T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

AKUT İSKEMİK STROKTA SERUM İNTERLÖKİN-1 BETA (İL-1β) VE TÜMÖR NEKROZ FAKTÖR-ALFA (TNF-α) DÜZEYLERİ

Dr. Serdar SARIFAKI

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. İbrahim İYİGÜN

Uzmanlık Tezi
ERZURUM-2007

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ONAY	**iv**
TEŞEKKÜR	**v**
ÖZET	**vi-vii**
SUMMARY	**viii-ix**
KISALTMA VE SİMGELER	**x**
GİRİŞ VE AMAÇ	**1**
GENEL BİLGİLER	
STROK	**4**
SİTOKİNLER	**33**
MATERTAL VE METOD	**41**
BULGULAR	**45**
TARTIŞMA	**56**
SONUÇ	**64**
KAYNAKLAR	**66**

ONAY

Akut iskemik strokta serum interlökin-1 beta (IL-1β) ve tümör nekroz faktör-alfa (TNF-α) düzeyleri isimli çalışmamız Nöroloji Anabilim Dalının 05.05.2005 tarih ve 76 sayılı yazısı ile tez konusu olarak uygun görülmüş ve Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun 13.05.2005 tarih ve 5 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.

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Başkanlığının 20.06.2005 tarihli 3 sayılı oturumunda 19 nolu karar numarasıyla Dr.Serdar Sarıfakı' nın tez konusunun kabulü ve tez yöneticiliğini Prof. Dr. İbrahim İyigün'ün yapması karara bağlanmıştır.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlanma olanağına sahip olduğum, yanında yetişmiş olmaktan gurur duyacağım ve her zaman kendisine layık olmaya çalışacağım tez hocam sayın Prof. Dr. İbrahim İYİGÜN'e, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, deneyimlerini bizimle paylaşan değerli hocalarım sayın Prof. Dr. Yalçın YILIKOĞLU'na, sayın Prof. Dr. Orhan DENİZ'e, sayın Doç. Dr. Recep AYGÜL'e, sayın Yrd. Doç. Dr. Hızır ULVİ'ye, sayın Yrd. Doç. Dr. Asuman ORHAN VAROĞLU'na, rotasyonlarım sırasında birlikte çalışma fırsatı bulduğum sayın Prof. Dr. İsmet KIRKPINAR ve sayın Doç. Dr. Hüseyin TAN'a, tezimle ilgili yardımlarını esirgemeyen sayın Prof. Dr. Ahmet KIZILTUNÇ'a, sayın Yrd. Doç. Dr. Hamit ACEMOĞLU'na, serviste birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma, klinik hemşire, personel ve sekreterlerine, her türlü desteklerinden dolayı eşim Belgin ve oğlum Yiğit'e, eğitim hayatım boyunca desteklerini esirgemeyen anne ve babama sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Akut iskemik strokta serum interlökin-1 beta (IL-1β) ve tümör nekroz faktör-alfa (TNF-α) düzeyleri

İnsan ve hayvanlarda akut strok'ta farmakolojik tedavilerin kullanımının temeli beyin iskemisinin fizyopatolojisinde son zamanlardaki gelişmelere dayanmaktadır. Bunlar arasında en fazla üzerinde durulan, inmede inflamasyonun rolüdür. İnflamatuar yanıt, beyin parankiminin çeşitli hastalıklarına karşı görülen genel bir yanıtıdır. Histolojik olarak lökosit infiltrasyonu ile karakterizedir. Serebral iskemide lökosit infiltrasyonu çoğunlukla polimorfonükleer lökositler ve monosit/makrofajlardan oluşur.

Lökositlerin iskemik alana girişlerini düzenleyen mekanizmalar şimdilik tam olarak açıklanamamıştır, fakat bu süreçte sitokinlerin anahtar rol oynadıkları öne sürülmektedir. Sitokinler, hücreler arası messengers olarak işlev gören, düşük moleküler ağırlıklı glikoproteinlerdir; makrofajlar, monositler, lenfositler, endotelyal hücreler, fibroblastlar, trombositler ve daha birçok hücre tarafından üretilirler. Sitokinler, immunolojik ve inflamatuar yanıtların mediatörlerinden kabul edilmektedir.

Sitokinler; beyin iskemisi sırasında lökositlerin iskemik dokuya göçünü sağlar ve lökositler, endotelyal hücreleri ve diğer hücrelerde adezyon moleküllerinin sentezini stimüle ederek hasarlı beyin dokusunda inflamatuar yanıtı düzenlerler.

Bu çalışmada akut serebral iskemili hastalarda serum TNF-α ve IL-1β düzeyleri ölçüldü. Serum TNF-α ve IL-1β düzeylerinin; BBT'de infarkt volumü, NIHSS skoru ve prognoz ile ilişkisi araştırıldı. Çalışmaya 50 hasta ve kontrol grubu olarak 30 sağlıklı birey alındı.

Hasta grubunda ortalama serum TNF-α düzeyi 23.57 ± 13.43 pg/ml, kontrol grubunda 12.09 ± 4.31 pg/ml olarak bulundu ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.0001$). Hasta grubunda ortalama serum IL-1β düzeyi 15.81 ± 11.95 pg/ml, kontrol grubunda 7.64 ± 1,39 pg/ml olarak bulundu ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.0001$).

Hasta grubunda serum TNF-α düzeyleri ile infarkt volumleri arasında pozitif korelasyon tesbit edildi ve bu istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.0001$, $r=0.76$). Serum

IL-1β düzeyleri ile infarkt volumleri arasında pozitif korelasyon tesbit edildi ve bu istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.008$, $r=0.39$).

Hasta grubunda serum TNF-α düzeyleri ile NIHSS skorları arasında pozitif korelasyon tesbit edildi ve bu istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.0001$, $r=0.48$). Hasta grubunda serum IL-1β düzeyleri ile NIHSS skorları arasında pozitif korelasyon tesbit edildi ve bu istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.01$, $r=0.36$).

SUMMARY

Serum interleükin-1 beta (IL-1β) and tumor nekrosis factor-alpha (TNF-α) levels in patients with acute ischemic stroke

The rationale for the use of a number of pharmacological treatments for acute stroke currently under study in both animals and humans is based on recent advances in the pathophysiology of brain ischemia, one of the most rapidly expanding and promising areas of which is the role of inflammation in stroke. An inflammatory reaction is a common response of the brain parenchyma to various forms of insult. It is histologically characterized by the infiltration of leukocytes, which in the case of cerebral ischemia are mainly polymorphonuclear leukocytes and monocytes/ macrophages.

The signals mediating the entry of leukocytes into the ischemic area have not yet been completely elucidated, but a number of clues suggest that cytokines play a key role in this process. Cytokines are low-molecular-weight glycoproteins that act as intercellular messengers and are produced by macrophages, monocytes, lymphocytes, endothelial cells, fibroblasts, platelets, and many other cell types. Cytokines are considered to be among the principal mediators of immunologic and inflammatory responses.

Cytokines can attract leukocytes and stimulate the synthesis of adhesion molecules in leukocytes, endothelial cells, and other cells, thus promoting the inflammatory response of damaged cerebral tissue.

In present study, serum TNF-α and IL-1β levels were determined in patients with acute cerebral ischemia. It was also investigated whether relationship between the selected cytokine levels and the infarct volume in computerized tomography (CT), prognosis, NIHSS score were present. 50 patients and 30 healthy individuals as control group were included in the study.

While average TNF-α levels in the patient group was 23.57 ± 13.43 pg/ml, it was 12.09 ± 4.31 pg/ml in the control group and there was statistically significant distinction between them ($p<0.0001$). While average IL-1β levels in the patient group

was 15.81 ± 11.95 pg/ml, it was 7.64 ± 1,39 pg/ml in the control group and the distinction between them was statistically significant ($p<0.0001$).

When correlation between infarct volume with serum TNF-α levels was examined in the patient group, it was detected that there was positive correlation between them ($p<0.0001$, $r =0.76$). When correlation between infarct volume with serum IL-1β levels was examined in the patient group, it was detected that there was positive correlation between them ($p=0.008$, $r =0.39$).

When correlation between NIHSS score with serum TNF-α levels was examined in the patient group, it was detected that there was positive correlation between them ($p<0.0001$, $r =0.48$). When correlation between NIHSS score with serum IL-1β levels was examined in the patient group, it was detected that there was positive correlation between them ($p=0.01$, $r =0.36$).

KISALTMA VE SİMGELER

AF: Atrial fibrilasyon

ATP: Adenozintrifosfat

BBT: Bilgisayarlı beyin tomografisi

CRP: C-reaktif protein

dak: dakika

DM: Diabetes mellitus

GİA: Geçici iskemik atak

gr: gram

HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein

HT: Hipertansiyon

KBB: Kan beyin bariyeri

kDA: Kilodalton

LDL: Düşük dansiteli lipoprotein

MI: Miyokard infarktüsü

mg: miligram

ml: mililitre

mmHg: Milimetre civa

MRG: Magnetik rezonans görüntüleme

MS: Mitral stenoz

MVP: Mitral valv prolapsusu

NO: Nitrik oksit

NVAF: Nonvalvüler atrial fibrilasyon

PaO_2: Parsiyel oksijen basıncı

$PaCO_2$: Parsiyel karbondioksit basıncı

PMNL: Polimorf nüveli lökositler

SKA: Serebral kan akımı

SVH: Serebrovasküler hastalık

tPA: Doku plazma aktivatörü

USG: Ultrasonografi

GİRİŞ VE AMAÇ

Serebrovasküler hastalıklar (SVH), tüm toplumlarda kalp hastalıkları ve kanserlerden sonra mortalite nedeni olarak üçüncü sırada, özürlülük ve sakatlık yapma açısından birinci sırada yer alan, endüstrileşmiş toplumlarda hastane başvurularında ve sağlık harcamalarında önemli bir yer tutan hastalık grubudur.[1,2]

Dünya Sağlık Organizasyonu (WHO) inmeyi (strok), "vasküler neden dışında gösterilebilir başka bir nedeni olmayan, hızlı gelişen, 24 saat veya daha uzun sürebildiği gibi ölümle de sonuçlanabilen, serebral işlevlerin fokal veya global bozukluğu" olarak tanımlamaktadır.[2,3,4,5]

Beyin, vücut ağırlığının % 2'sini oluşturduğu halde metabolik olarak vücuttaki en aktif organlardan biridir ve bu aktiviteyi sağlayabilmek için zengin bir kan akımına gereksinim duyar. Erişkinlerde kardiyak output'un normalde % 15-17'si beyine gider ve bu sayede akciğerler tarafından absorbe edilen oksijenin % 20'si kullanılır. Beyin total olarak dakikada 750-800 ml kan alır. Serebral kan akımı (SKA), 100 gr beyin dokusu için normalde ortalama 50 ml/dak'dır. Bu değer fonksiyonel aktivitenin arttığı bölgelerde daha yüksektir. Gri cevherde SKA ortalama 70-80 ml/100 gr/dak iken beyaz cevherde 30 ml/100 gr/dak'dır. Beyinde kan akımının bir bölgede yetersiz kalması durumunda, yetersizliğin derecesi ve süresine bağlı olarak dokuda reversibl veya irreversibl iskemik değişiklikler oluşur. İskemik dokuda SKA'nın 10-15 ml/100 gr/dak' nın altına düşmesi durumunda ise dokuda nekroz oluşur ve fonksiyon kaybı irreversibl hale gelir.[6]

Beyin damarlarının çeşitli nedenlerle daralması veya tıkanması sonucu ortaya çıkan klinik tablolara iskemik beyin damar hastalıkları denir. Tüm beyin damar hastalıklarının % 70-85'ini iskemik olaylar oluşturur. Beyine gelen kan akımının azalması veya kesilmesi sonucu nöronun yaşaması yada fonksiyon yapabilmesi için gerekli olan oksijen ve glikozun sağlanamaması durumuna serebral iskemi denir. Beyin kan akımında 5-8 dak'lık aksama beyinde irreversibl değişikliklere yol açar.[2,7,8,9]

SVH'ın önlenmesi, ölüm ve sakatlığı azaltmada tıbbi ve cerrahi tedaviden daha etkilidir. Önleyici tedavi, risk faktörlerinin belirlenmesine ve bunların düzeltilmesine bağlıdır.[10] Son yıllarda SVH'lara bağlı mortalitede belirgin azalma görülmesinde risk faktörleri ile mücadelenin önemli rol oynadığı bildirilmektedir.[11] Bu nedenle bilinen

risk faktörlerinin belirlenmesi ve henüz bilinmeyen risk faktörlerinin ortaya konması, koruyucu tedavi açısından önemlidir.[10,11]

Strok esnasında kan beyin bariyerinin bütünlüğü bozularak lökositlerin beyine geçmesine izin verilmekte ve postiskemik inflamatuar reaksiyon başlamaktadır.[12] Lökositlerin geçişiyle başlayan inflamasyon sırasında mikroglia, makrofaj ve astrositler aktive olmaktadır.[13] Serebral iskemi sonucu gelişen inflamatuar reaksiyonda sitokinler rol oynamaktadır.[14] Sitokinler, inflamatuar ve immün yanıtın gelişimi ve düzenlenmesinde hematopoietik hücrelere aracılık eden peptid veya glikoprotein yapıda kimyasal ileti molekülleridir. Sitokinler, hücre yüzeyinde yer alan spesifik reseptörlere bağlanarak etki gösterirler. Sitokinler, immunolojik ve inflamatuar yanıtların başlıca mediyatörlerinden kabul edilmektedir.[15]

İnterlökin-1 (İL-1) ailesi; interlökin-1 alfa (İL-1α), interlökin-1 beta (İL-1β), interlökin-1 gama (İL-1γ), interlökin-1 reseptör antagonist (İL-1ra) olmak üzere 4 alt gruptan oluşmaktadır. İL-1β beyindeki major formu teşkil etmekte, nöron, mikroglia, astrosit, oligodendrosit ve endotelyal hücrelerden salgılanmaktadır.[16,17] Kan beyin bariyerinin bozulması ile aktive mikroglia ve makrofajlar önemli miktarda İL-1β sentezlemektedirler.[18] İL-1β; Tümör nekroz faktör-alfa (TNF-α), interferon-gama (IFN-γ), IL-1ra, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 sentezinde rol oynamakta, diğer inflamatuar komponentler ile yakın ilişkide bulunmaktadır. İL-1β pirojen özelliğinden dolayı serebral iskemi esnasında hipertermiye neden olmaktadır.[19] İL-1β'nın iskemi sonrası gelişen inflamasyonda anahtar rol oynadığı düşünülmektedir.[20] İL-1β, nötrofil infiltrasyonunda ve adezyon moleküllerinin ekspresyonunun artışında rol oynamaktadır.[21] Ayrıca prostoglandinlerin, kollojenaz ve fosfolipaz A_2'nin salınımını arttırmaktadır. İL-1β, strokta erken evrede hızla yükselen TNF-α ve IL-6 sentezinin stimülasyonunu sağlamakta ve her ikisiyle de sinerjistik etki göstermektedir.[22] İL-1β' nın bu etkilerine ilaveten iskemi sırasında, intrasellüler Ca^{++} düzeyinin artmasında, serbest oksijen radikallerinin oluşumunda, nitrik oksit (NO) sentezi stimülasyonu sonucu NO artışında, araşidonik asit salınımında, C-reaktif protein (CRP), kompleman, β-amiloid düzeylerinin yükselmesinde, mikroglia aktivasyonunda önemli rolü bulunmaktadır.[23]

TNF-α, akut faz proteinlerinin stimülasyonunda ve lökosit infiltrasyonunun artışında rol oynamaktadır. Beyinde makrofajlar, monositler ve astrositler tarafından

salgılanmaktadır.[24,25] Kapillerler üzerine direkt toksik etkileri sonucu, kapillerler ve kan beyin bariyeri geçirgenliğinde artış görülmektedir. Strok'u takiben matriks metalloproteinazların yükselmesinde de rol almaktadır.[26] İlaveten astrositik proliferasyona neden olmakta, prokoagülatör faktörlerin ve lökositlerin endotelyumdan geçişini kolaylaştırarak iskemik hasarın artmasına yardımcı olmakta, nötrofilleri aktive etmekte, lökosit-endotelyal hücre adezyon moleküllerinin ekspresyonunu arttırmaktadır.[27]

Bu çalışmada ilk 24 saat içerisinde kliniğimize başvuran iskemik strok'lu hastaların serumunda tümör nekroz faktör-alfa (TNF-α) ve interlökin-1beta (IL-1β) seviyelerini tesbit etmeyi, bulacağımız serum TNF-α ve IL-1β seviyelerinin; hastaların klinik durumları ve bilgisayarlı beyin tomografisinde (BBT) ölçülecek olan infarktın volumü ile ilişkisini belirlemeyi amaçladık.

GENEL BİLGİLER

STROK (İNME)

TANIM

Dünya Sağlık Örgütünün (WHO) tanımına göre strok; 24 saatten uzun süren yada ölümle sonuçlanan, vasküler bir neden dışında gösterilebilir başka bir nedeni olmayan, hızlı gelişmiş, serebral işlevlerin fokal bazen de global bozukluğudur.[2,3,4,5,28]

SINIFLANDIRMA

Strok kaynaklandığı damara göre arteriyel veya venöz olabilir. Arteriyel kaynaklı strok da iskemik veya hemorajik özelliktedir. Tüm strok hastalarının % 80'i iskemik, % 20'i hemorajik strok özelliğindedir. Hemorajik strok'un % 80'i intraparenkimal, % 6-8'i subaraknoid ve % 12-14'si mikst (intraparenkimal ve subaraknoid) özelliktedir.[28,29]

Strok, kaynaklandığı damara göre: [28,29]

A. Arteriyel strok

I. İskemik strok (% 70-85)

1. Geçici iskemik ataklar (GİA)
2. İnfarkt

II. Hemorajik strok (% 15-20)

1. İntraparenkimal kanama (% 7-15)
2. Subaraknoid kanama (% 2-8)

B. Venöz strok (% 1-0,5)

I. Yüzeyel kortikal ven trombozu

II. Sinüs trombozu

III. Derin ven trombozu

Strok, klinik özelliklerine göre: [29,30]

1. Asemptomatik strok
2. İyileşen strok
3. Kötüleşen strok
4. Stabil strok

National İnstitute Neurological Disorders And Stroke (NINDS) tarafından önerilen klinik sınıflama (kanayıcı serebrovasküler hastalıklar, vasküler demans ve hipertansif ensefalopati dışlanmıştır); [30]

A- Asemptomatik SVH

B- Fokal beyin bozukluğu ile giden SVH

I. Geçici iskemik atak

II. İskemik inme

1- Aterotrombotik

2- Embolik

a- Kardiyoembolik

b- Arterden artere emboli

3- Laküner

BEYİN KAN DOLAŞIMI

Beyin vücut ağırlığının % 2'sini oluşturduğu halde metabolik olarak vücuttaki en aktif organlardan biridir ve bu aktiviteyi sağlayabilmek için zengin bir kan akımına gereksinim duyar. Erişkinlerde kardiyak output'un normalde % 15-17'si beyine gider ve bu sayede akciğerler tarafından absorbe edilen oksijenin % 20'si kullanılır. Beyin total olarak dakikada 750-800 ml kan alır.[6]

Serebral kan akımı (SKA) 100 gr beyin dokusu için normalde ortalama 50 ml/dak'dır. SKA, gri cevherde ortalama 70-80 ml/100 gr/dak iken beyaz cevherde 30 ml/100 gr/dak'dır. Beyinde kan akımının bir bölgede yetersiz kalması durumunda, yetersizliğin derecesi ve süresine bağlı olarak dokuda reversibl veya irreversibl iskemik değişiklikler oluşur. İskemik dokuda serebral kan akımının 10-15 ml/100 gr/dak'nın altına düşmesi durumunda ise dokuda nekroz oluşur ve fonksiyon kaybı irreversibl hale gelir.[6]

Beyin arteriyel kan akımı, arkus aortadan köken alan iki internal karotid arter ve iki vertebral arter ile bunların oluşturduğu Willis poligonu ve dalları tarafından sağlanmaktadır.[6]

Dakikada ortalama 750 ml kan alan beyin, bu kanın 500 ml'sini karotis sisteminden, 250 ml'sini vertebrobaziler sistemden sağlamaktadır.[29]

Karotis Sistemi

İnternal karotid arter ile iki uç dalı (anterior serebral arter ve medial serebral arter) ve anterior kominikan artere karotis sistemi veya ön sistem adı verilir.[6]

İnternal karotid arter

Bu arter boyunda ana karotid arterden eksternal karotid arterle birlikte çıkar ve karotid kanal içinden geçerek kafa kaidesinde orta kranial fossaya girer. İnternal karotid arter seyrine göre 4 kısımda incelenir.

1-Servikal segment: Ana karotid arterden karotid kanal girişine kadar olan segment. Bu bölgede dal vermez.

2-Petrozal segment: Temporal kemiğin petröz kısmı içindeki segment. Bu bölgede karotikotimpanik arter ve pterigoid arter dallarını verir.

3-Kavernöz segment: Kavernöz sinüs içindeki segment. Bu sinüs içinde internal karotid arter, 3.,4.,6. kranial sinirler ve 5. kranial sinirin oftalmik dalıyla komşuluk yapar. Bu bölgede hipofizeal arter, anterior meningeal arter ve oftalmik arter olmak üzere üç dal verir.

4-Serebral segment: Kavernöz sinüs çıkışından optik kiazmanın lateralinde, anterior serebral arter ve medial serebral arter dallarına ayrıldığı bifurkasyonuna kadar olan segmenttir. Bu bölgede superior hipofizeal arter, posterior kominikan arter, anterior koroidal arter dallarını verir.[6]

İnternal karotid arter beynin yüzeyine optik kiazmanın lateralinde çıkar ve anterior serebral arter ve medial serebral arter olarak iki terminal dala ayrılır. Sağlı sollu iki anterior serebral arter, anterior kominikan arter vasıtasıyla birbirleriyle birleşirler.[6]

Eksternal karotid arter dallarıyla internal karotid arterin dalı olan oftalmik arter arasında orbita çukurundaki anastomoz önemlidir. Böylece internal karotid arterin boyun hizasındaki tıkanmalarında oftalmik arterde tersine bir akım gelişir ve eksternal karotid arterden gelen kan aynı tarafın hemisferini beslemiş olur.[6,31,32,33]

Vertebrobaziler Sistem

İki vertebral arter ve bunların birleşerek oluşturduğu baziler arter ve dallarından oluşan bu sisteme vertebrobaziler sistem veya arka sistem adı verilir.[6]

Vertebral Arter

Subklavian arterin birinci parçasından çıkar. Üst altı servikal vertebranın transvers foraminaları içinde yukarı doğru yükselir ve foramen magnumdan geçerek kranium boşluğuna girer.[6]

Her iki vertebral arter, ponsun anterior yüzü üzerinde orta hatta bulunan baziler sulkusun kaudal ucunda birleşerek baziler arteri oluştururlar. Bu birleşmeden önce vertebral arterin verdiği dallar; posterior spinal arter, anterior spinal arter ve posterior inferior serebellar arter (PİCA)'dır.[6]

Baziler Arter

Ponsun ön yüzünde yukarı doğru ilerlerken anterior inferior serebellar arter (AİCA), labirentin arter, süperior serebellar arter, posterior serebral arter dallarını verir.[6,31,32,33]

Willis poligonu (Sirkulus arteriosus serebri)

İnterpedinküler sisterna içerisinde internal karotid arter ve baziler arterin dalları ve bunlar arasındaki anastomozların meydana getirdiği poligondur. Bu oluşuma katılan arterler şunlardır:

1- Anterior serebral arter

2- Anterior kominikan arter

3- Posterior serebral arter

4- Posterior kominikan arter

Anterior kominikan arter, sağ ve sol anterior serebral arterleri birleştirir. Posterior kominikan arter ise internal karotid arter ile posterior serebral arteri birleştirir.[6,31,32,33]

EPİDEMİYOLOJİ

Strok, dünya toplumlarında ölüm nedenleri arasında üçüncü sırada, sakatlık ve özürlülük yapmada birinci sırada olup, hastane başvurularında ve sağlık harcamalarında önemli yer tutan bir hastalık grubudur.[1,2]

Yaşa spesifik inme insidansının dekad artışı ile progresif bir şekilde yükseldiği gözlenmiştir.[34] Değişik merkezlerde yapılan altı çalışmanın sonucuna göre yaşlara göre yıllık oranlar şöyledir: 55-64 yaşlarda yıllık inme insidansı 1.7-3.6/1000 kişi, 65-74 yaş arası 4.9-8.9/1000 kişi, 75 yaştan sonra 13.5-17.9/1000 kişidir. 15 yaş öncesinde inme insidansı 2.7/100.000 kişi olarak tahmin edilmektedir. 15-45 yaş arası inme insidansını Nencini ve arkadaşları (1988) 10/100.000 olarak bildirmişlerdir. Kadınlarda 55-64 yaş arası inme insidansı erkeklere göre 2-3 kat daha azdır. 85 yaşa doğru bu oran azalmaktadır.[2] İnmelerin yarısından fazlası 75 yaş üzerinde olmaktadır. 55 yaş üzeri populasyonda inme insidansı 4.2-11.7/1000 kişi/yıl olarak değişmektedir.[34]

İskemik strok, tüm etnik gruplarda yaygın bir şekilde görülmektedir. Ancak iskemik strok'un Avrupa kökenlilere göre, Afrika kökenlilerde daha yüksek oranda görüldüğü saptanmıştır. ABD'de siyahlarda beyazlara göre inme riski erkeklerde 1.4, kadınlarda 2.7 kat daha fazla bulunmuştur. Ayrıca strok'tan ölümün zencilerde beyazlara göre her iki cinsiyette 2.5 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir.[2] Ukrayna, Rusya, Japonya'da inme insidansı, İtalya ve İngiltere'de inme prevalansı en yüksektir.[34]

İnme prevalansı da yaşla birlikte artmaktadır. Yaşın standardize edildiği prevalans çalışmalarında 65 yaş ve üzerinde 1000 kişilik popülasyonda 46.1-73.3 oranında bulunmuştur. Erkeklerde inme prevalansı 58.8-92.6/1000 kişi olup, kadınlarda 32.2-61.2/1000 kişidir.[27] İnme prevalansı coğrafi değişiklikler gösterebilir. Batı ülkelerinde inme prevalansı 8/1000, Japonya'da 20/1000'dir.[27,34]

İnmenin başlangıcından sonra ilk 1 ay içindeki ölüm oranı % 23 civarındadır. Primer intraserebral hemorajide bu oran % 42, subaraknoid kanamada % 32 ve iskemik inmede % 16'dır.[31] İlk 3 günde mortalite oranı % 20, ilk yılda ise % 25'dir.[34]

Türkiye'de strok epidemiyolojisi konusunda ülke genelini kapsayan bir çalışma yoktur. Türk Çok Merkezli Strok Çalışması sonuçlarına göre (1996), Türkiye'de nüfusa göre oranlandığında her yıl yeni 125.000 inme olgusu görüldüğü tahmin edilmektedir. Mortalite oranı ise % 24 olarak verilmektedir. Çok Merkezli Türk Strok Çalışmasında olguların % 71.2'si iskemik, % 28.8'i hemorajik bulunmuştur.[35]

Son 10 yılda yapılan çalışmalar, özellikle kadınlarda belirgin olmak üzere strok'tan dolayı ölüm oranının düştüğünü göstermektedir.[2] Gelişmekte olan ülkelerde iskemik strok'tan dolayı ölüm oranı artarken, gelişmiş ülkelerde ise azalmaktadır.[36,37] Serebral infarkt insidansında ve ölüm oranlarında, başta HT olmak üzere düzeltilebilir risk faktörlerinin bilinmesi, görüntüleme yöntemleri ile erken ve doğru tanı koyma avantajları olması, strok ünitelerinin devreye girmesi ve yeni tedavi olanaklarının kullanılması sayesinde azalma olmuştur.[34,35]

RİSK FAKTÖRLERİ

Akut strok tedavisindeki önemli gelişmelere rağmen, strok nedenli ölümler halen birçok ülkede 3. sırada yer almakta ve strok'a bağlı sakatlıklar ise büyük ekonomik kayıplara yol açmaktadır. Bu durumda strok risk faktörlerinin epidemiyolojik çalışmalarla belirlenmesi ve önlenebilir olanların önlenmesi önem

kazanmaktadır.[7] Akut iskemik inmenin etkilerini tersine çevirebilecek tıbbi veya cerrahi yöntemler henüz saptanamadığından inme için risk faktörlerine sahip hastaların erken tanınması ve tedavisi inmeyi önleyebilmektedir.[4]

İskemik strok'ta; değiştirilemeyen ve değiştirilebilen olmak üzere iki grup risk faktörü belirlenmiştir (Tablo 1).[7,28,38,39,40]

Tablo 1. Strok Risk Faktörlerinin Sınıflandırılması

I. Değiştirilemeyen risk faktörleri
- a) Yaş
- b) Cins
- c) Irk
- d) Ailesel/herediter özellikler

II. Değiştirilebilen risk faktörleri
- a) Kesinleşmiş faktörler
  1. Hipertansiyon
  2. Diabetes Mellitus
  3. Kalp hastalıkları
  4. Hiperlipidemi
  5. Sigara
  6. Asemptomatik karotis stenozu
  7. Orak hücreli anemi
  8. Hiperhomosisteinemi
  9. Geçici iskemik atak
- b) Kesinleşmemiş faktörler
  1. Alkol kullanımı
  2. Obesite
  3. Beslenme alışkanlıkları
  4. Fiziksel inaktivite
  5. İlaç kullanımı ve bağımlılığı
  6. Hormon tedavisi: Oral kontraseptif kullanımı, hormon replasman tedavisi
  7. Hiperkoagülabilite
  8. Fibrinojen yüksekliği
  9. Migren
  10. Hiperürisemi
  11. Uyku apne sendromu
  12. Lupus antikoagülanı, antikardiyolipin antikorları
  13. Enfeksiyonlar

1. Değiştirilemeyen risk faktörleri:

Yaş: İleri yaş (65yaş ve üzeri) inme için önemli bir risk faktörüdür. 55 yaşından sonraki her dekatta bu risk 2 kat artmaktadır.[41,42,43]

Cins: İnme erkeklerde kadınlara göre daha fazla görülür. İnmeye bağlı ölümler ise kadınlarda erkeklerden daha fazladır.[44,45]

Irk: Zencilerde, Çinlilerde ve Japonlarda strok insidansı, beyazlara göre daha yüksektir.[7,34] "Aterosclerosis Risk in Communities" (ARIC) çalışması siyahlarla beyazların inme sıklığını araştırmıştır. Siyahlarda; obesite, HT ve diabetes mellitus (DM)'un daha fazla görülmesinden dolayı beyazlardan % 38 oranında daha fazla inme sıklığı olduğu görülmüştür.[46]

Ailesel/herediter özellikler: Anne ve babada, birinci derecede akrabalarda inme öyküsünün bulunması, artmış inme riski ile paralellik gösterir. İnme riskinin tek yumurta ikizlerinde ayrı yumurta ikizlerine göre 5 kat daha fazla olduğu görülmüştür.[47,48]

Familyal dislipoproteinemiler (TipIII hiperlipidemi) gibi aterosklerozu hızlandıran hastalıklar, Ehler-Danlos (özellike TipV) sendromu, Marfan sendromu, Rendu-Osler-Weber hastalığı, Sturge-Weber sendromu gibi nonaterosklerotik vaskülopatiler, Familyal Atrial Miksoma, Herediter kardiyomiyopatiler, Herediter kardiyak ileti bozuklukları gibi kardiyak hastalıklar, protein C, protein S, antitrombin III eksikliği gibi herediter hematolojik hastalıklar, MELAS (mitokondriyal miyopati, ensefalopati, laktik asidoz, strok benzeri epizotlar), Fabry hastalığı, Homosisteinüri gibi herediter hastalıklar genetik geçişli strok sebeplerindendir.[49,50,51]

Yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düzeyini düşüren ABCA1 mutasyonları, Apoprotein A1 eksikliği, Lipoprotein lipaz/hepatik lipaz mutasyonları, düşük dansiteli lipoprotein (LDL) düzeylerini yükselten familyal hiperkolesterolemi, Apoprotein B mutasyonları, trigliseridi arttıran familyal hipertrigliseridemi inme riskini arttırır.[49,50,51]

2. Değiştirilebilen risk faktörleri:

Hipertansiyon: Toplumda prevalansı en yüksek olan, tüm inme tipleri için en önemli risk faktörüdür. Hipertansiyon (>160/95) kronik olduğunda aterosklerozu hızlandırır ve böylece büyük arter tıkanma veya embolizmini kolaylaştırır. Doğrudan obstrüktif ateroskleroza neden olarak laküner infarkta yol açar. Hipertansiyon aynı zamanda idiopatik atriyal fibrilasyon için de risk faktörüdür.[2,52,53,54]

Bazı çalışmalarda hipertansiyonun % 75 oranında risk faktörü olduğu gösterilmiştir. 70-84 yaşları arasındaki yaşlılarda yapılan ve antihipertansif tedavi ile plasebonun karşılaştırıldığı "Swedish Trial in Old Patients with Hypertension" (STOP) çalışmasında strok riskinde % 45 azalma bulunmuştur. Diastolik kan basıncında 5-6 mmHg azalmanın strok riskini % 42 azalttığı gösterilmiştir. Systolic Hypertension in

Europa (Syst-Eur) çalışmasında da 60 yaş üzerinde izole sistolik hipertansiyonu bulunan hastalarda tedavi ile strok insidansında % 42 azalma olduğu gösterilmiştir. Sonuç olarak sistolik, diastolik ve kombine (sistolik ve diastolik) hipertansiyon tüm inmeler için risk faktörüdür.[2,7]

Diabetes Mellitus (DM): Diabetes mellitus tüm inmeler için önemli bir risk faktörüdür. Çeşitli çalışmalarda diabetin iskemik strok riskini 2-6 kat arttırdığı gösterilmiştir. DM büyük damar hastalığına bağlı iskemik strok için bir risk faktörüdür, fakat küçük damar hastalığına etkisi tartışmalıdır. DM'nın sıkı takibi ile inme insidansının azalması mümkün olmakla birlikte henüz kanıtlanmış değildir.[2,7,28]

Kalp hastalıkları: İskemik strok'ların % 20'si kardiyak embolizme bağlıdır.[7] Kardiyoembolik inmelerin yaklaşık yarısı AF'li hastalarda ortaya çıkmaktadır. AF inme riskini bağımsız olarak 3-5 kat arttırır.[28]

Gençlerde en sık emboli nedeni olan kalp hastalıkları; atrial fibrilasyon (AF) ile birlikte veya yalnız olarak görülen mitral stenoz (MS), kapak replasmanı, infektif endokardit, patent foramen ovale, kardiyak tümörler, AF ile birlikte olan mitral valv prolapsusu (MVP), Libman-Sack endokarditi, dilate kardiyomiyopatilerdir.[7]

Orta yaş ve üzerinde en sık görülen kardiyoemboli sebebi; miyokard infarktüsü (MI)'dür. Akut miyokard infarktüsünden sonra 6 yıl içinde inme gelişme riski erkeklerde % 8, kadınlarda % 11 olarak bulunmuştur. İnme en çok anterior miyokard infarktüsü sonrasında görülmektedir.[7]

İleri yaşta en önemli kardiyojenik emboli nedeni nonvalvüler atrial fibrilasyon (NVAF)'dur.[7]

Hiperlipidemi: Kolesterol seviyesindeki artış hem koroner arter hastalığı hem de tromboembolik inme için önemli bir risk faktörüdür.[2] Kan lipidleri arasında total kolesterol ve LDL düzeylerinin yüksek oluşu ateroskleroz ile ilişkilidir.[2,7,55]

Serum lipoprotein (a) seviyelerinin yüksekliğinin de inme için yüksek risk taşıdığı düşünülmektedir. Serum lipid düzeyini azaltıcı ajanların kullanılması ile aterosklerotik plak gelişiminin yavaşlatılacağı ve plak oluşumunda gerileme olacağı düşünülmektedir. Statin grubu ilaçlarla yapılan primer ve sekonder korumaya yönelik çalışmalarda statinlerin inme riskinde % 31 oranında azalmaya yol açtığı görülmüştür.[2,7,55]

Sigara: Prevalansı oldukça yüksek olması (ortalama % 25) nedeniyle önemli bir risk faktörü olup, iskemik strok için relatif risk 1.8-6 olarak bulunmuştur. Bu risk sigara bırakıldıktan 5 yıl sonra içmeyenlerin düzeyine inmektedir.[20] Sigara dumanına maruz kalanlarda yapılan çalışmalarda iskemik strok riski en az 1.2 olarak bulunmuştur.[7]

Asemptomatik karotis stenozu: % 50'den fazla asemptomatik karotis stenozu, 65 yaş üzeri erkeklerin % 7-10, kadınların % 5-7'sinde görülmektedir. Çeşitli çalışmalarda bu vakalarda yıllık ipsilateral strok riski % 1-2 olarak bulunmuştur. Asemptomatik karotis arter stenozu % 75'in altında yıllık inme riski % 1.3 iken, stenoz % 75'in üzerinde yıllık strok ve GİA riski % 10.5'e çıkmaktadır.[7,56,57]

Plağın yapısı, stenozun derecesinden daha da önemli olabilmektedir. Yumuşak yapıdaki ekolüse, ülsere, heterojen plaklar arterden artere emboli açısından yüksek risk taşırlar. Özellikle stabil darlıklara göre hızla progresyon gösteren darlıklarda bu risk daha yüksektir.[7,56,57]

Orak hücreli anemi: Otozomal dominant geçişli bir hastalık olan orak hücreli aneminin prevalansı düşük olmakla birlikte relatif riski 200-400'dür. Bu hastalarda 20 yaşına kadar strok prevalansı ise % 11'dir. Sık kan transfüzyonlarıyla strok riskinin yılda % 10'dan % 1'e düştüğü yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.[7]

Hiperhomosisteinemi: Plazma homosistein düzeyinin yüksekliği inme ve trombotik hadiseler için bir risk faktörüdür. Serum folik asit düzeyinin düşüklüğü, özellikle siyah ırkta, tek başına bir risk faktörü olabildiği gibi, artmış homosistein düzeyi ile de ilişkili olabilir. Serum homosistein seviyesindeki yükselme çocukluk çağında strok için bilinen bir risk faktörüdür ve genç yetişkinlerde de strok'a yol açabilir.[7,56,58]

Geçici iskemik atak (GİA): GİA'lar strok için önemli bir risk faktörüdür. GİA'dan sonraki ilk yılda bu risk en yüksektir. İnme geçirenlerin yaklaşık % 10-15'inde daha önceden geçirilmiş GİA öyküsü vardır. GİA geçirenlerde inme görülme riski 3 kat yükselir. GİA acil medikal sorundur, erken değerlendirme ve inmenin gelişmesini veya rekürrensini önlemek için uygun girişimler gerektirir.[2,55,56,59]

Alkol kullanımı: Kronik kullanımı tüm inmeler için risk faktörüdür. Aşırı alkol alımı (günde 60 gr'dan fazla) kan basıncını, trigliserid düzeylerini, paroksismal atrial fibrilasyonu, kardiyomyopatiyi ve inme riskini arttırır. Hafif ve orta düzeyde alkol tüketiminin (günde 20-30 gr etil alkole eşdeğer 2 alkollü içki, 2 kutu bira veya 2 bardak

şarap) HDL kolesterol artışı, trombosit agregasyonunda azalma, fibrinojen azalması gibi mekanizmalarla iskemik strok riskini azalttığı öne sürülmektedir.[7,28,60]

Obesite: Obesite prevalansı gelişmiş ülkelerde % 18'e kadar çıkmıştır. Diğer risk faktörleri ile birlikte oluşunun dışında, inme riskini 1.75-2.37 kat arttırdığı tespit edilmiştir.[7]

Beslenme alışkanlıkları: Diyetin düzenlenmesi ile iskemik kalp hastalığı ve muhtemelen inme riski azaltılabilir. Hidrojene olmayan, doymamış yağlar, tam tahıllar, sebze-meyve ve omega-3 yağ asitlerinden zengin diyet kullanımı inme riskini azaltabilir.[60]

Fiziksel inaktivite: Çeşitli çalışmalarda düzenli fiziksel egzersizin strok riskini azalttığına ilişkin veriler mevcuttur. Koruyucu fiziksel aktivitenin sıklığı ve süresi tam olarak belirlenmemiş olmakla birlikte hergün 30 dakikalık egzersiz önerilmektedir.[7]

İlaç kullanımı ve bağımlılığı: Amfetamin, kokain ve eroin gibi bağımlılık yapan maddelerin kullanımının hem hemorajik hemde iskemik strok'a yol açtığı bilinmekte ise de bu konuda geniş epidemiyolojik çalışmalar mevcut değildir. Sınırlı çalışmalarda, strok riskinin yaklaşık 7 kat arttığı bildirilmektedir. Bu maddelerin etkileri multifaktöryel olup ani kan basıncı yükselmesi, vaskülit ve hematolojik bozukluklara yol açmaları önde gelen strok nedenleridir.[7]

Hormon tedavisi : Oral kontraseptiflerin strok riski, içerdikleri estradiol miktarı ile ilişkili olup 50 mikrogram dan fazla estradiol içeren ilaçlarda bu risk yüksektir. Son zamanlarda kulanılan düşük estradiollu ve kombina preparatlarla yapılan çalışmalarda iskemik strok riskinde hafif bir artış gözlenmiştir.[7]

Hiperkoagülabilite: Yüksek hemoglobin, hematokrit düzeyi ve artmış kan viskozitesi iskemik strok için risk faktörleridir. 50 yaş altındaki kişilerde antifosfolipid antikorlarının varlığı tromboz, geçici iskemik atak ve inme riskinin artmış olduğunu gösterir. Antifosfolipid antikorlarının en iyi bilinenleri, lupus antikoagülanı ve antikardiyolipin antikorlarıdır. Antifosfolipid antikorlar olasılıkla koagülasyon sistemleriyle ve vasküler endotelyuma bağlanarak etkisini göstermektedir.[4,56]

Hiperkoagülopatiye yol açan protein C, protein S, antitrombin III eksikliği özellikle venöz tromboza yol açmakla birlikte, iskemik strok'a da neden olabilir. Protein C, protein S, antitrombin III eksikliğinin görüldüğü hiperkoagülabilite sendromları özellikle genç yaşta serebrovasküler hastalık geçirenlerde önem

kazanmaktadır. Yüksek tPA, fibrin, D-dimer, Von Willebrand faktör ve faktör XIIIc'nin, strok'ta risk faktörü olduğuna dair çalışmalar bulunmaktadır.[7,63] Faktör V Leiden mutasyonu olan hastaların çoğunda serebral venöz tromboz görülür, ancak arteriyel tromboz da bildirilmektedir.[61,62]

Fibrinojen: Plazma fibrinojen yüksekliği serebral infarktın gelişmesinde bağımsız bir risk faktörüdür. Fibrinojen düzeyi obesite, sigara, hipertansiyon, diabet, hematokrit seviyeleri ile ilişkilidir.[63]

Migren: Migren ve migrene bağlı inme tanı kriterleri çok iyi tanımlanmadığı ve araştırmaların çoğu retrospektif olduğu için migren-inme ilişkisi hakkında belirsizlik vardır. İnme hastalarının yaklaşık % 10'unda migren anamnezi bulunmaktadır. Migren ataklarının kesin olarak belirlenmesi, diğer vasküler hastalık ve predispozan faktörlerin olmadığının gösterilmesi gerekmektedir.[64]

Enfeksiyon: Aterosklerozu hızlandırır ve uygun bir zemin hazırlar. İskemik strok geçirenlerde akut faz reaktanı olan C-reaktif protein ve serum amiloid A'nın yüksek bulunması bunu desteklemektedir.[7] Enfeksiyonlar arasında tüberküloz, malarya, sifiliz, leptospiroz, helmintik enfeksiyonlar iskemik inme ile ilişkili bulunmuştur. Özellikle son bir hafta içinde geçirilmiş bakteriyel enfeksiyonlar tüm yaş gruplarında iskemik inme için risk faktörü olabilir.[56]

SEREBRAL KAN AKIMI VE SEREBRAL METABOLİZMA

Beynin beslenmesinde en önemli etken serebral kan akımı (SKA)'dır. SKA, serebral perfüzyon basıncının (SPB), serebral vasküler rezistansa (SVR) oranıyla belirlenir. (SKA: SPB/SVR). Normal istirahat halindeki bir insanda global SKA: 50-55 ml/100 gr beyin dokusu/dak'dır. Tüm beyin için bu miktar 750-900 ml/dak veya istirahattaki kalp debisinin yaklaşık %15-20'sidir. Metabolizmanın hızlı olduğu gri cevherde bölgesel SKA: 75-80 ml/100 gr/dak, beyaz cevherde ise 20 ml/100gr/dak' dır.[65,66]

Nöronal doku ve hücrelerin beslenmesi için gerekli olan serebral perfüzyon basıncını, kanı serebral sirkülasyona yollayan arteriyel basınç ile venöz dönüş basıncı arasındaki fark belirler. Normal koşullarda serebral perfüzyon basıncı sabittir. Fakat sistemik arteriyel kan basıncını veya serebral venöz dönüşü etkileyen durumlar, perfüzyon basıncını değiştirebilir. Sistemik arteryel kan basıncı belirli bir değerin altına

düştüğünde veya intrakranial basınç arttığında, beyinde global olarak perfüzyon basıncı azalır.[65,66]

Serebral perfüzyon basıncının normal olduğu durumlarda, SKA'daki değişiklikler, serebral vasküler rezistanstaki değişikliklerden kaynaklanmaktadır. SKA'da artma veya azalmaya neden olan serebral vasküler rezistans değişiklikleri esas olarak intrakranial küçük çaplı arter veya arteriyol çaplarının değişmesinden kaynaklanır.[65,66]

Beyindeki SKA'nı etkileyen başlıca faktörler: Serebral metabolizma hızı, sistemik arteryel kan basıncı, parsiyel karbondioksit basıncı (PaCO2), parsiyel oksijen basıncı (PaO2), viskozite, intrakranial basınçta değişme, vücut ısısı, vazoaktif ilaçlar ve barbitüratlardır.[65]

Beyin için en büyük enerji kaynağı glikozdur ve beynin enerji depolama özelliği olmadığından hücrelerde gerekli olan iyon dengesinin sağlanabilmesi için sürekli ve sabit adenozintrifosfat (ATP) gereksinimi vardır. Normal fizyolojik şartlarda 100 gr beyin dokusu bir dakikada 30 mmol (5 mg) glikoz tüketmektedir. Diğer bir deyişle, serebral glikoz metabolizma hızı 30 mmol (5mg/100gr/dak)'dır. Genel olarak 1300-1400 gr ağırlığındaki beyin yaklaşık 75-100 mg/dak veya 125 gr/gün glikoz kullanmaktadır. Fizyolojik kan konsantrasyonlarında glikoz, kan beyin bariyerini kolaylaştırılmış transport sistemi ile geçer. Kandan alınan glikozun % 80'i enerji üretmek için kullanılırken, geri kalan kısmın yaklaşık % 11-15'i nörotransmitter, lipid ve proteinlerin sentezinde kullanılan laktata metabolize olmaktadır.[65]

Beyinde yeterli oksijen kaynağının olması durumunda glikoz aerobik metabolizma ile yıkılır ve bu yolla 36 ATP elde edilir. Oksijenin yetersiz olduğu durumlarda ise anaerobik metabolizma ile yıkılan glikozdan 2 ATP ve laktat açığa çıkar. Oluşan laktik asit hem hücre içi hem de dışında birikerek asit ortam yaratır. Asit ortamda ise mitokondrinin kalsiyumu sekestre etmesi yetersiz kalır ve sitozolik kalsiyum miktarı artarak toksik etki oluşturur. Sinir hücreleri devamlı olarak membran potansiyellerini korumak, transmitter sentezlemek ve depolamak, aksoplazma üretmek ve bozulan striktürel yapıları yenilemek zorundadırlar. Herhangi bir sebebe bağlı olarak görülen nörokimyasal bir bozukluk veya yetmezlik, hızlı bir şekilde nörolojik bozukluğa yol açar.[65]

Beyine belirli miktarda ve kesintisiz oksijen desteği gerekmektedir. Normal dinlenme halindeki erişkin bir insanda 100 gr beyin dokusu bir dakikada 3-3,5 ml (160 mmol) oksijen tüketmektedir. Diğer bir deyişle serebral oksijen metabolizma hızı 165 mmol (3-3,5 ml)/100 gr/dak veya tüm beyin için yaklaşık 49 ml/dak'dır.[65]

Beyin kan akımının regülasyonu

Serebral vasküler yatağın fizyolojik özelliklerini, otoregülasyon ve kimyasal regülasyon olmak üzere iki unsur belirler.

1- Otoregülasyon: SKA'da anlamlı bir değişiklik olmadan, sistemik arteriyel kan basıncının (dolayısıyla serebral perfüzyon basıncının) belirli değerler arasında dalgalanmasına imkan tanıyan düzenleyici bir mekanizmadır. Böylece, geniş dağılım içinde serebral perfüzyon basıncı değişiklikleri serebral kan akımını çok az etkiler. Bu regülasyon primer olarak prekapiller rezistanstaki değişikliklerle sağlanır. Sistemik arteriyel kan basıncının belirli bir düzeye kadar düşmesi vazodilatasyona, sistemik kan basıncındaki bir yükselme de vazokonstriksiyona neden olmaktadır. Böylece SKA, ortalama arteriyel kan basıncının 50-60 mmHg ile 150-160 mmHg arasındaki değişikliklerinde iyi bir şekilde korunmaktadır. Yaş ilerledikçe otoregülasyon daha az efektif olmakta ve bu nedenle yaşlı kişilerde serebral iskemi septomları daha sık görülmektedir. Serebral iskemi dışında kafa travması, diffüz serebral hipoksi, subaraknoid kanama sonrası vazospazm ve karotis stenoz veya oklüzyonlarında da otoregülasyon bozulabilir.[65]

2- Kemoregülasyon (SKA'nın kimyasal düzenlenmesi): SKA, beyin dokusunun metabolizması ile yakından ilişkilidir. Üç metabolik faktör beyin kan akımı kontrolünde güçlü bir etkiye sahiptir. Bunlar oksijen, karbondioksit ve hidrojen iyon konsantrasyonlarıdır.[65]

- Parsiyel karbondioksit basıncı ($PaCO_2$): Arteriyel $PaCO_2$'deki yükselme SKA artışı için en güçlü uyarandır. $PaCO_2$'nin 20-60 mmHg arasındaki değerleri içinde her 1 mmHg'lık artış SKA'da % 3-5 artışa yol açar. Bu artışa serebral arteriyel vazodilatasyon neden olur. Arteriyel $PaCO_2$'deki düşüş SKA'nın azalmasına neden olur. $PaCO_2$'nin düşmesi serebral kan volumünü azaltırken, yükselmesi kan volumünü arttırmaktadır.[65]

- Parsiyel oksijen basıncı (PaO_2): PaO_2 artar ise SKA düşer, PaO_2 düşerse SKA artar. Arteriyel PaO_2 düzeyleri SKA'nı $PaCO_2$ düzeyleri kadar etkilemez. Beyine yeterli

oksijen sağlanamazsa, vazodilatasyon gelişir. PaO_2'in 60 ile 300 mmHg arasındaki değişiklikleri SKA üzerinde çok az etkiye sahiptir. Fakat PaO2'nin 60 mmHg'den daha düşük olduğu durumlarda, SKA hızlı bir şekilde artmaktadır. PaO_2'nin 40 mmHg'nın altına inmesi durumunda şuur etkilenir, 20-30 mmHg'nın altına düşmesinde ise koma gelişir.[65,66]

- PH: PH'ın düşmesi SKA'ı arttırır.

Sonuç olarak; $PaCO_2$'in artışı ve PaO_2'in düşüşü, vazodilatasyona neden olarak SKA'nı arttırırken, $PaCO_2$'in azalması ve ekstrasellüler PH'ın artması serebral vazokonstriksiyona neden olarak SKA'da azalmaya neden olmaktadır.[66]

- Viskozite: SKA'ı viskozite değişiklikleri de etkiler. Hematokritin artması durumunda SKA azalır.[66]

- Ateş: Vücut ısısındaki her 1 C° lik düşüş serebral metabolizma hızında % 6-7' lik bir azalmaya neden olmaktadır. Hipotermi beynin hem elektrofizyolojik fonksiyonları için, hemde hücrelerin yapısal olarak bütünlüğünü devam ettirebilmeleri için gerekli olan enerji ihtiyacını azaltmaktadır. Hiperterminin serebral fizyoloji üzerine etkisi hipoterminin tam tersidir.[65,66]

- İntrakranial basınç: İntrakraniyal basıncın yükselmesi serebral perfüzyon basıncını düşürmektedir.[65]

- Barbitüratlar: Serebral metabolizma ve nöronal aktiviteyi azaltarak beynin enerji gereksinimini düşürürler ve sonuçta SKA'ı azaltırlar.[65,66]

AKUT İSKEMİK İNMENİN FİZYOPATOLOJİSİ

Serebral iskemi, hücre ölümü ve doku infarktına yol açan bir dizi hücresel ve moleküler olaylar zincirini tetikler. Beyin kan akımındaki azalmanın en fazla olduğu çekirdek (core) bölgesinde hücreler dakikalar içinde irreversibl olarak zedelenirler. Ancak iskemik bölgenin periferinde kollaterallerce sağlanan kan akımının devam etmesi, nöronların kısa bir süre için morfolojik ve biyokimyasal bütünlüğünü korur. Orta veya hafif derecede iskemik kalmış beyin dokusundaki nöronlar akut dönemde elektriksel olarak sessiz olmakla birlikte yapısal bütünlüklerini sürdürürler. Bu bölgeye penumbra denir. Penumbra, iskeminin şiddetine ve süresine bağlı olarak infarkta doğru ilerlediği dinamik bir süreçtir.[67,68] İskemik beyin hasarı rezidüel kan akımının miktarına bağlı olarak dakikalardan saatlere kadar uzanan bir sürede gerçekleşir. SKA'nın 2-3 saat süreyle normalin % 18-20'nin altına düşmesi infarkt oluşumuna

neden olmaktadır.[69] Penumbra, tıkanmanın erken döneminde trombolitik tedavi ile veya nöroprotektif ajanların kullanılmasıyla potansiyel olarak kurtarılabilir. Deneysel ve klinik çalışmalarda, tedaviye başlama süresinin 2-3 saat ile sınırlı olduğu saptanmıştır.[70,71]

Serebral iskemi fizyopatolojisinde yer alan serbest radikal oluşumu, lipid peroksidasyonu, eksitotoksisite ve aşırı kalsiyum yüklenmesi gibi mekanizmaların aydınlatılması inme tedavisinin hedefleri arasındadır.[72,73] Bu mekanizmalar birbirleriyle karmaşık bir ilişki içindedir ve programlanmış hücre ölümü, nekroz gibi hücre ölüm mekanizmalarını tetiklerler. İskemide nekrotik hücre ölümüne ek olarak apopitotik mekanizmaların da yer aldığı bilinmektedir.[74,75] Beyin yüksek oksidatif mekanizma ve yoğun glutamaterjik sinaptik aktivite nedeniyle diğer dokulara göre özellikle eksitotoksisiteye ve serbest radikal hasarına duyarlıdır.[72,73,76,77] Kan akımının tekrar sağlanmasından sonra da bu mekanizmalarla hücre hasarı (reperfüzyon hasarı) oluşabilmektedir. Özellikle akut iskemik inmede trombolitik tedavinin sağladığı başarıdan sonra reperfüzyon hasarının önlenmesi ile ilgili ilaç araştırmaları önem kazanmıştır.[78]

Glutamat Eksitotoksisitesi: Glutamat beyindeki en önemli eksitatör nörotransmitterdir. İskemiye maruz kalan nöronlarda dakikalar içinde ekstrasellüler glutamat konsantrasyonu artar.[79] Ekstrasellüler glutamat artışı N-metil-D-aspartat (NMDA) ve non-NMDA reseptörlerinin aktivasyonuna yol açar. Eksitotoksisiteden esas sorumlu olan NMDA reseptör aktivasyonudur. NMDA reseptör kanalı normalde magnezyum ile bloke durumdadır ve iskemik dokuda nöronal membran depolarizasyonu oluşunca voltaja bağımlı bu kanal açılarak nöron içine Na^+, Cl^- ve H_2O'nun girmesine neden olur ve hücrede şişme meydana gelir.[80] NMDA reseptörlerinin aşırı miktarda glutamata maruz kalması sonucunda ise NMDA reseptörü iyon kanalından nöron içine aşırı Ca^{++} girerek, Ca^{++}'a bağımlı enzimlerin aktivasyonu ve serbest radikal oluşumu ile gecikmiş hücre ölümüne neden olur.[72,76,81,82]

Eksitotoksinlere maruz kalındığında mitokondri aşırı miktarda Ca^{++} ile yüklenir.[83,84] Mitokondrilerin bu Ca^{++} alımının; enerji yoksunluğu, sitokrom C salınımı ve artmış peroksit oluşumuna neden olarak eksitotoksik nöron ölümünü tetikleyebileceği gösterilmiştir.[83]

Ca^{++} sitotoksisitesi: İskemi sonrasında nöronlarda hücre içi serbest Ca^{++} düzeyinde hızlı bir artış olurken hücre dışı Ca^{++} düzeyinde hızlı bir azalma olur.[85] Hücre içine Ca^{++} girişinin NMDA reseptörünün iyon kanalı ve voltaj-kapılı Ca^{++} kanalları yoluyla olduğu düşünülmektedir.[72,76] Ca^{++}'un hücre içinde artışını sağlayan asıl faktör ise hücre içi depolarıdır.[86] İskemide intrasellüler kompartmanlardan endoplazmik retikulum ve mitokondri kaynaklı Ca^{++} salınımı artar.[66] Hücreler fizyolojik koşullarda hücre içi kalsiyum miktarlarındaki büyük artışları fazla Ca^{++}'u atarak tolere ederler.[87] Fakat enerjinin az olduğu durumlarda, pompa ve sekestrasyon mekanizmaları çalışmaz ve hücre içinden atılamayarak biriken Ca^{++} düzeyindeki ani artışlar lipazları, proteazları, endonükleazları aktif hale getirir ve serbest radikal ve NO'un oluşumunu arttırarak nöronal ölümü tetikleyebilir.[73] Serbest radikal oluşumu, kalsiyum atılımını engelleyerek kısır bir döngü oluşturur. Aynı zamanda mitokondride kalsiyum yükünün artmasının, hasarlanmış mitokondriyal membranı daha fazla bozacağı ve enerji eksikliğini arttırıp, serbest radikal oluşumunu arttıracağı öne sürülmektedir.[88]

Serbest radikaller: En dış yörüngesinde tek sayılı elektron içeren atom veya moleküllere serbest radikal denir. Bir çok hücresel enzim ve elektron taşıma sistemi ara ürün olarak sınırlı miktarda serbest radikalleri oluşturur. Serbest radikaller hücre sinyal iletiminde, biyolojik olaylarda rol oynarlar. Oluşan serbest radikaller, normal fizyolojik koşullarda biyolojik koruma mekanizmaları ile ortamdan uzaklaştırılırlar, süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz ve katalaz gibi enzimlerle zararsız hale getirilirler.[89]

Serbest radikallerin hücre hasarı oluşturabilmesi için aşırı miktarda oluşması ve/veya detoksifikasyon mekanizmalarının yetersiz olması gerekir. Serbest oksijen radikallerinden olan hidroksil radikali ve süperoksit iyonu aşırı reaktiftir ve nükleik asitlere, lipidlere, karbonhidratlara ve proteinlere bağlanarak onları zedelerler. Serbest oksijen radikalleri kan beyin bariyerini (KBB) yıkarak beyin ödemine, iskemik bölgeye inflamatuar hücrelerin girmesine ve kan akımının bozulmasına neden olurlar.[77]

Nitrik Oksit: NO dokularda yaygın olarak bulunan inorganik gaz yapısında bir mediyatördür. L-arjininden nitrik oksit sentaz aracılığıyla sentezlenir. Sentezlendikten sonra depolanmayıp difüzyon yoluyla dağılır ve çevre hücrelerde etki gösterir.[90] Fazla nöronal NO üretimi nörotoksik iken, endotelyal NO, bölgesel kan akımını arttırarak ve diğer hemodinamik faktörler üzerine etki ederek beyin dokusu üzerinde

koruyucu rol oynamaktadır. Reperfüzyon sırasında endotelyal NO'in ortaya çıkması ve peroksinitritin oluşumu KBB hasarına yol açabilir.[91]

Kaspazlar: Apopitotik hücre ölümünde önemli rol oynayan proteolitik enzimlerdir. Mitokondriyal yolun aktivasyonu, kaspazların (kaspaz 3,7) aktif formlarına dönüşmesine neden olur ve aktifleşen kaspazlar çeşitli nükleer, sitoplazmik, membranöz proteinlerin parçalanmasına neden olur.[92]

Proteazlar (katepsin, kalpain): Katepsin ve kalpain'in sınırlı aktivasyonu apopitozu tetiklerken şiddetli aktivasyonu nekroz gelişimine neden olur.[92]

Matriks metalloproteinazlar (MMP): İnme geçiren hastaların kanlarında ve beyinlerinde MMP düzeyleri artar. Damar bazal laminasındaki bağ dokusunu yıkarak kan beyin bariyeri hasarını arttırırlar.[92]

İnflamasyon: İnflamasyon otopsi materyallerinde akut inmeden 12-72 saat sonra gösterilmiştir. İnme riski, C-reaktif protein ve çözünebilir hücre içi adezyon molekülü (sICAM) düzeyleri ile ilişkili bulunmuştur. Lökosit infiltrasyonunun geç iskemik hasarın ilerlemesinde rolü olduğu ve nörolojik gelişmeyi olumsuz yönde etkilediği bildirilmiştir.[92] İnflamasyon strok kliniğini ve infarkt doku hacmini olumsuz yönde etkiler.[66]

İskemik hücre ölüm mekanizmaları

Fokal iskemi oluştuğunda bazı hücreler eksitotoksik şişme, osmotik parçalanma ve nekroz ile hızla ölürken bazıları apopitotik mekanizmalarla daha yavaş ölmekte, diğerleri ise apopitoz ve nekroz karışımı özellikler göstermektedirler.[93,94] Azalan enerji kaynağının yol açtığı membran hasarı ve bunu takip eden iyon değişimleri ile hücrede şişme ve nükleer fragmantasyon nekrozda hücre ölümüne sebep olur. Apopitoz; yavaş gelişen, genetik kontrol altında oluşan programlanmış hücre ölümüdür ve hücre kendi ölümünde aktif rol oynayan proteinleri sentez etmektedir. Apopitozun spesifik moleküler belirleyicisi olan kaspazlar apopitotik hücre ölümünün oluşmasında önemli rol oynarlar.[66]

Strok'ta Gelişen Fizyopatolojik Değişiklikler;

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

- Voltaja bağlı Ca^{++} kanalları açılır,
- Eksitatör transmitterlerin salgılanması hızlanır,
- Anaerobik solunum ve hücre içi laktik asidoz gelişir,
- NMDA reseptörlerine bağlı Ca^{++} kanalları açılır,
- Endotelyal mediatörlerin salgılanması artar,
- Litik enzimlerin aktivitesi artar.[95,96]

Serebral infarktın nöropatolojisi

Bir beyin damarında tıkanma oluştuktan sonra beyinde bir dizi makroskopik ve mikroskopik değişiklikler meydana gelir. Serebral infaktlar tıkanan damara göre histolojik olarak tanınabilen birkaç milimetrelik boyuttan çok büyük boyutlara kadar değişen büyüklüklerde olabilirler. Mikroskobik görüntü bir koagülatif nekrozdur ve beyin dokusu hücrelerini etkiler. 12 saat sonra nöronlarda iskemik "kırmızı" nöronal değişiklikler, astrosit uzantıları ve aksonlarda şişmeler, oligodendroglial nukleuslarda genişleme, mikroglialarda parçalanma, endotel hücrelerinde şişme gibi değişiklikler ile tüm yapılar etkilenir. 2 gün sonra artık kapiller yatak görülmez olur, beyaz cevherde miyelin soluklaşır, daha sonra akson ve miyelin parçalanır. 24-48 saatte nötrofiller artmaya başlar. 2-3 haftada monosit, histiyosit ve mikroglia kökenli fagositik hücreler baskın hücre tipi olur. Bu makrofajlar yıkım ürünlerini temizler, aylar hatta yıllarca lezyonda bulunurlar. Temizlenen doku nekroz alanı kiste dönüşür. Doku nekrozu ve fagositoz sürerken lezyon kenarında da astrositler prolifere olur. Bu hücreler en erken birinci haftada ortaya çıkar. Çevrede yoğun bir ağ oluşturan bu astrositler ve yeni kapillerler doku nekroz alanını tamir etmeye çalışırlar.[97]

Akut iskemiden dakikalar ve saatler sonra sitotoksik ödem gelişir ve reversibl olabilir. İskemik ödem ise inmeden 24-72 saat sonra giderek artar ve 5. gün civarında maksimuma varır.[4]

Hemorajik infarkt, nekrotik beyin dokusu içine kanama alanı bulunan iskemik infarkt olarak tanımlanır. Hemorajik dönüşümün patogenezi birçok faktöre bağlıdır. Reperfüzyon, iskemiye bağlı damar duvarı hasarı, kollateral dolaşımın durumu, hipertansiyon, antikoagülan veya trombolitik tedavi, infarktın büyüklüğü ve yaş gibi faktörlerin hemorajik dönüşümde rolü olduğu düşünülmektedir. Hemorajik dönüşümün oluşum zamanı çok iyi tanımlanmamıştır. Ancak genellikle ilk 48 saatte gelişir.[98]

İSKEMİK İNMELERİN ETYOLOJİK SINIFLAMASI

Etyolojik sınıflama, tedavi ve proflaksinin belirlenmesinde önemlidir. Adams ve arkadaşları ilk iskemik inmeli olguları, klinik bulguları, görüntüleme özellikleri, ekokardiyografi, doppler USG, anjiografi ve diğer laboratuar verilerini göz önüne alarak; TOAST (The Trial of Org 10172 in Acute İschemic Stroke Treatment) sınıflandırma kriterlerine göre etyolojik olarak sınıflamışlardır. Bu sınıflamada olgular; klinik, laboratuar ve görüntüleme bulgularına göre, büyük damar aterosklerozu, kardiyoembolik inme, küçük damar hastalığı, diğer nedenlere bağlı inme ve nedeni belirlenemeyen inme olarak alt gruplara ayrılır.[99]

1. Geniş arter aterosklerozu: Tüm iskemik strok'ların % 50'si geniş arter aterosklerozuna bağlıdır.[7] Bu gruptaki hastalarda klinik ve görüntüleme yöntemleri ile ana beyin arterleri veya büyük kortikal dallarının birinde, ateroskleroza bağlı % 50'nin üzerinde darlık veya tıkanma vardır.[99] Aterosklerotik lezyonlar bazı bölgelerde daha sık görülür. Ön sirkülasyonda internal karotid arter başlangıcı, sifon parçası, arka sirkülasyonda subklavian arter, vertebral arterin başlangıç ve intrakranial parçası, baziler arter proksimali bu darlıkların en sık görüldükleri yerlerdir.[59,100]

Ateroskleroz sonucu infarkt iki yolla gerçekleşir:

a- Aterom plağı, arter lümenini önemli ölçüde daraltacak şekilde büyüyebilir. Damar tıkandığında akım durmasına bağlı pıhtı oluşur ve distale doğru ilerleyebilir. Tıkanan damar distalinde kollateral akım yetersiz ise infarkt gelişir.[100]

b- İnfarkt, trombüs veya plak fragmanlarının distal embolizasyonu (arterden artere emboli) sonucu gelişir.[100]

Hastaların kliniğinde kladikasyo intermittant, aynı damar alanında GİA, karotis üfürümü gibi benzer bulgu ve belirtilerin varlığı tanıyı büyük ölçüde destekler. BT veya MR'da kortikal ve serebellar infarkt, 1,5 cm'den büyük beyin sapı ve subkortikal hemisferik infarktların varlığı büyük damar hastalığını destekleyen bulgulardır. Doppler ultrasonografi veya anjiografide damarda % 50'nin üzerinde darlık gösterilmesi de diğer tanı yöntemleri arasında sayılabilir. Kesin tanı için, kardiyojenik emboli kaynağı dışlanmalıdır. Darlık oranı % 50'nin üzerinde, ancak diğer açıklayıcı nedenler ekarte edilememişse veya darlık % 50'nin altında iken, aynı alanda GİA, üfürüm, hemodinamik infarkt veya en az iki risk faktörünün (50 yaş üstü, hipertansiyon,

diabetes mellitus, sigara, yüksek kolesterol düzeyi) varlığında büyük damarlarda olası aterosklerotik inmeden sözedilir.[7,99]

2. Kardiyoembolik inme: Tüm iskemik inmelerin % 20'sini oluştur. Bu gruptaki hastalarda kardiyak yapılardan kaynaklanan bir emboliye bağlı arteriyel oklüzyon söz konusudur. Kardiyoembolik beyin infarktı tanısının temeli, kardiyak emboli kaynağının gösterilmesi ve diğer inme nedenlerinin dışlanmış olmasına dayanır (Tablo 2).[7,100]

Tablo 2. Kardiyoembolik İnme Riski Taşıyan Kalp Hastalıkları

Yüksek Riskli Emboli Kaynağı	**Orta Riskli Emboli Kaynağı**
Mekanik protez kapak	Mitral valv prolapsusu
Mitral stenoz ve atrial fibrilasyon	Mitral anulus kalsifikasyonu
Atrial fibrilasyon (lone AF hariç)	AF olmaksızın mitral stenoz
Sol atrium/atrium appendiksinde trombüs	Sol atrial türbülans
Hasta sinüs sendromu	Atrial septal anevrizma
Yeni miyokard infarktüsü (<4 hafta)	Patent foramen ovale
Sol ventrikülde trombüs	Atrial flutter
Dilate kardiyomiyopati	Lone AF
Akinetik sol ventrikül segmenti	Biyoprotez kalp kapakçığı
Atrial miksoma	Hipokinetik sol ventrikül segmenti
İnfektif endokardit	Miyokard infarktüsü (> 4hafta, < 6 ay)
	Konjestif kalp yetmezliği
	Nonbakteriyel trombotik endokardit

NVAF, kardiyoembolik strokların % 45'inden sorumlu tutulmaktadır. Valvüler AF'si olan insanlarda iskemik strok riski 17 kat artarken, NVAF'si olanlarda bu risk 5 kat artmaktadır. Kardiyoembolik inme nedenleri ve görülme sıklıkları; NVAF % 45, akut MI % 15, geç dönem MI % 10, romatizmal kalp hastalığı % 10, protez kalp kapağı % 10, diğer nedenler % 10'dur.[101]

Akut maksimal defisit, multipl damar alanlarında GİA veya infarkt, izole afazi, izole homonim hemianopsi gibi kortikal dal oklüzyonunu düşündüren tablolar, hemorajik infarkt, sistemik embolizasyon, baş ağrısı ve epileptik nöbet gibi özellikler kardiyoembolik infarktlarda daha sık görülür.[100]

3. Küçük damar oklüzyonu (Laküner infarkt): Genellikle, HT ve diabeti olan yaşlı hastalarda ortaya çıkan bu strok tipi, tüm iskemik strok'ların % 25'ini oluşturur.[7] Laküner infarktlar, büyük serebral arterlerin (özellikle orta serebral arter, baziler arter, arka serebral arter, daha az olarak da ön serebral arter ve vertebral arter) penetran dallarının tıkanması sonucu beynin derin bölümlerinde veya beyin sapında oluşan ortalama 5 mm (3-15 mm) çapında küçük infarktlardır.[102,103] Bunlar zamanla normal doku ile çevrelenmiş, içi sıvı ile dolu bir kavite (lakün)'e dönüşür. Laküner infarktların en sık yerleşim yerleri; putamen, kaudat nükleus, talamus, pons, internal kapsül ve korona radiatadır.[100,102] Klasik laküner sendromlar: Saf motor hemiparezi, saf duysal inme, sensorimotor inme, ataksik hemiparezi, dizartri-beceriksiz el sendromudur.[102]

4. Diğer bilinen nedenlere bağlı iskemik inme: Bu grupta, SSS'nin primer ve sekonder vaskülitleri, serebral CADASIL (serebral otosomal dominant arteriopati ile birlikte subkortikal infarktlar ve lökoensefalopati) ve serebral amiloid anjiopati gibi nadir küçük damar hastalıkları, konjenital damar hastalıkları, mitokondriyal hastalıklar, travma ve diseksiyon ile kan hastalıkları yer alır ve tüm iskemik inmelerin % 5'inden az yer tutarlar. Bu olgularda akut iskemiye bağlı klinik ve BT, MR bulgusu olmalıdır. Kardiyak emboli kaynağı veya büyük damar aterosklerozu tetkiklerle dışlanmalıdır.[7]

5. Sebebi belirlenemeyen iskemik inme: Ayrıntılı tetkiklere rağmen etyolojisi bulunamayan serebral infarktlarla, yeterli tetkik edilemeyen vakalar yer alır. Ayrıca yapılan tetkiklerde birden fazla etyolojik neden bulunan vakalar da bu grupta değerlendirilir.[7]

İSKEMİK İNMELERİN KLİNİK SINIFLANDIRILMASI

İskemik inmelerde klinik alt grupların belirlenmesi, inme tedavi stratejilerinin seçimi, erken ve geç dönem prognoz hakkında bilgi vermesi açısından önemlidir. Özellikle tedavinin risk ve yararı arasındaki denge, iskemik inme alt gruplarında ayrı özellikler taşır. Oxfordshire Community Stroke Project (OCSP) çalışmasında önerilen Bamford Klinik Klasifikasyonu'na göre inmeli olgular; total anterior sirkülasyon infarktı (TACI), parsiyel anterior sirkülasyon infarktı (PACI), posterior sirkülasyon infarktı (POCI), laküner infarkt (LACI) olmak üzere 4 ana grupta toplanmıştır. Bu klinik sınıflama akut dönemde maksimum defisit bulguları göz önüne alınarak, görüntüleme özelliklerinden bağımsız olarak yapılır.[100,104,105]

Bamford Klinik Klasifikasyonu:

1. TACI (Total Anterior Sirkülasyon İnfarktı): Yüksek kortikal fonksiyon bozukluğu (disfazi, diskalkuli, görsel-uzaysal defisitler), homonim hemianopsi ve motor/duysal defisit bulgularının bir arada olmasıdır.

2. PACI (Parsiyel Anterior Sirkülasyon İnfarktı): Üç TACI komponentinden ikisi veya tek başına yüksek kortikal fonksiyon bozukluğu veya sınırlı kontrlateral motor/duysal defisitin varlığını içerir.

3. POCI (Posterior Sirkülasyon İnfarktları): İpsilateral kranial sinir paralizisi ve kontrlateral motor ve/veya duysal defisit, bilateral motor ve/veya duysal defisit, konjuge göz hareket bozukluğu, uzun traktus bulgusu olmaksızın serebellar bozukluk, izole homonim görme alanı defisiti. Wallenberg sendromu, serebellar infarkt, sınırlı beyin sapı tutulumu, geniş beyin sapı tutulumu, baziler tepe sendromları, iyi tanımlanamayan posterior sirkülasyon sendromları bu grup içinde değerlendirilir.

4. LACI (Laküner İnfarktlar): Pür motor inme, pür duysal inme, sensorimotor inme, ataksik hemiparezi, dizartri-beceriksiz el sendromu bu grupta yer alır.[100,104,105]

KLİNİK

Embolik inmeler karakteristik olarak çok ani başlar ve etkileri hızla geçer ya da devam eder. Trombotik inmeler benzer şekilde ani başlangıçlıdır, ama sıklıkla daha yavaş (dakikalar, saatler, hatta günler içinde) gelişir.[106]

Karotis Sistemi (Ön Sistem)

İnternal karotid arter tıkanması (İCA): İnternal karotid arter terminal bir dal olmadığından, tıkanmasında Willis poligonu ve diğer kollateraller iyi çalışıyorsa semptom görülmeyebilir. Ekstrakranial İCA'yı en sık etkileyen neden aterosklerozdur. Ateroskleroz beyaz ırkta İCA'nın en sık ilk 2 cm'lik bölümünde görülür. En sık görülen, bifurkasyonun gerisinde birinci segment tıkanmaları olup çoğu kez asemptomatiktir.[107,108]

İCA tıkanmaları sonucunda iki mekanizma ile serebral fonksiyon bozukluğu ortaya çıkabilir. Birincisi, tıkanan yerden kaynaklanan tromboemboli, orta veya anterior serebral arterlerde tıkanmaya yol açabilir. İkincisi, İCA'da oluşan tıkanma sebebiyle distal perfüzyon yetersizliği sonucu retina veya serebral hemisferde iskemi meydana gelebilir.[107,108]

İCA tıkanmalarının karakteristik bulguları; kontrlateral hemiparezi ve ipsilateral görme kaybıdır. Ancak, nörolojik tabloya hemihipoestezi, homonim hemianopsi, afazi ve agnoziler eşlik edebilir. Bunun dışında amorozis fugaks, santral retinal arter tıkanması, iskemik optik nöropati de görülebilir. Karotis sistemi darlık ve tıkanmalarında en sık görülen tablo GİA'lardır. Bunlar, kısa süreli 5-15 dak süren hemiparezi ve karşı tarafta geçici görme kaybı'dır.(107)

İCA stenozu olan hastalarda boyunda karotis nabzı zayıf palpe edilir, dinlemekle üfürüm duyulabilir.(108)

Anterior serebral arter tıkanması (ACA): ACA'nın intrensek hastalığı nadirdir. ACA infarktlarının bir bölümü İCA'nın oklüzyonu sonucudur. Bir kısmı da anterior kominikan arter anevrizmasının kanaması sonucu oluşan vazospazma bağlıdır.(108) ACA'nın proksimal tıkanmalarında, karşı taraf ACA'dan anterior kominikan arter aracılığıyla kan aldığı için iyi tolere edilir. Distal tıkanmalarında ise parasantral lob tutulmasına bağlı olarak kontralateral, bacak distalinde hakim motor güç kaybı görülür.(107)

ACA tıkanmalarında klinik olarak üriner inkontinans, sosyal kişilik değişiklikleri, motivasyon kaybı, abuli veya akinetik mutizm ortaya çıkar. Sol frontal lobta suplementer motor alan etkilenirse konuşma akıcılığının azaldığı, tekrarlamanın korunduğu transkortikal motor afazi ortaya çıkar. Sağ frontal lob etkilenmelerinde, motor ihmal fenomenleri, apraksi ortaya çıkar. Mezial motor lob veya korpus kallozum hasarlarında "yabancı el sendromu" denilen, elin istemsiz veya yabancı hareketler tarzında bir bozukluğu ortaya çıkar.(104)

Orta serbral arter tıkanmaları (MCA): MCA, strok sendromlarının en sık tutulan arteridir. MCA internal karotid arterin en geniş dalı olup beyin yüzeyinin konveksitesini sular. Beyin içinde de bazal ganglionları, kapsula eksternayı, klaustrumu, putamen ve globus pallidusu, kaudat nükleusun posterior kısmını, internal kapsülün anterior ve posterior bacaklarının alt kısmını besler.(107)

Ana dalın oklüzyonu: Kontrlateral hemiplejiye, baş ve gözlerin lezyon yönüne deviasyonuna, hemianestezi ve hemianopsiye yol açar. Dominant hemisferde global afazi, nondominant hemisferde ise ihmal ve dikkat azalması olur. İnfarkt büyük olursa optik radyasyon tutulumuna bağlı hemianopsi görülür. MCA'nın kök tıkanması sıklıkla

herniasyona yol açması nedeniyle bazı yazarlar tarafından malign infarkt olarak tanımlanır.[107]

Üst divizyon oklüzyonunda: Kontrlateral hemiparezi, hemihipoestezi, dominant hemisfer tutulduğunda Broca afazisi, nondominant hemisfer tutulduğunda ihmal sendromları görülür. Angüler girus tutulumunda Gerstmann sendromu (agrafi, akalkuli, finger agnozi, sağ-sol dezoryantasyonu) ve aleksi görülür.[107]

Alt divizyon oklüzyonunda: Hemiparezi ya çok hafiftir ya da görülmez. İnfarkt dominant hemisferi tuttuğunda Wernicke afazisi görülür. Nondominant hemisfer tutulduğunda konstrüksiyonel apraksi, abuli ve deliryum gibi davranış bozuklukları olur.[107]

Küçük penetran arterler tıkandığında: Pür hemiparezi, vizüel, lisan ve/veya davranış bozuklukları olabilir. Geçici veya kalıcı olabilen hemikore, atetoz ve distonileri içeren hareket bozuklukları, kontrlateral vücut yarısında aşırı terleme şeklinde otonomik bozukluklar da görülebilir.[107]

Vertebrobaziler Sistem (Arka Sistem)

Posterior serebral arter tıkanması (PCA): PCA'lar mezensefalonu, talamusu, oksipital lobu, inferior ve mezial temporal lobu, parietal lobun posterior inferior kısmını besler.[108] Orta beyin ve talamusu bilateral olarak etkileyen infarktlarda stupor ve komaya kadar giden şuur bozukluğu, hafıza bozuklukları, hemiplejiler, hemihipoestezi, 3. kranial sinir paralizileri ve internükleer oftalmopleji görülebilir. PCA'nın unilateral lezyonunda kontrlateral hemipleji, hemisensorial defisit, hemianopsi ve davranış değişiklikleri, Horner sendromu ve kontrlateral hiperhidroz görülür. PCA proksimal lezyonlarında hipoestezi veya anestezi görülür.[107]

Talamogenikulat dalın oklüzyonu sonucu Dejerine-Roussy tarafından tanımlanan talamik ağrı sendromu görülür; bu arterin oklüzyonu ile çabuk düzelen koreik hareketler, ataksi, hemiparezi, persistan hipoestezi ve dizestezi ile birlikte ciddi paroksismal ağrılar oluşur. Talamik hiperpati adı verilen bu tabloda taktil stimuluslar ile şiddetli, ağrılı cevaplar ortaya çıkar.[107]

Dominant hemisfer infarktı olan olgularda, anomik afazi, agrafisiz aleksi ve vizüel agnozi görülür. Bilateral olarak lingual girus, hipokampal girus ve medial hipokampal strüktürleri tutan lezyonlarda aşırı motor aktivite, ajitasyonlar, hiperfaji,

hiperseksüalite, deliryum, ağlama, vizüel, işitsel ve taktil stimuluslara aşırı reaksiyon şeklinde klinik semptomlar (Klüver-Bucy Sendromu) oluşur.[107]

Bilateral PCA infarktlarında direkt ve indirekt ışık refleksinin korunduğu kortikal körlük gelişir. Tek taraflı PCA'nın oksipital lobu besleyen dallarının tıkanmasında hemianopsi olur, fakat santral görme liflerinin projekte olduğu polus occipitalis MCA dalları tarafından da beslendiği için santral görme sağlam kalır.[108]

Koroidal arter tıkanması: Anterior koroidal arter (AchA), İCA'nın küçük bir dalıdır. AchA globus pallidus, uncus, capsula interna arka bacağının alt bölümü, anterior hipokampus, mezensefalon rostral bölümü ile serebral pedünkülün kanlanmasını sağlar. Ayrıca optik traktusu izleyerek corpus geniculatum laterale ve radiatio optici arka bölümünü sular.[107,108]

AchA infarktlarında hemipleji, hemihipoestezi, hemianopsi, pür motor hemiparezi, pür sensorial strok, ataksik hemiparezi, hemiataksi ve ipsilateral hemisensorial defisit, sol taraf lezyonlarında disfazi, apraksi, amnezi, sağ taraf lezyonlarında hemiihmal, bilateral lezyonda akut pseudobulber mutizm olur.[107]

Posterior koroidal arter infarktlarında vizüel alan defekti, üst ve alt kuadranopsi, hafif hemiparezi, hemihipoestezi, konuşma bozuklukları, blefarospazm olur.[107]

Vertebral arter tıkanması: Ekstrakranial vertebral arter aterom plaklarının sık görüldüğü önemli bir yerleşim yeridir. Vertebral arter orijininde ateroskleroz, erkeklerde kadınlara oranla daha sıktır ve sıklıkla karotid arter oklusif hastalığı ile birliktedir.[107]

Vertebral arterin internal bölümünün oklüzif hastalığı ekstrakranial bölüme göre daha sık olup posterior sirkülasyon yapılarının infarktı ile birliktedir.[107]

Lateral Medüller İnfarkt (Wallenberg Sendromu): Posterior inferior serebellar arter (PİCA)'in tıkanmasına bağlı oluşur. Wallenberg sendromu bulbusun lateral bölümünde ve inferior oliva arkasında yerleşen bir infarkta bağlı olarak ortaya çıkan, oldukça tipik belirtileri olan ve sık görülen bir klinik tablodur. Wallenberg sendromunda; ipsilateral yüz ve gözde ağrı, Horner sendromu, 9.-10. kranial sinir paralizisi (faringeal ve laringeal paraliziden dolayı ses kısıklığı ve disfaji), ataksi, spinotalamik yolların lezyonuna bağlı ipsilateral yüzde, kontrlateral gövde ve ekstremitelerde ağrı ve ısı duyusunda azalma, vertigo, nistagmus, taşikardi ve kan

basıncı değişiklikleri, özellikle uykuda olan solunum güçlükleri, öksürük, hıçkırık, bulantı-kusma, çift görme, oksipital bölgede lokalize baş ağrısı olur.[107,108]

Anterior inferior serebellar arter (AİCA) tıkanmaları: Klinik olarak AİCA infarktları kaudal pons, serebellum, orta serebellar pedünkül ve flokulusu etkiler, sıklıkla inferolateral pontin alanı tutar. Klasik olarak AİCA tutulumunda; vertigo, kusma, tinnitus, dizartri, ipsilateral fasial paralizi, işitme kaybı, trigeminal duyusal kayıp, Horner sendromu ile birlikte kontrlateral vücutta ağrı ve ısı duyusu kaybı, ipsilateral konjuge bakış paralizisi, komaya kadar giden şuur bozuklukları, izole vertigo, izole serebellar sendrom bulguları görülebilir.[107]

Süperior serebellar arter (SCA) tıkanması: Serebellar infarktların en sık sebebidir. Tüm serebellar infarktların % 50-65'i bu alanda görülür. SCA serebellumun horizontal sulkusunun altında kalan lobulus sentralis, kulmen, klivus, folium, vermis ve serebellar hemisferlerin lobuslarını besler. SCA oklüzyonunda ipsilateral ekstremite ve yürüyüş ataksisi, Horner sendromu, statik tremor, kontrlateral 4. kranial sinir felci ve spinotalamik duyusal kayıp görülebilir.[107]

Baziler arter tıkanması: Baziler arterin perforan dalları başlıca bazis pontisi besler. Baziler arter oklüzyonu ponsun bazisinde iki yanlı iskemiye neden olur. İskemi tek veya iki yanlı tegmentumu da etkileyebilir. Baş ağrısı, sersemlik hissi, konfüzyon ve koma gelişir. Pupil anormallikleri, oküler hareket bozuklukları, fasiyal paralizi, hemipleji veya kuadripleji, bilateral ekstansör plantar refleksler görülür. Klinik olarak internükleer oftalmopleji, konjuge horizontal bakış paralizisi, Fisher'in bir buçuk sendromu, oküler bobbing, pitoz, miyotik pupillalar, nistagmus, skew deviasyon sıklıkla görülür. Palatal myoklonus, koma, Locked-in sendromu, deserebrasyon rijiditesi, solunum anormallikleri görülebilir.[107,108]

TANI

İskemik inme acil bir medikal durumdur. Hastanın acile başvurduğunda yapılan tanısal değerlendirmeden elde edilecek bulgular hem hastanın prognozunu belirlemede hem de doğru tedavilerin başlatılmasında önemlidir (Tablo 3). Anamnez ve nörolojik muayene aşamasından sonra en önemli basamak klinik ön tanıyı doğrulamak ve hemorajik inme ile iskemik inme arasında ayırıcı tanıyı yapmaktır. BBT, infarkt ile kanamayı birbirinden ayırmada en güvenilir tetkiktir.[109]

Tablo 3. Akut inmeli hastada tanı incelemeleri

- Kranial BT
- EKG
- Akciğer grafisi
- Tam kan sayımı
- PT/aPTT/INR
- Kan şekeri
- BUN/kreatinin/elektrolitler
- Sedimentasyon/CRP
- Arteryel kan gazları
- Gerekirse CK,CK-MB,Troponin T
- Gerekirse BOS incelemesi

BBT aynı zamanda inmeye bağlı gelişebilecek nörolojik komplikasyonlara ait radyolojik değişikliklerin tanınmasını ve inme ile karışabilecek diğer hastalık süreçlerinin dışlanmasını da sağlayacaktır. BBT'de parenkimal değişikliklerin ne kadar erken saptanabileceği; iskeminin süresi, şiddeti, etkilenen alanın genişliği ve lokalizasyonuna göre değişiklik gösterir.[109]

Hasta acil olarak değerlendirildikten ve hastaneye yatırıldıktan sonra yapılacak incelemeler inmenin nedenini ortaya koymaya, vasküler risk faktörlerini saptamaya ve böylece de inmeden ikincil koruyucu tedavilerin belirlenmesine yöneliktir. Bu amaçla bazı olgularda beyini daha ayrıntılı olarak görüntüleyebilme özelliği olan kranial MRG ve genel olarak tüm hastalarda da inme etyolojisi araştırmak amacıyla beyin damar ve kardiyak görüntüleme incelemeleri yapılır. Yine seçilmiş olgularda koagülopati taraması bu dönemde yapılacak incelemeler arasındadır.[109]

Kranial magnetik rezonans görüntüleme (MRG) incelemesi iskemik lezyonları görüntülemede kranial BT'den daha duyarlı bir yöntemdir. Özellikle arka çukur yapıları, beyin sapındaki iskemik lezyonlar, laküner infarktlar bu inceleme ile daha kolaylıkla görüntülenebilir.[109] Difüzyon MR akut strok'un ilk birkaç saatinde bile, var olan değişiklikleri gösterebilmektedir. Difüzyon ve perfüzyon MR tekniklerinin kullanılmasi ile, serebral infarkt tanısının daha erken ve kesin konmasının yanısıra,

sadece infarktın gelişeceği alan değil tüm iskemik risk altındaki dokuyu belirlemek mümkün olmuştur.[110]

MRG spektroskopi (MRGS), beyindeki normal ve anormal metabolitlerin in vivo ölçümünü sağlaması nedeniyle, akut strok'un fizyopatolojisinin anlaşılmasında kullanılabilecek potansiyel bir inceleme yöntemidir. Ancak klinikte strok incelemesinde MRGS kullanımı, göreceli olarak sinyalin düşük olması, inceleme zamanının uzunluğu ve düşük rezolüsyonu nedeniyle son derece sınırlıdır. MRGS'de nöron harabiyetinin bir göstergesi olan N-asetil aspartat (NAA) düşüklüğü ilk birkaç saat içinde tespit edilebilir. Diğer bir majör bulgu ise akut dönemde laktat yüksekliğidir. Kolin ve total kreatin düzeylerinde düşme de bildirilmiştir. Serebral kan akımı, serebral kan volumü, glikoz ve O_2'nin serebral metabolik hızlarının değerlendirilmesine imkan veren single photon emission computed tomography (SPECT) ve positron emission tomography (PET) gibi noninvaziv yeni teknik gelişmeler giderek yaygınlaşmaktadır.[110]

Boyun renkli doppler ultrasonografi incelemesi ekstrakranial karotis ve vertebral arterleri incelemek amacıyla yaygın kullanılan non invaziv bir incelemedir. Karotis kommunis bifürkasyonu, karotis interna orijini ve vertebral arter orijini düzeyindeki aterosklerotik darlıkları veya tıkanmaları görüntüleyebilir. İntrakranial arterler transkranial doppler, transkranial renkli doppler, magnetik rezonans anjiografi, bilgisayarlı tomografi anjiografi ve dijital substraksiyon anjiografi incelemeleri ile araştırılır. Dijital substraksiyon anjiografi tanı ve girişimsel nöroradyolojik tedaviler amacıyla yapılan invaziv bir incelemedir. Bu inceleme halen ekstra ve intrakranial damarların en ayrıntılı incelemesine olanak sağlayan yöntemdir ancak invaziv olduğundan dolayı komplikasyon riski olması endikasyonlarını sınırlar.[109]

Kalp hastalıkları ve kalp kaynaklı emboli iskemik inmenin önemli bir nedeni olduğundan birçok hastada kardiyak görüntüleme incelemeleri yapılır. Transtorasik veya transösefagial ekokardiyografi bu amaçla en sık başvurulan incelemelerdir.[109]

STROK KOMPLİKASYONLARI

Strok geçiren hastalarda, akut ve kronik dönemde birçok komplikasyon gelişebilir. Strok sonrası komplikasyon gelişimi, farklı çalışmalarda % 40-96 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir. Gelişen komplikasyonlar, hem strok mortalitesini arttırır, hem de rehabilitasyonun gecikmesine ve hastaların daha çok özürlü ve bağımlı kalmalarına neden olurlar. Strok sonrası ölümler, beyin hasarı ve strok komplikasyon

ları sonucu meydana gelir. Bu nedenle strok sonrası gelişebilecek komplikasyonların bilinmesi ve mümkünse önlenmesi, gelişen komplikasyonların ise erken dönemde tanınması ve tedavi edilmesi çok önemlidir (Tablo 4).[109,111]

Tablo 4. Strok Sonrası Gelişebilecek Komplikasyonlar

Nörolojik/psikiyatrik komplikasyonlar	**Diğer medikal komplikasyonlar**
Beyin ödemi ve transtentorial herniasyon	Kardiyovasküler komplikasyonlar
Tekrarlayan strok	Pulmoner komplikasyonlar
Hemorajik transformasyon	Metabolik komplikasyonlar
Epileptik nöbet	Yüksek ateş ve enfeksiyonlar
Hidrosefali	Gastrointestinal kanama
Uygunsuz ADH salınımı	Venöz tromboembolizm
Konfüzyon	Bası yaraları
Depresyon	Düşmeler
Anksiyete bozukluğu	Malnütrisyon
Baş ağrısı	Ağrı
	Bulantı, kusma
	İdrar ve gayta inkontinansı
	Spastisite ve kontraktürler

PROGNOZ

İnmeli hastaların % 30'u bir yıl içinde ölmektedir. İlk 1 ay içinde ölüm oranı % 10-20'dir. İnme geçiren ve hayatta kalan hastaların % 10'u hiçbir sekel olmadan işlerine dönebilirler. % 30'unda hafif disabilite, % 50'sinde ciddi disabilite olur ve % 10'u devamlı kurumsal bakım gerektirir. On yıllık sağ kalma oranı % 35'dir. Hastanın yaşı, lezyonun anatomik büyüklüğü, nörolojik defisitin derecesi, beraberinde medikal hastalığın olması ve altta yatan nedenler sonucu etkiler. Koma skoru ne kadar düşükse prognoz o denli kötüdür. Rekürrens serebral infarkt oranları yılda % 5-15 arasında değişir. Beş yıllık mortalite, erkekler için % 44 , kadınlar için % 36'dır.[112,113]

Başlangıçtaki koma, ciddi parezi, bilişsel bozukluklar, konuşma bozukluğu, görme ve yutma bozukluğu, kronik inkontinans, tek taraflı ihmal, ciddi kardiyovasküler hastalık, geniş serebral lezyon, demans, ateş ve birden fazla nörolojik defisit prognozu kötü yönde etkilerler.[114]

SİTOKİNLER

Sitokinler hormonlara benzeyen, inflamatuar ve immün yanıtın gelişimi ve düzenlenmesinde hematopoietik hücrelere aracılık eden, peptid veya glikoprotein yapıda kimyasal ileti molekülleridir.[15,115] Birçok hücreden salgılanan ve molekül kütleleri 8-110 kDa arasında bulunan sitokinler başlıca T hücreleri ve makrofajlarda üretilmektedir. Salgılandıkları hücreden kan dolaşımı ile hedef hücrelere taşınan sitokinlerin endokrin, parakrin, otokrin ve jukstakrin etkileri bulunmaktadır. Bazı dokularda birbirleriyle sinerjistik etkili olabilen sitokinler, başka dokularda antagonist etki de gösterebilmekte ve birbirlerini inhibe edebilmektedirler. Sitokinler, hücrelerin çevresel koşullarına göre farklı etkiler gösterebilmektedir. Bir sitokin değişik tip hücreler tarafından yapılabilir ve değişik tip hücreler üzerine etki gösterebilir, başka sitokinlerin sentezlenmesini uyarabilir yada engelleyebilir. Bir sitokinin aynı hedef hücre üzerinde farklı etkileri olabilir. Birden fazla sitokin aynı etkiyi gösterebilir.[15]

Sitokinler hücre yüzeyinde yer alan spesifik reseptörlere bağlanarak etki gösterirler.[116] Organizmada immün yanıtın düzenlenmesi, inflamasyon, hematopoiez ve yara iyileşmesi gibi genel sistemik reaksiyonlarda işlev görmektedirler. Sitokinlerin embriyogenez ve organ gelişimlerinde, nöroimmünolojik, nöroendokrinolojik süreç lerde anahtar rolleri bulunmaktadır. Mitoz, farklılaşma, hücre göçleri, hücre yaşamı ve hücre ölümü olaylarında düzenleyicidirler.[15]

Sitokinlerin sınıflandırılması

1- Elgert'in aile gruplarına göre sitokinler;

İnterlökinler: IL-1α, IL-1β, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-14, IL-15.

Kemokinler: IL-18, Monosit Kemotaktik Protein-1 (MCP-1).

İnterferonlar: IFN-α, IFN-β, IFN-γ.

Sitotoksik/immün düzenleyici/büyüme faktörleri: TNF-α, TNF-β, TGF-β.

Koloni uyarıcı faktörler (Hematopoietik büyüme faktörleri): G-CSF, GM-CSF, M-CSF, IL-3, IL-7.

2- Fonksiyonlarına göre sitokinler;

Doğal immüniteye aracılık edenler: Tip I interferonlar, TNF, IL-1, IL-6, kemokinler.

Lenfosit aktivasyonu, çoğalma ve farklılaşmasını düzenleyenler: IL-2, IL-4, TGF-β.

İnflamatuar yanıtı düzenleyenler: IFN-γ, lenfotoksin, IL-5, IL-10, IL-12, Göçü Önleyici Faktör (MIF).

Hematopoiezi uyaranlar: C-Kit ligand (stem cell factor), IL-3, IL-7, G-CSF, GM-CSF, M-CSF, IL-7, IL-9, IL-11.[15,115]

Sitokinlerin sentezi, salınmaları ve kaynak hücreler

IL-1 ve TNF dışındaki sitokinlerin çoğu diğer polipeptid ve glikoproteinler gibi propeptid olarak kodlanmaktadır. Sentezlenen sitokin amino ucu ile golgi sistemine yönlenmekte ve glikoprotein yapıda olanlar da glikozillenmekte ve sinyal peptidinin kopması ile düşük molekül ağırlıklı olgunlaşmış protein olarak salgılanmaktadır. Hücre tipine ve gelişme yaşına göre farklılık gösteren sitokinlerin yarı ömürleri çok kısadır.[15]

Mast hücreleri ve trombositlerdeki TGF-β dışında, hücre içinde depolanmayan sitokinlerin üretimleri geçicidir. Her sitokini çoğu tek gen ürünü bir mRNA kodlamakta dır. Sitokin üretimi ve yanıtın büyüklük derecesi genetik düzeyde kontrol edilmektedir. Sitokin üretimini uyarıcı etkenler arasında; bakteri ve ürünlerinin yüzeylere tutunması, kompleman bileşenleri, konak hücre stres proteinleri, değişikliğe uğramış hücre yüzey adhezinleri bulunmaktadır.[15]

Sitokinler, immün sistem ve immün sistem dışı hücrelerden salgılanmaktadır. Sitokinlerin salgılandığı immün sistem hücreleri; Monosit/makrofajlar, T lenfositler, B hücreleri, doğal öldürücü hücreler, immün sistem dışındaki hücreler; Böbrek peritübüler hücreleri, karaciğer Kuppfer hücreleri, hepatositler, fibroblastlar, endotel hücreleri, kemik iliği stromal hücreleri, sertoli hücreleri, timik epitel hücreleri, mast hücreleri, nöronal hücreler, astrositler, beyin hücreleri, hipofiz hücreleri, düz kas hücreleri, keratinositler, osteoblastlar ve osteoklastlardır.[15]

Sitokinlerin genel özellikleri

Polipeptid veya glikoprotein yapıda olan sitokinlerin molekül kütleleri 8-110 kDa arasındadır. İmmün sistem ve immün sistem dışı hücrelerde üretilen ve depolanmayan sitokinlerin üretimleri transkripsiyon ve translasyon düzeyinde düzenlenmektedir. Üretimleri sürekli olmayan sitokinlerin etki alanları çoğunlukla sınırlıdır. Özgün reseptörlere bağlanan sitokinler, hedef hücrede gen ekspresyonunu değiştirerek etki göstermektedir. Hücre çoğalma hızını etkileyen sitokinler hücrenin farklılaşma durumunu ve/veya farklılaşmış fonksiyonlarından bazılarının ekspresyonu nu değiştirmektedir.[15]

Her sitokinin çok geniş ve çeşitli etki spektrumu bulunmaktadır. Sitokinler etkileşimlerini kompleks bir sitokin etkileşim ağı şeklinde düzenlemektedir. Sitokin

etkileşim ağı çeşitli yollarla kontrol edilmektedir. Diğer sitokinlerin üretimini uyaran veya engelleyen sitokinler, kendilerinin veya diğer sitokin reseptörlerinin ekspresyonunu düzenlemektedir. Spesifik bir reseptöre bağlanabilen reseptör antagonistleri ileti gönderememektedir. Sitokin bağlayıcı reseptörleri eksprese eden bazı hücreler ligand bağlayabilmekte fakat ileti oluşturamamaktadır. Sitokin reseptörlerinin ayrılan ekstrasellüler bölgeleri çözünmüş sitokin molekülünü bağlayabilmektedir. Çözünmüş reseptörler serum ve idrarda saptanabilmektedir. Sitokin etkileşim ağının bir çok fizyolojik rolü bulunmaktadır. Organlar arasındaki iletişimde çoğunlukla sitokinler aracılık etmektedir. Sitokinler ayrıca immün sistem, sinir sistemi ve endokrin sistemlerin entegrasyonunda işlev görmektedir. Etkileri çoğunlukla bölgesel olan sitokinler, kan dolaşımına salınarak sistemik etki gösterebilmektedir.[15]

Sitokinlerin etki mekanizmaları

Sitokinler, büyüme faktörlerinin izledikleri hücresel yollarda etki göstere bilmektedir. Sitokinlere özgün reseptör aileleri bulunmakta ancak büyüme faktörleri reseptörlerinden farklı olarak intrasellüler bölgelerinin katalitik aktiviteleri bulunmamaktadır. Sitokin-reseptör kompleksleri, sitoplazmada bulunan reseptörlere bağlı olan protein tirozin kinazları (PTK) aktive etmektedirler. Aktive olan tirozin kinazlar reseptörün hücre içi bölgesini fosforillemektedir. Hücresel sinyal iletici moleküllerinin, fosforillenmiş reseptöre bağlanarak aktiflenmeleri ile hücresel ileti yolu başlamaktadır.[15]

Sitokin inhibitörleri

İnflamatuar yanıtta düzenleyici mekanizmada önemli rolleri bulunan sitokinlerin aktivasyonları ve hedef hücreleri etkilemeleri çok kısa sürede gerçekleşmekte ve organizma, inflamasyonun yayılmasını ve sitokinlerin istenmeyen etkilerini önlemek veya sınırlamak için doğal inhibisyon mekanizmasını başlatmaktadır. Doğal sitokin inhibisyonunda çeşitli etkenler rol almaktadır. Şiddetli ve kronik inflamatuar hastalıklarda, organ transplantasyonunda doku reddi durumlarında sitokin inhibitörleri immünosupresif amaçlı kullanılmaktadır. TNF-α ve IL-1 antagonistleri, romatoid artrit, septik şok ve şiddetli malaryada, TNF-α ve IL-1 inhibitörleri olarak etkilidirler. IL-10 genel olarak proinflamatuar sitokin sentezini inhibe eden sitokin inhibitörleri sınıfında yer almaktadır.[15]

Sitokinler ve tıpta kullanımları

Sitokinlerin kimyasal iletilerdeki, hücre döngüsündeki, farklılaşma ve apopitozdaki düzenleyici rollerinin daha ayrıntılı anlaşılması birçok hastalığın fizyopatolojisinde, tanısında, izlenmesinde, terapötik kararda ve ilaç etkilerinin değerlendirilmesinde yararlı olacaktır. Hücreler arası etkileşimde rol oynayan ve etkili oldukları hücreleri kontrol edebilen moleküller olan sitokinler, immün yanıtta, inflamasyonda, hematopoiezde, yara iyileşmesinde ve doku yaralanmalarında sistemik yanıtta rol oynayan hücrelerden salınmaktadır.[15]

Akut iskemik strok ve sitokinler

İnsan ve hayvanlarda denenmekte olan birçok farmakolojik akut inme tedavisinin temeli, beyin iskemisinin fizyopatolojindeki gelişmelere dayanmaktadır. Bunlar arasında en fazla inmede inflamasyonun rolü üzerinde durulmaktadır.[117-120] İnflamatuar yanıt, beyin parankiminin çok çeşitli saldırılara karşı görülen genel bir yanıtıdır. Histolojik olarak lökosit infiltrasyonu ile karakterizedir. Serebral iskemide bunlar çoğunlukla polimorfonükleer lökositler ve monosit-makrofajlardan oluşur.[121] Arteriyel tıkanıklığa sekonder iskemik beyin hasarının, akut lokal inflamasyon ile karakterize olduğuna dair giderek artan kanıtlar bulunmaktadır.[122]

Akut iskemiden sonra reperfüzyon esnasında polimorfonükleer lökositlerin (PMNL) hem damarların fiziksel obstrüksiyonu hem de oksijen radikalleri, proinflamatuar sitokinler ve sitolitik enzimlerin salınımı yoluyla doku hasarını arttırdığına inanılmaktadır.[122] Serebral iskeminin hayvan modellerinde, PMNL kümelenmesi iskeminin başlamasından sonraki ilk 12 saat içerisinde tesbit edilmiştir.[123] Aktive olan PMNL'ler sitokinleri yani immün ve inflamatuar yanıtlara aracılık eden ve onları düzenleyen düşük molekül ağırlıklı proteinleri üretirler. Akut inmeden sonra kaybedilen hastaların beyin otopsilerinde diğer nörolojik hastalıklardan ölen hastaların beyinlerine kıyasla TNF-α ve IFN-γ gibi proinflamatuar sitokinlerin artmış protein düzeyleri gösterilmiştir.[124] Akut iskemik inmeli hastalarda IL-1β, IL-6, IL-8, IL-10, TNF-α ve GM-CSF dahil çeşitli sitokinlerin intratekal üretiminin arttığı gösterilmiştir.[125,126,127]

İnflamasyon yerindeki aktive olmuş beyin endotel hücreleri, IL-1β, IL-6, IL-8, TNF-α gibi sitokinleri salgılarlar ve adezyon moleküllerini eksprese ederler.[128] Bu uyarılar periferik kan mononükleer hücrelerini (PKMH) aktive edebilir. SSS

yaralanmasından sonra kan-beyin bariyeri bütünlüğü bozulur ve buda aktive olmuş dolaşan immün hücrelerin SSS'ne girmesini kolaylaştırır. SSS'nin yerleşik hücrelerinin mi, aktive olmuş PKMH'nin mi yoksa her ikisininde mi sitokinlerin esas üreticisi olduğu tam olarak bilinmemektedir. Sitokinler, immünolojik ve inflamatuar yanıtların başlıca mediatörlerinden kabul edilmektedir.[129,130,131]

Tümör nekroz faktör (TNF)

Tümörlerde hemorajik nekroz yaptığı için bu ad verilmiştir. Kaşektin olarak da bilinir. TNF, TNF-α ve TNF-β olarak ikiye ayrılır. TNF-α ve TNF-β arasında yaklaşık % 30 oranında benzerlik vardır. 6. kromozom üzerinde yer alan 2 ayrı gen tarafından yapılır. Aynı hücre yüzey reseptörüne bağlanmak için yarışırlar. TNF-α'nın molekül ağırlığı 17 kDa'dır. TNF-α başlıca aktif makrofajlar tarafından yapılır. TNF'nin iki ayrı gen tarafından kodlanan 2 ayrı reseptörü vardır. Tip II reseptör başlıca miyeloid hücrelerde bulunurken Tip I pek çok hücrede mevcuttur.[115]

TNF-α'nın biyolojik fonksiyonları konsantrasyonuna bağlıdır. Düşük konsantrasyonlarda etkisi lokaldir. Lökositler ve endotel hücreleri üzerine otokrin ve parakrin etki yapar. TNF-α, damar endotelinde bazı adezyon moleküllerinin ortaya çıkmasına yol açar. Adezyon molekülleri endotelin önce nötrofiller daha sonra da mononükleer lökositler için yapışkan olmasını sağlar. Böylece inflamatuar reaksiyondan sorumlu hücreler infeksiyon sahasına toplanır. TNF-α, nötrofil, eozinofil ve mononükleer fagositlerin mikroorganizmaları öldürmesini aktive eder, mononükleer fagositler ve diğer bazı hücrelerin inflamatuar yanıtta önemli rolleri olan IL-1, IL-6, TNF-α ve kemokin gibi sitokinlerin üretimini uyarır.[115]

TNF-α'nın genel sistemik etkileri :

1-TNF-α, endojen pirojendir. Hipotalamik etkiyle ateş oluşturur. Bu ateşin nedeni, hipotalamik hücrelerin aşırı prostoglandin sentezlemesidir.

2-TNF-α, mononükleer fagosit ve vasküler endotelin IL-1 ve IL-6, hepatositlerin ise akut faz proteinlerini sentezlemesini uyarır. Akut faz proteinleri, organizmada bir doku hasarı ve inflamasyon olduğu zaman plazma düzeyleri değişiklik gösteren proteinlerdir. Bunlardan bazılarının konsantrasyonu artarken (C-reaktif protein, serum amiloid-A, alfa-2 makroglobulin, fibrinojen, seruloplazmin, ferritin, kompleman komponent-3 gibi) bazılarınınki düşer (albümin, transferrin gibi).

3-TNF-α, damar endotelinin prokoagülan ve antikoagülan fonksiyonlarında değişiklikler yaparak pıhtılaşma sistemini aktive eder.

4-TNF-α, uzun süre verildiğinde kemik iliğinde kök hücre bölünmesini baskılayarak lenfopeni, immün yetmezlik ve kaşeksi gelişmesine yol açabilir.

TNF-α, osteoblastik alkalen fosfataz aktivitesini, osteoklastların kemik rezorbsiyonunu, kondrositlerin kartilaj turnover'ını, fibroblast ve sinoviyal hücrelerin proliferasyonunu uyarır. Aşırı miktarda TNF-α salınımı dolaşım yetmezliği ve dissemine intravasküler koagülasyon (DIC) ile ölüme sebep olabilir.[115]

Strok esnasında, TNF-α ekspresyonu ilk saatlerde artış göstermektedir. Akut faz proteinlerinin stimulasyonunda ve lökosit infiltrasyonunun artışında rol oynamaktadır. Beyinde makrofajlar, monositler ve astrositler tarafından salgılanmaktadır. TNF-α'nın beyne lokal enjeksiyonu sonucunda lökosit infiltrasyonunda artış görülmektedir.[24,25] Deneysel çalışmalarda, anti TNF-α antikorları intraventriküler olarak verildiğinde infarkt volumünde azalma olduğu gözlenmesinin yanı sıra ICAM-1 aktivitesinde düşüş olduğu saptanmıştır. [132,133] Farelerde strok öncesi TNF-α beyne verildiğinde iskemik süreci arttırmaktadır.[134] TNF-α'nın kapillerler üzerine direkt toksik etkileri sonucu kapiller ve KBB geçirgenliğinde artış görülmektedir. Strok'u takiben matriks metalloproteinazlarının yükselmesinde de rol oynar.[26] TNF-α astrositik proliferasyona, prokoagulatör faktörlerin ve lökositlerin endotelyumdan geçişini kolaylaştırarak iskemik hasarın artmasına yardımcı olmakta, nötrofilleri aktive etmekte ve lökosit-endotelyal hücre adezyon moleküllerinin ekspresyonunu arttırmaktadır. [27]

İnterlökin-1 (İL-1)

Mononükleer fagositler, B lenfositler, Naturel Killer (NK) hücreler, hücre kültürlerinde büyütülen T lenfositler, keratinositler, dendritik hücreler, astrositler, fibroblastlar, nötrofiller, endotel ve düz kas hücreleri tarafından yapılabilirse de başlıca kaynağı aktif mononükleer fagositlerdir.[115] IL-1 ailesi; IL-1α, IL-1β, IL-1ra ve IL-1γ olmak üzere 4 alt gruptan oluşmaktadır.[16,17] IL-1α ve IL-1β yaklaşık 17 kDa ağırlığında, yapısal olarak % 26 oranında benzerlikleri olan moleküllerdir.[115] IL-1 reseptör antagonist (IL-1ra) biyolojik olarak inaktif olmasına rağmen IL-1 reseptörlerine bağlanmak için IL-1α ve IL-1β ile yarışır ve dolayısıyla inhibitör fonksiyon görür. IL-1γ'nın merkezi sinir sisteminin fizyopatolojisindeki rolü henüz tanımlanmamıştır.[115] IL-1RI ve IL-RII olmak üzere iki reseptörü bulunmaktadır. IL-RI

hipokampus, dentat girus, koroid pleksus ve serebellumda eksprese olmakta, IL-1RII ise bu bölgelere ilaveten hipotalamik paraventriküler gri maddede eksprese olmaktadır.[19]

IL-1, düşük konsantrasyonda lokal inflamasyon mediatörü olarak etki gösterir. Endotel hücrelerin prokoagülan özelliklerini ve lökosit adezyonunu mümkün kılan yüzey moleküllerinin ekspresyonunu arttırır. Mononükleer fagosit ve endotel hücrelerde kemokin sentezini uyarır. IL-1'in parakrin etkisiyle T lenfositler IL-2 yapar ve yüzeylerinde IL-2 ve IFN-γ reseptörlerinin ekspresyonu kuvvetlenir, klonal proliferasyon olur. Yardımcı T lenfositler üzerine olan bu etkileriyle IL-1, hümoral ve hücresel immün yanıtları kuvvetlendirir, B lenfositlerin büyüme ve çoğalmalarında, immünglobülin sentezlenmesinde olumlu etkisi vardır. Koloni uyarıcı faktörlerle sinerjistik çalışarak kemik iliğindeki progenitör hücrelerin proliferasyon ve farklılaşmalarını uyarır. Kemik iliği stroma hücrelerinin bazı hematopoietik CSF'leri yapmasını uyarır. Kemik iliğinde nötrofil yapım ve salınımını arttırır. Epitel hücrelerinin proliferasyon ve fonksiyonlarını uyarır. Pankreasın beta hücrelerini etkileyerek plazma insülin düzeylerinde değişikliklere yol açar. IFN-γ indüksiyonu yaparak dolaylı yoldan antiviral etki de gösterir. İn vitro pek çok tümör hücresi üzerine sitostatik ya da sitotoksik etki gösterebilir.[115]

IL-1β, beyindeki major formu teşkil etmekte, nöron, mikroglia, astrosit, oligodendrosit ve endotelyal hücrelerden salgılanmaktadır.[16,17] KBB'in bozulmasıyla birlikte aktive mikroglia ve makrofajlarda önemli miktarda IL-1β sentezlenmektedir.[18] İnsanlarda ve hayvanlarda yapılan immünohistokimyasal çalışmalarda, hem hipotalamus hemde diğer alanlarda IL-1β immünoreaktivitesine rastlandığı bildirilmiştir.[135] Strok esnasında IL-1β ekspresyonunun arttığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir.[18,135] Genellikle strok'un birinci saatinde gözlenen bu artış infarkt gelişimi esnasında da devam etmektedir. Strok'ta IL-1α, ve IL-1ra ekspresyonunda da artış olduğu ve bunun iskemik gidişi hızlandırdığı bildirilmiştir.[136] IL-1RII'nin strok'un ilk 3 saati içinde, IL-1RI'inde infarktın geç evresinde arttığı gösterilmiştir.[137] IL-1β, intraventriküler olarak verildiğinde infarkt alanında genişleme, anti IL-1β antikorları verildiğinde ise infarkt alanında küçülme olduğu gösterilmiştir.[138-139] IL-1β; TNF-α, IFN-γ, IL-8, IL-1ra, IL-6, IL-4, IL-10 sentezinde, rol oynamakta, pirojen özelliğinden dolayı da serebral iskemi esnasında hipertermiye neden olmaktadır.

Hipertermi iskemik harabiyeti arttırmaktadır.[19] IL-1β'nın, strokta iskemi sonrası gelişen inflamasyonda anahtar rol oynadığı düşünülmektedir.[20]

Inflamatuar reaksiyon sırasında, lökosit ve nötrofiller iskemi bölgesine hızla hareket etmektedir. Lökositler, KBB'de hasar, kapillerlerde obstrüksiyon, vazokonstriksiyon ve sitotoksik mediatörlerin salınımı sonucu nöronlarda irreversible değişikliklere neden olmaktadırlar. IL-1β, nötrofil infiltrasyonunda ve adezyon moleküllerinin ekspresyonunun artışında rol oynamaktadır.[21] Ayrıca, inflamatuar metabolit ve enzimlerden, prostoglandinlerin, kollojenaz ve fosfolipaz A_2'nin salınımını arttırmaktadır. TNF-α ve IL-6 sentezinin stimulasyonu yanı sıra her ikisiyle de sinerjistik etki göstermektedir.[22] IL-1β'nın bu etkilerine ilaveten, iskemi esnasında, inrasellüler kalsiyum düzeyinin artmasında, serbest oksijen radikallerinin oluşumunda, NO sentezi stimülasyonu sonucu NO artışında, araşidonik asit salınımında, CRP, kompleman, β-amiloid düzeylerinin yükselmesinde, mikroglia aktivasyonunda da önemli rolü bulunmaktadır.[23]

Anti IL-1β antikorları ve IL-1 reseptör antagonistleri kullanılmasının yanısıra IL-1β sentezinde görevli enzimlerin inhibisyonunun, inflamasyonun ve dolayısıyla iskemik sürecin düzelmesinde yardımcı olacağı düşünülmektedir.[140]

MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Haziran 2005-Aralık 2005 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Yakutiye Araştırma Hastanesi Nöroloji Servisinde akut iskemik strok tanısı ile yatan 50 hasta ve kontrol grubu olarak vasküler risk faktörleri olmayan, yaş ve cins grubu uyumlu, beyin MRG'leri normal 30 sağlıklı birey üzerinde yapıldı.

Çalışma dışı bırakılan hastalar;

- İlk 24 saatten sonra müracaat eden iskemik inmeli hastalar,
- İnme nedeni intraserebral ve subaraknoid kanama olanlar,
- Beyin tümörü veya sistemik malignitesi olanlar,
- Akut kafa travması olanlar,
- Yakın dönemde veya eşzamanlı kalp yetmezliği ve miyokard infarktüsü geçirenler,
- Hepatik ve renal disfonksiyonu olan hastalar,
- Geçici iskemik atak geçirenler ve daha öncesinde inme geçirmiş olanlar,
- Son 2 hafta içinde infeksiyon öyküsü olanlar,
- Romatizmal hastalığı olanlar,
- Otoimmün hastalığı olanlar,
- Günlük antiinflamatuar ilaç kullanan hastalar.

Çalışmaya alınan hastaların anamnezlerinde; yaşları, cinsiyetleri, eşlik eden bulgular, öz ve soy geçmişlerinde iskemik serebrovasküler hastalık risk faktörleri sorgulandı. Tüm hastaların sistemik ve nörolojik muayeneleri yapıldı. Çalışma grubunda yer alan tüm hastalara;

1- Rutin hematolojik ve biyokimyasal tetkikler,

2- Tam idrar tetkiki,

3- Elektrokardiografi (EKG),

4- Akciğer grafisi,

5- Ekokardiografi,

6- Karotis ve vertebral arter doppler ultrasonografi tetkikleri,

7- Kranial görüntüleme (İlk başvuruda BBT, 3. günden sonra BBT ve gerekli görüldüğünde beyin MRG yapıldı).

Hastalardan inmeyi takip eden ilk 24 saat içinde, kontrol grubundan herhangi bir zamanda periferik venöz kan örnekleri alındı. Kan örnekleri + 4 C^o 'de, 3000 devirde 10

dakika santrifüj edildi ve elde edilen serumlar çalışma yapılıncaya kadar - 80 C^o 'de derin dondurucuda saklandı. Serum TNF-α ve IL-1β düzeyleri hazır ticari kit (TNF-α; KHC3011, Biosource-USA, IL-1β; KHC0011, Biosource-USA) kullanılarak, kit protokolu uygulanarak ELİSA yöntemiyle belirlendi.

Hastaların klinik durumlarını belirlemek için inmenin 1. gününde NIH Strok Skalası (The National Institute of Health Stroke Scale)'nda; bilinç düzeyi, sorulara bilinçli yanıt, emirlere yanıtlılık, ekstraoküler hareketler, görme alanı, fasiyal paralizi, kol ve bacak motor hareketleri, ekstremite ataksisi, duyu, afazi, dizartri ve ihmalin derecesi puanlandırıldı (Tablo 5). Prognozu belirlemek üzere inmenin 10. gününde skorlama tekrar yapıldı. NIHSS skorunda 3 puan ve üzerindeki artışlar progresyon (kötüleşme) olarak değerlendirildi.[141]

3. günden sonra çekilen BBT'de infarkt volumü hesaplandı. İnceleme Toshiba marka Aguilion-16 model çok kesitli bilgisayarlı tomografi cihazı ile yapıldı. Çekimler hasta supin pozisyonda, kesitler orbitomeatal hatta paralel açılanmayla, 5 mm kalınlıklı kolimasyon kullanılarak 120 kv, 300 mAs ekspojur ile yapıldı. İnfarkt alanları irregüler region of interest (ROİ) kullanılarak her bir kesitte mm^2 olarak ölçüldü. Bu alanlar kesit kalınlığı olan 5 mm ile çarpılarak infarkt hacmi ml olarak hesaplandı. Her bir kesitteki infarkt hacmi ayrı ayrı hesaplandı ve toplanarak toplam infarkt hacmı bulundu. İnfarktın görüldüğü ilk ve son kesitlerdeki muhtemel parsiyel volüm efekti kesit kalınlığının ince seçilmiş olması nedeniyle hesaplama dışı tutuldu.

Tüm hastaların klinik bulguları, 1. ve 3. günden sonra çekilen BBT ve beyin MRG sonuçlarına göre iskemik inme subtipleri OCSP (Oxfordshire Community Stroke Project) çalışmasında olduğu gibi 4 grupta sınıflandırıldı;[100,104,105]

1- Total anterior sirkülasyon infarktları (TACİ)

2- Parsiyel anterior sirkülasyon infarktları (PACİ)

3- Posterior sirkülasyon infarktları (POCİ)

4- Laküner infarktlar (LACİ).

Hastalar anamnez, özgeçmiş, muayene bulguları ve yapılan tetkikler (ekokardiyografi, karotis-vertebral arter doppler ultrasonografi gibi) doğrultusunda TOAST (Trial of Org. 10172 in Acute Stroke Treatment) sınıflamasına göre 4 etyolojik alt gruba ayrıldı;[99]

1- Geniş arter aterosklerozu (tromboz / emboli),

2- Kardiyoembolizm,

3- Küçük damar oklüzyonu (lakün),

4- Diğerleri (Birden fazla açıklayıcı nedene bağlı iskemik inme, yeterli inceleme yapılmış ancak neden saptanamamış iskemik inme, yeterli inceleme yapılmamış iskemik inme, bilinen diğer nedenlere bağlı iskemik inme).

Olgulardaki risk faktörleri aşağıdaki kriterlere göre değerlendirildi;

- Hipertansiyon: Hipertansiyon öyküsü olan ve antihipertansif tedavi alan olgular ve/veya izlenen süre içinde tekrarlayan ölçümlerde arteryel kan basıncı 140/90 mmHg ve üzerinde bulunan olgular hipertansif olarak kabul edildi.[142]

- Kalp hastalığı: Öykü, fizik muayene, EKG, transtorasik ekokardiografi incelemesi sonuçlarına göre belirlendi. Yakın dönemde veya eşzamanlı kalp yetmezliği ve miyokard infarktüsü geçiren hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

- Diabetes Mellitus: DM öyküsü olan ve oral antidiabetik tedavi alan olgular ve/veya izlenen süre içinde açlık plazma glukozu ≥126 mg/dL veya 2. saat tokluk glukozu ≥200 mg/dL olan hastalar.[143]

- Hiperlipidemi: Hiperlipidemi öyküsü olan ve antihiperlipidemik tedavi alan olgular ve/veya izlenen süre içinde en az iki incelemede total kolestrol 220 mg/dl ve total trigliserid 150 mg/dl'nin üzerinde veya LDL 140 mg/dl'nin üzerinde saptanan olgular hiperlipidemik olarak kabul edildi.[142]

- Sigara kullanımı.

İstatistik Yöntem:

Verilerin değerlendirilmesinde SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) Windows programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistik değerlerinde aritmetik ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerler, yüzde değerler kullanıldı. Ayrıca veriler Mann Whitney U, T-test, Ki-kare testi, Pearson korelasyon testi ile değerlendirilmiştir. İstatistiksel anlamlılık sınırı olarak $p<0,05$ alınmıştır.

Tablo 5. NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale)

Bilinç düzeyi	Uyanık	0
	Uykuya meyilli	1
	Güçlü uyarı gerekiyor	2
	Refleks veya otonomik yanıt veriyor	3
Sorulara bilinçli yanıt	Doğru yanıt veriyor	0
	Ara sıra doğru yanıt	1
	Yanlış yanıt veriyor veya konuşamıyor	2
Emirlere karşı yanıtlılık	Doğru itaat ediyor	0
	Ara sıra doğru itaat ediyor	1
	Yanlış yanıtlar veriyor	2
Ekstraoküler hareketler	Normal	0
	Parsiyel bakış paralizisi	1
	Gözler deviye, total bakış paralizisi	2
Görme alanı	Görme alanı kaybı yok	0
	Parsiyel hemianopsi	1
	Tam hemianopsi	2
	Bilateral hemianopsi veya körlük	3
Fasiyal parezi	Normal	0
	Minimal	1
	Parsiyel	2
	Tam	3
Kol-motor	Kolu 90^0'de 10 sn tutuyor	0
	Kolu 90^0'de 10 sn'den az tutuyor	1
	Kolu 90^0'de tutamıyor	2
	Kol düşüyor, yerçekimini yenemiyor	3
	Hareket yok	4
Ayak-motor	Ayak 30^0'de 5 sn tutulabiliyor	0
	Ayak 30^0'de 5 sn'den az tutuluyor	1
	Ayak 30^0'de tutulamıyor	2
	Ayak yerçekimini yenemiyor	3
	Hareket yok	4
Ekstremite ataksisi	Yok	0
	Bir ekstremitede var	1
	İki ekstremitede var	2
Duysal	Duyu kaybı yok	0
	Orta derecede duyu kaybı var	1
	Ciddi veya tam duyu kaybı var	2
İhmal	Yok	0
	Görsel, işitsel, dokunsal söndürme fenomeni	1
	Belirgin dikkat bozukluğu	2
Dizartri	Yok	0
	Orta derecede, ancak anlamada zorluk	1
	Ciddi, anlaşılmaz artikülasyon	2
Dil	Normal	0
	Konuşmada orta derecede bozukluk, parafazi	1
	Ciddi Broca veya Wernicke afazisi	2
	Mutizm veya global afazi	3

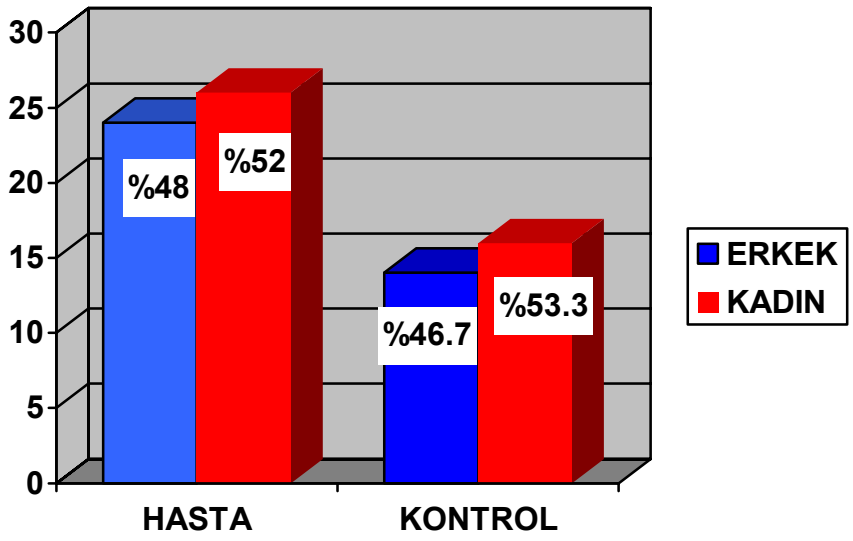
BULGULAR

Çalışmamıza 51-85 yaş aralığında; yaş ortalaması 67.06 ± 8.82 olan; 26'sı kadın (% 52), 24'ü erkek (% 48) olmak üzere akut iskemik inme geçiren toplam 50 (N) hasta alındı. Kadın hastaların yaş ortalaması 67.65 ± 8.97, erkek hastaların yaş ortalaması 66.41 ± 8.81 idi. Kontrol grubunun genel yaş ortalaması 65.23 ± 6.49 olup kontrol grubunu 16'sı kadın (% 53.3), 14'ü erkek (% 46.7) olmak üzere toplam 30 olgu (N) oluşturdu. Kontrol grubunda kadın yaş ortalaması 64.44 ± 5.28, erkek yaş ortalaması 66.14 ± 7.75 olarak saptandı. Hasta ve kontrol grupları arasında yaş açısından anlamlı fark yoktu (p=0.292) (Tablo 6, Grafik 1).

Tablo 6. Hasta ve kontrol grubu yaş ortalamaları

	Grup	N	Ortalama değer ± Standart sapma	p
Yaş	Hasta	50	67.06 ± 8.82	0,292
	Kontrol	30	65.23 ± 6.49	

Grafik 1. Hasta ve kontrol gruplarının cinsiyete göre dağılımı

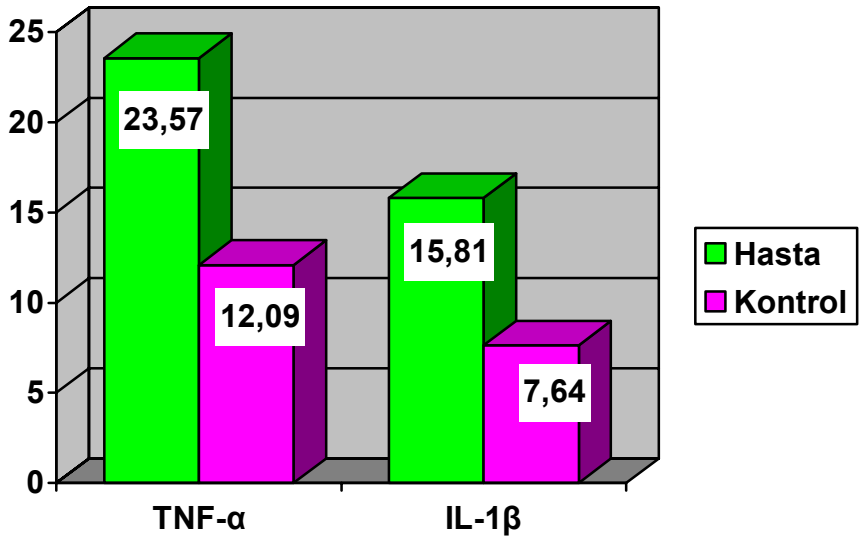


Hasta grubundan ilk 24 saat içinde, kontrol grubundan herhangi bir zamanda alınarak saklanan serumlarda TNF-α ve IL-1β düzeyleri ölçüldü. Hasta ve kontrol grubunun serum TNF-α ve IL-1β düzeyleri karşılaştırıldı. 50 hastanın serum TNF-α düzeyinin ortalaması 23.57 ± 13.43 pg/ml, serum IL-1β düzeyinin ortalaması 15.81 ± 11.95 pg/ml olarak bulundu. Kontrol grubundaki 30 olgunun serum TNF-α düzeyi ortalaması 12.09 ± 4.31 pg/ml, serum IL-1β düzeyinin ortalaması 7.64 ± 1,39 pg/ml olarak bulundu. Hasta grubunun serum TNF-α düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.0001$). Hasta grubunun serum IL-1β düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulundu ($p<0.0001$) (Tablo 7, Grafik 2).

Tablo 7. Hasta ve kontrol grubunun serum TNF-α ve IL-1β düzeyleri

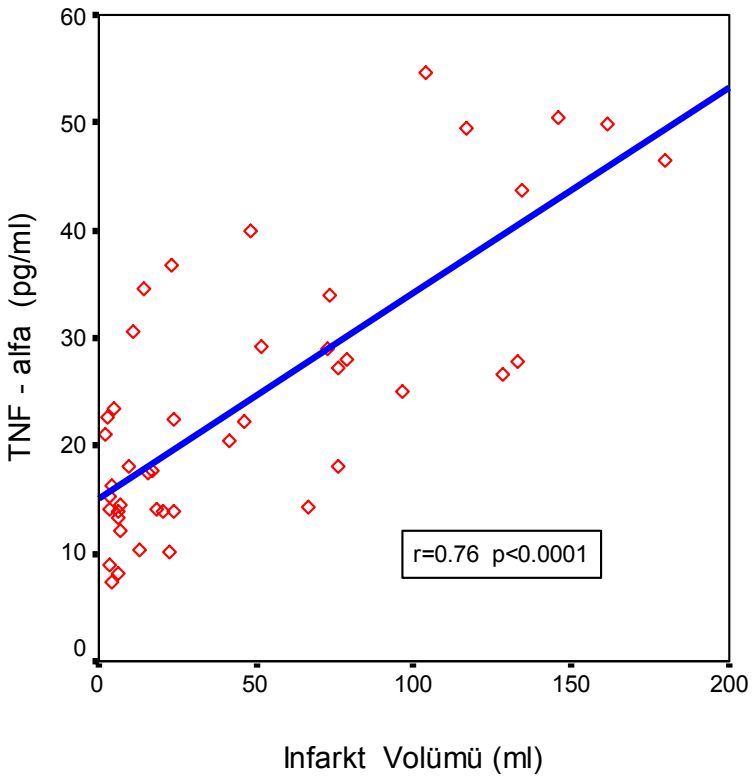
	Grup	N	Ortalama değer pg/ml	Standart sapma	p
TNF-α	Hasta	50	23.57	13.43	<0.0001
	Kontrol	30	12.09	4.31	
IL-1β	Hasta	50	15.81	11.95	<0.0001
	Kontrol	30	7.64	1.39	

Grafik 2. Hasta ve kontrol grubunun TNF-α ve IL-1β düzeyleri

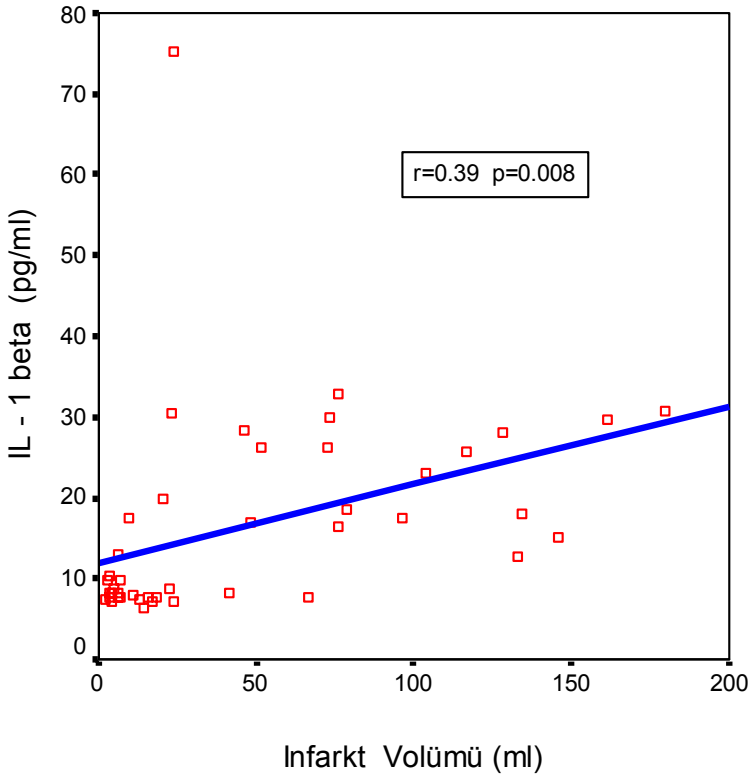


Tüm hastaların inmenin 3. gününden sonra BBT'leri çekildi. 44 hastanın BBT' de infarkt volumü hesaplandı. Laküner infarkt tesbit edilen 6 hastanın infarkt volumü hesaplanmadı. 44 hastanın infarkt volumleri 1.92 ile 179.4 ml arasında değişmekte idi ve infarkt volumlerinin ortalamaları 47.69 ± 50.82 ml olarak bulundu. TNF-α ve IL-1β düzeyleri ile BBT'de ölçülen infarkt volumleri karşılaştırıldı. TNF-α düzeyleri ile infarkt volumleri arasında pozitif korelasyon tesbit edildi ($p<0.0001$, $r=0.76$)(Grafik 3). IL-1β düzeyleri ile infarkt volumleri arasında pozitif korelasyon tesbit edildi ($p=0.008$, $r=0.39$) (Grafik 4).

Grafik 3. Hastaların serum TNF-α düzeyleri ile infarkt volümleri arasındaki ilişki

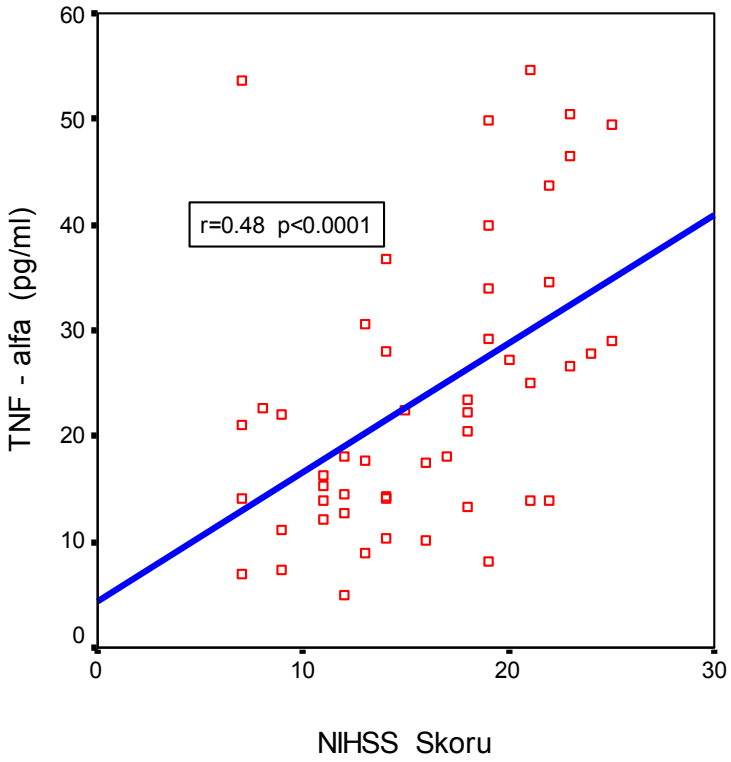


Grafik 4. Hastaların serum IL-1β düzeyleri ile infarkt volümleri arasındaki ilişki

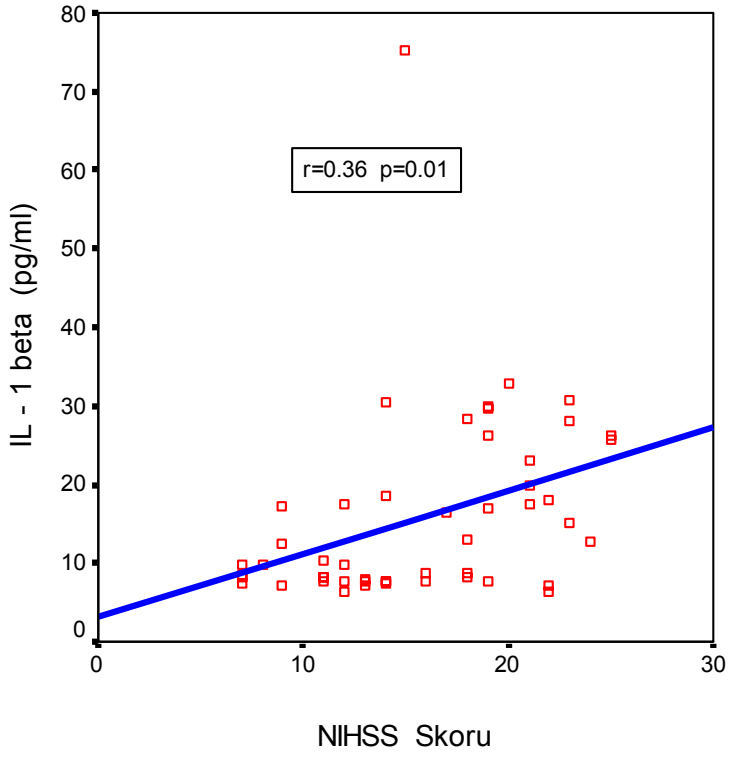


Hastaların klinik durumlarını belirlemek için ilk 24 saat içinde NIHSS skorları hesaplandı. Hastaların NIHSS skorları 7 ile 25 arasında değişmekte idi ve ortalamaları 15.74 ± 5.30 olarak bulundu. Hastaların başvuru anındaki NIHSS skorları ile serum TNF-α ve IL-1β düzeyleri karşılaştırıldı. Hastaların serum TNF-α düzeyleri ile NIHSS skorları arasında pozitif korelasyon tesbit edildi ($p<0.0001$, $r=0.48$) (Grafik 5). Hastaların serum IL-1β düzeyleri ile NIHSS skorları arasında pozitif korelasyon tesbit edildi ($p=0.01$, $r=0.36$) (Grafik 6).

Grafik 5. Hastaların serum TNF-α düzeyleri ile NIHSS skorları arasındaki ilişki



Grafik 6. Hastaların serum IL-1β düzeyleri ile NIHSS skorları arasındaki ilişki



Prognozu belirlemek üzere inmenin 1. ve 10. gününde nörolojik muayenelerine göre NIHSS ile skorlama yapıldı. NIHSS skorundaki 3 puan ve üzerindeki artışlar progresyon olarak değerlendirildi. NIHSS 1. ve 10. gün değerlerinde 3 puan ve üzerinde artışı olan 16 hastanın serum TNF-α düzeyleri 30.74 ± 13.16 pg/ml ve IL-1β düzeyleri 24.43 ± 15.52 pg/ml olarak bulundu. NIHSS skorunda progresyon saptanmayan 34 olgunun serum TNF-α düzeyleri 20.20 ± 12.35 pg/ml ve IL-1β düzeyleri 11.76 ± 7.04 pg/ml olarak bulundu. TNF-α düzeyleri progresyon saptanan olgularda progresyon saptanmayanlara göre anlamlı yüksek bulundu (p=0.006) (Tablo 3). IL-1β düzeyleri progresyon saptanan olgularda progresyon saptanmayanlara göre anlamlı yüksek bulundu (p<0.0001) (Tablo 8).

Tablo 8. Serum TNF-α ve IL-1β düzeyleri ile prognoz ilişkisi

	Pognoz	N	Ortalama değer pg/ml	Standart sapma	p
TNF-α	I	16	30.74	13.16	0.006
	II	34	20.20	12.35	
IL-1β	I	16	24.43	15.52	<0.0001
	II	34	11.76	7.04	

I: 1. ve 10. günlerde progresyon saptanan olgular
II: 1. ve 10. günlerde progresyon saptanmayan olgular

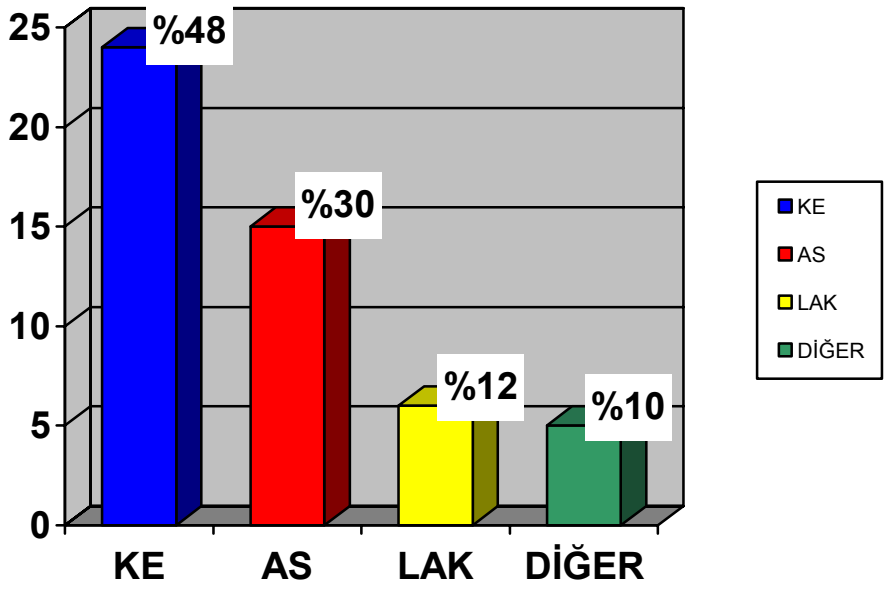
Hastalar TOAST sınıflamasına göre; 24 hasta (% 48) kardiyoemboli, 15 hasta (% 30) geniş arter aterosklerozu, 6 hasta (% 12) küçük damar oklüzyonu (lakün), 5 hasta (% 10) diğerleri grubu olmak üzere 4 etyolojik alt gruba ayrıldı (Grafik 7).

Etyolojik alt gruplar ile serum TNF-α ve IL-1β düzeyleri karşılaştırıldı. Geniş arter aterosklerozu olan hastalar ile kardiyoemboli grubunda bulunan hastaların serum TNF-α düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmadı (p=0.28). Geniş arter aterosklerozu olan hastalar ile laküner infarktı olan hastaların serum TNF-α düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmadı (p=0.161). Geniş arter aterosklerozu olan hastalar ile diğerleri grubunda bulunan hastaların serum TNF-α düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmadı (p=0.559). Kardiyoemboli grubunda bulunan hastalar ile laküner infarktı olan hastaların serum TNF-α düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmadı (p=0.093). Kardiyoemboli grubunda

bulunan hastalar ile diğerleri grubunda bulunan hastaların serum TNF-α düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmadı (p=0.222) (Tablo 9).

Serum IL-1β düzeyleri kardiyoemboli grubunda bulunan hastalarda geniş arter aterosklerozu olan hastalara göre anlamlı yüksek bulundu (p=0.018). Geniş arter aterosklerozu olan hastalar ile laküner infarktı olan hastaların serum IL-1β düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmadı (p=0.461). Geniş arter aterosklerozu olan hastalar ile diğerleri grubunda bulunan hastaların serum IL-1β düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmadı (p=0.911). Kardiyoemboli grubunda bulunan hastalar ile laküner infarktı olan hastaların serum IL-1β düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmadı (p=0.102). Kardiyoemboli grubunda bulunan hastalar ile diğerleri grubunda bulunan hastaların serum IL-1β düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmadı (p=0.214) (Tablo 9).

Grafik 7. Hastaların etyolojik alt gruplara göre dağılımı



KE: Kardiyoemboli, AS: Ateroskleroz, LAK: Laküner infarkt, DİĞER: Diğerleri

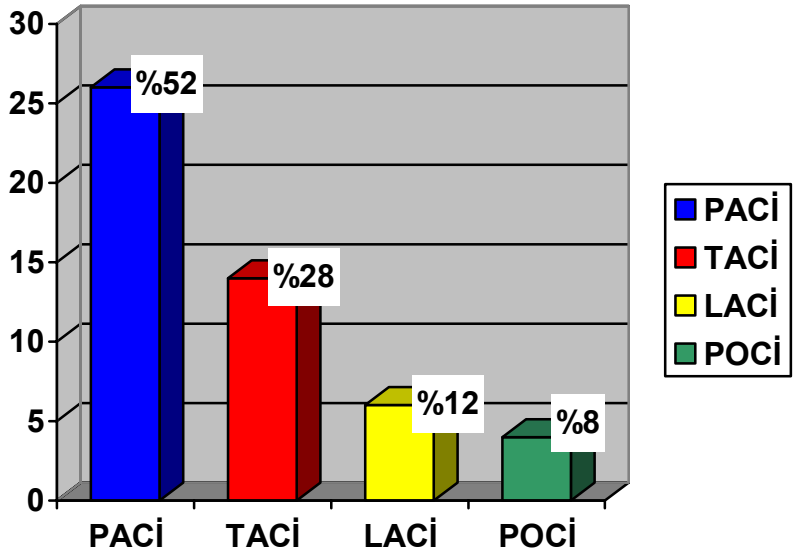
Tablo 9. Hastaların serum TNF-α ve IL-1β düzeyleri ile etyolojik alt gruplarının karşılaştırılması

TOAST		N	Ortalama değer pg/ml ± standart sapma
TNF-α	Ateroskleroz	15	21.36 ± 8.80
	Kardiyoemboli	24	27.26 ± 14.91
	Laküner infarkt	6	18.54 ± 18.17
	Diğer	5	18.54 ± 8.88
	Total	50	23.57 ± 13.43
IL-1β	Ateroskleroz	15	11.93 ± 5.49
	Kardiyoemboli	24	20.31 ± 14.99
	Laküner infarkt	6	10.29 ± 3.98
	Diğer	5	12.48 ± 9.78
	Total	50	15.81 ± 11.95

Hastalar OCSP çalışmasında olduğu gibi total anterior sirkülasyon infarktları (TACİ), parsiyel anterior sirkülasyon infarktları (PACİ), posterior sirkülasyon infarktları (POCİ) ve laküner infarktlar (LACİ) olmak üzere dört gruba ayrıldı. 26 hastada (% 52) PACİ, 14 hastada (% 28) TACİ, 6 hastada (% 12) LACİ ve 4 hastada (% 8) POCİ saptandı (Grafik 8). İskemik inme subtipleri ile serum TNF-α ve IL-1β düzeyleri karşılaştırıldı.

Serum TNF-α düzeyleri TACİ olan hastalarda PACİ olan hastalara göre anlamlı yüksek bulundu ($p<0.0001$). Serum IL-1β düzeyleri TACİ olan hastalarda PACİ olan hastalara göre anlamlı yüksek bulundu ($p<0.0001$). Serum TNF-α düzeyleri TACİ olan hastalarda LACİ olan hastalara göre anlamlı yüksek bulundu ($p=0.026$). Serum IL-1β düzeyleri TACİ olan hastalarla LACİ olan hastalara göre anlamlı yüksek bulundu ($p=0.006$). TACİ olan hastalarla POCİ olan hastaların serum TNF-α düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0.137$) Serum IL-1β düzeyleri TACİ olan hastalarda POCİ olan hastalara göre anlamlı yüksek bulundu ($p=0.018$) (Tablo 10).

Grafik 8. Hastaların iskemik inme subtiplerine göre dağılımı



PACİ: Parsiyel anterior sirkülasyon infarktları, TACİ: Total anterior sirkülasyon infarktları, POCİ: Posterior sirkülasyon infarktları, LACİ: Laküner infarktlar

Tablo 10. Hastaların serum TNF-α ve IL-1β düzeyleri ile iskemik inme subtiplerinin karşılaştırılması

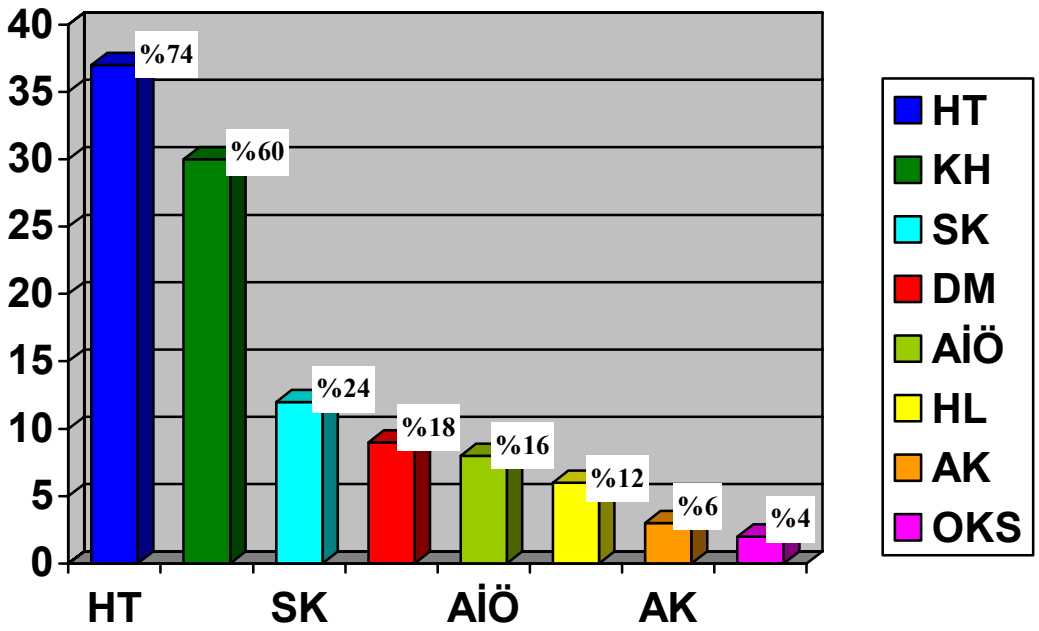
	OCPS	N	Ortalama değer pg/ml ± standart sapma
TNF-α	PACİ	26	18.69 ± 8.37
	TACİ	14	34.58 ± 12.60
	POCİ	4	24.32 ± 17.36
	LACİ	6	18.54 ± 18.17
	TOTAL	50	23.57 ± 13.43
IL-1β	PACİ	26	13.73 ± 13.62
	TACİ	14	23.08 ± 8.55
	POCİ	4	12.17 ± 9.05
	LACİ	6	10.29 ± 3.98
	TOTAL	50	15.81 ± 11.95

PACİ: Parsiyel anterior sirkülasyon infarktları, TACİ: Total anterior sirkülasyon infarktları, POCİ: Posterior sirkülasyon infarktları, LACİ: Laküner infarktlar

Hastalar risk faktörleri açısından incelendiğinde 37 hastada (% 74) hipertansiyon, 30 hastada (% 60) kalp hastalığı, 12 hastada (% 24) sigara kullanımı, 9 hastada (% 18) diabetes mellitus, 8 hastada (% 16) ailede inme öyküsü, 6 hastada (% 12) hiperlipidemi, 3 hastada (% 6) alkol kullanımı, 2 hastada (% 4) OKS kullanımı saptandı (Grafik 9).

Hipertansiyon, kalp hastalığı, sigara kullanımı, diabetes mellitus, hiperlipidemi gibi risk faktörü olanlarla olmayanlar arasında serum TNF-α ve IL-1β düzeyleri ayrı ayrı karşılaştırıldı; Hipertansiyonu bulunan hastalarla bulunmayan hastaların serum TNF-α ve IL-1β düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmadı (p=0.255, p=0.682). Kalp hastalığı bulunan hastalarla bulunmayan hastaların serum TNF-α ve IL-1β düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmadı (p=0.303, p=0.14). Diabetes mellitusu bulunan hastalarla bulunmayan hastaların serum TNF-α ve IL-1β düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmadı (p=0.619, p=0.486). Hiperlipidemisi bulunan hastalarla bulunmayan hastaların serum TNF-α ve IL-1β düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmadı (p=0.404, p=0.092). Sigara kullanan hastalarla kullanmayan hastaların serum TNF-α ve IL-1β düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmadı (p=0.474, p=0.609) (Tablo 11).

Grafik 9. Hastaların risk faktörlerine göre dağılımı



HT: Hipertansiyon, KH: Kalp hastalığı, Sİ: Sigara kullanımı, DM: Diabetes mellitus, AİÖ: Ailede inme öyküsü, HL: Hiperlipidemi, AK: Alkol kullanımı, OKS: Oral kontraseptif kullanımı

Tablo 11. Hastaların serum TNF-α ve IL-1β düzeyleri ile risk faktörlerinin karşılaştırılması

		TNF-α			**IL-1β**		
		Ortalama değer pg/ml	Standart sapma	p	Ortalama değer pg/ml	Standart sapma	p
HT	var	24.83	13.88	0.255	14.92	8.44	0.682
	yok	20.00	11.83		18.37	18.97	
KH	var	25.33	14.35	0.303	18.56	13.98	0.140
	yok	20.93	11.78		11.70	6.35	
DM	var	19.42	8.84	0.619	13.19	7.91	0.486
	yok	24.48	14.16		16.39	12.67	
HL	var	17.80	9.75	0.404	9.38	3.87	0.092
	yok	24.36	13.76		16.69	12.43	
SK	var	24.89	12.97	0.474	15.22	8.68	0.609
	yok	23.16	13.72		16.00	12.91	

HT: Hipertansiyon, KH: Kalp hastalığı, DM: Diabetes mellitus, HL: Hiperlipidemi, SK: Sigara kullanımı

TARTIŞMA

Serebral iskemi, hücre ölümü ve doku infarktına yol açan bir dizi hücresel ve moleküler olaylar zincirini tetikler. Beyin kan akımındaki azalmanın en fazla olduğu çekirdek (core) bölgesinde hücreler dakikalar içinde irreversibl olarak zedelenirler. Ancak iskemik bölgenin periferinde kollaterallerce sağlanan kan akımının devam etmesi, nöronların kısa bir süre için morfolojik ve biyokimyasal bütünlüğünü korur. Orta veya hafif derecede iskemik beyin dokusundaki nöronlar akut dönemde elektriksel olarak sessiz olmakla birlikte yapısal bütünlüklerini sürdürürler. Bu bölgeye penumbra denir. Penumbra, iskeminin şiddetine ve süresine bağlı olarak infarkta doğru ilerleyen dinamik bir süreçtir.[67,68] Penumbra, tıkanmanın erken döneminde trombolitik tedavi veya nöroprotektif ajanların kullanılması ile potansiyel olarak kurtarılabilir. Deneysel ve klinik çalışmalarda, tedaviye başlama süresinin 2-3 saat ile sınırlı olduğu saptanmıştır.[70,71]

Serebral iskemi fizyopatolojisinde yer alan serbest radikal oluşumu, lipid peroksidasyonu, eksitotoksisite, aşırı kalsiyum yüklenmesi ve inflamasyon gibi mekanizmaların aydınlatılması inme tedavisinin hedefleri arasındadır.[72,73] Bu mekanizmalar birbirleri ile karmaşık bir ilişki içindedir; nekroz ve programlanmış hücre ölümü mekanizmalarını tetiklerler.[74,75] Beyin, yüksek oksidatif mekanizma ve yoğun glutamaterjik sinaptik aktivite nedeni ile diğer dokulara göre özellikle eksitotoksisiteye ve serbest radikal hasarına duyarlıdır.[72,73,76,77] Kan akımının tekrar sağlanmasından sonra da bu mekanizmalarla hücre hasarı (reperfüzyon hasarı) oluşabilmektedir.[78]

İnsan ve hayvanlarda akut strok'ta farmakolojik tedavilerin kullanımının temeli beyin iskemisinin fizyopatolojisinde son zamanlardaki gelişmelere dayanmaktadır. Bunlar arasında en fazla üzerinde durulan, inmede inflamasyonun rolüdür.[117-120] Yapılan deneysel çalışmalar, iskemik strok'ta zedelenen beyin dokusunda saatler içinde inflamatuar reaksiyonun başladığını ve inflamatuar reksiyonun daha sonraki günlerde de devam ettiğini göstermiştir.[66]

İnflamatuar yanıt, beyin parenkiminin çeşitli hastalıklara karşı görülen genel bir yanıtıdır. Histolojik olarak lökosit infiltrasyonu ile karakterizedir. Serebral iskemide bunlar çoğunlukla polimorfonükleer lökositler ve monosit/makrofajlardan oluşur.[144]

Sörnas ve ark.[145] iskemik inmeden 2-3 gün sonra hastaların BOS'unda lökosit sayısının artmış olduğunu, Akopov ve ark.[146] iskemik inme sonrası ilk 6-12 saatte hafif olarak perfüze olmuş beyinde yüksek sayıda işaretlenmiş polimorfonükleer lökosit bulunduğunu, Chuaqui ve ark.[147] bir otopsi çalışmasında inme sonrası 2-3 günde beyin parenkiminde yoğun lökosit infiltrasyonu olduğunu göstermişlerdir.

İskemik beyin parenkiminde inflamatuar yanıt hayvanlarda daha detaylı incelenmiştir. Çeşitli denek hayvanlarında mikrodamarlar ya da iskemik parenkimde artmış sayıda polimorfonükleer lökosit bulunduğu gösterilmiştir.[148-156] Bugüne kadar inflamatuar reaksiyonun, doku nekrozuna ikincil olarak geç dönemde olduğu ve infarkt alanından doku kalıntılarını temizlemeyi amaçladığı kabul edilmekte idi. Garcia ve ark.[157] tek taraflı kalıcı MCA tıkanıklığı olan ratlarda lökositler (özellikle polimorfonükleer hücreler)'in mikrodamarlarda oklüzyon sonrası 30. dakikadan itibaren görüldüğünü, nekrozun ise oklüzyondan 72-96 saat sonra geliştiğini tespit etmişlerdir. Bu ve diğer çalışmalar, lökositlerin beyin parenkimine erken dönemde ulaşmasının nekrozun varlığından bağımsız olduğunu ve beyin infarktı gelişiminde rol oynadığını göstermektedir.[158,159]

Lökositlerin iskemik parenkime zararlı etkisini açıklayacak çok sayıda mekanizma vardır. Ames ve ark.[160] lökositlerin mikrodamarları tıkadığı ve reperfüzyon sırasında iskemik alanda beyin kan akımının tam olarak düzelmemesine katkıda bulunduğunu öne sürmüşlerdir. Hartl ve ark.[161], Hamann ve ark.[162] iskemi sırasında lökositlerin zararlı etkilerinin; superoksit anyonları, tromboksan A_2, endotelin-1, prostoglandin H_2, sitotoksik enzimler, serbest oksijen radikalleri ve NO'nın salınımına bağlı olabileceğini öne sürmüşlerdir.

Bednar ve ark.[163], Chen ve ark.[164], Matsuo ve ark.[165], Connolly ve ark.[166] akut serebral iskemi sırasında, nötropenik hayvanlarda kontrollere göre daha küçük infarkt hacmi meydana geldiğini göstermişler ve lökositlerin potansiyel olarak yaşayabilecek hücrelere zarar verebileceği görüşünü savunmuşlardır.

Akopov ve ark.[146] insanlarda BBT ile saptanan infarkt volumü ve lökosit birikiminin derecesi arasında anlamlı bir korelasyon olduğunu göstermiştir.

Lökositlerin iskemik bölgeye ulaşmaları çok basamaklı bir süreçtir; Sırasıyla venüllerde marjine olurlar, endotelyal hücrelere yapışırlar ve beyin parankimine göç

ederler. Her üç aşama boyunca, lökositlerin fonksiyonları serebral iskemi sırasında üretilen inflamasyonla ilişkili moleküller tarafından düzenlenir.[167]

Lökositlerin iskemik alana girişlerini düzenleyen mekanizmalar şimdilik tam olarak açıklanamamıştır, fakat bu süreçte sitokinlerin anahtar rol oynadıkları öne sürülmektedir. Sitokinler, hücreler arası messengers olarak işlev gören, düşük moleküler ağırlıklı glikoproteinlerdir; makrofajlar, monositler, lenfositler, endotelyal hücreler, fibroblastlar, trombositler ve daha birçok hücre tarafından üretilirler.[168]

Sitokinler, düşük konsantrasyonlarda özel hedef hücre reseptörleri üzerinde etki gösterirler; bu reseptörlerin ekspresyonları da yine sitokinlerce düzenlenmektedir. Sitokinlerin reseptörlere bağlanması, hücre içi haberci sistemi aracılığı ile protein kinaz ve fosfatazları aktive eder. Bu proteinler transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonu aracılığıyla gen regülasyonuna neden olur. Sitokinler, immunolojik ve inflamatuar yanıtların başlıca mediatörlerinden kabul edilmektedir.[168]

Sitokinler in vitro olarak, astrositler, nöronlar, endotelyal ve mikroglial hücreler tarafından üretilebilirler.[169,170] Tomimoto ve ark.[171] sitokinlerin beyin iskemisi sırasında astrositler, nöronlar, endotelyal ve mikroglial hücreler tarafından da üretilebileceğini ileri sürmüşlerdir

Sitokinler; beyin iskemisi sırasında lökositlerin iskemik dokuya göçünü sağlar, lökositler, endotelyal hücreler ve diğer hücrelerde adezyon moleküllerinin sentezini stimüle ederek hasarlı beyin dokusunda inflamatuar yanıtı düzenler, plazminojen aktivasyon inhibitörü-1, doku faktörü ve trombosit aktive edici faktör düzeylerini arttırarak, doku plazminojen aktivatörü ve protein S'i inhibe ederek trombogenezi arttırabilirler.[172,173,174]

Tomimoto ve ark.[171] akut iskemik inmeden ölen hastaların beyin otopsilerinde, diğer nörolojik hastalıklardan ölenlere oranla TNF-α, IFN-γ ve diğer proinflamatuar sitokinlerin artmış protein düzeylerini göstermişlerdir.

Beamer ve ark.[175], Tarkowski ve ark.[176] akut iskemik inmeli hastalarda; IL-1β, IL-6, IL-8, IL-10, TNF-α ve GM-CSF gibi sitokinlerin intratekal üretimlerinin arttığını göstermişlerdir.

IL-1 ailesi; IL-1α, IL-1β, IL-1ra ve IL-1γ olmak üzere dört gruptan oluşmaktadır.[16,17]

IL-1β, beyindeki major formu teşkil etmekte, nöron, mikroglia, astrosit, oligodendrosit ve endotelyal hücrelerden salgılanmaktadır.[16,17] IL-1β'nın strok'ta iskemi sonrası gelişen inflamasyonda anahtar rol oynadığı düşünülmektedir. IL-1β; nörotransmisyonda rol alır, glial ve endotelyal hücreleri uyarır, bazı büyüme faktörlerinin, nöropeptidlerin, antikoagülan ve antiinflamatuar (TGF-β, IL-10 ve IL-4) sitokinlerin sentezi arttırır, proinflamatuar sitokinleri (TNF-α, IL-6, IL-8, IL-2, IFN-γ) indükler.[20]

Liu ve ark.[18], Davies ve ark.[135] yaptıkları deneysel çalışmalarda strok esnasında IL-1β ekspresyonunun arttığını göstermişlerdir. Genellikle birinci saatte gözlenen bu artış infarkt gelişimi sırasında da devam etmektedir. Hill ve ark.[137] IL-1β ile birlikte IL-1α ve IL-1ra ekspresyonunda da artış olduğunu ve bunun iskemik gidişi hızlandırdığını bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da akut iskemili hastalarda serum IL-1β düzeyi (15.81 ± 11.95 pg/ml) kontrol grubuna (7.64 ± 1,39 pg/ml) göre anlamlı yüksek bulundu ($p<0.0001$).

Yamasaki ve ark.[139] geçici MCA oklüzyonu olan ratların lateral ventriküllerine reperfüzyonun hemen sonrasında rekombinant insan IL-β enjekte edildiğinde daha geniş beyin infarktı oluştuğunu göstermişlerdir. Intraventriküler IL-β enjeksiyonu aynı zamanda beyin ödemi oluşumunu da arttırmakta ve iskemik alanlarda hem nötrofil sayısını hem de nötrofil-endotelyal hücre adezyonunu arttırmaktadır.

Relton ve ark.[177] IL-1β antagonistleri ya da inhibitörlerinin verilmesi sonrası, infarkt büyüklüklerinde azalma olduğunu göstermişlerdir.

Boutin ve ark.[178] IL-1β veya IL-1α gen delesyonu bulunan MCA oklüzyonu yapılan farelerde yaptıkları çalışmada normal farelere göre total infarkt volumlerinde fark olmadığını, IL-1β ve IL-1α gen delesyonu bulunan farelerde ise total infarkt volumünün normal farelere göre düşük olduğunu göstermişlerdir.

Yang ve ark.[133] IL-1β antikorlarının enjeksiyonu ve IL-1β blokajı ile iskemik hasarda belirgin azalma olduğunu göstermişlerdir.

Loddick ve ark.[19] IL-1β'nın serebral iskemi esnasında hipertermiye neden olduğunu, hiperterminin iskemik harabiyeti arttırdığını göstermişlerdir.

Bizim çalışmamızda da hastaların IL-1β düzeyleri ile infarkt volumleri arasında pozitif korelasyon tesbit edildi ($p=0.008$, $r=0.39$).

IL-1'in karmaşık fonksiyonları spesifik hücre-yüzey reseptörleri aracılığıyla yönetilir ve IL-1 reseptör antagonisti ile düzenlenir.[137] IL-1 için iki esas reseptör tanımlanmıştır; tip I birçok hücrede bulunur ve IL-1α ve IL-1β'yı benzer affinite ile bağlar. Tip II reseptör B hücrelerinin, nötrofillerin ve makrofajların yüzeyinde bulunur ve IL- β için daha yüksek afinite gösterir.[16] Tip I ve tip II reseptör ekspresyonu beyin iskemisinde farklı düzenlenir ve bundan dolayı farklı rollere sahiptirler.[137]

Wang ve ark.[137] hipertansif sıçanların korteksinde serebral iskemiden 5 gün sonra belirgin olmak üzere, tip I IL-1 reseptörü ekspresyonunun arttığını göstermişlerdir.

Gayle ve ark.[22] IL-1β'nın strokta erken evrede hızla yükselen TNF-α ve IL-6 sentezini stimüle ettiği ve her ikisi ile de sinerjistik etki gösterdiğini göstermişlerdir.

Liu ve ark.[18] kaspaz-1 (inaktif proIL-1β'nın aktif forma dönüşmesi için gerekli enzim) genine sahip olmayan fareler üzerinde yaptıkları çalışmada normal farelere göre iskemik beyin hasarının daha az olduğunu göstermişlerdir.

Davies ve ark.[135] yaptıkları immunokimyasal çalışmalar, IL-1β'nın insan ve kemirgen beyninin hem hipotalamik hem de ekstrahipotalamik bölgelerindeki immunreaktif etkisini ortaya koymuştur.

Kostulas ve ark.[179] iskemik inmeli hastalarda IL-1β mRNA ekspresyonunun sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında 1-3. günde arttığını göstermişlerdir. IL-1β mRNA ekspresyonu ile İskandinav inme skalasında değerlendirilen nörolojik bozukluğun derecesi arasında anlamlı korelasyon tesbit etmişlerdir.

Bizim çalışmamızda da hastaların serum IL-1β düzeyleri ile NIHSS skorları arasında pozitif korelasyon tesbit edildi ($p=0.01$, $r=0.36$). IL-1β düzeyleri progresyon saptanan olgularda (24.43 ± 15.52 pg/ml) progresyon saptanmayanlara (11.76 ± 7.04 pg/ml) göre anlamlı yüksek bulundu ($p<0.0001$).

Liu ve ark.[180], Yamasaki ve ark.[139] TNF-α'nın diğer proinflamatuar sitokinlerle (interlökin IL-1β, IL-6 ve IL-8) beraber fokal iskemiyi takip eden SSS hasarında rol oynadığını göstermişlerdir. TNF-α immun reaksiyonlar ve inflamasyonla ilişkili multifaktöryel sitokindir. TNF-α'nın temel kaynağı makrofajlar ve monositlerdir ancak aktif mikroglialar, astrositler ve iskemik nöronlar da sitokin üretebilirler.[180] Liu ve ark.[180], Barone ve ark.[181], Lavine ve ark.[182], Hallenbeck ve

ark.[183], Nawashiro ve ark.[184], yaptıkları deneysel çalışmalarda TNF-α'nın serebral iskemide zararlı etkileri olduğunu göstermişlerdir.

Insito ve ark.[185] yaptıkları çalışmada iskemik strok'lu hastalarda TNF-α düzeylerinin 7. güne kadar arttığını ve 10. günden sonra da yüksek seviyede seyrettiğini bildirmişlerdir.

Liu ve ark.[180], Wang ve ark.[186] serebral iskemide TNF-α gen ekspresyonunda artış olduğunu göstermişlerdir.

Elneihoum ve ark.[187] yaptıkları çalışmada TNF-α plazma seviyelerini akut inmeli hastalarda kontrollere göre daha yüksek bulmuşlardır.

Ferrarese ve ark.[188] inmeden 8 gün sonra TNF-α sentezinin pik yaptığını bulmuşlardır.

Fassbender ve ark.[189], Elneihoum ve ark.[187], Sairanen ve ark.[190] yaptığı çalışmalarda iskemik inme hastalarında serum TNF-α'nın yüksek olmadığını bulmuşlardır.

Bizim çalışmamızda hastalarda serum TNF-α düzeyi (23.57 ± 13.43 pg/ml) kontrol grubuna (12.09 ± 4.31 pg/ml) göre anlamlı yüksek bulundu ($p<0.0001$).

Bu çelişkili sonuçları açıklamak zordur. Tanı yöntemlerindeki hassasiyet farklılıkları, tedavi protokolündeki değişiklikler önemli faktörlerden olabilir. Nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar, ratlarda prostoglandinleri (PG) inhibe ederek periferal TNF-α üretimini arttırdığından asetil salisilik asit (ASA) serum TNF-α düzeyini arttırabilir.[191] Fraksiyone olmamış heparin inflamatuar sitokinlerin (TNF-α ve sICAM-1) üretimini düşürebilir.[192]

TNF-α; glial ve endotelyal hücrelerde adezyon moleküllerinin ekspresyonunu indükler, böylece mikrodamarlarda nötrofil adezyon ve agregasyonunu arttırır, kan-beyin bariyeri değişikliklerine, endotelyal hücre yüzeylerinin adheziv özellik almasına ve glial hücre aktivasyonuna neden olur.[180,193]

Barone ve ark.[181] hipertansif ratlarda MCA oklüzyonu sonrasında gelişen nörolojik defisit ve infarkt volumünün, TNF-α verilmesiyle arttığını ve anti TNF-α antikorları verilmesiyle azaldığını göstermişlerdir.

Nawashiro ve ark.[184] kalıcı MCA oklüzyonlu ratlarda TNF-α inhibisyonu yapılanlarda yapılmayanlara göre daha küçük infarkt volumü oluştuğunu göstermişlerdir.

Bruce ve ark.[194] MCA oklüzyonu sonrasında TNF-α reseptörleri olmayan ratlarda normal ratlara göre daha geniş infarkt alanı meydana geldiğini göstermişlerdir.

Bizim çalışmamızda da hastalarda serum TNF-α düzeyleri ile infarkt volumleri arasında pozitif korelasyon olduğu bulundu ($p<0.0001$, $r=0.76$).

Insito ve ark.[185] yaptığı çalışmada akut iskemik inmeli hastalarda serum TNF-α seviyeleri ile Kanada Nörolojik Strok Skala puanları arasında anlamlı korelasyon olmadığını ve serum TNF-α değerleri ile infarkt volümleri arasında anlamlı korelasyon olmadığını göstermişlerdir.

Tarkowski ve ark.[176], Castellanos ve ark.[195], Vila ve ark.[196] yaptıkları çalışmalarda TNF-α ve IL-6 seviyeleri ile infarkt volumü arasında, TNF-α ve IL-6 seviyeleri ile nörolojik kötüleşme arasında pozitif korelasyon bulmuşlardır.

Bizim çalışmamızda da hastaların serum TNF-α düzeyleri ile NIHSS skorları arasında pozitif korelasyon bulundu ($p<0.0001$, $r=0.48$). TNF-α düzeyleri progresyon saptanan hastalarda progresyon saptanmayanlara göre anlamlı yüksek bulundu ($p=0.006$).

Di Napoli ve ark.[197], Muir ve ark.[198] yüksek CRP'li inmeli hastaların prognozlarının kötü olduğunu göstermişlerdir. TNF-α; fibrinojen ve CRP sentezini düzenlemesi, IL-8 yoluyla nötrofilleri aktive etmesi, beyin infarktında ortaya çıkan akut faz olaylarının gelişiminde merkezi etkisi ile nörotoksik etki yapar.[199,200]

Vila ve ark.[196] akut iskemik inmeli hastalarda yaptıkları çalışmada serum ve BOS TNF-α düzeylerinin ilk 48 saatte arttığını ancak istatistik olarak anlamlı olmadığını, TNF-α düzeyleri ile TOAST etyolojik alt grupları arasında anlamlı ilişki olmadığını göstermişlerdir.

Bizim çalışmamızda da serum TNF-α düzeyleri ile TOAST etyolojik alt grupları arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı.

Insito ve ark.[185] yaptığı çalışmada akut iskemik inmeli hastalarda serum TNF-α değerleri ile risk faktörleri arasında istatiksel olarak anlamlı ilişki olmadığını göstermişlerdir.

Bizim çalışmamızda da serum TNF-α düzeyleri ile risk faktörleri arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($p>0.05$).

Sonuç olarak; akut serebral iskemik inmenin patogenezinde TNF-α ve IL-1β'nın önemli rol oynadığı, yüksek serum TNF-α ve IL-1β seviyelerinin infarkt volumünde artışa neden olduğu ve kötü prognoz göstergesi olduğu kanaatine varıldı. Akut dönemde yükselen bu parametrelerin, sağlıklı veya strok geçiren yaşayan olgularda gelişebilecek vasküler olayların habercisi olabilecekleri düşünülmektedir. Akut serebral iskemi ile sitokinlerin ilşkisinin anlaşılabilmesi için daha çok çalışmaya ve özellikle de moleküler seviyede yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır. İleride yapılacak daha geniş kapsamlı çalışmaların sonuçları ile TNF-α ve IL-1β agonistlerinin yada antagonistlerinin akut serebrovasküler hastalık tedavisinde nöroprotektif etkileriyle tedavide yeni bir dönem açacağı düşünülmektedir.

SONUÇ

Bu çalışma, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Servisinde akut iskemik strok tanısı ile yatırılarak takip edilen 50 hasta ve 30 sağlıklı bireyde yapılmıştır. Hastalardan inmeyi takip eden ilk 24 saat içinde, kontrol grubundan herhangi bir zamanda periferik venöz kan örnekleri alındı. Kan örnekleri + 4 C^o 'de, 3000 devirde 10 dakika santrifüj edildi ve elde edilen serumlar çalışma yapılıncaya kadar - 80 C^o 'de derin dondurucuda saklandı. Serum TNF-α ve IL-1β düzeyleri hazır ticari kit (TNF-α; KHC3011, Biosource-USA, IL-1β; KHC0011, Biosource-USA) kullanılarak, kit protokolu uygulanarak ELİSA yöntemiyle belirlendi.

1- Hasta ve kontrol grubunun serum TNF-α ve IL-1β düzeyleri karşılaştırıldı: Hasta grubunun serum TNF-α düzeyleri (23.57 ± 13.43 pg/ml) kontrol grubuna (12.09 ± 4.31 pg/ml) göre anlamlı yüksek bulundu ($p<0.0001$). Hasta grubunun serum IL-1β düzeyleri (15.81 ± 11.95 pg/ml) kontrol grubuna (7.64 ± 1,39 pg/ml) göre anlamlı yüksek bulundu ($p<0.0001$).

2- Serum TNF-α ve IL-1β seviyeleri ile 44 hastanın BBT'de ölçülen infarkt volumleri karşılaştırıldı. TNF-α düzeyleri ile infarkt volumleri arasında pozitif korelasyon tesbit edildi ($p<0.0001$, $r =0.76$). IL-1β düzeyleri ile infarkt volumleri arasında da pozitif korelasyon tesbit edildi ($p=0.008$, $r =0.39$).

3- Hastaların klinik durumlarını belirlemek için ilk 24 saat içinde NIHSS skorları hesaplandı. Serum TNF-α ve IL-1β seviyeleri ile NIHSS skorları karşılaştırıldı. Hastaların serum TNF-α düzeyleri ile NIHSS skorları arasında pozitif korelasyon tesbit edildi ($p<0.0001$, $r =0.48$). Hastaların serum IL-1β düzeyleri ile NIHSS skorları arasında da pozitif korelasyon tesbit edildi ($p=0.01$, $r =0.36$).

4- İnmenin 1. ve 10. gününde hastaların NIHSS skorları belirlendi. NIHSS skorunda 10. günde 1. güne göre 3 puan ve üzerindeki artışlar progresyon olarak değerlendirildi. TNF-α düzeyleri, progresyon saptanan hastalarda (30.74 ± 13.16 pg/ml) progresyon saptanmayanlara (20.20 ± 12.35 pg/ml) göre anlamlı yüksek bulundu ($p=0.006$). IL-1β düzeyleri de progresyon saptanan hastalarda (24.43 ± 15.52 pg/ml) progresyon saptanmayanlara (11.76 ± 7.04 pg/ml) göre anlamlı yüksek bulundu ($p<0.0001$).

5- Hastalar TOAST sınıflamasına göre 4 etyolojik alt gruba ayrıldı. Alt gruplar TNF-α ve IL-1β düzeylerine göre kendi aralarında karşılaştırıldı;

Geniş arter aterosklerozu olan hastalar ile kardiyoemboli grubunda bulunan hastaların serum TNF-α düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmadı (p=0.28). Geniş arter aterosklerozu olan hastalar ile laküner infarktı olan hastaların serum TNF-α düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmadı (p=0.161). Geniş arter aterosklerozu olan hastalar ile diğerleri grubunda bulunan hastaların serum TNF-α düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmadı (p=0.559). Kardiyoemboli grubunda bulunan hastalar ile laküner infarktı olan hastaların serum TNF-α düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmadı (p=0.093). Kardiyoemboli grubunda bulunan hastalar ile diğerleri grubunda bulunan hastaların serum TNF-α düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmadı (p=0.222).

Serum IL-1β düzeyleri, kardiyoemboli grubunda bulunan hastalarda geniş arter aterosklerozu olan hastalara göre anlamlı yüksek bulundu (p=0.018). Geniş arter aterosklerozu olan hastalar ile laküner infarktı olan hastaların serum IL-1β düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmadı (p=0.461). Geniş arter aterosklerozu olan hastalar ile diğerleri grubunda bulunan hastaların serum IL-1β düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmadı (p=0.911). Kardiyoemboli grubunda bulunan hastalar ile laküner infarktı olan hastaların serum IL-1β düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmadı (p=0.102). Kardiyoemboli grubunda bulunan hastalar ile diğerleri grubunda bulunan hastaların serum IL-1β düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmadı (p=0.214).

6- Hastalar Bamford Klinik Klasifikasyonuna göre dört gruba ayrıldı: Serum TNF-α düzeyleri, TACİ olan hastalarda PACİ olan hastalara göre anlamlı yüksek bulundu (p<0.0001). Serum IL-1β düzeyleri, TACİ olan hastalarda PACİ olan hastalara göre anlamlı yüksek bulundu (p<0.0001). Serum TNF-α düzeyleri, TACİ olan hastalarda LACİ olan hastalara göre anlamlı yüksek bulundu (p=0.026). Serum IL-1β düzeyleri, TACİ olan hastalarla LACİ olan hastalara göre anlamlı yüksek bulundu (p=0.006). TACİ olan hastalarla POCİ olan hastaların serum TNF-α düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmadı (p=0.137). Serum IL-1β düzeyleri, TACİ olan hastalarda POCİ olan hastalara göre anlamlı yüksek bulundu (p=0.018).

7-Hipertansiyon, kalp hastalığı, sigara kullanımı, diabetes mellitus, hiperlipidemi gibi risk faktörü olanlarla olmayanlar arasında serum TNF-α ve IL-1β düzeyleri ayrı ayrı karşılaştırıldı; Risk faktörleriyle serum TNF-α ve IL-1β düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı (p>0.05)

KAYNAKLAR

1. Adams and Victor's Principles of neurology seventy edition, Mc Graw-Hill medical publiching division, USA 2001, p.821.

2. Kumral E, Balkır K. İnme Epidemiyolojisi. İç: Balkan S. Serebrovasküler Hastalık lar. 2002;4:38-46.

3. Cerebrovasküler disorders. A clinical and research classification. WHO ofset publ. No.43, Geneva 1978, pp.133-136.

4. Kumral K, Kumral E:Santral Sinir Sisteminin Damarsal Hastalıkları. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları No: 72, Yücesahil 4-446.

5. Adams RD, Victor M, Ropper AH (Eds). Principles of Neurology. Cerebrovascular Disease 6th Edition, Mc Graw Hill Co, USA, 1997. pp:777-873.

6. Balkan S. Serebral Vasküler Anatomi. İç: Serebrovasküler Hastalıklar 2000;1:1-15.

7. Utku U, Çelik Y. Strokta etyoloji, sınıflandırma ve risk faktörleri. Balkan S: Serebrovaskuler Hastalıklar. Güneş Kitabevi Yayınları, Ankara, 2002, ss. 49-61.

8. Whisnant JP.et al. Classification of CVD III. Stroke 1990;21:637-676.

9. Adams HP, Bousser MG, Castel JP, Dalal MP. World Health Organization: Stroke 1989. Recommendadations on stroke prevention, diagnosis and thrapy. Stroke 1989;20:1407-1431

10. Bozbuğa N. Serebrovasküler Hastalıklar. İç: Lindsay, Bone, Callander. Çeviri; Bozbuğa M. Resimli Açıklamaları ile Nöroloji ve Nöroşirurji. 2000;236-268.

11. Jamrgozik K, Broodhurst RJ, Anderson CS, Stewart-Wynne EG: The Role of Lifestyle Facctors in the Etiyology of stroke. Stroke 1994;25:9-51.

12. Del Zoppo GJ, Becker HJ, Hallenbeck JM. İnflammation afterstroke: is it harmful? Arch.Neurol.2001;58:669-672.

13. Dimagl U, Ladecola C, Moskowitz MA. Pathobiology of ischaemic stroke: an integrated view. Trends Neurosc:1999;22:391-397.

14. Barone FC, Feuerstein GZ. Inflamatory mediators and stroke: new opportunities for novel therapeutics. J.Cereb.Blood.Flow.Metab 1999;19:819-834.

15. Onat T, Emerk K, Sözmen E. İnsan Biyokimyası. 2002;12:557-569.

16. Dinarello CA. Biologic basis for IL-1 in disease. Blood 1996;87:2095-2147.

17. Kohno K, Kurimoto M. IL-18, a cytokine resembles IL-1 structurally and IL-12 functıonally but exerts its effect indepently of both. Clin. Immunol. Immunopathol 1998;86:11-15.

18. Liu T, McDonnel PC, Young Pr, White RF. İL-1β mRNA expression in ischemic rat cortex. Stroke 1993; 24: 1746-1750.

19. Loddick SA, Rothwel NJ. Neuroprotectiveeffects of human recombinant IL-1 receptör antagonist in focal cerebral ischemia in the rat. J Cereb Blood Flow Metab 1996;16:932-940.

20. Zaremba J, Losy J. Cytokines in clinical end experimental ischemic stroke. Neurol Neurochir 2004;38:57-62.

21. Pantoni L, Sarti C, Inzıtari D. Cytokines and cell adhesion molecules in cerebral ischemia: experimental bases and therapeutic perspectives. Arteriseler Thromb Vasc Biol 1998;18:503-513.

22. Gayle D, Ilyin SE, Miele ME, Plata-Salaman CR. Modulation of TNF-α, mRNA production in rat C6 glioma cells by TNF-α, IL1β, IL-6 and IFNα: in vitro analysis of cytokine-cytokine interactives. Brain Res Bull 1998;47:231-235.

23. Touzani O, Boutın H, Chuget J, Rothwell N. Potential mechanisms of IL-1 involvement in cerebral ischemia. J.Neuroimmunol 1999;100:203-215.

24. Alvaro-Gonzalez LC, Freijo-Guerrero MM, Sadaba-Garay F. Inflammatory mechanisms, arteriosclerosis and ischemic stroke: clinical data and perspectives. Rev Neurol 2002;35:452-462.

25. Montaner J, Rovira A, Molina CA, Arenillas JF, Ribo M. Plasmatic level of neuro inflammatory markers predict the extent of diffusion-weighed image lesions in hyperacute stroke. J Cereb Blood Flow Metab 2003;23:1403-1407

26. Kolev K, Skopa IJ, Simon L, Csonka E, Machovich R, Nagy Z. Matrix metalloproteinase-9 expression in post-hypoxic human brain capillary endothelial cells. Tromb Haemost 2003;90:528-537.

27. Feurstein GZ, Wang XK, Barone FC. Inflammatory mediatörs of ischemic injury: cytokine gene regulation in stroke. In: Gingsberg MD, Bogousslavsky J. Eds. Cerebrovascular disease: Pathophyssology, Diagnosis and Management, Cambridge: Blackwell, 1998, 507-531.

28. Çoban O, Beyin Damar Hastalıklarında Tanımlar, Sınıflama, Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri. İç:Öge E, Nöroloji. İstanbul Tıp Fakültesi Temel ve Klinik Bilimler Ders Kitapları. Nobel Tıp Kitapevleri. 2004;20:193-199.

29. Özdemir G. Serebrovasküler Hastalıklardan Strok'a Yaklaşım. İç:Türkiye Klinikleri Nöroloji, Serebrovasküler Hastalıklar Özel Sayısı Nisan 2004;1:1-14.

30. 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.

31. Taner D. Fonksiyonel neuroanatomi. ODTÜ Geliştirme Vakfı yayıncılık ve iletişim A.Ş. 1998:286-288.

32. Gürün S. Nöroloji. Ankara Üniversitesi Basımevi. 1975:234-323.

33. Zeren Z. İnsan Anatomisi. İstanbul Üniversitesi 1971;205-219.

34. Kumral E. Serebrovasküler Hastalıkların Epidemiyolojisi. İç:Türkiye Klinikleri Nöroloji, Serebrovasküler Hastalıklar Özel Sayısı Nisan 2004;1:15-21.

35. Oğul E. Beyin Damarı Hastalıkları. Klinik Nöroloji. 2002;1:1-22.

36. Bonita R, Stward A, Beaglehole R. İnternational trends in Stroke mortality 1970-1985. Stroke 1992;21:989-992.

37. Herbert M, Murray G. Cerebrovascular disease type spesific mortality, Stroke 1982: 13:810-817.

38. Bradley WG , Daroff RB, Fenichel GM, Kaynak S(ed). İn:Santral Sinir Sisteminin Vasküler Hastalıkları. Neurology İn Clinical Practice. 2003;24:215-238.

39. Mazzoni P, Rowland LP, Özmenoğlu M(ed). İn:Serebrovasküler Hastalıklar. Merrit's Nöroloji El Kitabı. 2003;35:121-155.

40. Bradley WG, Daroff BR, Fenichel GM, Marsden CD. Neurology in Clinical Practice. The Neurological Disorders. Third Edition. Vascular Diseases of The Nervous System 2000;1125-1126.

41. Brown RD, Whisnant JP, Sicks JD. Stroke incidence, prevalence, and survival: seculer trends in Rochester, Minesota, through 1989. Stroke 1996;27:373-80.

42. Lemfelt B, Forsberg M, Blomstrand C. Cerebral atherosclerosis as predictor of stroke and mortality in representative elderly population. Stroke 2002;33:224-9.

43. Bosworth HB. The next generation; the need to expand upon traditional risk factors for stroke. Stroke 2002;33:236-7.

44. Rodriguez BL, D Agostino R, Abbott RD. Risk of hospitalized stroke in men enrolled in the Honolulu Heart Program and the Framingham Study. A comparison of incidance and risk factor effects. Stroke 2002;33:230-6.
45. Sacco RL, Boden-Albala B, Gan R. Stroke incidence among white, black, and Hispanic resident of an urban community: the Northern Manhattan Stroke study. Am J Epidemiol 1998;147:259-68.
46. Rosamond WD, Folsom AR, Chambless LE. Stroke incidence and survival among middle-aged adults: 9-year follow-up of the Atherosclerosis Risk in Communities cohort. 199;30:736-43.
47. Kiely DK, Wolf PA, Cupples LA, ve ark. Familial aggregation of stroke: the Framingam Study. Stroke 1993;24:1366-71.
48. Brass LM, Isaacsohn JL, Merinkagas KR ve ark. A study of twins and stroke. Stroke 1992;23:221-3.
49. Lim BC, Ariens RA, Carter AM, ve ark. Genetic regulation of fibrin structure and function: comlex gene-environment interactions may modulate vascular risk. Lancet 2003;361:1424-31.
50. Kullo IJ, Gau GT, Tajik AJ. Novel risk factors for atherosclerosis. Mayo Clin Proc 2000;75:369-80.
51. Villa-Colinaya V, Shi W, Araujo J, ve ark. Genetics of atherosclerosis: the search for genes acting on the vessel wall. Current Athero Rep 2000;2:380-8.
52. Cerebrovascular Disease. In; Adams RD, Victor M, Ropper AH. (Eds). Principles of Neurology. 6th ed. USA: Mc Graw Hill Co, 1997;ch. 34:777-873.
53. Biler J, Love BB: Vascular Disease of the Nervous System. In; Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM; Marsden CD (eds). Neurology in Clinical Practice. 3 th ed. Vol 2. USA: Butterworth-Heinemann,2000: ch57,1125-1166.
54. Gilroy J: Cerebrovascular Disease. In Basic Neurology. 3 th ed. USA: Mc Graw Hill Co,2000;ch:225-277.
55. Nagayama M, Shinohara Y, Nagayama T. Lipoprotein (a) and ischemic cerebrovascular disease in young adults. Stroke 1994;25-74.
56. Biller J, Love BB: Vascular Disease of the Nervous System. İn: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD. Neurology in Clinical Practice. Third ed. Vol 2 USA: Butterworth - Heinemann, 2000;57:1125-66.

57. Rowland P L. Pathogenesis, classification, and epidemiyology of cerebrovascular disease. İn:Merrit's Neurology. Lippincott Williams and Wilkins. USA. 2000;35:217-229.

58. Van den Berg M, Van der Knaap MS, Boers GH, et al. Hyperhomocysteinemia; with reference to its neuro radiological aspeccs. Neuroradiology 1995;37:403.

59. Mutluer N. Serebrovasküler Hastalıklar. Klinik Nöroloji. Ankara;1998:39-57.

60. İnce B, Krespi Y, Afşar N, Çoban O. İskemik inmede proflaksi ve tedavi 2004: 29-33.

61. Zuber M, Toulon P, Marnet L. Factor V Leiden mutation in cerebral veneus thrombosis. Stroke 1996;27:1721.

62. 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 apperently healthy men. FN Engl J Med 1995;332:912.

63. Tokgözoğlu L. Aterosklerozun Genetiği. Ed: Kumral E, İnce B. Ateroskleroz ve Serebrovasküler Hastalıklar. ARGOS A.Ş, İstanbul, Türkiye, 2003;pp:14-26.

64. Tatemichi TK, Mohr JP. Migraine and Stroke. Ed: Mohr JP, Stein BM,Yatsu F.M. 2nd Edition, Churchill in Stroke Barnett H Livingstone New York.1992;pp:761-785.

65. Demirkaya Ş, Vural O. Serebral kan akımı ve serebral metabolizma. İç: Balkan S. Serebrovasküler Hastalıklar. 2002;2:15-27.

66. Balkan S. Serebral vasküler anatomi. İç: Klinik Nöroloji. Oğul E.2002:3-15.

67. Astrup J, Siesjo BK, Symon L. Thresholds in cerebral ischemia-the ischemic penubra. Stroke 1981;12:723-5.

68. Furlan M, Marchal G, Viader F, Deerlon JM, Baron JC. Spontaneous neurological recovery after stroke and the fate of the ischemic penubra. Ann Neurol 1996;40:216-26.

69. Heiss WD. Experimental evidence of ischemic thresholds and functional recovery. Stroke 1992;23:1668-72.

70. Ginsberg MD, Pulsinelli WA. The ischemic penubra, injury thresholds, and the therapeutic window for acute stroke. Ann Neurol 1994;36:553-4.

71. Koroshetz WJ, Moskowitz MA. Emerging treatments for stroke in humans. Trends Pharmacol Sci 1996;17:227-33.

72. Choi DW. Calcium and excitoxic neuronal injury, Ann NY Acad Sci 1995;747: 162-71.

73. Kristian T, Siesjo BK. Calcium in İschemic cell death. Stroke 1998; 29: 705-18.

74. Heron A. Pollard H, Dessi F, Moreau J, Lasbennes F, Ben-AriY, Charriaut-Marlangue C. Regional variability in DNA fragmentation after global ischemia evidenced by combined histological and gel electrophoresis observations in the rat brain. J Neurochem 1993;61:1973-76.

75. MacManus JP, Linnik MD. Gene expression induced by cerebral ischemia: an apoptotic perpective.J Cereb Blood Flow Metab. 1997;17:815-32.

76. Siesjo BK. Historical overview. Calcium, ischemia, and death of brain cell. Ann N Y Acad Sci 1988;522:638-61.

77. Chan PH. Reactive Oxygen radicals in signaling and damage in the ischemic brain. J Blood Flow Metab 2001;21:2-14.

78. The National İnstitute of Neurological Disorders and stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminojen activator for acute ischemic stroke. N Engl J Med 1995; 333:1581-87.

79. Small DL, Buchan AM. NMDA antagonist: their role in neuroprotection. Int Rev Neurobiol 1997;40:137-71.

80. Dugan LL, Choi DW. Excitotoxicity, free radicals, and cell membrane changes. Ann Neurol 1994;35:17-21.

81. Hartley DM, Kurth MC, Bjerkness L, Weiss JH, Choi DW. Glutamate receptor-induced 45 Ca^{++} accumulation in corcital cell culture correlates with subsequent neuronal degeneration. J Neurosci 1993;13:1993-2000.

82. Sattler R, Tymianski M. Molecular mechanisms of calcium-dependent excitotoxicity. J Mol Med. 2000;78: 3-13.

83. Budd SL, Nicholls DG. Mitochondria, calcium regulation, and acute glutamate excitotoxocity in cultured cerebellar granule cells. J Neurochem 1996; 67: 2282-91.

84. White RJ, Reynolds IJ . Mitochondria accumulate Ca^{++} following intense glutamate stimulation of cultured rat forebrain neurones. J Physiol (Lond) 1997;498:31-47.

85. Silver IA, Erecinska M. İntracellular and extracellular changes of (Ca^{++}) in hipoxia and ischemia in rat brain in vivo. J Gen Physiol 1990;95:837-66.

86. Zhang L, Andou Y, Masuda S, Mitani A, Kataoka K. Dantrolene protects against ischemic, delayed neuronal death in gerbil brain. Neurosci Lett 1993;158:105-8.

87. Nedergaard M, Hansen AJ. Spreading depression is not associated with neuronal injury in the normal brain. Brain Res 1988;449:395-8.
88. Harman AW, Maxwell MJ, An evaluation of the role of calcium in cell injury. Annu Rev Pharmacol Toxicol 1995;35:129-44.
89. Yang G, Chan PH, Chen J, Carlson E, Chen SF, Weinstein P, Epstein CJ, Kamii H. Human copper-zinc superoxide dismutase transgenic mice are highly resistant to reperfusion injury after focal cerebral ischemia.Stroke1994;25:165-70.
90. Dawson VL, Kzushi VM, Huang PL, Snyder SH, Dawson TM. Resistance to neurotoxicity in cortical cultures from neuronal nitric oxide synthase-deficient mice J Neurosci 1996;16:16-87.
91. Gürsoy-Özdemir Y, Bolay H, Sarıbas O, Dalkara T. The role of endothelial nitric oxide generation and peroxynnitirite formation in reperfusion injury after focal cerebral ischemia . Strok 2000;31:1974-81
92. Yemişçi M, Gürer G, Dalkara T. İskemik inmede gelişen fizyopatolojik olaylar. İç: Türkiye Klinikleri Nöroloji, Serebrovasküler Hastalıklar Özel Sayısı Nisan 2004:22-30
93. Hirsch T, Marchetti P, Susin SA, Dallaporta B, Zamzami N, Marza I, Geuskens M, Kroemer G. The apoptosis-necrosis paradox. Apoptogenic proteases activated after mitochondrial permeability transition determine the mode of cell death Oncogene 1997;15:1573-81.
94. Nicotera P, Leist M, Manzo L, Neuronal cell death: ademise with differant shapes. Trends Pharmacol Sci 1999;20:46-51.
95. Pulsinelli W. Pathophysiology of acute ischemic stroke. The Lancet 1992;339: 532-536
96. Raichle ME. The Pathophysiology of brain ischemia. Ann Neurol 1983;12:2-10.
97. Demirtaş E. Beyin damarlarında ateroskleroz sürecinin patolojisi. Ed: Kumral E, İnce B, Ateroskleroz ve Serebrovasküler Hastalıklar. ARGOS A.Ş, İstanbul, Türkiye, 2003. pp:30-39.
98. Can U. Hemorajik enfarktlar. İç: Balkan S. Serebrovasküler Hastalıklar. 2002;10: 119-130.
99. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ et al. Classification of Subtype of Acute Ischemic Stroke. Stroke 1993;24 (1):35-41.

100. Çoban O. İskemik inme. İstanbul Tıp Fakültesi Temel ve Klinik Blimler Ders Kitapları. 2004;20.6:223-227.

101. Bakaç G. Kardioembolik inme. İç: Balkan S. Serebrovasküler Hastalıklar. 2002;9: 105-115.

102. Dora B, Balkan S. Laküner enfarktlar. İç: Balkan S. Serebrovasküler Hastalıklar. 2002;8:93-102.

103. Bednar MM, Raymound S, Auliffe T, Lodge PA, Gross CD: The Role of Neutrophils and Platelets in Rabbit Model of Tromboembolic Stroke. Stroke 1991;22: 44-50.

104.Kumral K. Akut iskemik inmenin klinik özellikleri. İç: Akut İskemik İnme. 2001; 2:24-42.

105. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow CP. Classication and Naturel history of clinically identifiable subtypes of serebral infarction. The Lancet 1991; 337:1521-1527.

106. Victor M, Ropper H A. Serebrovasküler Hastalıklar. Çeviren, Dörtcan N. İn: Adams ve Victor Nöroloji El Kitabı. 2004;34:295-322.

107. Bakar M, Oğul E. Tıkayıcı tip serebrovasküler hastalıklar. İç: Balkan S. Serebrovasküler Hastalıklar. 2002;7:72-90.

108. Tuncay R. Nörovasküler sendromlar. İstanbul Tıp Fakültesi Temel ve Klinik Blimler Ders Kitapları. 2004;20.3:205-217.

109. Krespi Y, Bahar S. İskemik Beyin Damar Hastalıklarında Tanı ve Tedavi Yaklaşımları. İstanbul Tıp Fakültesi Temel ve Klinik Blimler Ders Kitapları. 2004;20: 261-277.

110. Saatçi I. Strok'ta görüntüleme yöntemleri. İç: Balkan S. Serebrovasküler Hastalıklar. 2002;15:199-221.

111. Işıkay T C, Mutluer N. Strok koplikasyonları. İç: Balkan S. Serebrovasküler Hastalıklar. 2002;21:313-328.

112. Yaltkaya K, Balkan S, OğuzY. Serebrovasküler Hastalıklar. İç: Nöroloji Ders Kitabı. Palme yayıncılık. 2000:13;183-219.

113. Bozbuğa N. Serebrovasküler Hastalıklar. İç: Lindsay, Bone, Callander. Çeviri; Bozbuğa M. Resimli Açıklamaları ile Nöroloji ve Nöroşirurji. 2000;236-268.

114. Samancı N, Özcan E. Strok rehabilitasyonu: İç: Balkan S. Serebrovasküler Hastalıklar. 2002;22:329-349.
115. Tokgöz G. Sitokinler. Klinik immünoloji. 1997;11:85-100.
116. Kılıçturgay K. Sitokinler. İmmünoloji 2003;10:113-145.
117. Syrjanen J, Valtonen VV, Iivanainen M, Kaste M, Huttunen JK. Preceding infection as an important risk factor for ischaemic brain infarction in young and middle aged patients. BMJ. 1988; 296:1156-1160.
118. Grau AJ, Buggle F, Heindl S, Steichen-Wiehn C, Banerjee T, Mainwald M, Rohlfs M, Suhr H, Fiehn W, Becher H, Hacke W. Recent infection as a risk factor for cerebrovascular ischemia. Stroke.1995;26:373-379.
119. Macko RF, Ameriso SF, Barndt R, Clough W, Weiner JM, Fisher M. Precipitants of brain infarction: roles of preceding infection/inflammation and recent psychological stress. Stroke. 1996;27:1999-2004.
120. Bova IY, Bornstein NM, Korczyn AD. Acute infection as a risk factor for ischemic stroke. Stroke. 1996;27:2204-2206.
121. Kochanek PM, Hallenbeck JM. Polymorphonuclear leukocytes and monocytes/macrophages in the pathogenesis of cerebral ischemia and stroke. Stroke. 1992;23:1367-1379.
122. Hartl R, Schürer L, Schmid-Schönbein GW, del Zoppo GJ. Experimental antileukocyte interventions in cerebral ischemia. J Cereb Blood Flow Metab. 1996; 16:1108-1119.
123. Garcia J, Liu KF, Yoshida Y, Lian J, Chen S, del Zoppo GJ. Influx of leukocytes and platelets in an evolving brain infarct (Wistar rat). Am J Pathol. 1994;144:188-199.
124. Tomimoto H, Akiguchi I, Wakita H, Kinoshita A, Ikemoto A, Nakamura S, Kimura J. Glial expression of cytokines in the brains of cerebrovascular disease patients. Acta Neuropathol. 1996;92:281-287.
125. Beamer NB, Coull BM, Clark WM, Hazel JS, Silberger JR. Interleukin-6 and interleukin-1 receptor antagonist in acute stroke. Ann Neurol. 1995; 37: 800-805.
126. Tarkowski E, Rosengren L, Blomstrand C, Wikkelsö 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.

127. Tarkowski E, Rosengren L, Blomstrand C, Wikkelsö C, Jensen C, Ekholm S, Tarkowski A. Intrathecal release of pro-and anti-inflammatory cytokines during stroke. Clin Exp Immunol. 1997;110:492-499.

128. Feuerstein GZ, Wang X, Barone FC. The role of cytokines in the neuropathology of stroke and neurotrauma. Neuroimmunomodulation. 1998;5:143-159.

129. Tsuchihashi Y, Kitamura T, Fujita S. Immunofluorescence studies of the monocytes in the injured rat brain. Acta Neuropathol (Berl). 1981;53:213-219.

130. Giulian D, Chen J, Ingeman JE, George JK, Noponen M. The role of mononuclear phagocytes in wound healing after traumatic injury to adult mammalian brain. J Neurosci. 1989;9:4416-4429.

131. Hickey W, Hsu B, Kimura H. T-lymphocyte entry into the central nervous system. J Neurol Sci. 1991; 28: 254-260.

132. Ladecola C, Alexander M. Cerebral ischemia and inflammation. Vurr Op Neurology 2001,14:89-94.

133. Yang GY, Gong C, Qin Z, Ye W, Mao Y, Bertz AL. İnhibition of TNF-α attemuates infarct volume and ICAM-1 expresion in ischemic mousa brain. Neuroreport 1998;9:2131-2134.

134. Barone FC, Arvin B, White RF. TNF-α: a mediator of focal ischemic injury. Stroke 1997;28:1233-1244.

135. Davies CA, Loddick SA, Toulmond S, Stroemer RP, Hunt J, Rothwel NJ. The progression and topographic distribution of IL-1β expression after permanent middle cerebral artery occlusion in raat. J Cereb Blood Flow Metab 1999;19:87-88.

136. Hill JK, Gunion-Rinker L, Kulhanek D, Lessov N, Kim S. Temporal modulation of cytokine expression following focal cerebral ischemia in mice. Brain Res. 1999; 820:45-54.

137. Wang X, Barone FC, Ajyar NV, Feuerstein GZ. IL-1 receptor and receptor antagonist gene expression after focal stroke in rats. Stroke 1997;28:155-161.

138. Stroemer RP, Rothwel NJ. Exacerbation ol ischemic brain damage by localized striatal infection of IL-1β in the rat. J.Cereb.Blood Flow Metab. 1998;18: 833-839.

139. Yamasaki Y, Matsuura N, Shozuhara H, Onodera H, Itoyama Y, Kogure K. IL-1 as a pathogenetıc mediator of ischemic brain damage in rats. Stroke 1995;26:676-680.

140. Rothwel N. IL-1 and neuronal injury: mechanisms, modification and therapeutic potential. Brain Behav Immun 2003;17:152-157.

141. Degraba TJ, Hallenbeck JM, Pettigrew KD, Dutka AJ, Kelly BJ. Proggression in acute stroke.Value of the initial NIH Stroke Scale Score on patients stratification in future trials. Stroke 1999;30(6):1208-1212.

142. Awtry EH, Loscalzo J. Hipertansiyon ve vasküler hastalıklar. Ed: Andreoli TE. Cecil Essentials of Medicine. Pp: 145-163, Saunders Company, Philadelphia, USA, 2001.

143. Barnett P, Braunstein GD. Diabetes Mellitus. Ed: Andreoli TE. Cecil Essentials of Medicine. Pp: 583-598, Saunders Company, Philadelphia, USA, 2001.

144. Kochanek PM, Hallenbeck JM. Polymorphonuclear leukocytes and monocytes/macrophages in the pathogenesis of cerebral ischemia and stroke. Stroke. 1992;23:1367-1379.

145. Sörnas R, Ostlund H, Muller R. Cerebrospinal fluid cytology after stroke. Arch Neurol. 1972;26:489-501.

146. Akopov SE, Simonian NA, Grigorian GS. Dynamics of polymorphonuclear leukocyte accumulation in acute cerebral infarction and their correlation with brain tissue damage. Stroke. 1996;27:1739-1743.

147. Chuaqui R, Tapia J. Histologic assessment of the age of recent brain infarcts in man. J Neuropathol Exp Neurol. 1993;52:481-489.

148. Garcia JH, Kamijyo Y. Cerebral infarction: evolution of histopathological changes after occlusion of a middle cerebral artery in primates. J Neuropathol Exp Neurol. 1974; 33:408-421.

149. Hallenbeck JM, Dutka AL, Tanishima T, Kochanek PM, Kumaroo KK, Thompson CB, Obrenovitch TP, Contreras TJ. Polymorphonuclear leukocyte accumulation in brain regions with low blood flow during the early postischemic period. Stroke. 1986;17: 246-253.

150. Barone FC, Hillegas LM, Price WJ, White RF, Lee EV, Feuerstein GZ, Sarau HM, Clark RK, Griswold DE. Polymorphonuclear leukocyte infiltration into cerebral focal ischemic tissue: myeloperoxidase activity assay and histologic verification. J Neurosci Res. 1991;29:336-345.

151. Del Zoppo GJ, Schmidt-Schonbein GW, Mori E, Copeland BR, Chang CM. Polymorphonuclear leukocytes occlude capillaries following middle cerebral artery occlusion and reperfusion in baboons. Stroke. 1991;22:1276-1283.
152. Barone FC, Schmidt DB, Hillegas LM, Price WJ, White RF, Feuerstein GZ, Clark RK, Lee EV, Griswold DE, Sarau HM. Reperfusion increases neutrophils and leukotriene B4 receptor binding in rat focal ischemia. Stroke. 1992;23:1337-1348.
153. Dereski MO, Chopp M, Knight RA, Chen H, Garcia JH. Focal cerebral ischemia in the rat: temporal profile of neutrophil responses. Neurosci Res Commun. 1992; 11: 179-186.
154. Clark RK, Lee EV, Fish CJ, White RF, Price WJ, Jonak ZL, Feuerstein GZ, Barone C. Development of tissue damage, inflammation and resolution following stroke: an immunohistochemical and quantitative planimetric study. Brain Res Bull. 1993;31:565-572.
155. Clark RK, Lee EV, White RF, Jonak ZL, Feuerstein GZ, Barone FC. Reperfusion following focal stroke hastens inflammation and resolution of ischemic injury. Brain Res Bull. 1994;35:387-392.
156. Zhang R-L, Chopp M, Chen H, Garcia JH. Temporal profile of ischemic tissue damage, neutrophil response, and vascular plugging following permanent and transient middle cerebral artery occlusion in the rat. J Neurol Sci. 1994;125:3-10.
157. Garcia JH, Liu K-F, Yoshida Y, Lian J, Chen S, del Zoppo GJ. Influx of leukocytes and platelets in an evolving brain infarct (Wistar rat). Am J Pathol. 1994; 144:188-199.
158. Garcia JH, Yoshida Y, Chen H, Li Y, Zhang ZG, Lian J, Chen S, Chopp M. Progression from ischemic injury to infarct following middle cerebral artery occlusion in the rat. Am J Pathol. 1993;142:623-635.
159. Garcia JH, Liu K-F, Ho K-L. Neuronal necrosis after middle cerebral artery occlusion in Wistar rats progresses at different time intervals in the caudoputamen and the cortex. Stroke. 1995;26:636-643.
160. Ames A, Wright LW, Kowade M, Thurston JM, Majors G. Cerebral ischemia, II: the no-reflow phenomenon. Am J Pathol. 1968;52:437-453.

161. Hartl R, Schürer L, Schmid-Schönbein GW, del Zoppo G. Experimental antileukocyte interventions in cerebral ischemia. J Cereb Blood Flow Metab.1996;16: 1108-1119.

162. Hamann GF, del Zoppo GJ. Leukocyte involvement in vasomotor reactivity of the cerebral vasculature. Stroke. 1994;25:2117-2119.

163. Bednar MM, Raymond S, McAuliffe T, Lodge PA, Gross CG. The role of neutrophils and platelets in a rabbit model of thromboembolic stroke. Stroke. 1991;22: 44-50.

164. Chen H, Chopp M, Bodzin G. Neutropenia reduces the volume of cerebral infarct after transient middle cerebral occlusion in the rat. Neurosci Res Commun. 1992;11: 93-99.

165. Matsuo Y, Onodera H, Shiga Y, Nakamura M, Ninomiya M, Kihara T, Kogure K. Correlation between myeloperoxidase-quantified neutrophil accumulation and ischemic brain injury in the rat: effects of neutrophil depletion. Stroke. 1994;25:1469-1475.

166. Connolly ES Jr, Winfree CJ, Springer TA, Naka Y, Liao H, Yan SD, Stern DM, Solomon RA, Gutierrez-Ramos J-C, Pinsky DJ. Cerebral protection in homozygous null ICAM-1 mice after middle cerebral artery occlusion: role of neutrophil adhesion in the pathogenesis of stroke. J Clin Invest. 1996;97:209-216.

167. Furie MB, Randolph GJ. Chemokines and tissue injury. Am J Pathol. 1995;146: 1287-1301.

168. Howard MC, Miyajima A, Coffmann R. T-cell-derived cytokines and their receptors. In: We P, ed. Fundamental Immunology. 3rd ed. New York, NY: Raven Press Ltd;1993:763-800.

169. Fontana A, Kristensein F, Dubi R, Gemsa D, Weber E. Production of prostaglandin E and interleukin-1 like factor by cultured astrocytes and C6 glioma cells. J Immunol. 1982;129:2413-2418.

170. Giulian D, Baker TJ, Shih LN, Lachman LB. Interleukin-1 of central nervous system is produced by ameboid microglia. J Exp Med. 1986;164:594-604.

171. Tomimoto H, Akiguchi I, Wakita H, Kinoshita A, Ikemoto A, Nakamura S, Kimura J. Glial expression of cytokines in the brains of cerebrovascular disease patients. Acta Neuropathol (Berl). 1996;92: 281-287.

172. Bevilacqua MP, Pober JS, Majeau GR, Cotran RS, Gimbrone MA Jr. Interleukin 1 (IL-1) induces biosynthesis and cell surface expression of procoagulant activity in human vascular endothelial cells. J Exp Med. 1984;160:618-623.

173. Conway EM, Bach R, Rosenberg RD, Konigsberg WH. Tumor necrosis factor enhances expression of tissue factor mRNA in endothelial cells. Thromb Res. 1989;53: 231-241.

174. Nawroth PP, Handley DA, Esmon CT, Stern DM. Interleukin-1 induces endothelial cell procoagulant while suppressing cell-surface anticoagulant activity. Proc Natl Acad Sci U S A. 1986;83:3460-3464.

175. Beamer NB, Coull BM, Clark WM, Hazel JS, Silberger JR. Interleukin-6 and interleukin-1 receptor antagonist in acute stroke. Ann Neurol. 1995;37:800-805.

176. Tarkowski E, Rosengren L, Blomstrand C, Wikkelsö 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.

177. Relton JK, Strijbos PJLM, O'Shaughnessy CT, Carey F, Forder RA, Tilders FJH, Rothwell NJ. Lipocortin-1 is an endogenous inhibitor of ischemic damage in the rat brain. J Exp Med. 1991;174:305-310.

178. Boutin H, LeFeuvre RA, Horai R, Asano M, Iwakura Y, Rothwell N J. Role of IL-1α and IL-1 β in Ischemic Brain Damage. The Journal of Neuroscience, August 1, 2001, 21(15):5528-5534.

179. Kostulas N, Pelidau SH, Kivisakk P.Increased IL-1β, IL-8 and IL-17 Mrna expression in blood mononuclear cells observed in a prospective ischemic stroke study. Stroke 1999;30:2174-2179.

180. Liu T, Clark RK, McDonnel PC, Young PR, White RF, Barone FC, Feurestein GZ (1994) Tumor necrosis factor-α expression in ischemic neurons. Stroke 25:1481-1488.

181. Barone FC, Arvin B, White RF, Miller A, Webb CL, Willette RN (1997) Tumor necrosis factor-α: a mediator of focal ischemia brain injury. Stroke 28:1233-1244.

182. Lavine SD, Hofman FM, Zlokovic BV (1998) Circulating antibody against tumor necrosis factor-alpha protects rat brain from reperfusion injury. J Cereb Blood Flow Metab 18:52-58.

183. Hallembeck JM (1997) Cytokines, macrophages and leukocytes in brain ischemia Neurology 49[Suppl 4]:S5-S9.

184. Nawashiro H, Martin D, Hallembeck JM (1997) Inhibition of tumor necrosis factor and amelioration of brain infarction in mice. J Cereb Blood Flow Metab 17:229-232.
185. Intiso D, Zarrelli M, Lagioia G, Di Rienzo F, Checchia De Ambrosio D, Simone P, Tonali P, Cioffi RP. Tumor necrosis factor alpha serum levels and inflammatory response in acute ischemic stroke patients. Neurol Sci (2003) 24:390-396.
186. Wang X, Yue TL, Barone FC, White RF, Gagnon RC, Feuerstein GZ. Concomitant cortical expression of TNF- α and IL-1ß mRNA follows early response gene expression in transient focal ischemia. Mol Chem Neuropathol. 1994;23:103-114.
187. Elneihoum AM, Falke P, Axelsson L, Lundberg E, Lindgärde F, Ohlsson K. Leukocyte activation detected by increased plasma levels of inflammatory mediators in patients with ischemic cerebrovascular diseases. Stroke. 1996;27:1734-1738.
188. Ferrarese C, Mascarucci P, Zoia C et al (1999) Increased cytokine release from peripheral blood cells after acute stroke. J Cereb Blood Flow Metab 19:1004-1009.
189. Fassbender K, Rossol S, Kammer T, Daffertshofer M, Wirth S, Dollman M, Hennerici M (1994) Proinflammatory cytokines in serum of patients with acute cerebral ischemia: kinetics and relation to the extent of brain damage and outcome of disease. J Neurol Sci 12:135-139.
190. Sairanen T, Carpen O, Karjalainen-Lindsberg ML, Paetau A, Turpeinen U, Kaste M, Lindsberg PJ (2001) Evolution of cerebral tumor necrosis factor-alpha production during human ischemic stroke. Stroke 32:1750-1758.
191. Sacco S, Agnello D, Sottocorno M, Lozza G, Monopoli A,Villa P, Ghezzi P (1998) Nonsteroidal anti-inflammatory drugs increase tumor necrosis factor production in the periphery but not in the central nervous system in mice and rats. J Neurochem 71: 2063-2070.
192. Chamorro A, Cervera A, Castillo J, Davalos A, Aponte JJ Planas AM (2002) Unfractionated heparin is associated with a lower rise of serum vascular cell adhesion molecule-1 in acute ischemic stroke patients. Neurosci Lett 328 (3):229-232.
193. Feuerstein GZ, Liu T, Barone FC. Cytokines, inflammation, and brain injury: role of tumor necrosis factor-α. Cerebrovasc Brain Metab Rev. 1994;6:341-360.
194. Bruce AJ, Boling W, Kindy MS, Peshon J, Kraemer PJ, Carpenter MK, Holtsberg FW, Mattson MP. Altered neuronal and microglial responses to excitotoxic and ischemic brain injury in mice lacking TNF receptors. Nat Med. 1996;2:788-794.

195. Castellanos M, Castillo J, Garcia MM, Leira R, Serena J, Chamorro A, Davalos A (2002) Inflammation-mediated damage in progressing lacunar infarctions. A potential therapeutic target. Stroke 33:982-987.
196. Vila N, Castillo J, Davalos A, Chamorro A (2000) Proinflammatory cytokines and early neurological worsening in ischemic stroke. Stroke 31:2325-2329.
197. Di Napoli M, Papa F, Bocola V (2001) C-reactive protein in ischemic stroke: an independent prognostic factor. Stroke 32:917-924.
198. Muir KW, Weir CS, Alman W, Squire IB, Lees KR (1999) Creactive protein and outcome after ischemic stroke. Stroke 30:981-985.
199. Fujishima S, Hoffman AR, Vu T, Kim KJ, Zheng H, Daniel D, Kim Y, Wallace EF, Larrick JW, Raffin TA (1993) Regulation of neutrophil interleukin-8 gene expression and protein secretion by LPS, TNF-α and IL-1b. J Cell Physiol 154:487-485.
200. Stoll G, Jander S, Schroeter M (2002) Detrimental and beneficial effects of injury-induced inflammation and cytokine expression in the nervous system. Adv Exp Med Biol 513:87-113.