

T.C.  
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

141837

AKUT SEREBRAL İSKEMİLİ HASTALARDA SERUM SOLUBLE  
İNERLEUKİN-2 (İL-2) VE İNERLEUKİN-6 (İL-6) DÜZEYLERİ

141837

Dr.Uğur BAŞARAN

Tez Yöneticisi  
Prof.Dr.İbrahim İYİGÜN

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

Uzmanlık Tezi  
ERZURUM-2004

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa no:
I. ONAY	i
II. TEŞEKKÜR	ii
III.ÖZET	iii
IV.SUMMARY	iv
V.KISALTMA VE SİMGELER	v
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. STROK	3
2.2.SİTOKİNLER	29
2.3. IL-2	31
2.4. IL-6	34
3. MATERYAL VE METOD	39
4. BULGULAR	41
5. TARTIŞMA	48
6. SONUÇ	54
7. KAYNAKLAR	56

## ONAY

Akut Serebral İskemili Hastalarda Serum Soluble IL-2 ve IL-6 Düzeyleri isimli çalışmamız Nöroloji Anabilim Dalının 12.12.2002 tarih ve 256 sayılı yazısı ile tez konusu olarak uygun görülmüş ve Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun 03.10.2003 tarih ve 37 nolu toplantısında araştırma protokolü, ekli belgeleri, gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemler ile gönüllü bilgilendirme metni dikkate alınarak incelenmiş ve araştırmanın etik kurallara uygun olduğuna mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.

A.Ü. Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Başkanlığının 14.01.2003 tarihli 1 sayılı oturumunda 4 nolu karar numarasıyla Dr.Uğur BAŞARAN'ın tez konusunun kabulü ve tez yöneticiliğini Prof.Dr.İbrahim İYİGÜN'ün yapması karara bağlanmıştır.

**TEŞEKKÜR**

Dört yıllık asistanlık sürem içerisinde bana her konuda yardımlarını esirgemeyen hocalarım, sayın Prof.Dr.Yalçın YILIKOĞLU'na, bu çalışmanın planlanması, yürütülmesi ve değerlendirilmesinde çok büyük emeği olan tez hocam sayın Prof.Dr. İbrahim İYİGÜN'e, sayın Doç.Dr.Orhan DENİZ'e, sayın Yrd.Doç. Dr.Recep AYGÜL'e, Biokimya Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof.Dr.Ebubekir BAKAN'a, Dr. Ramazan MEMİŞOĞULLARI'na ve bu bölümde çalışanlara, Bilgisayar operatörü Cihat KIRSAKAL'a, desteğini her zaman hissettiğim asistan arkadaşlarıma ve nöroloji kliniğinde beraber çalıştığım değerli doktor arkadaşlarım ile diğer sağlık personeline teşekkürü borç bilirim.

Dr.Uğur BAŞARAN

## ÖZET

### **Akut serebral iskemili hastalarda serum soluble IL-2 ve IL-6 düzeyleri**

Bu çalışmada, akut cerebral iskemili hastalarda IL-2 ve IL-6'nın serum seviyeleri ölçüldü. Aynı çalışmada bu sitokin düzeyleri ile BBT'de enfarkt hacmi, BBT'de enfarkt yerleşimi, lökosit sayısı, prognoz ve Glasgow Outcome Skalası (GOSs) düzeyleri arasında ilişkinin mevcut olup olmadığı da araştırıldı. Bu amaçla çalışma 51 hasta ve 40 sağlıklı kontrolde yapıldı. IL-6 düzeyleri hastalarda ( $116,16 \pm 101,24$  pg/ml) kontrol grubundan ( $14,41 \pm 8,79$  pg/ml) daha yüksekti ( $p < 0,0001$ ) ve IL-2 seviyelerinde hasta ( $0,9432 \pm 0,6811$  u/ml) ve kontrol grubu ( $0,7728 \pm 0,4012$  u/ml) arasında gözlenen farklılık istatistiksel olarak önemli değildi ( $p > 0,05$ ).

Sonuçların istatistiksel değerlendirmesi serum IL-6 düzeyleri ile BBT'de enfarkt hacmi ve IL-6 düzeyleri ile BBT'de kortikal yerleşim arasında önemli korelasyonların olduğunu gösterdi. Lökosit sayısı ile kortikal yerleşim ve lökosit sayısı ile enfarkt hacmi arasında önemli bir korelasyon mevcuttu. Serum IL-6 ve grup 2 arasında gözlenen korelasyon önemliydi. GOSs'u 1-3 olan hastaların hafif klinik defisitleri vardı ve prognozları iyiydi, GOSs'u 4-5 olan hastalarda ciddi ölçüde sakatlık ve kötüleşen prognoz gözlemlendi. IL-6 düzeyleri yüksek olan hastalarda da prognoz kötüydü ve serum IL-6 seviyeleri ile ACM enfarktı arasında istatistiki açıdan önemli bir korelasyon mevcuttu. Diğer korelasyon parametreleri istatistiksel önem göstermedi.

Elde edilen sonuçlar, akut cerebral iskemili hastalarda IL-6 seviyelerinin yüksek, IL-2 düzeylerinin ise normal olduğunu ve enfarkt hacmi arttıkça IL-6 seviyelerinin de arttığını gösterdi. Akut cerebral iskeminin patogenezinde serum IL-6 seviyelerinin önemli olduğu sonucuna varıldı. Akut cerebral iskemide sitokinlerin rolünü ayrıntılı biçimde aydınlatmak için daha detaylı çalışmaların yapılması gerekmektedir.

## SUMMARY

### **Serum IL-2 and IL-6 levels in patients with acute cerebral ischemia**

In present study, serum IL-2 and IL-6 levels were determined in patients with acute cerebral ischemia. It was also investigated whether relationships between the selected cytokine levels and the infarct volume in computerized tomography (CT), the infarct localisation in CT, white blood cell count, the prognosis, and GOSs values were present. For this purpose 51 patients and 40 healthy control were included in the study. The patients had higher levels of IL-6 ( $116,16 \pm 101,24$  pg/ml) than control levels ( $14,41 \pm 8,79$  pg/ml) ( $p < 0,0001$ ), and the difference in IL-2 between the patients ( $0,9432 \pm 0,6811$  u/ml) and controls ( $0,7728 \pm 0,4012$  u/ml) was not of statistical significance ( $p > 0,05$ ).

The statistical evaluation of the results showed significant correlations between serum IL-6 levels and infarct size in CT and cortical localization in CT. A significant correlation was present between white blood cell count and cortical localisation and infarct size. The correlation between serum IL-6 and group 2 was significant. The patients having GOSs of 1-3 showed light clinical deficits and good prognosis, and those having GOSs of 4-5 severe sequelae and poor prognosis. On the other hand, the patients having high IL-6 levels also had poor prognosis, and there was a statistically significant correlation between serum IL-6 levels and ACM infarct. The other correlation parameters showed no statistical significance.

The results obtained showed that the patients with acute cerebral ischemia had high levels of IL-6 and normal levels of IL-2 and that the larger infarct size and the higher levels of IL-6.

It was concluded from the results that serum IL-6 levels are important in pathogenesis of acute cerebral ischemia. However, the further studies are needed to elucidate in detail the role of cytokines in acute cerebral ischemia.

## KISALTMA VE SİMGELER

a: arteria

a.a: arteria(çoğul)

r.r: rami(çoğul)

dk: dakika

ml: mililitre

gr: gram

mg: miligram

µmol: mikromol

BBT: bilgisayarlı beyin tomoğrafisi

MRG: magnetik rezonans görüntüleme

EEG: elektroensefalografi

SLE: sistemik lupus eritematozus

PO<sub>2</sub>: parsiyel oksijen basıncı

PCO<sub>2</sub>: parsiyel karbondioksit basıncı

GLA: geçici iskemik atak

MI: miyokard infarktüsü

bska: bölgesel serebral kan akımı

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Serebrovasküler hastalık (SVH)'lar, erişkin dönemin tüm nörolojik hastalıkları arasında, sıklık ve önem açısından birinci sırada yer alır. SVH'lar halen tüm dünyada gerek mortalite ve gerekse morbidite açısından önemli sağlık sorunlarından. SVH'lar, ölüm nedenleri arasında kalp hastalıkları ve kanserlerden sonra üçüncü sıklıkta görülmektedir. SVH'lar beyni kanlandıran damarlarda ve bunlardan geçen kanın özelliklerinde meydana gelen değişiklikler sonucu, damarın tıkanması veya kanamasıyla oluşan klinik nörolojik tablolardır. Dördüncü dekattan sonra insanlarda en fazla fonksiyon aksamasına neden olan hastalıklardır.<sup>(1-6)</sup> Bu nedenle SVH'lar endüstrileşmiş toplumlarda hastane başvurularında ve sağlık harcamalarında önemli bir yer tutan hastalık grubunu oluşturmaktadır.<sup>(7)</sup>

Strok; serebral kan damarlarının hastalığı neticesinde beyin içinde hemoraji veya iskeminin meydana geldiği, fokal veya global nörolojik semptomların ani başlangıcı olarak tarif edilmiştir.<sup>(8)</sup> Strok; saniyeler içinde ani veya dakikalar içinde hızlı-akut başlangıçlı vasküler kökenli ve 24 saatten uzun süren nörolojik bulgu ve belirtilerin oluşturduğu bir klinik sendromdur.<sup>(9)</sup>

Strokta parankimatöz fokal bir destrüksiyon söz konusudur ve oluşan iskemi, bir dokuda metabolizmanın devam etmesi için gerekli oksijen gereksiniminin azalması ve kesilmesi olayıdır.<sup>(7,10,11)</sup> İskemiye takip eden en erken değişikliklerden biri mikrogliya ve astrositler tarafından üretilen interlökin-1 (IL-1), interlökin-2 (IL-2), interlökin-6 (IL-6) ve tümör nekrozis faktör -alfa (TNF- $\alpha$ ) gibi proinflamatuvar interlökinlerin üretimidir. Bu sitokinler mikrodamarların yüzey endotelindeki ve bu damarlar içerisinde serbestçe yüzen lökositlerin üzerindeki reseptör bölgelerini aktive ederler. Lökositler daha sonra lökositlerin ve endotelin yüzeyinde bulunan ve selectin olarak adlandırılan adezyon molekülleri ile endotel yüzeyine bağlanırlar.<sup>(12)</sup> Daha sonra lökositler damar duvarından geçecekleri yere kadar endotel boyunca yayılırlar. Yayılma sona erdikten sonra ikinci evre başlar. İkinci evrede endotel yüzeyi üzerindeki interselüler adezyon moleküllerine (ICAM -1 ve ICAM -2 ) bağlanan lökositler üzerinde bulunan CD18 adezyon moleküllerinin etkisi ile endotel üzerindeki



lökositlerin düzleşmesi belirgin hale gelir.<sup>(13)</sup> Lökosit migrasyonunun son evresinde, lökositler endotel hücreleri arasından ekstravaze olmaya başlar ve kan akımını terkederek parankime girer. Lökositlerin endotele adezyonunu takip eden lökosit migrasyonu birtakım cevaplara yol açar. IL-1, IL-2, IL-6 ve TNF- $\alpha$  gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımı artar. Arterlerdeki ve arteriollerdeki hasar büyür. Buna ek olarak sitokinler, protein C, protein S ve antitrombin III dolaşımdaki antikoagülanlara bağlanarak ve doku plazminojen aktivatör salınımını engelleyerek **tromboza** yol açabilir.<sup>(14)</sup> Lökositlerin, santral sinir sistemi parankiminin içine endotelden geçici migrasyonu mikroglia, astrositler ve infiltre olan lökositler tarafından daha fazla sitokin salınmasına neden olur ve nöronal sitotoksik hasar meydana gelir.<sup>(15)</sup> Yani nöronal hasar ve ölüm sadece anoksi sonucu değildir, birçok kaynaktan salınan sitokinlerin etkisini de içermektedir.<sup>(10)</sup>

Yaptığımız taramalarda, şimdiye kadar yapılan çalışmalarda stroklu hastalarda değişik sitokinler çalışılmış fakat IL-2 ve IL-6'nın klinik önemleri hakkında kesin bir bilgi edinilememiştir. Bu çalışmada, akut serebral iskemili hastalarda serum soluble IL-2 ve IL-6 seviyelerinin ölçülmesi ve klinik olarak yorumlanması amaçlandı.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. STROK

#### Tanım

Strok; dünya sağlık örgütünün tanımına göre; 24 saatten uzun süren yada ölümlle sonlanan, vasküler neden dışında gösterilebilir başka bir nedeni olmayan, hızlı gelişmiş, serebral işlevin fokal yada global bozukluğudur.<sup>(16)</sup>

Strok, yetişkinlerde ölümün üçüncü, iş görmezliğin ise en önde gelen nedenidir.<sup>(17)</sup> Serebrovasküler hastalıklar; İskemik (enfarkt) ve kanama kökenli olmak üzere iki ana kategoriye ayrılabilir.<sup>(9)</sup> İskemik stroklar, intrakraniyal veya ekstrakraniyal arterlerden kaynaklanan tromboembolizm, kalp kaynaklı embolizm, hiperkoagülabilité durumları, beynin küçük penetran arterlerinin tıkanıklıkları, ateroskleroz dışı vaskülopatiler sonucunda oluşur.<sup>(17)</sup>

Strok, uzun süreli hospitalizasyona ve sakatlığa yol açan en yaygın nörolojik sebeplerden biridir.<sup>(18)</sup>

#### Sınıflandırma

SVH'lar aşağıdaki şekilde sınıflandırılır.<sup>(19)</sup>

I-Zamansal profil:

- a) İyiliği gidiş
- b) Kötüleşme
- c) Stabil strok

II-Serebrovasküler hastalık tipleri:

- a)Beyin kanaması
- b)Subaraknoid kanama
- c)Arteriovenöz malformasyona bağlı intrakraniyal kanama
- d)Cerebral infarkt

1) Mekanizmalarına göre

- a)Trombotik enfarkt
- b)Embolik enfarkt
- c)Hemodinamik enfarkt

2) Klinik Kategorilerine göre

- a)Aterotrombotik
- b)Kardiyoembolik

c)Laküner

d)Diğerleri

3) Tutulan damar tiplerine göre

a)Arteria karotis interna

b)Arteria serebri media

c)Arteria serebri anterior

d)Vertebrobaziler sistem

1. Arteria vertebralis

2. Arteria bazilaris

3. Arteria serebri posterior

### **Beyin Dolaşımı**

Kalp debisinin beşte birini alan beyin dokusundan dakikada yaklaşık 800 ml kan geçer. Beyin a. karotis interna ve a. vertebralis ile bunların oluşturduğu sirkulus arteriosus serebri'den (Willis Poligonundan) çıkan arterler tarafından beslenir. <sup>(20)</sup>

**I-A.Karotis İnterna:** Bu arter boyun bölgesinde a.karotis komunisin verdiği iki uç daldan birisidir. A.karotis komunis solda direkt aortadan çıkarken, sağda ise trunkus brakiosefalikusdan çıkar. Sağda ve solda iki a.karotis interna, a.karotis komunislerin boyundaki bifurkasyon noktasından başlayarak basis krani'ye doğru yükselirler ve os petrosum hizasından kranyal boşluğa girerler. A.karotis interna seyrine göre 4 kısımda incelenir.

1.Pars servikalıs: A.karotis interna bu bölgede dal vermez.

2.Pars petroza: Bu bölgede a.karotis interna; aa.karotikotimpanika ve a.kanalıs pterigoidei dallarını verir.

3.Pars kavernoza: Bu bölgede a.karotis interna; r.sinüs kavernozi, a.hipofizyalıs inferior, r. meningeus dallarını verir.

4. Pars serebralis: Bu bölgede a.karotis interna; a.ofthalmika, a.komunikans posterior, a.koroidea anterior, a.serebri anterior, a.serebri media dallarını verir.

A.karotis interna beyin kaidesinde a.serebri anterior ve a.serebri media olmak üzere iki uç dala ayrılır. Sağlı sollu iki a. serebri anterior'lar a.komunikans anterior vasıtasıyla birbirleri ile birleşirler. A.karotis interna ile iki uç dalı

(a.serebri anterior ve a.serebri media) ve a.komunikans anteriora "Karotis sistemi "veya "Ön sistem " adı verilir. (20-22)

**II-A.Vertebalis:** Bu arter, a.subklavya'nın birinci parçasından çıkar. Altıncı servikal vertebradan itibaren prosesus transversus'lardaki foramen transversarium'ların içinde yukarı doğru yükselir ve foramen magnum'dan geçerek kranyum boşluğuna girer. (20)

A.vertebralis kranyum boşluğu içinde rr.meningei, a.spinalis anterior, a.spinalis posterior, a.inferior posterior serebelli, rr. medullaris medialis, rr. medullaris lateralis dallarını verir. Sağ ve sol a. vertebalis'ler pons'un alt kenarı hizasında birleşerek a. basilaris'i oluşturur. A.basilaris pons'un ön yüzünde sulkus basilaris içinde yukarıya doğru yükselirken; aa. pontis, a. labirenti, a.inferior serebelli, a.superior serebelli, a.serebri posterior dallarını verir. A.vertebralis'ler, a.basilaris ve uç dallarına (a.serebri posterior) "Vertebro-baziler Sistem" veya "Arka Sistem "denir. (20-22)

**III-Sirkulus Arteriosus Serebri (Willis Poligonu):** Sisterna interpedinkularis içerisinde a. karotis interna ile a. basilaris'in dalları ve bunlar arasındaki anastomozların meydana getirdiği sirkulus arteriosus serebri 'nin oluşumuna katılan arterler şunlardır:

- 1.A.serebri anterior
- 2.A.komunikans anterior
- 3.A.serebri media
- 4.A.serebri posterior
- 5.A. komunikans posterior

A.komunikans anterior, sağ ve sol a.serebri anterior'ları birleştirir. A.komunikans posterior ise a. karotis interna ile a. serebri posterioru birleştirir. (20)

Karotis sistemi; frontal ve parietal lobların dış ve medial yüzlerini, frontal lobun orbital yüzünü, temporal lobun üst yüzünü kanlandırır. Perforan dalları ise; kapsula interna, bazal ganglionların büyük bir kısmını, talamusun ön kısmını ve optik radyasyonun büyük bir kısmını kanlandırır. (23,24)

Vertebro–baziler sistem; beyin sapını, serebellumu, temporal lobun alt yüzünü, oksipital lobun dış ve medial yüzünü kanlandırır. Perforan dalları ise talamus'un arka kısmını, optik radyasyonun bir kısmını kanlandırır.<sup>(23,24)</sup>

Willis poligonu her insanda aynı morfolojik yapıda olmayabilir. %20 oranında konjenital olarak bu yapının bozulduğu saptanmıştır.<sup>(23-26)</sup>

### **İskemik strokta zamansal profil**

İskemik strokun başlangıcından klinik tablonun yerleşmesine kadar geçen süredeki değişimlere zamansal profil denir.<sup>(9)</sup>

Geçici iskemik atak ( GİA ) genellikle 2-30 dakika süren ve maksimum 24 saatte geçen, iskeminin yerine göre klinik semptomlar gösteren bir tablodur. Kalıcı bir nörolojik tablonun habercisi olabilirler. İlk atağı takiben 3 yılda olguların %25'inde serebral enfarkt ortaya çıkar. Klinik semptomlar iskeminin yerine göre değişir.<sup>(27)</sup>

Geçici iskemik atak semptomları 24 saati aşar, fakat 21 günde tamamen düzelirse buna "Reversibl iskemik nörolojik defisit" ( RİND) adı verilir. Bazen 21 gün sonra hastanın klinik belirtileri büyük oranda düzelir, ancak tam düzelme olmaz, minimal bulgular kalır. Bu duruma "Minimal iskemik nörolojik defisit" (MİND) denir.<sup>(27)</sup>

Beyin kan akımının, nöronun yaşaması için gerekli olan kritik seviyenin altına düşmesi sonucu ortaya çıkan hücre hasarı ile karakterize tabloya serebral enfarkt denir. Bu akut yerleşen bir tablodur. Dakikalar içinde nörolojik belirtiler ortaya çıkar. Buna komplet strok adı verilir. Bazende subakut seyreder ve klinik tablo saatler içinde yerleşebilir. Buna da progressif strok denir.<sup>(27)</sup>

Strok'lu hasta zaman içinde örneğin, 72 saat içinde stabil kalıyorsa, defisitte çok az bir değişme gösteriyorsa "Stabil Strok" olarak değerlendirilir.<sup>(19,21)</sup>

### **Epidemiyoloji, insidans, prevalans ve mortalite**

SVH'lar ölüm sebepleri arasında 3.sırada ve morbidite yönünden 1.sırada olan hastalık grubudur. SVH'ların %80-85'ini oluşturan tıkaçıcı tip, nörolojik hastalıklar içerisinde en sık görülen ve en çok ölüme neden olan grubu oluşturur.

İskemik strok, tüm etnik gruplarda yaygın bir şekilde görülmektedir. Ancak iskemik strok'un Avrupa kökenlilere göre, Afrika kökenlilerde daha yüksek oranda görüldüğü saptanmıştır. Ayrıca stroktan ölümün zencilerde beyazlara göre her iki cinsiyette 2,5 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir.<sup>(28)</sup>

Türkiye'de serebral enfarktlerin prevalansı veya insidansına ait sağlıklı veriler bulunmamaktadır. Serebral enfarktlerin epidemiyolojisini araştırırken coğrafi konum, toplumların kendine ait özellikleri (yaş, ırk ve cinsiyet) önem kazanmaktadır. Ülkeden ülkeye değişmekle birlikte 40-69 yaş arası serebral enfarktten ölüm oranı erkeklerde 40 - 250 / 100.000, kadınlarda 20-160 / 100.000 'dir.<sup>(7,29,30)</sup> 45 yaşından önce strok insidansını tahmin etmek zordur, çünkü tüm strokların ancak % 3-5'ini oluşturmaktadır. Strok'un coğrafi dağılımının incelenmesinde, Japonya'da yüksek, Libya'da düşük insidans bulunmuştur. SVH'nin prevalansı yaşla birlikte artar. Stroklı hastaların %75'i 65 yaş üzerindedir. Batı ülkelerinde strok prevalansı 8/1000, Japonya'da 20/1000'dir.<sup>(31)</sup>

Epidemiyolojik çalışmalarda stroğun yıllık insidansının 150-250/100.000, strok prevalansının ise 300-800/100.000 olduğu gösterilmiştir. Strok mortalitesi ise 70/100.000 dolaylarında tespit edilmiştir.<sup>(32-34)</sup>

Bogousslavsky ve arkadaşları, İsviçre'de Lozan bölgesinin nöroloji kliniğinde toplanan olguları, strok alt gruplarına göre sınıflandırmışlardır. Buna göre iskemik strok, tüm strokların %89'unu, bununda %42'sini aterosklerotik nedenli stroklar oluşturmuştur. Genel popülasyonda yapılan çalışmalarda, iskemik stroklar tüm strokların %80-90'nı oluşturmaktadır. İskemik stroklarda aterosklerozun rolü %27- 43 arasındadır. Kardiyak kökenli strokların oranı ise % 22-33 arasındadır. 15 yaştan önce iskemik ve hemorajik strokların oranı birbirine yakındır. İntracerebral kanamalar %5-10 sıklığındadır.<sup>(31)</sup>

Yapılan araştırmalarda 15-44 yaşları arasında serebral enfarkt insidansı erkeklerde 14.4/100.000 ve kadınlarda 15.5/100.000 olarak tespit edilmiştir.<sup>(30,35-37)</sup>

Serebral enfarktalara bağlı ölüm oranı, son 30 yılda %30 oranında azalma göstermiştir. Gelişmekte olan ülkelerde iskemik stroktan dolayı ölüm oranı artarken, gelişmiş ülkelerde ise azalmıştır.<sup>(7, 38)</sup>

Son 10 yılda yapılan çalışmalar, özellikle kadınlarda belirgin olmak üzere stroktan dolayı ölüm oranının düştüğünü göstermektedir.<sup>(31)</sup>

Serebral enfarkt insidansında son yıllarda özellikle risk faktörlerinin daha iyi tanınması ve tedavi edilmesine bağlı olarak azalma olmuştur. Her ne kadar her iki cins ve tüm yaş gruplarında serebral enfarkt insidansında azalma olduğu bildirilmişse de, özellikle 80 yaş üzeri popülasyonda yüksek insidans saptanmıştır.<sup>(39-42)</sup>

### **Risk faktörleri**

Epidemiyolojik çalışmalarla iskemik stroğa neden olan risk faktörleri saptanabilir. Bu risk faktörleri tedavi edici ve koruyucu hekimlik açısından önem taşımaktadır.<sup>(31)</sup>

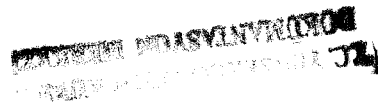
Akut strok tedavisindeki büyük gelişmelere rağmen, strok nedenli ölümler halen birçok ülkede üçüncü sırada yer almakta ve stroğa bağlı sakatlıklar büyük ekonomik kayıplara yol açmaktadır. Bu durumda strok risk faktörlerinin epidemiyolojik çalışmalarla belirlenmesi ve önlenmesi önem kazanmaktadır.<sup>(43)</sup>

Avrupa kökenli insanlarda aterosklerotik lezyonların en sık ekstrakraniyal orjinli olduğu gösterilmiştir. En önemli yerleşim yerleri distal common karotid arter veya internal karotid arterdir. Asemptomatik karotid arter üfürümü veya stenozu olan bir kişinin strok geçirme riski artmıştır. İskemik strokların %80'i karotid veya ön dolaşımdan, %20'si vertebrobaziler veya arka dolaşımdan kaynaklanmaktadır. Geçici iskemik atak (GİA) stroğun prognostik bir belirleyicisidir. Tedavi edilmeyen GİA geçiren hastaların 1/3 'ünün 5 yıl içerisinde strok geçirdiği gösterilmiştir.<sup>(17)</sup>

İskemik stroкта; değiştirilemeyen ve değiştirilebilen olmak üzere iki grup risk faktörü belirlenmiştir. <sup>(3,44-46)</sup>

**1. Değiştirilemeyen risk faktörleri:** Yaş, cinsiyet, ırk, soy, familial faktörler.<sup>(16,17)</sup>

Yaş: Yaş ilerledikçe strok riskinin arttığı bilinmektedir. 55 yaşından sonraki her dekatta bu risk 2 kat artmaktadır.



Cins: Strok erkeklerde kadınlara göre daha fazla görülmekle birlikte, kadınlarda strok nedeni ölüm oranı daha yüksektir.

İrk: Zencilerde, Çinlilerde ve Japonlarda strok insidansı, beyazlara göre daha yüksektir.

Aile öyküsü: Aile öyküsünün risk faktörü oluşunda, benzer yaşam tarzları, beslenme alışkanlıkları ve bazı herediter özellikler rol oynamaktadır. Monozigot ikizlerde strok riskinin dizigot ikizlere göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir.<sup>(43)</sup>

**2. Değiştirilebilen risk faktörleri:** Hipertansiyon, kardiyak hastalıklar, diyabet, hiperkolesterolemi, fiziksel inaktivite, sigara ve alkol kullanımı, asemptomatik karotis stenozu, GİA hikayesi, obezite ve oral kontraseptifler.<sup>(16,17)</sup>

Hipertansiyon, tüm strok tipleri için birincil risk faktörü olup, hastalarda hemorajik veya iskemik stroğa neden olmaktadır. Toplumda hipertansiyon prevalansının yüksek olması ve antihipertansif tedavinin strok riskini belirgin azaltması, hipertansiyonu en önemli risk faktörü yapmaktadır.<sup>(31,43)</sup> Sistolik ve /veya diyastolik kan basıncının yüksekliği hemorajik, tromboembolik, laküner ve GİA riskinin yüksekliği anlamına gelir.<sup>(47-53)</sup>

Diabetes mellitus, tüm stroklar ve iskemik strok için önemli bir risk faktörüdür.<sup>(31)</sup> Diabetes mellitus büyük damar hastalığında iskemik strok için bir risk faktörüdür, fakat küçük damar hastalığı için kesinlik kazanmamıştır.<sup>(54)</sup> Çeşitli çalışmalarda diabetes mellitusu olan hastalarda iskemik strok riskinin 2-6 kat arttığı gösterilmiştir. Buna karşılık hemorajik strok riskinde değişiklik görülmemiştir.<sup>(43)</sup>

İskemik strokların %20'si kardiyak embolizme bağlıdır. Gençlerde kriptojenik strokların %40'ında kardiyak emboli kaynağı mevcuttur. İleri yaşlarda en önemli kardiyak emboli kaynağı nonvalvüler atriyal fibrilasyondur (NVAF). Orta yaş ve üzerinde ise, en sık görülen kardiyomemboli sebebi myokard enfarktüsüdür(Mİ). NVAF'de yıllık strok görülme hızı ortalama %3 – 5'dir. Daha önce geçirilmiş GİA veya strok, sistolik hipertansiyon ve sol ventrikül fonksiyonlarında azalma, ileri yaş, diyabet ve kadın cinsiyeti bu riski arttırmaktadır.<sup>(43)</sup>



GİA'lar strok için önemli risk faktörüdür ve GİA geçiren hastalarda yıllık strok riski % 1-15 arasında değişmektedir. GİA 'dan sonraki ilk yılda bu risk en yüksektir. Amorozis fugaksta risk, hemisferik GİA 'lardan daha düşüktür. Asemptomatik karotis arter hastalığı da strok riskini arttırmaktadır. %75'in altında karotid arter stenozu olanlarda yıllık strok riski %1.3 iken, %75 'in üzerinde bu risk %3 .3 'e çıkmaktadır.<sup>(55)</sup>

Sigara içme, prevalansı'nın oldukça yüksek olması nedeniyle önemli bir risk faktörüdür. 1980'li yıllardan beri yapılan çalışmalarda iskemik strok için relatif risk %1.8 -6 olarak bulunmuştur. Bu risk sigaranın bırakılması ile azalmaktadır.<sup>(43)</sup>

Asemptomatik karotis stenozu; %50 'den fazla asemptomatik karotis stenozu 65 yaş üzerindeki erkeklerde %7-10, kadınlarda %5-7'dir. Çeşitli çalışmalarda bu vakalarda yıllık ipsilateral strok riski %1-2 olarak bulunmuştur.

Asemptomatik karotid aterosklerozis" (ACAS) çalışmasında endarterektomi yapılan vakalarda, medikal tedavi görenlere göre 5 yıllık mutlak risk azalması sadece %5.9'dur.<sup>(43)</sup>

Alkol tüketimi ile strok arasındaki ilişki oldukça tartışmalı olup, günde iki kadehe kadar alkol tüketiminin HDL-kolesterol artışı, trombosit agregasyonunda azalma, fibrinojen azalması gibi etkilerle iskemik strok riskini azalttığı öne sürülmektedir. Fakat yüksek miktarlarda alkol, hipertansiyon, hiperkoagülabilite ve kardiak aritmilerde artışa yol açarak riski arttırmaktadır.<sup>(43)</sup>

Hiperkoagülabilite; hiperkoagülabilite'ye yol açan protein C ve S eksikliği, Antitrombin III (AT- 3) eksikliği öncelikle venöz trombozlara yol açmakla birlikte, iskemik stroklara da neden olabilirler.<sup>(43)</sup>

Obezitenin stroktaki rolüne, değerinin altında önem verilmiştir. Vücut kitle indeksi obezitenin göstergesidir. Vücut kitle indeksi 24kg/m<sup>2</sup>'nin üzerinde olanlar obez olarak kabul edilir. Obezite ve sigara kullanımı 65 yaşına kadar olan erkeklerde strok riskini %60'a çıkarır.<sup>(29)</sup>

Hiperkolesterolemi; Honolulu Heart Program çalışmasında kolesterol seviyesindeki artışın, hem koroner arter hastalığı hem de tromboembolik strok riskini arttırdığı gösterilmiştir.<sup>(43)</sup>

Beslenme alışkanlıkları, diyetteki yağ miktarı ve çeşidi ile koroner arter hastalıkları arasında ilişki bulunmakla birlikte, strokla ilişkileri halen çelişkilidir. Çeşitli çalışmalarda diyete C veya E vitaminlerinin eklenmesinin strok riskini düşürmediği ortaya çıkmıştır.<sup>(43)</sup>

Fiziksel inaktivite; çeşitli çalışmalarda düzenli fiziksel egzersizin strok riskini azalttığına ilişkin veriler mevcuttur.<sup>(43)</sup>

Oral kontraseptif kullanımı; son zamanlarda kullanılan düşük estradiollü ve kombine preparatlarla yapılan çalışmalar, iskemik ve hemorajik strok riskinde hafif bir artış göstermiştir.<sup>(43)</sup>

Amfetamin, kokain, eroin gibi bağımlılık yapan maddelerin kullanımının, hem hemorajik hem de iskemik stroğa yol açtığı bilinmekte ise de, bu konuda geniş epidemiyolojik çalışmalar mevcut değildir.<sup>(43)</sup>

Protein C, S ve antitrombin III eksikliğinin görüldüğü hiperkoagülabilite sendromları özellikle genç SVA geçirenlerde önem kazanmaktadır. Total homosistein konsantrasyonu strok için belirgin ve bağımsız risk faktörü olarak gösterilmiştir.<sup>(56)</sup>

Lakünleri olan olgularda, ileri yaş ve arteriel hipertansiyonun varlığı demans gelişimi için risk faktörüdür. Lökoaraiozisin varlığı, strok rekürrensi içinde bir risk faktörüdür.<sup>(57)</sup>

Faktör V Leiden mutasyonu olan hastaların çoğunda serebral venöz tromboz görülür ancak serebral arteriyel tromboz 'da bildirilmektedir.<sup>(58,59)</sup>

Anormal fibrinojenler genetik olarak tanımlanmışlardır. Anormal fibrinojenler çocuklarda ve genç yetişkinlerde serebral venöz tromboz ve serebral arteriyel tıkanmaya yol açarlar.<sup>(60)</sup>

Serum homosistein seviyesinde yükselme çocukluk çağında strok için bilinen bir risk faktörüdür ve genç yetişkinlerde de stroğa yol açabilir.<sup>(61)</sup>

Ateroskleroz için risk faktörü bulunamayan ve tekrarlayan enfarkt geçiren genç hastalarda Fabry hastalığı ihtimali akılda tutulmalıdır.<sup>(62)</sup>

Lipoprotein A genç yetişkinlerde strok için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilir.<sup>(63)</sup>

MELAS (mitokondrial myopati, ensefolopati, laktik asidoz, strok benzeri epizodlar ) sendromunda; hemiparezi, hemianopsi ve kortikal körlüğe yol açan tekrarlayıcı stroklar görülür. <sup>(64)</sup>

Varisella zoster enfeksiyonuna bağlı oluşan arterit sonucu serebral hemisferlerde veya beyin sapında vasküler oklüzyon ve strok görülür. <sup>(65-67)</sup>

Migren, ilaç kullanımı, polisitemi, orak hücreli anemi, hiperfibrinojenemi, hiperürisemi, homosisteinemi, protein C ve S eksikliği, lupus antikoagülanı, antikardiolipin antikorları **potansiyel risk faktörleridir**. <sup>(16,17)</sup>

### **Fizyopatoloji**

Serebral iskemi ve serebral enfarktta yapılan serebral kan akımı ve serebral metabolizma hızı ölçümleri, strok fizyopatolojisine önemli görüşler getirmiş ve terapötik stratejilerin gelişmesinde önemli ölçüde yol gösterici olmuştur. Beynin beslenmesindeki en önemli etken serebral kan akımıdır. Serebral kan akımı, serebral perfüzyon basıncının (SPB), serebral vasküler rezistansa (SVR) oranıyla belirlenir (SKA: SPB/SVR). Nöronal doku ve hücrelerin beslenmesi için gerekli olan serebral perfüzyon basıncını, kanı serebral sirkülasyona yollayan arteriyel basınç ile venöz dönüş basıncı arasındaki fark belirler. <sup>(68)</sup>

Normal koşullarda serebral perfüzyon basıncı sabittir, fakat sistemik arteriyel kan basıncını veya serebral venöz dönüşü etkileyen durumlar perfüzyon basıncını değiştirebilir. Sistemik arteriyel kan basıncı belirli bir değerin altına düştüğünde veya intrakranial basınç arttığında, beyinde global olarak perfüzyon basıncı azalır. Serebral perfüzyon basıncının normal olduğu durumlarda, serebral kan akımındaki değişiklikler, serebral vasküler rezistansdaki değişikliklerden kaynaklanmaktadır. Serebral parsiyel arteriyel karbondioksit basıncı (PACO<sub>2</sub>) değişiklikleri serebral vazomotor etki gösterir. PACO<sub>2</sub> artışı vazodilatasyona, düşmesi ise vazokonstriksiyona yol açar. Diğer bir güçlü serebral vasküler rezistans belirleyicisi de arteriyel oksijen içeriğidir. Parsiyel arteriyel oksijen basıncındaki (PaO<sub>2</sub>) değişiklikler veya hemotokrit oynamaları, serebral vasküler rezistansta kompensatuvar değişikliklere neden olurlar. <sup>(68)</sup>

Viskositenin serebral kan akımı regülasyonundaki fizyolojik önemi belirsizdir. Viskosite, hız ve damar büyüklüğüne bağlı olarak değişir. Viskositeyi belirleyen en önemli etkenlerden biri hematokrit ise de, arteriyel oksijen içeriğindeki değişikliklerin etkilerini, viskosite değişikliklerinin etkilerinden ayırmak güç olmuştur.<sup>(68)</sup>

Normal istirahat halindeki bir insanda global serebral kan akımı yaklaşık olarak 50 -55 ml /100 gr beyin dokusu / dk şeklindedir. Tüm beyin için bu miktar 750/900 ml/dk veya istirahattaki kalp debisinin yaklaşık %15-20'dir. Metabolizmanın hızlı olduğu gri cevherdeki ortalama serebral kan akımı, beyaz cevhere oranla 3-4 kat fazladır. Ayrıca bir aktivite sırasında bölgesel olarak serebral kan akımı artmaktadır.<sup>(68)</sup>

Serebral kan akımı birçok faktöre bağlı olarak artabilir yada azalabilir. Serebral kan akımını arttıran en önemli faktör plazma karbondioksit (CO<sub>2</sub>) miktarındaki artmadır. Arteriyel PCO<sub>2</sub> düzeyinde hafif derecedeki bir artma serebral kan akımında belirgin bir artmaya, azalma ise serebral kan akımında azalmaya sebep olur. Arteriyel PO<sub>2</sub> düzeyindeki değişiklikler de, serebral kan akımını etkiler, fakat PCO<sub>2</sub> kadar etkin değildir.<sup>(69)</sup>

Beynin en büyük enerji kaynağı glukozdur. Normal fizyolojik şartlarda 100 gr beyin dokusu 1 dk'da 5 mg glukoz tüketmektedir. Ortalama 1300–1400 gr ağırlığındaki beyin yaklaşık olarak 75–100 mg/dk veya 125gr/gün glukoz kullanmaktadır.<sup>(68)</sup>

Sinir hücreleri devamlı olarak; membran potansiyellerini korumak, transmitter sentezlemek ve depolamak, aksoplazma üretmek ve bozulan strüktürel yapıları yenilemek zorundadırlar. Herhangi bir sebebe bağlı olarak görülen nörokimyasal bir bozukluk veya yetmezlik, hızlı bir şekilde nörolojik bozukluğa yol açmaktadır.<sup>(68)</sup>

Yaşlanmayla birlikte eritrositlerin fleksibilitesi de azalır, bu azalma özellikle küçük çaplı arteriyoller düzeyindeki mikrosirkülasyonu olumsuz yönde etkiler.<sup>(70)</sup>

Serebral kan akımında anlamlı bir değişiklik olmadan sistemik arteriyel kan basıncının (Serebral perfüzyon basıncının) belirli değerler arasında dalgalanmasına imkan tanıyan düzenleyici mekanizmaya **serebral**

**otoregülasyon** denir. Bu regülasyon primer olarak prekapiller rezistanstaki değişikliklerle sağlanır. Sistemik arteriyel kan basıncının belirli bir düzeye kadar olan düşmesi düz kaslar üzerine bir etkiyle vazodilatasyona, sistemik kan basıncındaki bir yükselme de vazokonstriksiyona neden olmaktadır, fakat otoregülatuvar mekanizma, yaş artışıyla giderek daha az etkili olma eğilimindedir. Otoregülasyonun ayrıca diffüz serebral iskemi, iskemik strok, subaraknoid hemorajiye sekonder vazospazm ve kafa travmasında da bozulması beklenen bir durumdur.<sup>(68)</sup>

Serebral kan akımı, vücudun diğer organlarında olduğu gibi beyin dokusunun metabolizması ile yakından ilişkilidir. En az üç metabolik faktör beyin kan akımı kontrolünde güçlü bir etkiye sahiptir. Bunlar; oksijen, karbondioksit ve hidrojen iyon konsantrasyonudur.<sup>(68)</sup>

Nitrik oksit (NO)'nun fizyolojik etkileri dışında çeşitli patolojik durumlarda aşırı miktarda yapımının hücre hasarında rol oynayabileceği gösterilmiştir.<sup>(71,72)</sup>

Kemoregülatuvar faktörlerin dışında; ateş, intrakranial basınç değişiklikleri, anestezi ajanlar ve vazoaaktif ilaçlar beyin kan akımını etkileyebilmektedir.

Hipotermi, beynin hem elektrofizyolojik fonksiyonları için, hem de hücrelerin yapısal olarak bütünlüğünü devam ettirebilmeleri için gerekli olan enerji ihtiyacını azaltmaktadır. Vücut ısısının 20 ° C'ye yaklaştığı hipotermide, EEG'de tam bir supresyon görülmektedir. Hiperterminin serebral fizyoloji üzerine etkisi, hipotermimin tam tersidir. Vücut ısısının 42°C'ye kadar olan artmaları, hem serebral metabolizma hem de serebral kan akımını arttırmaktadır.<sup>(68)</sup>

Serebral perfüzyon basıncını etkileyerek serebral kan akımında değişikliğe neden olan diğer bir faktör de intrakranial basınç artışıdır. İntrakranial basıncın yükselmesi serebral perfüzyon basıncını düşürmektedir.<sup>(68)</sup>

Strokta gelişen fizyopatolojik değişiklikleri şöyle sıralayabiliriz:

- ATP sentezi ile ilgili iyon pompaları azalır.
- Hücrede membran depolarizasyonu oluşur.
- Hücre içine Na ve Cl girişinde K çıkışında artma olur.
- ATP / ADP oranı düşer.

- Voltaja bağılı Ca kanalları açılır.
- Eksitator transmitterlerin salgılanması hızlanır.
- Anaerobik solunum ve hücre içi laktik asidoz gelişir.
- NMDA reseptörlerine bağılı Ca kanalları açılır.
- AMPA reseptörleri stimüle olur.
- Endotel mediatörlerinin salgılanması artar.
- Litik enzimlerin aktivitesi artar. <sup>(73,74)</sup>

Bir damarın tıkanması ile oluşan serebral iskemide, şiddetli iskemi altındaki merkezi nüveyi, perfüzyonu kollateral dolaşımda korunan ve kan akımının daha fazla olduğu bir bölge sarar. Kollateral damarların yeterliliği, iskemik bölgenin büyüklük ve şiddetini büyük ölçüde etkilemektedir. İskemik alanın genişliği ve şiddetini etkileyen bir diğer faktörde iskeminin süresidir. Eğer çok kısa bir süre içinde perfüzyon sağlanır ve kan akımı normal değerlere çıkar ise iskemik alandaki nöronların fonksiyonları geri dönebilir. Akut iskemi sırasında oluşan nöronların fonksiyonsuz ancak canlı ve reperfüzyon ile kurtarılabilir halde oldukları fizyopatolojik duruma iskemik penumbra adı verilir. <sup>(68)</sup>

Global iskemi modellerinde, beyni besleyen bütün damarlarda kan akımı kesildiği zaman, iskemiyeye hassas bölgelerde 6-8 dk içerisinde kalıcı hasar meydana gelir. İnsan beyninde bir damar tıkanıdığı zaman, sınırlı bir bölgede kan akımı kritik seviyenin altına düşer ve doku nekroza gider. Bu alan iskemik çekirdek olarak adlandırılır. İskemik çekirdeği çevreleyen bölgelerde, periferde doğru gidildikçe artış gösteren ve kollateral damar sistemleri tarafından beslenen farklı kan akım kuşakları mevcuttur. İskemik stres altındaki bu alanlarda henüz enfarkt meydana gelmemiştir. Kan akımının azaldığı ancak kalıcı hasarın henüz oluşmadığı beyin bölgesine "kurtarılabilir doku" adı verilir ve bu doku günümüz tedavi yaklaşımlarının temel hedefini oluşturur. <sup>(75)</sup>

İskemiden sonra biriken metabolitlerin oluşturduğu vazoparalizi ve vasküler permeabilitedeki bozukluk nedeni ile ekstrasellüler mesafeye protein sızması olur. Na ve H<sub>2</sub>O retansiyonu başlar. Bu olay iskemik beyin ödeminin ikinci safhasıdır ve vazojenik ödem olarak adlandırılır. Kan beyin bariyerinden

olan protein sızıntısı enfarkt alanının büyüklüğü ile orantılı olarak iskemiden 4 saat sonra başlar. 4-7 günde maksimuma ulaşır ve 20 gün kadar devam eder.<sup>(69)</sup>

Maymunlarda, bölgesel kan akımı 18ml/100 gr/dk değerinin altına düştüğünde, kortikal neuronların spontan aktivitesi kaybolur. Bu basamakta EEG aktivitesi suprese olur, uyarılmış potansiyel çalışmalarında kortikal cevaplar alınamaz ve klinikte fokal nörolojik kayıp ortaya çıkar. Henüz ortamda az miktarda ATP bulunmasına rağmen, Na- K ATP'az pompa aktivitesi bozulmuştur. Buna bağlı olarak membran uyartılabilirliği kaybolmuş ve hücre içerisinde biriken Na iyonları sitotoksik ödemin başlamasına yol açmıştır. Doku ATP miktarın azalmasına bağlı olarak, bir eksitator aminoasit olan glutamat sinaptik aralıkta aşırı miktarlara ulaşır ve hücre ölüm mekanizmalarını tetikler (eksitotoksiste). Kan akımı normalin %20'sinden fazla azaldığı zaman (< 12 ml / 100 gr / dk) ATP hızla tükenir, anoksik depolarizasyon dalgaları ortaya çıkar ve hücre içi kalsiyum miktarları artar. Kalsiyum, proteaz, kinaz, endonükleaz ve fosfolipaz gibi birçok katabolik enzimin aktivasyonuna neden olurken, mitokondrial şişme ve fonksiyon bozukluğuna da yol açarak hücrenin enerji kaynağını bozar. Ayrıca oluşan serbest oksijen radikalleri, nitrik oksit ve peroksinitrit de çeşitli yollarla apoptotik ve nekrotik hücre ölümüne katkıda bulunur.<sup>(75)</sup>

Beyin dokusunda iskemiden 2-3 dk sonra laktat düzeyi maksimuma ulaşır. Doku laktat düzeyi 16-20  $\mu\text{mol/g}$  veya daha yüksekse direkt nöronal hasara yol açar. Bu nedenle sellüler laktik asidoz, iskemik nöron ölümünde belirleyici bir faktör olarak kabul edilir.<sup>(69)</sup>

Fonksiyonel eşik ile morfolojik eşik arasındaki kan akımı düzeyine sahip olan bölge, Astrup ve arkadaşları tarafından "Penumbra" olarak tanımlanmıştır. Simultane fonksiyonel ve morfolojik kayıta gerektiren bu tanımlama, günümüz insan çalışmaları literatüründe genellikle "İskemik stres altında bulunan ancak henüz morfolojik değişikliklere uğramamış alan" olarak kullanılmaktadır. Kan akımı kritik bir düzeyin altına düştüğünde, nöronal fonksiyon bozukluğu hemen ortaya çıkarken, kalıcı morfolojik hasarın meydana gelmesi zamana bağlıdır. Kan akımının ileri derecede azalmış olduğu Penumbra bölgesi zaman içerisinde nekroza dönüşür. Bu dönüşümde rol oynayan en önemli faktör hemodinamik

bozukluklardır. Doku perfüzyonunun en önemli belirleyicileri, serebral perfüzyon basıncı, kan viskozitesi ve ilgilenilen bölgelerdeki arteriollerin yarı çapıdır. Sonuç olarak; Penumbra bölgesindeki kan akımı, sistemik kan basıncına ve kan viskozitesine bağımlı hale gelir. Kan basıncında azalma veya kan viskozitesinde artış, serebral kan akımının azalmasına ve penumbra dokusunun kaybedilmesine yol açar.<sup>(75)</sup>

Serebral iskemi sonrasında, endotel lökosit adezyon molekülü – 1 (ELAM-1), hücreler arası adezyon molekülü -1 (ICAM-1), vasküler hücre adezyon molekülü -1 (VCAM-1) ve birçok inflamatuvar aracı moleküller (TNF-a, IL-6) aktivitesinde artış olmaktadır. Enflamatuvar hücre aktivasyonunun en önemli sonuçlarından birisi lizozomal enzimlerin ve serbest oksijen radikallerinin ortama salınmasıdır. Lizozomal enzimler, direkt doku harabiyetine yol açar ve hücre membranı yıkım ürünlerinden yeni serbest oksijen radikallerinin meydana gelmesine neden olur. Serbest oksijen radikalleri de kalıcı hasarın büyümesine neden olur.<sup>(75)</sup>

Bu fizyopatolojik gelişmeler sonucunda, mikrosirkülasyon düzeyinde ilk andan itibaren azalmaya başlamış olan perfüzyon basıncı daha da azalır sistemik arteriyel basınca bağımlı hale gelir, vazospazm gelişir. Sitotoksik ödemin sonra da vazojenik ödemin etkisiyle damarların lümeni daralır ve serebral kan akımı daha da bozularak, venöz basınç artar, damarların spontan ve periyodik özellikte olan dilatasyon - konstrüksiyon hareketlerini tanımlayan vazomasyon özellikleri bozulur ve CO<sub>2</sub> 'ye reaktivite azalır. Akut dönemden sonraki saatlerden (24-48 saat) sonra gelişen vazomasyon bozukluğu sonucu vazoparalitik dilatasyon oluşur, bu durum lüks perfüzyon ile sonuçlanabilir.<sup>(76,77)</sup>

Sıçan ve gerbil gibi hayvanlarda iskemik çekirdeğin hemen periferinden başlayıp penumbra'ya doğru yayılan, yüksek amplitüdü ve uzun süreli depolarizasyon dalgaları ortaya çıkar, bu dalgalar ileri derecede enerji harcanmasına yol açarlar. Morfolojik hasar sınırında yaşayan penumbra dokusundaki enerji rezervlerini tüketerek ve eksitatör aminoasit salımını arttırarak kalıcı hasara yol açarlar. Sıçanlarda, bu depolarizasyon dalgalarının sayısı ile enfarkt volümü arasında güçlü bir korelasyon bulunmaktadır.



İnsanlarda benzer depolarizasyon dalgalarının varlığı henüz gösterilememiştir.<sup>(75)</sup>

İskemik beyin hasarında enflamasyon; hem hastalık patogenezinde, hem de klinik seyir ve prognozunda rol oynayan bir faktör olarak önem kazanmaktadır. Proenflamatuar sitokinler içinde en çok çalışılanlar IL-1b, TNF- $\alpha$ , IL-6'dır. Bunlar başlıca monositler tarafından üretilir ve lokal veya sistemik enflamasyonu yönlendirirler.<sup>(56)</sup>

### **Etyoloji**

İskemik strokun etyolojisi yaş ve cinsiyet ile değişim göstermektedir.<sup>(78,79)</sup>

Modifiye "Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment" (TOAST) etyolojik iskemik strok sınıflamasında 7 ana grup vardır.<sup>(86)</sup>

I-Kardioembolizm: Kardioembolik stroklar, tüm iskemik strok nedenlerinin %15 -20' ni oluşturur. Genç hastalarda bu oran %35'lere kadar çıkmaktadır. Ayrıca strok hastalarının bir kısmında, karotis arter hastalığı varlığı gibi birden fazla etyoloji bulunmaktadır. NVAF, kardioembolik strokların %45'inden sorumlu tutulmaktadır. Valvüler AF'si olan insanlarda iskemik strok riski 17 kat artarken, NVAF 'si olanlarda bu risk 5 kat artmaktadır. Valvüler AF varlığında strok riski çok yüksek olduğundan bu hastaların, uzun dönem antikoagülan tedavi kullanması konusunda fikir birliğine varılmıştır. NVAF, iskemik strok için bağımsız bir risk faktörüdür ve tüm iskemik strokların %24'ünden sorumlu tutulur. AF'si olan ve iskemik strok geçiren hastaların 2/3'de strok nedeni kalp kaynaklı embolidir.<sup>(80)</sup>

Hasta sinüs sendromu olan hastaların %14 ile %18'inde sistemik emboli riski bulunmaktadır. Kronik atrial flutterli hastalarda strok riski ile ilgili fazla bilgi yoktur. Mekanik kapak hastalığı olanlarda majör emboli riski, antitrombotik tedavi kullanılmadığı durumda yılda %4'tür. Mitral mekanik kapakların embolizasyon riski aortik kapaklara göre daha yüksektir. Akut Mİ sonrasında strok, seyrek görülmekle birlikte önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Enfektif endokarditli hastaların %20'si ile %40'ında nörolojik komplikasyonlar gelişir. Bu komplikasyonların 3/2'sini iskemik stroklar oluşturur.<sup>(80)</sup>

### II-Aterosklerotik büyük damar hastalığı:

Tüm iskemik strokların %50'si geniş arter ateroskleroza bağlıdır. Bu iskemi özellikle ekstrakranial ve daha nadir olarak intrakranial damarlarda ve bunların bifürkasyon bölgelerinde, yıllar içerisinde gelişen aterom plaklarının stabilizasyonlarının bozulmasıyla ortaya çıkan trombozlara bağlı olarak gelişir. Ayrıca aterotrombotik lezyondan kopan trombosit, kolesterol parçalarının arterden artere embolizm mekanizması ile distal arterleri tıkanması da mümkündür. Geniş arter ateroskleroza bağlı stroklarda, geçmişte sıklıkla 15 dk ile 1 saat arasında süren GİA'lar bulunur. Ortaya çıkan aterotrombotik lezyon, damarın stenozu veya oklüzyonuna yol açtığı gibi, hemodinamik mekanizmalarla, daha distal sınır bölgelerde ( watershed area ) enfarktlara da yol açabilir.<sup>(43)</sup>

Aterosklerotik plakların en sık yerleştiği bölgeler karotid bifürkasyonu, orta ve anterior serebral arterlerin başlangıç kısımları ve vertebral arterlerin subklavian arterlerden çıkış yerleridir. Genellikle %70 ve üzerindeki stenozlarda dolaşımın bozulması beklenir.<sup>(55)</sup>

### III-Küçük damar hastalığı (Laküner enfarktlar):

Laküner enfarktlar, beynin derin bölgelerinde veya beyin sapına lokalize olabilen ve penetran arterlerin oklüzyonuna bağlı olarak gelişen küçük iskemik lezyonlardır. Laküner enfarktlar, büyük serebral arterlerin küçük penetran terminal dallarının oklüzyonu sonucunda oluşurlar. Bu dalların kollateralleri olmadığı için oklüzyonları, besledikleri bölgelerde enfarkt ile sonuçlanmaktadır. Laküner enfarktlar hipertansiyona bağlı intravasküler değişiklikler sonucu da oluşur.<sup>(81)</sup>

Artmış arteriel basınç küçük penetran arterin duvarında yavaş ilerleyen bir hasara neden olur. Bu arteriopatiye "lipohyalinosis" adı verilir. Hemodinamik faktörlerde küçük penetran arterlerde hipoperfüzyona neden olabilir. Özellikle orta serebral arterin yüzeysel kortikal ve derin penetran dalları arasında yer alan watershed bölgede lokalize olan lakünlerde etyoloji daha çok hemodinamiktir ve bunlar genelde multipl olmak eğilimindedirler. Laküner enfarktlar'ın en sık yerleşim yerleri putamen, kaudat nükleus, talamus, pons, internal kapsül ve korona radiatadır. Boyutları genelde 3-15 mm'dir. Klasik

laküner sendromlar: Pür motor strok, pür sensorial strok, sensori motor strok, ataksik hemiparazi, dizartri–beceriksiz el sendromudur. Laküner enfarktının görüntülenmesinde tercih edilecek metod kranial MRG'dir.<sup>(81)</sup>

#### IV- Mikst

Yukarıda anlatılan 3 etyolojik grubun bir arada bulunduğu gruptur.

#### V- Sebebi belirlenemeyenler:

Bu grupta, ayrıntılı tetkiklere rağmen etiolojisi bulunamayan serebral enfarktlarla, yeterli tetkik edilemeyen vakalar yer alır. Ayrıca, yapılan tetkiklerde birden fazla etyolojik neden bulunan vakalar da bu grupta değerlendirilir.<sup>(43)</sup>

#### VI- Nonaterosklerotik vaskülopati:

- 1.Enflamatuar etyoloji : SLE, Behçet hastalığı, sistemik vaskülitler.
- 2.Nonenflamatuar etyoloji: Fibromusküler displazi, moya-moya hastalığı.
- 3.Reversibl etkenler: Migren, toksemi, ergotizm .

#### VII- Hematolojik : Hiperviskosite, koagülopati .

#### **Serebral enfarktın nöropatolojisi**

Bir beyin damarında tıkanma oluştuktan sonra beyinde bir dizi makroskopik ve mikroskopik değişiklikler meydana gelir. İlk 24 saat içinde beyinde şişme, yumuşama ve akut nöronal nekroz başlar. İkinci günden itibaren polimorf nüveli lökositler (PMNL) olay yerine gelir. Kan beyin bariyeri bozulur, beyin ödemi gelişir. Bu vazojenik bir ödemdir.<sup>(27)</sup> Vazojenik ödem, sitotoksik ödem izleyerek gelişir.<sup>(82)</sup> Vazojenik ödem, 4.-5. günlerde maksimuma ulaşır. Beyin ödemi genel durumu bozar ve yaşamı tehdit edebilir. 3.-5. günlerde beyaz cevherde reaktif aksonal şişme görülür. 5.-7. günlerde nekroz alanı çevresinde makrofajlar görülmeye başlar ve 2.-3. haftada enfarkt alanında fagositozla görevli makrofajlar ile astrositler yer alır. 3 ay sonra ise nekrotik doku artıkları ile fibriler astrositlerin çevrelediği kistik kavite enfarkt alanının yerini alır.<sup>(27)</sup>

Hemorajik enfarkt, nekrotik beyin dokusu içinde kanama alanı bulunan iskemik enfarkt olarak tanımlanabilir. Hemorajik enfarkt görülme sıklığı çeşitli çalışmalarda değişik oranlarda bildirilmiştir. Otopsi çalışmalarında hemorajik enfarkt %70'lere varan oranlarda bulunmuştur. Hemorajik dönüşümün

patogenezi birçok faktöre bağlıdır. Hemorajik enfarktta; reperfüzyon, hipertansiyon, antikoagülan veya trombolitik tedavi, enfarktın büyüklüğü gibi çeşitli faktörlerin rolü olduğu düşünülmektedir. Hemorajik enfarkt oluşumundaki en önemli mekanizmalardan biri yer değiştiren embolidir. Hemorajik enfarkt gelişme riski, ağır nörolojik defisiti olan ve büyük enfarktı olan hastalarda önemli derecelerde yüksektir. Emboli büyüklüğü hemorajik enfarkt oluşumunun belirleyicilerinden biri olabilir. Otopsi ve BBT çalışmaları enfarkt büyüklüğü ve kanama arasında yakın ilişki olduğunu göstermiştir. Hemorajik dönüşümün oluşum zamanı çok iyi tanımlanmamıştır, ancak genellikle ilk 48 saatte gelişir. Antikoagülasyonun hemorajik enfarkt görülme sıklığını arttırmadığı ancak kanamanın miktarını arttırabileceği düşünülmektedir. <sup>(83)</sup>

### **Klinik**

Tıkayıcı tip SVH'da klinik ani başlamaktadır. Bu, özellikle embolilerde daha belirgindir. Trombotik olgularda da klinik tablo dakikalar içinde yerleşir. Progressif strokta bu süreç saatleri bulabilir. Klinik tablo tam yerleştikten sonra, beyin ödemi başlar. 4.-5. günde maksimuma ulaşır ve sonra yavaş yavaş azalır. Bundan sonra hastanın hem genel durumunda, hem de fokal bulgularda gerileme süreci başlar. Bu durum tıkanan beyin damarının beslediği beyin bölgesinin fonksiyonu ile ilgilidir. <sup>(84)</sup>

Karotis interna tıkanması (AKİ): AKİ terminal bir damar olmadığından, tıkanmasında willis poligonu ve diğer kollateraller iyi çalışıyorsa semptom görülmeyebilir. Karotis interna tıkanmalarının karakteristik bulguları, kontralateral hemiparezi ve ipsilateral görme kaybıdır, ancak nörolojik tabloya hemihipoestezi, homonim hemianopsi, afazi ve agnoziler eşlik edebilir. Bunun dışında amorozis fugaks, santral retinal arter tıkanması görülebilir. Karotis sistemi darlık ve tıkanmalarında en sık görülen tablo GİA'dır. Bunlar, kısa süreli 5-15 dk. süren hemiparezi ve karşı tarafta geçici görme kaybı tablosudur. Karotis tıkanmalarında boyunda oskültasyonda üfürüm bulunabilir. <sup>(84)</sup>

Anterior serebral arter tıkanması (ASA): Bilateral ASA enfarktları olduğu zaman mutlaka anterior kommunikan arterde lokalize bir anevrizma araştırılmalıdır. ASA tıkanmalarında üriner inkontinans, kişilik değişiklikleri, abuli, akinetik mutizm ortaya çıkar. Sol frontal lobda suplementer motor alan

etkilenirse konuşma akıcılığının azaldığı, tekrarlamamanın korunduğu transkortikal motor afazi ortaya çıkar. Sağ frontal lob etkilenmelerinde motor ihmal fenomenleri, apraksi ortaya çıkar. Mezial frontal lob veya korpus kallozum hasarlarında yabancı el sendromu denen, elin istemsiz hareketleri tarzında bir bozukluk ortaya çıkar. <sup>(85,86)</sup>

Orta serebral arter tıkanmaları (OSA): OSA, strok sendromlarında en sık tutulan arterdir. OSA tıkanmalarında tıkanan yere göre çok ağır motor, duysal bozukluklar, görme alanı defektleri ve konuşma bozuklukları görülebilir. <sup>(84)</sup>

Ana dalın oklüzyonu; İnternal kapsül, bazal ganglia, subkortikal beyaz cevher ve serebral yüzeyin önemli bir kısmında yumuşamaya ve kontralateral hemiplejiye, hemianestezi ve hemianopsiye yol açar. Dominant hemisferde global afazi, nondominat hemisferde ise ihmal ve dikkat azalması görülür. Enfarkt büyük olduğunda optik radyasyonun tutulumuna bağlı olarak homonim hemianopsi görülür. <sup>(84)</sup>

Üst divizyon oklüzyonunda ana dal tıkanması gibi belirtiler oluşur. Kontralateral hemiparezi, hemihipoestezi, dominant hemisfer tutulduğunda afazi, güç kaybı yüz ve kolda bacağa oranla daha belirgindir. Angüler girus tutulumunda "Gerstmann sendromu" (Akalkuli, agrafi, parmak agnozisi, sağ-sol dezoryantasyonu) görülür. <sup>(84)</sup>

Alt divizyon oklüzyonunda hemiparezi çok hafiftir veya görülmez. Enfarkt dominant hemisferi tuttuğunda Wernicke tipi afazi görülür. Nondominant hemisfer tutulduğunda konstrüksiyonel apraksi, abuli ve deliryum gibi davranış bozuklukları oluşur. Küçük penetran arterler tıkanığında geçici ve kalıcı olabilen hemikore, atetoz, distonileri içeren hareket bozuklukları OSA'yı tutan enfarktların sık olmayan sekelleridir. <sup>(84)</sup>

Posterior serebral arter tıkanması (PSA): PSA'nın unilateral oklüzyonunda hem perforan hem de kortikal PSA alanı tutulduğunda kontralateral hemipleji, hemisensorial sendrom, hemianopsi, Horner sendromu görülür. Orta beyin ve talamusu bilateral olarak etkileyen enfarktlarda stupor veya komaya kadar giden şuur bozukluğu, hafıza bozuklukları ve hemiplejiler, internükleer oftalmopleji (INO) görülebilir. Talamogenikulat dalın oklüzyonu

sonucu Dejerine–Roussy sendromu olarak tanımlanan talamik ağrı görülür. Talamik hiperpati adı verilen bu tabloda taktil stimuluslar ile şiddetli, ağrılı cevaplar ortaya çıkar. Dominant serebral enfarktli olgularda anomik afazi, agrafisiz aleksi ve vizüel agnozi görülür. Bilateral olarak lingual gyrus, hipokampal gyrus ve medial hipokampal strüktürleri tutan lezyonlarda aşırı motor aktivite, hiperfaji, hiperseksüalite, vizüel ve işitsel agnozi şeklinde klinik semptomlar oluşur (Kluver Bucy Sendromu).<sup>(84)</sup>

Oksipital lob OSA'den kollateral kan dolaşımı aldığı için genellikle maküler görme korunur. Radyasyo optika lezyonlarının aksine oksipital lob enfarktlerinde görülen görme alanı bozukluklarında optokinetik nistagmus korunur ve bazen vizüel perseverasyonlar veya hallusinasyonlar görülebilir.<sup>(55)</sup>

Koroidal arter oklüzyonları: Anterior koroidal arter internal karotid arterin küçük bir dalı olup, posterior kommunikan arter orjininin distalinden, nadiren de proksimalinden çıkar. Piriform korteksi, amigdala ve unkusun bir kısmını, hipokampusun bir kısmını, globus pallidusun medial parçası ve lateral genikulat cismi, optik radyasyonunun başlangıç bölümünü, subtalamik bölgeyi, internal kapsülün posterior kısmını, serebral pedünkülleri, talamusun pulvinarının posterior duvarını besler.<sup>(84)</sup>

Anterior koroidal arter enfarktlerinde; hemipleji, hemihipoestezi, hemianopsi, sol taraf lezyonunda disfazi, apraksi, amnezi, sağ taraf lezyonda hemiihmal görülür.<sup>(84)</sup>

Posterior koroidal arter, PSA gövdesinden, orta beyin pedünkül distalinden çıkarak optik traktus ve lateral body'nin posterior kısmını, habenula ve talamusun sentromedial nükleusunu, paramedian nukleusu ve üçüncü ventrikülü besler. Posterior koroidal arter enfarktlerinde, vizüel alan defektleri, hafif hemiparezi, hemihipoestezi, disfazi, blefarospazm görülür.<sup>(84)</sup>

Wallenberg sendromu (Lateral meduller enfarkt): Posterior inferior serebellar arter (PICA)'nın aterosklerotik veya embolik tıkanmasında Wallenberg sendromu ortaya çıkar. Bu sendromda ipsilateral Horner sendromu, vertigo, ipsilateral ataksi, nistagmus, ipsilateral 9.-10. kranial sinir paralizisi ve ipsilateral yüzde ve kontralateral ekstremitelerde ağrı ve ısı duyusu kaybı vardır.<sup>(87)</sup>

Vertebrobaziler arter oklüzyonu: Klinik olarak anterior inferior serebellar arter (AICA)'nın enfarktları kaudal pons, serebellum, orta serebellar pedünkül ve flokkulusu etkiler. AICA enfarktlarında sıklıkla inferolateral pontin alan tutulur. AICA tutulmasında; vertigo, kusma, tinnitus, dizartri, İpsilateral fasial paralizi, trigeminal duyusal kayıp, horner sendromu, komaya kadar giden şuur bozuklukları, izole vertigo ve serebellar sendrom bulguları görülebilir. <sup>(84)</sup>

Baziler arterin tıkanması akut olarak gelişir. Başağrısı, konfüzyon ve koma gelişir. Pupiller anormallik, oküler hareket bozuklukları, fasial paralizi, hemipleji veya kuadripleji görülür. İNO, horizontal bakış paralizisi, fisher'in bir buçuk sendromu, oküler pitoz, nistagmus skew deviasyon sıklıkla görülür. Superior serebellar arter oklüzyonu, beyin sapı alanlarının tutulumu ile gider. İpsilateral ekstremite dismetrisi, ipsilateral Horner sendromu ve kontralateral 4.sinir paralizisi görülür. <sup>(84)</sup>

#### **Laboratuar araştırmaları**

Beyin dokusu ve kan akımındaki değişikliklerin görüntülenmesinde son yıllarda çok hızlı bir gelişme olmuştur. <sup>(88)</sup> Bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG), iskemik strok'larda yüksek tanısal değere sahiptir. <sup>(3,19,89)</sup> BBT enfarkt ile kanamayı birbirinden ayırmada en güvenilir tekniktir. <sup>(90,91)</sup> MRG ise akut serebral enfarktın teşhisinde çok daha sensitiftir. <sup>(91,92)</sup>

Lomber ponksiyon ve diğer laboratuar teknikleri, BBT ve MRG'nin kullanıma girmesinden itibaren önemini kaybetmiştir. Önceden serebral enfarkt tanısında sık kullanılan anjiografinin tanısal değeri de çok azalmıştır. Konvansiyonel anjiografinin yerini dijital subtraction anjiografi (DSA) almıştır. <sup>(19,88,91)</sup>

Serebral kan akımı, serebral kan volümü, glukoz ve O<sub>2</sub>'nin serebral metabolik hızlarının değerlendirilmesine imkan veren single photon emission computed tomography (SPECT) ve pozitron emission tomography (PET) gibi non- invaziv yeni teknik gelişmeler giderek yaygınlaşmaktadır. <sup>(1,19,88-91)</sup>

İskemik strokta, EEG'de etkilenmiş tarafta yavaş dalga aktivitesi, periodik lateralize epileptiform deşarjlar (PLED), korteks tutulumunda amplitüdde azalma görülür. <sup>(56)</sup>

MR-Spektroskopi (MRS)'de nöron harabiyetinin bir göstergesi olan N-asetil aspartat (NAA) düşüklüğü ilk birkaç saat içinde tespit edilebilir, bu bulgu akut strok için en sabit bulgudur. Diğer bir major bulgu ise akut dönemde laktat yüksekliğidir. Kolin ve total kreatin düzeylerinde düşme de bildirilmiştir.<sup>(93)</sup>

İskemik strokların %25-30'nu oluşturan kardiyak nedenlerden, kalp içi trombüs düşünülüyorsa veya aortada bir emboli kaynağından şüphe ediliyorsa, transtorasik veya transözefageal ekokardiyografi (TEE) yapılabilir.<sup>(94)</sup>

### **Prognoz**

Stroklu hastaların fonksiyonel prognozunu çeşitli faktörler etkilemektedir. Başlangıçtaki koma, bilişsel bozukluklar, ciddi kardiovasküler hastalık, geniş serebral lezyon ve birden fazla nörolojik defisit varlığı kötü prognoz belirleyicilerindedir.<sup>(95)</sup>

Strok sonrası komplikasyon gelişimi, farklı çalışmalarda %40–96 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir. Strok sonrası ilk günlerde olan ölümler genellikle beyin hasarı sonucu gelişirken, olayı takip eden haftalarda olan ölümler genellikle strok komplikasyonları sonucu meydana gelir. Ciddi strok geçiren hastalarda komplikasyon oranı %94 bulunurken, hafif strok geçiren hastalarda %16 bulunmuştur. Davenport ve ark'nın yaptıkları retrospektif bir çalışmada, solunum sistemi enfeksiyonları ve epileptik nöbetler strokun erken döneminde sık görülmüştür. Johnston ve ark. iskemik strok tanısı alan 279 hastanın %95'de en az bir komplikasyon geliştiğini gözlemişlerdir. Tekrarlayan strok riski stroktan sonraki ilk aylarda en yüksektir. Tekrarlayan strok riskini belirleyen en önemli faktör strok etyolojisidir. Strok sonrası epileptik nöbetler genellikle fokal başlangıçlıdır ve tekrarlama olasılıkları düşüktür.<sup>(96)</sup>

Laküner enfarktlerin prognozu kortikal enfarktlardan daha iyidir. Laküner enfaktlar çok sayıda olduğunda (etat lakunaire'de olduğu gibi) önemli bir demans nedenidir ve vasküler demansın en sık sebebidir.<sup>(81)</sup>

Korteksi etkileyen lezyonlarda epileptik nöbet daha sık görülür, ancak sadece subkortikal lezyonu olan hastalarda da epileptik nöbet geliştiği bildirilmiştir. Strok sonrası mortalite için en yüksek riski kardiyovasküler komplikasyonlar oluşturur.<sup>(96)</sup>



Büyük serebral enfarktın prognozu kötüdür. Beyin enfarktına bağlı ölüm oranının %25-30 dolayında olduğu bildirilmiştir.<sup>(97,98)</sup> İskemik strokta ateş, gerek enfeksiyona bağlı olsun, gerekse de santral ısı düzenleme mekanizmalarının bozukluğuna bağlı olsun, prognozu ağırlaştırıcı bir faktördür.<sup>(99,100)</sup>

Strok sonrası dönemde ortaya çıkan demans diğer tüm faktörlerden bağımsız olarak yüksek mortalite ve morbidite için risk faktörüdür.<sup>(57)</sup> OSA enfarktı grubunda, özellikle başlangıçtan itibaren bilinç bozukluğu olan hastalarda prognoz biraz daha kötüdür.<sup>(97,101)</sup>

### **Profilaksi**

GİA veya strok geçiren bir hastayı yeni bir stroktan korumak için yapılması gerekenlerin başında, primer korunmada geçerli olan vasküler risk faktörlerinin belirlenmesi ve kontrol altına alınması gelmektedir. Bu risk faktörlerinin tedavisi primer korunmada olduğu gibi sekonder korunmada da en önemli basamaktır.<sup>(102)</sup>

Kronik hipertansiyonun tedavisi genç ve yaşlı hastalarda ilk strok sıklığında önemli bir azalmaya yol açar. Hipertansiyon tedavisinin strok ve koroner kalp hastalığı gelişimi açısından yararlı etkileri büyük oranda  $\beta$ -bloker ve diüretik ilaçlarla yapılan çalışmalar ile ortaya konulmuştur.<sup>(102)</sup>

Total kolesterol'ün 240 mg / dl 'nin hatta 200 mg / dl 'nin altında, LDL 'nin 130 mg / dl 'nin altında ve HDL'nin 35 mg/dl 'nin üzerinde tutulması gerekmektedir.<sup>(55)</sup>

Yüksek kardiyovasküler risk taşıyan hasta gruplarında statinler dışında serum kolesterolünü düşürücü yöntemlerle yapılan çalışmalarda strok sıklığında herhangi bir düşüş gösterilememiştir. Statin grubu ilaçların kullanımı ile strok riski arasındaki ilişki, koroner arter hastalıklarının primer veya sekonder korunmasına yönelik çalışmalardan elde edilmiş verilere dayanmaktadır. Aterotrombotik stroğu olan veya strok kaynağı ne olursa olsun değişik görüntüleme incelemelerinde aterosklerotik lezyonları gösterilen hastalarda statinlerin kullanımı düşünülmelidir. Yüksek trigliserid düzeyleri ile birlikte veya tek başına düşük HDL hem koroner arter hastalığı hem de strok riski ile ilişkilidir.<sup>(102)</sup>

Karotid arter stenozu %50-70 olan semptomatik hastalarda karotis endarterektominin faydaları bilinmektedir.<sup>(103)</sup>

### **Tedavi**

İskemik stroğun tedavisinde amaçlanan hedefler; hasar gören beyin dokusu miktarını en aza indirmek, ilk iskemiye veya tekrarlayan iskemik olaylara seconder meydana gelebilecek ek beyin dokusu hasarını engellemek ve hastanın fonksiyonel iyileşmesini kolaylaştırabilecek önlemleri almaktır.<sup>(104)</sup>

Antiagregan, antikoagölan, trombolitik, antiödem ve sitoprotektif tedaviler bu yaklaşımların ana başlıklarını oluşturmaktadır. Akut iskemik stroklarda en çok araştırma yapılmış antiagregan ilaç aspirindir. Yapılan çalışmalarda aspirin ile tedavi edilen her 1000 hastanın 11'de iskemik strok engellenmiştir.<sup>(104)</sup>

Heparinler, iskemik stroklu hastalarda trombüs progresyonunu, strok rekürrensini ve pulmoner embolizmi önlemek amacıyla uygulanır.<sup>(105)</sup>

İskemik stroklarda antikoagölan tedavi, kalp kökenli olduğunda uygulanır, ancak iskemik enfarktın hemorajik enfarkta dönüşme riski varsa, enfarkt alanı genişse heparinizasyon önerilmez.<sup>(3,106)</sup>

Günümüzde ikinci bir stroktan korunmada; aterotrombotik strokta antiplatelet tedavi, kardiyembolik strokta antikoagölan tedavi, ekstrakranial karotis hastalığında cerrahi tedavi kullanılan tedavi yöntemleridir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda aterotrombotik stroklu hastalarda yeni bir stroktan korunmada aspirin, ticlopidine, clopidogrel ve dipyridamole'un etkili olduğu ortaya konmuştur. Antikoagölan tedavi; mekanik kalp kapağı, yeni MI, sol ventrikül trombüsü, dilate kardiyomyopati, marantik endokardit gibi yüksek riskli emboli kaynağı olan ve GİA geçiren hastalar için de uygun bir tedavi yöntemidir. Uzun süreli oral antikoagölan kullanımının sekonder korunmada etkili olduğu sadece NVAf'a bağlı strok geçiren hasta grubunda gösterilmiştir.<sup>(102)</sup> Mitral stenozlu hastalarda antikoagölan tedavi ile emboli riski %80 oranında azaltılabilmektedir.<sup>(107-109)</sup> Prostatik kalp kapakçığı olan hastalarda International normalized ratio (INR) 2.5-3.5 arasında tutulmalıdır. Akut iskemik strok tedavisinde, intravenöz streptokinaz önerilmez.<sup>(110)</sup> Akut

iskemik strokta, trombolitik tedavi ile pıhtının lizisi ve dolaşım sağlanarak beyin hasarı sınırlandırılabilir.<sup>(111)</sup>

İleri derecede karotis arter darlığı olan semptomatik hastalarda, karotis endarterektomisinin, medikal tedaviden üstün olduğu Avrupa ve Amerika'da yürütülen çalışmalarla ortaya konmuştur. GİA veya minör strok bulguları ile semptomatik hale gelen ve ileri karotis interna darlığı olan (%70 – 99 ) olgularda strok riskinin yüksek olduğu, riskin karotis darlık oranı arttıkça daha da arttığı, bazı merkezlerde cerrahi tedavinin medikal tedaviden üstün olduğu görülmüştür.<sup>(102)</sup>

İnternal karotis arterde, %70 ve üzerinde stenozu olan ve minör strok ya da TİA yakınmaları olan hastalarda karotis endarterektomisinin yararları kesin olarak ortaya konmuştur.<sup>(112-114)</sup> Anjiyografik olarak tanımlanmış ülser bulunması da karotis stenozunun derecesine bakılmaksızın karotis endarterektomisi için bir endikasyondur.<sup>(115)</sup>

Beyin ödemi azaltmak için en çok kullanılan ilaçlar, osmotik diüretikler ve glukokortikoidlerdir.<sup>(1,3,82,116)</sup> Mannitol plazma ozmolalitesini doza bağımlı şekilde artırır. Değişik öneriler varsa da genellikle 1.5-2.5 g/kg dozlarda etkili olduğu düşünülür.<sup>(1,116-118)</sup>

Strok tedavisi için, n-metil-d-aspartat (NMDA) reseptör antagonistleri en gelişmiş ajanlardır. Fokal iskemi modellerinde invivo olarak, NMDA reseptörlerinin blokajı enfarkt hacmini belirgin şekilde düşürür.<sup>(119)</sup> Akut iskemik stroklarda nöroprotektif tedavinin amacı, yetersiz kan akımı sırasında oluşan doku hasarını minimuma indirmektir.

Akut iskemik stroklarda nöroprotektif yaklaşımlar şunlardır: Glutamat antagonistleri, kalsiyum kanal antagonistleri, serbest radikal oluşumuna yönelik tedaviler, antienflamatuar ajanlar, GABA agonistleridir.<sup>(104)</sup>

## 2.2. SİTOKİNLER ( CYTOKİNES)

Sitokinler, lökositlerin aktivasyonu ve iskemik dokuya doğru yönlendirilmesinde anahtar rol oluşturabilir. Çoğu sitokinler post iskemik olarak 1 saatte up-regülasyona uğrarlar ve 6 -12 saatte pik yanıtı ulaşırlar.<sup>(120,121)</sup>

Sitokinlerin etkileri; sitotoksikite, astrosit proliferasyonunun stimülasyonu, endotelial veya lökosit hücrelerinde adezyon moleküllerinin regülasyonu, koagülasyon aktivasyonu, ateş oluşumu ve akut faz proteinlerinin hepatik sentezinin indüksiyonu şeklindedir.<sup>(56)</sup>

İmmünolojik olaylar ve enflamasyon sırasında sentezlenen bu polipeptidler hormon benzeri olup, genel olarak peptid, polipeptid veya glukoprotein yapısındadırlar.<sup>(122,123)</sup>

İmmün ve enflamatuar olaylara katılan hücrelerin etkinliklerinin artırılması, uyarılmış lenfositler, monositler, makrofajlar ile diğer bazı hücrelerde sentezlenen ve salındıkları zaman, salındıkları hücre çevresindeki hücelere (parakrin) veya salındıkları hücreler üzerine doğrudan (otokrin) etkili sitokin denir ve çoğu 20-30 kD mol ağırlığında bir grup potent peptid veya glukoprotein yapısındaki solubl maddenin aracılığıyla olur.<sup>(124)</sup>

Sitokinler içinde 100 'den fazla sayıda farklı molekül bulunur. Bugüne kadar belirgin etkileri ortaya çıkarılmış 40 'tan fazla sitokin bilinmektedir. Keşfedilen ilk sitokin interferondur. Aktive T-lenfositleri tarafından sentezlenip, salınan sitokinler lenfokin (lymphokine), aktive monosit ve makrofajlardan sentezlenip salınan sitokinler monokin (monokine) ve lenfositler arasında etkileşim yapan sitokinler interlökin (interleukin) adı altında toplanmışlardır. İnterlökinlerin sayısı şimdi 18 'e ulaşmıştır.<sup>(125-127)</sup>

Sitokinler genel olarak birbiri ile ilişkili şu etkinlikleri gösterirler:

- 1.Lenfoid hücrelerin ve diğer bazı hücrelerin çoğalma ve farklılaşmalarını sağlamak.
- 2.İmmün cevabı şiddetlendirmek veya baskılamak suretiyle regüle etmek.
- 3.Enflamasyon olaylarına katılan hücreleri aktive etmek, reaksiyon yerine toplayarak orada tutmak, çeşitli biyolojik etkinlik göstermek .
- 4.Ateş ve akut faz cevabı oluşturmak.<sup>(125)</sup>

Sitokin moleküllerinin etkisini ortadan kaldırabilen veya azaltabilen 6 grup molekül vardır; 1-Reseptör antagonistleri: Bu moleküller reseptörlere bağlanarak sitokin etkisini bloke ederler. 2-Solubl sitokin reseptörleri: Bunlar hücre yüzeyinden ayrılmış ekstrasellüler sitokin reseptör domenlerinden oluşurlar. Solubl reseptörler genellikle sitokinleri serumda bağlayarak, hücreye etkisini ortadan kaldırır. 3- Sitokin otoantikorlar: Sitokinleri, spesifik olarak nötralize ederler (Anti IL-8, Anti IL-6 ). 4- İnhibitör sitokinler: IL-10 ve IL-4'ün tip-1 sitokinler için, IL-2 ve IF- $\gamma$  'nın tip- 2 sitokinler için, TGF - $\beta$  'nın daha çok tip- 1 sitokinler için baskılayıcı etki gösterdikleri bilinir. 5- Sitokin reseptörlerinin yokluğu: Bunun en tipik örneği, IF- $\gamma$  R1'in mutasyon sonucu silinmesi ile, IF- $\gamma$ 'nın makrofajları aktive etmesinin önlenmesidir.<sup>(125,128)</sup>

Sitokinler başlıca fonksiyonlarına göre 4 büyük grupta toplanabilirse de pek çok sitokinin birden fazla grupta yer alabileceği unutulmamalıdır.

Doğal immünite mediyatörleri olan sitokinler ; a-tip-1 interferonlar (IF), b-tümör nekroz faktör (TNF), c- interleükin -1 (IL-1 ), d-IL-6, e- Kemokinler.

Lenfosit aktivasyonunu, çoğalma ve farklılaşmasını düzenleyen sitokinler; a-IL-2 (T hücresi büyüme faktörü), b-IL-4, c- Transforming Growth Faktör -beta (TGF- $\beta$ )

Enflamasyonda düzenleyici rol oynayan sitokinler ; a- IF- $\gamma$  (mononükleer fagositlerin primer aktivatörü), b- lenfotoksin (LT) (nötrofil aktivatörü), c-IL-5 (eozinofil aktivatörü ), d-IL-12 naturel killer (NK) ve T-hücre stimülatörü, e-IL-10

Hematopoezi uyaran sitokinler; a-KIT ligand veya stem cell faktör (SCF), b-IL-3 (Koloni stimüle eden faktör), c-GM-CSF (Granülosit- makrofaj koloni stimüle eden faktör), d- M - CSF (monosit - makrofaj koloni stimüle eden faktör, e-G-CSF (Granülosit koloni stimüle eden faktör), f-IL-7, g-IL -9, h- IL-11<sup>(125,128-133)</sup>

Hasarlı alanda monoaminlerin yanısıra hızla toplanan nötrofil ve makrofajlardan sitokinler, serbest radikaller gibi vasküler permeabiliteyi arttıran maddeler salınırlar. IL-1, lökotrien C4, serbest oksijen radikalleri ve TNF - $\alpha$  'nın serebral ödem gelişimi ile ilgili olduğuna dair kanıtlar vardır.<sup>(134-140)</sup>

Makrofajlar, Ig ve komplemanın 3. komponenti için iki farklı reseptör ekspresyon eder. Makrofajlardan üretilen çeşitli sitotoksik veya proenflamatuar substanslar; protein parçalayan enzimler (elastaz, kolajenaz, lizozomal enzimler ), sitokin ve kemokinler (IL-1, TNF, IL-6, IL-8 ), kompleman komponentleri, serbest radikaller ve çok sayıda eicosanoidleri ( PGE-2, prostasiklin, lökotrien B4) kapsar. Bu faktörler, diğer enflamatuar hücreleri uyarak lokal doku zedelenmesine yol açmakla kalmaz, aynı zamanda kan – beyin bariyerini de bozar. Bu bariyer giderek zayıflar ve immün reaksiyonu arttıran diğer solubl faktörlerin geçmesine izin verir.<sup>(141)</sup>

### **İnterlökin- 1 (IL-1)**

IL-1, 17.5 kD ağırlığında  $\alpha$  ve  $\beta$  olmak üzere iki polipeptid zincirinden yapılmış moleküllerdir. Bunlara IL-1  $\alpha$  ve IL-1  $\beta$  denir, ancak bunların biyolojik aktivitesi ve etkinliği aynıdır. Aynı reseptörü aynı affinitede kullanırlar.<sup>(122,124)</sup>

IL-1, T-helper lenfositlerine etki ederek onların IL-2, IL-4, IL-5, INF- $\gamma$  ve CSF salgılamasını, B-lenfositlerin proliferasyonunu ve farklılaşmasını, NK hücrelerini aktive ederek onların sitolojik aktivitelerini, PMNL'nin kemotaksisini sağlamaktadır. MHC – III gen bölgesinden yönetilen TNF ile birlikte enflamasyonda görev almakta, bağ dokusunu, nöroendokrin sistemi etkilemektedir.<sup>(123)</sup>

IL-1, Özellikle IL-1 $\beta$  santral sinir sisteminde mikroglial hücreler, astrositler, nöronlar ve endotelial hücreler tarafından sentezlenir. Nöronal hasar olduğu zaman üretimi artar. Beyinde üretilen IL-1'in iskemi sonrası akut nörodejenerasyonda ve eksitotoksik hasarda aracılık ettiği gösterilmekle birlikte, belirleyici seviye bilinmemektedir.<sup>(56)</sup>

### **2.3. İnterlökin – 2 (IL-2)**

IL-2, 15.5 kD ağırlığında bir proteindir. 133 aa'dan meydana gelmiştir. Çeşitli immünolojik etkileri vardır. T ve B-lenfositler ve NK hücrelerinin proliferasyonunu ve sitokin oluşumunu artırarak etki gösterir. Lenfositlerden IFN salınımını sağlamaktadır. Yeni oluşmuş istirahat halindeki T-hücreleri, IL-2 mRNA'sı ihtiva etmezler. Bu hücrelerin IL-2 meydana getirebilmeleri için antijen veya poliklonal T- hücre aktivatörleri ile stimüle edilmeleri gereklidir. IL-2, interlökin reseptörlerine yapışarak etki eder. IL-2 reseptörü iki polipeptid

zincirinden meydana gelir. A zinciri 75 kD ağırlığındadır, B zinciri reseptörü IL-2'ye karşı düşük aktivite gösterir. B zincirine yapışan IL-2 hücreyi aktive etmez. Anti – Tac monoklonal antikoları ile ortaya çıkabilir.

IL-2, daha çok T4-lenfosit hücrelerinden salgılanır, ancak T8-lenfosit hücreleri, medüller timositler ve iri granüllü lenfositlerden de IL-2 salgılanabilir.<sup>(122,124)</sup>

IL-2'nin fonksiyonları; 1- T- hücresi, B- hücresi ve monositlerdeki spesifik reseptörlere bağlanır. 2- Lenfokin salınımını sağlarlar. 3-Makrofajların öldürücü kapasitesini artırırlar. 4-İmmünglobulin yapımını artırırlar. 5-İri granüllü lenfositlerin NK aktivitesini artırırlar.

IL-2 reseptörlerinin özellikleri; Yüksek affiniteli kompleksler: 1- İki heterolog subünitten meydana gelir (P75 ve P55). 2- Geçici olarak ekspresse edilirler. 3-IL-2 tarafından internalize edilir. IL-2, antijen, TNF ve IL-4 tarafından meydana getirilir. 4- Hücrelerin aracılık ettiği fonksiyonların artmasına neden olur (Lenfokin yapımı).

P75 : 1- Yüksek affiniteli komplekslerin yapılarında bulunur. 2- İstirahat halindeki T-hücre ve iri granüllü lenfositler üzerinde bulunur. 3- Yüksek oranda IL-2 varlığında hücrenin uyarılmasında görevli proteinlerin ve genlerin aktivasyonunu sağlar.

P55: 1- IL-2 tarafından ekspresyonları artırılır. 2- IL-2, TNF, IL-4 ve IL-6 tarafından meydana getirilir. 3- Hücrelerin uyarılmasında etkinliği yoktur.

IL-2'nin etkileri; 1-IL-2'nin diğer hücelere etkisi, IL-2 iri granüllü lenfositlere etki ederek, bu hücrelerin proliferasyonunu, lenfokin salınımını ve fonksiyonlarını artırır. IL-2 yüksek konsantrasyonlarda, B-lenfositlerin antikor yapımını ve proliferasyonunu artırır. 2- T-hücre etkisi, IL-2'nin proliferasyonunu sağlar. IL-2 istirahat halinde bulunan T-hücresine etki etmez.

Monosit ve makrofajlarda normalde düşük affiniteli P 55 Tac antijenleri bulunur. Dolayısıyla IL-2'ye duyarsızdır, ancak monosit ve makrofajların lipopolisakkarit veya INF -  $\gamma$  ile muamelesinden sonra, bu hücrelerde yüksek affiniteli reseptörler meydana gelir. Bu hücrelerin IL-2 ile etkileşiminden sonra tümorasidal aktivitede artma olduğu gibi, GM –CSF ve G–CSF genlerinde aktivasyon meydana gelir.<sup>(122,124)</sup>

### **İnterlökin-3 (IL-3)**

IL-3, T-lenfositleri tarafından salınan molekül ağırlığı 14-28 kD olan bir hematopoetik gelişme faktörüdür. Bu proteinler granülosit, mast hücreleri, eozinofil ve makrofajların farklılaşması ve gelişmesini sağlamaktadır.<sup>(122)</sup>

### **İnterlökin-4 (IL-4)**

T- helper lenfositleri, NK ve mast hücreleri tarafından salgılanan ve 20 kD molekül ağırlığında olan IL-4, B -lenfositleri gelişim faktörüdür.<sup>(123)</sup>

T- hücresine bağımlı antijenle uyarılmış B -hücrelerinin büyümesini sağlar. IL-2 ile sinerjist etki gösterir. B- hücrelerinin yüzeyinde Clas –II doku grubu antijenlerinin ve IgE molekülünün Fc reseptörünün ekspresyonunu sağlar. IgE ve IgG-1 sınıfı Ig'nin yapımını stimüle eder. Bu nedenle atopik allerjinin etyolojisinde önemli rol oynayabilir. T-hücreleri için mitojeniktir. Mast hücrelerinin büyümesini sağlar. IL-4 makrofajları stimüle eder. Bu hücrelerin yüzeylerinde MHC clas-II doku grubu antijenlerinin ekspresyonunu sağlar. IL-4 koloni sitümüle edici faktörlerle birlikte hematopoezi sitümüle eder ve myeloid hücrelerinin gelişmesini sağlar.<sup>(122)</sup>

### **İnterlökin -5 (IL-5)**

T<sub>H1</sub> lenfositleri tarafından yapılan ve 18 kD molekül ağırlığında olan IL-5 proteinlerinin reseptör ağırlığı ise 46,5 kD ağırlığındadır. B – hücresi büyüme faktörü –II (BCGF) olarak bilinir. B- hücresinin proliferasyonunda rol oynar. T- supressör ve eozinofilik hücrelerinin differansiasyonunda etkilidir. T-hücresi üzerinde de orta derecede mitotik aktivite gösterir. B-hücresinde IgA'nın yapımını artırır.<sup>(122,123)</sup>

IL-5'in fonksiyonları; B-hücresi proliferasyonu ve differasyonu için kositümülan olarak rol oynar, IL-2 reseptör ekspresyonunu artırır, B-lenfositlerin büyümesini ve eozinofilleri stimüle eder, timositler için komitojen olarak rol oynar.<sup>(122,123)</sup>



## 2.4. İnterlökin-6 (IL-6)

IL-6, IL-1 ve TNF'ye cevap olarak mononükleer fagositler, vasküler endotel hücreler, fibroblastlar ve diğer hücreler tarafından üretilen yaklaşık 26 kD ağırlığında bir sitokindir. Bu üretilme paterninde TNF'nin tetikleyici etkisi daha güçlüdür. IL-1'e göre daha az miktarlardaki TNF artışı sentezi tetikleyebilir. Bunun yanı sıra bazı aktif T- hücreleri tarafından da yapılabilir. IL-6, gram negatif bakteriyel enfeksiyonu veya TNF infüzyonunu takiben dolaşımda tesbit edilebilmektedir, bu durumun Lipopoliskkarit (LPS)'nin kendinden çok IL-1 veya TNF'ye karşı bir cevap olduğu aşıkardır. IL-6, LPS veya TNF'ye karşı cevapta görülen vasküler tromboz veya doku injürisine neden olmaz. IL-6'nın fonksiyonel formu muhtemelen bir homodimerdir.<sup>(142)</sup>

IL-6, immunregülatuar, trofik ve proenflamatuar özellikler taşıyan bir sitokindir. BOS'da IL-6'nın SSS'i tutulumlu vaskülitlerde önemli olduğu kanıtlanmıştır. IL-6 aktivitesi ile SSS'i hastalık aktivitesi paralellik göstermektedir.<sup>(56)</sup>

IL-6'nın aktivitesi IL-1 ve TNF aktivitesine benzer. Üstelik IL-1 ve TNF kuvvetli bir IL-6 salgılatıcısıdır. Bu nedenle IL-1 ve TNF için belirtilen bir çok etkinlikler , esasında IL-6 'nın salınımı sonucu oluşabilir.<sup>(122)</sup>

Daha önce INF- $\beta$ -2 olarak isimlendirilen IL-6, az miktarda da olsa antiviral etkilidir. Molekül ağırlığı 22 -30 kD olan bu moleküller T ve B lenfositler, monositler, entodel hücreleri, fibroblastlar tarafından yapılmaktadır. IL-6 endojen projendir. TNF, IL-1, trombosit gelişme faktörü, antijenler ve bakteriyel endotoksinleri etkilemektedir. Hepatositleri sitümüle eden faktör (HSF) olarak da bilinen IL-6, C- Reaktif Protein (CRP), Fibrinojen, C<sub>3</sub> gibi akut faz proteinlerinin sentezlenmesine neden olmaktadır.<sup>(123)</sup>

IL-6'nın, artmış fibrinojen sentezini içeren akut faz cevabının bir anahtar düzenleyicisi olduğu ve akut stroklu hastalarda plazma IL-6 seviyesinin yükseldiği tespit edilmiştir.<sup>(143)</sup>

İskemik strokun akut fazında IL-6'nın periferik kanda hızlı yükselişi tespit edilmiştir. Bu durumun beyin hasarının erken fazında mononükleer fagositlerin aktivasyonunu gösterdiği düşünülmüştür. Strok hastalarında plazmada IL-6, enfarkt volümü, vücut ısısı, glukoz ve fibrinojenle korele bulunmuştur.<sup>(56)</sup>

IL-6'nın reseptörü, 60 kD'lik bir taşıyıcı protein ve 130 kD ağırlığında sinyal-iletici subüniteden meydana gelir. Binding protein, hem Ig domain hemde triptofan-serine-X-triptofan-serine içerir (WSXWS). Reseptörlerin motif karakteriyle sitokinleri paylaşan dört  $\alpha$  –helikal katlanma modeli birbirlerini etkiler. Subünit sinyal iletme aynı zamanda hem Ig domain hemde WSXWS motif içerir, fakat IL-6 için spesifik değildir ve diğer polipeptidlerle dahi birbirlerini etkileyebilirler. Spesifik bağlayıcı protein ve sitokinlerin interaksyonuyla 130 kD'lik subunitenin kümelenmesi tetikleyici sinyali düşündürür. Ayrıca aktif duruma gelmiş IL-6 reseptörleri 130 kD'lik subünite üzerinden oluşmuş sinyali algılayabilir ve IL-6'yı bağlayabilir.

IL-6'nın en iyi aydınlatılmış iki etkisi hepatositler ve B-hücreleri üzerinedir:

1- IL-6, hepatositlerde akut faz cevabına katkıda bulunan fibrinojen gibi birçok plazma proteinin sentezini indükler.

2- IL-6, B-hücre farklılaşmasının devamında geçmişteki B-hücrelerinin aktivasyonu için bir growth faktörü gibi görev yapar. Benzer şekilde gerçekte otokrin growth faktör olarak sekrete edilen IL-6 bir çok malign plazma hücreleri (plazmasitom ve myelomalar) ve plazmasitom hücrelerinin büyümesini sağlayan bir growth faktör olarak davranır. Bundan başka örneğin hibridomalar gibi monoklonal antikorların üretimine neden olan, plazmasitom hücreleriyle normal B-hücrelerinin kaynaşmasıyla ortaya çıkan somatik hücre hibritlerinin büyümesine de katkıda bulunur. IL-6 geninin over –expresyonu ile mevcut transjenik sıçanlarda plazma hücrelerinin masif poliklonal proliferasyonu gelişmektedir. Net olarak ortaya konmuş bu etkilere ek olarak, invitro deneyler IL-6'nın, timositler ve T-hücrelerinin kostimülatörü olarak görev yapabildiğini düşündürmektedir. Ayrıca IL-6 erken kemik iliği hematopoetik kök hücrelerinin gelişmesi için diğer sitokinlerle birlikte bir kofaktör olarak davranır.

Neticede IL-6'ya atfedilen ilk aktivitelerden biri olan interferon olarak görev yapması bugün için IL-6'nın recombinant preparatları kullanılarak teyid edilememiştir, bu nedenle bu sitokinin alternatif bir ismi olarak kullanılan IFN- $\beta$ -2 terkedilmiştir.<sup>(142)</sup>

### **İnterlökin-7 (IL-7)**

Kemik iliğinde stromal hücreler tarafından yapılır. Pre B-hücrelerini sitümüle ederek gelişmesine yardımcı olur. Erken timositler için de bir kositümülandır. Bu nedenle lenfopoetin (lenfosit gelişme faktörü, LGF) olarak da bilinir. Hematopoetik dokuyu sitümüle etme yeteneğindedir. IL-7 25 kD ağırlığındadır.<sup>(122,123)</sup>

### **İnterlökin-8 (IL-8)**

IL-8 molekülleri makrofajlar tarafından salgılanan proteinlerdir. Lenfosit ve nötrofil infiltrasyonunda ve kemotaksisinde etkindir. IL-8'in molekül ağırlığı 8,8 kD 'dir.<sup>(122,123)</sup>

### **İnterlökin-9 (IL-9)**

IL-9 molekülleri, T-lenfositleri ve mast hücreleri tarafından salgılanan proteinlerdir. T-lenfositlerinin proliferasyonunu sağlayan bu lenfokinler, timositler ile mast hücrelerini etkilemektedir.<sup>(123,124)</sup>

### **İnterlökin-10 (IL-10)**

IL-10, T-lenfositleri ve mast hücreleri tarafından salgılanmaktadır. Değişik hücrelere etki ederek sitokin sentezini inhibe etmekte ve mast hücre proliferasyonunu sağlamaktadır.<sup>(123)</sup>

### **İnterferonlar (IFN)**

İlk defa 1957 yılında virüsle enfekte hücrelerden birtakım solubl maddeler salgılandığı ve bu maddelerin diğer hücreleri virüs enfeksiyonlarından koruduğu, başka bir deyişle virüse maruz kalmış hücrelerden salgılanan bu maddelerle muamele edilmiş diğer hücrelerin virüs replikasyonuna "interferans" gösterdiği saptanmıştır, bu maddelere interferon denmiştir. İnterferon, bir virüs yapım önleyicisi olan ve antikorlarla nötralize edilmeyen proteinlerdir. İnterferon yapımı, hücrenin yabancı nükleik asit alışverişine karşı, reaksiyon olayıdır.

İnterferonlar başlıca 2 gruba ayrılabilir;

a-Tip-I İnterferonlar (IFN- $\alpha$  ve IFN- $\beta$ ): IFN-  $\alpha$ , lökositler tarafından salgılanır, 18-20 kD molekül ağırlığındadır. IFN-  $\beta$ , fibroblastlardan salgılanır, 23 kD molekül ağırlığındadır.

b-Tip-II İnterferonlar (İnterferon-  $\gamma$  veya İmmün interferon ): T-lenfositleri ve iri granüllü lenfositler tarafından salgılanır, 20-25 kD molekül ağırlığındadır ve pH: 2'de inaktive olurlar.

Tip-I interferonlar, virüslerin hücreye girmesini önleyen, fagositozun düzenlenmesinde rol oynayan, antijene özgül olmayan lenfokinlerdir.

Tip-II interferonlar, immün interferon olup, makrofajları, NK hücrelerini, Tc ve B-lenfositleri aktive eden immünmodülatörlerdir. NK hücreleri de interferon yapabilmektedir. İnterferonlar tümör hücrelerinin proliferasyonunu inhibe ederek anti-neoplastik ve makrofajları inhibe ederek immünosupressif etki gösterebilmektedir. İnterferonların, makrofajları aktive eden faktör (MAF), monosit göçünü önleyen faktör (MIF) olarak etkinlikleri vardır.

İnterferonların etkileri; İnterferonlar çeşitli virüslerin, anti-viral bir etki meydana getirerek çoğalmasını önler, hücrelere etki ederek anti-proliferatif bir etki gösterir, hücre diferansiyasyonunu doza bağımlı olarak azaltır veya artırır, çeşitli hücrelere karşı immunomodulator etki gösterir.<sup>(122,123)</sup>

### **Tümör Nekrozis Faktör (TNF)**

Tümörlerde hemorajik nekroz yaptığı için bu ad verilmiştir. İlk olarak serumda bazı tümörlerin üzerinde nekrotik etki gösteren ve kaşektin diye adlandırılan TNF  $-\alpha$  bulunmuştur.<sup>(128,144)</sup>

İki tip TNF reseptörü vardır. Bu reseptörler farklı şekilde etki gösterir. Tip-I reseptör sitotoksik aktiviteyi ve fibroblast proliferasyonunu artırır. Tip-II reseptör T-hücre proliferasyonuna neden olur. IL-2 her iki TNF reseptör ekspresyonunu da artırır, oysa IF-  $\gamma$  selektif olarak tip-II 'yi uyarır. TNF  $-\alpha$  vasküler hücrelerde fosfolipaz A, PAF ve serbest radikal oluşumunu artırır. Serbest radikaller permeabiliteyi artırarak ödeme neden olur.<sup>(125)</sup>

TNF'nin biyolojik fonksiyonları konsantrasyonuna bağlıdır. Düşük konsantrasyonlarda etkisi lokaldir. Lökositler ve endotel hücreleri üzerine otokrin ve parakrin etki yapar. Bu etkiler mikroorganizmalara verilecek enflamatuar yanıt açısından önemlidir. Bu etkiler; 1- TNF damar endotelinde bazı adezyon moleküllerinin (ICAM -1, VCAM -1, ELAM -1 ) ortaya çıkmasına yol açar. 2- TNF başlıca nötrofiller daha az eozinofiller ve mononükleer fagositler olmak

üzere lökositlerin mikroorganizmaları öldürmesini aktive ederler. 3-Mononükleer fagositler ve diğer bazı hücrelerin enflamatuar yanıtta önemli rolleri olan IL-1, IL-6, TNF'nin kendisi ve kemokin gibi sitokinleri üretmesini uyarır. 4-Clas 1 MHC molekül ekspresyonunu arttırarak sitotoksik lenfositlerin virüsle enfekte olmuş hücreleri ortadan kaldırmasını güçlendirir.<sup>(125,128,133,145)</sup>

TNF-  $\alpha$  aktivitesi SVH'da yüksek olarak gösterilmiştir. Strok risk faktörleri taşıyan hayvanların, sitümulus sonrası protrombotik, proenflamatuar, kemotaktik mediatörleri kontrollerden daha fazla salgıladığı tespit edilmiştir.<sup>(56)</sup>



### 3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Kliniğinde yatırılarak takip edilen 51 hasta üzerinde yapıldı.

Nöroloji kliniğine gönüllü olarak gelen, hiçbir şikayeti olmayan, 40 kişi kontrol grubu olarak alındı.

Nörolojik semptomları 24 saatten uzun süren, sistemik hastalığı olan ve malignitesi olan hastalar çalışma kapsamına alınmadı .

Tüm hastalar ve kontrol grupları ; Anamnez, klinik muayene, BBT, EKG, hemogram, TELE gibi radyolojik ve biyokimyasal incelemeler ile değerlendirildi. Hastalarda enfarktın yerleşimi BBT çekilerek saptandı .

Hastaların hastaneye kabuldeki ilk nörolojik muayeneleri yapıldı. Hayatta kalan tüm hastalar, 2 hafta sonra tekrar nörolojik muayeneden geçirildi ve Glasgow Outcome Skalasına (GOS) göre değerlendirilerek 2 gruba ayrıldı . GOS<sub>s</sub>'u 1-3 olan hastalar grup 1'i, GOS<sub>s</sub>'u 4-5 olanlar ise grup 2'yi oluşturdu .Tablo 1'de Glasgow Outcome Skalası gösterilmiştir. <sup>(146,147)</sup>

Kan numuneleri hasta grubundan nörolojik semptomların başlangıcından sonra en geç 24 saat içerisinde alındı . Kan numuneleri biyokimya tüplerine konularak 3000 rpm 'de 10 dakika santrifüj edildi . Elde edilen serumlar çalışmanın yapılacağı güne kadar -80 C'de derin dondurucuda bekletildi .

Serum IL-2 (Cat no:KAC 1241,USA) ve IL-6 (Cat no:KAC 1261,USA) tayinleri hazır ticari kit kullanılarak ELISA yöntemiyle belirlendi .

Sonuçlar, bilgisayarlı istatistik programı SPSS Windows kullanılarak student -t testine göre değerlendirildi. P<0,05 anlamlı olarak kabul edildi. Grafik Mikrosoft Exel programında çizildi. Korelasyon testleri için pearson korelasyon testi kullanıldı.

Tablo1. Glasgow Outcome Skalası (Warlow CP 1996) <sup>(147)</sup>

Grade	Tanım	Açıklama
1	İyileşme	Minimal nörolojik defisit
2	Hafif derecede sakatlanma	Nörolojik ve/veya entellektüel defisit
3	Orta derecede sakatlanma	Bilinç açık ,günlük aktivitelerde bağımlı
4	Şiddetli derecede sakatlanma	-
5	Exitus	-

#### 4. BULGULAR

Akut cerebral iskemi tanısıyla çalışmaya alınan 51 hastanın 27'si kadın (yaş ortalaması  $62,5 \pm 10,1$ ), 24'ü erkek (yaş ortalaması  $63,2 \pm 9,2$ ) idi. Akut cerebral iskemili hastaların ortalama serum IL-6 seviyesi ( $116,16 \pm 101,24$  pg/ml) kontrol grubuna göre ( $14,41 \pm 8,79$  pg/ml) anlamlı olarak yüksekti ( $p < 0,0001$ ). Ortalama serum IL-2 seviyesi ( $0,9432 \pm 0,6811$  u/ml) kontrol grubuna göre ( $0,7728 \pm 0,4012$  u/ml) anlamlı değildi ( $p > 0,05$ ). Hastalara ait klinik ve demografik özellikler Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Hastalara ait klinik ve demografik özellikler

No	Adı Soy- adı	Yaş	Cins- iyet	Başlangıçtaki Nörolojik Defisit	Klinik Sonuç	GOSs	Lezyon- un yeri	Risk faktörleri
1	BN	64	K	Şuur açık, Sol hemiparezi	İyi	1	A.S.M	AF,HT
2	FE	65	K	Şuur açık, Sağ hemiparezi, afazi	İyi	1	A.S.M	HT
3	HT	62	E	Suur açık, sol hemipleji	İyi	1	A.S.A	HT
4	YK	43	E	Şuur stupor, sağ hemipleji	Orta sakat	3	A.S.M	HT,DM
5	TÖ	56	K	Şuur açık, sol hemiparezi	Hafif sakat	2	A.S.A	HT
6	MA	65	E	Şuur koma, sağ hemipleji, afazi	Exitus	5	A.S.M	HT
7	ND	60	K	Şuur açık, sağ hemiparezi, ha	Hafif sakat	2	A.S.P	HT
8	HÖ	57	K	Şuur stupor, sol hemipleji	Şiddetli sakat	4	A.S.M	HT
9	IŞ	60	E	Şuur açık, sağ hemipleji, afazi	Orta sakat	3	A.S.A	HT,DM, AF
10	CS	70	K	Şuur açık, sol hemiparezi, ha	Hafif sakat	2	A.S.P	HT,AF
11	MP	58	E	Şuur stupor, sağ hemiparezi, duysal afazi	Şiddetli sakat	4	A.S.M	HT



12	BG	65	K	Şuur açık, sol hemipleji	Orta sakat	3	A.S.M	HT
13	FM	60	E	Şuur koma, sol hemipleji	Exitus	5	A.S.M	AF
14	RA	67	K	Şuur stupor, sağ hemipleji, ha	Şiddetli sakat	4	A.S.P	KH, HT
15	HO	85	K	Şuur açık, sağ hemiparezi, motor afazi	Orta sakat	3	A.S.A	HT ,AF
16	NO	74	K	Şuur açık, sol hemipleji	Hafif sakat	2	A.S.M	HT ,AF
17	RA	60	E	Şuur açık, sol hemiparezi	Orta sakat	3	A.S.M	HT ,AF
18	SA	65	E	Şuur stupor, sağ hemipleji, global afazi	Şiddetli sakat	4	A.S.M	HT
19	AÇ	60	K	Şuur açık, sağ hemiparezi, ha	Hafif sakat	2	A.S.P	HT
20	AD	74	E	Şuur koma, sağ hemipleji	Exitus	5	A.S.M	HT
21	RA	65	E	Şuur stupor, sol hemipleji	Şiddetli sakat	4	A.S.M	HT
22	CA	70	K	Şuur açık, sağ hemiparezi, motor afazi	Hafif sakat	2	A.S.P	HT,KH
23	KU	60	E	Şuur açık, sol hemiparezi	Orta sakat	3	A.S.M	HT
24	AC	62	E	Şuur açık, sağ hemiparezi, motor afazi	Hafif sakat	2	A.S.M	HT
25	MA	65	K	Şuur stupor, sağ hemipleji, global afazi	Exitus	5	A.S.M	HT ,AF
26	MK	62	E	Şuur koma, sol hemipleji	Exitus	5	A.S.M	KH
27	BT	75	K	Şuur açık, sağ hemipleji, duyuşal afazi	Şiddetli sakat	4	A.S.M	HT
28	AY	70	K	Şuur açık, sol hemiparezi ,ha	Orta sakat	3	A.S.P	HT
29	HU	67	K	Şuur stupor, sol hemipleji	Şiddetli sakat	4	A.S.M	HT ,AF
30	MK	58	K	Şuur koma, sağ hemipleji	Exitus	5	A.S.M	HT

31	CZ	56	E	Şuur açık, sağ hemiparezi, ha	Orta sakat	3	A.S.P	HT
32	RC	60	E	Şuur açık, sol hemiparezi	Hafif sakat	2	A.S.A	HT ,KH
33	İÖ	65	E	Şuur stupor, sol hemipleji	Şiddetli sakat	4	A.S.M	HT
34	AB	68	K	Şuur açık, sağ hemiparezi, duyusal afazi	Orta sakat	3	A.S.M	KH
35	AY	60	E	Şuur koma, sol hemipleji	Exitus	5	A.S.M	HT
36	VS	70	E	Şuur açık, sağ hemiparezi, duyusal afazi	İyi	1	A.S.A	HT
37	NC	78	E	Şuur açık, sol hemiparezi	İyi	1	A.S.M	HT
38	NK	66	E	Şuur açık, sağ hemiparezi, ha	Orta sakat	3	A.S.P	AF
39	SF	75	K	Şuur stupor, sağ hemipleji, motor afazi	Şiddetli sakat	4	A.S.M	AF
40	ZK	65	E	Şuur açık, sol hemiparezi	İyi	1	A.S.M	HT
41	ME	60	K	Şuur açık, sağ hemipleji	Orta sakat	3	A.S.M	HT
42	ŞD	66	K	Şuur koma, sol hemipleji	Exitus	5	A.S.M	HT
43	HA	64	K	Şuur açık, sol hemiparezi, ha	İyi	1	A.S.P	HT
44	NH	70	E	Şuur stupor, sağ hemipleji	Şiddetli sakat	4	A.S.M	HT ,DM
45	ES	35	K	Şuur açık, sağ hemiparezi, motor afazi	İyi	1	A.S.A	KH
46	EY	40	K	Şuur açık, sol hemiparezi	Hafif sakat	2	A.S.M	HT ,AF
47	RS	50	K	Şuur stupor, sol hemipleji	Orta sakat	3	A.S.M	AF
48	DK	60	K	Şuur açık, sağ hemiparezi	İyi	1	A.S.M	HT

49	EA	70	E	Şuur açık, sağ hemiparezi, global afazi	İyi	1	A.S.M	HT
50	ŞK	60	K	Şuur açık, sol hemiparezi	Orta sakat	3	A.S.A	HT
51	İK	65	E	Şuur açık, sağ hemiparezi	İyi	1	A.S.M	HT ,DM

K:kadın , E:erkek, HT:hipertansiyon, AF:atriyal fibrillasyon, KH:kalp hastalığı, DM:diabetes mellitus, ha:hemianopsi  
 ASM:arteria cerebri media, ASA:arteria cerebri anterior, ASP:arteria cerebri posterior .

Tablo 3. Akut Cerebral İskemili 51 Hastanın Ortalama serum IL-2 ve IL-6 Seviyelerinin, Kontroller İle Karşılaştırılması.

	Kontrol (X±SD )	Hasta (X±SD)	P
Serum IL-2(u/ml)	0,77±0,40	0,94±0,68	>0,05
Serum IL-6(pg/ml)	14,4±8,8	116,2±101,2	<0,0001

P<0,05'in altı anlamlı kabul edildi. İstatistik yönteminde pearson korelasyon testi kullanıldı.

Tablo 4. Akut Cerebral İskemili 51 Hastanın Serum IL-6 ve IL-2 Seviyelerinin, BBT'de Geniş Hacimli Enfarkt, BBT'de Kortikal Yerleşimli Enfarkt ve Lökosit Sayısı değerleri.

	BBT'de geniş enfarkt	BBT'de kortikal yerleşimli enfarkt
Serum IL-6 (pg/ml)	158,55±15,4	128,25±85
Serum IL-2 (u/ml)	0,95±0,12	0,91±0,15
Lökosit sayısı /mm <sup>3</sup>	1,3±2,0	1,4±1,3

BBT'de geniş enfarkt > 4cm üzeri kabul edildi. BBT'de kortikal yerleşimli enfaktlar tabloya dahil edildi.

Tablo 5. Akut Cerebral İskemili 51 Hastanın Serum IL-6 ve IL-2 Seviyelerinin, BBT'de Küçük Hacimli Enfarkt, BBT'de Subkortikal Yerleşimli Enfarkt ve Lökosit Sayısı Değerleri.

	BBT'de küçük hacimli enfarkt	BBT'de subkortikal yerleşimli enfarkt
Serum IL-6 (pg/ml)	110, ±520	105,8±40
Serum IL-2 (u/ml)	0,93±14	0,92±21
Lökosit sayısı /mm <sup>3</sup>	1,1±1,0	1,1±1,5

BBT'de <1,5 cm küçük enfarkt kabul edildi. BBT'de subkortikal yerleşimli enfarktlar tabloya dahil edildi.

Tablo 6. Akut Cerebral İskemili 51 Hastanın Serum IL-2 ve IL-6 Seviyeleri ve GOSs Değerleri.

	Grup 1	Grup 2
Serum IL-2(u/ml)	0,93±0,50	
Serum IL-6 (pg/ml)	94±45,5	
Serum IL-2 (u/ml)		0,94±22
Serum IL-6 (pg/ml)		135±88

GOSs'u 1-3 olan hastalar Grup 1, GOSs'u 4-5 olan hastalar Grup 2'ye dahil edildi.

Tablo 7. Akut Cerebral İskemili 51 Hastanın Serum IL-2 ve IL-6 Seviyelerinin A.C.A, A.C.M ve A.C.P'a Bağlı Enfarktlardaki Değerleri.

	Serum IL-2 (u/ml)	Serum IL-6 (pg/ml)
A.C.A	0,92±0,20	
A.C.A		112±90
A.C.M	0,95±92	
A.C.M		155±52
A.C.P	0,94±62	
A.C.P		110±78

A.C.A: arteria cerebri anterior, A.C.M: arteria cerebri media, A.C.P: arteria cerebri posterior.

Serum IL-2 ve IL-6 seviyeleri arasında anlamsız bir korelasyon bulundu ( $P>0,05$  ve  $r=0,009$ ). Serum IL-2 seviyesi ile BBT'deki enfarkt hacmi arasındaki korelasyonda anlamsızdı ( $P>0,05$  ve  $r=0,164$ ). Aynı şekilde serum IL-2 seviyesi ile lökosit sayısı arasında da anlamsız bir korelasyon bulundu ( $P>0,05$  ve  $r=0,239$ ). Serum IL-6 seviyesi ile BBT'de enfarkt yerleşimi arasında anlamlı bir korelasyon bulundu ( $P<0,01$  ve  $r=0,556$ ). BBT'de enfarkt hacmi ile lökosit sayısı arasında anlamlı bir korelasyon bulundu ( $P<0,0001$  ve  $r=0,556$ ). Aynı şekilde serum IL-6 seviyesi ile BBT'de enfarkt hacmi arasında anlamlı bir korelasyon bulundu ( $P<0,001$  ve  $r=0,498$ ). BBT'de geniş enfarkt  $>4\text{cm}$  üzeri kabul edildi. BBT'de kortikal yerleşimli enfarktlar tabloya dahil edildi.

Serum IL-2 seviyesi ile BBT'de kortikal yerleşimli enfarkt arasında istatistiksel olarak anlamsız bir ilişki vardı. Lökosit sayısı ile BBT'de kortikal yerleşimli enfarkt arasında anlamlı bir korelasyon vardı. Lökosit sayısı ile BBT'de geniş hacimli enfarkt arasındaki korelasyon da anlamlıydı. Serum IL-2 seviyesi ile BBT'de geniş hacimli enfarkt arasında anlamsız bir korelasyon vardı. Serum IL-6 seviyesi ile BBT'de geniş hacimli enfarkt arasındaki korelasyon anlamlıydı. Serum IL-6 seviyesi ile BBT'de kortikal yerleşimli enfarkt arasındaki korelasyon da anlamlıydı.

Akut Cerebral İskemili Hastalar GOS Değerlerine göre 2 Gruba ayrıldı. GOS<sub>s</sub>'u 1-3 Olanlar grup 1 ve GOS<sub>s</sub>'u 4-5 Olanlar grup 2'ye dahil edildi. Serum IL-2 seviyesi ile grup 1 arasında anlamsız bir ilişki tespit edildi. Serum IL-6 seviyesi ile grup 1 arasında da anlamsız bir ilişki vardı. Serum IL-2 seviyesi ile grup 2 arasında anlamsız ilişki tespit edildi. Serum IL-6 seviyesi ile grup 2 arasında anlamlı bir ilişki vardı.

Grup 1'deki hastaların 1 haftalık gözlem süresinde hafif nörolojik defisiti ve hafif derecede sakatlığı vardı. Bu gruptaki hastaların prognozunun iyi olduğu gözlemlendi. Grup 2'yi oluşturan hastaların ise 1 haftalık gözlem süresinde, ağır nörolojik defisiti vardı ve şuur düzeylerinde gerileme oldu. Bu gruptaki hastalarda şiddetli sakatlık gözlemlendi. Hastaların %30'u exitus oldu. Bu gruptaki hastaların prognozunun kötü olduğu gözlemlendi.

BBT'de küçük enfarkt < 1,5cm kabul edildi. BBT'de subkortikal yerleşimli enfarktlar tabloya dahil edildi. Serum IL-6 seviyesi ile BBT'de küçük hacimli enfarkt arasında anlamsız bir korelasyon bulundu. Serum IL-6 seviyesi ile BBT'de subkortikal yerleşimli enfarkt arasında istatistiksel olarak anlamsız bir ilişki vardı. Serum IL-2 seviyesi ile BBT'de küçük hacimli enfarkt arasında anlamsız bir korelasyon bulundu. Serum IL-2 seviyesi ile BBT'de subkortikal yerleşimli enfarkt arasındaki ilişkide istatistiksel olarak anlamsızdı. Lökosit sayısı ile BBT'de subkortikal yerleşimli enfarkt arasında anlamsız bir korelasyon bulundu. Lökosit sayısı ile BBT'de küçük hacimli enfarktlar arasında da istatistiksel olarak anlamsız bir ilişki vardı.

Serum IL-2 seviyesi ile A.C.A oklüzyonu sonucu gelişen enfarkt arasında anlamsız bir korelasyon bulundu. Serum IL-6 seviyesi ile A.C.A oklüzyonu sonucu gelişen enfarkt arasında da anlamsız bir korelasyon vardı. Serum IL-2 seviyesi ile A.C.M oklüzyonu sonucu gelişen enfarkt arasında anlamsız bir korelasyon bulundu. Serum IL-6 seviyesi ile A.C.M oklüzyonu sonucu gelişen enfarkt arasında anlamlı bir korelasyon vardı. Serum IL-2 seviyesi ile A.C.P oklüzyonuna bağlı gelişen enfarkt arasında anlamsız bir korelasyon bulundu. Serum IL-6 seviyesi ile A.C.P oklüzyonuna bağlı gelişen enfarkt arasında da anlamsız bir korelasyon vardı.

A.C.M oklüzyonuna bağlı kortikal yerleşimli ve geniş hacimli enfarktlar oluşmaktadır ve bunlara bağlı olarak serum IL-6 seviyesi yükselmektedir.

## 5. TARTIŞMA

Beyin, vücut ağırlığının %2'ni oluşturmaktadır ve metabolik olarak en aktif organlardan biridir. Erişkinlerde kardiak outputun normalde % 15-17'i kadarı beyne gider. Beyin total olarak dakikada 750-800 ml kan kullanıp 46 ml O<sub>2</sub> tüketimi yapmaktadır. Beyinde kan akımının bir bölgede yetersiz kalması durumunda, yetersizliğin derecesi ve süresine bağlı olarak dokuda reversibl veya irrevesibl iskemik değişiklikler oluşur.<sup>(148)</sup>

Son yıllarda yapılan deneysel çalışmalar iskemik strokta zedelene beyin dokusunda saatler içinde enflamatuar reaksiyonun başladığını ve bu durumun sonraki günlerde de devam etmekte olduğunu göstermiştir. Enflamasyonun strok kliniğini ve enfarkt hacmini olumsuz yönde etkilediği de gösterilmiştir.<sup>(149)</sup>

Kochaneck ve Hallenbeck<sup>(150)</sup> yaptıkları çalışmalarda, inflamatuar-immunolojik reaksiyonların cerebral iskeminin patogeneğinde rol oynadıklarını göstermişlerdir.

İskemik dokunun lökositler tarafından infiltrasyonu ile mikroglia ve astrositlerden enflamatuar cevabın önemli bir göstergesi olan sitokinler açığa çıkar. Sitokinler; lökositler, endotel hücreleri ve trombositlerden adhezyon moleküllerinin (ICAM-1, ELAM-1, selectin ) salınımını artırır. Bundan sonraki evrede, endotele yapışan lökositler eritrosit akımını bloke ederek akım hızını yavaşlatırlar, aktive olan lökositlerden proenflamatuar sitokinler ve oksijen radikallerinin salınımı artar. Lökositlerde; lökotrienler, prostaglandinler ve trombosit aktive edici faktörlerin yapımının artması, iskemik doku harabiyetini daha da arttırarak nöron ölümüne neden olabilir.<sup>(149)</sup>

İskemiye takip eden en erken değişikliklerden biri mikroglia ve astrositler tarafından IL-2 ve TNF- $\alpha$  gibi proenflamatuar moleküllerin üretimidir.<sup>(12)</sup>

IL-6; IL-2 reseptör ekspresyonunu bazı T-hücreleri veya timositlerde indükler ve T-hücrelerinde IL-2 üretimi için ikincil bir haberci olarak fonksiyon görür.<sup>(151-153)</sup> T-hücre büyümesi üzerine IL-6'nın bazı etkileri

endojen üretilen IL-2 tarafından düzenlenir. Anti-IL-2 reseptör  $\alpha$ -zincir (Tac) antikoru genellikle IL-6 tarafından indüklenen T-hücre proliferasyonunu inhibe eder. IL-1 ve IL-6 sinerjistik olarak IL-2 üretimini ve T-hücrelerinde IL-2 reseptör  $\alpha$ -zincir ekspresyonunu indüklemektedir.<sup>(152-157)</sup>

Garcia ve ark.<sup>(158)</sup> rat deneklerini kullanarak yaptıkları hayvan çalışmasında, OSA'in sürekli oklüzyonunda, polimorf nüveli lökositler (PMNL)'nin kapiller lümende ilk olarak görülmesi 30.dak.'da, pik yapması ise 12. saatte olmaktadır, buna karşılık parankimde ilk olarak görülmesi 12. saatte, pik yapması ise 24. saatte meydana gelmektedir ve daha sonra PMNL sayısında azalma olmaktadır. Bizim çalışmamızda da, akut iskemik strok'lu hastalarda ilk 24 saat içinde lökosit sayısındaki yükselme istatistiksel olarak anlamlıydı. Lökosit sayısı ile BBT'de kortikal yerleşimli enfarkt arasında anlamlı korelasyon bulundu.

Son zamanlarda proenflamatuar sitokinlerin intrakranial üretimi; enfeksiyonlar, beynin mekanik veya hipoksik hasarları ve subaraknoid kanama sonrasında da kanıtlanmıştır.<sup>(159-163)</sup> Bu sitokinlerin Hirano tarafından yapılan bir araştırmada yalnızca monosit, endotelial hücreler ve T-lenfositleri tarafından üretilmediği, aynı zamanda mikroglia ve astrositler tarafından da üretildiği gösterilmiştir.<sup>(164-167)</sup> Proenflamatuar sitokinlerin; bir kez salgılandığında çevre dokularda sitotoksik reaksiyona aracılık etme, astrosit proliferasyonunu ve lenfosit aktivasyonunu indükleme yetenekleri vardır.<sup>(168-170)</sup> IL-1- $\beta$  ve IL-6'nın nöroprotektif ve nörotrofik etki uyguladıkları gösterilmiştir.<sup>(171-173)</sup>

Son zamanlarda deney hayvanlarının iskemik beyinlerinde çeşitli sitokinler, kemokinler ve adhezyon molekülleri açık bir şekilde gösterilmiştir.<sup>(174-184)</sup> Ayrıca bir kaç çalışmada iskemik stroklu hastaların vücut sıvılarında belirli sitokinlerin ve adhezyon moleküllerinin artmış seviyeleri gösterilmiştir.<sup>(143,185-188)</sup> Bu deneysel ve insan kaynaklı veriler, sitokin ve adhezyon moleküllerinin strok patogeneğinde önemli bir unsur olduğunu düşündürmektedir.<sup>(189)</sup> IL-6 akut faz reaktanlarının önemli bir regülatörüdür<sup>(164,190)</sup> ve akut iskemik stroklu hastalarda IL-6'nın serum seviyesinin CRP seviyesiyle korelasyon halinde olduğu ortaya



konulmuştur.<sup>(143)</sup> Astrositler, mikroglia ve nöronların belirli patolojik durumlarda IL-6 ve TGF- $\beta$  ürettikleri gösterilmiştir.<sup>(159,191-195)</sup> Proenflamatuar sitokinlerin (IL-1, TNF- $\alpha$  ve IL-6) beyin iskemisinin deneysel modellerinde OSA oklüzyonu sonrasındaki 1 saat içerisinde iskemik korteks bölgesinde artışı tespit edilmiştir.<sup>(196)</sup> Bizim çalışmamızda da serum IL-6 seviyesi ile OSA oklüzyonu sonucu gelişen enfarkt arasında anlamlı bir korelasyon vardı.

Ratlarda yapılan deneylerde OSA oklüzyonu sonrası IL-1 ve TNF- $\alpha$ 'nın intraventriküler enjeksiyonu; enfarkt volümünü ve beyin ödemi arttırmıştır. Buna karşılık IL-1 ve TNF- $\alpha$ 'ya karşı antikörlerin enjeksiyonu beyin hasarını azaltmıştır.<sup>(196,197)</sup> TGF- $\beta$ 'nın, proenflamatuar rol oynadığı gösterilmiş olmasına rağmen, bu sitokin patolojik durumlarda immunomodulatuar bir rol oynadığı da gösterilmiştir.<sup>(198-200)</sup> TGF- $\beta$  proenflamatuar bir sitokin olan TNF- $\alpha$ 'nın aksine önemli bir antagonistik etkiye sahiptir ve adezyon reseptörlerinin ekspresyonunu azaltarak nötrofillerin endotelial hücrelere yapışmasını azaltır.<sup>(201-204)</sup>

Son zamanlarda, T-Lenfosit cevabının strokun sonucunda etkilendiği kanıtlanmıştır.<sup>(205-207)</sup> Strok hastalarının serumundaki IL-6 varlığı, hastalığın erken safhasında artmış serum IL-6 seviyelerini kanıtlayan Fossbender ve ark.'nın<sup>(185)</sup> son bir çalışmasıyla uyumludur. IL-1- $\beta$ 'nin endotelial hücrelerde adhezyon moleküllerinin ekspresyonunu değiştirdiği kanıtlanmıştır.<sup>(208,209)</sup> Enflamatuar hücrelerin oluşumu, ödem oluşumunu ve toksik oksijen radikallerinin üretimi ile beyin hasarını şiddetlendirebilir. Bunun yanı sıra çevredeki kan damarlarında tromboz gelişimine eğilimi arttırabilir.<sup>(150,210)</sup> IL-1- $\beta$ , hem akut-faz proteinlerinin üretimini hızlandırmaktadır, hemde IL-6'nın sentezini tetikler.<sup>(208,211-213)</sup>

IL-1- $\beta$ 'nin erken intratekal üretiminin bir başka önemide iskeminin indüklediği nöronal hasarda nöroprotektif rolüdür.<sup>(171)</sup>

İmamura K. ve ark.<sup>(214,215)</sup> aktif multiple skleroz (MS)'li ve non-nörolojik hastalarda IL-2 ve IL-6 üretimini araştırmışlardır. MS'in akut fazında, bu sitokinlerin, kronik stabil MS ve non-nörolojik hastalara göre

çok fazla üretildiğini ve metilprednizolonun bu sitokinlerin üretimini inhibe ettiğini tespit etmişlerdir.

Kim H-M. ve ark.<sup>(216)</sup> yaptıkları çalışmada, cerebral enfarktli hastalarda serum IL-2 seviyelerini anlamlı olarak düşük, serum IL-4 ve IL-6 seviyelerini ise kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır. Cerebral enfarktli hastaların serumunda IL-2 seviyelerinin azalması regülatuvar bir mekanizma olabilir, çünkü T- helper 1 ve T- helper 2 hücreleri diğerlerini inhibe eden sitokinler üretmektedir.

Trotter JL ve ark.<sup>(217)</sup> yaptıkları çalışmada MS'li hastaların BOS ve serumlarında IL-2, IL-6 ve TNF- $\alpha$  düzeylerini araştırmışlar, bu sitokinlerden IL-2 ve TNF- $\alpha$  düzeylerini istatistiksel olarak yüksek ve birbiriyle korele olduğunu rapor etmişlerdir.

Beamer ve ark.<sup>(143)</sup> yaptıkları çalışmada, akut cerebral enfarktli hastalarda, enfeksiyon varlığına bakılmaksızın plazma IL-6 ve IL-1 reseptör antagonisti seviyelerinin yükseldiğini bildirmişlerdir.

Adachi K. ve ark.<sup>(218)</sup> serum IL-2 düzeyinin MS'in klinik seyri ile bağlantılı olup olmadığını belirlemek maksadıyla, relapsing-remitting (R-R) MS'li hastaların IL-2 düzeyini ölçmüşlerdir. R-R MS'li hastaların serumlarında özellikle nüks döneminde IL-2 düzeyini yüksek bulmuşlardır. Strok hastalarında plazma IL-6 düzeyi enfarkt volümü ve fibrinojenle korele bulunmuştur.<sup>(56)</sup>

Bizim çalışmamızda da, akut cerebral iskemili hastaların ortalama serum IL-6 seviyesi ( $116,16 \pm 101,24$  pg/ml), kontrol grubuna göre ( $14,41 \pm 8,79$  pg/ml) anlamlı olarak yüksekti ( $P < 0,0001$ ). Akut cerebral iskemili hastaların ortalama serum IL-2 seviyesi ( $0,9432 \pm 0,6811$  u/ml), kontrol grubuna göre ( $0,7728 \pm 0,4012$  u/ml) anlamlı değildi ( $P > 0,05$ ).

Daha önce yapılan çalışmalarda, laküner enfarktleri içeren subkortikal enfarktli hastalara göre kortikal enfarktli hastalarda daha yüksek IL-6 seviyelerinin olduğu gösterilmiştir.<sup>(143,219,220)</sup> Tarkowski ve ark.,<sup>(219)</sup> iskemiyeye cevapta gri ve beyaz cevher arasında (ör:nöronlara karşılık glial hücreler) farklı sitokin salınma paternleri olduğunu göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda da serum IL-6 seviyesi ile BBT'de

kortikal yerleşimli enfarkt arasında anlamlı bir korelasyon bulundu. Serum IL-6 seviyesi ile BBT'de subkortikal yerleşimli enfarkt arasındaki korelasyon anlamsızdı. Serum IL-2 seviyesi ile BBT'de kortikal yerleşimli enfarkt arasında anlamsız bir korelasyon bulundu. Bir kısım araştırmacılar ise, IL-6 cevabının büyüklüğünün strokun mekanizmasından çok enfarktın genişliğine daha sensitif olduğunu öne sürmüşlerdir.<sup>(143)</sup>

Beamer ve ark.<sup>(143)</sup> yaptıkları çalışmada, herhangi bir enfeksiyonu bulunmayan iskemik strok'lu hastalarda IL-6 ve CRP konsantrasyonlarının anlamlı bir şekilde yükseldiğini, BBT'de geniş enfarkt saptanan hastalarda IL-6 ve CRP düzeylerinin yükseldiğini, ancak laküner enfarktlı hastalarda akut faz protein düzeylerinin normal olduğunu bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da BBT'de geniş enfarktı olan hastalarda serum IL-6 seviyesi anlamlı olarak yüksek bulundu, BBT'de geniş enfarktı olan hastalarda serum IL-2 seviyesi ise değişmemiştir. Geniş enfarktlarda, enflamasyonun daha şiddetli olması ve cerebral ödemin gelişmesi, beyin hasarını arttırmaktadır. BBT'de geniş enfarktın olması hem hastaların kliniğini etkilemektedir hemde erken nörolojik kötüleşmeye neden olmaktadır.

BBT'de geniş enfarktın olması, serum IL-6 seviyesini yükseltmektedir ve dolayısıyla hastaların prognozunun kötü olabileceğini göstermektedir.

İskemik stroklu hastalarda iktustan sonra 30 gün içindeki mortalite oranı %15-33 olarak bildirilmiştir.<sup>(221)</sup> Bizim çalışmamızda da GOS<sub>S</sub>'u 4-5 olan hastalarda 2 hafta içinde %30 exitus gözlemlendi. Serum IL-6 seviyeleri ile grup 2 arasında anlamlı bir korelasyon bulundu. GOS<sub>S</sub>'u 4-5 olan hastaların BBT'de geniş enfarkt vardı ve bu gruptaki hastaların prognozunun kötü olduğu gözlemlendi.

İskemik strok'lu hastalarda serum IL-6 seviyesindeki yükselmeye bakılarak hastaların prognozu tahmin edilebilir.

Bizim çalışmamızda, akut cerebral iskemili hastalarda serum IL-6 seviyelerinin yükseldiği fakat serum IL-2 seviyelerinin değişmediği gözlemlenmiştir. BBT'de enfarkt hacmi ile orantılı olarak serum IL-6 seviyesinin arttığı fakat IL-2 seviyesinin değişmediği bulundu.

Sonuç olarak; akut cerebral iskeminin patogenezinde IL-6'nin önemli bir rol oynadığı, IL-2'nin ise anlamsız olduğu kanaatine varıldı. Akut cerebral iskemi ile sitokinlerin ilişkisinin anlaşılabilmesi için daha çok çalışmaya ve özellikle de moleküler seviyede yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.



## 6. SONUÇLAR

Bu çalışmada; Nöroloji kliniğinde akut cerebral iskemide tanısı konulan 51 hastadan nörolojik semptomların başlangıcından sonraki ilk 24 saat içinde kan alındı ve serum IL-2 ve IL-6 seviyeleri ölçüldü.

Serum IL-2 ve IL-6 seviyeleri ile hastaların kliniği, BBT'de enfarkt hacmi, BBT'de enfarkt yerleşimi, lökosit sayısı, GOS değeri ve prognoz arasındaki ilişki araştırıldı. Aşağıdaki sonuçlar belirlendi:

1) Akut cerebral iskemili hastaların ortalama serum IL-6 seviyesi ( $116,16 \pm 101,24$  pg/ml) kontrol grubuna göre ( $14,41 \pm 8,79$  pg/ml) anlamlı olarak yüksekti ( $p < 0,0001$ ).

2) Akut cerebral iskemili hastaların ortalama serum IL-2 seviyesi ( $0,9432 \pm 0,6811$  u/ml) kontrol grubuna göre ( $0,7728 \pm 0,4012$  u/ml) anlamlı değildi ( $p > 0,05$ ).

3) Serum IL-2 ile IL-6 seviyeleri arasında anlamsız bir korelasyon bulundu ( $p > 0,05$ ). Serum IL-2 seviyesi ile BBT'de enfarkt hacmi arasındaki korelasyon da anlamsızdı ( $p > 0,05$ ). Serum IL-2 seviyesi ile lökosit sayısı arasında da anlamsız korelasyon bulundu ( $p > 0,05$ ). Serum IL-6 seviyesi ile BBT'de enfarkt yerleşimi arasında anlamlı bir korelasyon bulundu ( $p < 0,01$ ). BBT'de enfarkt hacmi ile lökosit sayısı arasında anlamlı bir korelasyon bulundu ( $p < 0,0001$ ). Aynı şekilde serum IL-6 seviyesi ile BBT'de enfarkt hacmi arasında anlamlı bir korelasyon bulundu ( $p < 0,001$ ).

Serum IL-6 seviyesi ile BBT'de geniş hacimli enfarkt arasında anlamlı bir korelasyon vardı. Serum IL-6 seviyesi ile BBT'de kortikal yerleşimli enfarkt arasında da anlamlı bir korelasyon bulundu.

Serum IL-2 seviyesi ile BBT'de kortikal yerleşimli enfarkt arasında anlamsız bir korelasyon vardı. Serum IL-2 seviyesi ile BBT'de geniş hacimli enfarkt arasında da anlamsız bir korelasyon bulundu.

Lökosit sayısı ile BBT'de geniş hacimli enfarkt arasında anlamlı bir korelasyon bulundu. Lökosit sayısı ile BBT'de kortikal yerleşimli enfarkt arasında da anlamlı bir korelasyon vardı.

Serum IL-6 seviyesi ile BBT'de küçük hacimli enfarkt arasında anlamsız bir korelasyon bulundu. Serum IL-6 seviyesi ile BBT'de subkortikal yerleşimli enfarktlar arasında anlamsız bir korelasyon bulundu. Serum IL-2 seviyesi ile BBT'de küçük hacimli enfarkt arasında istatistiksel olarak anlamsız bir ilişki vardı. Serum IL-2 seviyesi ile BBT'de subkortikal yerleşimli enfarktlar arasında da anlamsız bir korelasyon vardı. Lökosit sayısı ile BBT'de küçük hacimli enfarkt arasında istatistiksel olarak anlamsız bir ilişki bulundu. Lökosit sayısı ile BBT'de subkortikal yerleşimli enfarkt arasındaki korelasyon da anlamsızdı.

Serum IL-2 seviyesi ile grup 1 arasında anlamsız bir korelasyon bulundu. Serum IL-2 seviyesi ile grup 2 arasında da anlamsız bir korelasyon vardı. Serum IL-6 seviyesi ile grup 1 arasındaki korelasyon anlamsızdı. Serum IL-6 seviyesi ile grup 2 arasında anlamlı bir korelasyon bulundu.

GOS<sub>S</sub>'u 1-3 olan hastalarda hafif nörolojik defisit kaldı, exitus olmadı ve prognozlarının iyi olduğu sonucuna varıldı. GOS<sub>S</sub>'u 4-5 olan hastalarda şiddetli derecede sakatlanma gözlemlendi, %30'u exitus oldu ve prognozlarının kötü olduğu sonucuna varıldı.

Serum IL-2 seviyesi ile A.C.A oklüzyonuna bağlı gelişen enfarkt arasında anlamsız bir korelasyon bulundu. Serum IL-2 seviyesi ile A.C.M oklüzyonuna bağlı enfarkt arasında istatistiksel olarak anlamsız bir ilişki vardı. Serum IL-2 seviyesi ile A.C.P oklüzyonuna bağlı gelişen enfarkt arasında da anlamsız bir korelasyon bulundu.

Serum IL-6 seviyesi ile A.C.A oklüzyonuna bağlı enfarkt arasında anlamsız bir korelasyon vardı. Serum IL-6 seviyesi ile A.C.P oklüzyonuna bağlı gelişen enfarkt arasında da anlamsız bir korelasyon vardı. Serum IL-6 seviyesi ile A.C.M oklüzyonuna bağlı gelişen enfarkt arasında anlamlı bir korelasyon bulundu.

## 7. KAYNAKLAR

1. Adams RD, Victor M (ed). Principles of Neurology. Singapore 4<sup>th</sup> ed. Mc Graw Hill—Book Company, 1989: 617-692.
2. Berkow R (Çeviri: Pelcus RM) . The Merc Manual Teşhis-Tedavi El Kitabı. İstanbul: Merk Yayıncılık . 1987: 748-1002.
3. Ertekin C. Nörolojide Fizyopatoloji ve Tedavi. İzmir: Taş Kitapçılık 1987:625-778.
4. Khaw KT, Barret-Connor E, Suarez L, Crigui MH . Predictors of stroke associated mortality in elderly . Stroke 1984; 15:244-248.
5. Kızıltan G. Serebrovasküler hastalıklar. (in): Zenbilci N. Sinir Sistemi Hastalıkları. İstanbul : 1994:325-358.
6. Sarıbaş O, Baysal A, Kuroğlu R. Beyin Damar Hastalıklarında Teşhis ve Tedavi. Gazi Üniversitesi Yayın No:23. Ankara : 1983:23-115.
7. Bonita R, Stward A, Beaglehole R. International trends in Stroke mortality. 1970-1985. Stroke 1992; 21: 989-992.
8. Sacco RL, Tatemichi TK, Brust JCM. Vascular diseases. In: Rowland LP (ed). Merritt's Textbook of Neurology . Newyork : A Waverly Company , 9<sup>th</sup> ed, 1995:227-255.
9. Kumral K, Kumral E. Santral Sinir Sisteminin Damarsal Hastalıkları. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayın No: 72. İzmir: 1993:1-179.
10. Karabudak R(ed). Serebrovasküler Hastalıklar. in: Gilroy J. Temel Nöroloji. 2002; 8:225-272.
11. Kumral K, Özdamar N. Nöroloji –Nöroşirurji. 2.Baskı, İzmir: Ege Üniv. Basım evi . 1992: 155-156.
12. Kishimoto TK, Rothlein R. Integrins, ICAM<sub>S</sub> and selections: role and regulation of adhesion molecules in neutrophil recruitment to inflammatory sites. Adv Pharmacol . 1994; 25: 117.
13. Rothlein R. Overview of leukocyte adhesion. Neurology 1997; 49(Suppl 4) :3.
14. Sherman DG. Advances in stroke management. Neurology 1997; 49(Suppl4) :1.

15. Clark WM. Cytokines and reperfusion injury. *Neurology* 1997; 49(Suppl 6): 10.
16. Mazzoni P, Rowland LP, Özmenoğlu M (ed). in: *Serebrovasküler Hastalıklar. Merrit's Nöroloji El Kitabı*. 2003;35:121-155.
17. Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Selekler K, (ed). in: *Santral Sinir Sisteminin vasküler hastalıkları. Neurology In Clinical Practice*. 2003;24:215-238.
18. Akçasu A, Aksoy F, Baguena J. ( in): *Türk Tabipler Birliği "Serebrovasküler hastalıklar sempozyumu"*. 1974:176.
19. Whisnant JP, Bernstein EF, Cooper ES et al. Classification of cerebrovascular diseases III. Special report from the national institute of neurological disorders and stroke. *Stroke* 1990;21; 637-676.
20. Taner D. *Fonksiyonel Neuroanatomisi*. ODTÜ Geliştirme Vakfı yayıncılık ve iletişim A.Ş. 1998:286-288.
21. Gürün S. *Nöroloji*. Ankara Üniversitesi Basımevi. 1975:234-323.
22. Zeren Z. *İnsan Anatomisi*. İstanbul: 1971;205-219.
23. Aktin E. *Serebrovasküler Hastalıklar. Nöroloji. İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Ders Kitapları, Cilt 4*. 1981:85-117.
24. Kumral K. *Serebrovasküler Hastalıklar*. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları no:103. 1975:9-29, 109-124.
25. Aksoy F. *Serebral damar yetersizliği vakalarında EEG ve anjiyografi karşılaştırmaları. Serebrovasküler Hastalıklar Sempozyumu. İstanbul*. 1974:77-91.
26. Merritt HH. (çev ed: Doğulu S, Gökalp H, Akpınar Ş). *Nöroloji*. Ankara: 1975:149-176/561-563.
27. Oğul E. *İskemik Beyin Damar Hastalıkları. Klinik Nöroloji*. 2002; 1:16-27.
28. Adams HP, Bousser MG, Castel JP , Dalal MP. World Health Organization : *Stroke 1989. Recommendations on stroke prevention , diagnosis and therapy . Stroke* 1989; 20:1407 -1431.
29. Bonita R. *Epidemiology of stroke . Lancet* 1992; 339:342-344.
30. Lanzino G, Andreoli A, Di Pasquale. et al. *Etiyolojisi ve prognozu cerebral iskemide genç yetişkinler . Acta Neurol Scand* 1991; 84; 321-325.



31. Kumral E, Balkır K. İnme epidemiyolojisi. In: Balkan S. Serebrovasküler Hastalıklar. 2002; 4:38-46.
32. Baum HM, Rabins MSPH. Survival and prevalence. In Weinfeld FD (ed). The national survey stroke. Stroke 1981 ; 12(Suppl 1):59-68.
33. Sorenson PS, Pedersen H, Marquardson J, et al. Prevalance of stroke in a district of Copenhagen. Acta Neurol Scand 1982:66-88.
34. Tolun R. Serebrovasküler Hastalıklar. (in): Baslo A, Bahar S, Yazıcı J. Nöroloji Ders Notları. İstanbul 1991:52-64.
35. Alvarez J, Matias-Guiu J, Sumalla J, et al. Ischemic stroke in young adults. I. Analysis of the etiological subgroups. Acta Neurol Scand. 1989;80:28-34.
36. Grindal AB, Cohen RJ, Saul RF. Cerebral infarction in young adults. Stroke 1978;9:39-42.
37. Ojvind L, Morten S. Cerebral thromboembolism among young women and men in Denmark 1972-1982. Stroke 1986;17:670-675.
38. Herbert M, Murray G. Cerebrovascular disease type spesific mortality . Stroke 1982; 13:810-817.
39. Ashfaq S, Carol B. Stroke in the elderly. Current opinion in neurology . 1994; 7:41-47.
40. Camarata PJ, Heros RC, Latchaw RE. "Brain attack" . The rationale for treating stroke as a medical emergency neurosurgery. 1994;34:144-157.
41. Joel DP , Kevin MG. Stroke in the elderly . Epidemiology Journal of the American Geriartric society 1982;32:95-102.
42. Michael G, Jack P, Whisnant MD, et al. The declining incidence of stroke. N Eng J 1979; 9:449-452.
43. Utku U, Çelik Y. Strokta etyoloji , sınıflandırma ve risk faktörleri. in: Balkan S. Serebrovasküler Hastalıklar. 2002; 5-49-58.
44. Adams HP, Biller J. Ischemic cerebrovascular disease. In: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM (ed). Neurology in Clinical Practice. 1996:993-1031.
45. Davis PH , Dambrosia JM, Schoenberg BS, et al. Risk factors for ishemic stroke : A prospective study in Rochester. Ann Neurol 1990; 22:319-327.

46. Siesjo BK, Ekholm A, Katsura K, et al. Acid-base changes during complete brain ischemia. *Stroke* 1990;21:194-199.
47. Canhao P, Falcao F, Pinho eM T, Ferro H, Ferro J. Vascular risk factors for perimesencephalic nonaneurysmal subarachnoid hemorrhage . *J neurol* 1999;Jun: 246:492-496.
48. Chamorro A, Saiz A, Vila N, Ascaso C, Blanc R, Alday M, Pujol J. Contribution of arterial blood pressure to the clinical expression of lacunar infarction. *Stroke* 1996; Mar: 27:388-392.
49. Davis BR, Vogt T, Frost PH, Burlando A, Cohen J, Wilson A, Brass LM, Frishman W , Price T, Stamler J. Risk factors for stroke and type of stroke in persons with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in the Elderly Program Cooperative Research Group. *Stroke* 1998;Jul:29:1333-1340.
50. Hall WD. Risk reduction associated with lowering systolic blood pressure: review of clinical trial data. *Am Heart J* 1999: Sep: 138: 225-230.
51. He J Whelton PK. Elevated systolic blood pressure as a risk factor for cardiovascular and renal disease. *J Hypertens Suppl* 1999;Jun :17:7-13.
52. Klungel OH , Stricker BH, Paes Ah, Seidell JC, Bakker A, Vok Z, Breteler MM, Anthonius de Boer . Excess stroke among hypertensive men and women attributable to undertreatment of hypertension . *Stroke* 1999;Jul:30:1312-1318.
53. Nielsen WB, Lindenstrom E, Vestbo J , Jensen GB. Is diastolic hypertension an independent risk factor for stroke in the precence of normal systolic blood pressure in the middle-aged and elderly? *Am J Hypertens* 1997;Jun:10:634-639.
54. Who stroke -1989. Recommendations on stroke prevention, diagnosis, and therapy . Report of the WHO task force task force on stroke and other cerebrovascular disorders . *Stroke* 1989; 20: 1407.
55. Mutluer N. Serebrovasküler hastalıklar. *Klinik Nöroloji*. Ankara: 1998:39-57.
56. Öztürk Ş. Strokta biyolojik ve elektrofizyolojik tanı özellikleri. İn: Balkan S. *Serebrovasküler Hastalıklar*. 2002; 17:236-255.
57. Özeren A. Vasküler Demans. İn: Balkan S. *Serebrovasküler Hastalıklar*. 2002; 23:350-362.

58. Zuber M, Toulon P, Marnet L, et al. Factor V Leiden mutation in cerebral venous thrombosis. *Stroke* 1996; 27:1721.
59. Ridker PM, Hennekens CH, Lindpaintner K, et al. Mutation in the gene coding for coagulation factor V and the risk of myocardial infarction, stroke and venous thrombosis in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1995; 332:912.
60. Di Minno G, Martinez J, Cirillo A, et al. A role for platelets and thrombin in the juvenile stroke of two siblings with defective thrombin – adsorbing capacity of fibrin. *Arteriosclerosis Thromb* 1991; 11:785.
61. Van den berg M, van der Knaap MS, Boers GH, et al. Hyperhomocysteinaemia; with reference to its neuroradiological aspects. *Neuroradiology* 1995; 37:403.
62. Grewal RP, Barton NW. Fabry's disease presenting with stroke. *Clin Neurol Neurosurg* 1992; 94:177.
63. Nagayama M, Shinohara Y, Nagayama T. Lipoprotein (a) and ischemic cerebrovascular disease in young adults. *Stroke* 1994; 25:74.
64. Karabudak R (Çeviri editörü). Kas hastalıkları. in: Gilroy J. *Temel Nöroloji*. 2002; 20:637.
65. Geny C, Yulis J, Azoulay A. et al. Thalamic infarction following lingual herpes zoster. *Neurology* 1991; 41: 1846.
66. Ganesan V, Kirkham FJ. Mechanisms of ischaemic stroke after chickenpox. *Arch Dis Child* 1993; 147:823.
67. Kovacs SO, Kuban K, Strand R. Lateral medullary syndrome following varicella infection. *Am J Dis Child* 1993; 147:823.
68. Demirkaya Ş, Vural O. Serebral Kan Akımı ve Serebral Metabolizma. in: Balkan S. *Serebrovasküler Hastalıklar*. 2002; 2:15-26.
69. Bora İ. Beyin Damar Hastalıkları (in) : Oğul E, Bora İ, Zarifoğlu M, Turan OF; *Temel ve Klinik Nöroloji*. Bursa : 1996: 105-131.
70. Hoyer S. Ischemia in aged brain. *Gerontology* 1987;33:203-206
71. Dawson TM, Zulueta-Gonzales M, Kusel J, Dawson VL. Nitric oxide : Diverse actions in the central and peripheral nervous system. *Neuroscientist* 1998; 4:96-112.

72. Moncado S, Palmer RJM, Higgs EA. Nitric Oxide: Physiology, pathophysiology and pharmacology. *Pharmacol Rev.* 1991; 43: 109-42
73. Pulsinelli W. Pathophysiology of acute ischemic stroke. *The lancet* 1992; 339:532-536.
74. Raichle ME. The Pathophysiology of brain ischemia . *Ann Neurol* 1983; 12:2-10.
75. Ay H, Dalkara T. İskemik penumbra ve Terapötik zaman aralığını etkileyen faktörler. İn: Balkan S. *Serebrovasküler Hastalıklar.* 2002; 3: 28-35.
76. Rosner MJ, Newsome HH, Becker DP. Mechanical brain injury : The sympathoadrenal response. *J. Neurosurg* . 1984; 61:76-78.
77. Siesjo BK. Pathophysiology and treatment of cerebral ischemia: Cerebral circulation and metabolism . *J Neurosurg* . 1984; 60:883-908.
78. Bogousslavsky J, Van Melle G, Regli F. The lausanne stroke registry: Analysis of 1000 consecutive patient with stroke. *Stroke* 1988;19:1083-1092.
79. Giovannoni G, Fritz VU. Transient ischemic attacks in younger and older patient. A coparative study of 798 patients in South Africa . *Stroke* 1993; 24:947-953.
80. Bakaç G. Kardioembolik inme. in: Balkan S. *Serebrovasküler Hastalıklar.* 2002; 9: 105-115.
81. Dora B, Balkan S. Laküner enfarktlar. in: Balkan S. *Serebrovasküler Hastalıklar.* 2002; 8: 93-102.
82. Fishman RA. Brain edema . *N Eng J Med.* 1975; 293:14: 706-711.
83. Can U. Hemorajik enfarktlar. in: Balkan S. *Serebrovasküler Hastalıklar.* 2002;10:119-130.
84. Bakar M, Oğul E . Tıkayıcı tip serebrovasküler hastalıklar. in: Balkan S. *Serebrovasküler Hastalıklar.* 2002; 7:72-90.
85. Bogousslavsky J. Topographic patterns of cerebral infarcts : Correlation with aetiology. *Cerebrovac Dis* 1991; (suppl.I): 61-68.
86. Adams HP, Bendixen B, Kappelle J. Classification of subtypes of acute stroke . *Stroke* 1993; 24: 35-41.

87. Amarenco P, Caplan LR. Vertebrobasilar occlusive disease: Review of selected aspects. 5.Mechanisms of cerebellar infarctions. *Cerebrovasc Dis* 1993; 3:66-73.
88. Goldensohn ES, Glaser GH, Goldberg MA. Vascular diseases. in: Rowland PL (ed). *Merritt's Textbook of Neurology*. 1989:181-251.
89. Gilman S. *Advances in neurology*. *N Eng J Med*.1992;326:1671-1676.
90. Dunbabin DW, Sandercook PAG. Investigation of acute stroke: What is the most effective strategy? *Difficult decisions*. *Postgrad. Med. J.* 1991;67:259-270.
91. Samuels MA. *Manuel of neurology*. Boston: 1991:197-212.
92. Saldago ED, Weinstein M, Furian AJ, et al. Proton magnetic resonance imaging in ischemic cerebrovascular disease. *Ann Neurol* 1986;20:502-507.
93. Saatçi I. Strokta Görüntüleme Yöntemleri. In: Balkan S. *Serebrovasküler Hastalıklar*. 2002; 15:199-220.
94. Donnan GA, Jones EF. Aortic arch atheroma and stroke. *Cerebrovasc Dis* 1995;5: 10-13
95. Samancı N, Özcan E. Strok rehabilitasyonu. in: Balkan S. *Serebrovasküler Hastalıklar*. 2002; 22:329-346.
96. Işıkkay C, Mutluer N. Strok komplikasyonları. in: Balkan S. *Serebrovasküler Hastalıklar*. 2002; 21:313-326.
97. Heinsius T, Bougusslavsky J, Van Melle G. Large infarcts in the middle cerebral artery territory: Etiology and outcome patterns. *Neurology* 1998;50:341-350.
98. Van der worp HB, Kappelle LJ. Complications of acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis*. 1998;8(2):124-132.
99. Kumral E, Tarlacı S, Acarer A. Body temperature at the stroke onset and long-term effect. *Cerebrovasc Dis*. 1999;9(S<sub>1</sub>):33.
100. Reith J, Jorgensen HS, Pedersen PM ve ark. Body temperature in acute stroke: relation to stroke severity, infarct size, mortality and outcome. *Lancet* 1996;347:422-425.

101. Hacke W, Schwab S, Horn M, Spranger M, De Georgia M, Von Kummer R. 'Malignant' middle cerebral artery territory infarction. Clinical course and prognostic signs. Arch Neurol 1996;53:309-315.
102. Bahar S, Krespi Y. İskemik İnmede Koruyucu Tedavi. in: Balkan S. Serebrovasküler Hastalıklar. 2002; 20: 298-310.
103. Biller J, Fienberg WM, Castaldo JE, et al. Guidelines for carotid endarterectomy, a statement for healthcare professionals from a special writing group of the stroke council, American Heart Association. Stroke 1998; 29:554.
104. Saribaş O, Topçuoğlu MA, Arsava ME. Akut İskemik İnmede Tedavi Yaklaşımları. in: Balkan S. Serebrovasküler Hastalıklar. 2002; 18: 260-280.
105. Sherman DG, Dyken ML Jr, Gent M, et al. Antithrombotic therapy for cerebrovascular disorders. An update . Chest 1995; 108(sup I): 444-445.
106. Miller V, Hart RG. Heparin anticoagulation in acute brain ischemia. Stroke 1989;19:403-406.
107. Broderick JP. Heart disease and stroke (Review). Heart Disease and Stroke 1993; 2: 355-359.
108. Di Pasquale G, Pozzati A. Heart disease and stroke . In: Prevention of ischemic Stroke. Martin Dunitz Ltd. London: 2000:27-50.
109. Toole JF. Cardiac causes for stroke in Cerebrovascular Disease 4 th edition Raven Pres. Newyork: 1990: 224-239.
110. Donnan GA, Davis SM, Chambers BR, et al. Trials of streptokinase in severe acute ischaemic stroke . Lancet 1995; 345: 578.
111. Adams HP Jr, Brott TG, Furlan AJ , et al. Guidelines for thrombolytic therapy for acute stroke: a supplement to the guidelines for the management of patients with acute ischemic stroke . A statement for healthcare professionals from a Special Writing Group of the Stroke Council. American Heart Association. Circulation 1996; 94: 1167.
112. The European Carodit Surgery Trialists Collaborative Group. Risk of stroke in the distribution of an asymptomatic carotid artery . Lancet 1995; 345:209.

113. Hobson RW 2nd, Weiss DG, Fields WS, et al. Efficacy of carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. The Veterans Affairs Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 1993;328:221.
114. Mayberg MR, Winn HR. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. Resolving the controversy (editorial). *JAMA* 1995; 273:1459.
115. Eliasziw M, Streifler JY, Fox AJ, et al. Significance of plaque ulceration in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *Stroke* 1994; 25:304.
116. Aquino TM, Samuels MA. Coma and other alterations in consciousness. In MA Samuels ed. *Manual of Neurologic Therapeutics: with Essentials of Diagnosis*. 2nd ed. Boston : 1984:12.
117. Marshall LF, Smith RW, Lauscher A, et al. The need for mannitol dose in brain injured patients. *J Neurosurg* 1978;48:169-172.
118. Paczynsky RP, He YY, Diringer MN, et al. Multiple dose mannitol reduces brain water content in a rat model of cortical infarction. *Stroke* 1997;28(7):1437-144.
119. Muir KW, Lees KR. Clinical experience with excitatory amino acid antagonist drugs. *Stroke* 1995; 26:503.
120. Liu T, Clark RK, McDonnell PC, et al. Tumor necrosis factor expression in ischemic neurons. *Stroke* 1994;25:1481-1488.
121. Minami M, Kuraishi Y, Yabuuchi K, et al. Induction of interleukin-1 mRNA in a rat brain after transient forebrain ischemia. *J Neurochem* 1991;59:390-392.
122. Müftüoğlu E. Sitokinler. *İmmünoloji*. İzmir: 1993:79-98.
123. Özbal Y. Sitokinler. *Temel İmmünoloji*. İzmir: 1994:103-112.
124. Richard S. Snell M.D, (çeviri ed) Yıldırım M. *Klinik nöroanatomi* 200;48-88.
125. Kılıçturgay K. *İmmünolojiye Giriş*. 3.baskı. Bursa :1994.
126. O'Garra A. Interleukins and The Immune System 1. *Lancet* 1989;29:943-946.
127. O'Garra A. Interleukins and The Immune System 2. *Lancet* 1989;6:1003-1005.

128. Aydınтуğ O. Sitokinler. in: Tokgöz G(ed). Klinik İmmünoloji. Ankara: 1997:85-100.
129. Kınıklı G, Turgay M. Tedavi yöntemleri. in: Tokgöz G(ed). Klinik İmmünoloji. Ankara: 1997:277-278.
130. Aybay C. Antijen Tanınması, Salgısal ve Hücreyel İmmün Yanıt.(in): Mutlu G, İmir T, Cengiz T (ed). Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. Ankara: 1999:177-185.
131. Aybay C. Virüslere Karşı İmmün Yanıt. (in): Mutlu G, İmir T, Cengiz T(ed). Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. Ankara: 1999:291-295.
132. Aderem AA. How cytokine signal message with in cell. J Infect Dis 1993;167(sup 1):2-7.
133. Arai K, Lee F, Miyajama A, Miyatake S, Arai N, Yokota T. Cytokines: Coordinators of immune and inflamatory responses. Annu Rev Biochem 1990;59:783-836.
134. Başkaya MK, Hu Y, Donaldson D et al. Protective effect of the 5-lipoxygenase inhibitor AA-861 on cerebral edema after transient ischemia. J Neurosurg 1996;85(1):112-116.
135. Başkaya MK, Rao AM, Donaldson D et al. Protective effects of ifenprodil on ischemic injury size , blood-brain barrier breakdown and edema formation in focal cerebral ischemia. Neurosurgery 1997;40(2):364-371.
136. Bertorelli R, Adami M, Di Santo E et al. MK-801 and dexamethasone reduce both tumor necrosis factor levels and infarct volume after focal cerebral ischemia in the rat brain. Neurosci Lett 1998;246(1) : 41-44.
137. Kamiya T, Katayama Y, Kashiwagi F, Terashi A. The role of bradykinin in mediating ischemic brain edema in rats. Stroke 1993; 24(4):571-576.
138. Kogure K, Kato H. Neurochemistry of stroke . In: Barnett HJ, Mohr JP, Stein BM, Yatsu FM eds. Stroke: Pathophysiology, Diagnosis and Management. 2nd ed. New york : 1992:70-83.
139. Morooka H, Hirotsune N, Wani T et al. Histochemical demonstration of free radicals (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ) in ischemic brain edema and protective effects of human recombinant superoxide dismutase on ischemic neuronal damage. Acta Neurochir 1994; (Suppl) 60:307-309.



140. Yamasaki Y, Shozuhara H, Onodera H, et al. Blocking of interleukin-1 activity is a beneficial approach ischemic brain edema formation. *Acta Neurochir* 1994(Suppl); 60:300-302.
141. İdiman E. Demiyelinizan hastalıklar. in: Oğul E. *Klinik Nöroloji*. 2002; 5:159-169 .
142. Abbas Abul K, Lictman Andrew H, Pober Jordan S. Cytokines. *Celluler and moleculer Immunology*. WB Saunders Company. London: 1996:251-252.
143. Beamer NB, Coull BM, Clark WM, Hazel JS, Silberger JR. Interleukin-6 and interleukin-1 receptor antagonist in acute stroke. *Ann Neurol*. 1995;37:800-804.
144. Bilgehan H. *Temel Mikrobiyoloji ve Bağışıklık bilimi*. Ankara :1996.
145. Watanabe Y, Morita M, Ikematsu N, Akaike T. Tumor Necrosis Factor –  $\alpha$  Interleukin-1 $\beta$  but not interferon- $\gamma$  induce vaskuler cell adhesion molekule-1 expression on primary cultured murine hepatocytes. *Biochem Bioph Res Co* 1995; 209:335-342.
146. Welintz AH, Jacops LD, Chirstoff N, Solomon M, Chemick N. Serum and cerebrospinal fluid enzymes in cerebrovascular disease. Creatine phosphokinase aldolase and lactic dehydrogenase. *Arc Neurol*. 1969;20:54-61.
147. Warlow CP, Dennis MS, Gijn JV, et al. Glasgow outcome scala. *Stroke* . London: Blacwell Science 1996:440.
148. Balkan S. Serebralvasküler anatomi. *Serebrovasküler Hastalıklar*. 2002; 1: 1-14.
149. Balkan S. Serebral Vasküler Anatomi. in: Oğul E. *Klinik Nöroloji*. 2002; 1:3-14.
150. Kochanek PM, Hallenbeck JM. Polymorphonuclear leukocytes and monocytes/macrophages in the pathogenesis of cerebral ischemia and stroke. *Stroke*. 1992;23:1367-1379.
151. Noma T, Mizuta T, Rosen A, Hirano T, Kishimoto T, Honjo T. Enhancement of the interleukin-2 receptor expression on T cells by multiple B-lymphotropic lymphokines. *Immunol Lett* 1987;15:249-253.

152. Le J, Fredrickson G, Reis LFL, Diamantsein T, Hirano T, Kishimoto T, Vilcek J. Interleukin-2-dependent and interleukin-2-independent pathways of regulation of thymocyte function by interleukin-6. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988;85:8643-8647.
153. Garman RD, Jacobs KA, Clark SC, Raulet DH. B-cell-stimulatory factor (Beta-2-interferon) functions as a second signal for interleukin-2 production by mature murine T cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987;84:7629-7633.
154. Helle M, Boeije L, Aarden LA. IL-6 is an intermediate in IL-1-induced thymocyte proliferation. *J Immunol* 1989;142:4335-4338.
155. Tosata G, Miller J, Marti G, Pike SE. Accessory function of interleukin-1 and interleukin-6: preferential costimulation of T4 positive lymphocytes. *Blood* 1990;75:922-930.
156. Kawakami K, Kakimoto K, Shinbori T, Onoue K. Signal delivery by physical interaction and soluble factors from accessory cells in the induction of receptor-mediated T-cell proliferation. Synergistic effect of BSF-2/IL-6 and IL-1. *Immunology* 1989;67:314-320.
157. Houssiau FA, Coulie PG, Van Snick J. Distinct roles of IL-1 and IL-6 in human T cell activation. *J Immunol* 1989;143:2520-2524.
158. Garcia J.H., Liu K.F., Yoshida Y., Lian J., Chen S. And del Zoppo G.J. (1994) Influx of leukocytes and platelets in an evolving brain infarct (Wistar rat). *Am J Pathol.* 144: 188-199.
159. 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 diseases. *Eur J Immunol.* 1989;19:689-694.
160. Houssiau FA, Bukasa K, Sindic CJM, Van Damme J, Van 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.
161. Qu Yan H, Alcaros Banos M, Herregodts P, Hooghe R, Hooghe-Peters EL. Expression of interleukin (IL)-1 $\beta$ , IL-6 and their respective receptors in the normal rat brain and after injury. *Eur J Immunol.* 1992;22:2963-2971.

162. 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: influence of pre-and post-traumatic treatment with Ro5 4864, a peripheral-type (p site) benzodiazepine ligand. *J Neuroimmunol.* 1993;42:177-186.
163. Mathiesen T, Andersson B, Loftenius A, Von Holst H. Increased interleukin-6 levels in cerebrospinal fluid following subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* 1993;78:562-567.
164. Hirano T. The biology of interleukin-6. *Chem Immunol* 1992;51:153-180.
165. Giulian D, Baker TJ, Shih L-CN, Lachman LB. Interleukin-1 of the central nervous system is produced by ameboid microglia. *J Exp Med* . 1986;164:594-604.
166. Righi M, Mori L, De Libero G, Sironi M, Biondi A, Mantovani AD, Domini S, Ricciardi-Castagnoli P. Monokine production by microglial cell clones . *Eur J Immunol.* 1989;19:1443-1448.
167. Lieberman AP, Pitha PM, Shin HS, Shin ML. Production of tumor necrosis factor and other cytokines by astrocytes stimulated with lipopolysaccharide or a neurotropic virus. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1989;86:6348-6352.
168. Rothwell NJ, Hopkins SJ. Cytokines and the nervous system, 2: actions and mechanisms of action. *Trends Neurosci.* 1995;18:130-136.
169. Giulian D, Lachman LB. Interleukin-1 stimulation of astroglial proliferation after brain injury. *Science.* 1985;228:497-499.
170. Strieter RM, Kunkel SL, Showell HJ, Remick DG, Phan SH, Ward PA, Marks RM. Endothelial cell gene expression of a neutrophil chemotactic factor by TNF- $\alpha$ , LPS and IL-1 $\beta$ . *Science.* 1989;243:1467-1469.
171. Brenneman DE, Schultzberg M, Bartfai T, Gozes I. Cytokine regulation of neuronal survival. *J Neurochem.* 1992;58:454-460.
172. Hama T, Miyamoto M, Tsukui H, Nishio C, Hatanaka H. Interleukin-6 as a neurotrophic factor for promoting the survival of cultured basal

- forebrain cholinergic neurons from postnatal rats. *Neurosci Lett.* 1989;104:340-344.
173. Satoh T, Nakamura S, Taga T, Matsuda T, Hirano T, Kishimoto T, Kasiro Y. Induction of neuronal differentiation in PC12 cells by B-cell stimulatory factor 2/interleukin 6. *Mol Cell Biol.* 1988;8:3546-3549.
174. Minami M, Kuraishi Y, Yabuuchi K, Yamazaki K, Satoh M. Induction of interleukin-1 $\beta$  mRNA in rat brain after transient forebrain ischaemia. *J Neurochem.* 1992;58:390-392.
175. Liu T, McDonnell PC, Young PR, White RF, Siren AL, Hallenbeck JM, Barone FC, Feuerstein GZ. Interleukin-1 expression in ischemic rat brain. *Stroke.* 1993;24:1746-1752.
176. Buttini M, Sauter A, Boddeke HWGM. Induction of interleukin- $\beta$  mRNA after focal cerebral ischaemia in the rat. *Mol Brain Res.* 1994;23:126-134.
177. Liu T, Clark RK, McDonnell PC, Young PR, White RF, Barone FC, Feuerstein GZ. Tumor necrosis factor in ischemic neurons. *Stroke.* 1994;25:1481-1488.
178. Wang X, Yue T-L, Young PR, Barone FC, Feuerstein GZ. Expression of interleukin-6, c-fos, and zif 268 mRNAs in rat ischemic cortex. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1995;15:166-171.
179. Liu T, Young PR, McDonnell PC, White RF, Barone FC, Feuerstein GZ. Cytokine-induced neutrophil chemoattractant mRNAs expressed in cerebral ischemia. *Neurosci Lett.* 1993;164:125-128.
180. Kim JS, Gautam SC, Chopp M, Zaloga C, Jones ML, Ward PA, Welch KMA. Expression of monocyte chemoattractant protein-1 and macrophage inflammatory protein-1 after focal cerebral ischemia in the rat. *J Neuroimmunol.* 1995;56:127-134.
181. Wang X, Yue T-L, Barone FC, Feuerstein GZ. Monocyte chemoattractant protein-1 messenger RNA expression in rat ischemic cortex. *Stroke.* 1995;26:661-666.
182. Okada Y, Copeland BR, Mori E, Tung MM, Thomas WS, del Zoppo GJ. P-selectin and intercellular adhesion molecule-1 expression after focal brain ischemia and reperfusion. *Stroke.* 1994;25:202-211.

183. Wang X, Siren A-L, Liu Y, Barone FC, Feuerstein GZ. Upregulation of intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) of brain microvascular endothelial cells in rat ischemic cortex. *Mol Brain Res.* 1995;26:61-68.
184. Wang X, Yue T-L, Young PR, Barone FC, Feuerstein GZ. Demonstration of increased endothelial leukocyte adhesion molecule-1 mRNA expression in rat ischemic cortex. *Stroke.* 1995;26:1665-1669.
185. 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.
186. 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.
187. Fassbender K, Möassner R, Motsch L, Kischka U, Grau A, Hennerici M. Circulating selectin and immunoglobulin type adhesion molecules in acute ischemic stroke. 1995;26:1361-1364.
188. Kim JS, Chopp M, Chen H, Levine SR, Carey JL, Welch KMA. Adhesive glycoprotein CD 11a and CD 18 are upregulated in leukocytes from patients with cerebral ischemia. *J Neurol Sci.* 1995;128:45-50.
189. Kim JS. Cytokines and adhesion molecules in stroke and related diseases. *J Neurol Sci.* 1996;137:69-78.
190. Akira S, Taga T, Kishimoto T. Interleukin-6 in biology and medicine. *Adv Immunol.* 1993;54:1-78.
191. Schobitz B, Holsboer F, Kikkert R, Sutanto W, De Kloet ER. Peripheral and central regulation of IL-6 gene expression in endotoxin-treated rats. *Endocr Regul.* 1992;26:103-109.
192. Rott O, Tontsch U, Fleisher B, Cash E. Interleukin-6 production in 'normal' and HTLV-1 tax-expressing brain specific endothelial cells. *Eur J Immunol.* 1993;23:1987—1991.
193. Cunha A, Jefferson J, Jackson RW, Vitkovic L. Glial cell-specific mechanisms of TGF- $\beta$ -1 induction by IL-1 in cerebral cortex. *J Neuroimmunol.* 1993;42:71-86.

194. Morganti-Kossmann MC, Kossmann T, Brandes ME, Mergenhagen SE, Wahl SM. Autocrine and paracrine regulation of astrocyte function by transforming growth factor  $\beta$ . *J Neuroimmunol.* 1992;39:163-174.
195. Morgan TE, Nichols NR, Pasinetti GM, Finch CE. TGF- $\beta$ -1 mRNA increases in macrophage/microglial cells of the hippocampus in response to deafferentation and kainic acid-induced neurodegeneration. *Exp Neurol.* 1993;120:291-301.
196. Yamasaki Y, Matsuura N, Shozuhara H, Onodra H, Itoyama Y, Kogure K. Interleukin-1 as a pathogenic mediator of ischemic brain damage in rats. *Stroke.* 1995;26:676-681.
197. Barone FC, Arvin B, White RF, Miller A, Webb CL, Willette RN, Lysko PG, Feuerstein GZ. Tumor necrosis factor- $\alpha$  : a mediator of focal ischemic brain injury. *Stroke.* 1997;28:1233-1244.
198. 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. Letter.
199. Wahl SM, Hunt DA, Wakefield LM, Mc Cartney-Francis N, Wahl LM, Roberts AB, Sporn MB. Transforming growth factor Beta induces monocyte chemotaxis and growth factor production . *Proc Natl Acad Sci USA.* 1987;84:5788-5792.
200. Ulich TR, Yin S, Guo K, Yi E, Remick D, del Castillo J. Intratracheal injection of endotoxin and cytokines: Interleukin-6 and transforming growth factor- $\beta$  inhibit acute inflammation. *Am J Pathol.* 1991;138:1097-1101.
201. Ranges GE, Figari IS, Espevik T, Palladino MA Jr. Inhibition of cytotoxic T cell development by transforming growth factor -  $\beta$  and reversal by recombinant tumor necrosis factor- $\alpha$ . *J Exp Med.* 1987;166:991-998.
202. Espevik T, Figari IS, Ranges GE, Palladino MA Jr. Transforming growth factor  $\beta$ -1 (TGF- $\beta$ -1) and recombinant human tumor necrosis factor- $\alpha$  reciprocally regulate the generation of lymphokine activated killer cell activity: comparison between natural porcine platelet-derived TGF- $\beta$ -1 and recombinant human TGF- $\beta$ -1. *J Immunol.* 1988;140:2312-2316.

203. Gamble JR, Vadas MA. Endothelial adhesiveness for blood neutrophils is inhibited by transforming growth factor- $\beta$ . *Nature*. 1988;242:97-99.
204. Gamble JR, Khew-Goodall Y, Vadas MA. Transforming growth factor  $\beta$  inhibits E-selectin expression on human endothelial cells. *J Immunol*. 1993;150:4494-4503.
205. Tarkowski E, Ekelund P, Tarkowski A. Enhancement of antigen-specific T-cell reactivity on the affected side in stroke patients. *J Neuroimmunol*. 1991;34:61-67.
206. Tarkowski E, Ekelund P, Tarkowski A. Increased systemic T-lymphocyte reactivity in patients with established stroke. *J Clin Lab Immunol*. 1991;35:171-176.
207. Tarkowski E, Naver H, Wallin G, Blomstrand C, Tarkowski A. Altered T-lymphocyte responses in patients with stroke: effect of sympathetic dysfunction? *Stroke*. 1995;26:57-62.
208. Dinarello CA. The biology of interleukin-1. *Chem Immunol*. 1992;51:1-32.
209. Bevilacqua MP, Pober JS, Wheeler ME, Cotran RS, Gimbrone MA. Interleukin-1 acts on cultured human vascular endothelium to increase the adhesion of polymorphonuclear leukocytes, monocytes and related leukocyte cell lines. *J Clin Invest*. 1985;76:2003-2011.
210. Clark RK, Lee EV, 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.
211. Schinder R, Mancilla J, Endres S, Ghorbani G, Clark S, Dinarello CA. Correlations 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.
212. Aderka D, Le J, Vilcek J. IL-6 inhibits lipopolysaccharide – induced tumor necrosis factor production in cultured human monocytes, U937 cells and in mice. *J Immunol*. 1989;143:3517-3523.

213. Mihara M, Ikuta M, Koishihara Y, Ohsugi Y. Interleukin 6 inhibits delayed-type hypersensitivity and the development of adjuvant arthritis. *Eur J Immunol.* 1991;21:2327-2331.
214. Imamura K. Cytokine production by peripheral blood monocytes-macrophages in the patients with multiple sclerosis and its suppression by methylprednisolone. *Rinsho Shinkeigaku* 1992;32:3:276-280.
215. Imamura K, Cytokine production by peripheral blood monocytes-makrophages in MS patients. *Acta Neurol Scand* 1993;4-87:281-285.
216. Kim H-M, Shin H-Y, Jeong H-J ve ark. Reduced IL-2 But Elevated IL-4, IL-6 and IgE Serum Levels in patients with cerebral Infarction during the acute stage. *Cytokines in patients with cerebral Infarction. Journal of Molecular Neuroscience.* 2000;14:191-195.
217. Trotter JL. Serum cytokine levels in chronic progressive multiple sclerosis; IL-2 levels paralel TNF- $\alpha$  levels. *J Neuroimmunol.* London: 1991;3329-36.
218. Adachi K. Interleukin-2 receptor levels indicating relapse in multiple sclerosis. *Lancet* 1989:559-560.
219. Tarkowski E, Rosengren L, Blomstrand C, Wikkelsö C, Jensen C, Ekholm S, Tarkowski A. Early intrathecal production of interleukin-6 predicts the volume of brain lesion in stroke. *Stroke.* 1995;26:1393-1398.
220. Kim JS, Yoon SS, Kim YH, Ryu JS. Serial measurement of interleukin-6, transforming growth factor and S-100 protein in patients with acute stroke. *Stroke.* 1996;27:1553-1557.
221. Silver FL, Norris JW, Lewis AJ, Hachinski VC. Early mortality following stroke. A prospective review stroke 1984;15:492-496.



T.C.  
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

AKUT SEREBRAL İSKEMİLİ HASTALARDA SERUM SOLUBLE  
İNERLEUKİN-2 (İL-2) VE İNERLEUKİN-6 (İL-6) DÜZEYLERİ

DR. UĞUR BAŞARAN

Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi: 14.01.1999

Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi: 11.05.2004

Uzmanlık Sınav Tarihi : 11.05.2004

Tez Danışmanı : Prof. Dr. İbrahim İyigün

Jüri Üyesi : Prof. Dr. Yalçın Yılıkoğlu

Jüri Üyesi : Doç. Dr. Orhan Deniz

Jüri Üyesi : Doç. Dr. Ali Çayköylü

Jüri Üyesi : Doç. Dr. R. Ali Sarı

Anabilim Dalı Başkanı : Prof. Dr. İbrahim İyigün

Mayıs 2004  
ERZURUM