROGNOZLA İLİŞKİSİ**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Aynur YILMAZ

Edirne - 2000

**T. C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Ufuk UTKU

**AKUT İSKEMİK STROKTA SERUM
İNTERLÖKİN-6 DEĞERLERİNİN LEZYON
LOKALİZASYONU VE PROGNOZLA İLİŞKİSİ**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Aynur YILMAZ

Edirne-2000

TEŞEKKÜR

Tez çalıőmamda ve uzmanlık öğrenimim süresince eğitimime büyük katkısı olan sayın hocam Prof. Dr. Ufuk Utku'ya, ihtisas süresince her zaman bana destek olan Yrd. Doç. Dr. Nurgül Demirel, Yrd. Doç. Dr. Hakan Ekmekçi, Yrd. Doç. Dr. Yahya elik, Yrd. Doç. Dr. Nilda Turgut'a, anabilim dalımızda çalıőan tüm asistan arkadaşlarıma ve diğeri çalıőanlara, tezimin laboratuvar kısmına büyük katkısı olan Prof. Dr. Özden Vural ve Yrd. Doç. Dr. A. Muzaffer Demir'e, istatistiklerini yapan Yrd. Doç. Dr. Galip Ekuklu'ya ve tüm hayatım boyunca varlıklarını her zaman yanımda hissettiğim sevgili aileme teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER	2
Serebrovasküler Hastalıklar.....	2
Epidemiyoloji.....	2
Risk Faktörleri.....	3
İskemik Strok Fizyopatolojisi.....	4
Strok ve inflamasyon.....	6
Sitokinler.....	12
İnterlökin-6.....	14
YÖNTEM VE GEREÇLER.....	18
BULGULAR.....	23
TARTIŞMA.....	38
SONUÇLAR.....	45
TÜRKÇE ÖZET.....	46
İNGİLİZCE ÖZET.....	48
KAYNAKLAR.....	50

SİMGE VE KISALTMALAR

AKŞ: Açlık kan şekeri

Alk: Alkol

AS: Ad soyad

ATP: Adenozin trifosfat

BBT: Bilgisayarlı beyin tomografisi

Bİ: Büyük infarkt

BK: Beyaz küre

BOS: Beyin omurilik sıvısı

CA: Cornu Ammonis

cAMP: Siklik adenozin monofosfat

CRP: C reaktif protein

DM: Diabetes Mellitus

DKB: Diyastolik kan basıncı

ELAM: Endotelial lökosit adezyon molekülü

E-selektin: Endotelial-selektin

ESR: Eritrosit sedimentasyon hızı

GKS: Glaskow Koma Skalası

Hb: Hemoglobulin

HT: Hipertansiyon

HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein

HSF: Hepatosit stimulating faktör

ICAM: İnterselüler adezyon molekülü

IFN: İnterferon
IL: İnterlökin
KBİ: Kortikal büyük infarkt
kDa: Kilo Dalton
KH: Kalp hastalığı
Kİ: Küçük infarkt
KKİ: Kortikal küçük infarkt
LFA: Lenfosit fonksiyonel antijen
LPS: Lipopolisakkarit
Mac: Mukoza adezyon kompleksi
MHC: Major Histocompatibility Complex
Mo: Monosit
MPV: Ortalama platelet volümü
MR: Manyetik rezonans
mRNA: messenger Ribonükleik Asit
mRS: modifiye Rankin Skoru
N: Nnormal
Nb: Nabız
NGF: nerve growth faktör
NMDA: N metil D aspartat
PECAM: Platelet endotelial celüler adezyon molekülü
Plt: Trombosit
PMNL: Polimorfonükleer lökosit
P-selektin: Platelet selektin
PVH: Periferik vasküler hastalık
SBİ: Subkortikal büyük infarkt
Si: Sigara
SKİ: Subkortikal küçük infarkt
SSS: Santral sinir sistemi
TGF: Transforming growth faktör
TKŞ: Tokluk kan şekeri
TNF: Tümör nekroz faktör
USG: Ultrasonografi

GİRİŞ VE AMAÇ

İskemik strok, değişik derecede beyin dokusu hasarına işaret eder. İskemik strokta akut dönemde beyin hasarının boyutunu tayin etmek ya da radyolojik yöntemler ile görüntülemek zordur. Beyin dokusunda iskeminin akut etkilerini düzeltme ve bozulmuş kan perfüzyonunu yeniden sağlamaya yönelik yeni ve potansiyel olarak invazif tedavi yöntemleri denmeye başlandığından beri, risk-fayda oranının tahmini için beyin lezyonunun büyüklüğü ve yeri hakkında bilgi veren erken belirteçlerin tespit edilmesi önem kazanmıştır (1).

Son zamanlarda deneysel iskemik hayvan beyinlerinde çeşitli sitokinlerin, kemokinlerin ve adezyon moleküllerinin ortaya çıktığı gösterilmiştir (2, 3). Birkaç çalışmada, iskemik stroklu hastaların vücut sıvılarında bazı sitokinlerin ve adezyon moleküllerinin düzeylerinin arttığı yayınlanmıştır (4, 5). Deneysel hayvan çalışmaları ve insanlardan elde edilen veriler sonucunda strok ve ilgili hastalıkların patogenezinde sitokinler ve adezyon moleküllerinin rol oynadığı bildirilmiştir. Keza insan serumunda ölçülebilen sitokinlerden olan IL-6'nın akut stroklu hastaların proinflamatuvar durumlarını yansıttığı gözlenmiştir (5).

Akut lezyonlar (cerrahi travmalar vb) interlökin-1 β (IL-1 β), ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımına neden olur (6, 7). Hirano (8) tarafından bildirildiği gibi, bu sitokinler sadece monosit, fibroblast, endoteliyal hücreler ve T lenfositler tarafından değil, mikroglia ve astrositler tarafından da üretilebilir.

Bu çalışmada iskemik strokta, bir proinflamatuvar sitokin olan IL-6'nın beyin lezyonunun büyüklüğü, lokalizasyonu ve hastalığın klinik seyri ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

I - SEREBROVASKÜLER HASTALIKLAR

Epidemiyoloji

Serebrovasküler hastalık, beyindeki kan damarlarının patolojik süreçler sonucu oluşan anormallik olarak tanımlanır. Patolojik süreç trombus veya emboli ile lümenin oklüzyonu, damarların rüptürü, damar duvarlarında lezyon, permeabilite değişikliği, artmış vizkosite ya da diğer kan özelliklerinin değişikliklerini içerir. Ayrıca ateroskleroz, hipertansif arteriosklerotik değişiklikler, arteritis, anevrizmal dilatasyon ve gelişimsel malformasyonlar gibi temel ya da primer hastalıkları kapsar (9).

Strok terimi Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından “vasküler orijinden başka neden bulunamayan, 24 saatten uzun süren, ölüme yol açan, ani gelişen global serebral fonksiyon bozukluğu” olarak tanımlanmıştır. Serebral iskemiye bağlı geçici epizodlar tanımlamanın dışında kalmıştır. (10)

Serebrovasküler hastalıklar oldukça heterojendir. Tüm strokların %80-85’ini serebral infarktlar, %10-15’ini intraserebral hematomlar ve %6-8’ini de subaraknoid kanamalar oluşturur (11).

Serebrovasküler olaylar akut serebral iskeminin yol açtığı klinik bulguların süresine bağlı olarak üçe ayrılır: a) Geçici iskemik ataklar, 24 saatten fazla sürmeyen fokal nörolojik bulgulardan oluşur, b) klinik tablonun bir günden uzun, genellikle 3 haftadan kısa sürede sekelsiz düzelmesi veya tama yakın iyileşmesi durumunda reversible iskemik nörolojik defisit terimi kullanılır, c) üç haftayı aşan serebral iskemi tablosu da major strok olarak

tanımlanmıştır (11).

Strok, Amerika'da kalp hastalığı ve kanserden sonra üçüncü sıklıkta görülen ölüm nedenidir. Hayatı tehdit eden en yaygın nörolojik hastalıktır. Ölüme yol açmasından çok, sakat bırakır. American Heart Association, USA da yaklaşık olarak 3 milyon stroklu insan mevcut olduğunu ve yaklaşık olarak her yıl 500,000 hastanın strok geçirdiğini bildirmiştir. Her yerde yaşa bağlı oran 100-300/100.000 nüfus/yıl'dır. Bunların da 175000'i de ölmektedir. Mortalite ilk 30 günde %8-20 arasındadır (9, 11).

Risk Faktörleri

Strokta doğru tanı ve değerlendirme önemlidir. Çünkü akut iskemik strok etkilerini tersine çevirebilecek tıbbi ya da cerrahi tedavi yöntemleri henüz saptanamamıştır. Bu nedenle yüksek strok risk faktörlerine sahip hastaların erken tanınması ve tedavisi stroku önleyebilmektedir. Strok risk faktörleri aşağıda gösterilmiştir (12).

Değiştirilemeyen faktörler:

- Yaş
- Irk
- Cinsiyet (erkek > kadın)
- Aile öyküsü

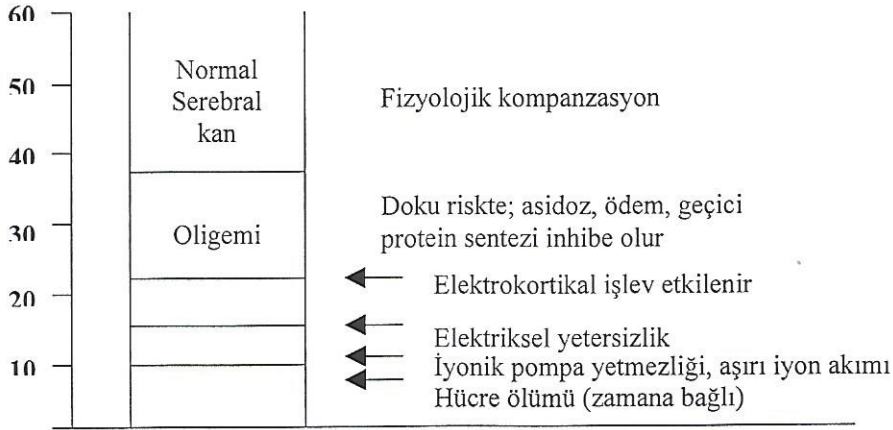
Değiştirilebilir, kontrol edilebilir, tedavi edilebilir faktörler:

- Arteriyal hipertansiyon
- Diabetes Mellitus
- Geçici iskemik atak
- Önceki strok öyküsü
- Kardiyak hastalıklar (Atriyal fibrilasyon, koroner kalp hastalığı)
- Lipoprotein anormallikleri
- Artmış fibrinojen
- Sigara içme
- Alkol tüketimi
- Oral kontraseptif kullanımı
- Obezite
- Artmış hematokrit
- Fiziksel aktivite yokluğu

İskemik Strok Fizyopatolojisi

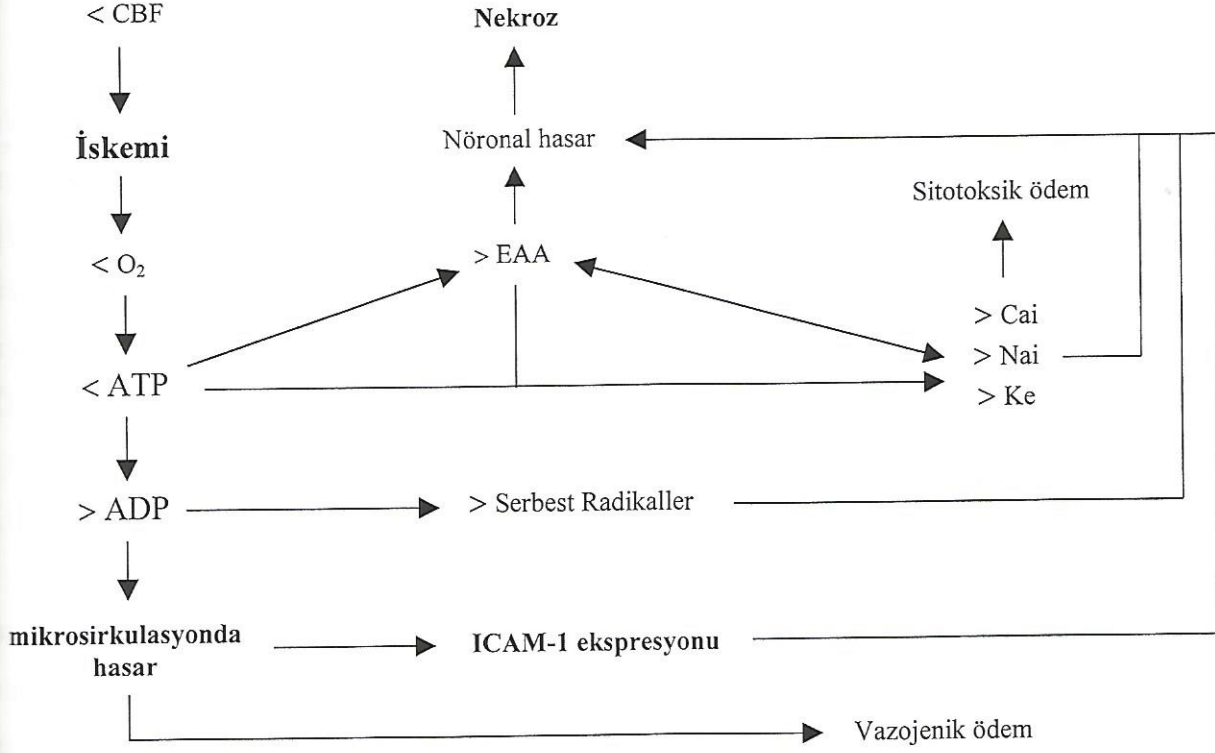
Yetişkin beyin ağırlığı 1500 g üzerindedir. Kalbin pompaladığı kanın beşte biri beyine gelir (1000 ml/dk). Bunun 800 ml'si karotis sistemi, kalanı vertebrobaziler sistemle sağlanmaktadır. 100 g beyin dokusuna dakikada 50 ml kan gelir, buna bölgesel kan akımı denmektedir. Her 100 g beyin dokusu dakikada 3.3 ml oksijen ve 5.5 mg glukoz tüketir. Beyine gelen kan akımı, belirli sınırlar içindeki kan basıncı değişikliklerinde sabit tutulur. Bu mekanizmaya serebral otonöregülasyon denir. Serebral otonöregülasyon ortalama arteriyel basınç 70-160 mmHg arasında olduğunda işlevseldir (13). Birkaç hayvan modelinde kritik düzeyinin 23 ml/100g/dk olduğu saptanmıştır. Serebral kan akımının 12-23 ml/100g/dk olduğu düzeye iskemik penumbra (iskemi halesi) denir. Bu sırada morfolojik değişiklikler meydana gelir; elektriksel nöronal işlev bozulur ancak nöronlar yaşar. Serebral kan akımının 10-12 ml/100g/dk'nın altına düşmesi, süreden bağımsız olarak infarkta neden olur. Geri dönüşümlü iskeminin infarkta dönüşmesi, serebral kan akımındaki azalmasının süresine ve derecesine bağlıdır. Serebral iskemi kaskadı Şekil 1 de gösterilmiştir (9, 14).

Serebral kan akımı
içeriği ml/100g/dk



Şekil 1: Serebral iskemi eşiği (14).

İskemik penumbra, ATP üretiminin normal değerinin %50'sinin altına düşmesi ve enerji üretiminin bir noktada kırılması laktik asidoz, iyon pompa yetersizliği ve geri dönüşümsüz membran hasarına neden olur. Toksik maddeler kontrolsüz olarak birikir ve hücre ölümü meydana gelir. Şekil 2'de iskemik kaskadın basamakları gösterilmektedir (15).



EAA = eksitatör amino asitler, Cai = intraselüler kalsiyum, Nai = intraselüler sodyum,
Ke = ekstrasellüler potasyum, ICAM-1 = intraselüler adhezyon molekülü.

Şekil 2: İskemik kaskadın temel basamakları (15).

Serebral infarkta yol açan temel vasküler patolojiler:

1. Aterotromboz

- Büyük damarların oklüzyon ya da stenozu
- Arter dallarının oklüzyon ya da stenozu
- Laküner infarktlar: Büyük damarların perforan dallarının oklüzyonu

2. Emboli

- Aortik ark ya da ekstrakraniyal arterlerdeki ateromatöz plaklardan kaynaklanan arterden artere emboli
- Kalp hastalığı (romatizmal kalp hastalığı, bakteriyel endokardit, ...) (9)

II - STROK VE İNFLAMASYON

İskemik hasar santral sinir sisteminde (SSS) sıklıkla geri dönüşümsüz yapısal değişikliklere ve kalıcı fonksiyon kaybına neden olur. Lezyonun olduğu yerde ayrıntılı hücresel çalışmalarda, astrogliozisi izleyerek inflamatuvar hücrelerin birikimi belgelenmiştir (16). İnflamasyon ve onarım SSS ve diğer dokularda farklıdır. Bu farklılık gerçekte SSS'nin büyük oranda immün sistemden izole olmasına bağlıdır: SSS'de lenf nodları (ya da onların eşdeğerleri) ve lenfatik sistem yoktur. Kan-beyin bariyeri her iki yolla etkileşimleri sınırlar. Özellikle immünolojik etkili moleküllerin SSS'ine ulaşmalarını engeller (17). Patolojik incelemelerde, immün reaksiyona katılan bütün hücrelerin SSS'ne göç ettikleri görülmüştür (18).

Son zamanlarda, normal SSS ile immün sistem arasında etkileşimin varlığı saptanmıştır (17). İmmün sistem ile SSS arasında benzerlikler vardır; a) immün regülatör sitokinlerin sekresyonu, b) sitokinlere cevap ve c) antijen sunumu. Bu özellikler hem T hücrelerine antijen sunan astrositlerden oluşan iki sistem arasındaki, hem de sitokinler gibi soluble (eriyebilir) faktörler tarafından oluşan fiziksel temasa olanak sağlar. Bu kompleks devre etkileşimine, özellikle SSS'ne lenfoid/ mononükleer hücre infiltrasyonuna, sitokinler aracılı olurlar (19). SSS'de mikroglia ve oligodendroglial hücreler gibi antijen sunan hücrelerden, az oranda Major Histocompatibility Complex (MHC) Sınıf I ve Sınıf II ekspresyon olur. MHC Sınıf I ve Sınıf II antijen ekspresyonu, interferon- γ (IFN- γ) ve Tümör Nekrozis Faktör α (TNF α) gibi sitokinlerin etkisiyle artar (20). Astrositler ve mikrogliaların aktive olması intraserebral immün ve inflamatuvar yanıtın başlamasına ve artmasına katkıda bulunur. SSS'de var olduğu bilinen bir kaç mediyatör; prostoglandinler, IFN- α , IFN- β ve Transforming Growth Faktör β (TGF- β) gibi sitokinler, norepinefrin ve vasointestinal peptid benzeri endojen nöropeptidler, glial hücrelerden sitokin üretimini ve MHC Sınıf I ve Sınıf II ekspresyon yanıtını inhibe ederler (19).

SSS'de immün yanıtın başlatılması, düzenlenmesi ve sitokin üretimi; a) çeşitli periferik immün hücreler ve SSS hücre tipleri arasındaki dinamik etkileşim, b) bu hücrelerin aktive olması, c) çok yönlü (pleiotropik) etkili sitokinlerin varlığı (IFN- γ , IL-1, IL-6, TNF α ve diğerleri), d) sitokinlerin SSS'deki konsantrasyon ve yerleşimleri ve e) belli hücrelerin sırasıyla sitokinlere verdikleri geçici cevaplara bağlıdır (19).

Beyin mikrodamarlarının endotelinde lökosit adezyon molekülleri göreceli olarak daha az bulunur. Sıçanların mikrovasküler endotel hücrelerinden alınan kültürlerde, P-selektin

hemen hemen hiç bulunmaz. Normal beyin mikrodamarlarında ise çok az interselüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1), ICAM-2 ya da P-selektin varlığı görülür ki bu da SSS'de immün hücre trafiğinin göreceli olarak az olması ile uyumludur (21, 22). Ancak infeksiyon, zedelenme ya da iskemi sırasında kapillerlerin epitelinde ICAM-1 ve P-selektin ekspresyonu hızlı bir şekilde indüklenir (21, 23).

Strok sırasında, kan-beyin bariyerinde yıkım söz konusudur ve SSS'ne özgü antijenler, periferik dolaşım ile temasa geçerler. Serumda belirlenen antijen miktarı infarkt büyüklüğü ile orantılıdır (24, 25). Bu antijenler olağan koşullarda kan-beyin bariyerinin arkasında muhafaza edilirler. Periferik immün sistem bunları yabancı olarak algılayıp, inflamatuvar yanıtı başlatır. Bununla birlikte, SSS'ne özgü antijenlerin dolaşıma verilmeleri, aynı zamanda antijen ve organa özgü immünoşüpresif yanıt gelişmesi anlamında da kullanılabilir (26).

SSS iskemisinde inflamatuvar yanıtın önemli rol oynadığını gösteren; stroktan sonra lökosit infiltrasyonunu araştıran çalışmalar mevcuttur. Nötrofiller ve makrofajlar gibi inflamatuvar hücrelerin iskemik beyine infiltre oldukları, iskemik strokun değişik hayvan modellerinde ve serebral iskemili hastalarda gösterilmiştir (27, 28). Kalıcı orta serebral arter oklüzyonu yapılan ratlardaki çalışmalara göre, polimorfonükleer lökositler (PMNL) kapiller lümeninde ilk 30 dakikada görünmeye başlarlar, 12 saatte pik yaparlar ve sonra miktarları azalır. Monositler/makrofajlar biraz geç toplanırlar ve iskemi başlangıcından 48 saat sonra miktarları giderek artar. Astroglialar infarkt gelişiminde çok erken dönemde aktive olur, 24 saat içinde boyut ve sayılarında artma meydana gelir (29). İnfarktın gelişimiyle birlikte biriken inflamatuvar hücreler intrinsek (mikroglia) ve ekstrinsek (lökositler) kaynaklıdır. MHC antijenleri, aktive mikroglialar ve istilacı lökositler tarafından eksprese edilirler (27). İmmün cevabın indüksiyon fazında makrofajlar ve T hücreleri arasındaki etkileşimde, MHC Sınıf I ve Sınıf II antijenleri rol oynar (30). Mikroglialar tarafından MHC antijenlerinin ekspresyonu beyinde immün yanıtın artmış olduğunu göstermektedir (27).

İskemik strokta dolaşımdaki lökositlerin adezyon özelliği artar. Lökositlerin yapışkanlığı, mikrovasküler akımı bozma ve doku hasarlanması için risk faktörüdür (31). Lökositler iskemi ve reperfüzyon sırasında kapillerde mekanik obstrüksiyon yaparak dolaşımı engeller ve lökosit endotelial etkileşimi arttıracak bir kaç sitotoksik kimyasal madde salgılamasına neden olurlar (28, 31). İskemi sonrası PMNL'in lezyon çevresine akımları; a) çevre kapillerlerde tıkaç oluşumuna, b) membran hasarına neden olan toksik oksijen radikalleri ve enzimlerin üretimine, c) ödem oluşumu ve doku yıkımına, d) çevre kan damarlarında

tromboz gelişme eğilimine yol açarak beyin hasarını arttırmaları (28).

Nötrofil lökositlere karşı spesifik sitolitik antikorlar kullanılarak yapılan tedavilerde, nötrofil birikimlerinin, beyin ödeminin, beyin infarkt boyutunun, nörolojik defisit şiddetinin azaldığı ve hasarlı beyin bölgesinde kan akımının arttığı gözlenmiştir (28).

İnfarktın geliştiği iskemik alan merkezinde kan-beyin bariyeri bozulur, nötrofiller ve monositler ilerleyerek iskemik dokuya göç ederler (27, 28).

En büyük ilerleme lökosit adezyon ve migrasyon mekanizmasının anlaşılması ile sağlanmıştır. PMNL ve monosit adezyonunun endotelyum ve ekstravasküler matriks ile yüksek spesifik reseptör-ligand etkileşimi yolu ile meydana geldiği görülmüştür. Adezyon moleküllerinin üç ailesi bu işleve aracılık etmektedir (28).

Bunlar;

1- İntegrinler: Ekstraselüler matriks ya da endotelyum adezyonunda anahtar rol oynayan lökositlerin yüzeyinde bulunan proteinlerdir. İntegrinler subünitleriyle nonkovalan ilişkili olan CD11 ve CD18'i taşırlar (28). En önemli integrinler, CD18 proteinlerinin β subunitleri (β 2 integrinleri) olan lenfosit fonksiyonel antijen-1 (LFA-1) (CD11a/CD18) ve mukozal adezyon kompleksi-1 (Mac-1) (CD11b/CD18)'dir (29).

2- İmmünglobulinler: Bu integrinlerin karşıt reseptörleri immünglobulin superfamilyasından olan interselüler adezyon molekülleri, ICAM-1 ve ICAM-2'dir. İskemiden sonra endotelial hücrelerden IL-1 gibi inflamatuvar aracılar sayesinde eksprese edilen ICAM'lar bu reseptörleri etkileyerek lökosit adezyonunu arttırmaları (29, 30). Beyin endotel hücreleri de ICAM-1 ve ICAM-2 eksprese ederler (20, 29). Lökositlerin hasarlı dokuya infiltrasyonu için kemotaktik faktörler tarafından sağlanan endotelial hücrelere adezyon ve migrasyon kritik basamaktır. Lökosit invazyonu sadece infarkt gelişen alanda meydana gelir (27).

3- Selektinler: Adezyon moleküllerinin üçüncü sınıfı olan selektinler, lökosit endotelial adezyonunu karbonhidrat rezidüleri yolu ile düzenleyen glikoproteinlerdir (31). En iyi tanımlanmış selektin, endotelial hücrelerden eksprese olan endotelial-lökosit adezyon molekülü (ELAM-1)'dir (29-31). Hücre yüzeyindeki selektin moleküllerinin sayısı ve aktivitesi inflamatuvar aracılar tarafından düzenlenir. ICAM'lardan farklı olarak ELAM-1, CD11/CD18 integrin parçası ile etkileşime girmez ancak tercihan lökosit yüzeyindeki diğer selektin parçası sialy-lewis karbonhidrat rezidüsü ile bağlanır (30, 31).

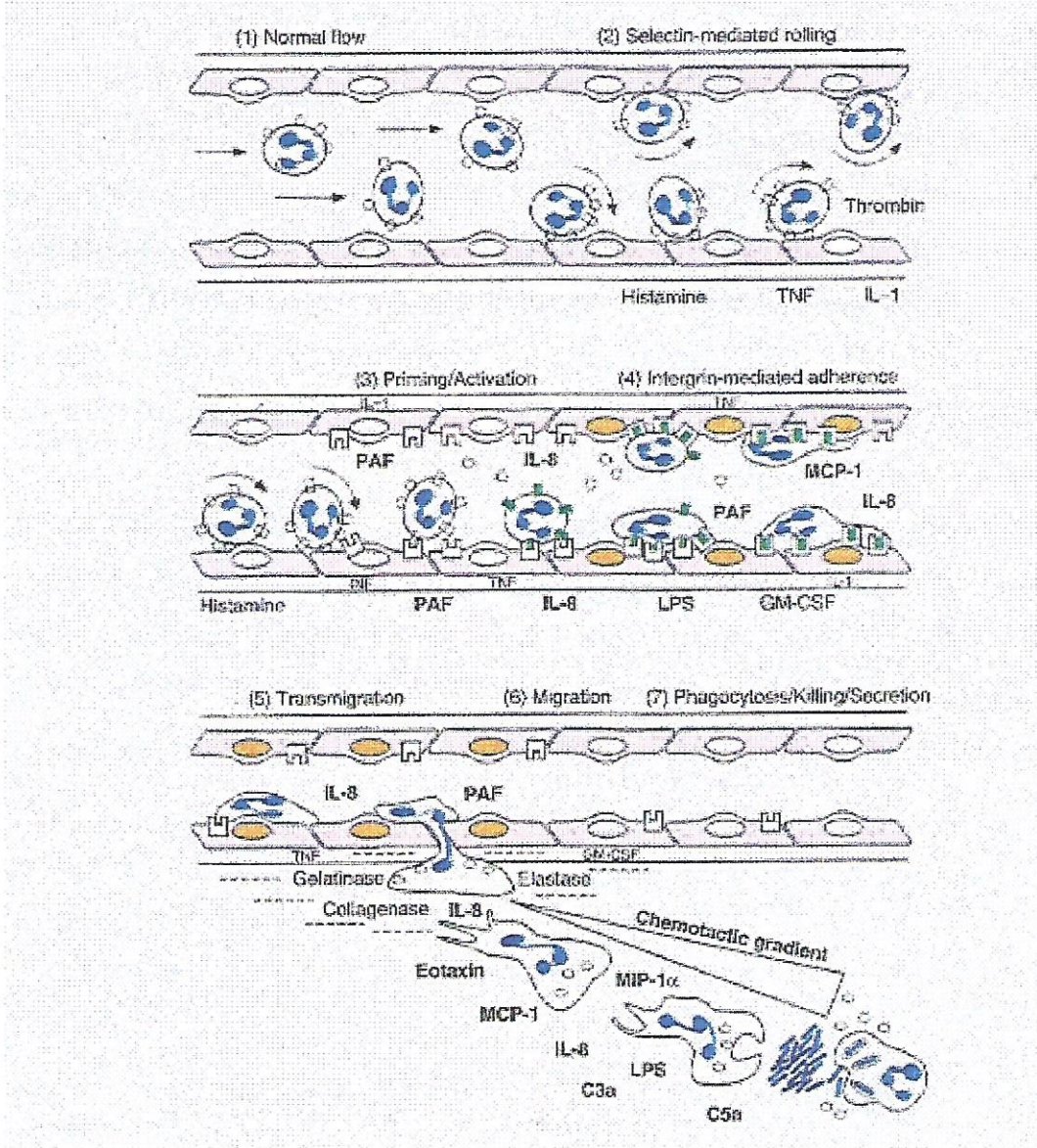
Yapılan bir çok hayvan deneylerinde hipoksi ve iskemi/reperfüzyon sırasında adezyon moleküllerinin buldukları ve düzeylerinin arttığı gösterilmiştir. İskemik bölgedeki beyin kapillerlerinde adezyon moleküllerinin ekspresyonlarının arttığı ve bunların da lökosit adezyonunu arttırdığı ve migrasyon aktivasyonuna katıldıkları görülmüştür (2, 4). Bu da iskemi ve reperfüzyonda lökositlerin aracılık ettiği hasarlanma olayında adezyon moleküllerinin anahtar rol oynadığını göstermektedir (4).

Lökosit adezyon ve ekstrasvazasyonu 3 ayrı basamakta incelenir.

- Birinci basamak “rolling” ya da “tethering” (yuvarlanma) olarak adlandırılır (32). İnflamatuvar uyarıya yanıt olarak lökositler vasküler endotel duvar boyunca yuvarlanırlar. Erken “rolling” ‘de P-selektin rol oynar, bununla birlikte E-selektin’in de katkısı vardır (33).

- İkinci basamak yuvarlanma olayının kesilmesi ile belirlenir. Adezyon kuvvetlendirme basamağıdır. Sıkı yapışma ICAM-1 ekspresyonunu ve lökosit β 2 integrinleri ile birlikte endotelyum etkileşimini gerektirir (32, 34).

- Üçüncü basamak lökosit ekstrasvazasyonudur. Vasküler endotelyumundaki ICAM’lar ile CD18 adhezyon moleküllerinin birbirleri ile etkileşimi sonucu gerçekleşir. Bu noktada, lökosit endotelyumuna yapışır ve endotelial hücreler arasında sürünmeye başlar ve böylece kan dolaşımından ayrılır (32, 34). Lökositlerin dolaşımından inflamasyon alanına ekstrasvazasyonu şekil 3 de gösterilmektedir (34).



Şekil 3: Dolaşımdan inflamasyon yerine olan fagositoz (34).

Basamaklar aşağıdaki gibidir: 1) Aktive olmamış endoteliyum boyunca normal akım; 2) trombin, histamin, IL-1 ve TNF gibi inflamatuvar uyarılar E-selektin eksprese etmeleri için endotelial hücreleri uyarırlar, damar duvarı boyunca selektinlerin aracılık ettiği rolling gerçekleşir; 3) sıkı yapışma ve şekil değişikliği, aktive olmuş endotelial hücreler ve fagositler tarafından salınan integrinler tarafından sağlanır; 4) transendotelial göç ICAM-1, PECAM-1 ve CD44 tarafından yönetilir; 5) fagosit metaloproteazların salınımı fagositlerin bazal membran ve ekstrasellüler matriksi geçmelerine yardımcı olur; 6) göç, infeksiyon odağına doğru olan kemotaktik gradientdir; 7) mikrobisidal aktivite olur ve inflamatuvar mediyatörler salınır.

İskemik dokuya PMN infiltrasyonu öncesinde ve infiltrasyon sırasında inflamatuvar sitokinlerin ve adezyon moleküllerin ekspresyonu, fokal strokta inflamatuvar yanıtın başlamasını ve gelişmesindeki koordine moleküler mekanizmaları akla getirir. Örneğin ICAM-1 ve ELAM-1'i içeren adezyon moleküllerinin "upregülasyonu"ndan inflamatuvar sitokinlerin artmış ekspresyonu sorumludur ki bunlar da lökositlerin iskemik dokuya toplanmasını arttırırlar ve olay iskemik hasarın artması ile sonuçlanır (2, 5). Lökositlerin adezyon ve migrasyonunda rol oynayan adezyon moleküllerine (integrin, ICAM, ELAM) karşı antikolar uygulanarak yapılan bir çok hayvan deneylerinde, PMNL'lerin iskemik dokuya adezyon ve migrasyonu inhibe edilerek iskemik lezyonun azaltıldığı görülmüştür (35, 36).

Stroktan sonra inflamatuvar yanıt oluştuğu açıktır. İnflamatuvar yanıtın neden olduğu belli değildir. Değişik sıçan türlerinin inflamatuvar yanıt oluşturma eğilimlerinin farklı olduğu bilinmektedir ve son bildiriler hayvan cinsiyetinin bile strok sonrasındaki immün yanıtın boyutlarına etki ettiğini göstermektedir (37). Hem insan hem de hayvan çalışmalarında inflamasyonun derecesi infarkt boyutları ile korelasyon gösterir, ancak sebep ve etki belirsizdir (5, 37).

III - SİTOKİNLER

Sitokinler, molekül ağırlıkları 8000-30000 Dalton olan çoklu biyolojik aktivitelere sahip küçük proteinlerdir. Düşük konsantrasyonlarda (picomolar) aktiftirler. Sitokinler primer olarak dış uyarıya yanıt olarak oluşurlar ve normal homeostatik mekanizmalarda rolleri yoktur (38, 39). Hücreler arasındaki kısa mesafedeki sinyallere aracılık ederler. Hücrelerin farklılaşmasını, etkinliklerini ve yaşam sürelerini kontrol ederler. İnterlökinler, lenfokinler, monokinler, büyüme faktörleri, interferonlar ve kemokinler gibi molekül ailesinden oluşurlar. Taşıdıkları sinyalleri hedef hücrelerdeki özel reseptörlere iletirler. İnterlökinler, lökositler arasında sinyal ileten moleküller olarak tanımlanmışlardır. Sitokinlerin sık sık üst üste binen inanılmaz ölçüde düzenli biyolojik etkileri vardır. Bu moleküllerin çoğunun ana özellikleri onların çok yönlü (pleiotopy) ve tekrarlanabilir (redundancy) olmasıdır (39).

Proinflamatuvar sitokinler, SSS iskemik hasarını arttırıcı primer mekanizmalardan biri, lökosit adezyon ve infiltrasyonu üzerine olan direkt etkileridir. Lökositler SSS hasarının önemli mediyatörleridir (28). IL-6, IL-1 β ve TNF α endotelial hücreler ve astrositler üzerinde ICAM-1 ekspresyonunu arttırır, lökosit infiltrasyonunu kolaylaştırır ve lökosit aktivasyonunu arttırır (40, 41).

İnflamatuvar yanıtların çoğunun sitokinlerin multifonksiyonel alt sınıfı olan interlökinler tarafından oluşturulduğu bilinmektedir. IL-1, TNF α ve IL-6' yı içeren proinflamatuvar interlökinler, kompleks sitokin ağı ile diğer sitokinlerin fonksiyon ve sentezini etkileyebilirler. Bu proinflamatuvar interlökinler, mikrogial hücreler, astrositler ve lökositleri içeren çeşitli hücreler tarafından oluşturulur ve SSS'nin hücre apoptozunu, farklılaşmasını ve proliferasyonunu doğrudan düzenleyip, sonrasında gelen lökositlerle infiltrasyonu etkilerler (19). IL-1, TNF α ve IL-6'nın artmış düzeyleri deneysel SSS iskemisi sonrasında ve insanlarda gözlenmiştir (3, 19).

Proinflamatuvar sitokin kaskadının, ilk olarak IL-1 ve TNF α ' nın salınımını gerektirdiği görülmektedir. Bu sitokinler kaskatta olumsuz kısır döngü oluşturabilecek IL-6 ve IL-8'i içeren diğer proinflamatuvar sitokinlerin üretimine öncülük ederler (38). Bu proinflamatuvar kaskadı desteklemek için en büyük delil, septik şoktan "Growth Versus Host" etkileşimlerine kadar değişen hastalıkların, değişik hayvan modellerinde TNF (anti TNF monoklonal antikorlar) ve IL-1 (IL-1ra, reseptör antagonisti)'i bloke eden ajanların kullanıldığı çalışmalardır. Bu sitokin antagonistlerinin IL-6'nın plazma düzeylerini düşürdüğü

gözlenmiştir (42, 43).

Proinflamatuvar sitokinlerin SSS'nin iskemik hasarını nasıl oluşturabileceğine dair çeşitli mekanizmalar düşünülmüştür. Birincisi nöronlar, astroglialar ve mikroglial hücelere doğrudan etkisi üzerindedir. Güçlü bir delil, sitokinlerin SSS içinde otokrin ve parakrin iletişime aracı olduğunu belirtmektedir. Bu etkilerin bazılarının sitokinler ve nöronlar, astrositler ve glial hüceler arasındaki doğrudan etkileşim ile ilişkili olduğu, örneğin aktivasyon ve proliferasyonun hipotalamik-pituiter-adrenal aksın aktivasyonu üzerinden yapıldığı görülmüştür. İskemik potansiyalizasyonun ikinci mekanizması ise, ek proinflamatuvar moleküllerin indüksiyonunu gerektirir. Hem TNF α ve hem IL-1 β akut inflamatuvar yanıtın ana bileşeni olan prostoglandinlerin sentezini artırır (44).

IV - İNTERLÖKİN-6

IL-6, değişik dokuların büyümesini ve farklılaşmasını düzenleyen multifonksiyonel bir sitokindir. IL-6 çok yönlü (pleiotropik) bir sitokindir ve vücut savunmasında ana rol oynar. Hedef hücreye bağlı olarak büyümeyi uyaran, büyümeyi inhibe eden ve farklılaşmayı uyaran aktivitelere sahiptir (8).

IL-6'nın başlıca aktiviteleri şunlardır:

- 1- B hücrelerinin terminal farklılaşması (immunglobulin salınımı)
- 2- Değişik B hücrelerinde büyümeyi uyarma (miyelom/plasmasitom/hibridom hücreleri)
- 3- Hemapoetik kök hücrelerde multipotansiyel koloni oluşumunu destekleme
- 4- Hepatik akut faz yanıtına yol açma
- 5- Makrofajların ve T hücrelerinin aktivasyon veya farklılaşması
- 6- Nöronal farklılaşma (45).

IL-6 biyolojik etkisini plazma membran reseptöründen oluşan, ligand bağlayan 80 kilo Dalton (kDa) ve diğeri sinyal iletiyi içeren 130 kDa glikoprotein yolu ile gösterir. 130 kDa komponent, 80 kDa'li komponente göre daha yüksek bir affinite ile IL-6'ya bağlanır (8, 45).

IL-6, 21-28 kD molekül ağırlığında, 28 aminoasit (aa) sinyal-peptid hidrofobik sinyal içeren 212 aa'den oluşur. İnsan IL-6 geni kromozom 7p21'e haritalanmıştır (8). Lenfoid olan veya olmayan bir çok farklı hücre tipi tarafından oluşturulur ya da değişik uyarılara yanıt olarak üretilir. IL-6 üretimi T hücreleri ya da T hücre mitojenleri tarafından T hücre klonları ya da antijen uyarısı ile indüklenir (8, 46). LPS monosit ve fibroblastlarda IL-6 üretimini artırırken, glukokortikoidler ve IL-4 inhibe ederler (44, 47). Değişik virüsler IL-6 üretimini fibroblastlarda ya da SSS'de indükler (48, 49).

IL-6 üreten hücreler:

- T hücreleri
- B hücreleri
- monositler
- fibroblastlar
- keratinositler

- mezengiyal hücreler
- kemik iliği stroma hücreleri
- trofoblastlar
- anterior pituitar hücreler
- damar düz kas hücreleri
- değişik tümör hücreleri (glioblastoma, renal hücre karsinomu, mesane hücre karsinomu, myeloma, over kanseri, akciğer karsinomu, uterus servikal karsinomu, osteosarkoma, kardiyak miksoma) (8).

Tümör hücreleri dışında, normal hücreler uygun uyarı olmadıkça IL-6 üretmezler. Değişik uyarılar ile IL-6 üretimi artar ya da azalır. IL-6 üretiminin bu regülasyonu hücre tipine bağlıdır. Belirli durumlarda IL-6 kendi üretimini indüklemeye yeteneğine sahiptir. Sitokinler arası pek çok etkileşimin olması (sitokin network) IL-6 üretimini düzenler (45).

IL-6'nın IL-1 ya da TNF tarafından indüksiyonu iki sinyal yol ile olur. Bunlar proteinkinaz C aktivasyonu (50) ve cAMP'ye bağlı sinyal ileti yoludur (51). Bu iki mekanizma tek ya da kombine olarak IL-6'nın TNF ya da IL-1 tarafından indüksiyonunu tam olarak açıklamaz. Diğer araştırmacılar sitokinler ile IL-6'nın indüksiyonunda daha saptanamamış sinyal transdüksiyon mekanizmalarının rol oynadığını ileri sürülmüşlerdir (8).

IL-1 β , IL-6 sentezini başlatma kapasitesine sahiptir. IL-6, IL-1 β , TNF üretimini ve gecikmiş tipte hipersensitivite reaksiyonunu inhibe eder (52, 53). Bundan dolayı antiinflamatuvar ajanların etkilerini artırır. Ayrıca IL-6'nın, akut strokta inflamatuvar olayın birkaç basamağının kontrolünde rol oynayan adrenokortikotropik hormonun üretimini indüksiyonunu destekleyici etkileri vardır (54).

İnflamasyon, akut faz proteinleri olarak bilinen bir kaç plazma proteininin serum düzeylerinde anlamlı değişiklikleriyle birliktedir. Akut faz proteinleri en çok karaciğerde sentez edilirler. Hepatositlerde akut faz proteinlerinin sentezi hepatosit stimulating faktör (HSF) tarafından regüle edilir. HSF, hepatositlerde akut faz proteinlerinin mRNA düzeylerini artırarak etki gösterir. Yapılan çalışmalarda HSF ile IL-6'nın fonksiyonel ve immunolojik olarak ilişkili proteinler olduğu görülmüştür (55, 56). IL-6 primer hepatositlerden ve hepatosit hücre serisinden akut faz proteinlerinin sentezini ve sekresyonunu indükler, bunlardan serum amiloid A, C reaktif protein (CRP), fibrinojen, haptoglobulin, α 1-antitripsin, α 1 asid- α 1-glikoprotein ve α 1-antikimotripsin artarken, albumin ve transferrin azalır (8, 45).

IL-6; endotoksinin başlattığı, sitokinlerin aracılık ettiği akut inflamasyonu negatif feed-back mekanizması ile inhibe eder. Ratlara endotoksin verildiğinde TNF ve IL-1 çok hızlı olarak IL-6 ekspresyonunu uyarırlar. IL-6 da dönerek TNF ve IL-1 ekspresyonunu inhibe eder. Bu da IL-6'nın sitokin kaskadında negatif feedback mekanizmasının bir parçası olduğunu göstermektedir (52, 53).

IL-6'nın bir çok SSS bozukluklarında eksprese olduğu ve düzeylerinin arttığı bulunmuştur. Bunlar;

Kafa travmaları (17, 57)

SSS'in akut viral enfeksiyonu (58, 59) veya bakteriyel enfeksiyonu (48, 49)

Multiple skleroz (60, 61)

Subaraknoid hemoraji (62)

Hipoksi-iskemi (63)

Hipoksi/ reoksijenasyon (64)

Demans (Alzheimer tipi) (61, 65)

Kronik subdural hematom (66)

Psikiyatrik bozukluklar (60).

IL-6 düzeyinin bir çok hastalıkta lezyon şiddeti ile orantılı olduğu (58, 65) ve inflamatuvar yanıtı düzenlediği görülmüştür (17, 57). Bu bulgular IL-6 sitokininin, inflamatuvar ve nörodejeneratif SSS hastalıklarının patogeneğinde direkt rol oynadığını göstermektedir (61, 67).

İleride sitokinlerin hareketlerinin anlaşılması, beyinde sitokinlerin ekspresyonunun farmakolojik modülasyonu ve etkileri birkaç nörolojik durumda tedavide oldukça çok sağaltıcı yararları olabilir (68). Murin-SSS demiyelinizan hastalıklarda IL-6'nın verilmesi ile myelin hasarının baskılandığı görülmüştür (60).

SSS'de hasar ya da inflamasyon meydana geldiğinde, lezyon yerinde ilk önce mikroglialar toplanır. Aktive mikroglia ve astrositler TNF α 'yı içeren sitokinlerin salınımına neden olurlar. Bu sitokinlerde IL-6 üretimine neden olurlar (19, 69). Sadece aktive mikroglia ya da astrositler IL-6 üretirler, stimüle olmayan mikroglia ya da astrositler IL-6 üretemezler. IL-6 üretimi için mikroglialarda potent stimulus LPS, astrositler için IL-1 β 'dır (70). IL-6 kendi üretimini uyaran TNF α üretimini inhibe eder. Bu IL-6'nın antiinflamatuvar fonksiyonunu gösterir (52, 53).

IL-6, SSS'de virüsün neden olduğu hücre hasarı alanında glial hücreleri, nerve growth faktör (NGF) salınımı için aktive eder ve böylece nörotropik etkiye yol açar (59). IL-6 invitro olarak glutamat reseptörü olan NMDA'nın neden olduğu artmış intrasellüler Ca^{+2} düzeylerini azaltarak hipokampal nöronal ölümü azaltır (71). Endojen ve eksojen IL-6, gerbillerde beyin iskemisinden sonra doza bağlı olarak hipokampal cornu ammonis (CA) 1 bölge nöronlarını ölümcül iskemiden korur ve iskeminin uyardığı öğrenme yetersizliğini önler (72). IL-6 ratlarda serebral iske mi sırasında nöronal ölümün en önemli endojen inhibitörüdür. İskemik beyin hasarında invivo ve invitro olarak eksitator amino asit reseptör aktivasyonunu azaltarak nöroprotektif etkilerin gösterir (73).

IL-6 ve IL-6 reseptör mRNA'sı ratlarda hipokampusundaki piramidal hücrelerde bulunmuştur. Bu da nöronların da IL-6'yı eksprese ettiğini gösterir (74). Bazı çalışmalar IL-6 mRNA'daki artışların en çok SSS reperfüzyon modellerinde olduğunu göstermiştir. IL-6 reaktivitesi, belirgin olarak en fazla hipokampustaki CA1 piramidal hücre tabakasında iskemiden sonra 24. saatte gözükmüş ve 4 gün içinde bu gerilemiştir. Bu sonuçlar IL-6'nın SSS iskemisinden sonra belirgin olarak nöronal hücre kaybının olduğu bölgelerde arttığını göstermektedir (38, 75).

Artmış IL-6 üretiminin SSS iskemisi ile ilişkili olduğu görülse de IL-6'nın nöroprotektif veya nörotoksik etkilerini yapıp yapmadığına dair karmaşık veriler vardır. IL-6 nöron yaşamına katkıda bulunur ve invivo N metil D aspartat (NMDA) toksisitesini inhibe eder (71, 73). Ancak IL-6'nın yüksek konsantrasyonları nöronal kültürlerde toksiktir ve IL-6'yı fazlasıyla eksprese eden transgenik fare, erken nörodejeneratif değişiklikler göstermiştir (67, 68). IL-6'nın astrositler üzerinde mitojenik etkisi de vardır ve postiskemik oluşan reaktif gliozise katkıda bulunduğu gösterilmiştir (76).

YÖNTEM VE GEREÇLER

Çalışmaya 01.06.1998 - 01.12.1998 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı'na başvuran, özgeçmişinde serebrovasküler hastalık bulunmayan ve öykü, klinik bulgular, bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT) ile akut iskemik strok tanısı alan 55 hasta prospektif olarak değerlendirilmeye alındı. Posterior sirkülasyon infarktli hastalar görüntüleme yöntemleri ile infarkt yerleşim yerinin saptanması zorluğu nedeni ile çalışmadan çıkarıldı.

Çalışma dışı bırakılan hastalar;

- 1- Başvurudan 2 hafta içerisinde infeksiyon öyküsü olanlar
- 2- Majör kardiyak, renal, hepatik ve kanser hastalığı olanlar
- 3- Strok sebebi anevrizmal rüptür, arteriovenöz malformasyonlar, Moya Moya hastalığı ve diğer vasküler malformasyonlar olanlar
- 4- Son bir ay içerisinde kafa travması öyküsü olanlar
- 5- Geçici iskemik atak geçirenler
- 6- Lezyon lokalizasyonu için BBT bulguları tartışmalı olanlar
- 7- Kabülden sonra kazanılan enfeksiyonu belirgin olanlar
- 8- Eski strok öyküsü olanlar
- 9- Otoimmün hastalığı, immunsüpresif hastalığı olanlar ya da immunsüpresif ajan kullananlar.

Hastaların anamnezinde yaşları, cinsiyetleri, stroğun başlangıç şekli (ani, yavaş başlangıç ve progresif seyir) ve eşlik eden bulgular, özgeçmişlerinde serebrovasküler risk

faktörleri (hipertansiyon (HT), Diabetes Mellitus (DM), kalp hastalığı (KH), sigara (Si), alkol (Alk), periferik vasküler hastalık (PVH) ve ailede strok öyküsü değerlendirildi.

Tüm hastaların sistolik (SKB) ve diyastolik kan basıncı (DKB) tayini, nabızlar (Nb), ateş, sistemik ve nörolojik muayeneleri, rutin biyokimyasal tetkikleri; açlık kan şekeri (AKŞ), tokluk kan şekeri (TKŞ), kolesterol (Kol), trigliserid (TG), HDL-kolesterol (HDL), rutin hematolojik tetkikleri, CRP, fibrinojen, saatlik eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), giriş BBT bulguları, 3. gün kontrol BBT'leri, giriş Glaskow Koma Skalaları (GKS), 10. gündeki modifiye Rankin Skoru (mRS), elektrokardiyografi (EKG), telekardiyografi, ekstrakraniyal damarların doppler ultrasonografisi (USG) ve bazı olgularda ekokardiyografi yapıldı.

Sistolik ve diyastolik kan basıncı 160/95 mmHg üzerinde olanlar hipertansif olarak kabul edildi. Diyabet tanısı; tekrarlayan ölçümlerde, açlık kan şekeri (AKŞ) 140 mg/dl ve rastgele ya da tokluk kan şekeri (TKŞ) 200 mg/dl' den daha yüksek olmasıyla kondu.

Hastaların tam kan sayımları elektronik sayıcı (Abbott 3500 Cell-Dyn) ile çalışıldı. CRP düzeyleri Beckman 360 Array system ile nefelometrik yöntemiyle çalışıldı (türbidimetri yöntemi ile Behring, Germany). Fibrinojen düzeyleri koagülometrik yöntemle Sitago ST4 koagülasyon cihazında (Fibriprest, Diagnostica Stago, France) çalışıldı.

Serum Kol, TG, HDL-C analizleri Diasis marka kitler kullanılarak Meck Mega marka otoanalizörde yapıldı. Açlık ve tokluk kan şekeri için Enzimatik-UV testi ile Diasis marka kitler kullanıldı.

ESR Ves-Matic Diesse ile westergren yöntemi ile çalışıldı.

Hastalardan inmeyi takiben ilk 48 ± 4 saat içerisinde antekubital venden kan alındı. Hemen 30 dakika içerisinde 10 dakika 1500xg santrifüj edilerek serumu ayrıldı ve -80°C de kullanılıncaya kadar saklandı. Aynı zamanda CRP ve fibrinojen için de kan alındı. Serum IL-6 düzeyleri hazır kantitatif "sandwich" enzyme-linked immunosorbent assay (ELİZA) yöntemi ile IL-6 için R&D System den olan Quantikinin kitleri kullanıldı (R&D Systems, Minneapolis, MN, USA).

Tüm hastalara hastaneye başvurdıkları anda BBT yapılarak hemorajik strok ve yer kaplayıcı kitlelerin iskemik strok grubundan kesin ayrımı yapıldı. BBT'ler Toshiba TCT 300-S CT ile çekildi. Hastalara yatışlarından sonraki 3. günlerinde kontrol BBT yapıldı. Görüntüleme yöntemi sonuçlarına göre hastalar infarktın en geniş çapı 4 cm'den büyük olanlar; büyük infarkt (Bİ), infarktın en geniş çapı 4 cm'den küçük olanlar; küçük infarkt (Kİ); ayrıca BBT'de lezyon lokalizasyonuna göre kortikal ve subkortikal yerleşimli olmak

üzere toplam dört gruba ayrıldı: Kortikal küçük infarkt (KKİ), kortikal büyük infarkt (KBİ), subkortikal küçük infarkt (SKİ), subkortikal büyük infarkt (SBİ).

Hastaların bilinç durumları GKS göre skorlandı. GKS; 3-12 arası olanlar kötü bilinç düzeyi, GKS; 13-15 arasında olanlar ise iyi bilinç düzeyi olarak değerlendirildi.

Glaskow Koma Skalası: (77)

Göz Açma

Spontan	4
Sözlü uyararla	3
Ağrılı uyararla	2
Yanıt yok	1

Verbal Yanıt

Koopere, oryante	5
Konfüze	4
Uygunsuz kelime	3
Anlaşılmaz ses	2
Yanıt yok	1

Motor Yanıt

Sözlü emirle	6
Ağrılı uyararı lokalize etme	5
Ağrılı uyarana karşı çekilme	4
Ağrılı uyarana fleksiyon yanıtı	3
Ağrılı uyarana ekstansiyon yanıtı	2
Yanıt yok	1

Hastalara klinik durumları uygun olduğu takdirde ilk bir hafta içinde karotis arter hastalığı açısından karotis arter doppler USG yapıldı. İntimal kalınlaşma, plak ve stenoz dereceleri belirlendi. Kalp hastalığı olanlara özellikle strok etyolojisinde kardiyemboli düşünülenlere ekokardiyografi yapıldı.

Prognozlarını belirlemek üzere stroğun 10. günde yapılan nörolojik muayenelerine göre mRS ile skorlama yapıldı.

Modifiye Rankin Skalası (78)

- Hiçbir sakatlık yok: (0)
- Belirgin dizabilite yok: (1)
Günlük yaşamla ilgili tüm aktiviteleri yerine getirebiliyor
- Hafif disabilite: (2)
Yardıma ihtiyaç duymadan kendi ihtiyaçlarını karşılayabiliyor,
Fakat eski aktivitelerinden bazılarını yerine getiremiyor.
- Orta disabilite: (3)
Yardıma ihtiyaç duyuyor, fakat yardımsız yürüyebiliyor
- Orta derecede ağır disabilite: (4)
Yardımsız yürüyemiyor ve kendi ihtiyaçlarını karşılayamıyor.
- Ağır disabilite: (5)
Yatağa bağımlı, inkontinans mevcut, sürekli hemşire bakımı gerekiyor
- Ölüm (6)

mRS skorlamasına göre hastalar iyi prognozlu ve kötü prognozlu diye iki gruba ayrıldı. mRS; 0, 1, 2 iyi prognoz, mRS; 3 ve üstü olanlar kötü prognoz olarak değerlendirildi.

Konrol grubu olarak iskemik strok geçirmemiş, strok dışı bir nedenle nöroloji polikliniğine başvuran yaş olarak eşleştirilmiş 25 olgu alındı. Bu olguların anamnezlerinde yaşları, cinsiyetleri, serebrovasküler risk faktörleri, ailede vasküler hastalıkları kaydedildi. Diyastolik ve sistolik kan basınçları, nabız ve ateşleri ölçüldü. Sistemik ve nörolojik muayeneleri yapıldı. Rutin tam kan sayımları ve biyokimyasal tetkikleri, CRP, fibrinojen ve IL-6 düzeyleri değerlendirildi.

İstatistik

Elde edilen verilerin istatistik değerlendirmesi, Tıp Fakóltesi Dekanlığı Bilgi işlem merkezindeki SPSS paket programı (lisans no: 2150673) ile yapıldı. Serum IL-6 değerleri, başlangıç GKS'leri, lezyon büyüklüğü ve yeri, 10. gündeki mRS'leri, başlangıç kan şekeri, fibrinojen, CRP, lökosit, Monosit değerleri ile Mann-Whitney U ve Kruskal-Wallis Varyans Analiz tekniği ile istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Post Hoc SNK ile Kruskal Wallis Anova Varyans Analizinde anlamlı bulunan değerlerinde farkın kaynaklandığı grup bulundu. IL-6 ile tüm parametreler arasında korelasyon analizi yapıldı.

Bu çalışma Trakya Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından desteklenmiştir (proje no: 208).

BULGULAR

Çalışmaya 01.06.1998 - 01.12.1998 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji servisine akut iskemik strok tanısı ile yatırılarak tedavi gören, 27'si kadın ve 28'i erkek toplam 55 hasta alındı. Kontrol grubunu ise 16'sı kadın ve 9'u erkek toplam 25 olgu oluşturdu. Hasta grubu BBT'de lezyon büyüklüğü ve yerleşimine göre dört gruba ayrıldığında; KKİ'li grupta 3 kadın ve 10 erkek olmak üzere toplam 13 olgu, KBI'li grupta 8 kadın ve 6 erkek, toplam 14 olgu, SKI'lı grupta 8 kadın ve 8 erkek, toplam 16 olgu ve SBI'lı grupta ise 8 kadın ve 4 erkek olmak üzere toplam 12 olgu bulunuyordu. Hasta ve kontrol gruplarının cinsiyet oranları, yaş ortalamaları, strok risk faktörleri, tam kan sayımı, rutin biyokimya, CRP, fibrinojen ve IL-6 düzeylerinin ortalamalarının birbirleri ile karşılaştırılmaları Tablo I'de gösterildiği gibidir.

Tablo I: Tüm grupların yaş, cinsiyet, strok risk faktörleri, laboratuvar bulgularının birbirleri ile karşılaştırılması.

	KKİ (n=13)	KBİ (N=14)	SKİ (N=16)	SBİ (N=12)	Kontrol (N=25)	X²	P
Yaş	71.46±9.04	68.21±11.36	66.31±11.75	66.83±13.13	64.84±5.05	6.390	0.172
K	N=3 % 23.1	N=8 %57.1	N=8 % 50	N=8 % 66.7	N=16 % 64	6.937	0.139
E	N=10 % 76.9	N=6 %42.9	N=8 % 50	N=4 % 33.3	N=9 % 36		
HT	N=4	N=7	N=13	N=4	N=11	9.502	0.055
KH	N=6	N=9	N=9	N=6	N=5	9.366	0.053
SKB (mmHg)	145.38±28.46	161.07±37.5	150.31±20.20	150.0±29.54	130.4±25.73	10.652	0.031*
DKB (mmHg)	90.0±17.8	93.57±16.92	93.13±15.80	85.0±14.46	81.6±13.44	9.043	0.060
Nb (/dk)	85.38±16.98	76.07±6.31	82.75±11.77	77.33±11.83	75.04±16.02	5.750	0.219
AKŞ (mg/dl)	99.05±45.2	171.43±92.07	120.8±80.06	165.24±45.37	99.0±19.63	14.858	0.05*
TKŞ (mg/dl)	152.46±56.63	186.86±95.85	177.19±76.55	154.42±41.99	122.48±31.47	7.418	0.115
Kol (mg/dl)	183.69±53.38	222.93±47.33	214.88±47.65	187.67±66.43	216.48±34.42	9.051	0.057
TG (mg/dl)	97.31±59.8	101.71±68.84	154.25±79.61	110.72±66.71	140.20±56.53	9.991	0.041*
HDL (mg/dl)	43.15±11.85	45.71±7.97	41.38±4.50	43.0±9.23	42.88±4.1	3.326	0.505
ESR (mm/s)	16.23±15.27	24.36±17.46	23.13±15.32	29.67±17.99	13.28±8.15	19.040	0.001*
BK (10³/mm³)	12.0±66.7	8.6±3.8	9.6±2.6	10.9±4.2	6.6±1.8	24.247	0.001*
Hb (gr/dl)	13.92±1.70	12.59±1.95	13.7±1.73	12.06±1.28	13.57±1.25	11.249	0.024*
PLT (10³/mm³)	223±69	232±63	226±67	212±90	244±55	2.091	0.719
Mo (mm³)	0.53±0.23	0.389±0.21	0.58±0.28	0.50±0.29	0.47±0.15	6.640	0.156
Fibr (mg/dl)	374.20±66.16	406.65±78.45	366.06±60.81	387.02±35.88	287.90±40.84	36.749	0.001*
MPV (fL)	10.45±1.82	10.95±1.73	10.7±2.04	11.38±2.85	9.52±1.13	9.312	0.054
İL-6 (ng/ml)	25.63±16.93	51.69±65.52	23.30±17.76	54.04±66.46	15.74±11.90	13.139	0.011*

* Anlamli bulunan değerler

Kruskal Wallis ANOVA

Tablo 1’de gösterildiği gibi hasta ve kontrol gruplarının cinsiyet oranları ve yaş ortalamaları birbirleri ile karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık saptanmadı ($X^2=6.937$, $p=0.139$, $X^2=6.390$, $p=0.172$).

Strok risk faktörlerinin gruplar içerisindeki dağılımı incelendi. HT ve kalp hastalığı varlığı açısından KKİ, KBİ, SKİ, SBİ ve kontrol grupları birbirleri ile karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık yoktu ($X^2= 9.502$, $p= 0.055$, $X^2= 9.366$, $p= 0.053$). DM, PVH, sigara ve alkol kullanımı açısından değerlendirildiğinde, bu risk faktörlerine sahip olguların sayısının az olması nedeni ile istatistiksel analiz yapılamadı.

Hastaneye kabüllerinde olguların ölçülen SKB, DKB ve Nb incelendi. KKİ, KBİ, SKİ, SBİ ve kontrol grupların birbirleri ile kan basınçları ve Nb değerleri birbirleri ile karşılaştırıldığında SKB’ları arasında anlamlı fark mevcuttu ($X^2= 10.652$, $p= 0.031$). Bu farkın nereden kaynaklandığı Post Hoc Test (Standart New Mann Keus, SNK) ile araştırıldığında, bu farkın KBİ ile kontrol grubundan olduğu bulundu ($p<0.05$). KBİ’lı grubun SKB değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti. KKİ, SKİ ve SBİ’lı grubun SKB değerleri birbirlerine benzerdi. Hasta ve kontrol gruplarının DKB ve Nb değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık bulunmadı ($X^2= 9.043$, $p= 0.060$, $X^2= 5.750$, $p= 0.219$).

Yapılan biyokimya incelemeleri; AKŞ, TKŞ, Kol, TG ve HDL ortalama değerleri, hasta ve kontrol grupları birbirleri ile karşılaştırıldığında AKŞ ve TG değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($X^2 =14.858$, $p= 0.05$, $X^2 =9.991$, $p=0.041$). AKŞ değerlerindeki fark; KKİ ile kontrol grubundan, TG değerlerindeki fark ise KKİ grubundan kaynaklanmaktaydı ($p<0.05$, $p<0.05$). KBİ, SBİ ve SKİ’lı grubun AKŞ değerleri kontrol ve KKİ’lı gruptan daha yüksekti ve birbirine benzerdi. KBİ ve SBİ’lı grubun AKŞ’leri normalti üzerindeydi. KBİ, SKİ, SBİ ve kontrol grubunun TG düzeyleri KKİ grubundan daha yüksekti. KBİ, SKİ, SBİ ve kontrol grubunun TG değerleri birbirine benzerdi. Tablo 1’de görüldüğü gibi hasta ve kontrol grupların TKŞ, Kol ve HDL ortalama değerleri arasındaki fark anlamlı değildi ($X^2 =7.418$, $p= 0.115$, $X^2 =9.051$, $p= 0.057$, $X^2 = 3.326$, $p= 0.505$).

Tam kan sayımı parametrelerinden beyaz küre (BK), hemoglobulin (Hb), trombosit (PLT), ortalama trombosit volümü (MPV) ve monosit (Mo) ortalama değerleri hasta gruplarının birbirleri ile ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında BK ve Hb ortalama değerleri arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı ($X^2 =24.247$, $p= 0.001$, $X^2=11.249$, $p=0.024$). Hasta grupların BK değerleri kontrol grubuna göre daha yüksekti. Hb

değerlerindeki fark ise KBİ ve SBİ dan kaynaklanmaktaydı ($p<0.05$). KKİ, SKİ ve kontrol grubun Hb değerleri KBİ ve SBİ grubundan anlamlı olarak daha yüksekti. Farkın büyüklüğü ise sırasıyla KKİ > SKİ > kontrol şeklindeydi. KKİ, SKİ ve kontrol grubun Hb değerleri birbirine benzerdi. PLT, monosit ve MPV ortalama değerleri hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak fark göstermemekteydi ($X^2 =2.091$, $p=0.719$, $X^2 =6.640$, $p=0.156$, $X^2 =9.312$, $p= 0.054$).

Saatlik ESR, fibrinojen ve CRP düzeyleri beş grupta birbirleri ile istatistiksel olarak karşılaştırıldığında saatlik ESR ve fibrinojen değerleri arasındaki farkın anlamlı olduğu bulundu ($X^2 =19.040$, $p= 0.001$, $X^2 =36.749$, $p= 0.001$). ESR değerlerindeki farkın, kontrol ve SBİ grubundan kaynaklandığı saptandı ($p<0.05$). SBİ'lı grubun ESR değerleri kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksekti. KKİ, KBİ ve SKİ'lı grubun ESR değerleri birbirine benzerdi. Fibrinojen değerlerindeki fark ise kontrol grubundan kaynaklanmaktaydı ($p<0.05$). Kontrol grubun fibrinojen değerleri hasta gruplarında anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0.05$). Aradaki farkın büyüklüğü sırasıyla; KKİ > KBİ > SKİ > SBİ biçimindedir. KKİ, KBİ, SKİ ve SBİ'lı grupların fibrinojen değerleri birbirine benzerdi. Yüksek CRP değerlerine sahip hastaların sayılarının azlığı nedeni ile istatistiksel analiz yapılamadı.

IL-6 ortalama değerleri hasta gruplarının birbirleri ile ve her bir hasta grubunun ayrı ayrı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında fark anlamlıydı ($X^2= 13.139$, $p= 0.011$). Bu farkın Post Hoc SNK ile kontrol grubundan kaynaklandığı bulundu ($p<0.05$). Hasta gruplarının IL-6 değerleri kontrol grubunun anlamlı olarak daha yüksekti. Farkın büyüklüğü ise sırasıyla SBİ > KBİ > KKİ > SKİ şeklindeydi (Tablo I).

Hastalar büyük infarktlı grup (KBİ + SBİ) ve küçük infarktlı grup (KKİ + SKİ) olarak iki gruba ayrıldı. Kİ ile Bİ'lı grubun SKB, DKB, Nb, AKŞ, TKŞ, Kol, TG, HDL, ESR, BK, Hb, PLT, monosit, fibrinojen ve MPV değerleri kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Bİ'lı grupta BK, fibrinojen, MPV ve DKB değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0.01$, $p=0.01$, $p=0.031$, $p=0.01$). Küçük infarktlı grupta ise BK, fibrinojen, AKŞ, MPV ve ESR değerleri kontrol grubundan anlamlı olarak yüksekti ($p=0.002$, $p=0.001$, $p=0.001$, $p=0.002$, $p=0.001$). Diğer parametreler arasında bir ilişki saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo II ve III).

Tablo II: Büyük infarktlı grubun kan basıçları, nabız, hematolojik ve biyokimya değerlerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması.

	BÜYÜK İNFARKT (N = 29)	KONTROL (N = 25)	P
SKB (mmHg)	155.96±38.88	130.4±25.74	>0.05
DKB (mmHg)	89.62±16.12	81.60±13.44	>0.05
Nb (/dk)	76.66±9.10	75.04±16.02	>0.05
AKŞ (mg/dl)	168.57±101.36	99.0±19.63	0.001*
TKŞ (mg/dl)	171.88±76.32	122.48±31.47	>0.05
Kol (mg/dl)	206.65±58.56	216.48±34.42	>0.05
TG (mg/dl)	105.85±66.66	140.20±56.53	>0.05
HDL (mg/dl)	44.46±8.51	42.88±4.10	>0.05
ESR (mm/s)	26.80±17.55	13.28±8.15	0.001*
BK (mm ³)	9618.46±4113.93	6648.8±1847.92	0.002*
Hb (gr/dl)	12.35±1.68	13.57±1.25	>0.05
PLT (mm ³)	222680.78±75608.05	243600.0±54890.04	>0.05
Mo (mm ³)	0.44±0.26	0.47±0.15	>0.05
Fibr (mg/dl)	397.6±62.19	287.91±40.85	0.001*
MPV (fL)	11.15±2.28	9.52±1.13	0.002*

Mann-Whitney U

Tablo III: Küçük infarktlı grubun kan basınçları, hematoloji ve biyokimya değerlerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması.

	KÜÇÜK İNFARKT (N = 26)	KONTROL (N = 25)	P
SKB (mmHg)	148.10±23.92	130.4±25.74	>0.05
DKB (mmHg)	91.72±56.45	81.60±13.44	0.01*
Nb (/dk)	83.93±14.13	75.04±16.02	>0.05
AKŞ (mg/dl)	110.81±66.53	99.0±19.63	>0.05
TKŞ (mg/dl)	166.10±68.34	122.48±31.47	>0.05
Kol (mg/dl)	200.9±51.84	216.48±34.42	>0.05
TG (mg/dl)	128.72±75.89	140.20±56.53	>0.05
HDL (mg/dl)	42.17±8.48	42.88±4.10	>0.05
ESR (mm/s)	20.03±15.42	13.28±8.15	>0.05
BK (mm³)	10685.52±4896.83	6648.8±1847.92	0.01*
Hb (gr/dl)	13.8±1.69	13.57±1.25	>0.05
PLT (mm³)	224551.72±66308.04	243600.0±54890.04	>0.05
Mo (mm³)	0.56±0.26	0.47±0.15	>0.05
Fibr (mg/dl)	369.71±62.25	287.91±40.85	0.01*
MPV (fL)	10.617±1.92	9.52±1.13	0.031*

Mann-Whitney U

Büyük infarktlı grup ile küçük infarktlı grupların hematoloji ve biyokimya değerleri birbirleri ile karşılaştırıldı. Anlamli bulunan değerler fibrinojen, AKŞ ve ESR değerleri büyük infarktli grupta küçük infarktli gruba göre anlamli olarak yüksekti (u=255, p=0.004, u=198, p=0.003, u=254.5, p=0.039) (Tablo IV).

Tablo IV: Büyük ve küçük infarktli grupların kan basınları, nabızları, hematoloji ve biyokimya değerlerinin birbirleri ile karşılaştırılması.

	BÜYÜK İNFARKT (N = 29)	KÜÇÜK İNFARKT (N = 26)	P
SKB (mmHg)	155.96±38.88	148.10±23.92	p>0.05
DKB (mmHg)	89.62±16.12	91.72±56.45	p>0.05
Nb (/dk)	76.66±9.10	83.93±14.13	p>0.05
AKŞ (mg/dl)	168.57±101.36	110.81±66.53	0.003*
TKŞ (mg/dl)	171.88±76.32	166.10±68.34	p>0.05
Kol (mg/dl)	206.65±58.56	200.9±51.84	p>0.05
TG (mg/dl)	105.85±66.66	128.72±75.89	p>0.05
HDL (mg/dl)	44.46±8.51	42.17±8.48	p>0.05
ESR (mm/s)	26.80±17.55	20.03±15.42	0.039*
BK (mm ³)	9618.46±4113.93	10685.52±4896.83	p>0.05
Hb (gr/dl)	12.35±1.68	13.8±1.69	p>0.05
PLT (mm ³)	222680.78±75608.05	224551.72±66308.04	p>0.05
Mo (mm ³)	0.44±0.26	0.56±0.26	p>0.05
Fibr (mg/dl)	397.6±62.19	369.71±62.25	0.04*
MPV (fl)	11.15±2.28	10.617±1.92	p>0.05

Mann-Whitney U

Tüm hasta grupları kadın ve erkek olmak üzere ikiye ayrılarak, her iki cinsiyetin IL-6 değerleri birbirleri ile karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı (u=323.5, p=0.359).

Hastalar 65 yaş altında olanlar ve 65 yaş ve üstünde olanlar diye iki gruba ayrıldığında her iki grubun ortalama IL-6 değerleri birbirleri ile istatistiksel olarak karşılaştırıldığında fark anlamlı değildi (u=297.5, p=0.431).

Strok etyolojisine göre hastalar aterotromboz ve kardiyoemboli olarak iki gruba ayrıldı. Her iki grubun IL-6 değerlerinin istatistiksel analizleri yapıldığında anlamlı bir farklılık saptanmadı ($X^2= 4.011$, $p=0.260$).

Bilinç durumlarına göre hastaların acil servise başvurularında yapılan ilk nörolojik muayenelerinde GKS'e göre skorlamaları yapıldı. GKS; 3-12 arasında olanlar (n=16) kötü bilinç düzeyi ve GKS; 13-15 arasında olanlar (n=39) ise iyi bilinç düzeyi olmak üzere hastalar iki gruba ayrıldı. Kötü bilinç düzeyine sahip hastaların IL-6 değerlerinin daha yüksek olmasına rağmen iki grup birbirleri ile istatistiksel olarak karşılaştırıldığında fark anlamlı değildi.

Erken dönem prognoz hastaların hastaneye yatışlarının 10. gününde mRS ile değerlendirildi. mRS; 0-2 arasında olanlar (n=11) iyi prognoz, mRS; 3-6 arasında olanlar (n=44) ise kötü prognoz olarak belirlendi. İyi ve kötü prognozlu grubların IL-6 değerleri birbirleri ile karşılaştırıldığında, kötü prognozlu grubun IL-6 değerleri anlamlı olarak daha yüksekti ($u=132.0$, $p=0.021$) (Tablo V) (Grafik 1).

Tablo V: Hastaların cinsiyet, yaş, etyoloji, GKS ve mRS'ye göre birbirleri ile karşılaştırılması.

		N	IL-6 ORTALAMALARI (ng/ml)	U VEYA X ²	P
Cinsiyet	Kadın	27	41.1±59.7	U=323.5	0.359
	Erkek	28	28.8±31.2		
Yaş	< 65 yaş	19	36.6±50.1	U=297.5	0.423
	≥ 65 yaş	36	40.1±44.5		
Etyoloji	Aterotromboz	35	34.43±45.98	X ² =4.011	0.260
	Kardiyoemboli	20	43.67±51.69		
GKS	İyi	39	34.3±40.8	U=289	0.670
	Kötü	16	46.2±62.6		
MRS	İyi	11	16.2±7.1	U=132	0.021*
	Kötü	44	43.2±52.1		

Mann Whitney U

Kruskal Wallis ANOVA

Hasta ve kontrol grubu IL-6 değerleri birbirleri ile karşılaştırıldığında, hasta grubunun IL-6 değerleri anlamlı olarak daha yüksekti ($X^2=9.712$, $p=0.001$).

Her bir hasta grubun ortalama IL-6 değerleri (Kİ, KBİ, SKİ, SBİ) ayrı ayrı kontrol grubu ile istatistiksel olarak karşılaştırıldığında, tüm grupların IL-6 değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p=0.013$, $p=0.009$, $p=0.01$, $p=0.001$) (Grafik 2).

Kİ ve Bİ gruplarının ortalama IL-6 değerleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında fark anlamlıydı ($u=237.1$, $p=0.029$, $u=139.5$, $p=0.001$). Bİ'li hastalar ile Kİ'li hastaların IL-6 değerleri birbirleri ile karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptandı ($u=276.5$, $p=0.009$). Bİ'li grubun IL-6 değerleri hem kontrol grubu hemde Kİ'li hastaların IL-6 değerlerinden anlamlı olarak yüksekti (Post Hoc SNK) ($p=0.001$, $p=0.009$).

KBİ grubun IL-6 değerleri SBİ grubun IL-6 değerleri ile karşılaştırıldığında anlamlı

farklılık saptanmadı (u=77, p=0.742) (Tablo VI).

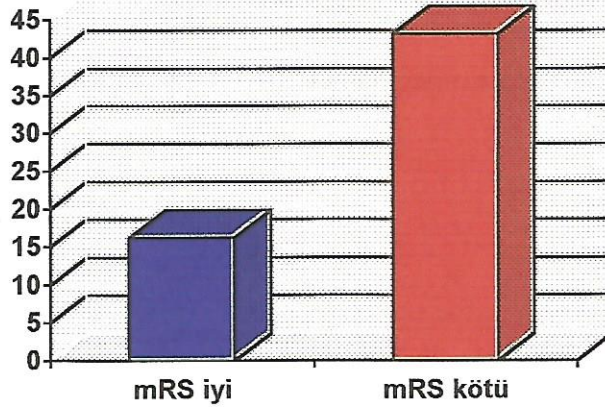
Tablo VI: BBT’de lezyon yerleşimi ve büyüklüğüne göre grupların IL-6 değerlerinin birbirleri ile karşılaştırılması.

	N	IL-6 ORTALAMALARI (ng/ml)	U VEYA X ²	P
Hasta	55	37.8±47.8	X ² =9.712	0.001*
Kontrol	25	15.7±11.9		
Küçük infarkt	29	24.35±17.13	U= 237.1	0.029*
Kontrol	25	15.7±11.9		
Büyük infarkt	26	52.8±64.6	U=139.5	0.001*
Kontrol	25	15.7±11.9		
KKİ	13	25.63±16.93	X ² =6.781	0.013*
Kontrol	25	15.7±11.9		
KBİ	14	51.69±65.52	X ² =8.587	0.009*
Kontrol	25	15.7±11.9		
SKİ	16	23.30±17.76	X ² =7.342	0.01*
Kontrol	25	15.7±11.9		
SBİ	12	54.04±66.46	X ² =9.939	0.001*
Kontrol	25	15.7±11.9		
Küçük infarkt	29	24.35±17.13	U= 276.5	0.009*
Büyük infarkt	26	52.8±64.6		
KBİ	14	51.69±65.52	U= 77	0.742
SBİ	12	54.04±66.46		

Mann Whitney U

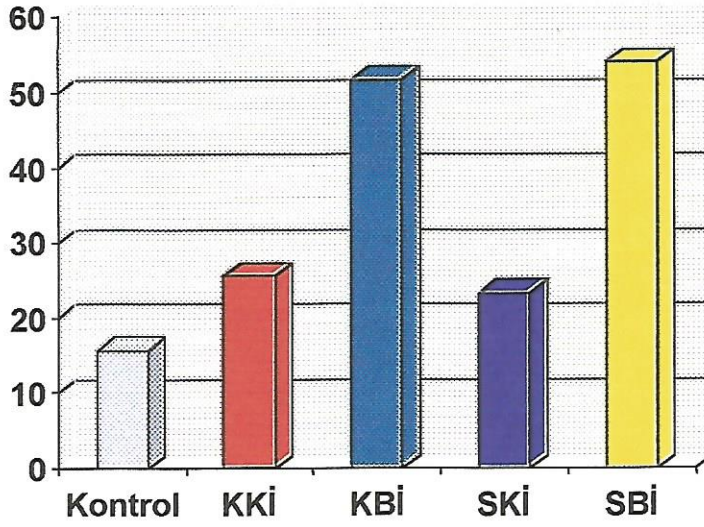
Kruskal Wallis ANOVA

IL-6 ng/ml



Grafik 1: İyi ve kötü prognozlu hastaların IL-6 değerlerinin dağılımı.

IL-6 ng/ml



Grafik 2: Kontrol ve hasta gruplarının ortalama IL-6 değerlerinin dağılımı.

IL-6 ile tüm parametreler (yaş, SKB, DKB, Nb, AKŞ, TKŞ, Kol, TG, HDL, ESR, BK, Hb, PLT, monosit, MPV, fibrinojen, GKS ve mRS) arasında korelasyon analizi yapıldı. IL-6 ile fibrinojen arasında %30'luk ve IL-6 ile BK arasında ise %27'lik pozitif korelasyon saptandı ($r=0.30$, $p=0.006$, $r=0.27$, $p=0.016$). Diğer parametreler arasında ilişki saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo VII).

Tablo VII: IL-6 ile BK ve Fibrinojen arasındaki ilişki.

	IL-6	BK	FİBRİNOJEN
IL-6	-	R= 0.27 P= 0.016*	R= 0.30 P= 0.006*
BK	R= 0.27 P= 0.016*	-	P > 0.05
Fibrinojen	R= 0.30 P= 0.006*	P > 0.05	-

Hasta ve kontrol grupların demografik özellikleri tablo VIII, IX, X de gösterilmiştir.

Tablo VIII: Küçük infarktli grupların demografik özellikleri.

No	AS	yaş	cins	DM	HT	KH	PVR	Si	Aik	Ety	EKG	GKS	mRS	SKB	DKB	Nb	AKŞ	TKŞ	Kol	TG	HDL	ESR	CRP	WBC	Hb	Pit	Mono	Fibr	MPV	İL-6	BBT
1	HG	68	E	-	-	-	-	-	-	AT	SR	10	0	180	100	72	62	102	239	72	40	5	< 8	7800	13,6	164000	0,692	367,7	9,29	13	KKI
2	ŞT	84	E	-	-	-	-	-	-	AT	SR	7	4	140	80	120	109	219	106	62	40	4	< 8	32000	14,3	241000	0,5	330	10,5	36	KKI
3	HH	71	E	-	-	-	-	-	-	KE	AF	14	4	160	90	90	101	138	147	16	55	18	< 8	8920	15,1	168000	0,893	442	12,9	17	KKI
4	BK	72	E	-	-	-	-	-	-	AT	SR	15	0	160	100	80	58	64	263	231	30	20	< 8	10700	15,5	380000	1	391,3	8,4	8,5	KKI
5	NT	71	K	+	+	+	-	-	-	KE	AF	14	6	190	100	80	100	236	192	87	32	63	< 8	11400	11,8	193000	0,2	359,3	9,4	13,5	KKI
6	YT	53	E	-	-	-	-	-	-	AT	SR	15	3	140	80	80	116	131	179	115	33	6	< 8	10800	12,3	223000	0,6	550,6	10,8	50	KKI
7	HÇ	77	K	-	+	+	-	-	-	KE	AF	14	3	120	90	72	76	100	197	132	35	8	< 8	8500	12,9	318000	0,3	321	10,5	40	KKI
8	AB	82	E	+	-	-	-	-	-	AT	SR	15	3	130	80	68	230	254	155	81	39	15	< 8	17100	15,5	220000	0,479	390,6	9,78	9,8	KKI
9	MK	80	E	-	-	-	-	-	-	KE	AF	10	3	140	110	94	95	146	146	34	47	23	< 8	7700	11,9	136000	0,5	352	13,1	4,4	KKI
10	AÇ	68	E	-	-	-	-	-	-	KE	AF	15	4	160	100	80	79	176	138	61	40	8	< 8	12800	14,8	222000	0,6	385,8	12,7	35	KKI
11	HY	58	E	-	-	-	-	-	-	KE	AF	10	3	170	120	82	54	165	240	59	74	12	< 8	12800	16,8	209000	0,3	358,4	6,7	21	KKI
12	ZE	67	K	-	-	+	-	-	-	KE	AF	15	0	90	60	120	82,6	145	124	175	45	13	< 8	9300	15	270000	0,6	280	11	27	KKI
13	MY	78	E	+	-	+	-	-	-	AF	SR	15	3	110	60	72	125	106	262	140	51	16	< 8	5900	11,5	151000	0,3	336	10,9	58	KKI
14	NT	40	K	-	+	-	-	-	-	KE	AF	14	1	160	110	80	120	150	182	66	52	15	< 8	12700	15,4	299000	1,07	439	11,7	16	SKI
15	SB	60	E	-	-	-	-	-	-	AT	SR	15	5	180	120	80	121	138	208	235	39	14	< 8	13700	13,9	266000	1,2	442	7,36	50	SKI
16	EŞ	82	E	-	+	+	-	-	-	AT	SR	15	1	150	90	80	81	85	221	52	40	31	< 8	10400	14	266000	0,899	376	9,59	13,5	SKI
17	ZE	64	K	+	+	-	-	-	-	AT	SR	15	5	160	80	72	82	94	159	124	48	3	< 8	6900	9,8	151000	0,5	331,6	10	71	SKI
18	ZA	67	K	-	+	+	-	-	-	AT	SR	13	6	150	90	84	103	210	225	183	42	35	< 8	8510	14,4	293000	0,14	381	9,43	41	SKI
19	SÖ	80	E	+	+	+	-	-	-	AT	AF	15	2	130	70	76	170	217	206	137	38	11	< 8	7500	15,5	165000	0,5	385,8	12,3	2,4	SKI
20	NE	69	E	-	+	-	-	-	-	AT	SR	15	3	160	80	100	54	301	211	122	46	18	< 8	12200	15,6	227000	0,4	489	8,8	32,5	SKI
21	OB	54	K	+	+	+	-	-	-	AT	SR	15	0	140	90	100	373	272	234	188	39	16	< 8	7300	13,6	173000	0,2	261	14,3	18	SKI
22	HÇ	68	E	-	+	+	-	-	-	AT	SR	15	3	105	90	80	207	267	291	329	39	14	< 8	6600	15	79000	0,6	427,3	13,5	19	SKI
23	SA	56	K	-	+	+	-	-	-	KE	AF	15	4	150	120	86	83	100	305	264	43	14	< 8	11800	15,5	300000	0,4	359,3	8,6	17	SKI
24	AF	62	E	-	+	+	-	-	-	AT	SR	15	0	140	100	96	60	78	296	184	36	45	< 8	10200	14,2	247000	0,5	325	9,5	23,5	SKI
25	RÇ	76	E	-	-	-	-	-	-	AT	SR	15	1	140	70	64	62	283	155	47	36	26	< 8	5170	12,1	205000	0,461	348	9,45	15	SKI
26	SB	61	K	+	+	+	-	-	-	AT	SR	15	0	180	100	60	159	208	162	115	39	61	< 8	9180	12,2	223000	0,722	367,7	11	17	SKI
27	NEA	64	E	-	+	-	-	-	-	AT	SR	15	4	150	110	96	99	117	221	169	39	7	< 8	8900	14,5	251000	0,4	299,9	12	5,8	SKI
28	ET	88	K	-	+	+	-	-	-	KE	AF	15	0	130	80	90	64	120	181	64	46	37	< 8	10000	11	315000	0,7	299	10,4	24	SKI
29	HB	70	K	-	+	-	-	-	-	AT	SR	15	4	180	90	80	88	195	181	189	40	23	< 8	13100	12,5	157000	0,6	325,4	14	7,2	SKI

Tablo IX: Büyük infarktli grupların demografik özellikleri.

No	AS	yaş	cins	DM	HT	KH	PVH	Si	Alk	GKS	MRS	EKG	Ety	SKB	DKB	Nb	AKŞ	TKŞ	Kol	TG	HDL	ESR	Fibr	WBC	Hb	Plt	Mono	MPV	CRP	İL-6	BBT
30	ZA	70	K	-	-	+	-	-	-	13	4	SR	AT	170	90	70	157	115	288	130	60	28	381,4	4000	12	126000	0,3	11,9	<8	10,2	KBI
31	BS	70	E	-	+	+	-	-	-	13	6	SR	AT	105	70	64	105	105	227	103	43	19	485,3	5800	10,3	249000	0,5	13,5	<8	23	KBI
32	ZÖ	80	K	+	-	+	+	-	-	14	5	SR	AT	160	90	80	428	210	229	175	44	34	339,7	7220	10,8	232000	0,246	9,62	<8	42	KBI
33	HO	72	K	-	-	-	-	-	-	15	5	AF	KE	150	90	82	137	227	204	34	44	79	377	6100	10	141000	0,3	10,6	>8	35	KBI
34	PU	69	K	-	+	+	-	-	-	10	5	SR	AT	180	100	70	149	98	265	57	63	15	376,5	5200	11	230000	1	9,7	<8	5,8	KBI
35	HK	78	K	-	+	+	-	-	-	7	5	SR	AT	160	100	75	91	152	219	40	52	19	436,6	7400	14	146000	0,3	10,4	>8	10,5	KBI
36	HŞ	69	K	+	-	-	-	-	-	9	6	SR	AT	160	100	80	120	115	258	77,6	39	27	405	10700	12,9	296000	0,3	9,3	<8	230	KBI
37	MAÖ	68	E	+	-	+	-	-	-	9	6	SR	AT	120	70	76	282	340	203	72	44	26	432,3	4700	11,2	345000	0,4	12,9	<8	27	KBI
38	ZS	47	E	-	-	-	-	-	+	9	5	SR	AT	180	120	80	240	399	259	265	50	25	336	15300	14,5	284000	0,2	10,4	<8	10,2	KBI
39	HD	70	E	-	+	+	-	-	+	9	5	AF	KE	180	100	80	155	200	276	187	35	18	453,2	15400	15,3	225000	0,6	13,3	>8	29	KBI
40	HS	84	K	-	-	+	-	-	-	10	5	AF	KE	130	80	70	134	179	133	27	45	20	482	7100	10,5	252000	0,1	9,7	>8	32	KBI
41	HV	75	E	+	+	+	-	-	-	9	5	AF	KE	240	120	88	193	274	178	61	40	12	564,2	13900	14,6	243000	0,4	12,6	<8	170	KBI
42	MC	59	E	-	-	-	-	+	+	7	5	SR	AT	210	110	78	126	109	240	132	40	15	382	9100	15	287000	0,5	7,7	<8	44	KBI
43	ŞK	44	K	-	-	+	-	-	-	12	6	AF	KE	110	70	72	83	93	142	63	41	4	242	7900	14,2	191000	0,3	11,8	<8	55	KBI
44	EK	63	K	+	+	+	-	-	-	12	6	SR	AT	190	100	88	434	220	233	90	37	30	376,5	13700	13	37700	1,1	17,7	<8	22	SBI
45	NA	83	K	-	-	+	-	-	-	13	5	SR	AT	180	80	80	120	144	181	118	58	23	318,6	11500	11,8	313000	0,7	9,8	<8	180	SBI
46	RY	58	E	-	-	-	-	-	-	14	5	AF	KE	110	70	92	91	164	123	47	39	10	351,2	12900	9,78	158000	0,77	11,4	<8	15	SBI
47	HY	74	K	-	-	+	-	-	-	13	5	SR	KE	130	80	90	339	189	171	154	32	69	427,3	22300	10,6	376000	0,033	8,63	>8	18	SBI
48	HE	48	K	-	+	+	-	-	-	15	5	AF	KE	130	70	66	59	128	156	101	40	16	389	11200	13	246000	0,3	10,6	<8	200	SBI
49	FÇ	80	K	-	-	-	+	-	-	14	5	AF	KE	160	100	64	89	118	183	100	55	28	347,3	10300	12,3	277000	0,401	9,27	<8	18,5	SBI
50	MA	75	E	-	+	+	-	-	-	10	5	SR	AT	140	80	80	99	109	168	51	44	37	445,2	7800	10,7	199000	0,6	16,4	<8	29	SBI
51	FÇ	60	K	-	-	+	-	-	-	15	4	AF	KE	100	80	60	75,9	110	139	86,6	57	16	400	9600	11,5	130000	0,8	11	<8	86	SBI
52	ŞŞ	73	E	+	-	-	-	-	-	15	5	SR	AT	160	80	80	173	170	152	77	42	59	395,4	9200	13	255000	0,3	10,3	<8	23	SBI
53	SE	63	K	+	+	+	-	-	-	15	5	SR	AT	180	120	92	140	174	251	300	45	29	380	7760	14,1	202000	0,321	10,2	<8	18	SBI
54	MA	43	E	-	-	-	+	-	-	14	5	SR	AT	140	80	72	128	222	361	125	35	26	421,5	7100	13,3	195000	0,4	9	<8	22	SBI
55	SÇ	82	K	-	-	-	-	-	-	15	6	SR	AT	180	80	64	235	105	134	79	32	13	392,3	6900	11,7	154000	0,3	12,3	<8	17	SBI

Tablo X: Kontrol grubunun demografik özellikleri.

No	AS	Yaş	cins	DM	HT	KH	PVH	Si	Alk	SKB	DKB	Nb	AKŞ	TKŞ	Kol	TG	HDL	ESR	Fibr	WBC	Hb	Pit	Mono	CRP	MPV	İL-6	EKG	BBT
56	SE	70	K	-	+	-	-	-	-	130	80	80	112	221	67	48	25	332,4	6090	12,2	254000	0,335	< 8	10,9	4,2	SR	N	
57	SK	60	K	-	+	-	-	-	-	120	70	78	95	100	281	70	39	242	5080	14,9	200000	0,262	< 8	8,93	5,2	SR	N	
58	AG	64	K	-	+	-	-	-	-	110	70	72	84	118	191	68	42	351,2	6870	13,9	196000	0,307	< 8	12,4	58	SR	N	
59	IŞ	57	E	-	-	-	-	-	-	120	80	72	85	110	157	68	45	8	221	7400	16	218000	0,503	< 8	10	15,5	SR	N
60	AÇ	64	E	-	+	-	-	+	-	180	100	1	105	135	301	183	50	13	299,9	8150	12,7	210000	0,548	< 8	8,65	12	SR	N
61	HŞ	68	K	-	+	-	-	-	-	100	70	82	86	120	167	120	37	18	248	6150	11,8	330000	0,62	< 8	11	10,24	SR	N
62	AŞ	59	E	-	-	-	-	-	-	110	70	80	78	107	166	102	47	10	255	7170	13,8	339000	0,493	< 8	8,84	19	SR	N
63	AO	65	K	-	-	-	-	-	-	90	60	80	97	105	201	129	35	9	370,5	5090	13,2	253000	0,411	< 8	9,7	13,5	SR	N
64	ET	69	K	-	-	-	-	-	-	120	70	84	83	110	209	108	43	13	305,9	4560	12,5	192000	0,433	< 8	10,9	4,6	SR	N
65	AY	64	K	+	+	-	-	-	-	180	90	86	135	160	240	185	40	11	237	5100	12,1	240000	0,22	< 8	8,2	6,8	SR	N
66	ZÜ	68	K	-	-	-	-	-	-	120	80	80	100	120	225	180	45	12	241	5070	13,9	225000	0,327	< 8	8,6	10	SR	N
67	MT	57	K	-	-	-	-	-	-	140	80	80	100	82	224	99	50	16	318,6	5230	12,2	239000	0,389	< 8	8,09	19	SR	N
68	VŞ	75	K	-	+	-	-	-	-	170	110	68	94	128	248	275	47	10	297	8030	13,4	312000	0,776	< 8	10	13,5	SR	N
69	FS	62	K	-	+	-	-	-	-	110	80	70	170	253	218	183	38	45	300	6750	12,6	253000	0,594	< 8	9,61	14	SR	N
70	NU	60	E	-	-	-	-	+	-	120	80	80	97	115	201	190	45	8	280	9400	14	390000	0,68	< 8	10	15	SR	N
71	ZM	70	K	-	-	-	-	-	-	120	80	80	112	130	202	204	38	4	285,8	5260	15	273000	0,576	< 8	10,2	15	SR	N
72	ÜÖ	65	E	-	+	-	-	-	-	140	90	80	87	105	218	69	45	16	268	8020	14	306000	0,774	< 8	9,32	4	SR	N
73	HA	71	K	-	+	-	-	-	-	180	120	75	104	135	250	202	39	18	350	13100	13,1	219000	0,633	< 8	9,67	13,5	SR	N
74	MA	58	E	-	+	-	-	-	-	130	80	72	97	120	221	187	45	8	295	5740	12,9	248000	0,414	< 8	6,87	6	SR	N
75	MÖ	60	K	-	-	-	-	-	-	130	70	80	99	123	247	105	46	6	268	7600	12,4	176000	0,3	< 8	9,9	26	SR	N
76	HK	64	E	-	-	-	-	-	-	110	70	80	85	98	201	135	44	12	241	5450	15,6	205000	0,435	< 8	9,64	17	SR	N
77	MV	70	E	+	+	-	-	-	-	120	90	80	97	109	200	180	43	12	280	6130	14,8	203000	0,423	< 8	10,1	10,5	SR	N
78	HA	61	E	-	-	-	-	+	-	170	90	80	100	130	243	110	39	6	310	7660	16,2	233000	0,569	< 8	8,9	36	SR	N
79	SA	70	K	-	-	-	-	-	-	120	80	80	85	102	210	190	42	11	257	5140	12,9	210000	0,34	< 8	8,6	32	SR	N
80	ŞÇ	70	E	-	+	-	-	-	-	120	80	76	120	135	170	96	40	20	343,4	5980	13,2	166000	0,404	< 8	9,01	13	SR	N

TARTIŞMA

İskemik strok değişik derecede beyin dokusu hasarına neden olur. Akut dönemde beyin hasarının boyutunu tayin etmek ya da radyolojik yöntemler ile görüntülemek zordur. Çoğu hastanede akut strokla gelen hastaya laboratuvar tetkiki olarak ilk basamakta BBT ya da manyetik rezonans görüntüleme (MR) yapılır. BBT'de genellikle 6 saatten önce infarkta ait görünüm saptanamaz. 12 saatte hastaların sadece %50'sinde BBT bulgusu vardır, 3 gün içinde bir plato çizerek %60'dan fazlası görünür hale gelir (79).

Fassbender ve arkadaşları (80) akut iskemik stroklu 19 hastanın serumlarında farklı sitokinlerin seri ölçümlerini yapmışlardır. IL-6 düzeylerinin, başlangıçtan sonra bir saat içinde artmaya başladığını, 10 saatten 3. güne kadar plato çizdiğini ve 7. gün bazal düzeye ulaştığını bildirmişlerdir. IL-6'nın hastalık başlangıcından hemen sonra erken salınmasındaki bu hızlı tepkinin beyindeki lezyon boyutu ve nörolojik prognoz ile anlamlı olarak ilişkili olduğunu göstermişlerdir.

Kim ve arkadaşları (25) akut iskemik stroklu 36 olguluk yaptıkları çalışmada serum IL-6 düzeylerinin 24 saat içinde pik yaptığını ve 7. günde halen anlamlı olarak bazal düzeyinin üzerinde olduğunu bulmuşlardır. En büyük çapı 4 cm'den büyük olanları büyük infarkt, infarkt çapı 1.5 cm'den küçük olanları küçük infarkt olarak hastaları subgruplara ayırarak bu grupların serum IL-6 düzeylerini değerlendirmişlerdir. Büyük infarktlu grupta serum IL-6 seviyelerini daha yüksek bulmakla birlikte, bu yanıtın anlamlı olmadığını saptamışlardır. Serum IL-6 düzeyinin beyin hasarının sonucunu gösterdiği aynı zamanda da bu hastaların immunolojik-inflamatuvar durumlarındaki değişiklikleri yansıttığını

bildirmişlerdir.

Tarkowski ve arkadaşları (81), 30 akut iskemik stroklu olguda yaptıkları çalışmada, serum ve beyin omurilik sıvılarında (BOS) IL-1 β ve IL-6 'nın seri ölçümlerini yaparak bu sitokinlerinin düzeylerinin seruma göre BOS da anlamlı olarak çok daha fazla olduğunu bulmuşlardır. IL-6 düzeylerindeki artışın stroktan sonra birinci günde başlayarak 2. ve 3. günde pik düzeyine ulaştığını ve 90. güne kadar giderek azaldığını göstermişlerdir. BOS IL-6 düzeyleri beyindeki infarkt volümü ile anlamlı olarak ilişkili saptanırken, lezyon büyüklüğü ile serum IL-6 seviyeleri arasında ilişki saptanmamıştır. Kortikal ve subkortikal lezyonlar arasında BOS ve serum IL-6 düzeylerinde anlamlı farklılık saptanmamışlardır ve klinik bulgular ile serum ve BOS IL-6 düzeyleri arasında bir ilişki bulamamışlardır.

Beamer ve arkadaşlarının (82) yaptıkları 50 olguluk çalışmada, strok başlangıcından 4 \pm 2 gün sonra ölçülen serum IL-6 düzeyleri BBT'de infarkt çapı 3 cm'den büyük olanların IL-6 düzeylerini 3 cm'den küçük infarktlı gruba göre anlamlı olarak daha yüksek bulmuşlardır.

Bizim çalışmamızda, serum IL-6 düzeyleri akut iskemik stroktan sonraki ilk 48 \pm 4 saat içinde değerlendirildi. BBT de lezyon büyüklüğü ve 10. günde değerlendirilen prognoz ile serum IL-6 değerleri arasında korelasyon bulundu (p=0.001, p=0.021). Hastaneye kabullerinde değerlendirilen GKS'na göre kötü bilinç düzeyine sahip hastaların IL-6 düzeyleri iyi bilinç düzeyine göre daha yüksekti. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.670).

Tarkowski ve arkadaşları (81) beyaz cevher lezyonu ile gri cevher lezyonu olan olguların BOS IL-6 düzeylerini birbirleri ile karşılaştırarak beyin hücrelerinin farklı tiplerinin (glial hücreler veya nöronlar) rol oynadığı göstermişlerdir. Strok hastalarında beyaz cevherde büyük bir infarktın (maksimum BOS IL-6 değeri 65 pg/mL) gri cevherde bulunan küçük bir infarkta (maksimum 450 pg/mL) göre çok daha düşük IL-6 düzeyine sahip olduğunu bildirmişleridir.

Bizim çalışmamızda hasta grupları beyindeki lezyon yerleşimi ve büyüklüğüne göre gruplara ayrıldığında kortikal ve subkortikal büyük lezyonu olanların serum IL-6 düzeyleri kontrol grubuna ve küçük infarktlı olan gruba göre anlamlı olarak daha yüksekti (p=0.001, p=0.009). Ancak kortikal büyük infarktlı grup ile subkortikal büyük infarktlı grubun serum IL-6 değerleri arasında anlamlı bir farklılık bulunamadı (p=0.742). Bu nedenle de IL-6'nın hangi hücre tipinin bu artışta rol oynadığı saptanamamıştır.

En büyük soru BOS da gözlenen sitokinlerin santral sinir sistemi içindeki hücrelerden lokal olarak mı üretildiği ya da sistemik kompartmandan mı kaynaklandığıdır. Sistemik olarak üretilen IL-1 β ve IL-6 büyük oranda hasarlanmış kan beyin bariyerinden BOS'a pasif olarak geçebilir. Tarkowski ve arkadaşları (81) stroktan sonraki bir hafta içinde serum IL-1 β ve IL-6 seviyelerini BOS'a göre anlamlı olarak düşük bularak, sitokinlerin SSS'de üretildiklerini göstermişlerdir.

Tarkowski ve arkadaşları (83) 23 akut iskemik stroklu olguda yaptıkları bir çalışmada proinflamatuvar ve immünregulatuvar sitokinlerin intratekal üretildiklerini göstermişlerdir.

McClain ve arkadaşları (84) kafa travmalı 30 olgulu çalışmada BOS IL-6 düzeylerini seruma göre anlamlı olarak daha yüksek bularak sitokinlerin hücrel kaynağının santral sinir sistemi olduğunu desteklemiştir.

Beyin doku hasarına sekonder olarak meydana gelen inflamatuvar sürecin sonucu olarak IL-6 ve IL-1 β üretilir. Woodroffe ve arkadaşları intraserebral doku mikrodializ tekniği kullanarak, adult rat beyinlerinde mekanik hasar sonrası IL-6 ve IL-1 β 'nın erken üretildiklerini (pik 48. saatte) ispat etmişlerdir. Sitokinlerin muhtemelen kaynağının mikroglialar olduğu, in vitro çalışmalarda izole mikrogliaların IL-6 ve IL-1 ürettikleri gösterilmiştir (85).

Beyinde IL-6 üretiminin hücrel orijini halen bilinmemektedir, makrofajlar, endotelial hücreler, brain-derived mikroglia ve astrositler sitokinleri üretme kapasitelerine sahiptirler (86, 87). Belirli patolojik durumlarda astrositler, mikroglia ve nöronların IL-6 ürettikleri gösterilmiştir (58, 88, 89). Hayvan modelleriyle yapılan geçici beyin iskemisinin histolojik çalışmalarında, stroktan sonra ilk 48 saat içerisinde astrositlerin aktivasyonu görülürken, makrofajların aktivasyonunun birkaç gün sonra olduğu gösterilmiştir (29).

Strok sonrası sitokinlerin lokal olarak üretilmeleri, IL-1 β 'nin endotelial hücreler üzerindeki adezyon moleküllerinin ekspresyonunu arttırdığı (90, 91) ve bu nedenle polimorfonükleer lökositler ve monositlerin lezyon yerine başlangıç invazyonunu destekler. İnflamatuvar hücrelerin akımı, toksik oksijen radikallerin üretimi, ödem formasyonu, çevre kan damarlarında trombozis gelişimini arttırarak beyin hasarını arttırmaktadır (28, 29).

IL-6'nın hücrel kaynağı henüz bilinmemektedir. Yapılan birkaç çalışmada akut strok sonrası periferik lökositlerin arttığı (92, 93) ve sitokinlerin kaynağı olabileceği düşünülmüştür (94). Kim ve arkadaşları (25) lökosit ve monosit sayısı ile sitokin seviyeleri arasında korelasyon bulamamışlardır. Beamer ve arkadaşları (82) akut iskemik stroklu hastaların serum

IL-6 düzeylerinin periferal monosit sayısı ile korele olduğunu bildirmişlerdir. Periferal lökosit sayılarını stroklu hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır. Schindler ve arkadaşları (51) yaptıkları çalışmada IL-1 α 'nın monositlerden IL-6 üretimini indüklediğini ve IL-6 ile monositler arasında korelasyon bulunduğunu göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda monositler ile IL-6 düzeyleri arasında bir ilişki saptanmadı ($p=0.156$).

Elneihoum ve arkadaşları (95) 120 akut iskemik stroklu hastada sistemik lökosit aktivasyonunun arttığı ve bunun da belirli inflamatuvar mediyatörlerin yüksek plazma seviyelerini yansıttığını bulmuşlardır. Ancak lökosit sayısı ile inflamatuvar mediyatörler arasında ilişki bulamamışlardır. Bu da lökosit aktivasyonunun lökosit sayısından bağımsız olduğunu göstermektedir.

Akut iskemik stroklu 44 olguluk yapılan başka bir çalışmada, lökosit sayısının hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğunu bulmuşlardır (96).

Pozzilli ve arkadaşlarının (92) 95 iskemik stroklu olguda, Aydın ve arkadaşlarının (97) 150 akut iskemik stroklu olguyu içeren çalışmalarında, periferal lökosit sayısının yüksekliğini kötü nörolojik prognoz ve lokal serebral hasar boyutu ile ilişkili olduğunu gösterilmiştir.

Bizim çalışmamızda enfeksiyona bağlı BK yüksekliğini dışlamak için hastalarda enfeksiyonun bir göstergesi olan ateş ve serum CRP düzeylerinin normal sınırlarda olmasına dikkat edildi. Büyük infarktlı ve küçük infarktlı grupların BK değerleri, kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0.002$, $p=0.01$). Serum IL-6 ile periferal BK arasında pozitif ilişki saptadık. Hasta grubunda kontrol grubuna göre BK değerlerinin yüksekliğinin serum IL-6 düzeylerinden belki de bağımsız olarak iskemik strokta lezyon büyüklüğü ve kötü prognozla ilişkili olabileceğini düşündük.

IL-6 akut faz reaktanların önemli düzenleyicisidir ve akut iskemik stroklu hastaların serumlarında bu sitokinin seviyelerinin CRP ile korele olduğu bulunmuştur (45, 82). Bu sonuç bize IL-6'nın akut strok sonrası proinflamatuvar durumu yansıttığını gösterir.

IL-6'nın fibrinojen ve CRP gibi akut faz reaktanların hepatik sentezini uyararak bu proteinlerin serum düzeylerinin yükselmelerine neden olur (54, 55, 98). McClain ve arkadaşları (84) 30 kafa travmalı hastada yaptıkları incelemede daha az hasarlı olgularda klinik iyileşme ile birlikte plazma IL-6 seviyelerinin daha çabuk düzeldiği gözlenmiştir.

Beamer ve arkadaşları (82) fibrinojen ve CRP düzeylerini BBT'de lezyon çapı 3 cm'den büyük infarktlı grupta küçük infarktlı gruba göre daha yüksek bulmuşlardır. Ancak serum fibrinojen düzeyi ile IL-6 değerleri arasında korelasyon bulamamıştır.

Biz de büyük infarktlı grupların fibrinojen düzeylerini hem kontrol hemde küçük infarktlı gruplara göre anlamlı olarak daha yüksek bulduk ($p=0.001$, $p=0.04$). Küçük infarktlı grubun serum fibrinojen düzeyleri de kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti ($p=0.01$). Serum fibrinojen ile IL-6 düzeyleri arasında %30 pozitif korelasyon mevcuttu ($r=0.30$, $p=0.006$). Bu IL-6'nın bir akut faz reaktanı olan serum fibrinojeninin hepatositlerden salınımını arttırmasına bağlı olabileceği bildirilmiştir (45). Çalışmamızda yüksek CRP değerlerine sahip hasta sayısının az olması nedeniyle istatistiksel analiz yapılamadığı için IL-6 ile ilişkisi değerlendirilemedi.

Vila ve arkadaşları (99) ESR'nin stroklu hastalarda uzun dönem kötü fonksiyonel prognoz ile ilişkisini göstermişlerdir. Bir başka çalışmada da akut faz reaktanları olan ESR ile IL-6 düzeyleri arasında korelasyon saptanmıştır (100).

Bizim çalışmamızda hasta grubunda ESR değerleri hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti. Büyük infarktlı grubun ESR değerleri hem kontrol hemde küçük infarktlı grubun değerlerinden anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0.001$). Ancak serum IL-6 ile ESR arasında bir ilişki saptanmadı. ESR değerlerindeki artış IL-6'nın uyardığı bir akut faz reaksiyon yanıtı ile ilgili olabilir (45).

Çalışmamızda hastaların yaşları ve cinsiyetleri arasında IL-6 düzeylerinde anlamlı bir farklılık yoktu. IL-6 ile bu konuda yapılmış çok az çalışma mevcuttur. Beamer ve arkadaşlarının (82) yaptıkları 50 akut iskemik hastada yaptıkları çalışmada sitokin düzeyleri ile yaş ve cinsiyet arasında farklılık bulamamışlardı.

Kewa ve arkadaşları (37) 12 erkek ve 12 dişi ratlarda yaptıkları çalışmada strok sonrası gelişen inflamatuvar cevabın dişi ratlarda anlamlı olarak daha yüksek olduğunu bulmuşlardır.

Strok risk faktörlerinden olan HT ve kalp hastalığına sahip olmaları açısından tüm gruplar birbirleri ile karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık saptanmadı. Daha önce yapılan çalışmalarda strok risk faktörlerinin varlığı ile IL-6 arasında bir korelasyon bulunamamıştır (82). Elneihoum ve arkadaşları yaş, kan şekeri, serum lipid düzeyleri, hipertansiyon, diyabet, sigara içme öyküsünün varlığı, kadın ve erkek ile inflamatuvar mediatörler arasında anlamlı farklılık saptamamışlardır (95). Strok risk faktörü olan hipertansiyonun beyin damarlarında trombozisi, perivasküler monosit ve makrofaj birikimini, kan damarları ve beyin hücrelerinden TNF α salınımının stimülasyonunu ve serebral mikrodamarların endotel hücrelerinin IL-1 ve TNF α 'ya cevaplılığını arttırdığı gösterilmiştir (101). Spontan hipertansif

ratlarla yapılan bir çalışmada, genetik ya da renine bağlı gelişen hipertansiyonda renal IL-6'nın daha yüksek olduğunu bulmuşlardır (102).

Hastaların hastaneye kabüllerinde ölçülen SKB arasındaki anlamlı farklılığın serum IL-6 ile bir ilişkisi saptanmadı. Büyük infarktli gruptaki SKB yüksekliğinin strok etyolojisine bağlı olabileceği düşünüldü.

Beamer ve arkadaşları (82) laküner stroklu hastaların serum IL-6 düzeylerini aterotromboz ve kardiyembolik hastalara göre daha düşük bulmuşlardır. Aterotromboz ve kardiyembolik hastaların IL-6 düzeyleri arasında anlamlı farklılık yoktu. Biz laküner infarktli hastaları BBT de lezyon çaplarının 4 cm'den küçük olması nedeni çalışmaya alarak ve aterotromboz grubu içinde değerlendirdik. Aterotromboz ve kardiyembolik hastaların serum IL-6 seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.260$).

Olguların rutin biyokimya ve tam kan sayımı tetkikleri değerlendirildiğinde BBT de lezyonu büyük olanların AKŞ değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p=0.001$). Ancak yüksek AKŞ değerinin serum IL-6 ile ilişkisi bulunamadı.

Kado ve arkadaşları diyabetik hastalarda IL-6 düzeylerini daha yüksek bulmuşlardır ancak istatistiksel olarak anlamlı değildir (103). Hipergliseminin endotel hücrelerden IL-6 üretimini uyardığı (104), diyabetle beraber bulunan bazı metabolik anormalliklerin sitokin üretimini arttıracığı daha önceki çalışmalarda bildirilmiştir (105). Ayrıca sitokinler ACTH'ı uyarak glukokortikoid düzeyini artırarak hiperglisemiye neden olabilirler (106).

Ulich ve arkadaşlarının (107) ratlarda yaptıkları bir çalışmada IL-6'nın miyelopoezis ve eritropoezisi uyarak periferal kandaki nötrofil, lenfosit ve eritrositlerin sayılarını arttırdığı gösterilmiştir. Kishimoto ve arkadaşları (108) IL-6'nın hematopoetik kök hücrelerinde megakaryositlerin maturasyonunu uyarak trombosit sayısını arttırdığını bildirmişlerdir. Akut stroklu hastalarda yapılan bir çalışmada IL-6 ile trombositler arasında bir ilişki saptanmamıştır (82). Biz çalışmamızda serum IL-6 ile trombositler arasında anlamlı bir ilişki bulamadık.

MPV'nin trombosit fonksiyon, aktivasyon ve agregasyon ile korele olduğu, vasküler risk faktörleri hiperkolesterolemi ve diyabet varlığında MPV'nin arttığı bildirilmiştir. Miyokard infaktüsünde kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur (109). Valkila ve arkadaşları stroke ve geçici iskemik atak geçiren hastalarda MPV ve trombosit sayılarını kontrol grubuna göre yüksek bulmuşlar (110). Bizim çalışmamızda büyük ve küçük infarktli grupların MPV değerleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0.002$,

p=0.031). Büyük ve küçük infarktlı grupların MPV değerleri arasında anlamlı bir ilişki yoktu. IL-6 kemik iliğinde megakaryositlerin oluşumu uyararak MPV'nin artmasına neden olmuş olabilir (103).

Aydın ve arkadaşlarının 150 akut iskemik stroklu olgu ile yaptıkları çalışmada prognoz ve mortalite ile serum hemoglobin düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık saptayamamışlardır (97). Bizim çalışmamızda hasta grubunun serum Hb ve TG düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşüktü. Bu sonucun hasta sayısının az olması nedeni ile oldabileceğini düşündük.

Bizim çalışmamızda akut iskemik strokta serum IL-6 düzeyleri BBT'deki infarkt boyutu ve prognoz ile ilişkili bulundu. Bu nedenle bu sonuçlar bize erken dönemde radyolojik yöntemlerle infarkt henüz görünür hale gelmeden beyin hasar boyutu hakkında fikir verebilir.

Çalışmamızda, serum IL-6 değerlerinin yüksekliğinin lezyon büyüklüğü ve prognoz ile ilişkili olması nedeni ile IL-6'nın intratekal salındığını akla getirmektedir. Kortikal ve subkortikal infarktlı hastaların serum IL-6 değerlerinin birbirine yakın olması nedeni ile IL-6'nın nöronlardan mı yoksa glialardan mı salındığının ayırımı ise oldukça güçtü. Bunun için daha geniş sayıda hasta grubu ve intratekal yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sunulan bu çalışmanın birkaç sınırlamaları vardı.

- İnsan serumunda ölçülen sitokin düzeyleri, henüz tam olarak bilinmeyen çok fazla kaynağı olan sitokinlerin sadece küçük bir kısmını yansıtır.
- Büyük infarktlı hastaların lomber ponksiyon ile herniasyona yol açabileceği düşüncesiyle sadece serum IL-6 seviyelerini ölçebildik. İntratekal üretilen IL-6'nın BOS düzeyleri bize daha sağlıklı sonuçlar verebilirdi.
- İleride daha geniş sayıda hasta grubu ile büyük çalışmalara ihtiyaç vardır.

SONUÇLAR

1. Hasta gruplarının serum IL-6 değerleri kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek bulundu.
2. Büyük infarktlı grubun serum IL-6 seviyeleri küçük infarktlı grup ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti.
3. Kortikal ve subkortikal büyük infarktlı grupların serum IL-6 düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı.
4. Serum IL-6 değerleri erken dönem prognoz ile ilişkili bulundu. Kötü prognoza sahip hastaların IL-6 değerleri anlamlı olarak daha yüksekti.
5. Bilinç düzeyi kötü olanların serum IL-6 değerleri iyi olanlara göre daha yüksekti ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.
6. Serum IL-6'nın yaş ve cinsiyet ile bir ilişkisi saptanmadı.
7. Kardiyemboli ve aterotrombozlu hastaların serum IL-6 seviyeleri arasında anlamlı bir farklılık yoktu.
8. Serum IL-6 ile fibrinojen ve BK arasında pozitif korelasyon bulundu.

TÜRKÇE ÖZET

İskemik strokun akut döneminde oluşan beyin tahribatında, inflamatuvar sitokinlerin etyopatogenezdeki yeri, lezyonun büyüklüğü ve hastanın prognozu ile ilişkisini gösteren sınırlı sayıda çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada akut iskemik strokun indüklediği proinflamatuvar sitokin olan serum İnterlökin-6 (IL-6) düzeylerinin beyin lezyonun büyüklüğü, lokalizasyonu ve hastalığın erken dönem prognozu ile ilişkisi araştırıldı.

Çalışmaya öyküsü, nörolojik muayenesi ve bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT) ile akut serebral infarkt tanısı alan ve yaş ortalaması 68.1 ± 11.2 yıl olan, 55 hasta (27 kadın, 28 erkek) alındı. Kontrol grubunu ise, yaş ortalaması 64.84 ± 5.05 yıl olan, 25 kişi (16 kadın, 9 erkek) oluşturdu. IL-6 düzeyleri için, kan örnekler ilk 48 ± 4 saat içinde alındı. Hastalar lezyon yeri ve büyüklüğüne göre kortikal küçük, kortikal büyük, subkortikal küçük ve subkortikal büyük olarak dört gruba ayrıldı ve her grupta modifiye Rankin Skoru (mRS) ile erken dönem prognozu değerlendirildi. Serum IL-6 düzeylerinin strok oluşumundaki risk faktörleri, çevresel kandaki lökosit ve monosit sayıları, CRP ve fibrinojen düzeyleri, beyinde oluşan lezyonun yerleşimi-büyüklüğü ve hastanın erken dönem prognozu ile ilişkisi araştırıldı.

Serum IL-6 seviyeleri sağlıklı kontrol grubuna göre tüm hasta gruplarında anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p=0.001$). BBT'de büyük lezyonu olanların IL-6 düzeyleri, küçük olanlara göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı, ancak lezyon yerleşimi açısından anlamlı farklılık yoktu. mRS'a göre hastalar mRS: 0-2 arası olanlar iyi, mRS: 3-6 arası olanlar kötü prognozlu olarak iki gruba ayrıldığında, kötü prognozlu grubun IL-6 değerleri iyi prognozlu gruba göre anlamlı olarak daha yüksekti. IL-6 düzeyleri ile lökosit sayısı ve

fibrinojen düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanırken, risk faktörleri, çevresel kandaki monosit sayıları ve CRP düzeyleri ile ilişki saptanmadı.

Sonuç olarak, inflamatuvar sitokin olan IL-6'nın iskemik infarktın erken döneminde lezyon büyüklüğü ile korele olması nedeni ile muhtemelen SSS'den salındığı ve erken dönem prognozu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

SUMMARY

THE RELATION OF SERUM INTERLEUKIN-6 LEVELS WITH LESION SIZE AND PROGNOSIS, IN ACUTE ISCHEMIC STROKE

Limited number of studies is performed demonstrating the relationship of inflammatory cytokines and their roles in etiopathogenesis, lesion size and prognosis of the brain damage in acute phase of ischemic stroke. In this study, the relationship between serum interleukin-6 (IL-6) levels which is a preinflammatory cytokine induced by acute ischemic stroke, and size, localization of the brain lesion and prognosis of the disease in early stage is explored.

55 patients (27 female, 28 male) with a mean age of 68.1 ± 11.2 were included in the study, which are diagnosed acute cerebral infarct by history, neurologic examination and computerized brain tomography (CT). Control group composed of 25 individuals (16 female, 9 male) with a mean age of 64.84 ± 5.05 . Blood samples for IL-6 levels were taken within the first 48 ± 4 hours. The patients were subdivided into 4 groups according to the size and localization of the lesion, as small cortical, large cortical, small subcortical and large subcortical, and prognosis in the early stage was evaluated by modified Rankine Score (mRS) in each group. The relationship between serum IL-6 levels and risk factors in development of stroke, leucocyte and monocyte counts, CRP and fibrinogen levels in peripheral blood, the localization and size of brain lesion and prognosis in the early stage was examined.

Serum IL-6 levels were found significantly higher in all patients groups compared to healthy control group ($p=0.001$). IL-6 levels of patients with large lesions in CT were found significantly higher than that of patients with small lesions, but there were no significant difference with regard to localization of the lesion. When the patients were grouped into two according to mRS, as mRS: 0-2 showing good prognosis and mRS: 3-6 showing poor prognosis, IL-6 levels of poor prognostic group were found significantly higher than good prognostic group. There was a significant relationship between IL-6 levels and leucocyte counts and fibrinogen levels, whereas no significant relationship was found between IL-6 levels and risk factors, monocyte counts CRP levels in peripheral blood.

In conclusion, since there is a correlation between IL-6 and the lesion size, IL-6, which is an inflammatory cytokine, is secreted from central nervous system, and its relation with prognosis in the early stage has been shown.

KAYNAKLAR

1. Sandercock P, Willems H: Medical treatment of ischemic stroke. *Lancet* 1992; 339: 537-539.
2. Okada Y, Copeland BR, Mori E, Tung MM, Thomas WS, Zoppo GJ: P-selectin and intercellular adhesion molecule-1 expression after focal brain ischemia and reperfusion. *Stroke* 1994; 25: 202-211.
3. Wang X, Yue TL, Young PR, Barone FC, Feuerstein GZ: Expression of interleukin-6, c-fos, and zif268 mRNAs in rat ischemic cortex. *J Cereb Blood Flow Metab* 1995; 15: 166-171.
4. Fassbender K, Mössner R, Motsch L, Kischka U, Grau A, Hennerici M: Circulating selectin- and immunoglobulin-type adhesion molecules in acute ischemic stroke: *Stroke* 1995; 26: 1361-1364.
5. Kim JS: Cytokines and adhesion molecules in stroke and related disease. *J Neurol Sci* 1996; 137: 69-78.
6. Nishimoto N, Yoshizaki K, Tagoh H, Monden M, Kishimoto S, Hirano T, Kishimoto T: Elevation of serum interleukin 6 prior to acute phase proteins on the inflammation by surgical operation. *Clin Immunol Immunopathol* 1989; 50: 399-401.
7. Fassbender K, Pargger H, Müller W, Zimmerli W: Interleukin-6 and acute phase protein concentrations in surgical intensive care unit patients: Diagnostic signs in nosocomial infection. *Crit Care Med* 1993; 21: 1175-1180.
8. Hirano T: The biology of interleukin-6. *Chem Immunol* 1992; 51: 153-180.

9. Adams RD, Victor M, Ropper AH: Principles of neurology. 6 th ed. New York: Mc Graw Hill Co., 1997: 777-873.
10. Kumral K, Kumral E: Santral sinir sisteminin damarsal hastalıkları. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi yayınları No: 72, Yücesahil 1993: 1-8.
11. Sacco RL. Vascular Disease. In; Rowland LP (ed). Merrit's Textbook of Neurology. 9 th ed. William and Wilkins, New York, 1995: 227-242.
12. Biller J, Love BB: Vascular disease of the nervous system. In; Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD (eds). Neurology in clinical practice. 3 th ed. Vol 2. Boston: Butterworth-Heinemann, 2000: 1125-1166.
13. Oğuz Y. Serebrovasküler hastalıklar. Nöroloji ders kitabı. Ankara 1994; 179-216.
14. Siesjö BK: Pathophysiology and treatment of focal cerebral ischemia. J Neurosurg 1992; 77: 169-184.
15. Sacchetti ML, Toni D, Fiorelli M, Argentino C, Fieschi C: The concept of combination therapy in acute ischemic stroke. Neurology 1997; 49 (Suppl 4): 70-74.
16. Grau AJ, Berger E, Sung KL, Schmid-Schönbein GW: Granulocyte adhesion, deformability, and superoxide formation in acute stroke. Stroke 1992; 23: 33-39.
17. Yan HQ, Banos MA, Herregodts P, Hooghe R, Hooghe-Peters EL: Expression of interleukin (IL)-1 β , IL-6 and their respective receptors in the normal rat brain and after injury. Eur J Immunol 1992; 22: 2963-2971.
18. Coceani F, Lees J, Dinarello CA: Occurrence of interleukin-1 in cerebrospinal fluid of the conscious cat. Brain Res 1988; 446: 245-250.
19. Benveniste EN: Inflammatory cytokines within the central nervous system: sources, function, and mechanism of action. Am J Physiol (Cell Physiol 32) 1992; 263: C1-C16.
20. Chitnis T, Khoury SJ: Neuroimmunology. In; Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD (eds). Neurology in clinic practice. 3 th ed. Vol. 1. Boston: Butterworth-Heinemann. 2000: 805-822.
21. Suzuki H, Abe K, Tojo S, Morooka S, Kimura K, Mizugaki M, Itoyama Y: Postischemic expression of P-selectin immunoreactivity in rat brain. Neurosci Lett 1997; 228: 151-154.
22. Navratil E, Couvelard A, Reyt A, Hénin D, Scoazec JY: Expression of cell adhesion molecules by microvascular endothelial cells in the cortical and subcortical regions of

- the normal human brain: an immunohistochemical analysis. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1997; 23: 68-80.
23. Stanimivoric D, Shapiro A, Wong J, Hutchinson J, Durkin J: The induction of ICAM-1 in human cerebrovascular endothelial cells (HCEC) by ischemia-like conditions promotes enhanced neutrophil/HCEC adhesion. *J Neuroimmunol* 1997; 76: 193-205.
 24. Missler U, Wiesmann M, Friedrich C, Kaps M: S-100 protein and neuron-specific enolase concentrations in blood as indicators of infarction volume and prognosis in acute ischemic stroke. *Stroke* 1997; 28: 1956-1960.
 25. Kim JS, Yoon SS, Kim YH, Ryu JS: serial measurement of interleukin-6, transforming growth factor- β , and S-100 protein in patients with acute stroke. *Stroke* 1996; 27: 1553-1557.
 26. Becker KJ: Inflammation and acute stroke. *Current Opinion in Neurology* 1998; 11: 45-49.
 27. Kato H, Kogure K, Liu XH, Araki T, Itoyama Y: Progressive expression of immunomolecules on activated microglia and invading leukocytes following focal cerebral ischemia in the rat. *Brain Res* 1996; 734: 203-212.
 28. Kochanek PM, Hallenbeck JM: Polymorphonuclear leukocytes and monocytes/macrophages in the pathogenesis of cerebral ischemia and stroke. *Stroke* 1992; 23: 1367-1379.
 29. Clark RK, Fish CJ, White RF, Price WJ, Jonak ZL, Feuerstein GZ, Barone FC: Development of tissue damage, inflammation and resolution following stroke: An immunohistochemical and quantitative planimetric study. *Brain Res Bull* 1993; 31: 565-572.
 30. Unanue ER, Allen PM: The basis for the immunoregulatory role of macrophages and other accessory cells. *Science* 1987; 236: 551-557.
 31. Harlan JM: Leukocyte-endothelial interactions. *Blood* 1985; 65: 513-521.
 32. Rothlein R: Overview of leukocyte adhesion. *Neurology* 1997; 49 (Suppl 4): S3-S4.
 33. Mayadas TN, Johnson RC, Rayburn H, Hynes RO, Wagner DD: Leukocyte rolling and extravasation are severely compromised in P selectin-deficient mice. *Cell* 1993; 74: 541-554.

34. Roberts PJ, Linch DC, Webb KH: Phagocytes. In: Hoffbrand V, Lewis SM, Tuddenham EGD (Eds). *Postgraduate Hematology*. 4 th ed. Oxford: Butterworth Heinemann, 1999; 12: 235-266.
35. Zhang RL, Chopp M, Li Y, Zaloga C, Jiang N, Jones ML, Miyasaka M, Ward PA: Anti-ICAM-1 antibody reduces ischemic cell damage after transient middle cerebral artery occlusion in the rat. *Neurology* 1994; 44: 1747-1751.
36. Clark WM, Zivin JA: Antileukocyte adhesion therapy: preclinical trials and combination therapy. *Neurology* 1997; 49 (Suppl 4): S32-S38.
37. Li K, Futrell N, Tovar JS; Wang LC, Wang DZ, Schultz LR: gender influences the magnitude of the inflammatory response within embolic cerebral infarct in young rats. *Stroke* 1996; 27: 498-503.
38. Clark WM: Cytokines and reperfusion injury. *Neurology* 1997; 49 (Suppl 4): S10-S14.
39. Cytokines and chemokines. In: Male D, Cooker A, Owen M, Trowsdate J, Champion B. (eds). *Advanced Immunology, interaction of immunologically active cells*. 3 th edition, London 1996: 10.1- 10.13.
40. Frohman EM, Frohman TC, Dustin ML, Vayuvegula B, Choi B, Gupta A, Noort S, Gupta S: The induction of intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) expression on human fetal astrocytes by interferon- γ , tumor necrosis factor α , lymphotoxin, and interleukin-1: relevance to intracerebral antigen presentation. *J Immunol* 1989; 23: 117-124.
41. Poper JS, Gimbrone MA, Lapierre LA, Mendrick DL, Fiers W, Rothlein R, Springer TA: Overlapping patterns of activation of human endothelial cells by interleukin 1, tumor necrosis factor, and immune interferon. *J Immunol* 1986; 137: 1893-1896.
80. Fassbender K, Rossol S, Kammer T, Daffertshofer M, Wirth S, Dollman M, Hennerici M: Proinflammatory cytokines in serum of patients with acute cerebral ischemia: kinetics of secretion and relation to the extent of brain damage and outcome of disease. *J Neurol Sci* 1994; 122: 135-139.
42. McCarthy PL, Abhyankar S, Neben S, Newman G, Sieff C, Thompson RC, Burakoff SJ, Ferrara JLM: Inhibition of interleukin-1 by an interleukin-1 receptor antagonist prevents Graft-Versus-Host Disease. *Blood* 1991; 78: 1915-1918.

43. Ohlsson K, Björk P, Bergenfeldt M, Hageman R, Thompson RC: Interleukin-1 receptor antagonist reduces mortality from endotoxin shock. *Nature* 1990; 348: 550-552.
44. Rothwell NJ, Hopkins SJ: Cytokines and the nervous system II: Actions and mechanism of action. *Trends Neurosci* 1995; 18: 130-136.
45. Akira S, Taga T, Kishimoto T: Interleukin-6 in biology and medicine. *Adv Immunol* 1993; 54: 1-78.
46. Cell traffic and inflammation. In: Male D, Cooker A, Owen M, Trowsdate, Champion B: *Advanced Immunology, Immunological effector systems*. 3 th edition. London, 1996. 14.1-14.22
47. Velde AA, Hujbens RJF, Heije K, Vries JE, Figdor CG: Interleukin-4 (IL-4) inhibits secretion of IL-1 β , tumor necrosis factor α , and IL-6 by human monocytes. *Blood* 1990; 76: 1392-1397.
48. Damme JV, Schaafsma MR, Fibbe WE, Falkenburg JHF, Opdenakker G, Billiau A: Simultaneous production of interleukin 6, interferon- β and colony-stimulating activity by fibroblasts after viral and bacterial infection. *Eur J Immunol* 1989; 19: 163-168.
49. Frei K, Leits TP, Meager A, Gallo P, Leppert D, Zinkernagel RM, Fontana A: Production of B cell stimulatory factor-2 and interferon γ in the central nervous system during viral meningitis and encephalitis. *J Exp Med* 1988; 168: 449-453.
50. Sehgal PB, Walther Z, Tamm I: Rapid enhancement of β_2 -interferon/ B-cell differentiation factor BSF-2 gene expression in human fibroblasts by diacylglycerols and the calcium ionophore A23187. *Proc Natl Acad USA* 1987; 84: 3663-3667.
51. Zhang Y, Lin JX, Vilček: Synthesis of interleukin 6 (interferon- β_2 / B cell stimulatory factor 2) in human fibroblasts is triggered by an increase in intercellular cyclic AMP. *J Biol Chem* 1988; 263: 6177-6182.
52. Schindler R, Mancilla J, Endreas S, Ghorbani R, Clark SC, Dinarello CA: Correlation and interactions in the production of interleukin-6 (IL-6), IL-1, and tumor necrosis factor (TNF) in human blood mononuclear cells: IL-6 suppresses IL-1 and TNF. *Blood* 1990; 75: 40-47.
53. Aderka D, Le J, Vilček J: IL-6 inhibits lipopolisaccharide-induced tumor necrosis factor production in cultured human monocytes, U937 cells, and in mice. *J Immunol* 1989; 143: 3517-3523.

54. Salas MA, Evans SW, Levell MJ, Witcher JT: Interleukin-6 and ACTH act synergistically to stimulate the release of corticosterone from adrenal gland cells. *Clin Exp Immunol* 1990; 79: 470-473.
55. Andus T, Geiger T, Hirano T, Northoff H, Ganter U, Bauer J, Kishimoto T, Heinrich PC: recombinant human B cell stimulatory factor 2 (BSF-2/ IFN- β 2) regulates β -fibrinogen and albumin mRNA levels in Fao-9 cells. *FEBS Lett*; 221: 18-22.
56. Gauldie J, Richards C, Harnish D, Lansdorp P, Baumann H: Interferon β 2/ B-cell stimulatory factor type 2 share identity with monocyte-derived hepatocyte-stimulating factor and regulates the major acute phase protein response in liver cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84: 7251-7255.
57. Taupin V, Toulmond S, Serrano A, Benavides J, Zavala F: Increase in IL-6, IL-1 and TNF levels in rat brain following traumatic lesion. *J Neuroimmunol* 1993; 42: 177-186.
58. Houssiau FA, Bukasa K, Sindic CJM, Damme J, Snick J: elevated levels of the 26K human hybridoma growth factor (interleukin 6) in cerebrospinal fluid of patients with acute infection of the central nervous system. *Clin Exp Immunol* 1988; 71: 320-323.
59. Frei K, Malipiero UV, Leist TP, Zinkernagel RM, Schwab ME, Fontana A: On the cellular source and function of interleukin 6 produced in the central nervous system in viral disease. *Eur J Immunol* 1989; 19: 689-694.
60. Rodriguez M, Pavelko KD, McKinney CW, Leibowitz JL: recombinant human IL-6 suppresses demyelination in a viral model of multiple sclerosis. *J Immunol* 1994; 153: 3811-3820.
61. Zhao B, Schwartz JP: Involvement of cytokines in normal CNS development and neurological disease: recent progress and perspectives. *J Neurosci Res* 1998; 52: 7-16.
62. Mathiesen T, Anderson B, Loftenius A, Holst H: Increased interleukin-6 levels in cerebrospinal fluid following subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 1993; 78: 235-567.
63. Hagberg H, Gilland E, Bona E, Hanson LA, Hahn-Zoric M, Blennow M, Holst M, Mcrae A, Söder O: Enhanced expression of interleukin (IL)-1 and IL-6 messenger RNA and bioactive protein after hypoxia-ischemia in neonatal rats. *Pediatr Res* 1996; 40: 603-609.

64. Meada Y, Matsumoto M, Hori O, Kuwaba K, Ogawa S, Yan SD, Ohtsuki T, et al: Hypoxia/ reoxygenation- mediated induction of astrocyte interleukin 6: a paracrine mechanism potentially enhancing neuron survival. *J Exp Med* 1994; 180: 2297-2308.
65. Yamada K, Kono K, Umegaki H, Yamada K, Iguchi A, Fukatsu t, Nakashima H, et all: Decreased interleukin-6 level in the cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer-type dementia. *Neurosci Lett* 1995; 186: 219-221.
66. Suzuki M, Endo S, Inada K, Kudo A, Kitakami A, Kuroda K, Ogawa A: Inflammatory cytokines locally elevated in chronic subdural heamatoma. *Acta Neurochir* 1998; 140: 50-55.
67. Campbell IL, Abraham CR, Masliah E, Kemper P, Inglis JD, Oldstone MBA, Mucke L: Neurologic disease induced in transgenic mice by cerebral overexpression of interleukin 6. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 10061-10065.
68. Rothwell NJ, Relton JK: Involvement of cytokines in acute neurodegeneration in the CNS. *Neurosci Biobehav Rev* 1993; 17: 217-227.
69. Sawada M, Suzumura A, Marunouchi T: TNF α induces IL-6 production by astrocytes but not by microglia. *Brain Res* 1992; 583: 296-299.
70. Lee SC, Liu W, Dickson DW, Brosnan CF, Berman JW: Cytokine production by human fetal microglia and astrocytes. *J Immunol* 1993; 150: 2659-2667.
71. Yamada M, Hatanaka H: Interleukin-6 protects cultured rat hippocampal neurons against glutamate-induced cell death. *Brain Res* 1994; 643: 173-180.
72. Matsuda S, Wen TC, Motita F, Otsuka H, Igase K, Yoshimura H, Sakana M: Interleukin-6 prevents ischemia-induced learning disability and neuronal and synaptic loss in gerbils. *Neurosci Lett* 1996; 204: 109-112.
73. Loddick SA, Turnbull AV, Rothwell NJ: Cerebral interleukin-6 is neuroprotective during permanent focal cerebral ischemia in the rat. *J Cereb Blood Flow Metab* 1998; 18: 176-179.
74. Sei Y, Vitkovic L, Yokoyama MM: Cytokines in the central nervous system: regulatory roles in neuronal function, cell death and repair. *Neuroimmunomod* 1995; 2: 121-133.
75. Clark W, Lauten J, Coull B, Cherry N, Woodward W: ICAM-1 and IL-6 changes in the hippocampus following transient forebrain ischemia in the rat. *Proc Soc neurosci* 1993; 19: 1664.

76. Selmaj KW, Farooq M, Norton WT, Raine CS, Brosnan CF: Proliferation of astrocytes in vitro in response to cytokines. *J Immunol* 1990; 144: 129-135.
77. Where is the lesion? In; Warlow CP, Dennis MS, Gijn J, Hankey GJ, Sandercock PAG, Bamford JM, Wardlaw J. (Eds.). *Stroke, a practical guide to management*. USA : Blackwell Science., 1996: 82-145.
78. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Kummer R, Davalos A, Meier D et al: Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study investigators. *Lancet* 1998; 17; 352 (9136): 1245-1251.
79. Mohr JP: Overview of laboratory studies in stroke. In: Barnett HJM, Stein BM, Mohr JP, Yatsu FM (Eds) *Stroke pathophysiology, diagnosis, and management*. 2nd edition. New York: Churchill Livingstone Inc., 1992; 8:149-154.
80. Fassbender K, Rossol S, Kammer T, Daffertshofer M, Wirth S, Dollman M, Hennerici M: proinflammatory cytokines in serum of patients with acute cerebral ischemia: kinetics of secretion and relation to the extent of brain damage and outcome of disease. *J Neurol Sci* 1994; 122: 135-139.
81. Tarkowski E, Rosengren L, Blomstrand C, Wikkelso C, Jensen C, Ekholm S, Tarkowski A: Early Intrathecal production of interleukin-6 predicts the size of brain lesion in stroke. *Stroke* 1995; 26: 1393-1398.
82. Beamer NB, Coull BM, Clark WM, Hazel JS, Silberg JR: Interleukin-6 and interleukin-1 receptor antagonist in acute stroke. *Ann Neurol* 1995; 37: 800-804.
83. Tarkowski E, Rosengren L, Blomstrand C, Wikkelso C, Jensen C, Ekholm S, Tarkowski A: Intrathecal release of pro- and anti-inflammatory cytokines during stroke. *Clin Exp Immunol* 1997; 110: 492-499.
84. McClain C, Cohein D, Phillips R, Ott L, Young B: Increased plasma and ventricular fluid interleukin-6 levels in patients with head injury. *J Lab Clin Med* 1991; 118: 225-231.
85. Woodroffe MN, Sarna GS, Wadhwa M, Hayes GM, Loughlin AJ, Tinker A, Cuzner ML: Detection of interleukin-1 and interleukin-6 in adult rat brain, following mechanical injury, by in vivo microdialysis: evidence of a role for microglia in cytokine production. *J Neuroimmunol* 1991; 33: 227-236.
86. Guilian D, Baker TJ, Shih LN, Lachman LB: Interleukin 1 of the central nervous

- system is produced by ameboid microglia. *J Exp Med* 1986; 164: 594-604.
87. Righi M, Mori L, Libero G, Sironi M, Biondi A, Mantovani A, Donini SD, Riccardi-Castagnoli P: Monokine production by microglia cell clones. *Eur J Immunol* 1989; 19: 1443-1448.
 88. Schöbitz B, Holsboer F, Kikkert R, Sutanto W, Kloet ER: Peripheral and central regulation of IL-6 gene expression in endotoxin-treated rats. *Endocr Regul* 1992; 26: 103-109.
 89. Rott O, Tontsch U, Fleischer B, Cash E: Interleukin-6 production in "normal" and HTLV-1 tax-expressing brain-specific endothelial cells. *Eur J Immunol* 1993; 23: 1987-1991.
 90. Dinarello CA: The biology of interleukin-1. *Chem Immunol* 1992; 51: 1-32.
 91. Bevilacqua MP, Pober JS, Wheeler ME, Cotran RS, Gimbrone MA: Interleukin 1 acts on cultured human vascular endothelium to the adhesion of polymorphonuclear leukocytes, monocytes, and related leukocyte cell lines. *J Clin Invest* 1985; 76: 2003-2011.
 92. Pozzilli C, Lenzi GL, Argentino C, Bozzao L, Rasura M, Guibilei F, Fiesch C: Peripheral white blood cell count in cerebral ischemic infarction. *Acta Neurol Scand* 1985; 71: 396-400.
 93. D'Erasmus E, Acca M, Celi FS, Mazzuoli G: Correlation between plasma fibrinogen levels and white blood cell count after cerebral infarction. *Stroke* 1991; 22: 1089.
 94. Wahl SM, Hunt DA, Wakefield LM, Francis NM, Wahl LM, Roberts AB, Sporn MB: Transforming growth factor type β induces monocyte chemotaxis and growth factor production. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84: 5788-5792.
 95. Elneihoum AM, Falke P, Axelsson L, Lundberg E, Lindgärde F, Ohlsson K: Leukocyte activation detected by increased plasma levels of inflammatory mediators in patients with ischemic cerebrovascular disease. *Stroke* 1996; 27: 1734-1738.
 96. D'Erasmus E, Celi FS, Acca M, Mazzuoli G: Relation between platelet and white blood cell counts during the early phase of cerebral infarction. *Stroke* 1991; 22: 283.
 97. Aydın A, Utku U, Yılmaz H, Erdoğan S: İskemik stroklu olgularda hematolojik faktörlerin erken mortalite ve prognoz üzerine etkisi. *Beyin Damar Hastalıklar Dergisi* 1997; 3: 93-96.
 98. Mackiewicz A, Schooltink H, Heinrich PC, John SR: Complex of soluble human IL-6-

- receptor/ IL-6 up-regulates expression of acute-phase proteins. *J Immunol* 1992; 149: 2021-2027.
99. Vila N, Filella X, Deolofeu R, Ascaso C, Abellana R, Chamorro A: Cytokine-induced inflammation and long-term stroke functional outcome. *J Neurosci* 1999; 162: 185-188.
 100. Ljungberg B, Grankvist K, Rasmuson T: Serum interleukin-6 in relation to acute-phase reactants and survival in patients with renal cell carcinoma. *Eur J Cancer* 1997; 33: 1794-1798.
 101. Hallenbeck JM: Cytokines, macrophages, and leukocytes in brain ischemia. *Neurology* 1997; 49 (Suppl 4): S5-S9.
 102. Nakamura A, Kohsaka T, Johns EJ: Renal interleukin-6 production in normotensive and hypertensive rats. *J Hypertens* 1994; 12: 239-243.
 103. Kado S, Nagase T, Nagata N: Circulating levels of interleukin-6, its soluble receptor and interleukin-6/ interleukin-6 receptor complexes in patients with type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol* 1999; 36: 67-72.
 104. McCarty MF: Interleukin-6 as a central mediator of cardiovascular risk associated with chronic inflammation, smoking, diabetes, and visceral obesity: down-regulation with essential fatty acids, ethanol and pentoxifylline. *Med Hypotheses* 1999; 52: 465-477.
 105. Feingold KR, Grunfeld C: Role of cytokines in inducing hyperlipidemia. *Diabetes* 1992; 41 (Suppl 2): 97-101.
 106. Rey D, Besedovsky HO: Metabolic and neuroendocrine effects of proinflammatory cytokines. *Eur J Clin Invest* 1992; 22 (Suppl 1): 10-15.
 107. Ulich TR, Castillo J, Guo K: In vivo hematologic effects of recombinant interleukin-6 on hematopoiesis and circulating numbers of RBCs and WBCs. *Blood* 1989; 73: 108-110.
 108. Kishimoto T, Akira S, Taga T: Interleukin-6 and its receptor: a paradigm for cytokines. *Science* 1992; 258: 593-597.
 109. Bath PM, Butterworth RJ: Platelet size. Measurement, physiology and vascular disease. *Blood coagul Fibrinolysis* 1996; 7: 157-161.
 110. Valkila EH, Salenius JP, Koivula TA: Platelet indices in patients with occlusive carotid artery disease. *Angiology* 1994; 45: 361-365.