

T.C
SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA NUMUNE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
1. NÖROLOJİ KLİNİĞİ

KLİNİK ŞEFİ: Dr. ŞENAY ÖZBAKIR

AKUT İSKEMİK STROKTA İNFLAMASYON GÖSTERGESİ OLARAK
AKUT FAZ REAKTANLARI

UZMANLIK TEZİ

Dr. AYBALA NESLİHAN ALAGÖZ

TEZ DANIŞMANI:Doç. Dr. Şerefur Öztürk

ANKARA
2004

TEŞEKKÜR

Meslek hayatım boyunca; asistanı olmak gururunu yaşayacağım ve öğretileri doğrultusunda davranacağım, tüm yaşantım boyunca sevgi ve saygı ile anımsıyacağım, öğütlerini hiç unutmayacağım sevgili hocam 1. Nöroloji Klinik Şefi Sayın Dr. Şenay Özbakır'a ,

Uzmanlık eğitimim süresince ve tez konumun seçimi, hazırlanması aşamasında; sonsuz sabrı, desteği ve gülyüzü için 1. Nöroloji Klinik Şef Yrd. Sayın Doç.Dr. Şerefzur Öztürk'e,

Birlikte çalışmak fırsatını bulduğum, bilgi ve deneyimleri ile her zaman desteğini gördüğüm 2. Nöroloji Klinik Şefi Sayın Dr. Fikri Ak'a,

Yakın ilgileri, yardımları ve mesleki katkıları için başta Sayın Doç. Dr. Selçuk Çomoğlu olmak üzere, Sayın Dr.Mustafa Saka, Sayın Dr. Gürdal Orhan, Sayın Dr. Belgin Koçer, Sayın Dr. Serap Kazak, Sayın Dr. Ayşe Titiz ve Sayın Dr. Şule Bilen'e,

Birlikte geçirdiğimiz süre içerisinde; tüm zorlukları birlikte göğüslediğim, tüm mutlulukları birlikte paylaştığım, klinikten ayrılmış olan ve halen çalışmakta olduğum sevgili asistan arkadaşlarıma,

Uyum içerisinde, karşılıklı sevgi ve saygı ile çalıştığım, klinik, poliklinik ve EEG hemşireleri ve personeline,

Bugünlere gelmemde sonsuz özveri ve emekleri olan sevgili aileme,

Her koşulda yanımda olan, anlayış ve sabrı için minnettar olduğum sevgili eşime ve canım oğlum Aybars'a;

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım

İÇİNDEKİLER

1.GİRİŞ	1
2.SEREBROVASKÜLER HASTALIKLAR	
a.Strok Tanımı.....	2
b.Strok Epidemiyolojisi	2
c.Strok Sınıflaması	3
d.Strokta Risk Faktörleri.....	8
e.Serebral İnfarkt Gelişimi ve Patofizyolojisi.....	18
3.AKUT VE KRONİK İNFLAMASYON	22
4.İSKEMİK İNMEDE İMMUNOPATOGENEZ	29
5.MATERYAL ve METOD	36
6.BULGULAR	39
7.TARTIŞMA	52
8.SONUÇLAR	63
9.ÖZET	65
10.SUMMARY	69
11.KAYNAKLAR	73
12.KISALTMALAR	86
13.ÖZGEÇMİŞ	87

GİRİŞ

Strok; beynin damarsal hastalığına bağılı olarak gelişen ve son yıllarda dünya nüfusunun yaş ortalamasının yükselmesi ile birlikte sıklığında belirgin artış izlenen önemli bir hastalık grubudur.

Strok patogeneğine yönelik yapılan çalışmalar; özellikle son zamanlarda "inflamasyon teorisi" üzerine yoğunlaşmıştır.

Inflamasyon göstergesi olarak kesinliği kabul gören; akut faz proteinlerinin yine inflamasyona öncülük ettiği düşünülen ateroskleroz ile birlikteliğine yönelik çalışmaların sayısı giderek artmaktadır. Aterosklerozun; HT, DM gibi strok için kabul gören risk faktörleri ile birlikteliği kanıtlanmıştır.

Akut faz cevabı; lokal veya sistemik inflamasyonda, stimulus sonrası hızlı cevap olarak ortaya çıkan ve periferik dolaşımında akut faz reaktanları olarak adlandırılan markerların incelenmesi ile ortaya konulabilen ve inflamasyon sürecinin monitorizasyonunda da kullanılabilen patofizyolojik bir süreci oluşturur.

Bu çalışmada; akut inflamasyonun, iskemik strok hastalarında risk faktörü ve prognostik faktör olarak rolünü araştırmak amacıyla, akut faz reaktanlarından; C-reaktif protein, fibrinojen ve lökosit miktarının, diğer strok risk faktörleri ile ilişkisini ve prognostik faktör olarak zamansal değişimini inceledik.

SEREBROVASKÜLER HASTALIKLAR

Strok Tanımı:

Serebrovasküler hastalıklar terimi; beynin bir bölgesinin geçici veya kalıcı olarak, iskemi veya kanama nedeni ile etkilendiği ve/veya beyni besleyen damarların patolojik bir süreç ile doğrudan tutulduğu tüm hastalıkları kapsar (24).

Dünya Sağlık Organizasyonu inmeyi "hızla gelişen serebral işlevlerin fokal (veya global) bozukluğuna bağlı klinik bulgular olup, 24 saat veya daha uzun sürme veya ölüm gelişmesi" olarak tanımlamaktadır (70).

Strok Epidemiolojisi:

İnme, sadece gelişmiş ülkelerde değil tüm dünyada koroner kalp hastalığı ve tüm kanserlerin ardından 3. sıklıkta gelen ölüm nedenidir. Endüstrileşmiş toplumlarda hastane başvurularında ve sağlık harcamalarında önemli yer tutan hastalık grubudur ve erişkinlerde ilk sırada gelen maluliyet nedenidir (24,71).

Artan yaşla, inme insidansı ve prevelansında artış olur. İnsidans 40 yaş için yaklaşık binde 0.5'dir, 70 yaş için yaklaşık binde 70'e yükselir. Popülasyondaki yıllık insidansı binde 1.5 ile 4 arasında değişir ve prevelans 5 ile 20 arasındadır (42).

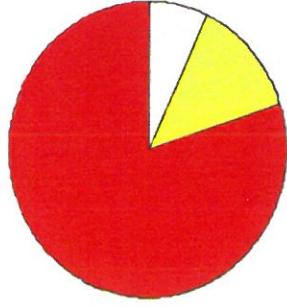
Strok sıklığı, değişik ülkelerin istatistiklerinde yaklaşık olarak yüzbinde 120-200 arasında değişmektedir. Ülkemizde bu sıklığın geçerli olduğu kabul edilirse, her yıl ülkemizde 60.000 dolayında strok geliştiiği düşünölmektedir (124) .

Strok sınıflaması:

Strok sınıflaması; klinik veya etiyolojik olarak yapılabilir (90).

Strok etiyolojisine göre ilk sınıflandırmalar: genellikle lezyonun patolojisine göre yapılmış ve tüm stroklar, "iskemik" ve "hemorajik" olmak üzere iki ana gruba ayrılmıştır. İleri radyolojik, kardiyolojik, biyokimyasal parametrelerin kullanılması ile, lezyonun patolojisi ile beraber, lokalizasyonu ve oluş mekanizması göz önüne alınarak sınıflamalar yapılmıştır.

- Başlıca strok alt grupları:**
- İskemik strok (%60-80)
 - İntraserebral hemoraji (%10-15)
 - Subaraknoid kanama (%3-10)



- Subaraknoid Kanama (%3-10)
- İntraserebral Hemoraji (%10-15)
- Serebral İskemi (%60-80)

Strok alt gruplarının çeşitliliği

Subaraknoid kanama (SAK): SAK, beyni çevreleyen zarlar ve beyin omurilik sıvısına olan kanamadır. SAK'ın başlıca nedeni, konjenital veya akkiz faktörlere bağlı olarak gelişen anevrizmalardır.

İntraserebral hemoraji (ICH): ICH'de kanamanın kaynağı; beyin parankiminde olup, sıklıkla küçük penetran arterlerin kanaması ile bazal ganglion, talamus, pons gibi beynin derin bölgelerinde hematomlar meydana gelir. Başlıca neden, hipertansiyona (HT) bağlı olarak bu arterlerde akkiz olarak gelişen Charcot-Bouchard anevrizması rüptürüdür.

İskemik Strok: Serebral enfarktlarda etiolojiye göre sınıflandırma, akut iskeminin tedavisi ve prognozunu yanı sıra ikincil kanama açısından çok önemlidir.

TOAST " Trial of org. 10172 in Acute Strok Treatment" çalışmasındaki sınıflandırmada, klinik bulgular ile beraber etiolojiye de yer verildiğinden yaygın olarak kullanılmaktadır.

1. Geniş arter ateroskleroza
2. Kardioembolizm
3. Küçük damar oklüzyonları (lakün)
4. Diğer belirlenen etiolojiler
5. Sebebi bilinmeyenler: S.Balkan-SVH

1. Geniş Damar Ateroskleroza: Tüm iskemik strokların %50.2 si geniş arter enfaktına bağlıdır. Bu alt grupta, özellikle ekstrakranial ve daha nadir olmak üzere intrakranial damarlarda ve bunların bifurkasyonunda yıllar içinde gelişen aterom plaklarının stabilizasyonun bozulması ile ortaya çıkar. Aterotrombotik lezyon damarın stenozuna ve oklüzyonuna yol açtığı gibi, hemodinamik mekanizmalar ile daha distal sınır bölgelerde enfaktlara yol açabilir. Bu mekanizmada proksimal arterin %70-80 ve üzerinde darlığı söz konusudur. Ayrıca aterotrombotik lezyondan kopan bazı parçaların arterden artere de embolizm mekanizması ile distal arterleri tıkaması mümkündür. Geniş arter ateroskleroza bağlı olarak gelişen stroklarda, özgeçmişlerinde; TIA ve intermitant klodikasyon bulunur. Nörolojik defisit olarak, ekstremitelerde distal ve proksimal ağırlıklı kuvvet kayıpları ve özellikle arterden artere embolizm vakalarında fokal kortikal bulgular ortaya çıkar. Bilgisayarlı beyin tomografisi ve kranial magnetik rezonansda, bir arter alanına veya dalına uyan enfaktlar, hemodinamik mekanizmaya bağlı olanlarda ise sınır bölge enfaktları göze çarpar. Doppler USG ve anjiyografide ise bu semptomlardan sorumlu damarda %50 den fazla stenoz veya oklüzyon tespit edilir. Bu tetkiklerin normal olduğu hastalarda geniş arter ateroskleroza bağlı strok tanısı konulamaz.

2. Kardiyoembolizm : Tüm iskemik strokların %20 sini oluşturur. Arteriel oklüzyonun sebebi, kalpten kaynaklanan embolilerdir. Emboliye yol açan kalp hastalıkları yüksek riskli ve orta riskli olarak iki gruba ayrılır. Orta riskli hastalarda, diğer strok nedenleri bulunamazsa "olası" kardiyoembolik strok tanısı konulabilir. Başlıca klinik bulgular; ani gelişen, bazen bilinç bozukluğunun eşlik ettiği stroklardır. Sıklıkla epileptik nöbetler strok ile birliktelik gösterebilir. Bazı vakalarda ise, ilerleyen saatlerde nörolojik defisitlerde düzelme görülür. BT ve MR' da, geniş arter aterosklerozunda olduğu gibi, bir arter alanına uyan geniş kortikal enfaktlar görülmekle birlikte, değişik vasküler alanlarda birden fazla lezyonun varlığı veya sistemik embolizm ayırıcı tanıda yol gösterir.

3. Küçük Damar Oklüzyonu (Laküner enfaktlar): Genellikle hipertansiyon ve diabeti olan yaşlı hastalarda ortaya çıkan bu tip strok iskemik strokların %25' ini oluşturur. Bu hastalık için klinik sendromlar; pür motor, pür sensoriel, sensorimotor ve ataksik hemiparezi gibi durumlardır. Nöroradyolojik olarak 1.5 cm.'den küçük derin enfaktların gözlenmesi tanıyı koydurur. Ancak potansiyel kardiyoembolizm veya ipsilateral arterde %50' den fazla stenoza yol açan büyük damar tıkanmaları bulunmamalıdır.

4. Diğer Belirlenen Etiyolojiler : Bu grupta SSS' nin primer ya da sekonder vaskülitleri, CADASIL, serebral amiloid anjiopati gibi küçük damar hastalıkları, kongenital damar hastalıkları, mitokondrial hastalıklar, travma ve disseksiyon ile kan hastalıkları yer alır. Tüm iskemik strokların %5' inden azında rol oynar. Anjiyografi, leptomeningeal biopsi ve ayrıntılı hematolojik, biokimyasal ve mikrobiyolojik testlerle tanı konur. Potansiyel kardioembolizm ve geniş arter aterosklerozu ekarte edilmelidir.

5. Sebebi Bilinmeyenler : Tüm bu ayrıntılı tetkiklere rağmen etiyojisi bulunamayan, yeterli tetkik edilemeyen vakalar bu grupta yer alır. Ayrıca, birden fazla etiyojistik nedene sahip vakalar bu grupta değerlendirilir (113).

Klinik Seyrine Göre Sınıflama:

Transient İskemik Atak (TIA):

TIA' lar beyin veya beyin sapının geçici fokal iskemi epizodları ile karakterize tablolardır. Sıklıkla 2 ila 30 dakika kadar sürer, 24 saate kadar uzayabilmektedir. TIA'lar ani başlangıçlıdır ve semptomlar maksimum düzeye 2 dakika içinde ulaşır. Epizodlar çabuk ortaya çıkar ve %50'si ilk 1 saat, %90'ı ise ilk 4 saat içinde düzelir. Bazı hastalarda tek atak olur, diğerlerinde ise farklı aralıklarla tekrarlayan multipl ataklar olabilir.

TIA semptomları, beyindeki fokal iskeminin gelişim yerine bağlıdır. Başlıca iki grup TIA tanımlanmıştır; bunlar karotid arter sistemi ve vertebrobaziller sistem TIA' larıdır (42).

Strok tablosunun 24 saatten daha uzun sürüp, 3 haftadan kısa sürede tamamen sekelsiz veya tama yakın olarak düzelmesine "reverzibl iskemik nörolojik defisit" (RIND) denmektedir (120).

Progresif Strok:

Akut olarak ortaya çıkan ilk strok belirtilerine, hastanın gözleendiği süre içinde yeni nörolojik semptom ve bulguların eklenmesiyle tablo ağırlaşır ve progresif strok olarak tanımlanır. Bu gözleme süresi, karotid alanı lezyonları için yaklaşık olarak 18-24 saat, vertebrobaziller sistem lezyonları için ise 72 saat olarak tanımlanmıştır. Progresif strok tablosunu tamamlanmış strok tablosu takip eder(42,69).

Tamamlanmış Strok:

Strok geçiren hastalarda semptom ve bulgular genellikle hastanın gözleendiği ilk 1 ila 3 günün sonunda düzelebilir veya ilerleyebilir ve sonunda sabit bir düzeye ulaşır. Nörolojik defisitler genellikle 3 haftadan uzun sürer ve sonuçta az veya çok sekelle hasta yaşantısına devam eder (120).

Strokta Risk Faktörleri:

Bir hastalığın oluşmasında yatkınlık yaratan etkenler risk faktörleri olarak tanımlanır. İnme risk faktörler; inmenin subtipi, risk faktörünün değiştirilebilirliği ve inme ile ilişkisinin bilimsel kesinliği dikkate alınarak sınıflanabilir (24).

Strok risk faktörlerinin sınıflandırılması

I. Değiştirilemeyen risk faktörleri

- a) Yaş
- b) Cins
- c) Irk
- d) Aile öyküsü

II. Değiştirilebilen risk faktörleri

a) Kesinleşmiş faktörler

1. Hipertansiyon
2. Diabetes Mellitus, hiperinsulinemi ve glikoz intoleransı
3. Kalp hastalıkları
4. Hiperlipidemi
5. Sigara
6. Asemptomatik karotis stenozu
7. Orak hücreli anemi

b) Kesinleşmemiş faktörler

1. Alkol kullanımı
2. Obezite
3. Beslenme alışkanlıkları
4. Fiziksel inaktivite
5. Hiperhomosisteinemi
6. İlaç kullanımı ve bağımlılığı
7. Hormon tedavisi
 - i) Oral kontraseptif kullanımı
 - ii) Hormon replasman tedavisi
8. Hiperkoagülabilité
9. Fibrinojen
10. İnflamasyon

1. Değiştirilemeyen risk faktörleri:

a. **Yaş:** İnme ile ilgili en önemli risk faktörüdür (24).Yaş ilerledikçe strok riskinin arttığı bilinmektedir. İnme geçirenlerin %70'i 65 yaş üzerindedir (113).

b. **Cins:** İnme riski erkeklerde kadınlara göre 12.5 kat fazladır. Ancak kadınlarda yaşam süresinin erkeklerden uzun olması nedeni ile inme nedenli mutlak ölüm sayısı daha yüksektir (24).

c. **İrk:** Zencilerde, Çinlilerde ve Japonlarda strok insidansı beyazlara göre daha yüksektir. Strok insidansında bu artış, bazı risk faktörlerinin o toplumda daha fazla olması ile açıklanamayacak kadar yüksek bulunmuştur (113).

d. **Aile öyküsü:** Aile öyküsünün risk faktörü oluşunda çeşitli etmenler rol oynamaktadır. Bunlar, benzer yaşam tarzları, beslenme alışkanlıklar, ve bazı herediter özellikler olabilir. Monozigot ikizlerde strok riski, dizigot ikizlere göre daha yüksektir (113).

2. Değiştirilebilir risk faktöleri:

A. Kesinleşmiş Faktörler:

1. **HT:** Hipertansiyon toplumda prevalansı en yüksek olan, hem serebral enfarkt hem de intraserebral hemoraji için en önemli risk faktörüdür. Yaş, atrial fibrilasyon (AF) gibi diğer risk faktörleri ile etkileşimi ve kan basıncının düzeyi ile riskin artması nedeniyle, gerçek rölatif risk değerinin belirlenmesi oldukça güçtür. Bununla beraber,

antihipertansif tedavinin strok riskini belirgin şekilde azalttığı ortaya konmuştur.

HT (>160/95 mmHg) kronik olduğunda ateroskleroza hızlandırır ve böylece büyük arter tıkanma veya embolisini kolaylaştırır. Doğrudan obstrüktif ateroskleroza neden olarak laküner enfarkta yol açar (70,113)

2. Diabetes Mellitus(DM)- Hiperinsülinemi: Çeşitli çalışmalarda diyabetin iskemik strok riskini 2-6 kat arttırdığı gösterilmiştir. Glikoz intoleransının ve serum insülin konsantrasyonunun strok riskini arttırdığına ilişkin bazı çalışmalar mevcut olmakla birlikte bu artma muhtemelen oldukça düşüktür (113).

DM; büyük damar hastalığına bağlı iskemik inmede önemli bir risk faktörüdür. DM ateroskleroz yatkınlığı ile beraber HT, obezite, hiperglisemi gibi diğer aterojenik risk faktörlerinin sıklığını da artırır. DM 'un kontrolünün inme insidansını azalttığına dair kanıt yoktur. Ancak hipergliseminin kontrolü akut inme periyodunda serebral yıkımın ağırlığını azaltabilir (24,70).

3. Kalp Hastalıkları: İskemik strokların %20'si kardiyak embolizme bağlıdır. Gençlerde ise, kriptojenik strokların %40'ında potansiyel kardiyak emboli kaynağı mevcuttur. Gençlerdeki en önemli embolijenk kalp hastalıkları, AF ile birlikte veya yalnız olarak görülen mitral stenoz kapak replasmanı yapılması ve bu hastalarda sık görülen infektif endokardit, tek başına veya interseptal anevrizma ile birlikte olan patent foramen ovale, kardiyak tümörler, mitral regürjitasyon veya AF ile birlikte olan mitral valv prolapsusu Libman-Sack endokarditi, dilate kardiyomyopatilerdir. Orta yaş ve üzerinde ise, en sık görülen

kardioemboli sebebi myokard enfarktüsüdür. İleri yaşta en önemli kardiojenik emboli riski taşıyan hastalık nonvalvüler atrial fibrilasyondur (NVAF) (113).

Atrial fibrilasyon; atrium depolarizasyon hızının çok yüksek (400-600/dk) olduğu bir aritmidir. Tedavisiz vakalarda ventrikül hızı 120-180/dk civarındadır. Kalp cerrahisi, mitral darlık, atrial septal defekt, myokardit, tirotoksikoz, perikardit, koroner kalp hastalığı, kor pulmonale, pulmoner emboli ve alkol alımı ile birlikte görülebilir. İleri yaşta en önemli kardiojenik emboli riski taşıyan hastalık nonvalvüler atrial fibrilasyondur (NVAF) (49).

4. Hiperlipidemi: Prevelansı 65 yaş üzerindeki kadınlarda %40'a kadar çıkan hiperlipidemi'nin, koroner kalp hastalığı için önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir ancak iskemik inme sıklığı ile ilişkisi zayıftır.

Ekstrakranial karotis aterosklerozu ile total ve LDL kolesterolünün pozitif, HDL kolesterolünün koruyucu etkisi gösterilmiştir. Statin grubu ilaçlarla yapılan çalışmalarda, koroner kalp hastalığının yanı sıra iskemik inme insidansında da önemli bir azalma sağlanabildiği ispatlanmıştır (24,113).

5. Sigara: Sigara içilmesi, prevelansı oldukça yüksek olması (ortalama %25) nedeniyle önemli bir risk faktörü olup 1980'li yıllardan beri yapılan çalışmalarda iskemik strok için rölatif riski 1.8-6 olarak bulunmuştur. "Framingham Heart Study" çalışmasında bu risk 1.8 olarak bulunmuş olup, bu risk, sigara bırakıldıktan 5 yıl sonra içmeyenlerin düzeyine inmekte diğer çalışmalarda ise 1.2-1.3 arasında bulunmaktadır. Diğer tütün ürünlerine geçişin riski

azaltmadığı yönünde çalışmalar mevcuttur. Sigara dumanına maruz kalanlarda yapılan çalışmalarda da bu risk en az 1.2 olarak bulunmuştur (113).

Sigara inmenin, kan fibrinojen konsantrasyonunu yükselttiği, trombosit agregasyonunu ve hematokriti arttırdığı ve aynı zamanda artmış fibrinojen konsantrasyonu ve yükselmiş hematokrit'in birlikte kan viskozitesini artırdığı gösterilmiştir (70).

6. Asemptomatik Karotis Stenozu: %50'den fazla asemptomatik karotis stenozu, 65 yaş üzeri erkeklerde %7-10, kadınlarda %5-7'dir. Çeşitli çalışmalarda bu vakalarda yıllık ipsilateral strok riski %1-2 olarak bulunmuştur. Özellikle stabil darlıklara göre progresif darlık görülenlerde bu risk daha fazladır.. "Asymptomatic Carotid Atherosclerosis" (ACAS) çalışmasında endarterektomi yapılan vakalarda, medikal tedavi görenlere göre 5 yıllık mutlak risk azalması sadece %5.9'dur. Bu durumda %60-99 karotis darlığı olan ve beklenen yaşam süresi 5 yıldan fazla olan vakalara, ancak cerrahi riskin %3'un altında olduğu merkezlerde bu operasyon önerilmektedir (113).

7. Orak hücreli anemi: Otozomal dominant geçişli bir hastalık olan orak hücreli aneminin prevalansı düşük olmakla birlikte rölatif riski 200-400 `dür. Bu hastalarda 20 yaşına kadar strok prevalansı ise %11'dir. "Stroke Prevention Trial" (STOP) çalışmasında sık kan transfüzyonları uygulanan grupta, strok riskinin yılda %10'dan %1'e düştüğü gösterilmiştir (113).

B. Kesinleşmemiş Risk Faktörleri:

1. Alkol kullanımı: Alkol tüketimi ile strok arasındaki ilişki oldukça kompleks Günde 2 kadehe kadar alkol tüketiminin HDL kolesterol artışı, trombosit agregasyonunda azalma, fibrinojen azalması gibi mekanizmalarla iskemik strok riskini azalttığı öne sürülmektedir. Fakat daha yüksek miktarlarda alkol, hipertansiyon, hiperkoagülabilite ve kardiak aritmilerde artışa yol açarak riski arttırmaktadır (113).

2. Obezite: Obezite prevalansı gelişmiş ülkelerde %18'e kadar çıkmaktadır. Vücut kitle indeksinin 30 kg/m²'nin üzerinde olması ile karakterize olan ve özellikle erkeklerde sık görülen abdominal obezitenin, diğer risk faktörleri ile birlikte oluşunun dışında, indeksteki artışa paralel olarak strok riskini 1.75-2.37 kat arttırdığı tespit edilmiştir (113).

Obezite; kan basıncında, glisemide ve aterojenik kan lipitlerinde artışa yol açar. Sebze, meyve ve liflerden zengin, yağ, özellikle doymuş yağlardan fakir bir diyet genel olarak sağlığı korumak için tavsiye edilmektedir (24).

3. Beslenme Alışkanlıkları: Diyetteki yağ miktarı, çeşidi ve balık tüketimi ile koroner arter hastalıkları arasında ilişki bulunmakla birlikte, strokla ilişkileri halen çelişkilidir. Ayrıca çeşitli çalışmalarda, diyete C veya E vitaminlerinin eklenmesinin strok riskini düşürmediği ortaya çıkmıştır. Son zamanlarda, gıdalara potasyum, kalsiyum, magnezyum eklenmesinin yararları ile ilgili çalışmalar yapılmaktadır (113).

4. Fiziksel İnaktivite: Çeşitli çalışmalarda düzenli fiziksel egzersizin strok riskini azalttığına ilişkin veriler mevcuttur. Bu azalma, diğer bilinen risk faktörlerinin , (obezite, hipertansiyon, hiperglisemi vb) yanı sıra, plazma fibrinojen düzeyinin azalması ve plazma tPA ve HDL kolesterol seviyesinin artışına bağlı olabilir. Koruyucu fiziksel aktivitenin sıklığı ve süresi tam olarak belirlenmemiş olmakla birlikte, "National Institute of Health" tarafından her gün 30 dakikalık egzersiz önerilmektedir (113).

5. Hiperhomosistinemi: Plazma homosistein düzeyi standardize edilememiş olmakla birlikte, genellikle 5-15 mikromol/L düzeyi normal olarak kabul edilmekte ve 16 mikromol/L üzerindeki değerler hiperhomosisteinemi olarak kabul edilmektedir. Homosistein düzeyi yaşla da artış göstermekte olup, erkeklerde daha yüksektir (113).

Kan homosistein düzeyi genetik faktörler ile B6, B12 vitaminleri ve folik asit alımı tarafından belirlenir. Yüksek homosisteinin hem aterojenik hem de tromboza meyil yaratan etkileri vardır. Hiperhomosistinemi varlığında koroner kalp hastalıkları ve iskemik inme sıklığı artar. Plazma homosistein düzeyini düşürmeye yönelik randomize çalışmalar henüz tamamlanmadığından B12, folik asit ve B6 vitaminlerinin primer korunmadaki değeri bilinmemektedir.

6. İlaç kullanımı ve bağımlılığı: Amfetamin, kokain ve eroin gibi bağımlılık yapan maddelerin kullanımının, hem hemorajik hem de iskemik stroğa yol açtığı bilinmekteyse de, bu konuda geniş epidemiolojik çalışmalar mevcut değildir. Bu maddelerin etkileri multifaktöriyel olup, ani kan basıncı yükselmesi, vaskülit ve hematolojik bozukluklara yol açmaları en önde gelen strok nedenleridir (113).

7. Hormon Tedavisi:

i) **Oral kontraseptif kullanımı:** Oral kontraseptiflerin strok riski, içeriklerindeki estradiol miktarı ile ilişkili olup, 50 mikrogram'dan fazla estradiol içeren ilk jenerasyon ilaçlarda bu risk yüksektir. Özellikle 35 yaşın üzerinde olan, ailede subaraknoid kanama öyküsü bulunan, sigara içen, migren veya hipertansiyonu bulunan kadınlara diğer kontrasepsiyon yöntemleri önerilmektedir. Ayrıca, yüksek estradiol içeren preparatlarda olduğu gibi düşük estradiol'lü ilaçlarda da özellikle trombofilili hastalarda yüksek serebral sinüs trombozu riski bulunmaktadır.

ii) **Hormon replasman tedavisi:** Framingham çalışmasında hormon replasman tedavisi yapılan kadınlarda aterotrombotik strok riski 2,6 olarak bulunmuş olmakla birlikte, daha sonra yapılan çalışmalarda bu doğrulanmamıştır (113).

8. Hiperkoagülabilité: Hiperkoagülabilitéye yol açan trombofililer (Protein C ve S eksikliği, APC rezistansı, ATIII eksikliği ve protrombin 20210 mutasyonu) öncelikle venöz trombozlara yol açmakla birlikte, iskemik stroklara da neden olabilirler. Fakat diğer risk faktörleri elimine edildiğinde, gerçek risk faktörleri oldukça kuşkuludur. Bir diğer hiperkoagülabilité nedeni olan antifosfolipid antikor sendromu ile yapılan çalışmalarda farklı antikor izotipleri (IgG, IgM veya IgA) göz önüne alındığından bu sendromun da prevelansı ve strok riski tartışmalıdır. Yüksek tPA, fibrin D-dimer, von Willebrand faktör ve faktör VIIIc'nin strok risk faktörü olduğuna ilişkin bazı çalışmaları bulunmakla birlikte bu konuda daha kapsamlı araştırmalara ihtiyaç bulunmaktadır (113).

9. Fibrinojen: İnflamasyonda oynadığı rol gerekçesi ile akut strok hastalarında fibrinojen bir belirteç olarak çalışılmıştır. Pek çok çalışmada da strok akut döneminde diğer inflamasyon belirteçleri ile birlikte fibrinojen düzeylerinde de bir artış tespit edilmiştir.

10. İnflamasyon: Gerek interselüler adezyon moleküllerinin aterosklerozlu bölgede endotel tarafından eksprese edilmesi, gerekse, endarterektomi preparatlarında aktive T lenfositleri ve makrofajların bulunması, akut inflamatuvar cevabın, plak destabilizasyonu ve semptomların ortaya çıkışını kolaylaştırdığını düşündürmektedir. Aterosklerotik karotis plaklarında Chlamydia pneumonia isimli bakterinin bulunması yine plak destabilizasyonunda enfeksiyonun rolünü göstermektedir. İskemik strok geçirenlerde akut faz reaktanı olan C-reaktif protein ve serum amiloid A yüksek olarak bulunmaktadır. Ayrıca "Womans Health" çalışmasında, yüksek CRP düzeyi ile kardiyovasküler olaylar arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. "CARE" ve "Phycisians' Health" çalışmalarında da, aspirin ve parastatin'in CRP'yi düşürerek strok riskini azalttığına ilişkin veriler elde edilmiştir. Bu bulgular, enfeksiyon, ateroskleroza hızlandırdığını veya uygun bir çevre hazırladığını desteklemektedir (113).

Serebral İnfarkt Gelişimi ve Patofizyolojisi

Beyin dokusunda oksijen deposu ve rezervi yoktur. Beynin yaşaması ve işlevi için sürekli uygun kanın akımına gereksinim vardır. Beynin genel iskemisi yanında klinik açıdan sık rastlanana fokal beyin iskemisidir. Fokal beyin iskemisinin temeli serebral kan akımının azalmasıdır. Kan akımının azalması kollateral damarlara ve lokal perfüzyon basıncına bağlıdır. Bir serebral arterin (örneğin arteria serebri media) tıkanıldığında, serebral kan akımı kritik düzeyin altına indiğinde, kan yoksunluğunda, kısa süre içinde beyin hücrelerinde dönüşümsüz bozukluklar gelişir. Nöron ve glia hücreleri yiter, sinir lifleri dejenere olur ve destek doku ile ufak kan damarları yıkılır. Böylece doku şişer ve sonra da dezentegre olur. Bu sürece “softening” denir. Haftalar, aylar sonra nekrotik kalıntılar, makrofajlar tarafından ortadan kaldırılır. Fibroblastik doku proliferasyonu gelişir. Bu fokal iskeminin neden olduğu yumuşama sürecine “infarction” ve lezyonuna da “infarkt” denir. Bir serebral enfarkt, bir doku volümüdür. İçinde tüm hücreler (nöronal ve glial), kan damarları (arterler, venler ve kapillerler) ve sinir lifleri (miyelinli ve miyelinsiz) nekroza uğramıştır (71).

Bazı çalışmalarla hangi kritik kan akımı eşiğinde fonksiyonel bozukluğun olduğu belirlenmiştir. Hayvan deneylerinde kritik seviye, 23 ml/100 g/dk (normali 55 ml) bulunmuştur. Eğer kısa bir zaman periyodundan sonra serebral kan akımı 23 ml' nin üzerine çıkarılırsa, fonksiyonel bozukluk geri döner. Serebral kan akımında 8-9 ml/ 100 g/dk altında bir azalma, süresine bakılmaksızın enfarkta neden olur. Beynin hipoperfüzyon durumu (serebral kan akımı 8-23 ml/100 g/dk' nın altında) iskemik penumbra olarak adlandırılmıştır. Kan akımının bu seviyesinde,

EEG yavaşlamış ve bu seviyenin altında ise izoelektrik olarak bulunmuştur. İskemik penumbra K seviyesi yüksektir (zedelenmiş depolarize hücrelerden salınım), ATP ve kreatin fosfat tüketilir fakat sirkülasyon normale dönerse bu biyokimyasal anormallikler reversibldir. Ca iyon hemostazisinde bozulma ve serbest yağ asidi birikimi tam bir düzelme ile önlenir. 6-8 ml/100 g/dk'lık bir serebral kan akımı, belirgin ATP tükenmesi, ekstrasellüler K artışı, intrasellüler Ca artışı değişken derecelerde histolojik nekroz bulgularıyla birlikte ve bunlar birkaç saat için belirgin olmaz. İskemik nekroz bölgesinde biojenik aminler (norepinefrin ve serotonin) ve substans P'nin azaldığı bulunmuştur (125). Ayrıca serbest radikaller birikir. İntrasellüler protein ve enzimler denatüre olur. Hücre şişer (sellüler ödem), marjinal olarak perfüze edilen komşu bölgelerde serotonin geçici olarak azalır ve sonra normale döner. İskemik penumbra morfolojik değişiklikler de oluşur. Bu parsiyel iskemik durumda üst ve alt eşikler arasında kritik faktör özellikle serebral kan akım değeri değil, residüel akım ve belki diğer faktörlerle kombine olarak iskemi süresidir. Sınır, her iki fonksiyonu ifade ederek (serebral kan akımını ve süre) 18 ml/100 g/ dk gibi görünmektedir. Marjinal nekrotik bölgedeki bütün nöronların hasarlanmaması ilginç bir gerçektir. Bazılarının neden özellikle hasar görmediği anlaşılamamıştır. Yapılan bir çalışma da orta serebral arter oklüzyonlu hastalarda serebral kan akımı çalışılmış BT ile enfarkt gösterilen bölgede hipoperfüzyon varlığı ve sınır bölgelerde hiperperfüzyon varlığı doğrulanmıştır (91). Bazı hipoperfüze bölgelerde, bozulmuş fonksiyonlu hastalarda iskemik penumbra da kan akım ölçümlerinin düştüğü bildirilmiştir. Çevreleyen normal beyinde çalma fenomeni (enfarkt vakalarında CO₂ inhalasyonuna cevap olarak oluşur) gösterilememiştir. CO₂ inhale edildiği ve sistolik kan basıncı 30-40 mmHg yükseldiği zaman kolleterallerden olan akım yükselir. Diğer vasküler sistemlere göre nispeten direkt olarak değiştirilebilen (oksijen

veya çeşitli maddelerle) tavşan retinası immersiyon odasında çalışılmış, oksijenin komplet yokluğuna hücrelerin 20 dakika dayanabildiği bulunmuştur. Anoksinin 30. dakikasından sonra, dokunun glikozu utilize edememesi ve protein sentezi yapamaması ile yansıyan yaygın irreversibl hasar gösterilmiştir. Tolerans, hücrenin enerji gereksinimi azaltılarak uzatılabilirken ortamdaki Mg'u artırarak hipoglisemi, hipoksiye toleransı daha da azaltır.

Son zamanlarda, kreps siklusunda oluşan eksitatör nörotransmitterler, özellikle glutamat ve aspartata ilgi yoğunlaşmıştır. Bu transmitterlerin, iskemik nöronların eksite ettiği ve irreversibl hücre hasarını takiben, intrasellüler sodyum ve kalsiyum influksu oluşturduğu ileri sürülmektedir. Enfarktın değerlendirilmesinde bunun özel bir önemi olup olmadığı tartışılmaktadır.

Bu bulguların stroka bağlanması, hipoperfüze bölgede (iskemik penumbra) kan akımının devam ettirilmesi yoluyla beyin dokusunun kurtarılma olasılığına bağlıdır. Akut iskemik strok koagulasyon paterninin anlaşılması, serebral dolaşımın devamının sağlanması için de yol gösterici olacak ve zamansal ilişkileriyle de tedaviyi yönlendirmede etkili olabilecektir. Parsiyel iskemik koşullar altında serebral dokunun 56 saat veya daha uzun periyot için yaşayabildiğini biliyoruz. Vücut sıcaklığı önemli bir faktör olarak görülmekte 2-3 derecelik bir düşüş bile nöronların metabolik gereksinimlerini azaltarak, hipokside %25-30 oranında toleransı artırmaktadır (114).

İskemi koşulları altında hücre hasarı yaygınlığını değerlendirmede, serebral dokuda laktik asid birikimi ve sellüler asidozu takiben oluşan metabolik biyokimyasal değişiklikler özel önemde görünmektedir. Kardiak arrest oluşturmadan önce glukoz infüze edilen maymunlarda, aç

bırakılan veya tuz infüze edilenlerden daha fazla beyin hasarı olduğu gösterilmiştir. Anaerobik koşullardaki yüksek glukoz seviyesinin iskemik epizod sırasında artmış glukolize neden olduğu ve nörotoksik olan laktat biriktiği bildirilmiştir. Yüksek laktat seviyesi (16 mmol/kg veya daha yüksek) ile birlikte olan iskemilerin, düşük laktat seviyeli olanlara göre daha fazla serebral enfarkt oluşturduğu, düşük laktatda daha selektif nöronal hasar oluşumu doğrulanmıştır (92,96).

AKUT ve KRONİK İNFLAMASYON

Enflamatuar yanıt; konnektif dokuyu, plazmayı, dolaşan hücreleri, kan damarlarını, konnektif dokunun sellüler ve ekstrasellüler kapsamını içerir. İki tip enflamasyon bilinmektedir.

Akut enflamasyon; nispeten kısa süreli, birkaç dakika, birkaç saat veya birkaç gün olup esas özellikleri plazma protein ve sıvısının eksüdasyonu, başlıca nötrofiller olmak üzere lökositlerin emigrasyonudur.

Kronik enflamasyon; daha uzun sürelidir ve histolojik olarak lenfositler ve makrofajların bulunuşu, kan damarları proliferasyonu ve konnektif dokunun mevcudiyeti ile birlikte dir.

İnflamasyonun vasküler ve sellüler yanıtları, plazma ve hücrelerden çıkan ve enflamatuar bir stimulusla meydana gelen kimyasal faktörlerle ortaya çıkmaktadır. Bu gibi kimyasal medyatörler bir arada veya sırayla etki yaparak enflamasyonun yanıtının oluşmasını etkiler. Fakat nekrotik hücre veya dokuların kendileri, hücre ölümünün sebebi ne olursa olsun, iflamatuar medyatörlerin çıkışına neden olabilir. Myokard enfarktüsünü takiben akut enflamasyonun meydana gelmesi bu gruba örnektir.

Enflamasyon tamir prosesi ile iç içedir. Enflamasyon tahrip etmeye, sulandırmaya veya hasar verici etkeni çevrelemeye yardımcı olur, fakat sırayla bir seri olayları başlatır, bu da hasar gören dokuyu tamir etmeye çalışır. Tamir esnasında, hasarlanan doku parankimal hücre rejenerasyonu ile yer değiştirir veya fibroblastik skar dokusu

(nedbeleşme) ile defekt dolar veya daha çoğunlukla bu iki olayın kombinasyonu ile olur (23).

Akut Enflamasyon:

Akut enflamasyon uyarıcı (hasar verici) ajana karşı ani gelişen ve erken bir yanıttır. Mikroorganizmalara karşı iki ana savunucu komponent - antikor ve lökositler- normalde kanda taşındığından, vasküler fenomenin akut enflamasyonda önemli bir rol oynaması sürpriz değildir. Bundan dolayı, akut enflamasyon üç majör komponent içerir:

1. Kan akışında artışa neden olan damar çapındaki değişiklikler,
2. Plazma protein ve lökositlerinin sirkülasyondan çıkmasına yol açan mikrosirkülasyondaki strüktürel değişiklikler.
3. Mikrosirkülasyondan lökositlerin emigrasyonu ve onların hasar bölgesinde toplanması.

Hücreyel Olaylar: Lökosit Eksüdasyonu ve Fagositoz

Enflamasyonun kritik bir fonksiyonu hasar bölgesine lökositlerin toplanmasıdır. Lökositler bakteri ve diğer mikroorganizmaları ortadan kaldırır, nekrotik dokuyu ve yabancı antijenleri parçalar. Bunların yanısıra lökositler enflamasyonu uzatabilir ve enzimleri, kimyasal mediyatörleri ve toksik oksijen radikallerini açığa çıkararak doku hasarı meydana getirir (23).

Lökositin migrasyonunda birbirini takip eden olaylar;

1. marginasyon, yuvarlanma ve adezyon;
2. kemotaktik bir uyarıya doğru emigrasyon (göç)
3. fagositozis ve intrasellüler parçalanma
4. lökosit aktivasyonu, lökosit ürünlerinin ekstrasellüler çıkışı olarak sıralanabilir.

Enflamasyonda Kimyasal Medyatörler

Akut enflamasyonda meydana gelen olaylara yol açan kimyasal medyatörler;

1. Medyatörler ya plazmadan veya hücrelerden köken alır. Plazmadan gelen medyatörler (örneğin kompleman) plazmadaki öncü formları genellikle proteolitik bir dizi değişikliklerle biyolojik özelliklerini kazanmak için aktive edilmektedir. Hücreden çıkan medyatörler normalde intrasellüler granüllerde bulunur (örneğin histamin mast hücrelerinde). İhtiyaç olduğunda salgılanmak veya de novo olarak bir uyarıya karşı yanıt olarak sentez edilir (örneğin, prostaglandinler gibi).

2. Aktive edilince ve hücreden salınıncaya, bu medyatörlerin çoğu denature olur (örneğin, AA metabolitleri) veya enzimler tarafından inaktive edilir (örneğin, kininaz bradikininini inaktive eder) veya aksi takdirde ortadan kaldırılır. (antioksidanlar toksik oksijen metabolitlerini ortadan kaldırır) Böylece medyatör etkilerinin ayarlanmasında kontrol ve denge sistemi vardır.

3. Hemen tüm medyatörler hedef hücrelerdeki spesifik reseptörlere bağlanarak biyolojik aktivitelerini meydana getirir.

4. Bir kimyasal medyatör hedef hücrelerin kendilerinden medyatörlerin çıkışını uyarabilir. Bu ikincil medyatörler başlangıçtaki medyatörlere benzeyebilir veya aynısı olabilir, fakat karşıt aktiviteye sahip olabilir. Bunlar, başlangıç medyatör etkiyi yükselten veya bazı durumlarda etkisini azaltan mekanizmalar oluşturur (23).

Vazoaktif Aminler:

Histamin: Histamin dokularda yaygındır. En zengin kaynak normalde kan damarlarına bitişik olan konnektif dokudaki mast hücrelerinde bulunur. Aynı zamanda kan bazofillerinde ve trombositlerde bulunur. Histamin öncüsü mast hücre granüllerinde mevcuttur ve çeşitli stimuluslara yanıt da mast hücre degranülasyonu ile açığa çıkar.

Serotonin: Serotonin (5-hidroksitriptamin) ikinci vazoaktif medyatördür. Trombositlerden serotoninin çıkışı (trombositden çıkan reaksiyon) trombosit topluluğu kollajenle ve antijen-antikor kompleksi ile temasa geçildikten sonra uyarılır.

Plazma Proteazlar:

Enflamatuar yanıtta bir dizi fenomen çeşitliliği plazmadan gelen üç faktör ile ortaya çıkar. Kinin, kompleman ve pıhtılaşma sistemi.

Kinin Sistemi: Kinin sistem aktivasyonu bradikinin oluşmasına yol açar. Histamin gibi bradikinin arterioller dilatasyona, endotel hücre dilatasyonu nedeniyle venüllerin permeabilitesinin artımına ve ekstrasellüler düz kas kontraksiyonuna sebep olur.

Kompleman Sistemi: Kompleman sistem, hem immünitede hem de enflamasyonda bir seri plazma proteini içermektedir. Plazmadaki inaktif formlar halinde bulunan kompleman komponentleri C1'den C9'a kadar numaralandırılmıştır.

Pıhtılaşma Sistemi: Pıhtılaşma sistemi bir seri plazma protein olup Hageman faktörü ile aktive edilebilir. Bu olayın son basamağı trombinin etkisiyle fibrinojenden fibrine dönmedir. Bu dönme esnasında fibrinopeptidler şekillenir, bunlar vasküler geçirgenliği artırır ve lökositler için kemotaktiktir.

Araşidonik Asit Metabolitleri

Prostaglandinler ve leukotrienler AA metabolizmasından çıkan ürünler çeşitli biyolojik olayları etkiler bunların içinde enflamasyon ve hemostazı içerir ve renal, kardiyovasküler ve pulmoner sistemlerde önemli fizyolojik roller oynar.

AA poliansatüre bir yağ asidi olup hücre membranındaki fosfolipidlerde önemli bir miktarda bulunur. Enflamatuar stimulus veya C5a gibi diğer kimyasal medyatörlerle sellüler fosfolipaz aktivasyonu ile membran fosfolipidlerinden açığa çıkar. Enflamasyon esnasında, nötrofil lizozomlarının fosfolipazların önemli kaynağı olduğu düşünülmektedir. Reaksiyonu başlatan enzimlerden sonra AA

metabolizması iki majör yoldan biri şeklinde ilerler (siklooklijenaz yol, lipooksijenaz yol) (23).

Prostaglandinler ve leukotrienler akut enflamasyonun hemen hemen her basamağını etkiler.

Trombosit Aktive Eden Faktör

Platelet aktive eden faktör (PAF) fosfolipitten kaynaklanan bir diğer medyatördür. Trombositlerin toplanmasına ve kapsamlarının salınmasına sebep olan, IgE duyarlı bazofillerden çıkan bir faktör olduğu uzun süreden beri bilinmektedir.

Sitokinler

Sitokinler özellikle aktive lenfosit ve makrofajlar gibi birçok hücre tiplerinden oluşan polipeptidlerdir, bunlar da diğer hücrelerin fonksiyonuna yardımcıdır. Sellüler immun yanıtlarda da yer aldığı uzun zamandan beri bilinmektedir, bu ürünler ilave etkilere sahip olup enflamatuar yanıtlarda önemli rol oynar. Enflamasyonda önemli medyatörler olarak görülen sitokinler IL-1, TNF ve IL-8'dir (23).

Lökosit Ürünleri

Nötrofil ve makrofajlar kemotaktik ajanlar, immun kompleksler veya bir fagositik kamçılama ile aktive edildiğinde, oksijen derive serbest radikaller ve lizozomal enzimleri bırakır, bunlar da enflamasyona eşlik edebilir (23). Oksijen derive metabolitlerin üç yanıtta ilişkisi vardır.

- Artan vasküler permeabilite sonucu endotelial hücre hasarı
- Daha önceden bahsedilen α 1-antripsin gibi antiproteaz inaktivasyonu. Bu durum, elastin gibi dokunun yapısal komponentlerinde artan parçalanmayla, karşıtı olmayan proteaz aktivitesine yol açabilir.
- Diğer tür hücrelerde hasar (tümör hücreleri, eritrositler, parankimal hücreler)

Genel olarak bakıldığında vücudun savunma mekanizmaları pek çok seri reaksiyonun ardı ardına gelişmesi ile sağlanmaktadır. Yabancı ajan vücuda girdikten sonra bunun fagositozunun kolaylaştırılması ve immün sistemin bu reaksiyona hazırlanması amacı ile vücut sıvılarında bazı proteinlerin miktarı hızla artar. Bu proteinlere; akut faz proteini adı verilir. CRP, Amiloid A protein ve bir çok komponentten oluşan kompleman proteinleri bu türlü maddelerdir. Özellikle viral enfeksiyonlar sırasında dolaşımda artan ve immün sistemi antiviral savaşa hazırlayan interferonlarda yine akut faz proteini olarak kabul edilirler. Akut faz proteinleri immün reaksiyonlarda çok önemli işlevleri olduğu halde spesifik değillerdir ve çok geniş bir yelpaze içerisinde fonksiyon yaparlar (2).

Doku hasarın takiben C-Reaktif protein hasarlanmış hücreye bağlanır ve komplemanı aktive ederek inflamatuvar cevabı oluşturabilir (61,63). Bununla uyumlu olarak, C-Reaktif protein, lokalize enflamasyon dokusunda bulunmuştur (74). Klinik çalışmalarda, dolaşımdaki C-Reaktif protein seviyesi akut MI'da enfarkt büyüklüğü ile korele bulunmuştur (93). Hill ve Ward lokal olarak enfarkte olmuş myokard dokusunda ilk olarak kompleman

aktivasyonunu göstermişlerdir (56). Bu sonuçlar diğer hayvan çalışmalarıyla da doğrulanmıştır (46,50,57,62,77). Ek olarak gösterilmiştir ki, iskemik myokard dokusunda kompleman aktivasyonu klasik yol aracılığıyla oluşur (94-95) ve bu aktivasyonun inhibisyonu myokardiumun nötrofiller tarafından işgalini ve enfarkt büyüklüğünü azaltır (15,46,51,88,117). Böylece kompleman aktivasyonu lokal enflamasyonu yönlendiren olaylarda anahtar rolü oynamaktadır.

İSKEMİK İNMEDE İMMÜNOPATOGENEZ

Strok patofizyolojisinde önemli yer tutan ateroskleroz multifaktöriyel bir süreçtir. Yeni görüşler aterosklerozun oluşumunda immün mekanizmaların ağırlıklı bir yer tuttuğunu göstermektedir. Ateroskleroz ile hastalık süreci, pek çok değişken özelliğın olduğu bir immün yanıtı içermektedir. Önce makrofaj ve diğer hücrelerin aterosklerotik hastalık prosesi sırasında ortaya çıkan kimyasal "patern" ile aktive olmasını içeren doğal immün yanıt oluşur. Bu, inflamatuvar mediyatörlerin açığa çıkışına ve etkilenen arter duvarında inflamatuvar yanıtın oluşmasına yol açar. Bundan sonra aterosklerotik dokunun bazı spesifik molekülleri "yabancı" olarak tanınınca adaptif immünite oluşur. Spesifik T hücreleri proliferasyon olarak sitokinler oluşur ve yabancı moleküller üzerindeki epitoplari bağlayabilecek antikorlar sentezlenir. Son 10 yıldaki çalışmalarda, aterosklerozda immün aktivasyonu başlatan antijenler ve onların moleküler paternleri belirlenmiştir. Aterosklerozda temel mekanizmaların işlemlerini kolaylaştıran bazı hazırlayıcı faktörler vardır. Bunlardan hipertansiyon, biyomekanik değişmelere ve lökosit adezyonunun artışına, diyabet, proteinlerin enzimatik olmayan

glukolizasyonu ile endotel disfonksiyonu ve lipid peroksidasyon ürünlerinin artışına yol açarak etkili olur. Hiperkolesterolemi, LDL düzeylerini artırarak, sigara, lökositlerin endotele yapışmalarını artırarak, artmış homosistein düzeyleri de endotele toksik olarak proteolitik mekanizma ile etkilerini gösterir. Enfeksiyonlardan özellikle Klamidya pnömoniya enfeksiyonu endotel hücre disfonksiyonuna yol açarak etkili olabilir. Sistemik lupus eritematozus, antifosfolipid sendromu, romatoid artrit ve vaskülit gibi otoimmün hastalıkların da ateroskleroz progresyonunu hızlandırdığı saptanmıştır. Bu da plak oluşumunda inflamatuvar ve immün mekanizmaların rol aldığını göstermektedir.

Artmış CRP düzeyleri ile artmış ateroskleroz riski arasında belirgin bir ilişki vardır. Yüksek serum CRP düzeyleri ile artmış MI, SVH ve periferik vasküler hastalık insidansı ve mortalite arasında korelasyon saptanmıştır (50). CRP, aterogenezde adezyon moleküllerinin ve makrofaj kemoatraktan protein-1 gibi kemokinlerin ekspresyonunu indükleyerek patojenik bir rol oynayabilir. Böylece dolaşımdaki monositlerin arter duvarlarına çekildikleri saptanır. CRP'nin yanı sıra serum amiloid protein fibrinojen, troponin, solubl adezyon molekülleri ve diğer akut faz proteinleri aterosklerotik plak oluşumunun hızlandırılmasında rol oynar (5,104).

Artan miktardaki kanıtlar enflamasyon ile aterotrombotik inmenin patogenezi ilişkilendirmiştir. Enfeksiyonlar ve enflamasyon fibrinojenin (38), lökositlerin (37), pıhtılaşma faktörlerinin (59) ve sitokinlerin (31) serum düzeylerini yükselterek ve endotel hücreleri ile monosit, makrofajların (84) metabolizma ve fonksiyonlarını değiştirerek ateroskleroza ve trombozu teşvik edebilirler. Çeşitli akut faz proteinlerinin

yükselmiş düzeyleri ile yansıtılan düşük dereceli enfeksiyonlar (85) sonuçta iskemik semptomların oluşumu ile ilgili olabilen, aterosklerotik lezyonlarda gözlenen inflamatuvar süreçlerden kısmen sorumlu olabilirler.

Fokal Beyin İskemisi Modellerinde İnflamasyon

Global serebral iskemi modelinde "yeniden-akımın olmaması" fenomeninin tanımlanmasıyla birlikte, altta yatan mikrovasküler perfüzyon defektine dair açıklamalar yetersiz kalmıştır. Serebral akımsızlığa sebep olan potansiyel mekanizmaların perivasküler ödem ve hemoraji, perivasküler astrosit ödemi, insitu tromboz, endotelial uzantılar, eritrosit agregasyonu, platelet agregasyonu, polimorfonükleer lökositlerin endotel hücrelerine adhezyonu, granülosit kapiller obstrüksiyonu, endotel hücresinde olabileceği ileri sürülmüştür.

Post-reperfüzyon döneminde polimorfonükleer lökositler iskelet ve kalp kasının kapiller ve post kapiller venüllerinde yerleşim gösterirler (34).

Polimorfonükleer lökositlerin fokal serebral iskemi ve reperfüzyon sonucunda başlayan mikrovasküler olaylarda ,şu şekilde etki ettiği gösterilmiştir:

- a. Kapillerlerde mekanik oklüzyon
- b.Adhezyon reseptörleri yoluyla mikrovasküler endotel hücreleriyle direkt etkileşim.

Bu olaylar iskemik reperfüzyondaki mikrovasküler akım değişiklikleri ile ilişkili olabilir ve matür enfartta bol miktarda bulunan polimorfonükleer lökosit ve monositlerin parankimi invaze etmesine öncülük eder (26).

Polimorfonükleer lökositler 3 saatlik orta serebral arter oklüzyonu ve 1 saatlik reperfüzyon sonrasında iskemik alanın periferinde yerleşim gösterirler. İskemi ve reperfüzyon alanında mikrovasküler yapıda eritrositler, degranüle plateletler, polimorfonükleer lökositler ve fibrin bulunduğu saptanmıştır. Mikroskop altında 3 ayrı antiteye rastlanmıştır (26):

1. Lentikülostriat arterler çevresindeki iskemik alanda yer alan kapiller çaptaki damarlar (4.0- 7.5 μm) ve postkapiller venüllerde (7.5- 30.0 μm) polimorfonükleer lökosit içeren obstrüksiyonlar gözlenmiştir. Postkapiller venüllerde, vasküler lümenin tümünü tıkamayan multipl lökositlere ise endotel komşuluğundaki alanlarda rastlanır.

2. Mikro-dolaşımın diğer bölümlerinde ise polimorfonükleer lökositler degranüle plateletler yakınında, fibrinle karışık halde bulunur. Kapillerlerin granülosit-endotel hücre kontak noktalarındaki fibrin elektron mikroskopisi ile görüntülenemez. Bu iki polimorfonükleer lökosit konfigürasyonunun rölatif sıklığı incelenmemiştir.

3. Seyrek olarak kapillerlerin veya büyük damarların endotel hücrelerinin luminal taraflarında fibrine rastlanır. Endotel veya intravasküler agregatlarda platelete rastlanmaz. İncelenen örneklerin hiçbirinde endotel uzantılarına rastlanmamıştır. Astrositlerde şişme gözlenmiştir. Ancak bu ödem vasküler lümene kadar uzanmamıştır.

Özgül hücre-hücre etkileşimini inhibe etmesi amaçlanan müdahale çalışmaları, post- iskemi ve reperfüzyon mikrovasküler obstrüksiyonda polimorfonükleer lökositlerinin potansiyel rolünü belirlemeye çalışmaktadır. Reperfüzyon sırasında bazal ganglionların iskemik alanındaki kapiller ve mikro-damarlarda polimorfonükleer lökositlerin bulunması, fokal serebral iskemi sonrasındaki erken mikrovasküler hasarlanmada rol oynadıkları ihtimalini güçlendirmektedir.

Endotel - Lökosit Etkileşimleri

Polimorfonükleer (PMN) lökositler ve vasküler endotel arasındaki biyolojik etkileşimler komplementer legandlar ve adhezyon reseptörlerine ihtiyaç gösterir. Vasküler sistemdeki hücreler ile bağlantıyı sağlayan adhezyon reseptörleri 3 gruptan birine dahildir.

- a. Selektinler,
- b. Entegrinler
- c. İmmunglobulinlere bağlı reseptörler.

Polimorfonükleer lökositte "yuvarlanma" cevabının oluşması için endotelial P-selektinle karşılaşması gereklidir, bu spesifik etkileşim P-selektin ve Lewis X-antijeni üzerinden gerçekleşir. Endotelin lümen membranında P-selektin ekspresyonu trombin ve histaminle stimule edilir. Ancak TNF-a, interleukin-1 (IL-1) ve lipopolisakkarid (LPS)'nin hepsi intersellüler adhezyon molekülü-1 (ICAM-1) için potent "up-regülatör" lerdir (33).

Son yirmi yıldır iskemik-trombotik vasküler hastalıkların etioloji ve patofizyolojisinde lökositleri araştıran çalışmalar giderek artmaktadır ve akut, kronik iskemik vasküler hastalıklı hastalarda çeşitli lökosit fonksiyon

anormallikleri tanımlanmıştır (15,35). Lökosit aktivasyonu çeşitli sekretuar mediatörlerin (sitokinler ve proteazlar gibi) plazma, konsantrasyonu ile değerlendirilebilir.

Fibrinojen ve CRP gibi akut-faz proteinlerinin yükselen düzeyleri ve lökositoz ile belirlenen doku hasarına akut enflamatuar yanıt inmede önemli bir nedensel rol oynayabilir (75). Akut inmede fibrinojen düzeylerinin yükselmesinin yeterince belgelenmiş olmasına ve geniş prospektif çalışmaların yüksek fibrinojen düzeylerini inme için bağımsız bir risk faktörü olarak tanımlamış olmasına rağmen, fibrinojen sentezini artırmada birden fazla uyaran sorumlu olabilir (9,22,118,119). Bunlar arasında belirgin olanı inme hastalarında sigara içimi veya inme öncesi, sırası ve sonrasındaki enfeksiyon faktörlerinin varlığının yanı sıra doku hasarı ve regresyondan; örneğin, beyin enfarktüsü veya aterosklerotik lezyonlardan doğan akut faz yanıtıdır (11,44,45,58,97).

Bir akut faz reaktanı olan CRP, altta yatan sistemik enflamasyonun göstergesi ve aterotrombotik hastalık için yeni bir plazma belirteçidir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından hazırlanan uluslar arası referans standartları ile (WHO Expert Committee on Biological Standardization. WHO Technical Report Series 760. Geneva. Switzerland: World Health Organization. 1987), yüksek duyarlıklı CRP tetkiklerinin yeni kullanımı, kardiyovasküler olayların güvenilir bir prediktörü olarak CRP'nin yararını artırmaktadır. Akut myokard iskemili (13) veya myokard enfarktüslü (25,93), kararlı ve kararsız angina pectorisli (53) hastaların ve angina pectoris ile hastaneye yatırılanlar arasında myokard enfarktüsü veya tekrarlayan iskemisi olan hastaların (81,110) epidemiolojik çalışmalarında hastalığın klinik belirtileri ve taban CRP düzeyleri arasında güçlü ve tutarlı bir ilişki tanımlanmıştır. Açıkça sağlıklı

bireylerde yapılan geniş prospektif alışmalar CRP'nin (36), kadınlarda (98,100)ve yaşılılarda (48,112) kardiyovasküler hastalık riski (37); ateroskleroz için çoklu risk faktörleri olan sigara içicilerinde ciddi koroner hastalık riski (59); periferik damar hastalığı gelişimi (31); ve başlangıçta sağlıklı olan orta yaşlı erkeklerden oluşan geniş bir kohortta koroner kalp hastalığı (KKH) riski (65) ile prognoz bakımından ilişkisini doğrulamıştır.

MATERYAL VE METOD

Çalışmaya Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi I. Nöroloji Kliniğinde; Eylül 2003-Ağustos 2004 tarihleri arasında akut strok tanısı ile izlenen 22 kadın, 28 erkek olmak üzere 50 hasta dahil edildi. Kontrol grubuna 30 kişi alındı.

Hastaların çalışmaya alınma kriterleri:

1. İlk 24 saat içinde başvuran, BBT ve klinik olarak strokun gösterilmesi,
2. Enfeksiyon varlığı olmaması,
3. İmmünomodülatör ilaç kullanımı olmaması,
4. Son 15 gün içinde travma, operasyon, kateterizasyon geçirme öyküsü olmaması,
5. Hepatik, renal, neoplazik, hematolojik bilinen bir hastalığı olmaması olarak belirlendi.

Tüm hastalardan ilk gün 10 saatlik açlık sonrası hemogram, hemostaz paneli ve rutin biyokimya tetkikleri elde edildi.

Serum CRP, fibrinojen ve lökosit değerleri; strok'un ilk 3 gününde ve 7. günde çalışıldı.

Kontrol grubunda da benzer şekilde laboratuvar tetkikleri tamamlandı.

Hastaların tüm risk faktörlerine ilişkin anamnez bilgileri, klinik parametreleri, bilinç düzeyi, parezi derecesi, BT'de lezyon lokalizasyonu, boyutu arter alanı, ödem, atrofi, kitle etkisi, periventriküler hipodensite durumu kaydedildi.

Hastaların ; EKG, EKO ve karotis-vertebral doppler USG ile değerlendirmeleri yapıldı.

Hastaların daha önce geçirilmiş strok, sistemik hastalık (DM, hipertansiyon, kalp hastalığı), sigara , alkol kullanımı, sürekli ilaç kullanımını içeren anamnez bilgileri elde edildi. Hastaların tümüne ilk 24 saat içinde kraniyal BT ekildi. Hastaların kraniyal BT'lerindeki tespit edilen lezyonların lokalizasyonu (frontal, temporal, parietal, oksipital, bazal ganglionlar, talamus, beyin sapı, serebellum ve kombine), arter sulama alanı (anterior serebral arter, orta serebral arter, posterior serebral arter, internal karotid arter, vertebrobaziller arterler olarak) belirlendi. Lezyon boyutları; lezyonun en geniş görüldüğü kesit temel alınarak; en x boy x görülen kesit sayısı olacak şekilde hesaplandı. Lezyonlara eşlik eden ödem, kitle etkisi, periventriküler hipodansite, atrofi gibi özellikler kaydedildi.

Hastaların klinik değerlendirilmelerinde; her hastaya Glaskow koma skalası uygulandı, ayrıca bilinç düzeyi açık, somnolans, stupor, koma olarak gruplandı. Parezi lateralizasyonu ve derecesi (0= plejik, 1= kas kontraksiyonu var ama hareket gözlenmiyor, 2= aktif hareket var ama yer çekimini yenemiyor, 3= yerçekimini yenebiliyor ama dirence karşı koyamıyor, 4= dirence karşı koyuyor, tam kas gücü yok, 5= normal) olarak değerlendirildi. Fonksiyonel durumları, giriş ve taburculuğunda Rankin Fonksiyonel Değerlendirme Skalası ile tespit edildi.

Hastaların almakta oldukları tedavi; antiödem, antiiskemik, antikoagölan ve kombine olmak üzere kaydedildi.

Verilerin istatiksel değerlendirilmesinde Student's T testi, Mann Whitney U testi, Pearson korelasyon testleri kullanıldı. $P < 0.05$ anlamlılık sınırı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi I. Nöroloji Kliniğinde; Eylül 2003-Ağustos 2004 tarihleri arasında akut strok tanısı ile izlenen 22 kadın, 28 erkek olmak üzere 50 hasta dahil edildi. Kontrol grubuna 30 kişi alındı.

Çalışma grubuna dahil edilen 50 strok hastasının yaş ortalaması; $69,60 \pm 11,85$ bulundu. Kontrol grubunu oluşturan 30 hastanın yaş ortalaması ise $59,50$ idi ($p=0,000$).

Hastalarda strok'un 1. günü çalışılan CRP düzeyleri kontrol grubundan yüksek olmakla birlikte, istatistiksel fark bulunmadı. (Hasta grubunda CRP ortalama ($12,289 \pm 2,052$); Kontrol grubunda CRP ortalama= $9,156 \pm 1,326$) ($p= 0,267$).

Hastalarda strok'un 7. günü çalışılan CRP düzeyi ($18,632 \pm 3,638$); kontrol grubundan ($9,156 \pm 1,326$) belirgin olarak farklı idi ($p = 0,045$) (Şekil 1).

Hasta grubunda 1. gün çalıştığımız fibrinojen düzeyi kontrol grubundan farklı bulunmazken, 7. günde hasta grubunda anlamlı düşme izlendi (sırasıyla $p= 0,09$ ve $0,04$).

Strok'un 1. günü hasta grubunda değerlendirilen lökosit sayısı ($10767,80 \pm 4563,55$); kontrol grubundan ($6376,33 \pm 156,05$) belirgin olarak yüksek bulundu. ($p= 0,000$). Strokun 7. Gününde de bu farkın aynı anlamlılık düzeyinde devam ettiği tesbit edildi ($p= 0,000$). (Şekil 2).

Hasta grubunda çalışılan diğer hematolojik parametreler Tablo 2'de görülmektedir.

Hasta grubunun demografik zellikleri Tablo 1' de görülmektedir.

Hastaların klinik değerlendirmelerinde bilinç düzeyleri dağılımlı Grafik 1'de görülmektedir. Bilinç düzeyi %80 hastada açık, %14 hastada somnolans, %14 hastada stupor, %2 hastada koma olarak tespit edildi.

Hastaların Kranial BT'de tespit edilen arteriel tutulum alanı dağılımlı, Grafik 2'de görülmektedir.

Kranial BT' de tespit edilen lezyona eşlik eden bulgular olarak, kitle etkisinin 16 hastada (%32) mevcut olduğu, ödem etkisinin 17 hastada (%34) mevcut olduğu, tespit edildi.

17 hastada (%34), periventriküler hipodansite ve 44 hastada ise (%88) diffüz serebral atrofi tespit edildi.

Hastanede izlem süresince 8 hasta (%16) ilk 15 gün içinde kaybedildi.

İnflamasyon markerları hasta gruplarında cinsiyete göre değerlendirdiğimizde; 1 ve 7. gün CRP değerleri, fibrinojen değerleri ve lökosit değerleri iki cins arasında farklılık göstermedi.

Hasta grubunda diyabet varlığının enflamasyon markerları üzerine etkisini araştırdığımızda; DM'lu hastalarda ilk gün ve 7. gün llen CRP, fibrinojen ve lökosit değerlerinin diyabetli olmayan hastalardan istatistiksel olarak belirgin yüksek olduğunu tespit ettik. (Tablo 3)

HT'un stroklu hastalarda enflamasyondaki rolü için etkisine baktığımızda, HT varlığının strokun ilk günü ve 7. günü CRP, fibrinojen, lökosit değerleri üzerine anlamlı bir etkisi olmadığı tespit edildi.

Sigara kullanım öyküsü benzer şekilde, enflamatuvar markerlar üzerinde etkisiz bulundu.

BT'de ödem varlığının enflamasyon üzerine etkileri Tablo 4' de görülmektedir.

Prognozuna göre hastalarda enflamasyon marker düzeyleri Tablo 5' de gösterildi.

Eşleştirilmiş örneklemede 1. ve 7. gün CRP, Fibrinojen ve lökosit ilişkisini incelediğimizde; CRP, fibrinojen, ve lökosit düzeylerinin CRP'de belirgin 7. gün artışı ile ortaya çıktığı izlenmiştir (Tablo 6).

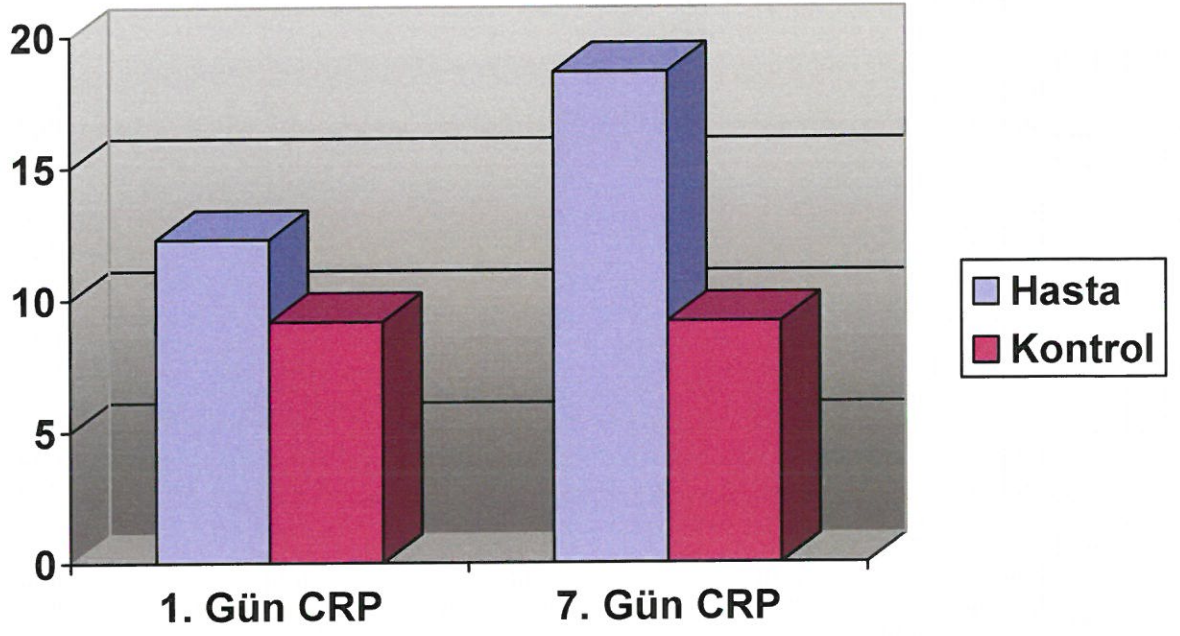
Enflamasyon markerları ile klinik skorların korelasyonunu incelediğimizde:

Hastaların ilk gün ölçülen Rankin Skorları ile ilk günlük CRP (r: 0,323, p: 0,025), ilk günlük lökosit miktarı (r: 0,359, p: 0,010) ile pozitif anlamlı korelasyon elde edildi.

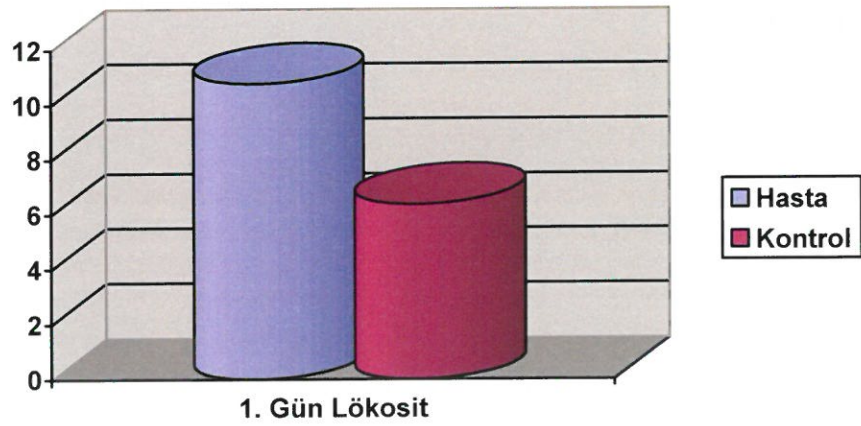
7. gün Rankin Skorları ile ilk günlük CRP düzeyleri (r: 0,331, p: 0,026), 7. gün CRP düzeyleri (r: 0,331, p: 0,025), 1.gün fibrinojen düzeyleri (r: 0,281,p: 0,048), 1.gün lökosit miktarı (r: 0,341, p: 0,015) pozitif anlamlı korelasyon gösterdi.

1. Gün NIHSS Skorları ile enflamasyon markerları arasında anlamlı korelasyon bulunamadı.

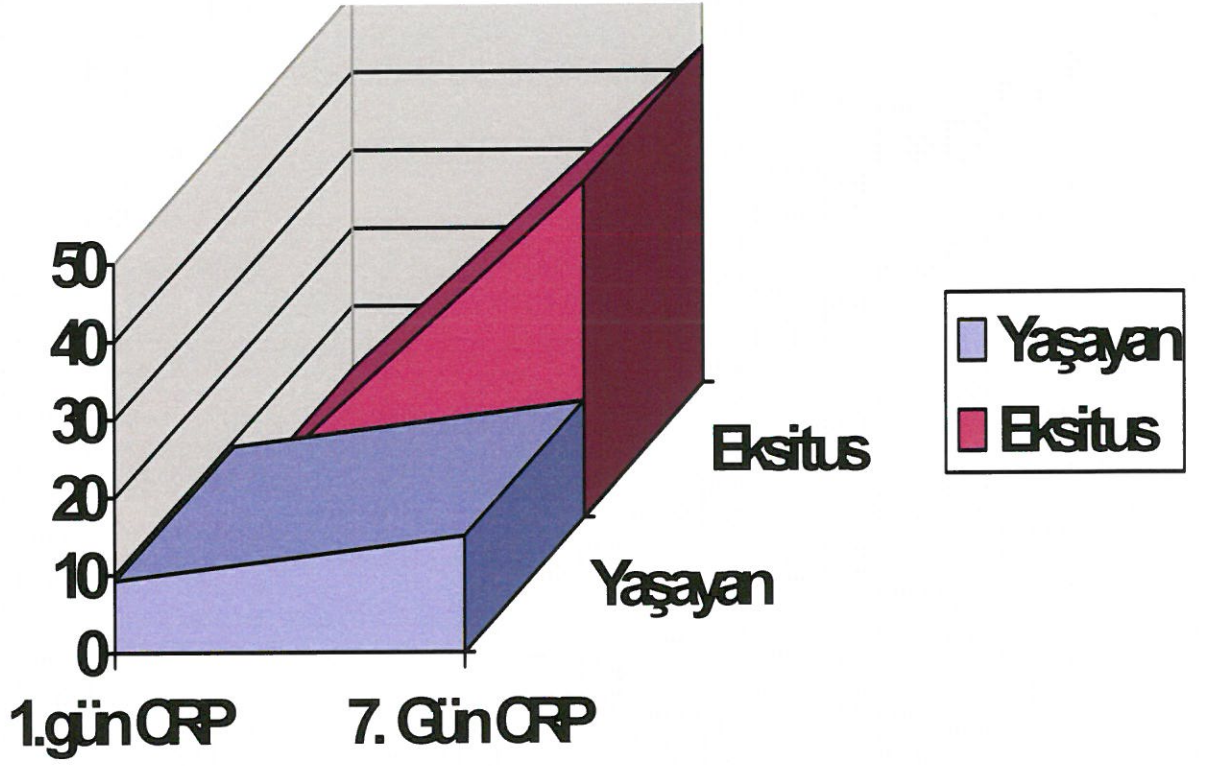
7. Gün NIHSS Skorları ile 1. gün llen CRP düzeyleri ($r: 0,331$, $p. 0,022$) anlamlı pozitif korelasyon gösterdi.



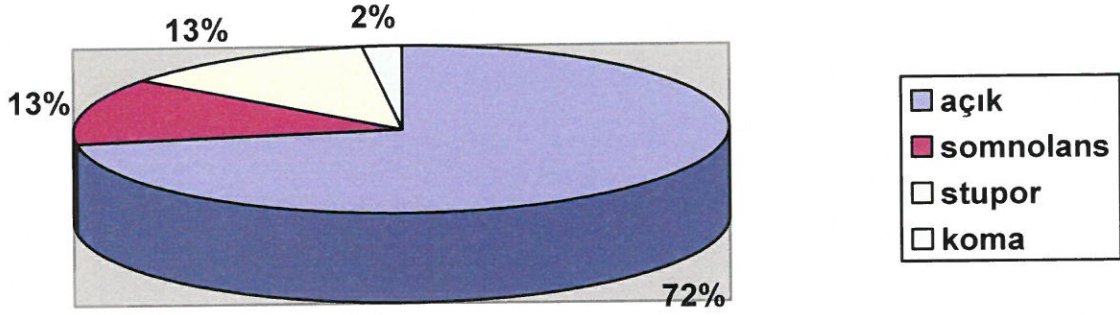
Şekil 1. Hasta ve kontrol grubunda 1. ve 7 gün CRP değerleri.



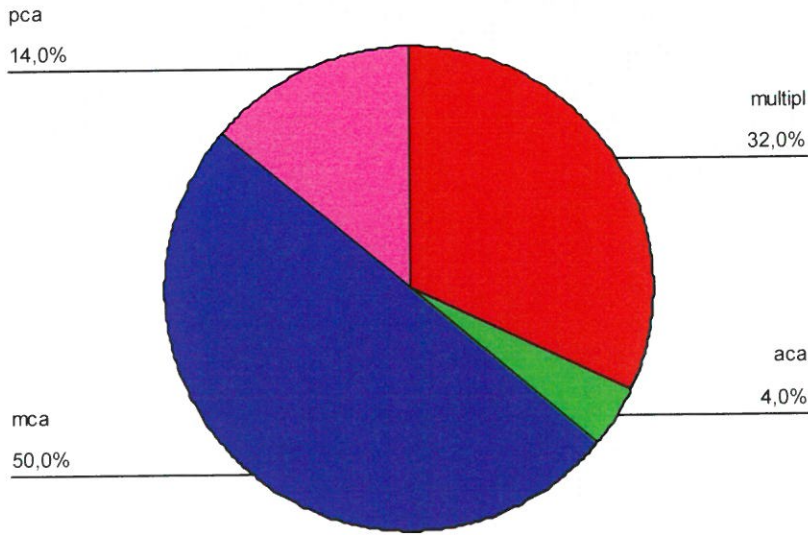
Şekil 2. Hasta ve kontrol grubunda ilk gün lökosit değerleri.



Şekil 3. Yaşayan ve eksitus olan hastalarda 1. ve 7. Gün CRP değerleri.



Grafik 1 Hastaların bilinç düzeyleri dağılımı.



Grafik 2 Hastaların Kranial BT'de tespit edilen arteriel tutulum alanı dağılımı.

Tablo 1 Hasta grubunun demografik özellikleri.

Parametre	Cinsiyet	n	%
Cinsiyet	Kadın	22	44
	Erkek	28	56
KH	Var	20	40
	Yok	30	60
BM	Var	10	20
	Yok	40	80
CVO	Var	7	14
	Yok	43	86
HT	Var	30	60
	Yok	20	40
Sigara	Var	13	26
	Yok	37	74
Alkol	Var	2	4
	Yok	48	96

Tablo 2 Hasta grubunda çalışılan diğer hematolojik parametreler.

Parametre	Grup	n	Ort+SD	p
Hb	Hasta	50	13,74±2,4	0,102
	Kontrol	30	12,96±1,16	
Htc	Hasta	50	41,81±4,26	0,001
	Kontrol	30	38,71±2,81	
Trombosit	Hasta	50	244057,12±117337,96	0,946
	Kontrol	30	245848,4±105235,85	
ESR	Hasta	50	51,86±36,2	0,443
	Kontrol	30	28,3±15,8	
Lökosit	Hasta	50	107,67±4563,55	0,000
	Kontrol	30	6376,33±854,72	

Tablo 3 DM'lu ve diyabetli olmayan hastalarda ilk gün ve 7. gün ölçülen CRP, fibrinojen ve lökosit değerleri.

Parametre	DM	n	ort±SD	P
CRP 1	Var	10	18.512±6.563	0.178
	Yok	40	11.0443±13.123	
CRP 7	Var	10	29,525±10,380	0,142
	Yok	40	15,982±3,708	
Fibrinojen 1	Var	10	44053±39,665	0,040
	Yok	40	3553±0,835	
Fibrinojen 7	Var	10	50,534±46,71	0,043
	Yok	40	3,452±1,110	
Lökosit 1	Var	10	13265,00±6322,88	0,052
	Yok	40	10143,50±3865,41	
Lökosit 7	Var	10	12961.00±3255.88	0,047
	Yok	40	10135,10±4061,77	

Tablo 4 BT'de ödem varlığının enflamasyon markerları üzerine etkileri.

Parametre	Ödem	n	ort±SD	p
CRP 1	Var	15	15,045±13,628	0,376
	Yok	33	11,036±14,506	
CRP 7	Var	15	15,869±6,287	0,603
	Yok	33	19,964±4,511	
Fibrinojen 1	Var	17	3,938±0,813	0,198
	Yok	33	3,597±0,900	
Fibrinojen 7	Var	17	3,405±1,016	0,534
	Yok	33	3,613±1,156	
Lökosit 1	Var	17	12864,12±5806,03	0,018
	Yok	33	9687,88±3390,80	
Lökosit 7	Var	17	11450,00±3829,94	0,352
	Yok	33	10314,06±4159,10	

Tablo 5 Prognoza göre hastalarda enflamasyon marker düzeyleri.

Parametre	Prognoz	n	ort±SD	p
CRP 1	Yaşayan	42	9,272±1,46	0,001
	Eksitus	8	29,957±8,99	
CRP 7	Yaşayan	42	14,956±3,43	0,009
	Eksitus	8	43,136±12,76	
ibrinojen 1	Yaşayan	42	3,672±0,138	0,517
	Eksitus	8	3,931±0,282	
Fibrinojen 7	Yaşayan	42	3,494±1,118	0,543
	Eksitus	8	3,801±1,006	
Lökosit 1	Yaşayan	42	9826,43±3837,8	0,003
	Eksitus	8	15710,00±5126,9	
Lökosit 7	Yaşayan	42	10990,33±3771,3	0,551
	Eksitus	8	4 9177,50±5311,49	

Tablo 6 Eşleştirilmiş örneklemede 1. ve 7. gün CRP, Fibrinojen ve lökosit ilişkisi

Parametre	Süre	n	ort±SD	p
CRP	1. Gün	45	12,6291±2,16	0,05
	7. Gün	45	18,867±3,712	
Fibrinojen	1. Gün	50	3,713±0,124	0,282
	7. Gün	50	3,543±0,156	
Lökosit	1. Gün	50	10767,8±645,38	0,925
	7. Gün	50	10700,28±572,40	

TARTIŞMA

İnme; tüm dünya ülkelerinde en sık rastlanan ölüm ve sakatlık nedenlerinden biri olması sebebi ile, ciddi toplumsal bir sorun haline gelmiştir.

Bu nedenle son yıllarda; inme patogenezi üzerine yoğun olarak eğilinmiştir. Patogenezde rol oynayabilecek immün mekanizmaların, çeşitli immünojenik parametreler ile tespit edilmesi üzerine pek çok çalışma yapılmıştır ve halen daha bu çalışmalar sürmektedir.

Son yıllarda; serebral iskemide, iskemiye eşlik eden enflamasyon elemanları ve enflamasyon son ürünleri sonucu oluşan doku hasarının serebrovasküler iskemik süreçlerdeki rolüne ilişkin çalışmalar gündeme gelmiştir. Dokularda perfüzyon bozulması ve lokal enflamatuar cevap oluşumu ve sonuçları ağırlıklı olarak myokard dokusunda çalışılmıştır. Bu durumda; enflamatuar hücrelerle, sitokinler, kompleman faktörler ve akut faz proteinleri arasında kompleks bir ilişki başlar (15,35).

Enflamasyondaki dokudan enflamatuar ve/veya parankimal hücreler tarafından salınan proenflamatuar stokinlerin stimule ettiği akut faz proteinlerinden prototip olan CRP, myokard iskemisi olan ve serebral iskemisi olan hastalarda çalışılmıştır (73,93). Lokalize enflamasyon dokusunda yükselmiş oranda bulunan CRP sistemik dolaşımda da yükselmiş olarak bulunur. Bu cevabın akut myokard enfarktüsünde de (MI) 72 saat sonra pik yaptığı ve daha sonra düştüğü tespit edilmiştir. Klinik çalışmalarda dolaşımdaki CRP seviyesi enfarkt büyüklüğü ile korele bulunmuştur (73,93).

Akut myokard enfarktüsülü hastalarda bir akut faz proteini olan C Reaktif proteinin, klasik kompleman yolunu invitro olarak aktive edebildiği gösterilmiştir (61,115).

C-Reaktif proteinin veya komplemanın fiksasyonu akut MI'da 12 saat içinde başlamakta ve zamanla azalarak 14 günde sona ermektedir. C Reaktif proteinin plazma konsantrasyonu stimulustan 8-10 saat sonra yükselmeye başlar (18,73,121). Bu nedenle erken enfarktlarda (0-12 saat) C-Reaktif proteini yükselmemiş olabilir. Hayvan modellerinde erken enfarktlarda kompleman da gösterilmemiştir (57,77). Bunlar C-Reaktif proteininin akut MI'ın erken fazında (12-24 saat) komplemanın ana aktivatörü olduğunu düşündürmektedir. Myokardiumda C-Reaktif proteinin birikimi, C-Reaktif proteinin seviyelerinin sistemik cevabı ile paraleldir. Bu cevap 72 saat sonra pik yapar ve daha sonra düşer (73).

Akut faz proteinlerinden; CRP ve fibrinojenin, strok risk faktörü olarak önemi ve kullanılabilirliği, çeşitli çalışmalarla araştırılmış ve bu markerların daha önce geçirilmiş enfeksiyonlarla birlikteliğinin strokta risk faktörü olması gündeme gelmiştir.

İskemik inme hastaları ile yapılan çeşitli çalışmalar son geçirilen enfeksiyonların iskemik inme için muhtemel bir risk faktörü olduğuna işaret etmiştir (14,43,45). Özellikle inflamatuvar süreçlerin serabral iskemide yer aldığına dair kanıtlar artmaktadır (4,32,64). Arteryel bir tıkanmaya sekonder iskemik beyin hasarı, akut lokal inflamasyon ve hastaların vücut sıvılarındaki inflamatuvar sitokinlerin düzeylerinde değişiklikler ile karakterizedir (40,116). Ek olarak, çeşitli prospektif çalışmalar ile inflamasyon belirteçlerinin, özellikle de C-reaktif proteinin (CRP), yükselmiş düzeylerinin gelecekte ilk kez miyokard enfarktüsü (MI)

veya inme geçirme riski taşıyan bireyler arasında mevcut olduğu gösterilmiştir (9,76,81,99,101). Kronik inflamasyon sürecinde CRP ve fibrinojenin, strokun bilinen risk faktörleri olan HT,DM ve kalp hastalığı ile birlikteliği hem bağımsız risk faktörü olma özelliği hemde multipl risk faktörü olma özelliği ile değerlendirilmiştir.

Hipertansiyon, iskemik inme için iyi bilinen bir risk faktörüdür (82) ve ilk inmeyi önlemede kan basıncını düşürme tedavisinin etkisi kesin olarak saptanmıştır (21). Ancak yükselmiş kan basıncının, vasküler hastalığa yol açtığı patolojik ve moleküler mekanizmalar belirsizdir: hipertansiyon sitokinlerin endotelial ifadesini geliştirebilir (80,86) ve enflamasyonu uyarabilir (67,106). Bu veriler enflamasyonun, aterosklerozun patogenezinde kritik bir rol oynadığını göstermesi nedeniyle özellikle ilgi çekmektedir (104).

Hipertansiyon, ateroskleroz ve inme ile birlikte ilişkilendirilen CRP düzeyleri haricinde bağımsız bir risk faktörü olarak hipertansiyonun, CRP düzeyleri ile olan ilişkisinde araştırılmıştır.Kan basıncı 140/90 mm Hg'nın üzerinde, hipertansif 904 hasta ile yapılan bir çalışmada CRP düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (7). Yine 124 hipertansif hasta ile yapılan bir diğer çalışmada yüksek saptanan CRP düzeyleri; hipertansiyonun tetiklediği subklinik ve aşıkar karotid aterosklerozu ile ilişkilendirilmiştir (52). Bir inflamasyon markırı olarak CRP'nin hipertansiyon ile birlikteliğinin saptandığı ve ek olarak IL-6, TNF alfa gibi diğer inflamasyon markerları ile korele edildiği pek çok çalışma mevcuttur (8,20).

Çalışmamızda; HT varlığının strok ilk günü ve 7. günü CRP, fibrinojen ve lökosit değerleri üzerine anlamlı bir etkisi olmadığı tespit edildi.Bu

sonuçların; HT, strok ve akut faz reaktanları birlikteliğini dışlar nitelikte gözükmesi ile birlikte, diğer taraftan HT'un sebep olduğu aterosklerotik süreç üzerinden inflamasyonda rol oynadığı düşünüldüğünde ayrıntılı parametrelerin (HT süresi, sistolik ve diastolik değerler ve HT'un periferik etkileri) incelendiği çalışmalar bu konuda daha ayrıntılı bilgi sağlayabilecektir.

CRP ve diabetes mellitus birlikteliğinde araştırma konusu olarak literatürde karşımıza çıkmaktadır. Tip 2 diabetes mellitus ve periferik vasküler hastalığı olan 30 hasta, tip 2 diabetes mellituslu, periferik vasküler hastalığı olmayan 60 hasta ile yapılan bir çalışmada; CRP ve İL 6 düzeyleri, periferik vasküler hastalığı olan diabet hastalarında yüksek saptanmıştır (123).

Diabetin periferik bulgularından olabilen; mikroalbuminüri ile CRP birlikteliği üzerine yapılan bir çalışmada; mikroalbuminürinin aterosklerotik bir süreci ifade etmede iyi bir belirteç olduğuna değinilmiştir. Hipertansiyon ve diabetes mellitus; bu aterosklerotik süreç içerisinde mikroalbuminüri sebebi olarak gösterilmiştir. CRP düzeyi yüksekliği ve mikroalbuminüri birlikteliği anlamlı bulunmuştur (108).

Diabetli hasta grubumuzda; strok ilk günü ve 7. gün ölçülen CRP, fibrinojen ve lökosit değerlerinin, diabetli olmayan hastalardan istatistiksel olarak belirgin yüksek olduğu tespit edildi. Diabetin inflamasyon üzerindeki etkisinin doğrulandığı çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçların; diabetes mellitus'un aterosklerotik süreci hızlandırarak strok gelişimi üzerine olan katkısının; inflamasyonu tetikleyerek gerçekleştirdiği olasılığını desteklediği düşünüldü.

Son yirmi yıldır iskemik trombotik vasküler hastalıkların etioloji ve patofizyolojisinde lökositleri araştıran çalışmalar giderek artmaktadır ve akut, kronik iskemik vasküler hastalıklı hastalarda çeşitli lökosit fonksiyon anormallikleri tanımlanmıştır (15,35).

Lökosit aktivasyonu çeşitli sekretuar mediatörlerin (sitokinler ve proteazlar gibi) plazma konsantrasyonu ile değerlendirilebileceği gibi doğrudan lökosit sayısı ve çeşitlerindeki değişiklikleri araştıran çalışmalarda mevcuttur.

Lökosit miktarı hastalarımızda; strokun 1. gününde, kontrol grubundan belirgin olarak yüksek bulundu ve strokun 7. gününde de bu farkın aynı anlamlılık düzeyinde devam ettiği tespit edildi. Böylece; strok patogenezinde inflamasyonun rolü üzerine yoğunlaşan teorilerini destekler nitelikte, strok hastalarında bir inflamasyon markeri olarak lökosit değeri ölçümü, strok risk faktörü ve inflamatuvar cevabın şiddetini gösteren bir seyir izlemiştir.

Asemptomatik bireylerde artan fibrinojen düzeyleri ve aterosklerozun erken belirtileri arasında bir ilişki vardır (79,111). Yükselmiş fibrinojen düzeyleri bu nedenle, aterosklerotik plakların oluşumu ve ilerlemesinde bir belirteç olabilir ve katkıda bulunabilir. Artan fibrinojen düzeyleri ayrıca açıkça sağlıklı bireylerde (54,60,87,107,122) ve kararlı koroner arter hastalığı olan hastalarda (12,16,66) yapılan birkaç prospektif uzun-dönem çalışmalarda gelecek kardiyovasküler olaylar için önemli bir risk faktörü olarak belirlenmiştir.

Fibrinojen aynı zamanda bir akut-faz proteini olarak davranır ve inme sonrası artar ve yükselen fibrinojen düzeyleri inmeden sonra sağ

kalanlarda sekonder kardiyovasküler olayların riskinde bir artış ile ilişkilidir (36,97).

Strokun akut fazında inflamasyonun rolü gösterilirken, akut faz proteinleri ve lökosit miktarı önemli markerlar olmuştur. Ancak bu markerların; klinik tablo, lezyon özellikleri ve prognoz üzerine etkileri, tedavi yaklaşımında getirebileceği yenilikler yönünden dahada önem kazanmıştır. Çeşitli klinik ve deneysel modellerde inflamasyon ve antiinflamasyon etkileri araştırılmaktadır.

İnflamasyon hakkında; iskemik inme semptomlarının başlangıcındaki ilk birkaç saat içinde görece olarak az veri toplanmıştır. Ayrıca, gözlenen periferik enflamatuar veya akut faz yanıtlarının ne kadarının serebral enfarktüsün kendisi tarafından yürütüldüğü, önceden var olan enflamatuar ya da enfektif süreçlerin etkilerinden veya inmeye karışan (komplike olan) enflamatuar /enfektif süreçlerden açıkça ayrılmamıştır.

Enflamatuar veya akut faz belirteçlerindeki değişiklikler serebral enfarktüsün kendisinden çok (Syrjänen ve arkadaşları, 1989) (109) yaygın olarak bir inmeden önce oluşan önceki enfeksiyöz veya enflamatuar durumlara (Grau ve arkadaşları, 1995) (43) ya da iskemik inme sonrası enfeksiyöz komplikasyonlara bağlanmıştır. Aterosklerozlu hastalarda dolaşımdaki IL-6 ve CRP konsantrasyonlarında yükselme bildirilmiştir (Erren ve arkadaşları, 1999) (39). Bu enflamatuar bir süreçtir (Ross, 1999) (104) ve hem koroner arter hastalığı hem de iskemik inme için önemli bir risk faktörüdür. Bu yüzden periferik enflamatuar belirteçler üzerinde yorum yaparken aterosklerozun boyutunu dikkate almak önemlidir.

Semptomların başlangıcından itibaren 12 saat içinde kaydedilen iskemik inmeli hastalarda yapılan prospektif bir çalışmada; başlangıç sonrası erken dönemde hastaları çalışmakla (1) akut iskemik inmeyi takiben periferik enflamatuar bir yanıtın nereye kadar aktive olduğunu (3) ve eşleştirilen kontrolleri ile ilgili olarak inme hastalarında önceden var olan enflamasyon için kanıt olup olmadığı saptanmaya çalışılmıştır. Bu çalışmada; CRP konsantrasyonu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında girişte hastalarda anlamlı olarak daha yüksek olup 3. aya kadar yüksek kalmıştır. En büyük fark 5-7. günlerde olmuştur. (lit 10)

Farklı bir çalışmada akut iskemik nörolojik olay bulunan toplam 60 hastalık grupta; CRP tespitine ek olarak, serebral mikrosirkülasyonda eritrositlerin agregate olabilirliğini artıran olumsuz hemorolojik etki olabileceğinden eritrosit yapışkanlığı/agregasyonu test edilmiştir (47). Akut iskemik nörolojik olayı olan hastalarda basit terapötik müdahalelerin hem CRP konsantrasyonunun (103) hem de eritrositlerin agregate olabilirliğinin aşağı çekilmesinde yararlı olabileceğinden enflamatuar hastalık aktivitesinin saptanmasının gereği üzerinde durulmuştur.

Bizim çalışma grubumuzda; strok 1. günü çalışılan CRP düzeyleri kontrol grubundan yüksek olmakla birlikte, istatistiksel fark bulunmazken, 7. gün çalışılan CRP düzeyleri ise kontrol grubundan belirgin olarak farklı idi. Akut faz reaktanlarının prototipi olarak kabul edilen CRP'deki bu anlamlı sonuçta; strok gelişim sürecinde inflamasyonun rolü olduğu görüşünü destekler nitelikte idi.

CRP'yi iskemik inme sonrası prognoz ile ilişkilendiren klinik veriler azdır; inmenin ilk 72 saati içinde yükselmiş CRP düzeyleri olan pek çok hastada artan kardiyovasküler mortalite ile birlikte artmış bir ölüm riski vardır (27,89).

İnmeden sonra farklı zamanlarda ölçülen CRP arasındaki ilişkiyi ve 1 yıllık sonucu analiz etmek için ilk kez iskemik inme geçiren hastalarda yapılan prospektif bir çalışmada amaç; CRP ve serabral iskemi sonrası prognoz arasındaki ilişkiyi saptamak olarak belirlenmiştir. Veriler taburcu olurken CRP düzeyleri ≥ 1.5 ml/dl olan iskemik inmeli hastaların anlamlı bir şekilde daha kötü bir sonucu olduğunu göstermiştir. Yükselmiş CRP düzeyleri doku faktörü ekspresyonunun önemli rolü aracılığı ile pıhtılaşmayı etkileyebilir (19).

Önceki veriler inme hastalarındaki koagülasyon faktörlerinin aktivasyonun mortaliteyi artırdığını ve fibrinojenin bir rolü olduğunu göstermiştir (41,78). Artan bir fibrinojen düzeyi myokard enfarktüsü sonrası (83) ve klodikasyonu olan hastalardaki (6) mortalite ile ilişkilidir.

Inflamasyon sistemi en yoğun şekilde tepki veren inme hastalarının sonraki vasküler olaylar için daha büyük risk altında olabilecekleri tahmininde bulunulmuştur. CRP düzeyleri inflamasyon sistemi uyaranlara en aktif şekilde yanıt veren hastaları belirleyebilir. Daha agresif tedavinin ve klinik izlemin uygun olabileceği bu hastalar takip eden vasküler olaylar veya ölüm için en yüksek risk altında kabul edilmişlerdir.

Kalıcı bir şekilde yükselmiş CRP düzeyleri olan hastalar daha kötü sonuca sahip bulunmuş, bu iskemi sonrası inflamasyonun iskemik beyin hasarına katkıda bulunduğu olasılığını desteklemiştir.

CRP düzeyi ile prognoz arasındaki ilişkinin arandığı bu çalışmada sonuç olarak, veriler doğrultusunda 3 ana sonuca ulaşılmıştır. Birincisi,

CRP'nin yükselmesi iskemik inmede yaygındır. Akut fazı atlatan hastalarda, hastaneden taburcu olurken yükselmiş CRP düzeyleri bulgusu sonradan vasküler olayların veya ölümün ortaya çıkışı ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. İkincisi, CRP düzeyleri inme sonrası hastalarını görece olarak yüksek risk ve düşük risk gruplarına ayırmak üzere bir mekanizma sağlayabilir: CRP düzeyleri ≥ 1.5 mg/dl olan hastalar daha kötü bir prognoza sahiptirler. Son olarak, bu veriler ayrıca inme hastalarının takip eden kardiyovasküler olaylar veya ölüm ve yoğun bir aktivasyona yatkınlık nedeni ile inflamasyon sistemi daha güçlü bir şekilde tepki verdiğiinde şiddetli nörolojik defisit ve sakatlık bakımından daha büyük risk altında olabilecekleri şaşırtıcı olasılığını da artırmaktadır.

İnflamasyonun prognoz üzerinde etkisi ilk 15 günde kaybettiğimiz ve yaşayan hastalarımızda oldukça belirgin base line farklılık yanı sıra 1. ve 7. günler arasında da belirgin farklılık göstererek ortaya çıktı. İnflamasyon şiddeti ile doku nekrozu arasında daha önce de vurgulanan ilişkinin bu seyirde önemli olabileceği düşünüldü.

Akut faz reaktanlarının, prognoz ile ilişkisini araştıran strok sonrası dönemde; 169 iskemik inme ve TIA hastasını içeren bir diğer çalışmada, yükselen plazma CRP düzeylerinin, daha büyük iskemik inme veya TIA riskini anlamlı olarak tahmin ettirebileceği sonucuna varılmıştır. Böylece; CRP değerleri kullanımının SVH'lar için risk altında olan çok sayıda kişinin belirlenmesine yardımcı olacağı belirtilmiştir. Bu, SVH gelişme riski taşıdığı belirlenmiş bireylerde inmeden primer korunma için yeni tedavi stratejilerinin gelişmesine yol açabilir (105).

Bizim çalışmamızda; inflamasyon markerları ile klinik skorların korelasyonuna yönelik yapılan istatistiksel analizde, hastaların ilk gün

ölçülen Rankin Skorları ile ilk günkü CRP düzeyi ve lökosit miktarı, pozitif anlamlı korelasyon gösterdi.7. gün Rankin Skorları ile ilk gün ve 7. günkü CRP düzeyleri, 1. gün çalışılan fibrinojen düzeyleri ve lökosit miktarında pozitif anlamlı korelasyon saptandı.7. gün NIHSS Skorları ile 1. gün ölçülen CRP düzeyleride anlamlı pozitif korelasyon gösterdi. Hasta grubumuzda tespit ettiğimiz; akut faz reaktanlarının düzeyleri ile klinik skorlar arasındaki bu anlamlı ilişki göz önüne alındığında; bu markerların strok hastalarında prognostik bir gösterge olarakta önemli bir yeri olduğunu vurgulamaktadır.

Prognozu belirleyici bir faktör olarak; beyin enfarktı büyüklüğünün, CRP düzeyleri ile korelasyonunun yapıldığı bir çalışmada; yükselmiş CRP düzeyi olan hastalarda anlamlı şekilde daha düşük CNSS skoru ve daha geniş infarktlar (CNSS) ile kortikal tutulum saptanmış. Bu bulgular önceki gözlemler ile desteklenmiştir ve yükselmiş CRP'nin beyin enfarktüsünün büyüklüğünü yansıtması ile tutarlı bulunmuştur (10,89).

Akut faz proteinlerinin prognostik gösterge olabilirliği üzerine şüphe ile yaklaşan birkaç çalışmada mevcuttur.

Akut serebrovasküler olaylarda CRP ölçümü ile enflamasyonun dolayısıyla akut faz reaksiyonunun rolünü ölçmek amacı ile yapılan 138 hastalık bir çalışmada; CRP'nin akut vasküler olaylarda olanın aksine prognostik bir faktör olamayacağı kanaatine varılmış. Neden olarak; CRP'nin sigara içicilerinde veya yaşlanma ile olduğu gibi belirli koşullar altında yükselmesi gösterilmiştir (17).

Çalışmamızda; hastaların sigara içme öyküsünün olmasının; inflamatuvar markerlar üzerine etkisiz olduğu bulundu.Bu markerları

etkileyebilecek faktörlerin olabilirliği yadsınamaz olmakla birlikte, hastalarımızda; sigara örneğinde olduğu gibi, markerlar üzerine etkili olabilecek ve sonuçları değiştirebilecek strok haricinde kesin bir başka neden saptanmamıştır.

Prospektif veriler enflamasyonun, özellikle C-reaktif proteinin (CRP), sağlıklı denekler (98,100), yüksek vasküler riskli hastalar (68,112), kararlı ve kararsız anginası olanlar (53,81,110) ve inme hastaları (28-30) arasında kardiovasküler olayların riskini tahmin ettirdiğini göstermektedir.

Akut iskemik inmede akut bir enflamatuvar yanıtın belirtileri de görülmektedir (10,28-30,32). Sitokinler ve CRP gibi bu akut faz reaktanları iskemik inmenin patofizyolojisi ile bağlantılı enflamasyonu yansıtabilir (10,54).

Sonuç olarak, başta CRP olmak üzere inflamasyon markerlarının strok risk faktörü olan diğer nedenlerle birlikte strok riskini artırabileceği, bu durumdan daha da belirgin olmak üzere iskemik serebrovasküler olay seyri ve prognoz üzerinde önemli olabilecek prognostik özellikler taşıdığı düşünüldü. Bu faktörlere yönelik tedavi girişimlerinin prognozu değiştirebilme özelliği ileri çalışmalarla araştırılmalıdır.

SONUÇLAR

Akut strok hastalarında risk faktörü ve prognostik faktör olarak; serum CRP, fibrinojen ve lökosit düzeylerinin, diğer risk faktörleri ve bilinen prognostik parametreler ile zamansal ilişkisinin araştırıldığı bu çalışmada; 50 akut strok hastası ve 30 kontrol çalışmaya dahil edildi.

Strok 1. günü çalışılan CRP düzeyleri, kontrol grubundan yüksek olmakla birlikte, istatistiksel fark bulunmazken, strokun 7. günü çalışılan CRP düzeyi kontrol grubundan belirgin olarak farklı idi.

Hastalarda strok 1. gününde lökosit sayısı, kontrol grubundan belirgin olarak yüksek bulundu ve strokun 7. gününde bu farkın aynı anlamlılık düzeyinde devam ettiği tespit edildi.

İnflamasyon markerları ile klinik skorların korelasyonu incelendiğinde; 1. gün Rankin Skorları ile ilk günkü CRP ve lökosit değerleri; 7. gün Rankin Skorları ilk günkü fibrinojen ve lökosit değerleri ve 7. günkü CRP değerleri arasında pozitif anlamlı korelasyon izlendi. Strok 1. günü NIHSS Skorları ile inflamasyon markerları arasında anlamlı korelasyon bulunmazken, 7. gün NIHSS Skorları ile 1. gün ölçülen CRP düzeyleri pozitif anlamlı korelasyon gösterdi.

Eşleştirilmiş örneklemede; 1. ve 7. gün CRP, fibrinojen ve lökosit ilişkisi incelendiğinde; CRP, fibrinojen ve lökosit düzeylerinin CRP'de belirgin, 7. gün artışı ile ortaya çıktığı izlendi.

Serum CRP, fibrinojen ve lökosit düzeylerinin; hipertansiyonlu hastalarda, strokun ilk günü ve 7. gününde anlamlı bir değişiklik göstermediği tespit edildi. Sigara kullanım öyküsünde benzer şekilde,

inflatuar markerlar üzerinde etkisiz bulundu.Diabetli hasta grubunda ise; strokun ilk günü ve 7. gün ölçülen CRP, fibrinojen ve lökosit düzeylerinin istatistiksel olarak belirgin yüksek olduğu saptandı.

Sonuç olarak; akut strok hastalarında zamansal ilişkisi içerisinde değerlendirilen akut faz reaktanları (serum CRP ve lökosit) düzeylerinin; strokta risk faktörü ve prognostik faktör olarak rol aldığı düşünülen “inflamasyon”un göstergesi olduğu ve son zamanlarda strok patogenezinde popularitesini koruyan “inflamasyon teorisi”ni destekler nitelikte olduğu düşünüldü.

ÖZET

Strok patogenezinine yönelik yapılan çalışmalar özellikle son zamanlarda "inflamasyon teorisi" üzerine yoğunlaşmıştır.

Yapılan çalışmalarda inflamasyon göstergesi olarak; akut faz proteinleri, ateroskleroz, HT, DM ve strok arasında belirgin bir doğru orantı olduğu ispatlanmaktadır.

Bu çalışmada akut inflamasyonun iskemik strok hastalarında risk faktörü ve prognostik faktör olarak rolünü araştırmak amacıyla akut faz reaktanlarından C Reaktif Protein, fibrinojen ve lökosit miktarının diğer strok risk faktörleri ile ilişkisini ve prognostik faktör olarak zamansal değişimini inceledik.

Çalışmaya Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi I. Nöroloji Kliniğinde; Eylül 2003-Ağustos 2004 tarihleri arasında akut strok tanısı ile izlenen 22 kadın, 28 erkek olmak üzere 50 hasta dahil edildi. Kontrol grubuna 30 kişi alındı.

Çalışmaya klinik ve görüntüleme yöntemleri ile strok tanı kriterlerine uygun ve strokun ilk 3 gününde olan hastalar kabul edildi. Enfeksiyon varlığı, immünomodülatör ilaç kullanımı, son 15 gün içinde travma, operasyon, kateterizasyon geçirmiş olan ve hepatik, renal, neoplazik, hematolojik bilinen bir hastalığı olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Serum CRP, fibrinojen ve lökosit değerleri; strok'un ilk 3 gününde ve 7. günde çalışıldı.

Hastaların tüm risk faktörlerine ilişkin anamnez bilgileri, klinik parametreleri, bilinç düzeyi, parezi derecesi, NIHSS, modifiye NIHSS, Rankin Disabilite Skoru değerlendirildi. Hastaların BT'de lezyon lokalizasyonu, boyutu arter alanı, ödem, atrofi, kitle etkisi, periventriküler hipodansite durumu kaydedildi. Bütün hastaların ilk 3 gününde ve 7. gününde rutin biyokimya, hemogram, hemostaz ve sedimantasyon değerleri çalışıldı.

Hastaların; EKG, EKO ve karotis-vertebral doppler USG ile değerlendirmeleri yapıldı.

Hastaları uygulanan tedavileri, iskemi süresince yapılan değişiklikler ile birlikte kaydedildi.

50 strok hastasının yaş ortalaması 69.6 ± 11.85 ve 30 kontrol grubunda yaş ortalaması 59.5 idi.

Hastalarda strok 1. günü çalışılan CRP düzeyleri kontrol grubundan (CRP ort: 9.156 ± 1.326) yüksek olmakla birlikte, istatistiksel fark bulunamazken ($p=0.267$), strok'un 7. günü çalışılan CRP düzeyi (18.632 ± 3.638): kontrol grubundan (9.156 ± 1.326) belirgin olarak farklı idi ($p=0.045$).

Hasta grubunda 1. gün çalışılan fibrinojen düzeyi kontrol grubundan farklı bulunmazken ($p=0.09$), 7. günde hasta grubunda anlamlı düşme izlendi ($p=0.04$).

Strok 1. günü hasta grubunda lökosit sayısı (10767.80 ± 4563.55); kontrol grubundan (6376.33 ± 156.05) belirgin olarak yüksek bulundu

($p=0.000$) strok'un 7. gününde bu farkın aynı anlamlılık düzeyinde devam ettiği tespit edildi ($p=0.000$).

Hasta grubunda diyabet varlığının enflamasyon markerı üzerine etkisi araştırıldığında; DM'lu hastalarda ilk gün ve 7. gün ölçülen CRP, fibrinojen ve lökosit değerlerinin diyabetli olmayan hastalarda istatistiksel olarak belirgin yüksek olduğu tespit edildi.

Sigara kullanım öyküsü de benzer şekilde, enflamatuvar markerlar üzerine etkisiz bulundu.

Eşleştirilmiş örneklemede; 1. ve 7. gün CRP, Fibrinojen ve lökosit ilişkisi incelendiğinde; CRP, fibrinojen ve lökosit düzeylerinin; CRP'de belirgin, 7. gün artışı ile ortaya çıktığı izlendi.

Enflamasyon markerları ile klinik skorların korelasyonu incelendiğinde; hastaların ilk gün ölçülen Rankin Skorları ile ilk günkü CRP ($r: 0.323$, $p: 0.025$), ilk günkü lökosit miktarı ($r: 0.359$, $p: 0.010$) ile pozitif anlamlı korelasyon elde edildi.

1. gün Rankin skorları ile ilk günkü CRP düzeyleri ($r: 0.331$, $p: 0.026$), 7. gün CRP düzeyleri ($r: 0.331$, $p: 0.025$), 1. gün fibrinojen düzeyleri ($r: 0.281$, $p: 0.048$), 1. gün lökosit miktarı ($r: 0.341$, $p: 0.015$) pozitif anlamlı korelasyon gösterdi.

1. gün NIHSS skorları ile; enflamasyon markerları arasında anlamlı korelasyon bulunmazken, 7. gün NIHSS skorları ile 1. gün ölçülen CRP düzeyleri ($r: 0.331$, $p: 0.022$) anlamlı pozitif korelasyon gösterdi.

İmmunopatogenezin bir göstergesi olan, akut faz proteinlerinin; hem strok risk faktörü olarak ateroskleroza tetikleyen HT, DM gibi hastalıklarla birlikteliği hem de strok hastalarında klinik skorlar ile anlamlı korelasyonu göstermesi umut vericidir.

Strok hastalarında immunopatogenez varlığının tespiti; prognostik gösterge olarak akut faz proteinlerinin kullanımını sağlaması açısından olduğu kadar; geliştirebilecek koruyucu ve küratif tedavi yöntemlerine öncülük etmesi açısından önem kazanmaktadır.

SUMMARY

The studies about the pathogenesis of stroke have been intensified especially over "The Inflammation Theory" recently.

A significant proportion between acute phase proteins, atherosclerosis, HT, DM and stroke as an indicator for inflammation has been proven in the literature.

In this study, the relation between the acute phase reactants; C Reactive Protein, Fibrinogen, leukocyte count and the other risk factors for stroke and time dependent changes as a prognostic factor were investigated in order to find out the role of the acute inflammation as a risk and prognostic factor in the stroke patients.

Twenty-two female and twenty-eight male patients (total 50) who were diagnosed as acute stroke in the Ankara Numune Training and Research Hospital Department of Neurology between September 2003 and August 2004 were included in the study. The control group was consisted of 30 individuals.

The patients who were suitable to the diagnosis criteria for stroke with the clinical and imaging methods and who were in the first three days of the stroke diagnosis were accepted in the study. The patients with infection, the history of immunomodulator drug usage, trauma in the last 15 days, operation, who were catheterized, with any known hematological, neoplastic, renal or hepatic illness were excluded from the study.

The serum CRP, fibrinogen and leukocyte count values were measured in the first three days and seventh day of the stroke.

The patients' history of any risk factors, clinical parameters, consciousness level, degree of paresis, NIHSS, modified NIASS and Rankin disability scoring were evaluated. The lesion localization, the dimensions, the arterial area, edema, atrophy, mass effect, periventricular hypodensity, in the computerized tomography were recorded. The routine biochemical, haemostasis panel, the sedimentation values and complete blood count were measured and recorded in the first three days and seventh day of the stroke.

The ECG, ECHO and carotidovertebral Doppler USG of the patients were evaluated.

The treatment modalities of the patients were recorded as well with any change during the ischemia period.

The median age of the 50 stroke patients were 69.6 ± 11.85 and the median age of the control group was 59.5

The level of the CRP measured in the 1. day of the stoke patients (CRP mean= 9.156 ± 1.326) were higher when compared to the control group, but there were no significant statistical difference ($p=0.267$), the level of the CRP measured in the 7. day of the stoke patients (CRP mean= 18.632 ± 3.638) were statistically different from the control group (CRP mean= 9.156 ± 1.326) ($p=0.045$).

The fibrinogen level in the 1. day were not different from the control group ($p=0.09$), there was a significant decrease in the 7. day ($p=0.04$).

The leukocyte counts in the 1. day (10767.80 ± 4563.55) were found out to be significantly higher than the control group (6376.33 ± 156.05) ($p=0.000$) and the difference persevered in the 7. day ($p=0.000$).

When the effect of diabetes over the inflammation markers was examined, the CRP, fibrinogen and the leukocyte counts in the 1. and 7. days were significantly higher in the DM patients compared to the control group.

The smoking history was found out to have no effect on the inflammation markers.

In the matched samples; when the relation between CRP, fibrinogen and leukocyte counts in the 1. and 7. day were examined, the CRP, fibrinogen and leukocyte counts levels were appeared in the 7. day, especially significant in the CRP.

When the correlation between inflammation markers and clinical scoring were examined, the Rankin Scores in the 1. day were significant with 1. day CRP ($r: 0.323$, $p: 0.025$), and with 1.day leukocyte counts levels ($r: 0.359$, $p: 0.010$).

The Rankin Scoring and the CRP levels ($r: 0.331$, $p: 0.026$) in the 1.day, the CRP levels ($r: 0.331$, $p: 0.025$), in the 7.day, the fibrinogen levels ($r: 0.281$, $p: 0.048$), in the 1.day, leukocyte counts levels ($r: 0.341$, $p: 0.015$) in the 1.day were revealed positive and significant correlation.

There were no significant correlation between NIHSS scoring in the 1.day and the inflammation markers. There were significant correlation between NIHSS scoring in the 7.day and the CRP levels (r. 0.331, p: 0.022) in the 1.day

The significant correlation between acute phase proteins which are the indicators of immunopathogenesis and clinical scoring of the stroke patients and the coalescence of these acute phase proteins with the risk factors of stroke which is atherosclerosis provoked by HT and DM like diseases is giving hope.

The determination of the presence of the immunopathogenesis in the stroke patients is being more important not only because of the usage of the acute phase proteins as a prognostic indicator, but also because of the pioneering to the advances in the prophylactic and curative treatment modalities.

KAYNAKLAR

1. Adams R.D., Sidman R.L., 1968. Introduction to Neuropathology. McGraw-Hill, New York, pp.172-175.
2. Akoğlu T., İmmünitenin Hücresel ve Moleküler Temeli, Temel İç Hastalıkları; Ed:İliçin G., Güneş Kitabevi 1996; 1819-1835
3. Akopov S.E., Simonian N.A., Grigorian G.S. 1996. Dynamics of polymorphonuclear leukocyte accumulation in acute cerebral infarction and their correlation with brain tissue damage. *Stroke* 27,1739-1743.
4. Arvin B, Neville LF, Barone FC, Feuerstein GZ. The role of inflammation and cytokines in brain injury. *Neurosci Biobehav Rev.* 1996;20: 445-452.
5. Bakar M. Aterosklerozun İmmunopatogenezi. Ateroskleroz ve Serebrovasküler Hastalıklar. Ed: Kumral E., İnce B. Argos İletişim Hizmetleri. 84-94
6. Banerjee AK, Pearson J, Gilliland EL, Goss D, Lewis JD, Stirling Y, Meade TW. A six year prospective study of fibrinogen and other risk factors associated with mortality in stable claudicants. *Thromb Haemost.* 1992;68:261-263
7. Bautista LE, Atwood JE, O'Malley PG, Taylor AJ. Association between C-reactive protein and hypertension in healthy middle-aged men and women. *Coron Artery Dis.* 2004 Sep;15(6):331-336.
8. Bautista LE, Vera LM, Arenas IA, Gamarra G. Independent association between inflammatory markers (C-reactive protein, interleukin-6, and TNF-alpha) and essential hypertension. *J Hum Hypertens.* 2004 Sep 9 [Epub ahead of print]
9. Beamer NB, Coull BM, Clark WM, Briley DP, Wynn M, Sexton G. Persistent inflammatory response in stroke survivors. *Neurology.* 1998; 50:1722-1728.
10. Beamer NB, Coull BM, Clark WM, Hazel JS, Silberger JR. Interleukin-6 and interleukin-1 receptor antagonist in acute stroke. *Ann Neural.* 1995; 37:800-805.

11. Beamer NB, Coull BM, Sexton G, de Garmo P, Knox R, Seaman G: Fibrinogen and the albumin globulin ratio in recurrent stroke. *Stroke* 1993; 24: 1133 – 1139
12. Benderly M, Reicher-Reiss H, Behar S, Brunner D, Goldbourt U. Fibrinogen is a predictor of mortality in coronary heart disease patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1996;16:351-356.
13. Berk BC, Weintraub WS., Alexander RW. Elevation of C-reactive Protein in 'active' coronary artery disease. *Am J. Cardiol.* 1990;65:168-172.
14. Bova IY, Bornstein NM, Korczyn AD. Acute infection as a risk factor for ischemic stroke. *Stroke.* 1996;27:2204-2206.
15. Buerke M, Murohara T, Lefer AM. Cardioprotective effects of a C 1 esterase inhibitor in myocardial ischemia and reperfusion. *Circulation.* 1995;91:393-402.
16. Burr M, Holliday R, Fehily A, Whitehead P. Haematological prognostic indices after myocardial infarction: evidence from the Diet and Reinfarction Trial (DART). *Ear Heart J.* 1992;13:166-170.
17. Canova C.R., Courtin C., Reinhart W.H. C-reactive protein (CRP) in cerebro-vascular events. *Atherosclerosis* 1999;147:49-53.
18. Castell JV, Andus T, Kunz D, Heinrich PC. Interleukin-6: the major regulator of acute-phase protein synthesis in man and rat. *Ann N Y Acad Sci.* 1989;557:87-101.
19. Cermak J, Key NS, Bach RR, Balla J, Jacob HS, Verceilotti GM. C-reactive protein induces human peripheral blood monocytes to synthesize tissue factor. *Blood.* 1993;82:513-520.
20. Choi H, Cho DH, Shin HH, Park JB. Association of high sensitivity C-reactive protein with coronary heart disease prediction, but not with carotid atherosclerosis, in patients with hypertension. *Circ J.* 2004 Apr;68(4):297-303.
21. Collins R, Peto R, MacMahon S. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. 2. Short-term reductions in blood pressure:

overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet*, 1990; 335:827-838.

22. Coull BM, Beamer N, de Garmo P, Sexton G, Nordt F, Knox R, et al: Chronic blood hyperviscosity in subjects with acute stroke, transient ischemic attack, and risk factors for stroke. *Stroke* 1991; 22: 162 - 168.
23. Çevikbaş U. Akut ve kronik enflamasyon. *Temel Patoloji*. Ed: Robbins K.C., Nobel&Yücel Yayınevi 1992;25-46
24. Çoban O., *Serebrovasküler hastalıklar, İÜ Tıp Fakültesi Temel ve Klinik Bilimler Ders Kitapları*; Ed: Öge A.E Nobel Tıp Kitapevleri 2004 193-279)
25. DeBeer BC. Hind CR. Fox KM. Allan RM. Maseri A. Pepys MB. Measurement of serum C-reactive protein concentrations in myocardial ischemia and infarction. *Br Heart J*. 1982;47:239-243.
26. Del Zoppo GJ. Schmid-Schönbein GW, Mori E, Copeland BR, Chang C-M. Polymorphonuclear leukocytes occlude capillaries following middle cerebral artery occlusion and reperfusion in baboons. *Stroke*. 1991;22:1276-1283.
27. Di Napoli M, Di Gianfilippo G, Sollecito A, Bocola V. C-reactive protein and outcome after first-ever ischemic stroke. *Stroke*. 2000;31:238-239. Letter.
28. Di Napoli M, Papa F, Bocola V. C-reactive protein in ischemic stroke. An independent prognostic factor. *Stroke*. 2001;32:917-924
29. Di Napoli M, Papa F, Bocola V. Prognostic influence of increased C-reactive protein and fibrinogen levels in ischemic stroke *Stroke*, 2001; 32:133-138.
30. Di Napoli M, Papa F, for the Villa Pini Stroke Data Bank Investigators. Inflammation, hemostatic markers and antithrombotic agents in relation to long-term risk of new cardiovascular events in first-ever ischemic stroke patients. *Stroke*. 2002;33:1763-1771.
31. Dinerman JL. Mehta JL. Saldeen TG, Emerson S, Wallin R, Davda R, Davidson A. Increased neutrophil elastase release in unstable

- angina pectoris and acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 1990;15: 1559-1563
32. Dirnagl U, Iadecola C, Moskowitz MA. Pathobiology of ischaemic stroke: an integrated view. *Trends Neurosci.* 1999;22:391-397.
 33. Dustin ML, Rothlein R, Bahn AK, Dinarello CA, Springer TA. Induction of IL-1 and interferon-gamma: Tissue distribution, biochemistry, and function of a natural adherence molecule (ICAM-1) *J Immunol.* 1986;137:245-257.
 34. Engler RE, Schmid-Schonbein GW, Pavulec RS. Leukocyte capillary plugging in myocardial ischemia and reperfusion in the dog. *Am J Pathol* 111:1987.
 35. Entman ML, Michael L, Rossen RD, Dreyer WJ, Anderson DC, Taylor AA, Smith CW. Inflammation in the course of early myocardial ischemia. *FASEB J.* 1991;5:2529-2537.
 36. Ernst E, Reach KL. Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: a meta-analysis and review of literature. *Ann Intern Med.* 1993;118:956-963.
 37. Ernst E, Hammerschmidt DE, Bagge U, Matrai A, Dormandy JA. Leukocytes and the risk of ischemic disease. *JAMA.* 1987;57:2318-2324
 38. Ernst E, Koenig W. Fibrinogen and cardiovascular risk. *Vasc. Med.* 1997;1: 115-125.
 39. Erren M, Reinecke H, Junker R, Fobker M, Schulte H, Schureck JO, Kropf J, Kerber S, Breithardt G. 1999 Systemic inflammatory parameters in patient with atherosclerosis of the coronary and peripheral arteries. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 19;2355-2363.
 40. Fassbender K, Rossol S, Kammer T, Daffertshofer M, Wirth S, Dollman M, Hennerici M. Proinflammatory cytokines in serum of patients with acute cerebral ischemia: kinetics of secretion and relation to the extent of brain damage and outcome of disease. *J Neural Sci.* 1994;122:135-139.

41. Feinberg WM, Erikson LP, Bruck D, Kittelson J. Hemostatic markers in acute ischemic stroke: association with stroke type, severity, and outcome. *Stroke*. 1996;27:1296-1300.
42. Gilroy J. Serebrovasküler Hastalıklar. Temel Nöroloji. Çev. Ed: Karabudak R. Güneş Kitabevi 2002; 225-279)
43. Grau A.J., Buggle F. Heindl S. Steichen-Wiehn C. Banerjee T. Maiwald M. Suhr H. Fiehn W. Becher H. Hacke W 1995. Recent infection as a risk factor for cerebrovascular ischemia. *Stroke* 26; 373-379.
44. Grau AJ, Boggle F, Becher H, Werle E, Hacke W: The association of leukocyte count, fibrinogen, and C-reactive protein with vascular risk factors and ischemic vascular diseases. *Thromb Res* 1996; 82: 245-255.
45. Grau AJ: Infection, inflammation, and cerebrovascular ischemia. *Neurology* 1997; 49 (Supp14): 47-51.
46. Greenberg. C.S.. Hammerschmidt. D.E.. Craddock. P.R. and Jacob. H.S. Atheroma cholesterol activates complement and aggregates granulocytes: possible role in ischemic manifestations of atherosclerosis. *Trans. Assoc. Am. Physicians*. 92 (1979) 130.
47. Grottemeyer KH. Abnormal hemorheological parameters in vertebrobasilar-insufficiency. *Acta Neurol Scand* 1990;81 :529-532.
48. Gussekloo J. Schaap MCL. Frölich M. Blauw GJ. Westerdorp RGJ. C-reactive protein is a strong but nonspecific risk factor of fatal stroke in elderly persons. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20:1047-1051.
49. Güldal M., Kardiak Aritmiler, Temel İç Hastalıkları . Ed: İliçin G. Güneş Kitabevi 1996; 190-218
50. Hansson GK. Regulation of immune mechanisms in atherosclerosis. *Annals of the New York Academia of Sciences*. 2001;947(1):157-168.

51. Hansson G.K, Lagerstedt E, Bengtsson A, and Heideman M. IgG binding to cytoskeletal intermediate filaments activates the complement cascade. *Exp. Cell. Res.* 170 (1987) 338.
52. Hashimoto H, Kitagawa K, Hougaku H, Etani H, Hori M. Relationship between C-reactive protein and progression of early carotid atherosclerosis in hypertensive subjects. *Stroke*. 2004 Jul;35(7):1625-30. Epub 2004 May 20.
53. Haverkate F, Thompson SG, Pyke SDM, Gallimore JR, Pepys MB, for the European Concerted Action on Thrombosis, and Disabilities Angina Pectoris Study Group. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. *Lancet*. 1997;349:462-466.
54. Heinrich J, Balleisen L, Schulte H, Assman G, van de Loo J. Fibrinogen and factor VII in the prediction of coronary risk. *Arterioscler Thromb*. 1994;14:54-59.
55. Heinrich J, Schulte H, Schönfeld R, Köhler E, Assmann G. Association of variables of coagulation, fibrinolysis and acute-phase with atherosclerosis in coronary and peripheral arteries and those arteries supplying the brain. *Thromb Haemost* 1995;73:374-378.
56. Hill JH, Ward PA. The phlogistic role of C3 leukotactic fragments in myocardial infarcts of rats. *J Exp Med*. 1971;133:885-900.
57. Hugo F, Hamdoch T, Mathey D, Schafer H, Bhakdi S. Quantitative measurement of SC5b-9 and C5b-9(m) in infarcted areas of human myocardium. *Clin Exp. Immunol*. 1990;81:132-136.
58. Iyigün I, Albayrak A, Yilikoglu Y, Parlak Ö, Deger O, Aydın İH: The effect of smoking on the serum lipoproteins in patients with cerebral thrombosis. *Atatürk University, Medical Faculty, Medical Bulletin* 1986; 18: 505 - 508.
59. Juhan-Vague I, Pyke SDM, Alessi MC, Jespersen J, Haverkate F, Thompson SG. Fibrinolytic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. *Circulation*. 1996;94: 2057-2063

60. Kannel W, Wolf P, Castelli W, D'Agostino R. Fibrinogen and risk of cardiovascular disease. *JAMA*. 1987;258:1183-1186.
61. Kaplan MH, Volanakis JE. Interaction of C-reactive protein complexes with the complement system, I: consumption of human complement associated with the reaction of C-reactive protein with pneumococcal C-polysaccharide and with choline phosphatides, lecithin and sphingomyelin. *J Immunol*. 1974;1112:2135-2145.
62. Kilgore KS, Friedrichs GS, Homeister JW, Lucchesi BR. The complement system in myocardial ischemia/reperfusion injury. *Cardiovasc Res*. 1994;28:437-444.
63. Kilpatrick JM, Volanakis JE. Molecular genetics, structure and function of C-reactive protein. *Immunol Res*. 1991;10:43-53.
64. Kim JS. Cytokines and adhesion molecules in stroke and related diseases. *J Neurol Sci*. 1996;137:69-78.
65. Koenig W, Sund M, Frohlich M, Fischer HG, Lowel H, Doring A, Hutchinson WL, Pepys MB. C-reactive protein, a sensitive marker for inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. *Circulation*. 1999;99:237-242.
66. Kostis J, Baughman J, Kuo P. Association of recurrent myocardial infarction with hemostatic factors. *Chest*. 1982;81:571-575.
67. Kranzhöfer R, Schmidt J, Pfeiffer CAH, Hagl S, Libby P, Kübler W. Angiotensin induces inflammatory activation of human vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19:1623-1629.
68. Kuller LH, Tracy RP, Shaten J, Meilahn EN, for the MRFIT Research Group. Relation of C-reactive protein and coronary heart disease in the MRFIT nested case-control study. Multiple Risk Factor intervention Trial. *Am J Epidemiol*. 1996;144:537-547.
69. Kumral E. İlerleyen İnme. Santral Sinir Sisteminin Damarsal Hastalıkları; Ed: Kumral E., Kumral K., 1993, 117-133

70. Kumral E. İnme Epidemiyolojisi. Santral Sinir Sisteminin Damarsal Hastalıkları; Ed: Kumral E., Kumral K., 1993, 9-25
71. Kumral E. Serebral Dolaşımın Fizyolojisi ve Fizyopatolojisi. Santral Sinir Sisteminin Damarsal Hastalıkları; Ed: Kumral E., Kumral K., 1993, 25-47
72. Kumral E., Balkır K. İnme Epidemiyolojisi. Serebrovasküler Hastalıklar. Ed: Balkan S. Güneş Kitabevi 2002; 38-49
73. Kushner I, Broder ML, Karp D. Serum C-reactive protein kinetics after acute myocardial infarction. *J. Clin Invest.* 1978;61:235-242.
74. Kushner I, Kaplan MH. Studies of acute-phase protein, I: an immunohistochemical method for the localization of Cx-reactive protein in rabbits: association with necrosis in local inflammatory lesions. *J Exp Med.* 1961;114:961-973.
75. Kushner I: The phenomenon of the acute phase response. *Ann NY Acad Sci* 1982; 389: 39 - 48.
76. Lagrand WK, Visser CA, Hermens WT, Viessen HWM, Verheugt FWA, Wolbink G-J, Hack CE. C-reactive protein as a cardiovascular risk factor: more than an epiphenomenon? *Circulation.* 1999;100: 96-102.
77. Langlois PF, Gawryl MS. Detection of terminal complement complex in patient plasma following acute myocardial infarction. *Atherosclerosis.* 1988;70:95-105.
78. Larch G, D'Angelo A, Boccardi E, Candelise L, Mannucci PM, Nobile Orazio E, Morabito A. Hyper-coagulability in acute stroke: prognostic significance, *Neurology.* 1987;37:1167-1671.
79. Levenson J, Giral P, Razavian M, Gariépy J, Simon A. Fibrinogen and silent atherosclerosis in subjects with cardiovascular risk factors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1995;15:1263-1268.
80. Liu Y, Liu T, McCarron RM, Spatz M, Feuerstein G, Hallenbeck JM, Siren A-L. Evidence for activation of endothelium and monocytes in hypertensive rats. *Am J Physiol.* 1996;270 (pt 2):2125-2131.

81. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, Grillo RL, Rebuffi AG, Pepys MB, Maseri A. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid a protein in severe unstable angina. *N Engl J Med*. 1994;331: 417-424.
82. MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. (1. Effects of prolonged differences in blood pressure: evidence from nine prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet*. 1990;335: 765-774.
83. Martin IF, Bath PM, Murr ML. Influence of platelet size on outcome after myocardial infarction. *Lancet*. 1992;338:1409-1411
84. Mattila KJ, Valtonen VV, Nieminen MS, Asikainen S. Role of infection as a risk factor for atherosclerosis, myocardial infarction, and stroke. *Clin Infect Dis*, 1998;26:719-734.
85. Mattila KJ. Viral and bacterial infections in patients with acute myocardial infarction. *J Intern Med*. 1989;225:293-296.
86. McCarron RM, Wang L, Siren A-L, Spatz M, Hallenbeck JM. Monocyte adhesion to cerebrovascular endothelial cells derived from hypertensive and normotensive rats. *Am J Physiol*. 1994;267(pt 2):2491-2497.
87. Meade T, Chakrabarti R, Haines A, North W, Stirling Y, Thomson S. Haemostatic function and cardiovascular death: early results of a prospective study. *Lancet*. 1980;1:1050-1053
88. Moroko PR, Carpenter CB, Chiariello M, Fishbein MC, Radvany P, Jostman JD, Hale SL. Reduction by cobra venom factor of myocardial necrosis after coronary artery occlusion. *J Clin Invest*. 1978;61:661-670.
89. Muir KW, Weir CJ, Alwan W, Squire IB, Lees KR. C-reactive protein and outcome after ischemic stroke. *Stroke*. 1999;30:981-985.
90. Oğul E. İskemik Beyin Damar Hastalıkları. *Klinik Nöroloji*. Nobel ve Güneş Kitabevi, 2002; 16-29

91. Olsen TS, Larsembe Hemming M. et al. Blood flow and vascular reactivity in colleterary perfized brain tissue. *Strok* 1983,14-333.
92. Ozturk Ş, Duman T, Gurcay S, The relationship between early fatality and stress hyperglisemia in acut strok. In *Hemostasis and Stoke*. Edited by Kesler CM, Rosenport A. Florida CRC Press, 1994,99-102.
93. Pietila K, Harmonien A, Hermens WT, Simoons ML, van de Werf F, Verstraete M. Serum C-reactive protein and infarct size in myocardial infarct patients with a closed versus an open infarct-related coronary artery after thrombolytic therapy. *Eur Heart J*. 1993;14:915-919.
94. Pincard RN, Olson MS, Giclas PC, Terry R, Boyer JT, O'Rouke RA. Cosumption of classical complement components by heart subcelluar membranes in vitro and in patients after acute myocardial infarction. *J Clin Invest*. 1975;56:740-750.
95. Pincard RN, Olson MS, Kelley RE, de Heer DH, Palmer JD, O'Rourke RA, Goldfein S. Antibody-independent activation of human C1 after interaction with heart subcelluar membranes. *J Immunol*. 1973;110:1376-1382.
96. Plum F, What causes infarcton in ischemic brain. The Robert Wartenberg Lecture. *Neurology* 1983, 33-220
97. Resch KL, Ernst E, Matrai A, Paulsen HF. Fibrinogen and viscosity as risk factors for subsequent cardiovascular events in stroke survivors. *Ann Jntem Med*. 1992;117:371-375.
98. Ridker PM, Buring JE, Shih H, Matias M, Hennekens CH. Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. *Circulation*. 1998;98:731-733.
99. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl. J. Med*. 1997;336:973-979
100. Ridker PM, Hennekens CH, Bering JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med*. 2000;342:836-843.

101. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks FM, Moyer LA, Goldman S, Flaker GC, Braunwald E, for the Cholesterol, and Recurrent Events (CARE) Investigators. Inflammation, Pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *Circulation*, 1998;98:839-844.
102. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N. Engl J Med*. 2000;342:836-843
103. Ridker PM, Rifai N, Lowenthal PS. Rapid reduction in C-reactive protein with cerivastatin among 785 patients with primary hypercholesterolemia. *Circulation* 2001;103: 1191-1193.
104. Ross R. 1999. Atherosclerosis-an inflammatory disease. *N. Engl. J. Med*. 340; 115-126.
105. Rost N. S., Wolf P. A., Kase C. S., Hayes M. K., Silbershatz H., Massaro J. M., D'Agostino R. B., Franzblau C., Wilson P. W.F., Plasma Concentration of C-Reactive Protein and Risk of Ischemic Stroke and Transient Ischemic Attack The Framingham Study July 17, *Stroke*. 2001;2575-2579.)
106. Schieffer B, Schieffer E, Hilfiker-Kleiner D, Hilfiker A, Kovanen PT, Kaartinen M, Nussberger J, Hartinger W, Drexler H. Expression of angiotensin II and interleukin 6 in human coronary atherosclerotic plaques: potential implications for inflammation and plaque instability. *Circulation*. 2000;101:1372-1378.
107. Stone M, Thorp J. Plasma fibrinogen: a major coronary risk factor. *J R Coll Gen Pract*. 1985;35:565-569.
108. Stuveling EM, Bakker SJ, Hillege HL, Burgerhof JG, de Jong PE, Gans RO, de Zeeuw D; PREVEND Study Group. C-reactive protein modifies the relationship between blood pressure and microalbuminuria. *Hypertension*. 2004 Apr;43(4):791-6. Epub 2004 Feb 16.
109. Syrj nen J., Teppo A.M., Valtonen V.V., Maury C.P.J., 1989. Acute phase response in cerebral infarction. *J. Clin. Pathol*. 42;63-68.

110. Thompson SG, Kienast J, Pyke SDM, Haverkate F, van de Loo JCW, for the European Concerted Action on Thrombosis, and Disabilities Angina Pectoris Study Group. Hemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. *N Engl J Med.* 1995;332:635-641
111. Tracy R, Bovil E, Yanez D, Psaty B, Fried L, Heiss G, Lee M, Pollak J, Savage P. Fibrinogen and factor VIII, but not factor VII, are associated with measures of subclinical cardiovascular disease in the elderly. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1995;15:1269-1279.
112. Tracy RP, Lemaitre RN, Psaty BM, Ives DG, Evans RW, Cushman M, Meilahn EN, Kuller LH. Relationship of C-reactive protein to risk of cardiovascular disease in the elderly. Results from the Cardiovascular Health Study and the Rural Health Promotion Project. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997;17:1121-1127.
113. Utku U., Çelik Y. Strokta Etiyoloji, Sınıflandırma ve Risk Faktörleri. *Serebrovasküler Hastalıklar.* Ed: Balkan S. Güneş Kitabevi 2002; 49-62
114. Victor M. Cerebrovascular Diseases: In Principles of neurology, edited by Adams DA, Victor M, USA International Edition. 5th Ed. Chap.34, 1993, 669-676.
115. Volanakis JE. Complement activation by C-reactive protein complexes. *Ann. N Y Acad Sci.* 1982;389:325-249.
116. Wang P, Kao C, Mui M, Wang S. Leukocyte infiltration in acute hemispheric ischemic stroke. *Stroke,* 1993;24:236-240.
117. Weisman HF, Bartow T, Leppo MK, Marsh HC, Carson GR, Concino MF, Boyle MP, Roux KH, Weisfeldt ML, Fearon DT. Soluble human complement receptor type 1: in vivo inhibitor of complement suppressing post-ischemic myocardial inflammation and necrosis. *Science.* 1990;249:146-151.
118. Welin L, Svardsudd K, Wilhelmsen L, Larsson B, Tibblin G: Analysis of risk factors for stroke in a cohort of men born in 1913. *N Engl J Med* 1987; 317:521-526.

119. Wilhelmsen L, Svardsudd K, Korsan-Bengtson K, Larsson B, Welin L, Tibbittin G: Fibrinogen as a risk factor for stroke and myocardial infarction. *N Engl J Med* 1984; 311: 501 - 505.
120. Yalrkaya K. Serebrovasküler Hastalıklar. Nöroloji Ders Kitabı. Palme Yayıncılık. 1994; 179-216
121. Yamauchi-Takihara K, Ihara Y, Ogata A, Yoshizaki K, Azuma J, Kishimoto T. Hypoxic stress induces cardiac myocyte-derived interleukin-6. *Circulation*. 1995;91:1520-1524.
122. Yamell I, Baker I, Sweetnam P, Dainton D, O'Brian J, Whitehead P, Elwood P. Fibrinogen, viscosity, and white blood cell count are major risk factors for ischemic heart disease. *Circulation*. 1991;83:836-844
123. Yu HI, Sheu WH, Song YM, Liu HC, Lee WJ, Chen YT. C-reactive protein and risk factors for peripheral vascular disease in subjects with Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med*. 2004 Apr;21(4):336-41.
124. Zenbilci N. Serebrovasküler Hastalıklar. Sinir Sistemi Hastalıkları. İÜ Basımevi. 1994;325-359
125. Zivin JA, Stashak J. The effect of ischemia on biogenic amino concentration in the santral nervous system *Strok* 1983, 14-556.

KISALTMALAR

AA: Araşidonik Asit

AF: Atrial Fibrilasyon

ATP: Adenozin Trifosfat

BT: Bilgisayarlı Tomografi

CADASİL: Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with
Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy

CRP: C Reaktif Protein

DM: Diabetes Mellitus

HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein

HT: Hipertansiyon

İCH: İntraserebral Hematom

İL: İnterlökin

LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein

MI: Myokard İnfarktüsü

MR: Magnetik rezonans

PAF: Platelet aktive edici faktör

SAK: Subaraknoid kanama

SSS: Santral sinir sistemi

TİA: Transient iskemik atak

TNF: Tümör nekrozis faktör

tPA: Doku plazminojen aktivatörü

ÖZGEÇMİŞ

- Adı Soyadı** : Aybala Neslihan Alagöz
- Doğum Tarihi ve yeri** : 16.07.1974 – Tekirdağ
- Medeni Durumu** : Evli
- Meslek** : Doktor
- Eğitim** : 1985 Çorum Bahçelievler İlkokulu
1988 Mardin Midyat Lisesi
1991 Ankara Anıttepe Lisesi
1998 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
- Aktivite ve Üyelikler** : Türk Nöroloji Derneği
- Yabancı Dil** : İngilizce

