

T.C
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**AKUT İSKEMİK STROKLU HASTALARDA SERUM S-100B,
SÜPEROKSİD DİSMUTAZ (Cu/Zn SOD) , İNTERLÖKİN-8
SEVİYELERİNİN İNFARKT VOLÜMÜ VE PROGNOZLA İLİŞKİSİ**

DR. ÖMER LÜTFİ GÜNDOĞDU

**TEZ YÖNETİCİSİ
PROF. DR. İBRAHİM İYİGÜN**

**Uzmanlık Tezi
ERZURUM - 2010**

İÇİNDEKİLER

Sayfa no:

| | |
|------------------------|-----|
| ONAY | I |
| TEŞEKKÜR | II |
| ÖZET | III |
| SUMMARY | IV |
| KISALTMA VE SİMGELER | V |
| 1.GİRİŞ | 1 |
| 2.GENEL BİLGİLER | 4 |
| 2.1.STROK | 4 |
| 2.2.SİTOKİNLER | 22 |
| 2.3.S-100 PROTEİN | 25 |
| 2.4.SERBEST RADİKALLER | 27 |
| 3.GEREÇ VE YÖNTEM | 29 |
| 4.BULGULAR | 33 |
| 5.TARTIŞMA | 47 |
| 6.SONUÇ | 57 |
| 7.KAYNAKLAR | 58 |

ONAY

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı'nın 25.09.2008 tarih ve 217 sayılı yazısı ile "Akut İskemik Strok'ta Serum S-100B, Süperoksid Dismutaz (Cu/Zn SOD), İnterlökin-8 Seviyelerinin İnfarkt Volümü ve Prognozla İlişkisi" adlı tez konusunun araştırma görevlisi Dr.Ömer Lütfi GÜNDOĞDU tarafından çalışılması uygun görülmüş, seçilen konu incelenmek üzere Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 10.10.2008 tarih ve 5 no'lu toplantısında 24 karar no'su ile ve Dâhili Tıp Bilimleri Bölüm Başkanlığı'nın 26.11.2008 tarih ve 3 no'lu oturumunda 21 karar no'su ile onaylanmış ve tez olarak çalışılması uygun görülmüştür.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca engin bilgi ve deneyimlerinden yararlanma olanağına sahip olduğum, hoşgörü ve yardımlarını esirgemeyen tez hocam sayın Prof. Dr. İbrahim İYİGÜN'e, sayın Prof.Dr. Yalçın YILIKOĞLU'na saygı ve şükranlarımı sunarım.

Tez çalışmamda bana sağladığı imkânlar, sonsuz yardım ve destekten dolayı sayın Prof. Dr. Ahmet KIZILTUNÇ' a saygı ve şükranlarımı sunarım.

Elektrofizyoloji konusunda ufkumu açan, bu alanda bilgilerimi borçlu olduğum sayın Doç. Dr. Hızır ULVİ'ye, sayın Doç. Dr. Recep AYGÜL'e, sayın Doç. Dr. Hüseyin TAN'a, sayın Yrd. Doç. Dr. Asuman Orhan VAROĞLU'na, sayın Yrd. Doç. Dr. Dilcan KOTAN'a saygı ve şükranlarımı sunarım.

İstatistik çalışmalarımnda yardımlarını esirgemeyen canım arkadaşım Leyla GÖDEKMERDAN'a, ablam Engin GÜNDOĞDU'ya teşekkürlerimi sunarım.

İhtisasım süresince aynı çalışma ortamını paylaştığım gülümseyerek hatırlayacağım asistan arkadaşlarıma, özveriyle çalışan hemşire ve tüm personele teşekkürlerimi sunarım.

Eğitim hayatım boyunca desteklerini esirgemeyen, bir sonraki adım için cesaretlendiren aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Strok, beynin bir bölgesinin, iskemi veya kanama sonucu kalıcı veya geçici olarak etkilenmesi ve/veya beyni ilgilendiren bir ya da daha fazla kan damarlarının primer patolojisi olarak tanımlanır. Tüm inmeler içinde; iskemik inme %70-80, intraserebral kanama %7-15 ve subaraknoid kanama ise %2-8 oranında görülür.

Bu çalışmada akut iskemik strok geçiren 21 erkek, 17 kadın toplam 38 hasta ve 20 sağlıklı kontrol grubu alındı. Akut iskemik strok tanısı anamnez, klinik değerlendirme, laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri ile konuldu. Hasta grubundan 1., 3., 7. ve 14. günlerde kontrol grubundan herhangi bir zamanda venöz kan numuneleri alınarak ELİSA yöntemi ile serum S-100B, CuZn-SOD ve IL-8 düzeyleri ölçüldü. İnfarkt volümü 72. saatte BBT ile hesaplandı. Klinik değerlendirme NIHSS ile 1. ve 14. günlerde yapıldı.

Hasta ve kontrol grubu yaş ve cinsiyet yönünden uyumluydu ($p>0,05$). Hasta grubunun serum S-100B düzeyleri ölçüm yapılan tüm günlerde kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulundu ($p<0,001$). Hasta grubunun serum IL-8 düzeyleri kontrol grubuna göre 1. günde anlamlı yüksek, 14. günde ise anlamlı düşük bulundu ($p<0,01$). Hasta grubunun serum CuZn-SOD düzeyleri kontrol grubuna göre 1., 3. ve 7. günlerde anlamlı yüksek bulundu ($p<0,05$). Hasta grubunun serum S100B, IL-8 ve CuZn-SOD düzeyleri ile infarkt volümleri ve NIHSS skorları arasında korelasyon tespit edilmedi ($p>0,05$). Hasta grubunun infarkt volümleri ile NIHSS skorları arasında pozitif korelasyon tespit edildi ($p<0,05$).

Sonuç olarak; çelişkili bilgi ve verilerle gelişen strokun tanı ve takibinde marker olabilecek parametrelerin açıklığa kavuşturulabilmesi için moleküler seviyede biyokimyasal çalışmaların yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: İskemik strok, S-100B, İnterlökin-8, Süperoksid dismutaz

SUMMARY

Stroke is described as temporary or permanently exposure of a region of the brain as a result of ischemia or bleeding, or as a primary pathology of blood vessels pertaining to the brain. Of all the stroke patients, ischemic stroke is seen at the rate of 70-80 % and intra cerebral hemorrhage is at the rate of 2-8 %.

In this study, total 38 patients, 21 of them one male and 17 of them are female, and 20 health control group were included on the study. Acute ischemic stroke diagnosis anamnesis was detected by means of clinical evaluation and laboratory and imaging methods. Venous samples were taken from the patient group on the 1st, 3rd and 7th and 14th days, and the samples from control group at any time, venous blood samples were taken, serum S-100B and CuZn-SOD and IL8 levels were measured by method of ELISA. The volume of infarct was calculated at 72nd hour by means of BBT method. Clinical evaluation was carried out on the 1st and 14th days by means of NIHSS.

The groups of patient and control were in accordance with age and gender ($P > 0.05$). Serum S-100B levels of the patient group were higher than those of control groups on the days when they were measured ($p < 0.01$). The levels of IL8 of patient group were significantly higher than those of control group on the first day, on the 14 day significantly lower ($P < 0.01$). Serum CuZn-SOD levels of the patient were significantly higher than those of control group, on the first, the third and seventh days ($P < 0.05$). There was no correlation between infarct values along with serum S-100B, IL8 and CuZn-SOD levels of the patient groups and between NIHSS scores ($P > 0.05$). There was positive correlation between infarct volumes and NIHSS scores of the patient group ($P < 0.05$).

In conclusion; We think that biochemical studies at molecular level should be carried in order to clarify parameters which might be marker in the diagnosis or pursuit of the stroke developing with complicating knowledge and data.

Key words: Ischemic stroke, S-100B, Interleukin-8, Superoxide dismutase

KISALTMA VE SİMGELER

- AF: Atrial fibrilasyon
WHO: Dünya sağlık örgütü
NMDA: N-Metil D-Aspartat
ATP: Adenozintrifosfat
Mn: Mangan
BBT: Bilgisayarlı beyin tomografisi
DM: Diabetes mellitus
CuZn-SOD: Bakır-çinko Süperoksid dismutaz
GİA: Geçici iskemik atak
Ort: Ortalama
SS: Standart Sapma
NOS: Nitrik oksid sentetaz
GFAP: Glial asidik fibriller protein
HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein
HT: Hipertansiyon
KBB: Kan beyin bariyeri
kDA: Kilodalton
LDL: Düşük dansiteli lipoprotein
mg: miligram
ml: mililitre
mmHg: Milimetre civa
MRG: Magnetik rezonans görüntüleme
NO: Nitrik oksit
NVAf: Nonvalvüler atrial fibrilasyon
PMNL: Polimorf nüveli lökositler
SKA: Serebral kan akımı
USG: Ultrasonografi
NIHSS: National institute of health stroke scala

1. GİRİŞ

Beyin damar hastalıkları; beyinde bir bölgenin, geçici ya da kalıcı bir sürede gerçekleşen, beyni besleyen damarlardaki patolojik süreçler sonucunda oluşan hastalıklarını içerir. Dünya Sağlık Örgütüne (WHO) göre inme; “Vasküler nedenler dışında gösterilebilir başka bir nedeni olmayan fokal veya global serebral fonksiyon bozukluğuna ait bulguların ani gelişmesi ile 24 saatten uzun süren bir klinik sendromdur.” Özellikle akut dönemde yüksek mortalite ve ileri dönemlerde de morbiditeye yol açmaktadır (1).

İskemik inmede, serebral kan akımının azalmasına sekonder olarak biyokimyasal ve immünolojik birçok reaksiyon gerçekleşmektedir. İskemi sonrası çeşitli moleküller ve immün hücreler arasında komplike ilişkiler izlenmektedir. Akut iskemik inmenin fizyopatolojisinde iyon değişiklikleri, eksitotoksisite, serbest radikaller, nitrik oksit ve postiskemik inflamatuvar reaksiyonlar rol almaktadır. İskemik inme araştırmalarında son yıllarda moleküler, genetik ve klinik olarak önemli gelişmeler izlenmektedir. Bu gelişmeler en sık morbiditeye neden olan bu hastalık karşısında umut verici yeni tanı, tedavi ve profilaksi seçenekleri sunmaktadır (2,3).

İskemik stroktan sonra polimorfonükleer lökositler (PMNL) hızlı bir şekilde iskemik serebral doku etrafında akümüle olur ve iskemiden ortalama 1 hafta sonra monosit/makrofaj invazyonu pik yapar. Monositler stroktan sonraki hem subakut evre patofizyolojisinde hemde serebral iskeminin başlangıç patofizyolojisinde rol oynar. Dolaşımdaki monositler İnterlökin-8 (IL-8) için önemli bir kaynaktır ve IL-8, PMNL’ler için güçlü bir kemoatraktandır. PMNL’ler damarlarda tıkaç oluşturarak proteinaz ve serbest oksijen radikallerinin salınımına neden olur bu da damar hasarı oluşturabilir. IL-8; primer olarak mononükleer fagositlerden, endotelial hücrelerden, T hücrelerinden, eozinofillerden, nötrofillerden, fibroblastlardan, keratinositlerden, hepatositlerden ve kondrositlerden de köken alır. IL-8 yapımı; İnterlökin-1 (IL-1), Tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α), Lipopolisakkarid, viruslar gibi birçok etkenlerle stimüle edilebilir (4).

S-100 kalsiyum bağlayıcı bir proteindir. İntrasellüler ve ekstrasellüler düzenleyici görevleri vardır. Hücre içi S-100 proteinleri bulunduğu dokuya göre homolog dimerler ya da farklı altbirimler (alfa-beta) halinde bulunabilir. S-100

proteinleri farklı hedef proteinlerle etkileşimlere girerek, protein fosforilasyonu, immün cevap, büyüme, farklılaşma, hücre iskeleti hareketi, enzim aktivitesi, Ca^{2+} homeostazisi gibi çeşitli fonksiyonlarda önemli rol oynar. Hücre dışında yer alan S-100 proteinleri inflamatuvar hücrelerin aktivitesini uyararak nöronal farklılaşma, astrosit proliferasyonu, endotel ve epitelyal hücreler üzerine düzenleyici ve uyarıcı etkileri vardır (5,6).

Süperoksit dismutaz (SOD); süperoksidi, hidrojen peroksit ve moleküler oksijene dönüşümünü katalizleyen bir enzimdir. Böylece oksijenin potansiyel substratlarla reaksiyona girmesi ve OH^- (hidroksil radikali) gibi daha toksik ürünlerin oluşumu süperoksit dismutaz tarafından önlenir. Hücrede sitozolde lokalize olan bakır ve çinko içeren süperoksit dismutaz (CuZn-SOD), mitokondride lokalize olan manganez içeren süperoksit dismutaz (Mn-SOD) ve ekstraselüler olarak bulunan CuZn-SOD tipleri tespit edilmiştir. Serebral iskemi sonrasında reperfüzyon esnasında antioksidan koruyucu mekanizmanın yetersizliğinin nedeni; antioksidan tüketimi, detoksifikasyon sistemindeki inaktivasyon ve oksijen radikallerinin aşırı üretilmesidir (7).

Strok esnasında kan beyin bariyerinin bütünlüğü bozularak lökositlerin beyine geçmesine izin verilmekte ve postiskemik inflamatuvar reaksiyon başlamaktadır. Lökositlerin geçişiyle başlayan inflamasyon sırasında mikroglia, makrofaj ve astrositler aktive olmaktadır. Serebral iskemi sonucu gelişen inflamatuvar reaksiyonda sitokinler rol oynamaktadır. İskemide intraselüler kompartmanlardan endoplazmik retikulum ve mitokondri kaynaklı Ca^{2+} salınımı artar. Hücre içine Ca^{2+} girişinin N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörünün iyon kanalı ve voltaj-kapılı Ca^{2+} kanalları yoluyla olduğu düşünülmektedir. Ancak enerjinin az olduğu durumlarda, pompa ve sekestrasyon mekanizmaları çalışmaz ve hücre içinde biriken Ca^{2+} düzeyindeki artışlar lipazları, proteazları, endonükleazları aktif hale getirir ve serbest radikal oluşumunu artırarak nöronal ölümü tetikleyebilir. Serbest radikal oluşumu da kalsiyum atılımını engelleyerek kısır bir döngü oluşturur. Bu olaylar kan beyin bariyerini yıkararak beyin ödeme, iskemik bölgeye inflamatuvar hücrelerin girmesine ve kan akımının bozulmasına neden olurlar (7,8).

Bu çalışmada; iskemik strok sonrası 1., 3., 7. ve 14. günlerde hastaların serumunda S-100B, CuZn-SOD ve IL-8 seviyelerini tespit etmeyi, bulacağımız S-100B, CuZn-SOD ve IL-8 seviyelerinin; hastaların klinik durumları ve bilgisayarlı

beyin tomografisinde (BBT) ölçülecek olan infarktın volümü ile ilişkisini belirlemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.STROK

TANIM

Beyin damar hastalıkları; beyinde bir bölgenin, geçici ya da kalıcı bir sürede gerçekleşen, beyni besleyen damarlardaki patolojik süreçler sonucunda oluşan hastalıklarını içerir. Dünya Sağlık Örgütüne (WHO) göre inme; “Vasküler nedenler dışında gösterilebilir başka bir nedeni olmayan fokal veya global serebral fonksiyon bozukluğuna ait bulguların ani gelişmesi ile 24 saatten uzun süren bir klinik sendromdur.” Strok sözcüğü, inme, serebrovasküler aksedan, apopleksi serebral sözcükleriyle de eş anlamlı olarak kullanılmaktadır (1, 9).

SINIFLANDIRMA

Strok kaynaklandığı damara göre arteriyel veya venöz olabilir. Tüm strok hastalarının %80’i iskemik, %20’si hemorajik strok özelliğindedir. Hemorajik strok’ un %80’i intraparaknimal, %6-8’i subaraknoid ve %12-14’ü mikst (intraparaknimal ve subaraknoid) özelliktedir (10, 11, 12).

Strok, kaynaklandığı damara göre:

A. Arteriyel strok

I. İskemik strok

1. Geçici iskemik ataklar (GİA)

2. İnfarkt

II. Hemorajik strok

1.İntraparaknimal kanama

2.Subaraknoid kanama

B. Venöz strok

I. Yüzeysel kortikal ven trombozu

II. Sinüs trombozu

III. Derin ven trombozu

National İnstitute Neurological disorders And Stroke (NINDS) tarafından önerilen klinik sınıflama (kanayıcı serebrovasküler hastalıklar, vasküler demans ve hipertansif ensefalopati dışlanmıştır)

A- Asemptomatik serebrovasküler hastalıklar

B- Fokal beyin bozukluğu ile giden serebrovasküler hastalıklar

I. Geçici iskemik atak

II. İskemik inme

1- Aterotrombotik

2- Embolik

a-Kardiyoembolik

b-Arterden artere emboli

3- Laküner

EPİDEMİYOLOJİ

Strok; kalp hastalıkları ve kanserden sonra üçüncü sırada yer alan temel halk sağlığı problemidir. Strok hem sağlık bakımından hemde üretkenlikteki kayıplar bakımından yüksek maliyetlere neden olup, sıklıkla sakat bırakıcı hastalıklar grubudur (13).

İnme epidemiyolojisini araştırırken coğrafya, toplumların kendine ait özellikleri (yaş, cinsiyet, ırk gibi) önem kazanmaktadır. 55-64 yaş arası yıllık inme insidansı 1.7-3,6/1000 kişi, 65-74 yaş arası 4,9-8,9/1000 kişi, 75 yaştan sonra 13,5-17.9/1000 kişidir. Kadınlarda 55-64 yaş arası inme insidansı erkeklere göre 2-3 kat daha azdır. Yaş ilerledikçe bu oran azalmaktadır. İnmelerin yarısından fazlası 75 yaş üzerinde olmaktadır. 55 yaş üzeri popülasyonda inme insidansı 4,2-11,7/1000 kişi /yıl olarak değişmektedir (14)

İskemik strok, tüm etnik gruplarda yaygın bir şekilde görülmektedir. Ancak iskemik strokun Avrupa kökenlilere göre, Afrika kökenlilerde daha yüksek oranda görüldüğü saptanmıştır. Ülkemizde Ege strok veri tabanında, iskemik strok tüm strokların %77'sini oluşturmaktadır. Bunun da %37'sinin sebebi aterosklerozdur. İskemik stroklarda aterosklerozun rolü %27-43 arasındadır. Kardiyak kökenli strokların oranı ise %22-23 arasındadır. Türkiye' de nüfusa göre oranlandığında her yıl yeni 125000 strok olgusu görüldüğü tahmin edilmektedir. Mortalite oranı ise %24 olarak verilmektedir (14,15).

RİSK FAKTÖRLERİ

Bir hastalığın oluşmasında yatkınlık yaratan etkenler risk faktörü olarak tanımlanır. Risk faktörlerinin toplumdaki prevalanslarının bilinmesi, özellikle toplum sağlığı ve ülke ekonomisi açısından önemlidir. Geniş epidemiyolojik çalışmalar yapılarak toplumda sık görülen risk faktörlerinin belirlenmesi veya henüz bilinmeyen risk faktörlerinin ortaya konması, o toplumda alınacak koruyucu önlemler açısından son derece önemlidir (15,16).

Strok risk faktörleri; değiştirilebilen ve değiştirilemeyen olarak ikiye ayrılır (Tablo-1), (17,18).

1.Değiştirilemeyen risk faktörleri

Yaş: İleri yaş (65 yaş ve üzeri) inme için önemli bir risk faktörüdür. 55 yaşından sonraki her dekatta bu risk 2 kat artmaktadır. Yaş aynı zamanda strok prognozunu da etkilemektedir (19).

Cinsiyet: İnme erkeklerde kadınlardan daha fazla görülmekle birlikte, kadınlarda inme nedenli ölüm hızı daha yüksektir (20,21).

İrk: Siyahlarda; obezite, hipertansiyon ve diabetes mellitus (DM)'un daha fazla görülmesinden dolayı, beyazlardan %38 oranında daha fazla inme sıklığı olduğu görülmüştür. Ayrıca Çinlilerde ve Japonlarda strok insidansı beyazlara göre daha yüksektir (22).

Tablo-1: İnme Risk Faktörlerinin Sınıflandırılması

| I.Değiştirilemeyen Risk Faktörleri | II.Değiştirilebilen Risk Faktörleri |
|---|---|
| 1- Yaş 2-Cinsiyet 3- Irk 4- Ailesel/herediter özellikler | 1-Kesinleşmiş Faktörler a- Hipertansiyon b- Diabetes Mellitus c- Kalp Hastalıkları d- Hiperlipidemi e- Sigara f- Asemptomatik Karotis Stenozu g- Orak Hücreli Anemi 2- Kesinleşmemiş Faktörler a- Alkol kullanımı b- Obesite c- Beslenme Alışkanlıkları d- Fiziksel İnaktivite e-Hiperhomosisteinemi f- İlaç kullanımı ve bağımlılığı g- Hormon Tedavisi h- Hiperkoagulabilite i- Fibrinojen yüksekliği j- Enfeksiyon |

Ailesel/herediter özellikler: Anne ve babada, birinci derece akrabalarda strok öyküsünün bulunması, artmış inme riski ile paralellil gösterir. Strok riskinin monozigot ikizlerde dizogot ikizlere göre 5 kat daha fazla olduğu görülmüştür. Familial dislipoproteinemiler gibi ateroskerozu hızlandıran hastalıklar, Ehler-Danlos sendromu, Marfan sendromu, Rendu-Osler-Weber hastalığı, Sturge-Weber sendromu gibi nonaterosklerotik vaskülopatiler, Familial Atrial Miksoma, Herediter kardiyomiyopatiler, Herediter kardiyak ileti bozuklukları gibi kardiyak hastalıklar, protein C, protein S, antitrombin III eksikliği gibi herediter hematolojik hastalıklar, MELAS (mitokondriyal miyopati, ensefalopati, laktik asidoz, strok benzeri epizotlar),

fabry hastalığı, homosisteinüri gibi herediter hastalıklar genetik geçişli strok sebeplerindedir (22,23,24).

Yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düzeyini düşüren ABCA1 mutasyonları, Apoprotein A1 eksikliği, Lipoprotein lipaz/hepatik lipaz mutasyonları, düşük dansiteli lipoprotein (LDL) düzeylerini yükselten familyal hiperkolesterolemi, Apoprotein B mutasyonları, trigliseridi artıran familyal hipertrigliseridemi strok riskini artırır (24,25).

2-Değiştirilebilen Risk faktörleri:

Hipertansiyon: Hipertansiyon, yaştan sonra strok için en önemli bir risk faktörüdür. Artmış kan basıncı ateroskleroza hızlandırarak ve küçük damar hastalığına neden olarak strok riskini arttırmaktadır. Hipertansiyon varlığında iskemik inme sıklığı dört kat artar, inmelerin yaklaşık %60'ı hipertansiyona bağlanabilir. Diastolik kan basıncındaki 5-6 mmHg azalmanın strok riskini %42 azalttığı gösterilmiştir (26).

Diabetes Mellitus: Diabet ile ilgili yapılan çalışmalar iskemik strok riskini 2-6 kat artırdığını göstermiştir. Ayrıca diabet, inme sonrası morbidite ve mortaliteyi de arttırmaktadır. Diabetes mellitus büyük damar hastalığında iskemik strok için bir risk faktörüdür, ancak küçük damar hastalığı için kesinlik kazanmamıştır (27).

Kalp Hastalıkları: İskemik strokların %20'si kardiyak embolizme bağlıdır. Kardiyembolik inmelerin yaklaşık yarısı atrial fibrilasyon (AF)'lu hastalarda ortaya çıkmaktadır. AF inme riskini bağımsız olarak 3-5 kat artırır. Gençlerde en sık emboli nedeni olan kalp hastalıkları; AF ile birlikte veya yalnız olarak görülen mitral stenoz (MS), kapak replasmanı, infektif endokardit, patent foramen ovale, kardiyak tümörler, mitral valv prolapsusu (MVP), Libman-Sack endokarditi, dilate kardiomyopatilerdir. Orta yaş ve üzerinde en sık görülen kardiyemboli sebebi; myokard infarktüsü (MI)'dir. İnme en çok anterior miyokard infarktüsü sonrasında görülmektedir. İleri yaşta en önemli kardiyojenik emboli nedeni nonvalvüler atrial fibrilasyon (NVAf)'dir (10).

Hiperlipidemi: Kolesterol düzeyinin yüksekliği kardiyovasküler hastalık riskini arttırmaktadır. Japonya'da yapılan bir çalışmada yüksek kolesterol düzeyleri olan

hastalarda kortikal arter infarktlarının daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Hachinski ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada artmış trigliserit ve LDL kolesterol düzeylerinin iskemik strok için bağımsız bir risk faktörü olduğu saptanmıştır. Çok sayıda klinik çalışmada kolesterol düşürücü ilaçların strok sıklığında belirgin bir azalma sağladığı gösterilmiştir (28, 29).

Sigara: Prevalansı oldukça yüksek olması (ortalama %25) nedeniyle önemli bir risk faktörü olup, iskemik strok için relatif riski 1,8-6 olarak bulunmuştur. Bu risk sigara bırakıldıktan 5 yıl sonra içmeyenlerin düzeyine inmektedir. Sigara içmenin kan fibrinojen düzeyini yükselttiği, trombosit agregasyonu ve hematokriti arttırdığı, gösterilmiştir. Sigara içimi iskemik strok için bağımsız bir risk faktörü olup, karotid ateroskleroza oluşmasına yol açar (30).

Asemptomatik Karotis Stenoza: Beyin damar hastalığı öyküsü olmayan bir kişide fizik muayenede karotis üfürümü saptanması strok riskini artırmaktadır. 5 yıl izlenen karotis üfürümlü hastalar, üfürümü olmayan popülasyon ile karşılaştırıldığında iskemik strok riskinin yaklaşık 3 kat arttığı gözlenmiştir (31).

Orak Hücreli Anemi: Bu hastalarda 20 yaşına kadar strok prevalansı %11'dir. Kan transfüzyonlarıyla strok riskinin yılda %10'dan %1'e düştüğü yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (27).

Hiperhomosisteinemi: Çocukluk ve genç erişkinler için strok'a yol açabileceği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Serum folat düzeyinin düşüklüğü, özellikle siyah ırkta, tek başına bir risk faktörü olabildiği gibi, artmış homosistein düzeyi ile de ilişkili olabilir (32, 33).

Geçici İskemik Atak (GIA): Strok için önemli bir risk faktörüdür. Bogousslavsky ve arkadaşları yaptığı çalışmada stroklu olguların %25'inde GIA anamnezi olduğu tespit edilmiştir. GIA'dan sonraki ilk yılda bu risk en yüksektir. Amorozis fugaksta risk, hemisferik GIA'lardan daha düşüktür (34).

Alkol Kullanımı: Alkolün iskemik strok üzerindeki etkisi bifaziktir. Hafif ve orta derecede alkol kullanımı HDL-kolesterol düzeyini arttırmakta bu da strok riskini azaltmaktadır. Yüksek düzeyde alkol kullanımı, HT, hipertrigliseridemi,

kardiyomyopati veya aritmi, hiperkoagülopatiye sebep olmakta bunun sonucunda da strok insidansı artmaktadır (35,36).

Obesite: Risk faktörü olarak obezitenin spesifik bir etkisi bilinmemektedir. Obezite kalp hastalıkları için önemli bir risk faktörüdür ve bu yolla ikincil strok sebeplerinden sayılabilir. Orta yaşta vucut kitle indeksindeki artışın, iskemik inme için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (20, 35)

Beslenme Alışkanlıkları: Diyetin düzenlenmesiyle iskemik kalp hastalığı riski azaltılabilir. Omega-3 yağ asitlerinden zengin diyet, sebze-meyve ve tahıllar inme riskini azaltabilir (37).

Fiziksel İnaktivite: Fizik aktivitenin aterosklerotik hastalıklarda olumlu etkisi olduğu düşünülmektedir. Koruyucu fiziksel aktivitenin sıklığı ve süresi tam olarak belirlenmemiş olmakla birlikte her gün 30 dakikalık egzersiz önerilmektedir (20).

İlaç kullanımı ve bağımlılığı: Madde kullanımına bağlı her tipte strok görülebilmektedir. Amfetamin ve psikostimülan ilaçlar sıklıkla vaskülite yol açarak stroka neden olurlar. Kokain genelde hemorajiye bazen iskemik olaya neden olmakta, bunun sonucunda kognitif yıkım ve beyin atrofisine yol açmaktadır. Parenteral uyuşturucu kullanımı da emboli, karaciğer yetmezliği ve endokardite neden olmaktadır (35, 36).

Hormon tedavisi: Oral kontraseptiflerin, strok riski içerdikleri esradiol miktarı ile ilişkilidir Postmenapozal dönemde östrojen içeren hormon replasmanının inme riskini azalttığı söylenmektedir. Framingham çalışmasında hormon replasman tedavisi yapılan kadınlarda aterotrombotik strok riski %2,6 olarak bulunmuştur (20, 26).

Hiperkoagülabilité: Protein C, S ve Antitrombin 3 eksikliğinin görüldüğü hiperkoagülabilité sendromları özellikle genç strok geçirenlerde önem kazanmaktadır. Protein C, S eksikliği, Aktive Protein C resistansı, Antitrombin 3 eksikliği ve Protrombin 20210 mutasyonu öncelikle venöz trombozlara yol açmakla birlikte, iskemik stroklara da neden olabilirler (20, 38).

Fibrinojen: Yüksek plazma fibrinojen düzeyi serebral infaktın gelişmesinde bağımsız bir risk faktörüdür. Anormal fibrinojenler genetik olarak tanımlanmışlardır.

Anormal fibrinojenler çocuklarda ve genç yetişkinlerde serebral venöz tromboz ve serebral arteriyel tıkanmaya yol açarlar (26, 39).

Migren: Migren ve migrene bağlı inme tanı kriterleri çok iyi tanımlanmadığı ve araştırmaların çoğu retrospektif olduğu için migren-inme ilişkisi hakkında belirsizlik vardır. İnme hastalarının yaklaşık %10'unda migren anamnezi bulunmaktadır. Migren ataklarının kesin olarak belirlenmesi, diğer vasküler hastalık ve predispozan faktörlerin olmadığı gösterilmesi gerekmektedir (35).

Enfeksiyon: Ateroskleroza hızlandırır ve uygun bir zemin hazırlar. İskemik strok geçirenlerde akut faz reaktanı olan C-reaktif protein ve serum amiloid A'nın yüksek bulunması bunu desteklemektedir. Enfeksiyonlar arasında tüberküloz, malarya, sifiliz, leptospiroz, helmantik enfeksiyonlar iskemik inme ile ilişkili bulunmuştur. Özellikle son 1 hafta içinde geçirilmiş bakteriyel enfeksiyonlar tüm yaş gruplarında iskemik inme için risk faktörü olabilir (20, 26).

BEYİN KAN DOLAŞIMI

Kalp debisinin beşte birini alan beyin dokusundan dakikada yaklaşık 750 ml kan geçer. Beyin a.karotis interna ve a.vertebralis ile bunların oluşturduğu sirkulus arteriosus serebri'den (Willis Poligonun'dan) çıkan arterler tarafından beslenir. Beyin; kan basıncında 60-140 mmHg arasındaki değişiklikleri, otheregölasyon mekanizmaları sayesinde kompanse eder. Kronik hipertansiyonlu bireylerde otheregölasyon üst sınırı 200 mmHg'ya kadar çıkabilir. Ancak otheregölasyonun alt sınırı altında ve üst sınırın üstündeki basınçlardan beyin hızla etkilenir.

Serebral kan akımı, gri cevherde ortalama 70-80ml/100gr/dk iken beyaz cevherde 30 ml/100gr/dk'dır. Beyinde kan akımının yetersiz kalması durumunda, yetersizliğin derecesi ve süresine bağlı olarak dokuda reversibl veya irreversibl iskemik değişiklikler olur. Serebral kan akımının 10-15ml/100gr/dk'nın altına düşmesi durumunda ise irreversibl hasar oluşur. Dakikada ortalama 750 ml kan alan beyin bu kanın 500 ml'sini karotis sisteminden, 250 ml'sini vertebrobaziler sistemden sağlamaktadır (11, 40).

Willis Poligonu (Sirkulus Arteriosus Serebri)

Beynin kaidesinde sağ ve sol karotis sistemlerin hem birbirleri ile hemde vertebrobaziler sistemle anastomoz yapması ile oluşan ve optik kiazma, hipotalamusun kaidesi ve mezensefalonu çevreleyen poligondur. Willis poligonu; anterior kommunikan arter, her iki anterior serebral arteri bağlarken, posterior kommunikan arter ise internal karotid arteri posterior serebral artere bağlar.

Beyinde arteriel sirkülâsyonlarda anastomatik bağlantılar vardır. Willis poligonu ve diğer anastomatik bağlantılarla bir arterde stenoz veya oklüzyon oluşması halinde o arterin sulama alanında sabit kan akımı sağlanabilir. Bu kolleteral sirkülasyon kişiler arasında farklılıklar gösterebilir. Beyinde başlıca üç grup anastomatik bağlantı vardır (41, 42)

1-İntrakranial anastomozlar: Esas olarak Willis poligonunda ve ayrıca kortikal düzeyde serebellumda; superior, anterior-inferior ve posterior-inferior serebellar arterler arasında oluşur.

2-Ekstrakranial-intrakranial anastomozlar: İki gruptur; birinci grup eksternal karotid arter ile oftalmik arter arasında, ikinci grup ise eksternal karotid arterin meningeal ve etmoidal dalları ile serebral arterlerin leptomeningeal dalları arasındadır.

3-Ekstrakranial anastomozlar: Servikalde vertebral ve eksternal karotid arterler arasındadır (41, 42).

AKUT İSKEMİK İNMENİN FİZYOPATOLOJİSİ

Serebral iskemi, hücre ölümü ve doku infarktına yol açan bir dizi hücrel ve moleküler olaylar zincirini tetikler. Beyin kan akımındaki azalmanın en fazla olduğu çekirdek (core) bölgesinde hücreler dakikalar içinde irreversibl olarak zedelenirler. Ancak iskemik bölgenin periferinde kollaterallerce sağlanan kan akımının devam etmesi, nöronların kısa bir süre için morfolojik ve biyokimyasal bütünlüğünü korur. Orta veya hafif derecede iskemik kalmış beyin dokusundaki nöronlar akut dönemde elektriksel olarak sessiz olmakla birlikte yapısal bütünlüklerini sürdürürler. Bu bölgeye penumbra denir. Penumbra iskeminin şiddetine ve süresine bağlı olarak infarkta doğru ilerlediği dinamik bir süreçtir. Penumbra, tıkanmanın erken döneminde trombolitik

tedaviyle veya nöroprotektif ajanların kullanılmasıyla potansiyel olarak kurtarılabilir. Klinik ve deneysel çalışmalarda tedaviye başlama süresinin 2-3 saat ile sınırlı olduğu saptanmıştır (43, 44).

İskemide nekrotik hücre ölümüne ek olarak apoptotik mekanizmaların da yer aldığı bilinmektedir. Beyin yüksek oksidatif mekanizma ve yoğun glutamaterjik sinaptik aktivite nedeniyle diğer dokulara göre özellikle eksitoksisiteye ve serbest radikal hasarına duyarlıdır. Kan akımının tekrar sağlanmasından sonrada bu mekanizmalarla hücre hasarı (reperfüzyon hasarı) oluşabilmektedir. Özellikle akut iskemik inmede trombolitik tedavinin sağladığı başarıdan sonra reperfüzyon hasarının önlenmesi ile ilgili ilaç araştırmaları önem kazanmıştır (8, 45, 46).

Eksitoksisite

İnsanlarda en önemli eksitatör nörotransmitter glutamattır. 4 tip reseptörü mevcuttur; NMDA reseptörleri, metabotropik reseptör, α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izokzasol propriyonat (AMPA) ve kainat reseptörleri (51). İskemi, glutamat salınımını uyarmaktadır. Glutamat salınımı NMDA reseptör aktivasyonuna neden olur. İskemide meydana gelen dejenerasyon glutamati ekstrasellüler boşluğa bırakır. Glutamat, NMDA sub grubu voltaj bağımlı kalsiyum kanallarını açık tutarak kalsiyumun hücre içinde konsantrasyonunu yükseltir ve hücre içinde aktive ettiği ikincil mesajcılar yolu ile nitrik oksid sentaz (NOS) enzim aktivitesini arttırması ile nöron dejenerasyonuna neden olur (48). Glutamat, hücre ölüm mekanizmalarını tetikleyerek, nörodejenerasyona neden olduğu gösterilmiştir (49).

İskemi sonrasında nöronlarda hücre içi serbest Ca^{2+} düzeyinde hızlı bir artış olurken hücre dışı Ca^{2+} düzeyinde hızlı bir azalma olur. Hücre içine Ca^{2+} girişinin NMDA reseptörünün iyon kanalı ve voltaj-kapılı Ca^{2+} kanalları yoluyla olduğu düşünülmektedir. Ca^{2+} 'un hücre içinde artışını sağlayan asıl faktör ise hücre içi depolarıdır. İskemide intrasellüler kompartmanlardan endoplazmik retikulum ve mitokondri kaynaklı Ca^{2+} salınımı artar. Hücreler fizyolojik koşullarda hücre içi kalsiyum miktarlarındaki artışları fazla Ca^{2+} 'u atarak tolere ederler. Fakat enerjinin az olduğu durumlarda, pompa ve sekestrasyon mekanizmaları çalışmaz ve hücre içinde biriken Ca^{2+} düzeyindeki ani artışlar lipazları, proteazları, endonükleazları aktif hale getirir ve serbest radikal, Nitrik oksit (NO)'in oluşumunu arttırarak nöronal ölümü tetikleyebilir. Serbest radikal oluşumu, kalsiyum atılımını engelleyerek kısır bir döngü

oluşturur. Aynı zamanda mitokondride kalsiyum yükünün artmasının hasarlanmış mitokondriyal membranı daha fazla bozacağı ve enerji eksikliğini arttırıp serbest radikal oluşumunu arttıracığı öne sürülmektedir (50, 51).

Serbest Radikaller

İskemi ve reperfüzyon esnasında serbest radikaller oluşur. Fizyolojik şartlarda kimyasal ve biyolojik birçok reaksiyon için gerekli olan veya yan ürün olarak ortaya çıkan serbest radikaller; SOD, glutatyon peroksidaz, katalaz gibi enzimlerle etkisizleştirilirler. Özellikle reperfüzyon sırasında dokuya yeniden gelen oksijen ve kan ürünleri serbest radikal oluşumunu tetikler. Miktarlarının fazlalığı ve etkisizleştirilmelerinin yetersizliği hücre hasarına neden olur. Hücre hasarını lipid peroksidasyonu, lipid karboksilasyonu, protein oksidasyonu, DNA hasarı gibi yollarla gerçekleştirir. Mitokondrial elektron transport zincirinden oksijen kaçaklarının artması da serbest radikal miktarını arttırmaktadır (49, 52).

Oksijen tüketiminin artması ya da oksijen yoksunluğunda lökositlerde membrana bağlı NADP(H), NAD(H) oksidaz enziminin etkisiyle oksidatif açık (oxidative burst) ileri derecede artarak süperoksid anyonu oluşumunu tetikler. Kendi başına önemli bir serbest radikal olmasının yanı sıra O_2^- süratle hidrojen perokside dönüştürülür. Değişik sitokinlere ve lipopolisakkaritlere yanıt olarak salınan lökosit kaynaklı nitrik oksit sentaz (İNOS) ortamda NO birikimine neden olur. Lökosit kaynaklı NO iskeminin ilk günlerinde patolojik vazodilatasyon, vazomotor kontrolün kaybı, hiperemi ve parankimal ödeme neden olur. Nitik oksit süperoksid anyonu ile reaksiyona girerek çok güçlü bir oksidan olan peroksininitrit'e dönüşürken, bir yandanda ADP'nin ribolizasyonuna ve proteinlerin nitrasyonuna neden olarak hücresel kontrolü bozar (53).

İnflamasyon

İnsan ve hayvanlarda denenmekte olan birçok farmakolojik akut strok tedavisinin temeli, beyin iskemisinin fizyopatolojisindeki gelişmelere dayanmaktadır. Bunlar arasında en fazla strokta inflamasyonun rolü üzerinde durulmaktadır (54, 55). İnflamatuar yanıt, beyin parankiminin çok çeşitli saldırılara karşı görülen genel bir yanıttır. Histolojik olarak lökosit infiltrasyonu ile karakterizedir. Serebral iskemide

bunlar çoğunlukla polimorfonükleer lökositler (PMNL) ve monosit/makrofajlardan oluşur. Serebral hasara sekonder iskemik beyin hasarının, akut lokal inflamasyon ile karakterize olduğuna dair giderek artan kanıtlar bulunmaktadır (56).

Akut iskemiden sonra reperfüzyon esnasında PMNL'in hem damarların fiziksel obstrüksiyonu hem de oksijen radikalleri, proinflamatuvar sitokinler ve sitolitik enzimlerin salınımı yoluyla doku hasarını arttırdığına inanılmaktadır (56). Serebral iskeminin hayvan modellerinde, PMNL kümelenmesi iskeminin başlamasından sonraki ilk 12 saat içerisinde tespit edilmiştir (57). Aktive olan PMNL'ler sitokinleri yani immün ve inflamatuvar yanıtlara aracılık eden ve onları düzenleyen düşük molekül ağırlıklı proteinleri üretirler. Akut stroktan sonra kaybedilen hastaların beyin otopsilerinde diğer nörolojik hastalıklardan ölen hastaların beyinlerine kıyasla TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin artmış düzeyleri gösterilmiştir (58). Akut iskemik stroklu hastalarda IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α gibi çeşitli sitokinlerin intratekal üretiminin arttığı gösterilmiştir (59, 60).

İnflamasyon yerindeki aktive olmuş beyin endotel hücreleri, IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α gibi sitokinleri salgırlar ve adezyon moleküllerini eksprese ederler (61). Bu uyarılar periferik kan mononükleer hücrelerini (PKMH) aktive edebilir. Serebral hasardan sonra kan-beyin bariyeri bütünlüğü bozulur ve bu da aktive olmuş dolaşan immün hücrelerin beyne girmesini kolaylaştırır. Beynin yerleşik hücrelerinin mi, aktive olmuş PKMH'nin mi yoksa her ikisinde mi sitokinlerin esas üreticisi olduğu tam olarak bilinmemektedir. Sitokinler, immünolojik ve inflamatuvar yanıtların başlıca mediatörlerinden kabul edilmektedir (62).

Ateroskleroz

Ateroskleroz, aterom adıyla bilinen lokalize lipid birikimlerine bağlı olarak intima tabakasının kalınlaşmasıyla kendini gösteren bir arter lezyonudur (63, 64).

Intrakraniyal arterlerde ateroskleroz genellikle internal karotis arterin (İKA) terminal kısmını, baziller arteri ve daha az miktarda da; orta serebral arteri, anterior serebral arteri, perikallosal arterleri ve posterior serebral arterleri etkiler. Karotis ateromatöz plaklarının çoğu düzgün yüzeyli, stenoz yapmayan, iyi forme fibröz bir kılıfı olan, asemptomatik plaklardır. Plaklar belirgin stenoza (>%70 daralma) sebep olduklarında emboli kaynağı oluşturarak veya lümenin trombotik oklüzyonu ile

semptomatik olurlar. Semptomatik karotis plaklarının önde gelen özellikleri olan ülserasyon ve plak içi hemorajinin iskemik semptomların gelişiminden sorumlu olabileceği düşünülmektedir (64, 65).

KLİNİK

Embolik inmeler karakteristik olarak çok ani başlar ve etkileri hızla geçer ya da devam eder. Trombotik inmeler benzer şekilde ani başlangıçlıdır, ama sıklıkla daha yavaş (dakikalar, saatler, hatta günler içinde) gelişir (66).

Karotis Sistemi (Ön Sistem)

İnternal karotid arter tıkanması (İCA): İCA tıkanmaları sonucunda iki mekanizma ile serebral fonksiyon bozukluğu ortaya çıkabilir. Birincisi, tıkanan yerden kaynaklanan tromboemboli, orta veya anterior serebral arterlerde tıkanmaya yol açabilir. İkincisi, İCA'da oluşan tıkanma sebebiyle distal perfüzyon yetersizliği sonucu retina veya serebral hemisferde iskemi meydana gelebilir (67).

İCA tıkanmalarının karakteristik bulguları; kontralateral hemiparezi ve ipsilateral görme kaybıdır. Ancak, nörolojik tabloya hemihipoestezi, homonim hemianopsi, afazi ve agnoziler eşlik edebilir. Bunun dışında amorozis fugaks, santral retinal arter tıkanması, iskemik optik nöropati de görülebilir. Karotis sistemi darlık ve tıkanmalarında en sık görülen tablo GİA'lardır. Bunlar, kısa süreli 5-15 dakika süren hemiparezi ve geçici görme kaybıdır. İCA stenozu olan hastalarda boyunda karotis nabızı zayıf palpe edilir, dinlemekle üfürüm duyulabilir (67).

Anterior serebral arter tıkanması (ACA): ACA'nın proksimal tıkanmaları, karşı taraf ACA'dan anterior kominikan arter aracılığıyla kan aldığı için iyi tolere edilir. Distal tıkanmalarında ise parasantral lob tutulmasına bağlı olarak kontralateral, bacak distalinde hakim motor güç kaybı görülür. ACA tıkanmalarında klinik olarak üriner inkontinans, sosyal kişilik değişiklikleri, motivasyon kaybı, abuli veya akinetik mutizm ortaya çıkar. Sol frontal lobta suplemer motor alan etkilenirse konuşma akıcılığının azalması, tekrarlamanın korunduğu transkortikal motor afazi ortaya çıkar. Sağ frontal lob etkilenmelerinde, motor ihmal fenomenleri, apraksi ortaya çıkar (67).

Orta serebral arter tıkanması (MCA): MCA, strok sendromlarının en sık tutulan arteridir. MCA, internal karotid arterin en geniş dalı olup beyin yüzeyinin konveksitesini sular (67).

Ana dalın oklüzyonunda: Kontralateral hemiplejiye, baş ve gözlerin lezyon yönüne deviasyonuna, hemianestezi ve hemianopsiye yol açar. Dominant hemisferde global afazi, nondominant hemisferde ise ihmal ve dikkat azalması olur. MCA'nın kök tıkanması sıklıkla herniasyona yol açması nedeniyle malign infarkt olarak tanımlanır (67).

Üst divizyon oklüzyonunda: Kontralateral hemiparezi, hemihipoestezi, dominant hemisfer tutulduğunda Broca afazisi, nondominant hemisfer tutulduğunda ihmal sendromları görülür. Dominant hemisferin posterior pariyetal bölge ile birlikte Angüler girus tutulumunda Gerstman sendromu (agrafi, akalkuli, finger agnozi, sağ-sol dezoryantasyonu) görülür (67).

Alt divizyon oklüzyonunda: Hemiparezi ya çok hafiftir ya da görülmez. İnfarkt dominant hemisferi tuttuğunda Wernice afazisi görülür. Nondominant hemisfer tutulduğunda konstrüksiyonel apraksi, abuli ve deliryum gibi davranış bozuklukları olur (67).

Küçük penetran arterler tıkanığında: Pür hemiparezi, vizüel, lisan ve/veya davranış bozuklukları olabilir. Geçici veya kalıcı olabilen hemikore, atetoz ve distonileri içeren hareket bozuklukları, kontralateral vücut yarısında aşırı terleme şeklinde otonomik bozukluklar da görülebilir (67).

Vertebrobaziler Sistem (Arka Sistem)

Posterior serebral arter tıkanması (PCA): Orta beyin ve talamusu bilateral olarak etkileyen infarktlarda stupor ve komaya kadar giden şuur bozukluğu, hafıza bozuklukları, hemipleji, hemihipoestezi, 3. kranial sinir paralizileri ve internükleer oftalmopleji görülebilir. PCA'nın unilateral lezyonunda kontralateral hemipleji, hemisensorial defisit, hemianopsi ve davranış değişiklikleri, Horner sendromu ve kontralateral hiperhidroz görülür. PCA proksimal lezyonlarında hipoestezi veya anestezi görülür (67).

Talamogenikulat dalın oklüzyonu sonucu Dejerine-Roussy tarafından tanımlanan talamik ağrı sendromu görülür; bu arterin oklüzyonu ile çabuk düzelen

koreik hareketler, ataksi, hemiparezi, persistan hipoestezi ve dizestezi ile birlikte ciddi paroksizmal ağrılar oluşur. Talamik hiperpati adı verilen bu tabloda taktıl stimuluslar ile şiddetli ağrılı cevaplar ortaya çıkar (67). Dominant hemisfer infarktı olan olgularda, anomik afazi, agrafisiz aleksi ve vizüel agnozi görülür. Bilateral olarak lingual girus, hipokampal girus ve medial hipokampal strüktürleri tutan lezyonlarda aşırı motor aktivite, ajitasyonlar, hiperfaji, hiperseksüalite, deliryum, ağlama, vizüel, iştsel ve taktıl stimuluslara aşırı reaksiyon şeklinde klinik semptomlar (Klüver-Bucy Sendromu) görülür (67).

Koroidal arter tıkanması: Anterior koroidal arter (AchA) infarktlarında hemipleji, hemihipoestezi, hemianopsi, pür motor hemiparezi, pür sensorial strok, ataksik hemiparezi, hemiataksi ve ipsilateral hemisensorial defisit, sol taraf lezyonlarında disfazi, apraksi, amnezi, sağ taraf lezyonlarında hemiihmal, bilateral lezyonda akut pseudobulber mutizm olur (67).

Vertebral arter tıkanması: Ekstrakranial vertebral arter aterom plaklarının sık görüldüğü önemli bir yerleşim yeridir. Vertebral arter orijininde ateroskleroz, erkeklerde kadınlara oranla daha siktir ve sıklıkla karotid arter oklüzif hastalığı ile birlikte dir. Vertebral arterin internal bölümünün oklüzif hastalığı ekstrakranial bölüme göre daha sık olup posterior sirkülasyon yapılarının infarktı ile birlikte dir (67).

Posterior inferior serebellar arter tıkanması (PICA, Wallenberg Sendromu): İpsilateral yüz ve gözde ağrı, ipsilateral Horner sendromu, 9.-10. kranial sinir paralizisi (faringeal ve laringeal paraliziden dolayı ses kısıklığı ve disfaji), ataksi, spinotalamik yolların lezyonuna bağlı ipsilateral yüzde, kontrateral gövde ve ekstremitelerde ağrı ve ısı duyusunda azalma, vertigo, nistagmus, taşikardi ve kan basıncı değişiklikleri, özellikle uykuda olan solunum güçlükleri, öksürük, hıçkırık, bulantı-kusma, çift görme, oksipital bölgede lokalize baş ağrısı olur (67)

Anterior inferior serebellar arter (AICA) tıkanması: Vertigo, kusma, tinnitus, dizartri, ipsilateral fasial paralizisi, işitme kaybı, trigeminal duyusal kayıp, Horner sendromu ile birlikte kontrateral vücutta ağrı ve ısı duyusu kaybı, ipsilateral konjuge bakış paralizisi, komaya kadar giden şuur bozuklukları, izole vertigo, izole serebellar sendrom bulguları görülebilir (67).

Süperior serebellar arter (SCA) tıkanması: Serebellar infarktının en sık sebebidir. Tüm serebellar infarktının %50-65'i bu alanda görülür. SCA oklüzyonunda; ipsilateral ekstremitelerde yürüyüş ataksisi, Horner sendromu, statik tremor, kontralateral 4. kranial sinir felci ve spinotalamik duysal kayıp görülebilir (67).

Baziler arter tıkanması: İnternükleer oftalmopleji, konjuge horizontal bakış paralizisi, Fisher'in bir buçuk sendromu, oküler bobbing, pitoz, miyotik pupillalar, nistagmus, skew deviasyon sıklıkla görülür. Palatal myoklonus, koma, Locked-in sendromu, deserebrasyon rijiditesi, solunum anormallikleri görülebilir (67).

TANI

İskemik inme acil bir medikal durumdur. Hastanın acile başvurduğunda yapılan tanısal değerlendirmeden elde edilecek bulgular hem hastanın prognozunu belirlemede hem de doğru tedavilerin başlatılmasında önemlidir. Akut inmeli hastalarda tanı incelemeleri: Kranial BBT, kranial MRG, EKG, akciğer grafisi, tam kan sayımı, PT/aPTT/İNR, kan glukozu, BUN/kreatinin, elektrolitler, sedimentasyon, CRP, arteryel kan gazları ve gerekli durumlarda BOS incelemesidir.

BBT, infarkt ile kanamayı birbirinden ayırmada en güvenilir tetkiktir (68). BBT aynı zamanda inmeye bağlı gelişebilecek nörolojik komplikasyonlara ait radyolojik değişikliklerin tanınmasını ve inme ile karışabilecek diğer hastalık süreçlerinin dışlanmasını da sağlayacaktır (68).

Kranial magnetik rezonans görüntüleme (MRG) incelemesi iskemik lezyonları görüntülemeye BBT'den daha duyarlı bir yöntemdir. Özellikle arka çukur yapıları, beyin sapındaki iskemik lezyonlar, laküner infarktlar bu inceleme ile daha kolaylıkla görüntülenebilir (68). Difüzyon MRG akut strokun ilk birkaç saatinde bile, var olan değişiklikleri gösterebilmektedir. Difüzyon ve perfüzyon MRG tekniklerinin kullanılması ile, serebral infarkt tanısının daha erken ve kesin konmasının yanısıra, sadece infarktın gelişeceği alan değil tüm iskemik risk altındaki dokuyu belirlemek mümkün olmuştur (69). MRG spektroskopi (MRGS), beyindeki normal ve anormal metabolitlerin in vivo ölçümünü sağlaması nedeniyle, akut strok'un fizyopatolojisinin anlaşılmasında kullanılabilir potansiyel bir inceleme yöntemidir. Ancak klinikte strok incelemesinde MRGS kullanımı, göreceli olarak sinyalin düşük olması, inceleme zamanının uzunluğu ve düşük rezolüsyonu nedeniyle son derece sınırlıdır. Single

photon emission computed tomography (SPECT) ve pozitron emission tomography (PET); serebral kan akımı, serebral kan volümü, glikoz ve O₂'nin serebral metabolik hızlarının değerlendirilmesine imkân veren yeni noninvaziv teknik gelişmelerdir (69).

Boyun renkli doppler ultrasonografi incelemesi; ekstrakranial karotis ve vertebral arterleri incelemek amacıyla yaygın kullanılan noninvaziv bir incelemedir. Karotis kommunis bifürkasyonu, karotis interna orijini ve vertebral arter orijini düzeyindeki aterosklerotik darlıkları veya tıkanmaları görüntüleyebilir. İntrakranial arterler; transkranial doppler, transkranial renkli doppler, magnetik rezonans anjiyografi, bilgisayarlı tomografi anjiyografi ve dijital substraksiyon anjiyografi incelemeleri ile araştırılır. Dijital substraksiyon anjiyografi, tanı ve girişimsel nöroradyolojik tedaviler amacıyla yapılan invaziv bir incelemedir. Bu inceleme halen ekstra ve intrakranial damarların en ayrıntılı incelemesine olanak sağlayan yöntemdir ancak invaziv olduğundan dolayı komplikasyon riskinin olması endikasyonlarını sınırlar (68).

Kalp hastalıkları ve kalp kaynaklı emboli, iskemik inmenin önemli bir nedeni olduğundan birçok hastada kardiyak görüntüleme incelemeleri yapılır. Transtorasik veya transösefagal ekokardiyografi bu amaçla en sık başvuru alan incelemelerdir (68)

STROK KOMPLİKASYONLARI

Strok geçiren hastalarda, akut ve kronik dönemde birçok komplikasyon gelişebilir. Strok sonrası komplikasyon gelişimi, farklı çalışmalarda %40-96 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir. Gelişen komplikasyonlar, hem strok mortalitesini artırır hem de rehabilitasyonun gecikmesine ve hastaların daha çok özürü ve bağımlı kalmalarına neden olur. Strok sonrası ölümler, beyin hasarı ve strok komplikasyonları sonucu meydana gelir. Bu nedenle strok sonrası gelişebilecek komplikasyonların bilinmesi ve mümkünse önlenmesi, gelişen komplikasyonların ise erken dönemde tanınması ve tedavi edilmesi önemlidir (68, 77).

Strok sonrası gelişebilecek nörolojik/psikiyatrik komplikasyonlar; beyin ödemi ve transtentorial herniasyon, tekrarlayan strok, hemorajik transformasyon, epileptik nöbet, hidrosefali, uygunsuz ADH salınımı, konfüzyon, depresyon, anksiyete bozukluğu ve baş ağrısı. Diğer medikal komplikasyonlar; kardiyovasküler, pulmoner ve metabolik komplikasyonlar, yüksek ateş ve enfeksiyonlar, gastrointestinal kanama,

venöz tromboembolizm, bası yaraları, düşmeler, malnütrisyon, ağrı, bulantı-kusma, idrar- gaita inkontinansı, spastisite ve kontraktürler (68, 77).

PROGNOZ

Strok geçiren ve hayatta kalan her 100 kişiden 10'u hiçbir bozukluk olmadan işlerine dönebilirler. 30' unda hafif disabilite olur, 50'sinde ciddi disabilite olur ve 10' u devamlı kurumsal bakım gerektirir. Stroklı hastaların fonksiyonel prognozunu; başlangıçtaki koma, ciddi parezi, bilişsel bozukluklar, konuşma problemi, görme ve yutma sorunları, inkontinans, tek taraflı ihmal, ciddi kardiyovasküler hastalık, geniş serebral lezyon ve birden fazla nörolojik defisit varlığı kötü prognoz belirleyicilerindendir (71). Rekürrens serebral infarkt oranları yılda %5-15 arasında değişir. Beş yıllık mortalite, erkekler için %44, kadınlar için %36'dır. Genel bir değerlendirmeye ilk 1 ay içinde ölüm oranı %10-20'dir. On yıllık sağ kalma oranı %35'dir (72,73).

Laküner infarktların prognozu kortikal infarktlardan daha iyidir (74). Büyük serebral infarktların prognozu kötüdür. Beyin infarktına bağlı ölüm oranının %25-30 dolayında olduğu bildirilmiştir. Orta serebral arter infarktında başlangıçtan itibaren bilinç bozukluğu olan hastalarda prognoz biraz daha kötüdür (75).

Strok sonrası dönemde ortaya çıkan demans diğer tüm faktörlerden bağımsız olarak yüksek mortalite ve morbidite için risk faktörüdür (76). Strok sonrası mortalite için en yüksek riski kardiyovasküler komplikasyonlar oluşturur (77). İskemik strok'ta ateş gerek enfeksiyona bağlı olsun, gerekse de santral ısı düzenleme mekanizmalarının bozukluğuna bağlı olsun, prognozu ağırlaştırıcı bir faktördür (78).

2.2. SİTOKİNLER

İmmün sistemin hücreleri arasındaki birçok önemli etkileşim, sitokinler adı verilen mediyatörler aracılığı ile kontrol edilir. Sitokinler; hücreler arasında sinyali sağlayan çeşitli proteinler olup, lokal ve sistemik immün ve inflamatuvar cevapları, yara iyileşmesi, hematopoezis ve çeşitli diğer biyolojik işlevleri düzenler. Bugüne kadar yapısal olarak birbirinden farklı ve genetik olarak birbiriyle ilişkisiz olan yüzden fazla sitokin tanımlanmıştır. Bunların çoğu peptid veya glikoprotein yapısındadır. Endokrin hormonlardan farklı olarak, özel salgı bezlerinde üretilmezler, farklı dokularda ve hücrelerde üretilirler. Lenfositlerde yapılan sitokinlere lenfokinler, monosit ve makrofajlarda üretilenlere ise monokinler adı verilir. Transforme edici büyüme faktörü beta (TGF- β), eritropoetin (epo), kök hücresi faktörü (SCF) ve monosit koloni stimüle edici faktör (MCSF) gibi az sayıdaki stokinler normal şartlarda kanda saptanabilen düzeyde bulunabilir ve uzaktaki hücreler üzerinde etki gösterebilir. Diğer birçok sitokin sadece lokal olarak çok kısa mesafelerde ya parakrin yoldan (yani komşu hücreler üzerine) veya otokrin yoldan (yani salgılayan hücrenin kendisine) etkilerini gösterir (79).

Sitokinlerin embriyogenez ve organ gelişimlerinde, nöroimmunolojik, nöroendokrinolojik süreçlerde anahtar rolleri bulunmaktadır. Mitoz, farklılaşma, hücre göçleri, hücre yaşamı ve hücre ölümü olaylarında düzenleyicidirler. Hücre tipine ve gelişme yaşına göre farklılık gösteren sitokinlerin yarı ömürleri çok kısadır. Mast hücreleri ve trombositlerdeki TGF- β dışında, hücre içinde depolanmayan sitokinlerin üretimleri geçicidir. Her sitokini çoğu tek gen ürünü bir m-RNA kodlamaktadır. Sitokin üretimi ve yanıtın büyüklük derecesi genetik düzeyde kontrol edilmektedir. Sitokin üretimini uyarıcı etkenler arasında bakteri ve ürünlerinin yüzeylere tutunması, kompleman bileşenleri, konak hücre stres proteinleri, değişikliğe uğramış hücre yüzey adhezinleri bulunmaktadır (80). Sitokinler immün sistem ve immün sistem dışı hücrelerden de salgılanmaktadır. İmmün sistem hücreleri; monosit ve makrofajlar, T lenfositler, B hücreleri, Doğal öldürücü hücreler, immün sistem dışındaki hücreler; böbrek peritübüler hücreleri, karaciğer kuppfer hücreleri, hepatositler, fibroblastlar, endotel hücreleri, kemik iliği stromal hücreleri, sertoli hücreleri, timik epitel hücreleri, mast hücreleri, nöronal hücreler, astrositler, hipofiz hücreleri, düz kas hücreleri, keratinositler, osteoblastlar ve osteoklastlardır (80).

Sitokinlerin sınıflandırılması

Sitokinlerler ortak fonksiyonel ilişkilerini yansıtan yapısal özelliklerine göre aşağıdaki gibi sınıflandırılabilirler (79).

1-Doğal immünitinin mediyatörleri

İnterferon alfa, beta

Tümör nekroz faktör

İnterlökin-1

İnterlökin-6

Kemokinler (IL-8, regulated upon activation normal T-cell expressed and secreted RANTES)

2-Lenfositlerin aktivasyon, büyüme ve farklılaşmasında rol oynayan mediatörler

İnterlökin-2

İnterlökin-4

Transforme edici büyüme faktörü

3-İmmün aracılı inflamasyonda rol oynayan mediyatörler

İnterferon gamma

Lenfotoksin

İnterlökin-5

İnterlökin-10

İnterlökin-12

4-Hücrelerin büyüme ve farklılaşmasını uyaran sitokinler

C-kit ligand

İnterlökin-3

Granülosit-makrofaj CSF

Makrofaj CSF

Granülosit CSF

İnterlökin-7

IL-8

İnterlökin-8 (IL-8), yakın zamanda tanımlanmış olan ve kemotaktik peptidler denilen, birbiriyle ilişkili bir mediyatör grubunun üyesidir. IL-8 10 kDa'lık bir protein olup, daha büyük bir ön madde olarak sentezlenir. IL-8 aynı zamanda nötrofil aktive edici peptid-1 (NAP1), nötrofil kemotaktik faktör ve monosit kökenli nötrofil kemotaktik faktör diye de adlandırılır. (79, 81, 82)

Proinflamatuvar bir sitokin olan IL-8 periferik monositler, doku makrofajları, endotel hücreleri, fibroblastlar ve çeşitli diğer doku hücrelerinde üretilir. TNF- α ve IL-1 bütün bu hücrelerde IL-8 yapımının potent uyarıcılarıdır. Ayrıca lipopolisakkaritler, monositler, makrofajlar ve endotel hücreleri de IL-8 sentezini uyarabilir. IL-8 sentezi muhtemelen daha uzun süreli olmaktadır. IL-8 nötrofiller için potent bir kemoatraktandır. Ayrıca IL-8 nötrofillerin diğer fonksiyonlarını da uyarır; bunlar arasında adezyon moleküllerinin ekspresyonunda artma, lizozomal enzimlerin açığa çıkması ve oksijen metabolitlerinin oluşması sayılabilir. Diğer kemotaktik peptidlerin aksine, IL-8 monositler ve trombositleri etkilemezken eozinofil ve bazofiler için zayıf bir stimulan etki gösterir. IL-8'in lenfositlere yönelik kemotaktik aktivitesi de olabilir. IL-8'in hedef hücreler üzerine *invivo* ve *invitro* etkileri aşağıda gösterilmiştir (79, 81, 82).

IL-8'in hedef hücreler üzerine *invivo* etkileri:

Nötrofil infiltrasyonu

Lenfosit infiltrasyonu

Vasküler permeabilite artışı

Snovial membran ve alveollerde nötrofil ve lenfosit infiltrasyonu ile birlikte destrüksiyon.

IL-8'in hedef hücreler üzerine *invitro* etkileri:

Hedef hücre

Etki

Nötrofiller

Kemotaksis

Stimüle edilmemiş endotelial tabakada aderasyonun artması

Stokinle aktive edilmiş endotelial tabakalara aderasyonun

azalması

| | |
|---------------|--|
| | Granülosit adezyon moleküllerinde (CD11, CD18) artma |
| | Kompleman tip-1 reseptörlerinde artma |
| | Lökotrien yapımında artma |
| T lenfositler | Kemotaksis |
| Bazofiller | Kemotaksis |
| | Histamin, lökotrien salınımı |

IL-8'in psöriazis, idyopatik akciğer fibrozisi, ülseratif kolit ve romatoid artrit gibi inflamatuvar hastalıklarda da gösterilmesi ve deriye enjeksiyonu sonrası güçlü lokal polimorfonüveli lökosit infiltrasyonu yapması ile kemotaktik özelliği kanıtlanmıştır (83, 84).

2.3. S-100 PROTEİN

Kalsiyum iyonu (Ca^{2+}); üremeden apoptozise kadar birçok hücrenel fonksiyonun kontrolünden sorumlu ikincil habercil moleküldür. Hücre içi depolardan ya da hücre dışından Ca^{2+} salınımıyla sitozolik serbest Ca^{2+} konsantrasyonundaki değişim kalsiyum bağlayıcı proteinlerin (CaBP) aktivasyonuna ve buna bağlı olarak spesifik protein kinazların fosforilasyonuna neden olur (85, 86).

Kalsiyum bağlayıcı proteinler hücre içi Ca^{2+} konsantrasyonundaki değişime bağlı olarak enzim, kanal ve yapısal proteinlerin aktivitelerini düzenler. CaBP'ler spesifik gelişim ve dağılım örnekleri göstererek yapısal olarak farklı alt sınıflara ayrılırlar. Bu proteinlerin büyük bir kısmı EF-el adı verilen ortak kalsiyum bağlayıcı motife sahiptir. En önemli görevi değişen sitozolik Ca^{2+} konsantrasyonunu kontrol etmek olmasına rağmen, CaBP'lerin tüm fonksiyonları tam olarak bilinmemektedir. CaBP'ler hücrede Ca^{2+} taşınımı ve tamponlanmasında rol oynar. Ayrıca iyon kanallarının aktivitesini düzenleyerek Ca^{2+} girişinin kontrolünü sağlarlar (87, 88).

S-100 protein ailesi; ortak kalsiyum bağlayıcı EF-el motifine sahip en az yirmibir farklı proteinden oluşur ve molekül ağırlıkları 9-13 kDa arasında değişir. Hücre içi S-100 proteinleri bulunduğu dokuya göre homolog dimerler ya da farklı alt birimler (alfa-beta) halinde bulunabilir. S-100 proteinleri farklı hedef proteinlerle etkileşimlere girerek, protein fosforilasyonu, immun cevap, büyüme, farklılaşma, hücre iskeleti hareketi, enzim aktivitesi, Ca^{2+} homeostazisi gibi çeşitli fonksiyonlarda önemli

rol oynar. Hücre dışında yer alan S-100 proteinleri inflamatuvar hücrelerin aktivitesini uyararak nöronal farklılaşma, astrosit proliferasyonunda rol alır (89, 90)

S-100B proteini merkezi sinir sisteminin schwann ve astroglial hücrelerinin sitozolünde baskın olarak bulunan ve kalsiyuma bağlanan asidik bir proteindir. Sentezlendiği astroglial hücrelerdeki toplam solubl protein miktarının yaklaşık %0,2'sini oluşturmaktadır. İki saatlik bir yarılanma ömrüne sahip olup, serum ve beyin-omurilik sıvısında ölçülebilmektedir. Serum S-100B proteini böbrekler tarafından metabolize edilmekte ve idrarla atılmaktadır. Hemolizden etkilenmemekte ve hemen santrifügasyon ve dondurmaya gerek olmadan saatlerce sabit kalabilmektedir (91, 92).

S-100 protein ailesi birçok alt molekülden oluşmaktadır; S100A1-14, S100B, S100P, S100Z, calbindin, profilaggrin, trychohyalin, repetin. S-100B protein yapımı iskemide artar. Bu bir Ca^{2+} bağımlı protein olup nörotrofik (nöron besleyici) ve nöroprotektif (nöron koruyucu) özelliğe sahiptir. S-100 protein ailesi üyelerinden bir kısmı (S-100A1, S-100A4, S-100A10, S-100A11, S-100B) protein fosforilasyonunu önler. Bir kısmı (S-100A1, S-100A8, S-100A10, S-100A11, S-100B) enzim aktivitelerini düzenler. Örneğin; S-100B; fruktoz-1,6-bifosfat aldolaz, fosfoglukomutaz gibi enerji metabolizmasında görevli enzimlerin stimülasyonunu yapar. S-100A10; fosfolipaz A2 enzim inhibisyonu ile antiinflamatuvar etki gösterir.

S-100A1, S-100B hücre büyüme ve farklılaşmasında ön plandadır. S-100 proteinleri; hücre iskeletinde yer alan intermediate filamentleri, mikrofilamentleri, tropomyosin, ve myosini regüle eder. S-100B, astosit proliferasyonu, astosit ve nöron apoptozu, nörondan IL-6 sekresyonu, astosit ve mikroglialdan NO sekresyonu, sinaptik plastisiteden sorumludur. S-100A2'nin eozinofiller için kemotaktik, tümör hücrelerinin hareketlerini önleyici rolü vardır. S-100A4 anjiogenezi indükler. S-100A7 CD4 lenfositler için kemotaktikdir. S-100A8-9 kompleksi sitostatik, antimikrobial aktiviteli, makrofaj inhibisyonu ve lenfositlerden immünglobulin sentezini artırıcı etkileri vardır. S-100A10 ekstrinsik yol aracılığı ile koagülasyonu inhibe eder. S100A12' nin proinflamatuvar aktivitesi vardır (93, 94).

S-100B protein yüksekliği; öncelikle travmatik beyin hasarında, serum ve beyin -omurilik sıvısında yüksek olarak bulunmuştur. Daha sonra serebral iskemide kolay ölçülebilen ve prognozu belirleyebilen bir belirteç olarak düşünülmüştür. Birçok

araştırmacı S-100B konsantrasyonu ile infarkt hacmi ve klinik bulgular arasında bir bağlantı olduğunu ortaya koymuştur. Beyin- omurilik sıvısında S-100B seviyelerinin, infarktın büyüklüğü ve klinik bulgularla bağlantılı olarak arttığı gösterilmiştir. Akut iskemik inme sonrası S-100B artışı, olaydan sonra 2-3 gün içerisinde en yüksek seviyeye ulaşır. Kardiyak arrest sonrası gelişen hipoksik beyin hasarında S-100B'nin 2-24 saat içerisinde en yüksek seviyeye ulaştığı rapor edilmiştir. Hemorajik serebrovasküler olayların, iskemik inmelere göre daha yüksek S-100B düzeylerine yol aadıtığı düşünölmektedir. Kardiyak arestten sonra meydana gelen hipokside de komanın klinik derecesi ile S-100B konsantrasyonları arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir (5, 95).

2.4. SERBEST RADİKALLER

Serbest radikaller bir veya daha fazla eşleşmemiş elektrona sahip, kısa ömürlü, kararsız, moleköl ağırlığı düşük ve çok etkin moleküller olarak tanımlanır (96). Bu bileşenler komşu moleküllerle oksidasyon yaparak, elektron konfigürasyonlarını sağlamlaştırmaya çalışırlar (97). Serbest radikallerin hücrenel iletimdeki rollerini göz önünde bulundurduğumuzda, serbest radikaller dönüşümsüz oksidatif stresin bir parçasıdır. Normal koşullarda, aerobik hücre metabolizması esnasında %1-2 oranında serbest radikaller oluşmaktadır (98). Biyolojik sistemlerde serbest radikaller en çok elektron transferi sonucu meydana gelir (99). Homeostatik dengenin korunabilmesi, antioksidan kapasitede sürekli yenilenmeyi gerektirmektedir ve bu koşullar sağlanamadığında oksidatif hasar artarak önemli patolojik sonuçlar oluşmaktadır (100).

Oksidatif stres; vücudun antioksidan savunması ile hücrelerin lipid tabakasının peroksidasyonuna neden olan serbest radikal üretimi arasındaki dengesizlik olarak tanımlanabilir. Serbest radikaller hidroksil, süperoksid, nitrik oksit ve lipid peroksit radikalleri gibi değişik kimyasal yapılara sahiptir (101). Biyolojik sistemlerdeki en önemli serbest radikaller, oksijenden oluşan radikallerdir. Oksijen, süperoksid grubuna (O_2^-) bazı demir-kükürt içeren yükseltgenme-indirgenme enzimleri ve flavoproteinlerin etkisiyle indirgenir. Son derece etkin olan ve hücre hasarına yol ačan süperoksid grubu, bakırlı bir enzim olan süperoksid dismutaz (SOD) aracılığında hidrojen peroksit (H_2O_2) ve oksijene çevrilir. Süperoksid grubundan daha zayıf etkili olan H_2O_2 , dokularda bulunan katalaz, peroksidaz ve glutatyon peroksidaz (GPx) gibi enzimlerle su ve

oksijen gibi daha zayıf etkili ürünlere dönüştürülerek etkisiz kılınır. Dietilditiyokarbamat gibi süperoksid dismutazın etkinliğini engelleyen maddeler, süperoksid gruplarının zararsız hale getirilmesini sınırlandırırken, lipid peroksidasyonu hızlandırırlar. Ayrıca katalazın etkinliğini engelleyen maddeler (aminotriazol gibi herbisidler) de etkin oksijen gruplarına veya bu grupları oluşturan maddelere duyarlılığı artırır (102, 103, 104).

Süperoksid dismutaz (SOD)

Süperoksid dismutaz; süperoksid serbest radikalinin (O_2^-) hidrojen peroksit (H_2O_2) ve moleküler oksijene (O_2) dönüşümünü katalizleyen antioksidan enzimdir. Süperoksid radikali kendiliğinden dismutasyona uğrayıp H_2O_2 oluşturabilir. Ancak SOD'nin katalitik etkisi söz konusu olduğunda reaksiyon 10^4 kat hızlanır. Böylece oksijenin potansiyel substratlarla reaksiyona girmesi ve OH^- gibi daha toksik ürünlerin oluşumu önlenir (105).

İnsanda süperoksid dismutazın iki izomer tipi bulunmaktadır. CuZn-SOD sitozolde bulunur, Cu ve Zn içerir, dimerik yapıdadır, siyanidle inhibe edilir. Mn-SOD mitokondride bulunur, Mn içerir, tetramerik yapıdadır ve siyanidle inhibe olmaz (117). Genel olarak hücrede en bol bulunan izomer sitozolik CuZn-SOD'dır. SOD'nin fizyolojik fonksiyonu, oksijeni metabolize eden hücreleri süperoksid serbest radikalinin (O_2^-) lipid peroksidasyonu gibi zararlı etkilerine karşı korumaktır (7).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Ocak 2009 ile Ağustos 2009 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji servisinde ilk 24 saatte müracaat eden öykü, klinik muayene bulguları ve Bilgisayarlı Beyin Tomografisi (BBT) veya Magnetic Rezonans Görüntüleme (MRG) ile akut iskemik inme tanısı alan 38 hasta ve kontrol grubu olarak vasküler risk faktörleri olmayan, yaş ve cins uyumlu 20 sağlıklı birey üzerinde yapıldı.

Hastalar ve kontrol grubu oluşturulurken, özgeçmişinde son 3 ay içinde major kardiyak, renal, hepatik yetmezlik, otoimmün, malign hastalık, gebelik, ağır kafa travması veya cerrahi girişim, önceden inme geçirmiş, inme nedeni intraserebral ve subaraknoid kanama olanlar çalışma dışında tutuldu.

Çalışmaya alınan hastaların anamnezlerinde; yaşları, cinsiyetleri, özgeçmişlerinde serebrovasküler risk faktörleri (hipertansiyon, diabetes mellitus, sigara kullanımı, hiperlipidemi, atrial fibrilasyon) değerlendirildi. Çalışma grubunda bulunan hastalara;

- 1-Hematolojik ve biyokimyasal tetkikler,
- 2-Tam idrar tetkiki,
- 3-Elektrokardiografi,
- 4-Akciğer grafisi,
- 5-Ekokardiografi,
- 6-Karotis ve vertebral arter doppler ultrasonografi,

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

Hastaların klinik durumlarını belirlemek için inmenin 1. gününde National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) anketi uygulandı (Tablo 2). Prognozu belirlemek üzere inmenin 14. gününde anket tekrar yapıldı. NIHSS anketinde 3 puan ve üzerindeki artışlar progresyon (kötüleşme) olarak değerlendirildi. Olguların NIHSS puanları 0-6 olanlar hafif, 7-15 olanlar orta ve ≥ 16 olanlar ise şiddetli olmak üzere 3 strok grubu oluşturuldu (115).

3. günden sonra çekilen BBT'de infarkt volümü hesaplandı. İnceleme Toshiba marka Aguilion-16 model çok kesitli Bilgisayarlı Tomografi cihazı ile yapıldı.

Çekimler hasta supin pozisyonunda, kesitler orbitomeatal hatta paralel açılanmayla, 5 mm kalınlıklı kolimasyon kullanılarak 120 kv, 300 mAs ekspozur ile yapıldı. İnfarkt alanları irregüler region of interest (ROI) kullanılarak her bir kesitte mm^2 olarak ölçüldü. Bu alanlar kesit kalınlığı olan 5 mm ile çarpılarak infarkt hacmi ml olarak hesaplandı. Her bir kesitteki infarkt hacmi ayrı ayrı hesaplanarak toplam infarkt hacmi bulundu. İnfarktın görüldüğü ilk ve son kesitlerdeki muhtemel parsiyel volüm efekti kesit kalınlığının ince seçilmiş olması nedeniyle hesaplama dışı tutuldu.

İnmeyi takip eden 1., 3., 7. ve 14. günlerde hastalardan ve kontrol grubundan periferik venöz kan örnekleri alındı ve vacutainer biyokimya tüplerine boşaltıldı. Numuneler yaklaşık 45 dakika dik pozisyonda bekletildi. Daha sonra kan örnekleri 4000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi ve ayrılan serum üçe bölünerek ependorf tüplerine konuldu. Serum örnekleri çalışma yapılana kadar $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'de derin dondurucuda saklandı. Serum IL-8 (Catalog no: KHC0081, BIOSOURCE), S-100B (Catalog no: RD192090100R, BIOVENDOR) ve CuZn-SOD (Catalog no: 706002, CAYMAN) seviyeleri hazır ticari kit kullanılarak ELISA yöntemi ile belirlendi.

Olgulardaki risk faktörleri aşağıdaki kriterlere göre değerlendirildi;

a-Hipertansiyon: Hipertansiyon öyküsü olan ve antihipertansif tedavi alan olgular ve/veya izlenen süre içinde tekrarlayan ölçümlerde arteriyel kan basıncı 140/90 mmHg ve üzerinde bulunan olgular hipertansif kabul edildi (116)

b-Hiperlipidemi: Hiperlipidemi öyküsü olan ve antihiperlipidemik tedavi alan olgular ve/veya izlenen süre içinde en az iki incelemede total kolesterol 220 mg/dl ve total trigliserid 150 mg/dl' nin üzerinde veya LDL 140 mg/dl'nin üzerinde saptanan olgular hiperlipidemik olarak kabul edildi (116)

c-Diabetes mellitus: Diyabet öyküsü olan ve oral antidiabetik tedavi alan olgular ve/veya izlenen süre içinde açlık plazma glukozu ≥ 126 mg/dl veya 2. saat tokluk glukozu ≥ 200 mg/dl olan hastalar diyabet kabul edildi (117).

d- sigara kullanımı

e- Kalp hastalığı: Öykü, fizik muayene, EKG ve ekokardiyografi sonuçlarına göre belirlendi.

İstatistiksel değerlendirme: Verilerin değerlendirilmesinde SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) programı kullanıldı. Olgu sayısı, yüzde, ortalama ve standart sapma olarak belirlendi. Kategorik değişkenlerin analizi nonparametrik

koşullarda Mann-Whitney U testi ile yapıldı. Korelasyon analizleri için spearman korelasyon testi kullanıldı. $P < 0.05$ olması durumunda aradaki fark anlamlı kabul edildi.

Tablo 2. NIHSS Skorlaması.

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

4. BULGULAR

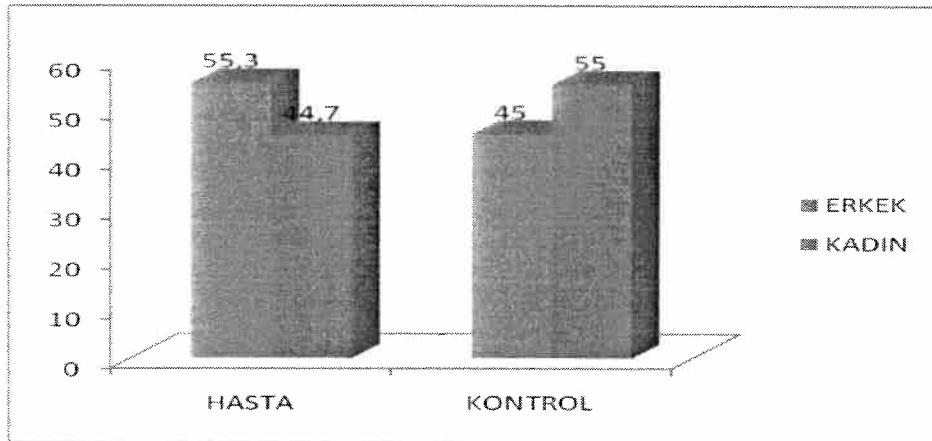
Çalışmamıza 30-86 yaş aralığında; yaş ortalaması $69,05 \pm 11,41$ olan; 17'si kadın (%44,7), 21'i erkek (%55,3) olmak üzere, akut iskemik inme geçiren toplam 38 (N) hasta alındı. Kadın hastaların yaş ortalaması $70,47 \pm 8,63$, erkek hastaların yaş ortalaması $67,90 \pm 13,34$ bulundu. Kontrol grubunun yaş ortalaması $68,95 \pm 6,16$ olup kontrol grubunu, 11'i kadın (% 55), 9'u erkek (% 45) olmak üzere toplam 20 olgu (N) oluşturdu. Kontrol grubunda kadın yaş ortalaması $69,8 \pm 6,06$, erkek yaş ortalaması $68,67 \pm 6,65$ olarak saptandı. Hasta ve kontrol grupları arasında yaş ve cinsiyet yönünden anlamlı farklılık yoktu ($p > 0,05$, Tablo-3, Tablo-4, Grafik-1).

Tablo 3. Hasta ve kontrol grubu yaş ortalamaları

| | Grup | N | Ortalama değer±Standart sapma | P |
|-----|---------|----|-------------------------------|-------|
| Yaş | Hasta | 38 | $69,05 \pm 11,41$ | 0,664 |
| | Kontrol | 20 | $68,95 \pm 6,16$ | |

Tablo 4. Cinsiyete göre hasta ve kontrol gruplarının dağılımı

| | Hasta | | Kontrol | | P |
|--------|-------|------|---------|------|-------|
| | Sayı | % | Sayı | % | |
| Erkek | 21 | 55,3 | 9 | 45,0 | 0,752 |
| Kadın | 17 | 44,7 | 11 | 55,0 | |
| Toplam | 38 | 100 | 20 | 100 | |



Grafik 1. Hasta ve kontrol gruplarının cinsiyete göre dağılımı

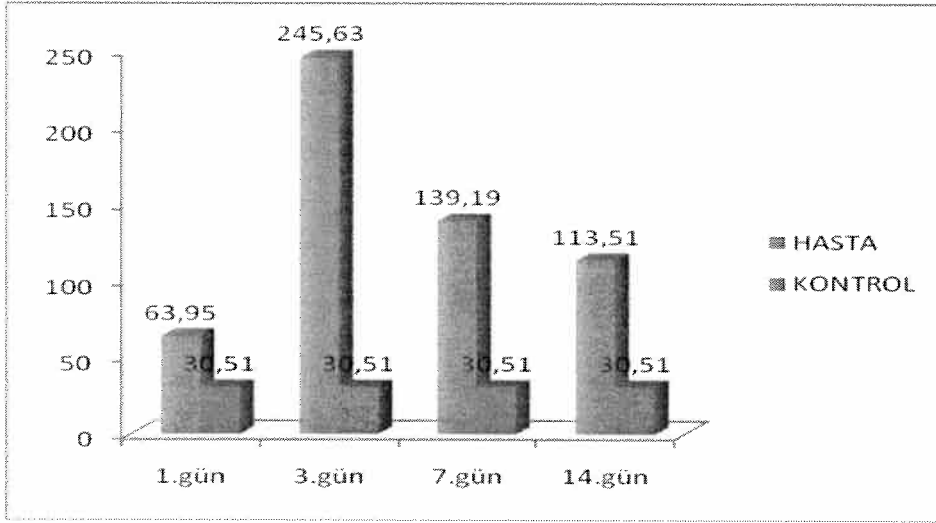
Hasta grubundan 1.,3.,7. ve 14. günlerde ve kontrol grubundan alınan serumlarda S-100B, CuZn-SOD ve IL-8 düzeyleri ölçüldü. Hasta ve kontrol grubunun serum S-100B, CuZn-SOD ve IL-8 düzeyleri karşılaştırıldı. 38 hastanın serum S-100B düzeyleri; 1. gün ortalaması $63,95 \pm 46,80$ ng/ml, 3. gün ortalaması $245,63 \pm 304,68$ ng/ml, 7. gün ortalaması $139,19 \pm 164,72$ ng/ml, 14. gün ortalaması $113,51 \pm 111,01$ ng/ml olarak bulundu. Kontrol grubundaki 20 olgunun serum S-100B düzeylerinin ortalaması $30,51 \pm 10,93$ ng/ml olarak bulundu. Hasta grubunun serum S-100B düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı bulundu ($p < 0,05$) (Tablo 5, Grafik 2).

Tablo 5. Hasta ve kontrol grubunun serum S-100B düzeyleri

| S-100B ng/ml | Grup | | P |
|-----------------|----------------------------|------------------------------|---------|
| | Hasta (38) Ort \pm SS | Kontrol (20) Ort \pm SS | |
| 1. Gün | $63,95 \pm 46,80$ | $30,51 \pm 10,93$ | 0,000** |
| 3. Gün | $245,63 \pm 304,68$ | $30,51 \pm 10,93$ | 0,000** |
| 7. Gün | $139,19 \pm 164,72$ | $30,51 \pm 10,93$ | 0,000** |
| 14. Gün | $113,51 \pm 111,01$ | $30,51 \pm 10,93$ | 0,000** |

(* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$)

Hasta grubunun serum CuZn-SOD düzeyleri; 1. gün ortalaması $7,70 \pm 4,78$ ng/ml, 3. gün ortalaması $8,69 \pm 5,22$ ng/ml, 7.gün ortalaması $8,22 \pm 5,64$ ng/ml, 14. gün ortalaması $5,61 \pm 3,84$ ng/ml olarak bulundu. Kontrol grubunun CuZn-SOD düzeyleri ortalaması $5,41 \pm 2,70$ ng/ml olarak bulundu. Hasta grubunun CuZn-SOD düzeyleri kontrol grubuna göre 1., 3. ve 7. günde anlamlı bulundu ($p < 0,05$). 14. günde ise fark yoktu ($p > 0,05$) (Tablo 6, Grafik 3).



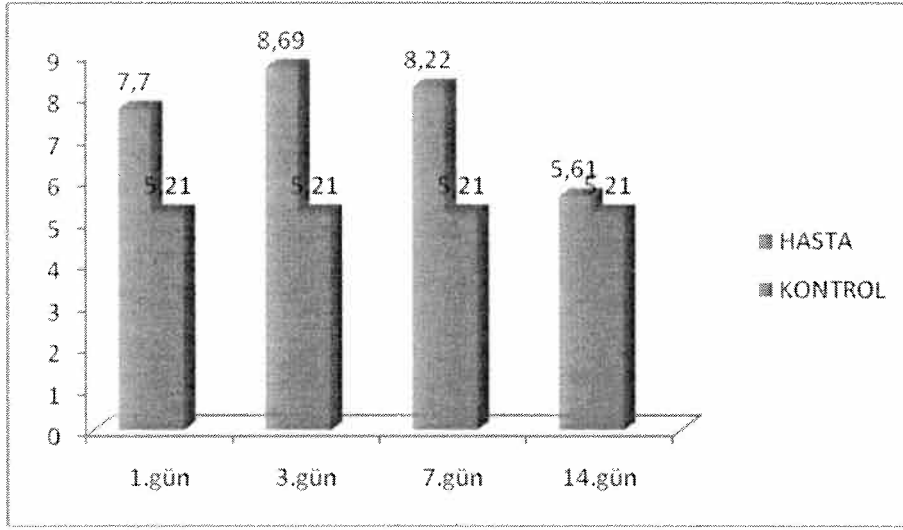
Grafik 2. Hasta ve kontrol grubunun serum S- 100B düzeyleri

Tablo 6. Hasta ve kontrol grubunun serum CuZn-SOD düzeyleri

| CuZn-SOD ng/ml | Grup | | p |
|-------------------|------------------------|--------------------------|---------|
| | Hasta (38) Ort ± SS | Kontrol (20) Ort ± SS | |
| 1. Gün | 7,70 ± 4,78 | 5,41 ± 2,70 | 0,01* |
| 3. Gün | 8,69 ± 5,22 | 5,41 ± 2,70 | 0,000** |
| 7. Gün | 8,22 ± 5,64 | 5,41 ± 2,70 | 0,03* |
| 14. Gün | 5,61 ± 3,84 | 5,41 ± 2,70 | 0,49 |

(* p<0,05 , ** p<0,01)

Hasta grubunun serum IL-8 düzeyleri; 1. gün ortalaması 13,57±9,33 ng/ml, 3. gün ortalaması 13,37±1,41 ng/ml, 7. gün ortalaması 13,84±1,99 ng/ml, 14. gün ortalaması 12,39±1,58 ng/ml olarak bulundu. Kontrol grubunun IL-8 düzeyleri ortalaması 13,22±1,15 ng/ml olarak bulundu. Hasta grubunun IL-8 düzeyleri kontrol grubuna göre 1. ve 14. günde anlamlı bulundu (p<0,05). 3. ve 7. günde ise fark yoktu (p>0,05) (Tablo 7, Grafik 4).

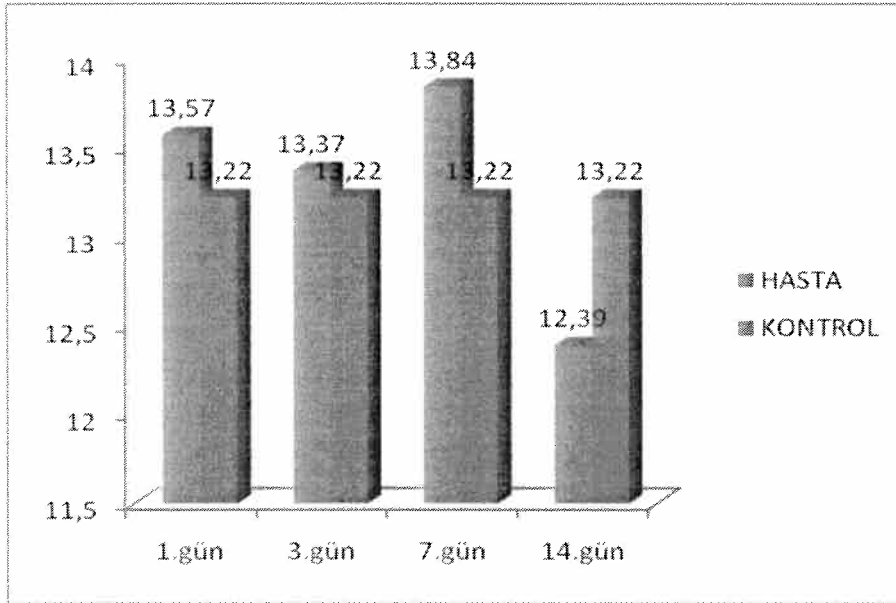


Grafik 3. Hasta ve kontrol grubunun serum CuZn-SOD düzeyleri

Tablo 7. Hasta ve kontrol grubunun serum IL-8 düzeyleri

| IL-8 ng/ml | Grup | | p |
|---------------|-------------------|---------------------|---------|
| | Hasta Ort ± SS | Kontrol Ort ± SS | |
| 1. Gün | 13,57 ± 9,33 | 13,22 ± 1,15 | 0,000** |
| 3. Gün | 13,37 ± 1,41 | 13,22 ± 1,15 | 0,99 |
| 7. Gün | 13,84 ± 1,99 | 13,22 ± 1,15 | 0,30 |
| 14. Gün | 12,39 ± 1,58 | 13,22 ± 1,15 | 0,000** |

(* p<0,05, ** p<0,01)



Grafik 4. Hasta ve kontrol grubunun serum IL-8 düzeyleri

Çalışmaya katılan tüm hastalara inmenin 3. gününden sonra BBT çekildi. 31 hastada BBT’de infarkt volümü hesaplandı. Laküner infarkt tespit edilen 7 hastanın infarkt volümü hesaplanmadı. Hastaların infarkt volümleri; 1,92 ile 311,88 ml arasında ve infarkt volümlerinin ortalamaları $50,77 \pm 62,15$ ml olarak bulundu. Serum S-100B, CuZn-SOD ve IL-8 düzeyleri ile BBT’de ölçülen infarkt volümleri karşılaştırıldı. Serum düzeyleri ile infarkt volümü arasında korelasyon tespit edilmedi ($p > 0,05$) (Tablo 8).

Tablo 8. S-100B, CuZn-SOD, IL-8 düzeylerinin infarkt volümleri arasındaki ilişki

| Değişkenler | | | İnfarkt Volümü |
|-------------------|---------|--------|-----------------|
| CuZn-SOD ng/ml | 1. Gün | r p | -0,136 0,417 |
| | 3. Gün | r p | -0,024 0,886 |
| | 7. Gün | r p | -0,106 0,525 |
| | 14. Gün | r p | -0,143 0,392 |
| S-100B ng/ml | 1. Gün | r p | -0,119 0,477 |
| | 3. Gün | r p | -0,092 0,582 |
| | 7. Gün | r p | -0,118 0,480 |
| | 14. Gün | r p | -0,004 0,980 |
| IL-8 ng/ml | 1. Gün | r p | -0,097 0,563 |
| | 3. Gün | r p | 0,029 0,865 |
| | 7. Gün | r p | 0,108 0,518 |
| | 14. Gün | r p | -0,232 0,162 |

Hastaların klinik durumlarını belirlemek için başvuru anında ve 14. günde NIHSS skorları hesaplandı. Hastaların NIHSS skorları 4 ile 24 arasında değişmekte idi ve ortalamaları $9,45 \pm 4,26$ olarak bulundu. Hastaların serum S-100B, CuZn-SOD ve IL-8'in 1. ve 14. gün kan düzeyleri NIHSS skorları ile karşılaştırıldı. Hastaların başlangıç ve 14. gün NIHSS skorları ile serum kan düzeyleri arasında korelasyon tespit edilmedi ($p > 0,05$) (Tablo 9).

Tablo 9. S-100B, CuZn-SOD, IL-8 kan düzeyleri ile NIHSS arasındaki ilişki

| Değişkenler | | | NIHSS 1.gün | NIHSS 14.gün |
|-------------|---------|---|-------------|--------------|
| SOD | 1. Gün | r | -0,247 | -0,335 |
| | | p | 0,136 | 0,264 |
| | 14. Gün | r | -0,048 | -0,044 |
| | | p | 0,776 | 0,776 |
| S-100B | 1. Gün | r | 0,046 | -0,016 |
| | | p | 0,786 | 0,925 |
| | 14. Gün | r | 0,138 | -0,055 |
| | | p | 0,408 | 0,742 |
| IL-8 | 1. Gün | r | -0,038 | -0,075 |
| | | p | 0,822 | 0,656 |
| | 14. Gün | r | 0,112 | 0,183 |
| | | p | 0,504 | 0,272 |

Hastaların BBT’de ölçülen infarkt volümü ile NIHSS skorları karşılaştırıldı. Hastaların başlangıç ($p<0,05$) ve 14. gün ($p<0,05$) NIHSS skorları ile infarkt volümü arasında pozitif korelasyon tespit edildi (Tablo 10).

Tablo 10. NIHSS ile infarkt volümü arasındaki ilişki

| Değişkenler | | İnfarkt Volümü |
|---------------|---|----------------|
| NIHSS 1.gün | r | 0,446 |
| | p | 0,005** |
| NIHSS 14. gün | r | 0,413 |
| | p | 0,010** |

(* $p<0,05$, ** $p<0,01$)

Hastaların NIHSS puanları; 0-6 olanlar hafif, 7-15 olanlar orta ve $16\geq$ olanlar ağır olarak gruplandırıldı. Hastaların 12’si hafif (%20,7), 22’si orta (%37,9) ve 4’ü ağır (%6,9) nörolojik defisitliydi (Tablo 11). Hafif defisitli hastaların infarkt volümü ortalaması $19,45\pm 29,40$ ml, orta defisitli hastaların infarkt volümü ortalaması $58,21\pm 67,42$ ml, ağır defisitli hastaların infarkt volümü ortalaması $103,83\pm 67,60$ ml olarak bulundu. Hafif defisitli hastalarda NIHSS ortalaması $4,58\pm 1,08$, orta defisitli hastalarda $10,86\pm 2,62$, ağır defisitli hastalarda $16,25\pm 0,50$ olarak bulundu.

Tablo 11. Hastaların nörolojik defisit ve infarkt volümleri

| | | N | % | NIHSS Ort.± SS | İnfart Volümü Ort. ± SS |
|-------------------|-------|----|------|-------------------|----------------------------|
| Nörolojik Defisit | Hafif | 12 | 20,7 | 4,58± 1,08 | 19,45±29,40 |
| | Orta | 22 | 37,9 | 10,86±2,62 | 58,21±67,42 |
| | Ağır | 4 | 6,9 | 16,25±0,50 | 103,83±67,60 |

Prognuzu belirlemek için inmenin 1. ve 14. günlerinde hastaların nörolojik muayenelerine göre NIHSS ile skorlama yapıldı. NIHSS skorundaki 3 puan ve üzerindeki artışlar progresyon olarak değerlendirildi. Progresyon saptanan 6 hastanın 1., 3., 7. ve 14. günlerde serum S-100B, CuZn-SOD ve IL-8 düzeyleri progresyon saptanmayan hastalarla karşılaştırıldı. Progresyon saptanan olgularla, saptanmayan olgular arasında anlamlı fark yoktu ($p>0,5$) (Tablo 12).

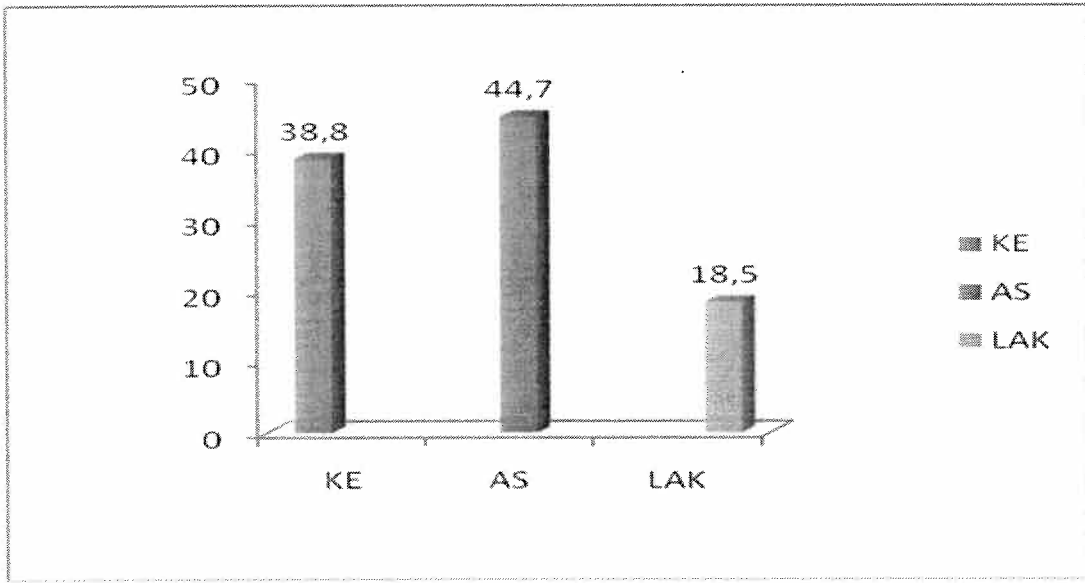
Tablo 12. Serum S-100B, CuZn-SOD ve IL-8 düzeyleri ile prognosis ilişkisi

| Prognoz | | | | | | |
|-----------------|---------|------------------------------------|---|------------------------------------|----|-------|
| | I | | | II | | P |
| | | Ortalama değer ± Standart sapma | N | Ortalama değer ± Standart sapma | N | |
| CuZn-SOD | 1. Gün | 6,88 ± 2,82 | 6 | 7,85 ± 5,08 | 32 | 0,779 |
| | 3. Gün | 9,96 ± 8,11 | 6 | 8,45 ± 4,64 | 32 | 0,889 |
| | 7. Gün | 9,88 ± 8,41 | 6 | 7,90 ± 5,08 | 32 | 0,936 |
| | 14. Gün | 8,12 ± 9,32 | 6 | 11,07 ± 26,32 | 32 | 0,603 |
| S-100B | 1. Gün | 85,14 ± 82,26 | 6 | 59,97 ± 37,68 | 32 | 0,484 |
| | 3. Gün | 148,88 ± 204,70 | 6 | 263,76 ± 319,20 | 32 | 0,200 |
| | 7. Gün | 41,02 ± 19,89 | 6 | 157,59 ± 173,50 | 32 | 0,041 |
| | 14. Gün | 66,39 ± 23,85 | 6 | 122,34 ± 118,77 | 32 | 0,447 |
| IL-8 | 1. Gün | 11,86 ± 1,49 | 6 | 13,88 ± 10,14 | 32 | 0,494 |
| | 3. Gün | 13,35 ± 0,73 | 6 | 13,37 ± 1,51 | 32 | 0,508 |
| | 7. Gün | 14,70 ± 2,51 | 6 | 13,67 ± 1,87 | 32 | 0,270 |
| | 14. Gün | 12,70 ± 0,98 | 6 | 12,33 ± 1,67 | 32 | 0,160 |

I: 1. ve 14. günde progresyon saptanan hastalar

II: 1. ve 14. günde progresyon saptanmayan hastalar

Hastalar Trial of Org 10172 in acute Stroke Treatment (TOAST) sınıflamasına göre; 14 hasta (%36,8) kardiyoemboli, 17 hasta (%44,7) geniş arter ateroskleroza, 7 hasta (%28,5) küçük damar oklüzyonu (lakün) grubu olmak üzere 3 etyolojik alt gruba ayrıldı. Etiyolojik alt gruplar ile serum S-100B, CuZn-SOD ve IL-8 düzeyleri karşılaştırıldı. Serum kan düzeyleri ile etyolojik alt gruplar arasında anlamlı fark yoktu ($P>0,05$) (Grafik 5) (Tablo 13, 14, 15)



Grafik 5.Hastaların etyolojik alt gruplara göre dağılımı

KE:Kardiyoemboli, **AS:**Ateroskleroz, **LAK:**Laküner infarkt

Tablo 13. Serum S-100B ile etyolojik alt grupların karşılaştırılması

| | | | N | Ortalama değer ± Standart sapma |
|-------------------|---------|-----------------|----|---------------------------------|
| S-100B (ng/ml) | 1. Gün | Ateroskleroz | 17 | 66,32 ± 38,92 |
| | | Kardiyoemboli | 14 | 56,49 ± 57,48 |
| | | Laküner İnfarkt | 7 | 73,06 ± 45,45 |
| | 3. Gün | Ateroskleroz | 17 | 262,39 ± 414,50 |
| | | Kardiyoemboli | 14 | 56,49 ± 188,43 |
| | | Laküner İnfarkt | 7 | 301,81 ± 165,50 |
| | 7. Gün | Ateroskleroz | 17 | 119,10 ± 135,91 |
| | | Kardiyoemboli | 14 | 107,73 ± 132,29 |
| | | Laküner İnfarkt | 7 | 250,89 ± 249,25 |
| | 14. Gün | Ateroskleroz | 17 | 91,30 ± 60,35 |
| | | Kardiyoemboli | 14 | 102,51 ± 107,40 |
| | | Laküner İnfarkt | 7 | 189,43 ± 181,33 |

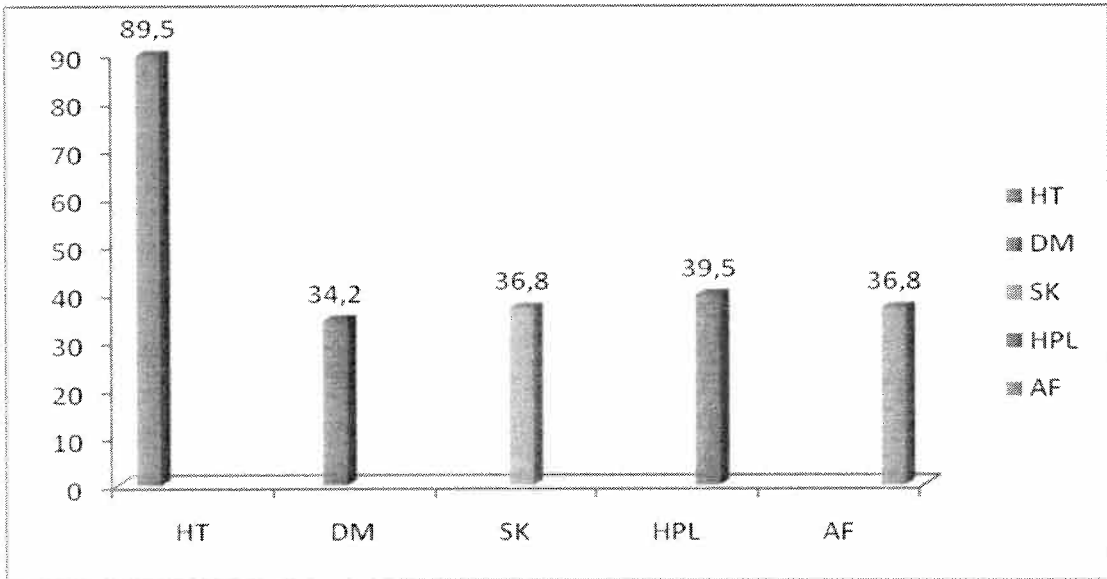
Tablo 14. Serum CuZn-SOD ile etyolojik alt grupların karşılaştırılması

| | | | N | Ortalama değer ± Standart sapma |
|---------------------|---------|-----------------|----|---------------------------------|
| CuZn-SOD (ng/ml) | 1. Gün | Ateroskleroz | 17 | 7,02 ± 3,76 |
| | | Kardiyoemboli | 14 | 6,67 ± 2,62 |
| | | Laküner İnfarkt | 7 | 11,37 ± 8,29 |
| | 3. Gün | Ateroskleroz | 17 | 7,85 ± 5,90 |
| | | Kardiyoemboli | 14 | 9,04 ± 4,41 |
| | | Laküner İnfarkt | 7 | 9,98 ± 5,38 |
| | 7. Gün | Ateroskleroz | 17 | 8,96 ± 6,49 |
| | | Kardiyoemboli | 14 | 7,38 ± 5,70 |
| | | Laküner İnfarkt | 7 | 8,06 ± 3,12 |
| | 14. Gün | Ateroskleroz | 17 | 7,44 ± 6,97 |
| | | Kardiyoemboli | 14 | 16,60 ± 5,70 |
| | | Laküner İnfarkt | 7 | 6,31 ± 3,04 |

Hastalar risk faktörleri açısından incelendiğinde 34 hastada (%89,5) hipertansiyon, 13 hastada (%34,2) diabetes mellitus, 15 hastada (%39,5) hiperlipidemi, 14 hastada (%36,8) atrial fibrilasyon, 14 hastada (%36,8) sigara kullanımı saptandı (Grafik 5).

Tablo 15. Serum IL-8 ile etyolojik alt grupların karşılaştırılması

| | | N | Ortalama değer ± Standart sapma | |
|-----------------|---------|-----------------|---------------------------------|---------------|
| IL-8 (ng/ml) | 1. Gün | Ateroskleroz | 17 | 14,97 ± 13,83 |
| | | Kardiyoemboli | 14 | 12,05 ± 1,25 |
| | | Laküner İnfarkt | 7 | 13,16 ± 3,44 |
| | 3. Gün | Ateroskleroz | 17 | 13,50 ± 1,40 |
| | | Kardiyoemboli | 14 | 13,17 ± 1,26 |
| | | Laküner İnfarkt | 7 | 13,44 ± 1,86 |
| | 7. Gün | Ateroskleroz | 17 | 13,65 ± 1,80 |
| | | Kardiyoemboli | 14 | 14,15 ± 2,33 |
| | | Laküner İnfarkt | 7 | 13,65 ± 1,85 |
| | 14. Gün | Ateroskleroz | 17 | 12,33 ± 1,13 |
| | | Kardiyoemboli | 14 | 12,33 ± 1,75 |
| | | Laküner İnfarkt | 7 | 12,65 ± 2,28 |

**Grafik 5.** Hastaların risk faktörlerine göre dağılımı

HT: Hipertansiyon, DM: Diabetes mellitus, SK: Sigara kullanımı,
HPL: Hiperlipidemi, AF: Atrial fibrilasyon

Hipertansiyon, atrial fibrilasyon, sigara kullanımı, diabetes mellitus, hiperlipidemi gibi risk faktörleri bulunan hastalarla bulunmayan hastalar arasında serum S-100B, CuZn-SOD ve IL-8 düzeyleri ayrı ayrı karşılaştırıldı; hipertansiyonu

bulunan hastalarla bulunmayan hastaların, atrial fibrilasyonu bulunan hastalarla bulunmayan hastaların, diabetes mellitusu bulunan hastalarla bulunmayan hastaların, hiperlipidemisi bulunan hastalarla bulunmayan hastaların, sigara kullanan hastalarla kullanmayan hastaların serum S-100B, CuZn-SOD ve IL-8 düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 16, 17, 18).

Tablo 16. Serum S-100B düzeyi ile risk faktörlerinin karşılaştırılması

| | | | Ort \pm SS Var | Ort \pm SS Yok | P |
|-----------------|---------|-----|---------------------|---------------------|-------|
| S-100B ng/ml | 1. Gün | HT | 66,29 \pm 48,33 | 44,00 \pm 27,05 | 0,254 |
| | | AF | 67,89 \pm 56,97 | 61,65 \pm 40,92 | 0,856 |
| | | DM | 62,09 \pm 59,64 | 64,91 \pm 39,95 | 0,268 |
| | | HPL | 69,55 \pm 60,86 | 60,28 \pm 35,93 | 0,846 |
| | | SK | 55,99 \pm 42,73 | 68,59 \pm 49,30 | 0,238 |
| | 3. Gün | HT | 236,60 \pm 313,37 | 322,32 \pm 236,53 | 0,168 |
| | | AF | 243,24 \pm 204,67 | 247,02 \pm 354,48 | 0,650 |
| | | DM | 259,01 \pm 234,64 | 238,66 \pm 339,76 | 0,914 |
| | | HPL | 296,87 \pm 431,52 | 212,20 \pm 186,19 | 0,964 |
| | | SK | 157,50 \pm 167,21 | 297,04 \pm 355,03 | 0,168 |
| | 7. Gün | HT | 130,63 \pm 157,52 | 211,97 \pm 231,96 | 0,341 |
| | | AF | 172,11 \pm 216,50 | 119,99 \pm 126,93 | 0,952 |
| | | DM | 151,07 \pm 147,70 | 133,01 \pm 175,51 | 0,288 |
| | | HPL | 115,14 \pm 106,08 | 154,87 \pm 194,47 | 0,846 |
| | | SK | 141,52 \pm 221,90 | 137,84 \pm 125,75 | 0,173 |
| | 14. Gün | HT | 114,28 \pm 116,04 | 107,02 \pm 61,77 | 0,601 |
| | | AF | 100,74 \pm 94,31 | 120,96 \pm 121,00 | 0,317 |
| | | DM | 120,96 \pm 81,69 | 109,63 \pm 124,96 | 0,988 |
| | | HPL | 125,82 \pm 140,58 | 105,48 \pm 89,32 | 0,449 |
| | | SK | 87,29 \pm 74,93 | 128,81 \pm 126,45 | 0,380 |

Tablo 17. Serum CuZn-SOD düzeyi ile risk faktörlerinin karşılaştırılması

| | | Ort± SS Var | Ort±SS Yok | P | |
|---------------------------|---------------|----------------|---------------|--------------|-------|
| CuZn-SOD ng/ml | 1.Gün | HT | 7,95 ± 4,94 | 5,58 ± 2,53 | 0,160 |
| | | AF | 9,30± 6,42 | 6,76± 3,31 | 0,164 |
| | | DM | 7,00 ± 2,53 | 8,05± 5,62 | 0,548 |
| | | HPL | 7,59± 4,63 | 7,76± 4,97 | 0,869 |
| | | SK | 8,53± 5,97 | 7,22± 3,99 | 0,880 |
| | 3. Gün | HT | 8,79 ± 5,46 | 7,82± 2,67 | 0,830 |
| | | AF | 9,84± 5,42 | 8,02± 5,10 | 0,289 |
| | | DM | 9,88± 6,73 | 8,06± 4,26 | 0,655 |
| | | HPL | 8,92± 5,81 | 8,53± 4,93 | 0,940 |
| | | SK | 9,82± 4,98 | 8,03± 5,35 | 0,099 |
| | 7. Gün | HT | 8,25 ± 5,85 | 7,94± 3,96 | 0,775 |
| | | AF | 8,05± 5,52 | 8,32± 5,82 | 0,964 |
| | | DM | 8,02 ± 5,39 | 8,31± 5,86 | 1,000 |
| | | HPL | 7,84± 5,08 | 8,45± 6,06 | 0,952 |
| | | SK | 8,19± 3,87 | 8,23± 6,53 | 0,458 |
| | 14.Gün | HT | 6,74 ± 5,23 | 43,51± 73,53 | 0,234 |
| | | AF | 16,90± 39,47 | 6,95± 6,03 | 0,310 |
| | | DM | 19,09± 40,97 | 6,20± 4,057 | 0,325 |
| | | HPL | 7,25± 6,14 | 12,79± 31,00 | 0,881 |
| | | SK | 5,43± 2,12 | 13,64± 30,44 | 0,477 |

Tablo 18. Serum IL-8 düzeyi ile risk faktörlerinin karşılaştırılması

| | | | Ort ±SS Var | Ort ±SS Yok | P |
|-------------------------|----------------|------------|----------------|----------------|-------|
| IL-8 (ng/ml) | 1. Gün | HT | 13,41 ± 9,85 | 11,52± 0,88 | 0,702 |
| | | AF | 12,05± 1,18 | 14,45± 11,71 | 0,648 |
| | | DM | 12,71 ± 2,59 | 14,00± 11,41 | 0,286 |
| | | HPL | 12,24 ± 2,57 | 14,43± 11,84 | 0,345 |
| | | SK | 11,77± 1,17 | 14,61± 11,67 | 0,466 |
| | 3. Gün | HT | 13,81 ± 1,45 | 13,09± 1,21 | 0,738 |
| | | AF | 13,58± 1,60 | 13,25± 1,31 | 0,638 |
| | | DM | 13,29 ± 1,23 | 13,41± 1,51 | 0,951 |
| | | HPL | 13,31 ± 1,41 | 13,40± 1,44 | 0,916 |
| | | SK | 12,83± 0,93 | 13,69± 1,56 | 0,081 |
| | 7. Gün | HT | 13,95 ± 2,06 | 12,87 ± 0,82 | 0,263 |
| | | AF | 14,60± 2,36 | 13,40± 1,63 | 0,081 |
| | | DM | 13,73 ± 1,32 | 13,89± 2,28 | 0,666 |
| | | HPL | 13,23 ± 1,30 | 14,23± 2,26 | 0,174 |
| | | SK | 14,31± 2,72 | 13,57± 1,41 | 0,940 |
| | 14. Gün | HT | 12,48 ± 1,60 | 11,70± 1,42 | 0,160 |
| | | AF | 12,46± 2,00 | 12,36± 1,32 | 0,671 |
| | | DM | 12,63 ± 1,53 | 12,27± 1,62 | 0,267 |
| | | HPL | 12,19 ± 0,98 | 12,52± 1,88 | 0,822 |
| | | SK | 12,15± 1,53 | 12,54± 1,63 | 0,288 |

5.TARTIŞMA

Serebrovasküler hastalıklar nörolojik hastalıklar içerisinde, en sık görülen hastalık grubunu oluşturmaktadır. Özellikle gelişmiş ülkelerde ortalama insan ömrünün uzaması serebrovasküler hastalık görülme sıklığını arttırmıştır. Serebral iskemi; hücre ölümü ve doku infarktına yol açan bir dizi hücreyel ve moleküler olaylar zincirini tetikler. Beyin kan akımındaki azalmanın en fazla olduğu çekirdek bölgesinde hücreler dakikalar içinde irreversibl olarak zedelenirler. Ancak iskemik bölgenin periferinde kollaterallerce sağlanan kan akımının devam etmesi, nöronların kısa bir süre için morfolojik ve biyokimyasal bütünlüğünü korur. Orta veya hafif derecedeki iskemik beyin dokusundaki nöronlar akut dönemde elektriksel olarak sessiz olmakla birlikte yapısal bütünlüklerini sürdürürler. Bu bölgeye penumbra denir. Penumbra; iskeminin şiddetine ve süresine bağlı olarak infarkta doğru ilerleyen dinamik bir süreç ve erken dönemde trombolitik tedavi veya nöroprotektif ajanların kullanılması ile kurtarılabilir bir bölgedir (107).

Çalışmamızda; akut iskemik stroklu hastalarda serum IL-8, CuZn-SOD ve S-100B protein düzeylerinin, infarkt volümü ve erken dönemde klinik nörolojik defisit arasındaki korelasyon incelendi. Çalışmaya alınan hastaların 1, 3, 7 ve 14. günlerde serum IL-8, CuZn-SOD ve S-100B düzeylerine bakıldı. Klinik durumları hastaneye kabulde ve 14. günde NIHSS skoruyla belirlendi. NIHSS skorlarındaki 3 puan ve üzeri artışlar progresyon olarak değerlendirildi.

S-100B, özellikle astroglial hücrelerin sitozolik bir komponenti olup kalsiyum bağlayıcı bir protein olarak çeşitli çalışmalarda incelenmiştir. Nöroprotektif ve nörotrofik etkisi vardır. Travmatik beyin hasarı, iskemik nörolojik, nörodejeneratif ve psikiyatrik hastalıklarda S-100B düzeylerinde değişiklikler görüldüğü bildirilmiştir (94). Dejenere olmuş astrositler tarafından salınan S-100B proteini, molekül bütünlüğünü kaybeden kan-beyin bariyerini aştıktan sonra periferik dolaşımda saptanabilir. İnmeden sonraki serum S-100B protein konsantrasyonlarının beyindeki infarkt volümü ile korelasyon gösterdiği ve beyin kaynaklı proteinlerin salınım modelinin akut inme veya travmatik beyin hasarındaki patofizyolojiyi yansıtabileceği bildirilmiştir. Birçok klinik çalışmada, inme sonrası erken serum S-100B konsantrasyonu ile klinik ve/veya fonksiyonel durum arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (108,109).

Perrson ve ark. GİA ve serebral infarklı hastaların serumlarında S-100B proteini ve Nöron Spesifik Enolaz (NSE) düzeylerini ölçmüşler; büyük infarktlarda her ikisinin, küçük infarktlarda ise sadece NSE düzeyinin yüksek olduğunu tespit etmişlerdir (110). Kim ve ark. akut inmeli (büyük serebral kortikal infarkt n=10, subkortikal küçük infarkt n= 9 ve intraserebral kanama n= 10) hastalarda, ilk 24 saat, 3. ve 7. günde serum ve BOS S-100B proteinini ölçmüşler; infarktı olan hastalarda 3. günde, intraserebral kanaması olan hastalarda 24. saatten sonra maksimum değere ulaştığını saptamışlardır (95). Abraha ve ark. akut iskemik-hemorajik inme hastalarında ve eşleşmiş kontrol grubunda hasarlı beyin dokusu tarafından salınan S-100B proteininin önemini araştırmışlar ve iskemik-hemorajik inme hastalarında S-100B protein konsantrasyonlarını kontrol grubuna göre yüksek bulmuşlardır. İstatistiksel olarak belirgin olmasa da hemorajik inme olgularında serum S-100B düzeylerinin daha fazla arttığını tespit etmişlerdir (111). Weglewski ve ark. inmeli hastalarda, S-100B seviyelerindeki dinamik değişiklikleri incelemiştir; Serum S-100B düzeylerini inmenin 1., 3., 7.,14. günlerinde ölçmüşler, en yüksek S-100B protein değerlerine iskemik inme hastalarında 3. gün, hemorajik inme hastalarında ise 1. günde ulaştığını tespit etmişlerdir. Hemorajik inmede 1. gün en yüksek S-100B değerlerine ulaşılması ile birlikte, 3., 7. ve 14. günde iskemik ve hemorajik inme hastalarında S-100B değerlerini yakın bulmuşlardır (112). Büttner ve ark. bölgesel MCA tıkanıklığı olan 26 hastada, semptomların başlangıcından itibaren ilk 12 saat, 1., 2., 3., 4., 5., 7., 8. ve 10. günlerde serum S-100B düzeylerini incelemiştir ve inmenin 2. ve 3. günlerinde maksimum değerlere ulaştığını tespit etmişlerdir. İskemik inmeden sonra kanda S-100B saptanmasının; nekrotik glial hücrelerden sızma ve kan-beyin bariyerinin bütünlüğünü kaybetmesi nedeniyle olabileceğini bildirmişlerdir. Bu düşünceden dolayı serum S-100B seviyelerinin iskemik beyin hasarında periferik bir belirteç olarak kullanılabilmesi ve akut iskemik inmede tedavi kararını belirlemede yararlı olabileceği sonucuna varmışlardır (113). Missler ve ark. yaptıkları çalışmada; akut iskemik inmede S-100B ve NSE konsantrasyonlarının, infarkt volümü ve prognozla ilişkisini araştırmış ve S-100B konsantrasyonunun 2,5±1,3 gün sonra infarkt volümü ile korele olarak maksimum değere ulaştığını göstermişlerdir. Akut inmede kandaki S-100B protein konsantrasyonunun, infarkt boyutu ve uzun dönem klinik sonuç açısından kullanışlı bir belirteç olduğu sonucuna varmışlardır (5).

Kenangil ve ark. yaptıkları çalışmada, akut iskemik inmelerde serum S-100B protein konsantrasyonunun, infarkt boyutu ve klinik prognoz ile olan ilişkisini araştırmışlardır. Lezyonlar supratentoryal, orta serebral arter ve infratentoryal beyin sapı infarktları olarak sınıflandırmış, serum örnekleri başvuru sırasında, 3. ve 7. günlerde toplanmış ve nörolojik incelemeleri akut evrede NIHSS ile, 1. ve 6. ayda ise Modifiye Barthel İndeksi ile yapmışlardır. Tüm hastalara ilk 24 saat içinde BT, ilk hafta içinde ise BT veya MRG ile radyolojik görüntüleme yapmışlardır. Çalışmalarında; MCA infaktlarını boyutlarına göre 3 gruba ayırarak incelemişlerdir. Büyük MCA infarktlı olan hastalarda; S-100B proteininin 3. günde maksimum değere ulaştığı, kısa ve uzun dönemli prognozlarının en kötüye giden grup olduğunu göstermişlerdir. Büyük MCA infarktlı olan hastalarda 3.gün S-100B artışının; 2. ve 3. gün oluşan maksimum ödemin göstergesi olabileceğini belirtmişlerdir. Küçük arter infarktlı hastalarda 0., 3., ve 7. günlerde, farklı alanlarda ve farklı boyutlardaki infratentoryal infarktlı grupta S-100B seviyelerinde yükselme gözlenmemiş, kısa ve uzun dönem prognozu iyiye gitmiştir. Sonuç olarak MCA lezyonlarında S-100B proteininin infarkt boyutu ve klinik prognoz ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (114).

Hermann ve ark. akut inme sonrası serum Glial Fibriler Asidik Protein (GFAP) ve S-100B konsantrasyonlarını karşılaştırdıkları çalışmada, her iki belirtecin korelasyon gösterdiğini, inmeden sonra S-100B ve GFAP serum konsantrasyonlarının beyin lezyonunun boyutu, nörolojik durum ve hastanın kısa süreli fonksiyonel haliyle ilişkili olduğunu ifade etmişlerdir. İnmeden sonraki 2. ve 3. günler arasında S-100B seviyelerinin maksimum değere ulaştığını, laküner infarktlı hastalarda hiç yükselmediğini, parsiyel anterior dolaşım infarktlı hastalarda hafif yükseldiğini, tam anterior dolaşım infarktlı hastalarda ise maksimum değere ulaştığını göstermişlerdir. Bu çalışmadan; iskemi sonrası GFAP ve S100B salınımının nöron koruyucu tedavi girişimlerini değerlendirmede, monitörize etmede, ileride inme tedavisinde etkin olabileceği sonucuna varmışlardır (109).

Elting ve ark. iskemik inme, geçici iskemik atak ve travmatik beyin hasarı geçiren hastalarda, S-100B protein seviyelerini incelemişlerdir: 21 iskemik inmeli, 18 GİA ve 10 travmatik beyin hasarlı hastalarda serum S-100B değerlerini, 1. (0-24 saat), 2., 3., 4., 5. veya 6. ve 8. ya da 9. günlerde ölçmüşlerdir. İskemik inme ve GİA hastalarının klinik durumlarını başvuruda ve 10. günlerde NIHSS skorları ile travmatik beyin hasarlı hastalarda başvuruda Glaskov

Koma Skalası, 6. aydan sonra da Glaskov Sonuç Skalası ile değerlendirmişlerdir. S-100B değerlerinin inmeden 3 gün, travmatik beyin hasarından 1 gün sonra en yüksek seviyeye ulaştığını bildirmişlerdir. İnme hastalarında S-100B maksimum değerleri; başvuruda ve 10. günlerde NIHSS skorlarıyla, travmatik beyin hasarlı hastalarda ise hem başvuruda hem de travmadan 6 ay sonra Glaskov Sonuç Skala değerleriyle korele olduğunu göstermişlerdir. Bu sonuçlara dayanarak inme ve travmatik beyin hasarında S-100B serum maksimum seviyeleri ile nörolojik kayıp arasında bir ilişki olduğunu ifade etmişlerdir (115).

Bizim çalışmamızda; İskemik stroklu hastalarda serum S-100B değerleri ölçüm yapılan tüm günlerde kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulundu ve maksimum değer 3. günde gözlendi. S-100B'nin seviyesinin artmasını şöyle düşünmekteyiz; stroklu hastalarda hücre Ca^{+2} konsantrasyonunun bozulduğu, hücre içinde arttığı ve hücre dışında azaldığı bilinmektedir. Çok sayıda hücre fonksiyonu yöneten Ca^{+2} iyonunun uzun süreli yükselmesi hücre için zararlıdır. S-100B gibi kalsiyum-bağlayıcı proteinlerin tamponlama etkisi göstererek hücre içinde yükselen Ca^{+2} iyonlarını bağlayarak ve hücrede yüksek kalsiyuma bağlı olarak gelişecek zararlı etkilerin ortadan kaldırıldığını düşünmekteyiz. S-100B proteini aynı zamanda antioksidan bir protein gibi davranarak hücre içi ve hücre dışı iyon dengesini sağlamak için hücre içinde sentezinin arttığını düşünmekteyiz. Bundan dolayı, kontrollere göre önemli seviyede arttığını ve 3. günde bozulan membran fonksiyonu ve iyon dengesini düzenlemek için maksimum seviyede arttığını, 3. günden sonra tedavi ile S-100B proteininin düşmeye başladığını düşünmekteyiz. Geniş kortikal infarktı olan hastaların S-100B düzeyleri laküner infarktı olan hastalara göre, NIHSS skorları 16 puan üzerinde olan hastaların S-100B değerleri, 8 puan altında olan hastalara göre yüksekti. Ancak hastaların serum S-100B düzeylerinin, infarkt volümü ve NIHSS skorları arasında korelasyon saptanmadı. Çalışmamızda etyolojik alt gruplar (kardiyoemboli, ateroskleroz, lakün) arasında S-100B düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Daha önceki çalışmalarda inme alt tipleriyle S-100B düzeyleri arasında herhangi bir ilişki olup olmadığı konusunda yorum yapılmamaktadır. İnme risk faktörlerinden; hipertansiyon, diabetes mellitus, sigara kullanımı, hiperlipidemi ve atrial fibrilasyon birbirleri ile karşılaştırıldığında serum S-100B düzeyleri arasında korelasyon saptanmadı. Daha önceki çalışmalarda da inme risk faktörleri ile S-100B düzeyleri arasında korelasyon bulunamamıştır (140).

Hastaların infarkt volümü arttıkça nörolojik defisitinin arttığını ve infarkt volümü ile NIHSS skorları arasında pozitif korelasyon olduğu tespit edildi

İnsan ve hayvanlarda akut strokta farmakolojik tedavilerin kullanımının temeli, beyin iskemisinin fizyopatolojisinde son zamanlardaki gelişmelere dayanmaktadır. Bunlar arasında en fazla üzerinde durulan, strokta inflamasyonun rolüdür (55). Yapılan deneysel çalışmalar, iskemik strokta zedelene beyin dokusunda saatler içinde inflamatuvar reaksiyonun başladığını ve inflamatuvar reaksiyonun daha sonraki günlerde de devam ettiğini göstermiştir. İnflamatuvar yanıt, beyin parenkiminin çeşitli hastalıklara karşı görülen genel bir yanıtıdır. Histolojik olarak lökosit infiltrasyonu ile karakterizedir. Serebral iskemide bunlar çoğunlukla polimorfonükleer lökositler ve monosit/makrofajlardan oluşur (116).

Sörnas ve ark. iskemik inmeden 2-3 gün sonra hastaların BOS' unda lökosit sayısının artmış olduğunu, Akopov ve ark. iskemik inme sonrası ilk 6-12 saatte hafif perfüze olmuş beyinde yüksek sayıda işaretlenmiş polimorfonükleer lökosit bulunduğunu, BBT ile saptanan infarkt volümü ile lökosit birikimi arasında anlamlı korelasyon olduğunu göstermişlerdir (117,118). Chuaqui ve ark. bir otopsi çalışmasında inme sonrası 2-3 günde beyin parenkiminde yoğun lökosit infiltrasyonu olduğunu göstermişlerdir (119). Tomimoto ve ark. sitokinlerin beyin iskemisi sırasında astrositler, nöronlar, endotelyal ve mikroglial hücreler tarafından da üretilbileceğini ileri sürmüşlerdir (58). Beamer ve ark., Tarkowski ve ark. akut iskemik inmeli hastalarda; IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α ve GM-CSF gibi sitokinlerin intratekal üretimlerinin arttığını göstermişlerdir (120, 121). Garcia ve ark. tek taraflı kalıcı MCA tıkanıklığı olan ratlarda lökositler (özellikle polimorfonükleer hücreler)'in mikrodamarlarda oklüzyon sonrası 30. dakikadan itibaren görüldüğünü, nekrozun ise oklüzyondan 72-96 saat sonra geliştiğini tespit etmişlerdir (57). Bu çalışmalar, lökositlerin beyin parenkimine erken dönemde ulaşmasının nekrozun varlığından bağımsız olduğunu ve beyin infarktı gelişiminde rol oynadığını göstermektedir (122,123). Lökositlerin iskemik parenkime zararlı etkisini açıklayacak çok sayıda mekanizma vardır. Ames ve ark. lökositlerin mikrodamarları tıkadığı ve reperfüzyon sırasında iskemik alanda beyin kan akımının tam olarak düzelmemesine katkıda bulunduğunu öne sürmüşlerdir (124). Hartl ve ark., Hamann ve ark. iskemisi sırasında lökositlerin zararlı etkilerinin; superoksit anyonları, tromboksan A2, endotelin-1,

prostoglandin H₂, sitotoksik enzimler, serbest oksijen radikalleri ve NO'nun salınımına bağlı olabileceğini öne sürmüşlerdir (56, 125). Bednar ve ark. akut serebral iskemi sırasında, nötropenik hayvanlarda kontrollere göre daha küçük infarkt hacmi meydana geldiğini göstermişler ve lökositlerin potansiyel olarak yaşayabilecek hücrelere zarar verebileceği görüşünü bildirmişlerdir (126). Kostulas ve ark. akut iskemik stroklu hastalarda yaptıkları çalışmalarda; stroklu hastalarda kontrol grubuna göre plazma IL-8 seviyelerinin yüksek olduğunu göstermişlerdir. Bu bulgular serebral iskemiden sonra hasarlı dokuda kemotaktik özelliği olan IL-8'in PMNL akümülyasyonuna neden olduğunu ve IL-8' i nötralize eden bileşenlerin strok tedavisinde faydalı olabileceği kanaatine varmışlardır (129). Kostulas ve ark. akut iskemik stroklu hastalarda; 1-3, 4-10, 20-31 günler olmak üzere üç zaman aralığında IL-8 ve IL-8 mRNA düzeylerini ölçmüşler ve en yüksek seviyeleri 1-3 günlerde elde etmişlerdir. IL-8 mRNA seviyeleri 20-31 günlerde azalmasına rağmen kontrol grubuna göre yüksek bulmuşlardır. IL-8 seviyelerini; BOS ve plazmada kontrol grubuna göre 1-3 günlerde artmış, 20-31 günlerde ise azaldığını tespit etmişlerdir. Hastaların klinik durumu NIHSS göre yapılmış, plazma ve BOS düzeyleri ile pozitif korelasyon gösterdiğini gözlemlemişlerdir (130). Gopceviz ve ark. travmatik beyin hasarı olan hastalarda Juguler ven ve BOS' ta IL-8 seviyelerini değerlendirmişlerdir. Hastaların 10'u ölmüş, 10'u iyileşmiştir. Yaşayan ve ölen hastaların BOS'ta IL-8 seviyeleri arasında önemli bir fark olmamasına rağmen, juguler ven plazma IL-8 seviyelerini ölen hastalarda daha yüksek bulmuşlar ve IL-8'in travmatik beyin hasarında prognostik bir belirteç olabileceği kanaatine varmışlardır (131). Tarkowski ve ark. akut iskemik stroklu hastalarda yaptıkları çalışmalarda; 0-3, 7-9, 21-26 ve 90 gün sonra BOS' ta IL-8 seviyelerini incelemişlerdir. Hastaların klinik durumları NIHSS skalasına göre değerlendirilmiş ve infarkt volümleri BBT ile hesaplanmıştır. IL-8 seviyelerinin, 1. günde yükseldiğini, 2. günde pik yaptığını, 90. günde ise azaldığını ancak kontrol grubuna göre yüksek seviyede olduğunu göstermişlerdir. Hafif stroklu (kendi bakımlarını yapabilen) 5 hastada erken dönemde IL-8 üretiminin olmadığını, bunlardan 2'sinde infarkt gözlenirken, diğer 3 hastada infarkt tespit edilmemiştir. Ancak 2 hastada 1 hafta sonra IL-8 üretimi görülürken, diğer 3 hastada gözlem periyodu boyunca ölçülebilir düzeyde IL-8 üretiminin olmadığını göstermişlerdir. Ölçüm yapılan tüm günlerde, BOS'ta IL-8 seviyeleri ile infarkt volümü ve NIHSS skorları arasında

korelasyon olmadığını tespit etmemişlerdir (60). Grau ve ark. akut iskemik stroklu hastalarda 1., 3. ve 7. günlerde monosit fonksiyonları ve IL-8 seviyelerini araştırmışlardır. Kontrol guruplarıyla karşılaştırıldığında stroktan sonra 1., 3. ve 7. günde IL-8 seviyelerinin yüksek olduğunu, inmeden sonraki 4 saat içinde MNL' den salınan IL-8 seviyelerinde ise anlamlı fark olmadığını göstermişlerdir. Kontrol grubuna göre inmeden sonraki 1. günde lökosit sayılarının arttığını, zamanla total lökosit sayılarının anlamlı oranda azaldığını, hastalarla kontrol grubu arasında monosit sayıları arasında anlamlı fark olmadığını bildirmişlerdir. Plazma IL-8 seviyelerinin monosit, total lökosit ve NIHSS skoruyla korelasyon göstermediğini saptamışlardır (4).

Bizim çalışmamızda, 1. günde IL-8 düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı yüksekti. Bu yükselme strokla beraber inflamasyonun çok hızlı başladığını göstermektedir. IL-8 gibi kemoatraktan moleküller, inflamasyon reaksiyonları başladıktan sonra hızlı bir şekilde sentezlenirler. Bu yükselme inflamasyon gerilemeye başlayıncaya kadar devam eder. 14. günde IL-8 düzeylerinin anlamlı şekilde kontrol grubundan düşük olduğu tespit edildi. Bu azalmayı; verilen tedavinin IL-8 sentezini baskıladığına ve IL-8 sentezi yapan genin promotor ve operator bölgelerinin verilen tedavi ile bloke edilmesine bağlı olduğunu düşünmekteyiz. Hastalarımızın tüm günlerdeki IL-8 düzeylerinin; infarkt volümü, NIHSS skorları, risk faktörleri ve etyolojik alt gruplar arasında korelasyon olmadığını tespit ettik.

Beynin metabolik aktivitesi diğer organlardan çok daha hızlıdır. Toplam vücut ağırlığının %2'sini meydana getiren beyin, istirahat halinde inspire edilen oksijenin % 20'sini tüketir. Beyin dokusunda oluşan reaktif oksijen metabolitleri ve oksidatif stres diğer organlardan daha fazladır. Beyinde oksidatif hasarın diğer organlardan daha kolay oluşmasının tek sebebi fazla oksijen tüketmesi değildir. Beyin dokusu poliansatüre yağ asitlerince de zengindir ve bu moleküllerdeki doymamış yağlar, zincirleme lipid peroksidasyonuna uğrarlar. Beyinde, oksidatif hasar gören proteinlerin çoğu, nöronlarda hayati öneme sahip olan enzimlerdir. Beyinde dâhil birçok dokuda yaşlanmayla birlikte oluşan fonksiyon bozuklukları proteinlerin oksidasyonu ile açıklanmaktadır. Sinir dokusunda sürekli olarak üretilen serbest radikaller, bir dizi savunma mekanizmasına rağmen hasar meydana getirirler. CuZn-SOD, SSS'nin hem dejeneratif hemde akut hastalıklarında önemli rol oynayan major serbest radikal süpürücü sistemlerden biridir (132,133).

Sakashita ve ark. CuZn-SOD ve NO'nun beyin iskemisi ve sistemik sirkülasyondaki kritik rolünü aydınlatmak için sıçanlarda bilateral karotid arter ligasyonu (BCAL) yapmış ve uzun etkili CuZn-SOD derivesinin etkilerini değerlendirmişlerdir. Ayrıca bu çalışmada; uzun etkili CuZn-SOD derivesi, Nitrik Oksit Sentaz (NOS) spesifik inhibitörü verilen ve verilmeyen BCAL' lı sıçanların beyinlerindeki histopatolojik ve radyografik değişiklikleri de kıyaslamışlardır. MR ile yapılan incelemede; CuZn-SOD derivesinin iskemik beyinde kan akımında kompensasyon oluşturmaksızın vasküler permeabilityyi suprese ederek koruyucu etki gösterdiğini tespit etmişlerdir. Aynı çalışmada NOS inhibitörü verilen sıçanların çoğunun 6 saat içinde öldüğünü, NOS inhibitörü verilmeyenlerin ise ölmediğini bildirmişlerdir. Çalışmanın sonucunda; CuZn-SOD artışının ve NO' nun mevcudiyetinin uzatılması, beyin iskemik hasardan korunmasında faydalı olabileceğini bildirmişlerdir (134). Chan ve ark. transgenic farelerin beyinlerinde artırılmış CuZn-SOD ve antiapoptotic protein seviyelerinin nöronları iskemik ve reperfüzyon hasarından koruduğunu, CuZn-SOD veya Mn-SOD eksikliğinin ise iskemik beyin hasarını arttırdığını ileri sürmüşlerdir (135). Spranger ve ark. ksantin ve ksantin oksidaz ile oksijen serbest radikalleri oluşturma temeline dayanan kimyasal luminometrik bir test ile akut iskemik stroklu hastalardada CuZn-SOD aktivitesini ölçmüşlerdir. CuZn-SOD aktivitesinin stroklu hastalarda düşük olduğunu, infarkt büyüklüğü ve nörolojik defisit derecesiyle ters korelasyon gösterdiğini ve CuZn-SOD aktivitesindeki azalmanın 5 gün içinde kontrol gurubundaki hastaların serum seviyelerine ulaştığını bildirmişlerdir. Aynı zamanda antioksidatif replasmanın serebral iskeminin akut tedavisinde yararlı olabileceğini öne sürmüşlerdir (7). Sutherland ve ark. gerbil (küçük bir çöl hayvanı) hipokampus nöronlarında geçici ön beyin iskemisi sonrası Mn-SOD ve sitozolik CuZn-SOD' ye karşı immün reaktivitenin ve global iskemi sonrası CuZn-SOD aktivitesinin arttığını rapor etmişlerdir (136). Matsumiya ve ark. kedilerde geçici ön beyin iskemisi sonrası hipokampusun CA1 bölgesinde CuZn-SOD konsantrasyonlarında azalma, ancak mRNA seviyelerinde artma bulmuşlar ve bunun sonucu olarak, CA1 nöronlarında antioksidan sistemin daha fonksiyonel olduğunu bildirmişlerdir (137). Serebral iskemide azalan CuZn-SOD aktivitesinden dolayı ortamda bulunan reaktif oksijen metabolitleri, NO'nun peroksinitrite çevrilmesine sebep olurlar. Oluşan peroksinitrit radikalleri LDL'yi okside LDL'ye

çevirirler. Okside LDL'ler makrofajların köpük hücrelere, köpük hücreleri de arterlerde plak oluşumuna bu da stroka neden olur (138).

Strand ve ark. akut iskemik stroklu hastalarda BOS'ta 1. ve 4. günde ölçülen CuZn-SOD aktivitesinin infarkt volümü ve hastaların klinik durumu ile ilişkisini incelemişler ve CuZn-SOD'nin akut iskemik strokta prognostik değeri olduğunu bildirmişlerdir. Hastaların %75'inde BOS'ta maksimum CuZn-SOD aktivitesini ilk lomber ponksiyonda tespit etmişlerdir. GİA' lı hastalarda CuZn-SOD düzeyleri kontrol grubundan ayırt edilemeyecek seviyede iken serebral infarklı hastalarda istatistiksel olarak anlamlı bulmuşlardır. Hastalarda nörolojik defisitinin ağırlığıyla CuZn-SOD konsantrasyonları arasında anlamlı bir ilişki olduğunu bildirmişlerdir. BBT ile infarktı saptanan 19 hastanın, infarktı saptanmayan 13 hastadan daha yüksek CuZn-SOD düzeyine sahip olduğunu ve en yüksek düzeyin ise orta serebral arter infarklı hastalarda olduğunu bildirmişlerdir (139). Cherubini ve ark. akut iskemik stroklu hastalarda; ilk 24 saat, 3., 5., ve 7. günlerde plazmada vitamin C, ürik asit, A ve E vitaminleri, CuZn-SOD, glutatyon peroksidaz ve eritrosit CuZn-SOD enzim aktivitelerini ölçtükleri çalışmada; akut iskemik stroklu hastalarda ortalama antioksidan seviyeleri ve aktivitelerinin kontrol grubundan daha düşük olduğunu ve zamanla artış gösterdiğini bildirmişlerdir. Klinik olarak daha kötü olan hastaların eritrosit CuZn-SOD aktivitelerinin, fonksiyonel olarak daha stabil olan hastalardan daha düşük seviyede olduğunu göstermişlerdir. Artmış oksidatif stresin sonucu olarak akut iskemik stroktan hemen sonra antioksidanların azaldığını ifade etmişlerdir (127). Aygül ve ark. akut iskemik stroklu hastalarda plazma CuZn-SOD düzeylerinin kontrol grubuna göre önemli oranda azaldığını bildirmişlerdir. Hastaların klinik durumu glasgow koma skalası ile değerlendirmiş ve infarkt volümünü BBT' de ölçmüşlerdir. Plazmada ölçülen antioksidan enzim aktivitesinin; infarkt volümü ve hastaların klinik durumlarıyla önemli bir korelasyon göstermediğini saptamışlardır (128).

Bizim çalışmamızda; hastaların serum CuZn-SOD düzeyleri 1., 3. ve 7. günlerde kontrol grubuna göre anlamlı yüksekti, 14. günde ise kontrol grubu ile anlamlı fark yoktu. CuZn-SOD seviyesinin artmasını; bozulan kan-beyin bariyeri ve membran fonksiyonları ile hücrenin oksidan kapasitesinin artmasına, artan oksidan moleküllerini ortamdan uzaklaştırmak için yüksek bir antioksidan olan CuZn-SOD seviyesinin artmasına bağlı olduğunu düşünmekteyiz. CuZn-SOD düzeylerinin infarkt volümü ve

nörolojik defisitinin derecesiyle olan ilişkiyi değerlendirmede; Strand ve ark. pozitif korelasyon olduğunu, Matsumiya ve ark. ters korelasyon olduğunu, Aygöl ve ark. ise korelasyon olmadığını göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda da CuZn-SOD düzeylerinin; infarkt volümü, nörolojik defisitinin derecesi, inme risk faktörleri ve etyolojik alt gruplar arasında korelasyon olmadığı gözlemlendi.

Sonuç olarak; çelişkili bilgi ve verilerle gelişen strokun tanı ve takibinde marker olabilecek parametrelerin açıklığa kavuşturulabilmesi için moleküler seviyede biyokimyasal çalışmaların yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

6. SONUÇ

- 1- Hasta grubunun serum S-100B protein seviyeleri kontrol gruba göre 1., 3., 7. ve 14. günlerde anlamlı yüksek bulundu. Hasta grubunun serum IL-8 seviyeleri kontrol grubuna göre 1. günde anlamlı yüksek, 14. günde anlamlı düşük bulundu. 3. ve 7. günlerde anlamlılık yoktu. Hasta grubunun serum CuZn-SOD seviyeleri 1., 3., 7. günlerde anlamlı yüksek bulundu ve 14. günde anlamlılık yoktu.
- 2- Serum S-100B, IL-8 ve CuZn-SOD seviyeleri ile BBT'de ölçülen infarkt volümleri arasında korelasyon tespit edilmedi.
- 3- Serum S-100B, IL-8 ve CuZn-SOD seviyeleri ile NIHSS skorları arasında korelasyon tespit edilmedi.
- 4- İnmenin 1. ve 14. günlerinde NIHSS skorları belirlendi. NIHSS skorunda 14. günde 1. güne göre 3 puan ve üzerindeki artışlar progresyon olarak değerlendirildi. Serum S-100B, IL-8 ve CuZn-SOD seviyeleri ile progresyon saptanan hastalarla, saptanmayan hastalar arasında anlamlı fark yoktu.
- 5- Serum S-100B, IL-8 ve CuZn-SOD seviyeleri ile etyolojik alt gruplar (kardiyoemboli, ateroskleroz, laküner infarkt) arasında anlamlı fark yoktu.
- 6- Serum S-100B, IL-8 ve CuZn-SOD seviyeleri ile risk faktörleri (hipertansiyon, hiperlipidemi, atrial fibrilasyon, sigara kullanımı, diabetes mellitus) arasında anlamlı fark yoktu.
- 7- Hasta grubunun infarkt volümü arttıkça nörolojik defisiti artmaktaydı. Hastaların infarkt volümü ile NIHSS skorları arasında pozitif korelasyon tespit edildi.

7. KAYNAKLAR

1. Victor M, Ropper AH. Principles of Neurology, Sixth Edition. Part IV, 34: 777-874.
2. Allan SM, Tyrrell PJ, Rothwell NJ. Interleukin-1 and neuronal injury. Nat Rev Immunol. 2005; 5(8): 629-640.
3. Rowland P.L. Meritt's Textbook of Neurology, Tenth Edition, Lippincott Williams & Wilkins pres, Philadelphia,2000; Section IV, 35:217-229.
4. Grau AJ, Reis A, Buggle F, Al-Khalaf A, Werle E, Valois N, Bertram M, Becher H, Gront-Ginsbach C. Monocyte funtion and plasma levels of interleukin-8 in acute ischemic stroke. Journal of the Neurological Sciences 2001; 192: 41-47.
5. Missler U, Wiesman M, Friedrich C, Kaps M. S-100 Protein and Neuron-Specific Enolase Concentrations in Blood as Indicators of Infarction Volume and Prognosis in Acute Ischemic Stroke. Stroke. 1997; 28: 1956-1960.
6. Tandoğan B, Ulusu NN. Kalsiyum Bağlayıcı Proteinler. Türk Biyokimya Dergisi. 2005; 31 (1): 36-40.
7. Spranger M, Krempien S, Schwab S, Donneberg S, Hacke W. Superoxide Dismutase Activity in Serum of Patients With Acute Cerebral Ischemic Injury. Stroke.1997; 28(12): 2425-2428.
8. Chan P.H. Reactive Oxygen Radicals in Signaling and Damage in the Ischemic Brain. Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism,2001; 21: 2-14.
9. Kumral K. İnme epidemiyolojisi ve risk faktörleri. İn Kumral E, ed. Santral sinir sisteminin damarsal hastalıkları. İzmir: Ege Üniv Tıp Fak Yay. No: 72, 1993; 9-23.
10. Çoban O, Beyin Damar Hastalıklarında Tanımlar, Sınıflama, Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri. İn: Öge E, Nöroloji, İstanbul Tıp Fakültesi Temel ve Klinik Bilimler Ders Kitapları. Nobel Tıp Kitapevleri.2004; 20: 193-99.
11. Özdemir G. Serebrovasküler Hastalıklardan Strok'a Yaklaşım. İn: Türkiye Klinikleri Nöroloji, Serebrovasküler Hastalıklar Özel Sayısı Nisan 2004; 1: 1-14.
12. Whisnant JP, Bernstein EF, Cooper ES et al. Classification of cerebrovascular diseases III. Special report from the national institute of neurological disorders and stroke. Stroke 1990; 21: 637-76.

13. Sacco RL, Tatemichi TK, Brust JCM. Vascular diseases In Rowland LP(ed). Merrit's Textbook of Neurology. New York: A Waverly Company, 9 th ed, 1995: 227-255.
14. Oğul E. Beyin damarı hastalıkları. İn Oğul E, ed. Klinik Nöroloji. Bursa: Nobel&Güneş Tıp Kitabevleri. 2002; 1: 1-22.
15. Kumral E. İnme epidemiyolojisi. In Balkan S, ed. Serebrovasküler Hastalıklar. Ankara: Güneş Kitabevi Yay, 2005: 39-56.
16. Jamrozik K, Broodhurst RJ, Anderson CS, Stewardt-Wynne EG: The Role of Lifestyle Factors in the Etiology of Stroke 1994; 25: 9-51.
17. Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Kaynak S (ed). In: Santral Sinir Sisteminin Vasküler Hastalıkları Neurology In Clinical Practice. 2003; 24: 215-38.
18. Mazzoni P, Rowland LP, Özmenoğlu M(ed) . In: Serebrovasküler Hastalıklar. Merrit's Nöroloji El Kitabı. 2003; 35: 121-155.
19. Sacco RL. Risk factors and outcomes for ischemic stroke. Neurology 1995; 45(1): 10-14.
20. Utku U, Çelik Y. Strokta etyoloji, sınıflandırma ve risk faktörleri İn Balkan S, ed. Serebrovasküler Hastalıklar. Ankara: Güneş Kitabevi Yay, 2005: 57-71.
21. Rodriguez BL, D Agostino R, Abbott RD. Risk of hospitalized Stroke in men Enrolled in the Honolulu Heart Program and the Framingham Study. A comparison of incidence and risk factor effects. Stroke. 2002; 33: 230-236.
22. Brass LM, Isaacsohn JL, Merikangas KR, Robinette CD. Study of twins and stroke. Stroke 1992; 23: 221-223
23. Kiely DK, Wolf PA, Cupples LA, Beiser AS, Kannel WB. Physical Activity and Stroke Risk. The Framingham Study. Am J Epidemiol 1994; 140: 608-20.
24. Lim BC, Ariens RA, Carter AM, Weisel J, Grant P. Genetic regulation of fibrin structure and function: complex gene-environment interactions may modulate vascular risk. Lancet 2003; 361: 1424-1431.
25. Kullo IJ, Gau GT, Tajik AJ. Novel risk factors for atherosclerosis. Mayo Clin Proc 2000; 75: 369-80.
26. Biller J, Love BB: Vascular Disease of the Nervous System In; Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD. Neurology in Clinical Practice. Thirth ed.Vol 2 USA: Butterworth-Heinemann, 2000; 57: 1125-1166.

27. Adams HP, Bousser MG, Castel JP, Dalal MP. Recommendations on stroke prevention, diagnosis, and therapy. Report of the WHO Task Force on Stroke and other Cerebrovascular Disorders. *Stroke* 1989; 20: 1407-1431.
28. Konishi M, Iso H, Komachi Y, Iida M, Shimamoto T, Jacobs DR, Terao A, Baba S, Sankai T, Ito M. Associations of serum total cholesterol, different types of stroke, and stenosis distribution of cerebral arteries. The Akita Pathology Study. *Stroke* 1993; 24: 954-64.
29. Hachinski V, Graffagnino C, Beaudry M, Bernier G, Buck C, Donner A, Spence JD, Doig G, Wolfe BM. Lipids and stroke: a paradox resolved. *Arch Neurol* 1996; 53: 303-308.
30. Kumral K, Kumral E: Santral Sinir Sisteminin Damarsal Hastalıkları. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları No:72, Yücesahil 4-446.
31. Ropper AH, Brown RH. Adams and Victor's Principles of Neurology Çeviri: Emre M. Ankara: Güneş kitabevi 2006; 661-741.
32. Van den Berg M, van der Knaap MS, Boers GH, Stehouwer CDA, Rauwerda JA, Valk. Hyperhomocysteinemia; with reference to its neuroradiological aspects. *Neuroradiology* 1995; 37: 403-411.
33. Yoo HJ, Chung CS, Kang SS. Relation of plasma homocyst(e)ine to cerebral infarction and cerebral atherosclerosis. *Stroke* 1998; 29: 2478-83.
34. Bogousslavsky J, Van Melle G, Regli F. The Lausanne Stroke Registry: analysis of 1,000 consecutive patients with first stroke. 1988; 19: 1083-92.
35. Wolf PA, Belanger AJ, D'Agostino RB. Management of risk factors. *Neurol Clin* 1992; 10: 177-191.
36. Kiechl S, Willeit J, Egger G, Oberhollenzer M, Aichner F. Alcohol consumption and carotid atherosclerosis: evidence of dose-dependent atherogenic and antiatherogenic effects. Results from the Bruneck Study. *Stroke* 1994; 25: 1593-1598.
37. İnce B, Krespi Y, Afşar N, Çoban O. İskemik İnme Profeksi ve Tedavi. EUSI 2003/2004 Önerileri Türk Serebrevasküler Hastalıklar Dergisi, 2006: 29-33.
38. Öztürk Ş. İnmede biyolojik ve elektrofizyolojik tanı özellikleri. İn Balkan S, ed. Serebrevasküler hastalıklar. Ankara: Güneş Kitabevi Yay, 2005: 263-288.

39. Di Minno G, Martinez J, Cirillo F, Cerbone AM, Silver MJ, Colucci M, Margaglione M, Tauro R, Semeraro N, Quattrone A. A role for platelets and thrombin in the juvenile stroke of two siblings with defective thrombin-adsorbing capacity of fibrin(ogen). *Atherosclerosis Thrombosis*. 199; 11: 785-796.
40. Dere F. M.S.S' nin Kan Dolaşımı. İn Nöroanatomi Fonksiyonel Nöroloji Atlası ve Ders kitabı Cilt III 2000: 431-456.
41. Balkan S. Serebral Vasküler Anatomi İn: Serebrovasküler Hastalıklar. Ankara: Güneş Kitabevi Yay, 2005: 1-14.
42. Taner D. Fonksiyonel Neuroanatomi. ODTÜ Geliştirme Vakfı Yayıncılık İletişim A.Ş. 1998; 286-288.
43. Heiss WD. Experimental Evidence Of Ischemic Threshold And Functional Recovery. *Stroke* 1992; 23: 1668-1672.
44. Koroshetz WJ, Moskowitz MA. Emerging Treatments For Stroke In Humans. *Trends Pharmacol Sci* 1996; 17: 227-33.
45. MacManus JP, Linnik MD. Gene Expression Induced by Cerebral Ischemia: An Apoptotic Perspective. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1997; 17: 815-32.
46. The National Institute of Neurological Disorders and stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminojen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995; 333: 1581-1587.
47. Dawson VL, Dawson MT. Nitric Oxide neurotoxicity. *Journal of Chemical Neuroanatomy* 1996; 10: 179-190.
48. Demirci İ, Delibaşı T, Kayahan İK, Demirci EBS. Tıp araştırmaları dergisi. 2004; 2(3): 53-56.
49. Dugan LL, Choi DW. Excitotoxicity, free radicals, and cell membrane changes. *Annals of neurology*, 1994; 35: 17-21.
50. Silver IA, Erecinska M. Intracellular and Extracellular Changes Of (Ca⁺⁺) In Hipoxia and Ischemia İn Rat Brain In vivo. *J Gen Physiol* 1990; 95: 837-866.
51. Harman AW, Maxwell MJ, An Evaluation Of The Role Of Calcium In cell injury. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1995; 35: 129-144.
52. Barone FC, Feuerstein GZ. Inflammatory Mediators and Stroke: New Opportunities for Novel Therapeutics. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 1999; 19: 819-834.

53. Stoclet JC, Fleming I, Gray G: Nitric oxide and endotoxemia. *Circulation*. 1993; 87(4):778-780.
54. Syrjanen J, Valtonen VV, Iivanainen M, Kaste M, Huttunen JK. Preceding infection as an important risk factor for ischaemic brain infarction in young and middle aged patients. *BMJ* 1988; 296:1156-1160.
55. Bova IY, Bornstein NM, Korczyn AD. Acute infection as a risk factor for ischemic stroke. *Stroke* 1996; 27: 2204-2206.
56. Hartl R, Schürer L, Schmid-Schönbein GW, del Zoppo GJ. Experimental antileukocyte interventions in cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab* 1996; 16: 1108-1119.
57. Garcia J, Liu KF, Yoshida Y, Lian J, Chen S, del Zoppo GJ. Influx of leukocytes and platelets in an evolving brain infarct (Wistar rat). *Am J Pathol* 1994; 144: 188-199.
58. Tomimoto H, Akiguchi I, Wakita H, Kinoshita A, Ikemoto A, Nakamura S, Kimura J. Glial expression of cytokines in the brains of cerebrovascular disease patients. *Acta Neuropathol* 1996; 92: 281-287.
59. Beamer NB, Coull BM, Clark WM, Hazel JS, Silberger JR. Interleukin-6 and interleukin-1 receptor antagonist in acute stroke. *Ann Neurol* 1995; 37: 800-805.
60. Tarkowski E, Rosengren L, Blomstrand C, Wikkelsö C, Jensen C, Ekholm S, Tarkowski A. Intrathecal release of pro-and anti-inflammatory cytokines during stroke. *Clin Exp Immunol* 1997; 110: 492-99.
61. Feuerstein GZ, Wang X, Barone FC. The role of cytokines in the neuropathology of stroke and neurotrauma. *Neuroimmunomodulation* 1998; 5: 143-159.
62. Tsuchihashi Y, Kitamura T, Fujita S. Immunofluorescence studies of the monocytes in the injured rat brain. *Acta Neuropathol (Berl)* 1981; 53: 213-219.
63. Kumral E, İnce B. Ateroskleroz ve serebrovasküler hastalıklar. İstanbul: Argos A.Ş. 2003; 3-94.
64. Rajamani K, Fisher M. An overview of atherosclerosis. *Primer on cerebrovascular disease*. Edited by KMA Welch, L. Caplan. Academic Press 1997; 145-148.
65. Fisher M, Martin A, Cosgrove M, Norris JW. The NASCET-ACAS plaque project. North American symptomatic carotid endarterectomy trial. Asymptomatic carotid atherosclerosis study. *Stroke* 1993; 24: 124-125.

66. Victor M, Ropper HA. Serebrovasküler Hastalıklar. Çeviren, Dörtcan N. İn:Adams ve Victor Nöroloji El Kitabı. 2004; 34: 295-322.
67. Bakar M, Oğul E. Tıkayıcı tip beyin damar hastalıkları. İn Balkan S, ed. Serebrovasküler Hastalıklar. Ankara: Güneş Kitabevi Yay, 2005: 83-101.
68. Krespi Y, Bahar S. İskemik Beyin Damar Hastalıklarında Tanı ve Tedavi Yaklaşımları. İstanbul Tıp Fakültesi Temel ve Klinik Bilimler Ders Kitapları. 2004; 20: 261-277.
69. Saatçi I. İnmede görüntüleme yöntemleri. İn Balkan S, ed. Serebrovasküler Hastalıklar. Ankara: Güneş Kitabevi Yay, 2005: 217-243.
70. Işıkkay TC, Mutluer N. İnme komplikasyonları. İn Balkan S, ed. Serebrovasküler Hastalıklar. Ankara: Güneş Kitabevi Yay, 2005: 345-361.
71. Samancı N, Özcan E. İnme rehabilitasyonu: İn Balkan S, ed. Serebrovasküler Hastalıklar. Ankara: Güneş Kitabevi Yay, 2005: 363-383.
72. Yalıtıkaya K, Balkan S, Oğuz Y. Serebrovasküler Hastalıklar. İn: Nöroloji Ders Kitabı. Palme yayıncılık. 2000; 13: 183-219.
73. Bozbuğa N. Serebrovasküler Hastalıklar. İn: Lindsay, Bone, Callander. Çeviri; Bozbuğa M. Resimli Açıklamaları ile Nöroloji ve Nöroşirurji. 2000; 236-268.
74. Dora B, Balkan S. Laküner infarktılar. İn Balkan S, ed. Serebrovasküler Hastalıklar. Ankara: Güneş Kitabevi Yay, 2005: 103-115.
75. Heinsius T, Bougusslavssky J, Van Melle G. Large infarkts in middle cerebral artery territory: Etiology and outcome patterns. Neurology 1998; 50: 341-350.
76. Özeren A. Vasküler demans ve vasküler kognitif bozukluk. İn Balkan S, ed. Serebrovasküler Hastalıklar. Ankara: Güneş Kitabevi Yay, 2005: 385-407.
77. Işıkkay TC, Mutluer N. İnme komplikasyonları. İn Balkan S, ed. Serebrovasküler Hastalıklar. Ankara: Güneş Kitabevi Yay, 2005: 345-361.
78. Reith J, Jorgensen HS, Pederson PM, Nakamaya H, Jeppesen LL, Olsen TS, Raaschou HO. Body temperature in acute stroke: relation to stroke severity, infarct size, mortality and outcome. Lancet 1996; 347: 422-425.
79. Erken E. Kemokinler. Aktüel Tıp Dergisi.1998; 3(2): 98-112
80. Onat T, Emerk K, Sözmen E. İnsan Biyokimyası. Palme Yayıncılık, 2002; 12: 557-569.

81. Arend WP, Dayer JM: Cytokines and growth factors. In Textbook of Rheumatology. In Kelley WN, Harris ED, Rudy S, Sledge CB, eds. WB Saunders Comp, Philadelphia USA, 1997; 227-347.
82. Baggolini M, Dewald B, Moser B: Interleukin-8 and related chemotactic cytokines-CXC and CC chemokines. In Advances Immunology (Ed Dixon FJ) Academic press. New York, 1993; 97-159.
83. Baggolini M, Walz A, Kunkel SL. Neutrophil-activating peptide-1/interleukin-8, a novel cytokine that activated neutrophils. *J Clin Invest*, 1989; 84: 1045-1049.
84. Hechtman DH, Cybulsky MI, Fuchs HJ, Baker JB, Gimbrone MA. Intravascular IL-8. Inhibitor of polymorphonuclear leukocyte accumulation at sites of acute inflammation. *The Journal of Immunology*. 1991; 147: 883-892.
85. Bouschet T, Henley JM. Calcium as an extracellular signaling molecule: perspectives on the Calcium Sensing Receptor in the brain. *C R Biol*. 2005; 328 (8): 691-700.
86. Munaron L, Antoniotti S, Pla AF, Lovisolo D. Blocking Ca^{2+} entry: a way to control cell proliferation. *Curr Med Chem*. 2004; 11 (12): 1533-1543.
87. Haeseleer F, Palczewski K. Calmodulin and Ca^{2+} - binding proteins (CaBPs): variations on a theme. *Adv Exp Med Biol*. 2002; 514: 303-317.
88. Bastianelli E. Distribution of calcium-binding proteins in the cerebellum. *Cerebellum*. 2003; 2 (4); 242-262.
89. Eckert RL, Broome AM, Ruse M, Robinson N, Ryan D, Lee K. S100 proteins in the epidermis. *J Invest Dermatol*. 2004; 123 (1): 23-33.
90. Donato R. S100: a multigenic family calcium modulated proteins of the EF hand type with intracellular and extracellular functional roles. *Int J Biochem Cell Biol*. 2001; 33 (7): 637-668.
91. Dimopoulou I, Korfiatis S, Dafni U, Anthi A, Psachoulia C, Jullien G, Sakas DE, Roussos C. Protein S-100B serum levels in trauma-induced brain death. *Neurology*. 2003; 60: 947-951.
92. Ettinger A, Laumark AB, Ostroff RM, Brundell J, Baumgartner WA, Razumovsky AY. A new optical immunoassay for detection of S-100B protein in whole blood. *Ann Thorac Surg*. 1999; 68: 2196-2201.

93. Donato R. Intracellular and extracellular roles of S100 proteins. *Microsc Res Tech.* 2003; 60: 540-551.
94. Rothermundt M, Peters M, Prehn JH, Arolt V. S100B in brain damage and neurodegeneration. *Microsc Res Tech.* 2003; 60(6): 614-632.
95. Kim JS, Yoon SS, Kim YH, Ryu JS. Serial measurement of interleukin-6, transforming growth factor-beta, and S-100 protein in patients with acute stroke. *Stroke.* 1996; 27(9): 1553-1557
96. Abdollahi M. Ranjbar A. Shadnia S. Nikfar S, Rezaie A. Pesticides and Oxidative Stress Areview. *Med Sci Monit.* 2004; 10(6): 141–147.
97. Bunn HF, Poyton RO. Oxygen Sensing and Molecular Adaptation to Hypoxia. *Physiol. Rev.* 1996; 76: 839–885.
98. Leaf D, Kleinman MT, Hamilton M, Deitrick RW. The Exercise-Induced Oxidative Stress Paradox: The Effects of Physical Exercise Training. *Am.J. Med. Sci.* 1999; 317: 295–300.
99. Ji LL, Fu R, Mitchell EW. Glutathione and Antioxidant Enzymes in Skeletal Muscul: Effects of Fiber Type and Exercise Intensity. *J.Appl. Physiol.* 1992; 73: 1854–1859.
100. Burtis CA, Ashwood ER. Tietz Basic Principles in Clinical Chemistry. Çev. Ed. Alan D. Tietz Klinik Kimyada Temel İlkeler. Türkiye Palme yayıncılık. 2005; 839–853.
101. Cochrane C.G. Cellular injury by oxidants. *The American Journal of medicine.* 1991; 91(3): 23-30.
102. Kaya S, Pirinççi I, Bilgili A. Veteriner Hekimliğinde Toksikoloji. Ankara. Medisan Yayın Serisi. 1998; 35: 222-276.
103. Matés JM. Effects of antioxidant enzymes in the molecular control of reactive oxygen species toxicology. *Toxicology.* 2000; 153: 83–104.
104. Young IS, Woodside JV. Antioxidants in Health and Disease. *J Clin. Pathol.* 2001; 54: 176–186.
105. Yavuzer S. Serbest Oksijen Radikallerine Karşı Savunma Sistemleri (Antioksidan Savunma), Tıpta Temel Bilimler Kolu-Hücre II, Sonbahar Okulu, 1993; 6-9.
106. Barrett P, Braunstein GD. Diabetes Mellitus. Ed: Andreoli TE. *Cecil Essentials of Medicine.* Philadelphia Saunders Company. 2001; 583-598.

107. Furlan M, Marchal G, Viader F, Deerton JM, Baron JC. Spontaneous neurological recovery after stroke and the fate of the ischemic penumbra. *Ann Neurol* 1996; 40: 216-226
108. Bertsch T, Casarin W, Kretschmar M, Zimmer W, Walter S, Sommer C, Muehlhuser F, Ragoschke A, Kuehl S, Schmidt R, Pohlmann-Eden B, Nassabi C, Nichterlein T, Faßbender K. Protein S100B: a serum marker for ischemic and infectious injury of cerebral tissue. *Clin Chem Lab Med*. 2001; 39: 319-323.
109. Herrmann M, Vos P, Wunderlich MT, de Bruijn CHMM, Lamers KJB. Release of glial tissue-specific proteins after acute stroke. A comparative analysis of serum concentrations of protein S100B and glial fibrillary acidic protein. *Stroke*. 2000; 31: 2670-2677.
110. Perrson L, Hardemark HG, Gustafsson J, Rundstrom G, Mendel – Hartvig I, Esscher T, Pahlmann S. S-100 Protein and neuron-specific enolase in cerebrospinal fluid and serum: markers of cell damage in human central nervous system. *Stroke*. 1987; 18: 911-918.
111. Abraha HD, Butterworth RJ, Bath PMW, Wassif WS, Garthwaite J, Sherwood RA, Serum S100 protein, relationship to clinical outcome in acute stroke. *Ann Clin Biochem* 1997; 34: 366-370.
112. Weglewski A, Ryglewicz D, Mular A, Jurynczyk J. Changes of protein S100B serum concentration during ischemic and hemorrhagic stroke in relation to the volume of stroke lesion. *Neurol Neurochir Pol* 2005; 39 (4): 310-317.
113. Büttner T, Weyers S, Postert T, Sprengelmeyer R, Kuhn W. S-100 Protein: Serum marker of focal brain damage after ischemic territorial MCA infarction. *Stroke* 1997; 28: 1961-1965.
114. Kenangil G, Yalçın AD, Haklar G, Cacina H, Forta H. Relation of serum S100 protein to infarct size and clinical prognosis. *Marmara Medical Journal* 2004; 17(3): 105-108.
115. Elting J-W, de Jager AEJ, Teelken AW, Schaaf MJ, Maurits NM, Van der Naalt J, Smit-Sminga C, Sulter GA, De Keyser J. Comparison of serum S-100 protein levels following stroke and traumatic brain injury. *Jornal of the Neurological sciences* 2000; 181:104-110.

116. Kochanek PM, Hallenbeck JM. Polymorphonuclear leukocytes and monocytes/macrophages in the pathogenesis of cerebral ischemia and stroke. *Stroke*. 1992; 23: 1367-1379.
117. Sörnas R, Ostlund H, Muller R. Cerebrospinal fluid cytology after stroke. *Arch Neurol*. 1972; 26: 489-501.
118. Akopov SE, Simonian NA, Grigorian GS. Dynamics of polymorphonuclear leukocyte accumulation in acute cerebral infarction and their correlation with brain tissue damage. *Stroke*. 1996; 27: 1739-1743.
119. Chuaqui R, Tapia J. Histologic assessment of the age of recent brain infarcts in man. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1993; 52: 481-489.
120. Beamer NB, Coull BM, Clark WM, Hazel JS, Silberger JR. Interleukin-6 and interleukin-1 receptor antagonist in acute stroke. *Ann Neurol*. 1995; 37: 800-805.
121. Tarkowski E, Rosengren L, Blomstrand C, Wikkelsö C, Jensen C, Ekholm S, Tarkowski A. Early intrathecal production of interleukin-6 predicts the size of brain lesion in stroke. *Stroke*. 1995; 26: 1393-1398.
122. Garcia JH, Yoshida Y, Chen H, Li Y, Zhang ZG, Lian J, Chen S, Chopp M. Progression from ischemic injury to infarct following middle cerebral artery occlusion in the rat. *Am J Pathol*. 1993; 142: 623-635.
123. Garcia JH, Liu K-F, Ho K-L. Neuronal Necrosis after middle cerebral artery occlusion in wistar rats progresses at different time intervals in the caudoputamen and the cortex. *Stroke*. 1995; 26: 636-643.
124. Ames A, Wright LW, Kowade M, Thurston JM, Majors G. Cerebral ischemia, II: the no-reflow phenomenon. *Am J Pathol*. 1968; 52: 437-453.
125. Hamann GF, del Zoppo GJ. Leukocyte involvement in vasomotor reactivity of the cerebral vasculature. *Stroke*. 1994; 25: 2117-2119.
126. Bednar MM, Raymond S, McAuliffe T, Lodge PA, Gross CG. The role of neutrophils and platelets in a rabbit model of thromboembolic stroke. *Stroke*. 1991; 22: 44-50.
127. Cherubini A, Polidori MC, Bregnocchi M, Pezzuto S, Cecchetti R, Ingegneri T, di Iorio A, Senin U, Mecocci P. Antioxidant profile and early outcome in stroke patients. *Stroke* 2000; 31: 2295-2300

128. Aygül R, Kotan D, Demirbaş F, Ulvi H, Deniz O. Plazma oxidants and antioxidants in acute ischemic stroke. *J Int Med Res.* 2006; 34: 413-418.
129. Kostulas N, Kivisäkk P, Huang Y, Matusевич D, Kostulas V, Link H. Ischemic stroke is associated with a systemic increase of blood mononuclear cells expressing interleukin-8 mRNA. *Stroke* 1998; 29: 462-466.
130. Kostulas N, Pelidou SH, Kivisäkk P, Kostulas V, Link H. Increased IL-1 β , IL-8 and IL-17 mRNA expression in blood mononuclear cells observed in a prospective ischemic stroke study. *Stroke* 1999; 30: 2174-2179.
131. Gopcevic A, Mazul-Sunko B, Marout J, Sekulic A, Antoljak N, Siranovic M, Ivanec Z, Margaritoni M, Bekavac-Beslin M, Zarkovic N. Plasma interleukin-8 as a potential predictor of mortality in adult patients with severe traumatic brain injury. *Tohoku J. Exp. Med.* 2007; 211: 387-393.
132. Reitter RJ. Oxidative processes and antioxidative defense mechanisms in the aging brain. *FASEB Journal* 1995; 9: 526-533.
133. Frei B. Reactive oxygen species and antioxidant vitamins: Mechanisms of action *The American Journal of Medicine.* 1994; 97: 5-13.
134. Sakashita N, Ando Y, Yonehara T, Tanaka Y, Sato K, Uchino M, Ando M. Role of superoxide dismutase and nitric oxide on the interaction between brain and systemic circulation during brain ischemia. *Biochimica et Biophysica Acta.* 1994; 1227: 67-73.
135. Chan PH. Role of oxidant in ischemic brain damage. *Stroke* 1996; 27(6): 1124-1129.
136. Sutherland G, Bose R, Louw D, Pinsky C. Global elevation of brain superoxide dismutase activity following forebrain ischemia in rat. *Neurosci Lett.* 1991; 128(2): 169-172.
137. Matsumiya N, Koehler RC, Kirsch JR, Traystman RJ. Conjugated superoxide dismutase reduces extent of caudate injury after transient focal ischemia in cats. *Stroke* 1991; 22: 1193-1200.
138. Forman LJ, Liu P, Nagale RG, Yin K, Wong P. Augmentation of nitric oxide, superoxide and peroxynitrite production during cerebral ischemia and reperfusion in the rat. *Neurochem-Res.* 1998; 23(2): 141-148.

139. Strand T, Marklund SL. Release of superoxide dismutase into cerebrospinal fluid as a marker of brain lesion in acute cerebral infarction. *Stroke* 1992; 23: 515-518.
140. Foerch C, Singer OC, Neumann-Haefelin T, du Mesnil de Rochemont R, Steinmetz H, Sitzer M. Evaluation of serum S100B as a surrogate marker for long-term outcome and infarct volume in acute middle cerebral artery infarction. *Arch Neurol.* 2005; 62(7): 1130-1134.

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

Akut İskemik Stroklı Hastalarda Serum S-100B, Süperoksid Dismutaz
(Cu/Zn SOD), İnterlökin-8 Seviyelerinin İnfarkt Volümü ve Prognozla
İlişkisi

Dr. Ömer Lütfi GÜNDOĞDU

Uzmanlık Eğitime Başlama Tarihi : 31.05.2005
Uzmanlık Eğitimi Bitirme Tarihi : 01.06.2010
Uzmanlık Sınavı Tarihi : 22.06.2010
Tez Danışmanı : Prof. Dr. İbrahim İYİGÜN
Jüri üyesi : Prof. Dr. Yalçın YILIKOĞLU
Jüri üyesi : Doç.Dr.Habip BİLEN
Jüri üyesi : Doç.Dr.Hüseyin TAN
Jüri üyesi : Yrd.Doç.Dr.Asuman O.VAROĞLU

Prof. Dr. İbrahim İYİGÜN
Nöroloji Anabilim Dalı Başkanı

Haziran-2010
ERZURUM