T.C
SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA NUMUNE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
NÖROLOJİ KLİNİĞİ
**KLİNİK ŞEFİ: Dr. ŞENAY ÖZBAKIR**

# AKUT HEMORAJİK STROKTA KOMPLEMAN SİSTEMİ

**Dr. Gürdal ORHAN**
NÖROLOJİ KLİNİĞİ UZMANLIK
TEZİ

TEZ DANIŞMANI
**Doç. Dr. Şerefnur ÖZTÜRK**

ANKARA
2000

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince en iyi şekilde yetişmemi sağlayan, bilgi, beceri ve tecrübesi ile beni yönlendiren, bundan sonraki meslek yaşamımda da değerli fikir ve tecrübelerinden yararlanıp destek bulacağım, asistanı olmaktan gurur duyduğum değerli hocam; Nöroloji Klinik Şefi Sayın Dr. ŞENAY ÖZBAKIR'a sonsuz sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Tez konumun seçimi ve tezimin hazırlanması sırasında değerli katkılarda bulunan ve birlikte çalışmaktan her zaman mutluluk duyduğum Şef yardımcımız Doç. Dr. ŞEREFNUR ÖZTÜRK' e

Bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım destsk ve ilgilerini gördüğüm Başasistanlarımız Dr. FİKRİ AK ve Dr. MUSTAFA SAKA' ya

Bir arada bulunduğumuz sürede birçok şeyi paylaştığım birlikte arkadaşça çalışma keyfini yaşadığım sevgili asistan ve uzman arkadaşlarıma,

Ayrıca birlikte uyumlu çalışmaktan zevk aldığım klinik ve poliklinik hemşire ve personeline,

Sonsuz Sevgi, Saygı ve Teşekkürlerimi Sunarım.

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ..... I
İÇİNDEKİLER ..... II
GİRİŞ ..... 1
I.1. İntraserebral Kanama ..... 2
I.2. Kompleman Sistemi ..... 18
MATERYAL ve METOD ..... 35
BULGULAR ..... 37
TARTIŞMA ..... 45
SONUÇLAR ..... 50
ÖZET ..... 51
SUMMARY ..... 53
KAYNAKLAR ..... 55
KISALTMALAR ..... 63
ÖZGEÇMİŞ ..... 64

# GİRİŞ

Serebrovasküler olaylarda kompleman sistemin rolü son yıllarda artan ilgiyle tartışılmaya başlanmıştır. Kompleman sistemin iskemik stroktaki rolü kısmen anlaşılmış olmakla beraber, hemorajik stroklarda bu sistemin patogenezdeki rolü ve klinik bulgularla ilişkisi netleşmemiştir.

Kompleman sistemi plazma proteinleri, selüler reseptörler ve hücre yüzeyi regülatör proteinlerinden oluşan kompleks bir sistemdir. Hemorajik strokta kompleman sistem, koagülasyon sistemi ve enflamasyon ile etkileşmekte, değişim göstermektedir.

Bu çalışmada hemorajik strokta kompleman komponentlerinden serum $C_3$ ve $C_4$ düzeylerinin, Ig düzeylerinin (Ig A, G, M) kontrol grubundan farklılık gösterip göstermediğini, bu parametrelerin diğer enflamatuar parametrelerle korelasyonunu, zaman içindeki değişimini, klinik ve CT parametreleriyle ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

# GENEL BİLGİLER

## 1. İNTRASEREBRAL KANAMA

### Epidemiyoloji

İntraserebral kanama (ICH) direkt olarak beyin dokusu içine bir arteryel kaynaktan kanama ile oluşur. Coğrafik ve ırksal varyasyonlara bağlı stroklu hastalardaki relatif sıklık değişmesine rağmen, %5-10 arasındaki değerler en yaygın olarak belirtilir [4,74]. Primer intraserebral hematom vakalarının %10.7'sini oluşturduğu 938 stroklu hastanın ardışık bir serisi, NINCDS strok veri bankasından bildirilmiştir [56]. Benzer değerler Danimarka'dan (%10.4) [4], Hollanda'dan (%9) [41], ortabatı Amerika'dan (%10) ve güney Alabama'daki [34] populasyon sonuçlarından elde edilmiştir. ICH insidansı, hem iskemik, hem de hemorajilerde de olmak üzere tüm strok tiplerinde geçerli bir özellik olarak, ilerleyen yaşla artar [4,74]. Japonya'daki Shibata gibi doğu ülkelerinden bazı seriler [78], ICH insidans oranlarında birkaç katı artış (61/100.000) bildirmişlerdir. 32 yılı (1945-1976) içine alan bir veri analizinden, Furlan ve ark.[4] bu periyodun ilk ve ikinci bölümlerinde önemli bir azalma göstermiştir. (13.3/100.000 1945-1960 arası ve 6.7/100.000 1961-1976). Bu değerler çalışılan toplumdaki hipertansiyon ciddiyeti ve sıklığı ile uyum göstermiştir. Benzer olarak ICH insidansındaki azalma eğilimi, hipertansiyon sıklığının da bağlantılı olduğu Japonya, Hiyasama'dan bildirilmiştir [83].

## Patolojik Özellikler ve Patogenez

Spontan ICH esas olarak serebral hemisferlerin derin bölümlerinde oluşur. En yaygın lokalizasyonu putamendir; bu bölge vakaların %35 ile 50'sinde tespit edilmiştir [49]. Lokalizasyonun 2. bölgesi değişik serilerde farklılık gösterir; sırasıyla %30 ve 16 sıklıkla, bazılarında bu subkortikal beyaz maddedir [4,49], diğerlerinde ise serebellumdadır [43]. Talamus %10-15 sıklıkla takip eder [4,49]. Pontin hemoraji ICH vakalarının %5-12'sinde bulunur [56].

Putaminal, talamik ve pontin bölge hemorajileri sırasıyla, küçük, perfore intraserebral arterler, lentikülostriat, talamaperforan ve baziler paramedian grupların vasküler dağılımında meydana gelir. Serebellar hemoraji hem süperior, hem de anterior-inferior serebellar arterlerin küçük dalları tarafından beslenen dentat çekirdek bölgesinde oluşur [4]. Dolayısıyla, çoğu ICH, çapları 50 ve 200 μm olan küçük, derin arterlerden köken alır [4]. Bu aynı arterler, kronik hipertansiyonla bağlantılı bir strok formu olan laküner enfarktlarda tutulmuş olarak bulunur [4]. Böylece iyi tanımlanmış anatomik alanlarda bulunan bu çeşitli küçük arter grupları kronik hipertansiyonun hedefi haline gelir ve sonuç sırasıyla laküner enfarktlar veya ICH'ya yol açan ya tıkanma ya da rüptür olabilir.

## Vasküler Rüptür

ICH'ya yol açan vasküler rüptürün gerçek mekanizması ilgi konusu olmuş ve çok sayıda patolojik çalışma bu konuya yönlenmiştir [4]. Hipertansiyon, bunun başlıca etiyolojik faktörlerinden biridir, bununla bağlantılı arterial değişimler de sık sık patogeneze karışmaktadır. Charcot ve Bouchard, hipertansif ICH vakalarındaki beyin örneklerinde milier anevrizmayı tarif ettiklerinde, bu lezyonlar geniş ilgi konusu olmuştur [4]. İlk olarak bunların arter duvarlarının gerçek dilatasyonlarını temsil ettikleri düşünülmüştür ve hemisferlerde daha çok derin lokalizasyonu, patolojik rollerini desteklemiştir. Ancak, histolojik tekniğin daha doğru kullanımıyla, Ellis milier anevrizmaların yanlış anevrizmaları temsil ettiğini ve aslında bunların ya

damar duvarı veya fibrin artıkları tarafından çevrilmiş kan kütleleri gibi damar dışından toplanan kandan oluştuğunu gösterebilmiştir [4].

ICH'nın patogenezine ait görüş, media ve adventia'nın sekonder olarak dahil olduğu veya olmadığı, parçalanan bir anevrizma formasyonu ile medianın sık sık damar duvarından içeri kan geçişine yol açtığı primer bir lezyonu ifade etmiştir. O zaman vasküler anormalliğin (parçalayıcı=dissecting anevrizma veya media ve adventia içine uzanan primer intimal lezyon tarafından damar duvarının zayıflaması) her iki formundan biri rüptür ve hemoraji'den sorumlu olur. Daha sonraki yıllarda, hipertansiflerin beynindeki milier anevrizmalar kalın, donmuş seksiyonların kullanımı ve radyoaktif madde ile enjekte edilmiş beyin örneklerinin çalışılmasıyla gösterilmiştir [4]. Hipertansiyon ve milier anevrizma arasındaki ilişkiyi kuran tanımlayıcı çalışma, beyin örneklerinin rutin histolojik çalışması ile kombine postmortem anjiyografi kullanımı ile, Russell tarafından yazıldı. Russell, 38 normotansif hastanın 10'nunda ve hipertansiyon hastalarının 16'sından 15'inin beyninde milier anevrizma bulmuştur. Bunlar, çoğunlukla bazal ganglia, internal kapsül ve talamus'ta, daha az yaygın olarak da kortikal gri maddede ve centrum semiovale'de bulundu. Russell bu lezyonları çoğunlukla sonradan kazanılmış, kuvvetli bir şekilde hipertansiyonla bağlantılı ve nedensel olarak da ICH'la bağlantılı olarak kabul etmiştir ve ICH'siz hipertansiflerin beyinlerinde de mevcut olduğundan, bunların ICH'nin nedeni olmaktan çok bir rastlantı olabileceği fikrini reddetmiştir. Bu çalışmayı, normotansif kişilerden alınan eşit sayıda beyin ve hipertansiyonlu hastalardan sağlanan 100 beyinin sistematik analizinde, Cole ve Yates tarafından bildirilen bir seri gözlem takip etmiştir [4]. Milier anevrizmalar hipertansiflerin %46'sında, ama normotensiflerin sadece %7'sinde bulunmuştur. Dahası küçük kanamaların muhtemelen mikroanevrizmal sızıntılardan kaynaklandığını öneren küçük rüptür hemorajili olanların tümü ve büyük ICH'lı hipertansif vakaların %85'inde oluşmuştur [4]. Ancak, bu yazarlar, bu suretle bu sızıntıların ICH'da nedensel bir rolü olduğunu ispatlamakta başarısız olarak mikroanevrizmalar ve kanayan bölgeler arasında bir ilişki kurmamışlardır.

1971'de Fisher, biri pontin ve ikisi putaminal olan üç ICH taşıyan iki beyin çalışmasını, kanama içeren doku bloklarının seri seksiyonları ile bildirdi [4]. İki

putaminal hemorajide de, primer arteryel kanama bölgeleri, çoklu sekonder kanama bölgeleri ile birlikte tespit edildi. İkincisinin (sekonder kanama), genişleyen hematomun periferindeki daha küçük damarların yırtılmasından ve mekanik rüptürden kaynaklandığı düşünüldü. Pontin hemoraji vakasında sadece sekonder kanama bölgeleri tespit edildi. Halbuki lipohyalinosis, kanama bölgelerinde bulunan küçük arterlerin duvarlarının sık rastlanan bir anormalliği olduğu halde, hematomlarla ilişkide hiçbir mikroanevrizma formasyonu bulunamadı. Kanama noktalarına hiçbir bağlantı olmamasına rağmen, milier anevrizmalar her iki hemorajide de teşhis edildi. Fisher bunları major hemorajinin pek muhtemel görünmeyen bir kaynağı olmalarından çok, arteryel rüptürün eski küçük lokalizasyonlarının sonucu olarak kabul etmiştir. Bu çalışmayı müteakip, Fisher 1972'de hipertansiflerin beyinlerinde bulunan mikroanevrizma tiplerinin detayını bildirmiştir [4]. Mikroanevrizmaların sakküler, lipohyalinotik ve fusiform çeşitlerini tarif etmiştir ve lipohyalinotik formun laküner enfarktlar kadar ICH'nin altında yatan proses olabileceğini ileri sürmüştür. Fisher sakküler ve fusiform çeşitlerini, ICH'nin patogenezinde daha az önemli faktörler olarak düşündü. Bu iki çalışmanın temeline göre, Fisher hipertansif ICH'nin çok muhtemel olarak, genişleyen hematom periferindeki sekonder arteryel rüptürler tarafından takip edilen bir ya da iki lipohyalinotik arterin rüptüründen kaynaklandığı sonucuna vardı [4].

**Aktif Kanama**

Arteriyal rüptürün tam mekanizmasının gözönüne alınmamasıyla ICH'daki aktif kanama periyodunun ne kadar sürede tamamlandığı araştırılmıştır [4]. Kabulden sonra klinik bozulmanın gözlendiği hastalarda, bunun devam eden kanamadan çok beyin ödeminden olduğu düşünülmektedir [4]. Bu nokta Herbstein ve Schaumburg tarafından ICH'lı hastalarda Cr-işaretli eritrosit enjeksiyonu kullanılarak çalışılmıştır [4]. İşaretlenmiş eritrositler, ICH'ın başlangıcından sonraki 2-5 saat içinde enjekte edildi ve radyoaktif sayım, 11 vakada postmortem muayenede serebral hematomda yapılmıştır. Kanamanın enjeksiyon zamanına kadar durduğu ve daha fazla kanama olmadığına işaret ederek, hematomların hiçbirinde önemli bir lokal radyoaktivite

bulunmadı. Bu sonuçlar, ICH'ın 2 saat ya da daha az süren yaygı bir monofazik olay olduğunu göstermiştir ve yazarlar, dahil olan hemisferin içine kan akışındaki azalmada amaçlanan girişimlerin bu hastalara yararlı olmasının beklenmediğini belirtmişlerdir. ICH'da klinik olarak gözlenen seyre bağlı olmasına rağmen, ara sıra istisnalar meydana gelir [54] ve kabulden sonraki progresif klinik bozulma hematomun devam etmiş genişlemesinin CT dökümantasyonuna bağlanabilir.

Antikoagülasyon [48,62] veya vasküler malformasyonlar [4] gibi, daha uzamış bir seyre yol açtığı bilinen şartların yokluğunda, başlangıç sonrası saatler için bazen hipertansif ICH'ların genişlemeye devam edebileceğini gösterilmiştir. Bu problem son zamanlarda sistematik bir şekilde çalışılmıştır. Broderick ve ark.[11], hematom büyüklüğünde ciddi bir artış belgeleyerek, ICH'ın başlangıcından sonraki 2.5 saat içinde ve tekrar birkaç saat sonra CT ile ICH'lı 8 hastayı değerlendirmiştir. Kanama hacmindeki bu artışa, hematom hacmindeki artış % 40'dan fazla olan 8 hastanın 6'sında klinik kötüleşme de eklenmiştir. Bunların 5'inde, klinik kötüleşme 195 mmHg veya daha yüksek kan basıncı ölçümleri ile oluşmuştur. Yazarlar, başlangıçtan sonraki birkaç saat içinde aktif kanama genişlemesinin ICH'daki erken klinik kötüleşmenin bir mekanizması olarak yaygın olmadığını ileri sürmüşlerdir. Benzer şekilde, Fehr ve Anderson bazal ganglia ve talamustaki 56 hipertansif ICH vakasını derlemiş ve CT ile hematom genişlemesini belgelemiştir. Bu hastaların çoğunda nörolojik kötüleşme tespit edilmiştir. 24 saat içinde kötüleşenlerde, kötü kontrol edilen hipertansiyon bulunmuştur. Diğer hastaların kan basınçlarının daha iyi kontrol edilmiş olduğu gözlenmiştir.

**Genel Patolojik Anatomi**

ICH'nin genel patolojik anotomisi, hematomların çeşitli lokalizasyonlarına özgü bir dizi özelliği kapsar. Yaygın putaminal hematom, bu çekirdeğin posterior köşesinde meydana gelir ve konsantrik şekilde yayılır, ancak transvers çaptan ziyade anteroposterior çap içine uzanır [24]. Bu, eksternal kapsül ve klaustrumun olduğu zaman, buna lateral yerleşmiş yapılar ve putamende toplanan maksimal anteroposterior çapın bir ovoid görünüm kazanmasıyla sonuçlanır. Sonuç olarak;

insular korteks laterale itilir. Bu suretle, internal kapsül ya mediale yer değiştirir veya doğrudan hematoma dahil olur. Putamenin lateral-posterior tarafındaki ICH'ın bu formunun oldukça sabit orjini, striate arterlerin bir yan dalından olan en yaygın kanama bölgesine bağlanır [24]. Bu lateral yerleşmiş orta serebral arterden geçen dallar 200 ile 400 μm genişliğinde lümenlere sahiptirler [4] ve bunlar putamen, internal kapsül ve kaudat nukleusun başını besler. Bunun başlangıç putaminal-klaustral lokasyonundan, medial olarak internal kapsül ve lateral ventrikül, superior olarak corona radiata içine ve inferior ve lateral olarak da temporal lobun beyaz maddesine yayılabilir, yeterince geniş bir hematom civardaki diğer yapılara kadar uzanabilir. Yayılma modelindeki bu varyasyonlar, putaminal kanamanın klinik varyasyonları ile sonuçlanır. Bunun orijin bölgesinden kanamanın yayılması, en yaygını bitişik beyaz madde liflerinin hareketi boyunca parçalanmanın olduğu birkaç modeli takip edebilir: Hematomun yaygın medial yayılımı, aktif kanama bölgesi ve ventriküler sistem arasındaki direkt iletişim olmaktan çok, kanın yavaş sızma sürecinde lateral ventriküllere iletilmesiyle sonuçlanır [24]. Hidrosefalinin eklendiği durumlarda, hematomun ventriküler sistemle direkt ilişkisi, talamus [4] veya kaudat nukleusun başı [77] gibi ventriküler boşluğa bitişik bölgelerdeki kanamadan kaynaklanır. Ventrikül içine direkt olarak uzanan bir putaminal hematom genellikle geniştir ve yüksek ölüm oranıyla seyreder [4].

Striat hematomların bir varyantı kaudat nukleus başında oluşandır. Kanama kaynağının putaminal kanama ile aynı olduğu düşünülmesine rağmen, ICH'ın bu formu yaygın değildir [77]. Hipertansif hastalardaki striatal hemorajinin bu tipinin bilinen düşük sıklığı, bir arteriovenöz malformasyon (AVM) veya anevrizma gibi, altında yatan farklı bir neden için, araştırma yapılmasını gerektirir. Aynı arteryel kaynaktan iki tip striatal kanama insidansındaki bu geniş varyasyon açıklanamamaktadır ve bu durum arterlerin daha fazla proksimal segmentlerinde arteryel rüptürün daha yüksek sıklığını yansıtabilir. Bu, sırayla, kapsülar enfarkt vakalarının temeli olan bir seri vasküler lezyon çalışmasında Fişher [4] tarafından gösterildiği gibi, bu damarların daha fazla proksimal segmentlerinde lipohyalinosis ya da mikroatheromanın daha yüksek sıklığı ile ilişkili olabilir. Aynı temel, vasküler

anormalliklerin hipertansif hastalarda [24] hem laküner enfarktlar, hem de ICH için temel olabileceği söylendiğinden, bu lezyonların predominant proksimal lokalizasyonu, bu lateral striat dallarının distal uçlarından meydana gelen kaudat hemorajinin çok düşük sıklığı ile açıklanabilir. Kaudat hemoraji en yaygın olarak bu çekirdeğin başında oluşur ve ventriküler açılış erken olur. Internal kapsülün anterior kısmının dahil olması bir kuraldır.

Talamik hemorajiler bu çekirdeğin tümünü veya çoğunu kapsar ve genişlemeleri medial olarak, üçüncü ventrikül ve lateral olarak internal kapsülün posterior kısmı içine, çoğunlukla transvers yöndedir. Hemorajinin transvers olarak yayılması yaygın olduğu kadar, bu basınç etkisi yapar veya doğrudan orta beyinin tegmentum ve tektum içine inferior olarak yayılır. Orta büyüklükte ve geniş talamik hematomlar sık sık liflerin yönlenmesini takiben, paryetal beyaz madde ve corona radiata içine superior olarak genişler.

Beyaz madde (lober) hematomları, en çok paryetal ve oksipital seviyelerde, serebral lobların lif demetleri boyunca toplanır [4,49]. Kan genellikle korteks ve temel oluşturan madde arasında bunları ayırarak ve sık sık beyaz madde traktusları boyunca yayılarak birikir. Üzerine uzanan kortekse kabaca paralel yönlerde birikme eğiliminden dolayı, bunlar split hemorajileri olarak da bilinir [4]. Meydana gelme bölgelerinden dolayı, bu hematomlar ventriküler sistem ve ortahat yapılarından biraz mesafeli olarak, genellikle derin hemisferik yapılarla doğrudan temasta olmayıp kortikal yüzeye yakındır.

Serebellar hemoraji genelde bir hemisferde oluşur ve dentat çekirdek bölgesinde meydana gelir [4]. Buradan 4. ventrikül kavitesi olduğu kadar hemisferik beyaz madde içine yayılır. Bitişik beyin sapı nadiren hematom tarafından direkt sarılmıştır. Serebellar vermisten oluşan ortahat (midline) hematomu bir serebellar hematom varyantıdır ve gerçekte daima tegmentumdan 4. ventrikülle doğrudan bağlantıdadır ve sıklıkla bilateral olarak pontin tegmentuma uzanır. Bu tipte, kanayan arter genelde serebral arterin distal dallarına bağlanır. Serebral hemorajinin bu iki formu, kesin klinik ve prognostik farklılıklara sahiptir. Pontin hemorajide, kanama bölgeleri küçük paramedian baziler perfore dallardır [4]. Bu değişken tegmental yayılma dereceleriyle basis pontis'i bilateral olarak sarmak için simetrik olarak

genişleyen medial olarak yerleşmiş bir hematom oluşturur. Orta serebellar pedinkül içinde hematom yolu nadiren görülür. Tegmental olan pontin hematomun kısmi unilateral varyasyonu, CT taraması ile klinik olarak kaydedilip tanınabilmektedir [13]. Bu hipertansif hemorojiler basilar arterin uzun çevresel dallarının distal tegmental segmentlerinin rüptüründen kaynaklanır [13]. Hematomlar genellikle 4. ventriküle iletişim içindedir ve bir tarafta basis pontis'in daha üst kısmı ve tegmentuma lateral ve ventral olarak yayılırlar.

Hipertansif hastaların ICH'sı, klasik olarak monofaziktir: NINCDS strok veri bankasına girilen ICH'lı 101 hastalık bir grupta, önceki bir hemoraji hikayesi sadece bir hastada kaydedilmiştir. Diğer taraftan, ICH'lı hastalarda uzun süreli izleme çalışmaları, tekrar kanamanın kesin bir özellik olduğu AVM'ler ve anevrizmalara bağlı olan bu vakaları net olarak ayırteden klinik özellikleri tespit etmekte başarısız olmuştur [22]. CT taramasıyla teşhis edilen 600 ICH vakasından oluşan bir seride Weisberg [88] 12 multipl hematom örneği (%2) bulmuştur. Bu çift lezyonlar 11 vakada muhtemelen simultandı ve talamik ve serebellar hematomun beraber mevcut olduğu biri dışındaki tüm örneklerde aynı intrakranial bölümde oluşmuştur. Hipertansiyon insidansı seride alışılmadık biçimde düşüktü (12'de 2). Benzer şekilde, Hickey ve ark.[43], patolojik beyin incelemelerinin hemorajiler için mekanizma açıklamada başarısızlığa uğradığı nonhipertansif hastalarda iki çift ICH örneği bildirdi. Bu yayınlar, multipl hemorajik beyin lezyonlarına (serebral amiloid anjiyopati, metastaz, venöz sinüs tıkanması, lökemia ya da diğer kan diskrazileri) eğilimli olduğu bilinen patolojik süreçler olmayan hastalarda multipl, nontravmatik ICH'ların ender oluşumunun bu hemorajilerin esası olan farklı bir patolojik süreci yansıtabileceğini ileri sürmektedir.

**Histopatolojik Çalışmalar**

ICH'nin mikroskobik anatomisi hakkında ana özellikler ve zamanla değişimleri oldukça ayrıntılı olarak çalışılmıştır. İlk arteryel rüptür, parenkimaya lokal olarak kısmi şekilde zarar veren, civardaki sinir yapılarının yerlerini değiştiren ve ilk odaktan biraz uzak mesafede ayrılan kanın lokal birikimine yol açar. Kanama

bölgeleri "kanama küreleri" ya da "fibrin küreleri" [4] de denilen konsentrik fibrin lamelleri tarafından çevrilen yuvarlak platelet toplulukları gibi görünürler. Primer ve sekonder bölgelerdeki bu fibrin veya kanama küreleri, öncekinin daha genişi dışında histolojik olarak aynıdır. Hematom kümesi kırmızı kan hücrelerinin sıkışık bir kütlesinden meydana gelir ve kanama bölgeleri karakteristik olarak periferde bulunmaktadır. Bir kez kanama durup hematom pıhtılaştığında, başlangıçtan yaklaşık 3 hafta sonra onarım sürecinin ilk işaretleri gözlenene kadar, mikroskobik karakterler değişmeden kalır [4]. Hemosiderin-yüklü makrofajların kenarı, hematomun merkezine periferden yavaşça ilerleyen pıhtı uzaklaşma sürecinin başlangıcına işaret ederek bu defa ortaya çıkar. Süreç bunun periferinde oluşuyorken, hematomun merkezi onun şeklini yumuşak, süngersi, tuğla-kırmızısı bir kan kütlesine dönüştüren değişikliklere uğrar. Yavaşça ilerleyen fagositozun uzun aylarından sonra hematom kalıntısı hemosiderin-yüklü makrofajların birikiminden kaynaklanan kırmızı-oranj renk değişimiyle belirlenen düz bir çökmüş kaviteye hapsolmuştur [4]. Komşu parenkimadaki astrositik proliferasyon bu kaviteden değişken mesafelere yayılır.

## Intraserebral Hemorajinin Hipertansiyon Dışı Sebepleri

ICH'nin hipertansiyon yokluğunda da oluştuğuna dair bir dizi örnek vardır. Bu nonhipertansif ICH mekanizmaları (1) küçük vasküler malformasyonlar, (2) sempatomimetik ilaçlar, (3) serebral amiloid anjiopati, (4) beyin tümörleri, (5) antikoagülanlar, (6) fibrinolitik ajanlar ve (7) vaskülit olarak gruplandırmak mümkündür.

### Küçük Vasküler Malformasyonlar

Anjiomalar olarak da bilinen küçük vasküler malformasyonlar ICH vakalarında, özellikle lobar lokalizasyonlarda sık görülür. Margolis ve ark.larının çalışması [4], patolojik muayenesi biri arteriyovenöz, iki venöz ve bir muhtemelen kavernöz olan küçük vasküler malformasyonlu 4 fatal ICH vakası bildirdiklerinde bu lezyonlara ilk kez dikkat çekmişlerdir. Tesadüfen bulunan vasküler malformasyonlu

diğer iki vaka da eklenmiştir: bir kavernöz anjioma ve bir telenjektazi. Bu araştırmacıların, özellikle gençlerde nonhipertansif ICH vakalarındaki bu lezyonları gözönüne alma gereğini vurgulamalarından sonra, birkaç araştırmacı daha bu görüş noktasını paylaşmıştır [4,24]. Fisher [24] kendi ICH serisinde bu şekilde 17 lezyon kaydetti ve bunların yarattığı hemorajilerin, hipertansif olanlardan daha küçük ve daha yavaş geliştiğini belirtti. Russell ve ark.[4], 20'si arteriyovenöz ve biri kavernöz anjioma olan 21 ICH örneği bildirmiştir. 20 arteriovenöz lezyonun 10'u, serebral konveksitede, 4'ü derin hemisferik kısımlarda ve 6'sı ise serebellum yerleşimliydi. Bunları teşhis etmedeki zorluklar ve küçük boyutlarından dolayı, bu malformasyonlar için "kriptik" tanımı önerilmiştir [4]. Bu araştırmacılar, kavernöz anjiomalarında nadiren bir kanama kaynağı olduğunu belirttiler. İkinci en yaygın olarak serebral subkortikal-beyaz madde, bazal ganglia ve ponsda bulunmaktadır [4]. Sonrasında, bazıları familial temelde oluşan küçük vasküler malformasyonlarla ICH'nin birlikte görüldüğü bazı örnekler kaydedilmiştir[4].

Becker ve ark.larının [4] 18 vakalık serisinde, ICH'nin dominant olarak lober yerleşimli olduğunu bildirmişlerdir. Bu araştırmacılar, kendi serilerinde ortalama yaşı 23 bulmuş ve daha önce literatürde bildirilen 42 vakanın cinsiyet dağılımına benzeyen 2.5:1 kadın:erkek oranını kaydetmişlerdir. Son veriler, küçük vasküler malformasyonların gençlerde ICH'ın ayırıcı tanısında gözönüne alınması gerektiğini göstermektedir. Nontravmatik ICH'lı, 15-45 yaş arasındaki hastaları kapsayan bir çalışmada, Toffol ve ark. [80], ICH'nın bir sebebinin en yaygın mekanizmasının rüptüre AVM olduğunu kaydetmişlerdir.

Kavernöz anjiomaların arteriovenöz malformasyonlardan genellikle daha düşük kanama potansiyeline sahip oldukları düşünülür. Ancak ara sıra uzamış kanama veya tekrarlayan küçük hemorajilerden kaynaklanan subakut ve progresif defisitlere yol açabilir.Son veriler kavernöz anjiomaların neden olduğu kanamaların daha önce tanımlananlardan daha yaygın olabileceğini göstermektedir. Weber ve ark.[87] 34 kavernöz anjioma vakasından 2'sinde intraserebral, birinde ise subaraknoid hemoraji olmak üzere 3'ünde intrakranial hemoraji kaydetmişlerdir.

Simard ve ark.[76], 7'sinde tekrarlayıcı akut intrakranial kanama meydana getiren 138 kavernöz anjioma vakasını derledi. Magnetik resonance imagining (MRI)

ile bazen tesadüfen bile bulunan kavernöz anjiomaların sıklıkla bitişik beyin parenkimasına kanın sızmasını yansıtan sinyal karakteristikleri gösterilmiştir [90]. Hem arteriyovenöz, hem kavernöz küçük vasküler malformasyonların kanayabileceği ve nonhipertansif ICH vakalarından sorumlu olabileceği gösterilmiştir.

**Sempatomimetik İlaçlar**

Amfetamin kullanımına bağlı ICH birkaç yayında bildirilmiştir [19,20]. İfade edilen en yaygın preparat i.v. amfetamindir [20]. Amfetaminin intranazal [39] veya oral [19] kullanımına bağlı ICH vakaları da bildirilmiştir. Başka bir sempatomimetik ilaç olan psödoefedrin kullanımına bağlı da ICH vakaları bildirilmiştir [59]. Bu ilaçlarla meydana gelen ICH ilacın ilk kez kullanımını takiben ortaya çıkabileceği gibi aylar önce ilaç kullanma öyküsü olanlarda da ortaya çıkabilir. Yüksek kan basıncıyla birlikteliği vakaların %50'sinde dikkati çekmiştir ve oluşan hematomların büyük bir kısmı lober yerleşimli idi [39,59]. Kan basıncı yükselmesinin nedeni ya geçici ilaç-bağlantılı yükselme ya da histolojik olarak periarteritis nodosa'ya benzer arteritis gibi vasküler değişikliğe bağlıydı [4]. İlacın serebral kan damarlarında ilacın direkt bir toksik etkisi veya ilaç ya da metabolitine bir hipersensitivite reaksiyonu da patogenezde rol oynayabilir. Ancak öyle görünüyor ki bu reversibl vasküler değişiklikler vaskülitten ziyade damar çeperinde ilaç etkisiyle oluşan multifokal vazospazmdan kaynaklandığı düşünülmektedir.

Nazal dekonjestan ve iştah supresanında [64] bulunan fenilpropanolamin (PPA) ile bildirilmiş en azından 20 ICH ve SAH örneğinde vardı. Kadınlar erkeklerden daha fazla etkilenmişlerdi (ort. yaş 30) [50]. Hemorajiler, çoğunlukla PPA enjeksiyonundan sonraki kısa zaman periyodunda oluştu (1-8 saat) [3,50]. ICH'ların lober lokalizasyonu en yaygındı ve yaklaşık anjiografi yapılan vakaların 2/3'ü intrakranial arterlerin tesbih dizilim formunu gösterdi. Biyopsi materyalinden sağlanan kan damarlarının histolojik incelemesi vaskülite uygun değişimlerin dokümasyonlarının bir örneği hariç nondiagnostik oldu[30]. PPA-bağlantılı hemorajilerin patogenezi açık değildir. Vakaların çok azında hipertansif olduğu

halde, bildirilen vakaların yaklaşık %50'sinde geçici bir hipertansiyon vardı [50]. Muhtemel bir vasküler rüptür mekanizmasının vazospazm veya daha az yaygın olarak vaskülite bağlı multifokal arteriyel değişikliklerle birlikte olan ilacın indüklediği geçici hipertansiyon olduğu ileri sürülmektedir.

Kokain, özellikle "crack" olarak bilinen tortu formunda, genç bireylerde serebral hemorajinin bir sebebi olarak artan oranda bildirilmektedir. ICH ve SAH kokain kullanımından sonra birkaç dakikadan bir saate kadar olan süre içinde meydana gelmektedir [58]. ICH'lar ya lobar ya da derin ganglionik, ara sıra her iki lokalizasyonda da multipl hemorajilerdir [33].

**Serebral Amiloid Anjiyopati (CAA)**

Serebral amiloid anjiyopati (CAA) veya "kongofilik" anjiyopati, orta ve küçük kortikal ve leptomeningeal arterlerin adventitia ve mediasındaki amiloid tortularıyla karakterize edilen tek bir serebral anjiyopati formunu temsil eder [29]. Durum sistemik vasküler amiloidosis ile assosiye değildir ve bunun en yaygın klinik presentasyon şekli ICH'dır. CAA gerçekte daima sporadik olarak meydana gelir ancak erken yaşta ICH kliniği ile başvuran bazı hastalarda İzlanda ve Hollanda'da otozomal dominant transmisyon ile geçen bazı vakalar tarif edilmiştir[4]. 7. on yılda %8[81], 8. on yılda %23-42.8, 9. on yılda %37-46.4 ve 90'dan yaşlı kişilerde %57-58[28,84]oranlarında bildirilmiştir. Bu durum 55 yaştan önce nadiren bildirilmiştir[53]. CAA vakalarının yaklaşık %30'unda progresif demans kliniği vardır [29] ve Alzheimer hastalığının (nöritik plaklar ve nörofibriler dejenerasyon) histopatolojik özellikleri vakaların yaklaşık %30'unda kaydedilmiştir. Hipertansiyon CAA'lı hastalarda pek sık olmayan şekilde ICH ile assosiye olmuştur.

Kongo kırmızı-pozitif amiloid birikimleri küçük ve orta büyüklükteki kortikal ve leptomeningeal arterlerin media ve adventisyasında oluşur. Elektron mikroskobu altında, bu lezyonlar Alzheimer hastalığının nöritik plaklarının [68] merkezi çekirdeklerinde ve sistemik amiloidosis'de bulunanlara eşdeğer olan, 90-110 A° çapında [29], tipik dallanmamış amiloid fibrilleri taşır. Arteriyal çeperdeki amiloid

tortuları, endotelial hücre kaybı, internal elastik lamina fragmantasyonu ve bazal membranın kalınlaşmasına olduğu gibi, arteriyal lümenin stenosisine de sık yol açar [4,68]. Mikroanevrizma formasyonu tespit edilen [4], damarların fibrinoid nekrozla birlikteliği bazen kaydedilmiştir [18]. Son zamanlarda Vansattel ve ark.[85], CAA'ı olan ve ICH'lı veya ICH'lı olmayan karşılaştırmalı bir histolojik beyin çalışmasının sonuçlarını bildirmişlerdir. Bunlar, ICH oluşumu ile mikroanevrizma formasyonunun birlikte olabileceği gibi, fibrinoid nekrozun beraber olmasının da mümkün olduğunu ve vasküler amiloid birikiminin ciddi bir düzeyde olduğunu bulmuşlardır.

Vinters ve Gilbert [84] ICH'nin frontal ve frontoparietal bölgelerinde oksipital veya parietal loblarından daha sık oluştuğunu bulmuşlardır. Ayrıca karakteristik olarak CCA oluşan ve ara sıra simültan olarak oluşan [29,69] aylardan yıllara değişen zamanlarda [29,82] tekrarlama eğilimi göstermektedir.

**İntrakranial Tümörler**

İntrakranial tümörler iyi bilinen ama pek yaygın olmayan bir ICH sebebidir. %6-10 arasındaki değerler klinik-radyolojik serilerde bulunurken belli başlı tümörler otopsi serilerindeki ICH vakalarının %1-2'sinden sorumlu tutulmuşlardır [4]. Esas neoplazmların büyük çoğunluğu, ya primer ya da metastatik olarak ortaya çıkmıştır ve nadiren meningiomalar veya oligodendrogliomalar ICH ile klinik bulgu vermiştir [4]. Kanamaya relatif olarak yüksek eğilimli genel benign tümörlerin bir örneği geniş bir beyin tümörü serisi vakalarının %15'inden fazlasında kanamayla birlikte oluşan pituiter adenomadır [86]. ICH'ya sebep olan malign beyin tümörleri arasında metastatik olanlar melanoma, koriokarsinomaya eşitken, glioblastoma multiforme diğerlerinden fazla bulunmuştur [4]. Hemorajik metastaz sıklığının germ-hücre tümörleri için %60, melanoma için %40 ve bronkojenik karsinoma için %9 olduğu tahmin edilmektedir [32]. Neoplazmlardaki kanama eğiliminin bunların vasküler bileşenlerinin zenginliğine ve patolojik, neoplastik karakteri ile doğrudan bağlantılı olduğu düşünülmektedir [4]. Metastatik koriokarsinoma durumunda, bu özellikler kan damarlarını istila eden trofoblastik dokunun normal biyolojik eğilimi ile yükseltilir [4]. Hemorajinin lokalizasyonu invaze olan neoplazm tipine göre birkaç dereceye bağlanır: Metastatik

nodüller sık sık gri-beyaz madde birleşme yerinde bulunduğundan, metastatik olanların subkortikal beyaz madde içinde daha sık oluşmasının aksine, glioblastoma multiforme'de daha sık olarak hemisferler, bazal ganglia veya corpus callosum'da oluşurlar [4]. İntraserebral tümörler içindeki bildirilmiş ICH örneklerinin yaklaşık yarısında, bu olay neoplazmın ilk klinik görünümüne bağlıdır. CT ile radyolojik tanı, multipl metastatik lezyon örneklerinde kolayca saptanır ama tek tümörlerdeki ICH vakalarını teşhis etmek daha zor olabilir. Bunlar ICH'lı ilk presentasyonda sıklıkla bir halka modeli oluşturan hematomun periferindeki postkontras yükselme bölgesi mevcudiyetinde ve hematomu çevreleyen düşük-dansiteli ödemin geniş bölgelerin bulgusu ile kitle konusunda şüphe oluştururlar [4]. Halkasal ilerleyen kontrastlanma spontan, hipertansif ICH presentasyonunda beklenmediğinden [42] bunun mevcudiyeti, daha önceki belli başlı asemptomatik primer veya metastatik beyin tümörü ihtimalini güçlü bir şekilde akla getirmektedir.

**Antikoagülanlar**

Warfarinle kronik oral antikoagülasyon ICH için bağımsız bir risk faktörünü temsil eder. 3 yıldan fazla bir periyotta gözlenen 100 vakalık bir ICH serisinde, warfarin antikoagülasyonu vakaların %9'unda bir faktörü olarak bulunmuştur [48]. Boudouresques ve ark. tarafından bildirilen [4] 500 vakalık otopsi serisinde antikoagülan ICH vakalarının %11'inde belirtilmiştir. Radberg ve ark. [67], travma, rüptüre anevrizma ya da birlikte bulunan beyin tümörüne bağlı vakaları hariç tutarak ICH'lı 200 hastanın %14'ünde antikoagülan-bağlantılı mekanizma kaydetmiştir. Dahası, antikoagülasyon serebellar [4] ve lober [73] lokalizasyon serilerinde, belirleyici faktör olarak hipertansiyonu takip etmektedir. Bildirilen geniş serilerin çoğu [4] oral antikoagülasyon veya kan diskrazilerine bağlı ICH vakalarını analiz vakalarını kapsamadığından daha yaygın diğer lokalizasyonların hemorajilerinde bunun önemi bilinmemektedir. Diğer yandan, kronik oral antikoagülasyonun antikoagülan almayan aynı yaştaki hastalarla kıyaslamada 8-11 kez ICH riskini artırdığı gösterilmiştir [25,89]. Ancak, hipertansiyondan ayrı bir risk faktörü olarak oral antikoagülanların gerçek önemi bilinmemektedir. Antikoagülan alan hastaların %87'si Boudouresques ve

ark.nın [4] serisinde de hipertansifti. Wells ve Urrea[4] tarafından bildirilen 6 hastanın 4'ünde, bizim serimizde [48] 24 hastanın 10'u ve Wintzen ve ark. [89] tarafından bildirilenlerin %80'inin önceden hipertansif olduğu bilinmekteydi. Oral antikoagülan alan hastalardaki ICH insidansı değerleri nadiren bildirilmiştir. Bjerkelund'un çalışması miyokardiyal infarkt için warfarin alan hastaların %3.3'ünün ICH insidansına işaret etmiştir ve 4 vakanın 3'ünde hipertansiyon bildirmiştir. Ancak diğer geniş seriler antikoagülasyon terapisi esnasında hipertansiyon ve kanama arasında bir ilişki kaydetmede başarısız olmuşlardır [4].

Bu hemorajilerin diğer karakteristikleri, sistemik kanama belirtileri yokluğunda oluşma eğilimi göstermeleri fokal nörolojik defisitlerin hızlı ilerleyişi, zaman zaman 48-72 saat uzunluktaki periyotlarda ve genellikle hipertansif kanamalardan daha geniş olan hematom boyutlarına bağlı yüksek mortaliteyi kapsamaktadır [48,72].

Antikoagülanlarla oluşan ICH'yla ilgili diğer özellikler çeşitli serilerde farklı sonuçlar göstermiştir. Bunlar;

(1) ICH başlangıcı öncesi antikoagülasyon süresi sadece 1/3'ünde tedavi başlangıcından sonraki 2-18 yıllar arasında dağılırken, bu hastaların çoğunda ICH'ların tedavi başlangıcından sonraki iki yıl içinde oluştuğu gözlenmiştir [25].

(2) Antikoagülan etki şiddeti ve ICH riski arasındaki ilişki: Birkaç çalışma [48] aşırı derecede uzamış protrombin zamanı olanlarda ICH'ın artmış olduğunu ileri sürmüştür ama diğerleri protrombin zaman uzamasının tavsiye edilmiş terapötik sınırlarındakilerle karşılaştırıldığında ICH''ın çok az oranda arttığını bulmuşlardır.

(3) ICH'nın lokalizasyonu: Serebellar lokalizasyonun umulmadık şekilde yüksek sıklığı, diğerlerinin [25,89] antikoagüle ve non-antikoagüle hastalar arasındaki lokalizasyonda farklılık bulamamasının aksine iki çalışmada bulundu [48,72].

İ.v. heparin antikoagülasyonu esnasında ICH oluşumu, bu komplikasyon genellikle önceden olan akut serebral enfarktın yerinde oluştuğundan, farklı bir durumu temsil eder [4]. Oluşum yerindeki ICH, heparin tedavisinin başlangıcından

sonraki 24-48 saat içinde meydana gelir ve aktive olmuş parsiyel tromboplastin zamanının aşırı uzaması (aPTT) sık sık mevcuttur [2]. aPTT'nin aşırı uzamasına ilaveten, akut serebral enfarkt için i.v. heparin tedavisinin yerinde ICH için diğer risk faktörleri geniş ölçekli enfarktları ve kontrolsüz hipertansiyonu kapsamaktadır [15].

**Fibrinolitik Ajanlar**

Streptokinaz, ürokinaz ve doku-tipi plazminojen aktivatörü (tPA)'yı kapsayan fibrinolitik ajanlar ekstremitelerde, pulmoner dolaşımdaki ve koroner damarlardaki arteriyel ve venöz trombozis tedavisinde artan oranda kullanılmaktadır. Bu ajanların pıhtı lisizi ve relatif olarak düşük derece sistemik hipofibrinogenemia üretme yetenekleri akut trombozis tedavisinde bunları ideal seçimler haline getirmektedir. Ancak, relatif olarak pek sık olmamasına rağmen, majör komplikasyon, hemoraji özellikle de ICH olmaya devam etmektedir. ICH, tek-zincir tPA "alteplaz" ile tedavi edilmiş akut miyokardial enfarktüslü hastaların %0.4-1.3'ünde bildirilmiştir [79]. tPA'lı koroner trombolisizle bağlantılı ICH'ların klinik ve CT özellikleri son zamanlarda bildirilmiştir [31,51,52]. Hemorajiler tPA tedavisinin başlangıcından hemen sonra oluşmaya meyillidir: bir çalışmada, bunların %40'ı infüzyon esnasında başlamıştır ve diğer %25'i tedavinin başlangıcından sonraki 24 saat içinde oluştuğu bildirilmiştir. Vakaların %70-90'ında hemorajiler gerçekte derin ganglionik hemorajilerin hiçbir örneği olmaksızın lober lokalizasyonludur. Vakaların yaklaşık %30'unda hemorajiler multipldır ve mortalite yüksektir (%44-66) [31,51,52].

Bu oluşum yerindeki kanama mekanizması bilinmemektedir. Birkaç kez [51,52,67] hastalarda i.v. heparin kullanımının bir sonucu olarak intrakranial hemorajinin başlangıcı anında aşırı uzamış aPTT bulunmuştur. Akut MI'daki tPA kullanımından sonraki ICH riskini artırmada önemli olarak ileri sürülen diğer faktörler yaşlanma (65 yaş üstü), hipertansiyon öyküsü ve aspirinin tPA-öncesi kullanımını kapsamaktadır [67] ama yakın zamandaki bir çalışmada kanamayanlarla karşılaştırmada önemli şekilde farklı bulunmamıştır [52]. Ön-tedavi kafa travması [52] ve birlikte bulunan CAA-serebral amiloid anjiopati [70] örneklerinin tPA kullanımından sonra ICH'yla birlikte olarak son

zamanlarda bildirildiğinden, lokal serebral vasküler patolojinin muhtemel bir rolü üzerinde de durulmaktadır.

### Vaskülit

Serebral vaskülitler genelde arteriyel tıkanıklık ve serebral enfarktla sonuçlanır ve nadiren ICH'dan sorumludur. Serebral arteritise sekonder olan bu alışılmamış ICH vakalarının çoğu sinir sisteminin granülomatöz anjitis (GANS)'e sekonder olmuştur [4]. Bu primer serebral vaskülit, sistemik tutulum olmadan görülür ve histolojik olarak küçük ve orta büyüklükteki arter ve venlerin media ve adventitiasındaki dev hücreli mononükleer enflamatuar sızıntılarla karakterize edilirler ve ara sıra mikroanevrizma formasyonu ile birliktedir. Serebral hastalık, kronik başağrısı, progresif kognitif düşüş, nöbet ve serebral enfarktın tekrarlayan bölümleriyle gelişir [63]. Bunun primer serebral lokalizasyonuna bağlı olarak, ateş, kilo kaybı, artralgia, myalgia, anemi ve yükselmiş sedimentasyon oranı gibi sistemik özellikler görülmez [37,63]. Tanı BOS'ta protein yüksekliği ve lenfositik pleositoz ile konur ve anjiyografi multipl orta ve küçük boyutlu intrakranial arterlerde tespih tanesi görünümü gösterilebilir. GANS'lı hastalarda rapor edilen ICH vakaları, ara sıra ICH bu durumun ilk belirtisi olmasına rağmen [9], progresif ensefalopati veya myelopatinin yerinde meydana geldi [49,63]. Hemorajiler predominant lober lokalizasyondaydılar ve ender durumlarda serebral damarların histolojik incelenmesi, her iki vasküler lezyon ICH vakasından sorumlu olabileceğini ileri sürerek CAA ile GANS'ın birleşimini göstermiştir [71].

## 2. KOMPLEMAN SİSTEMİ

Kompleman sistemi 20'den fazla proteinin birbirini etkileyerek hümoral bağışıklık ve iltihabın oluşmasında rol oynayan bir sistemdir.

Kompleman bir sistemdir ve bu sistemde elektroforetik olarak $\alpha$, $\beta$ ve $\gamma$ globulinler içinde yer alan ve molekül ağırlıkları 2S ile 500 KD arasında değişen,

birbiri ile reaksiyona girebilen 20'den fazla plazma proteini bulunmaktadır. Plazma globulinlerinin %10 kadarını kompleman proteinleri oluşturur.

Kompleman komponentlerinin organizmada, değişik organ ve hücrede yapıldıkları gösterilmiştir. Monositler, makrofajlar ve çeşitli epitelyal hücreler ile hepatositler başlıca yapım yerleridir.

Kompleman sistemin asıl görevi, immün ve enflamatuar reaksiyonlara katılmak, bu reaksiyonları amplifiye etmek ve güçlendirmektir. Kompleman sisteminin biyolojik fonksiyonlarını özetlersek;

1. Kompleman sistemini oluşturan proteinler, bir bakteri veya hücrenin yüzeyine

bağlanarak, birbirini aktive ederek, bir polimerizasyon sonucu yüzey zarda bir delik oluştururlar. Bu delik sonucu bakteri veya hücre ozmotik basınç ayarlamasını kaybederek, ozmotik parçalanmaya uğrar. Bu olaya "ozmotik lizis", "bakteriyolizis, sitolizis" gibi isimler verilir.

2. Bakterilerin veya yabancı parçacıkların yüzeyine bağlanan kompleman proteinleri polimorf nüklear lökositlerin veya diğer bazı hücrelerin yüzeyinde bulunan reseptörler tarafından tanınarak fagositoza uğrarlar. Bu olaya "opsonizasyon" denir. Bakteri veya yabancı parçacıkların yüzeyine yapışan kompleman proteinlerine de "opsonin" denir. Komplemanın bakteriye yapışmasında antibakteriyel antikorlar da opsonizasyona katkıda bulunurlar.

3. Kompleman aktivasyonu sürecinde, kompleman proteinlerinin parçalanmasında, serbest kalan bazı parçaların çeşitli etkileri vardır. Bazı kompleman komponentleri, kemotaktik etki gösterir. Lökositlere ve diğer bazı hücrelere etki yaparak, bu hücrelerin olay yerine toplanmasını sağlar. Diğer bazı kompleman proteinlerinin parçaları kan damarlarına etki yaparak, damar duvarı geçirgenliğini artırırlar, bu etkiyi yapan parçalara "anaflatoksinler" denir.

4. Kompleman sisteminin, immün komplekslerin kandan temizlenmesinde de rolü vardır. Bu fonksiyon bozulduğunda immün kompleksler dolaşımda temizlenemediği takdirde, belirli yerlerde depolanarak doku zararı meydana getirirler [55].

Kompleman proteinleri, kan serumunda çözünür halde bulunurlar. Bu proteinler başlangıç molekülünün enzimatik olarak aktive olmasıyla bir zincirleme reaksiyon şeklinde, diğer proteinleri enzimatik olarak aktive ederler. Bu kompleman proteinlerinin enzimatik aktivite gösterebilmesi için, bir proenzime ihtiyaçları vardır. Bu proenzim de bir önceki kompleman parçasından gelir. Bu proenzimlere "zimojen" de denir. Kompleman sisteminin bu zincirleme veya merdiven şeklindeki etkileşme şekli pıhtılaşma ve kinin sisteminde de vardır. Bu zincirleme reaksiyonda, reaksiyonun çok fazla büyümesi olur.

Kompleman proteinleri normal koşullarda kan serumunda inaktif şekilde bulunurlar. İnaktif durumdaki kompleman proteinleri belirli bölgelerde aktive olurlar. Kompleman proteinleri, özgül olarak birbirine bağlanmış antijen ve antikor kompleksi tarafından aktive edilir. Bu tür aktivasyona "klasik aktivasyon yolu" denir. Kompleman sadece immün komplekslerle aktive olmaz, örneğin bir bakterinin yüzeyine bazı kompleman proteinleri bağlanarak da aktivasyon başlar. Bu tür aktivasyona "alternatif aktivasyon yolu" denir. Bu her iki yolla bakteri veya hücrelerin lizisi veya fagosite edilmeleri kolaylaşır. Bu nedenle de kompleman aktivasyonu, doğal ve özgül bağışıklıkta önemli rol oynamaktadır.

Kompleman sistemi yüksek derecede düzenli bir sistemdir. Aktivasyonu meydana getiren faktörler kaybolduğunda bu aktivasyonun durması gerekir. Bu nedenle kompleman aktivasyonunu belirli safhalarda durduran faktörler (inhibitörler) vardır.

Kompleman aktivasyonunun en önemli ve serumda en fazla miktarda bulunan parçası $C_3$ proteinidir. Klasik aktivasyonla alternatif aktivasyon, $C_3$ aktivasyonuna kadar olan kısımda farklılık gösterir. $C_3$ parçasının aktivasyonundan sonraki basamak her iki aktivasyon yolunda aynıdır. Bu iki yolda farklılık gösteren en önemli nokta, $C_3$ proteinini aktive eden yani parçalayan enzim olan "$C_3$ konvertaz"ların farklılığıdır [55].

## Klasik Aktivasyon

Antijen ve antikor kompleksinde bulunan antikor molekülünün Fc kısmına $C_1$'in $C_{1q}$ parçasının bağlanmasıyla başlar. $C_1$ proteini, $C_{1q}$, $C_{1r}$ ve $C_{1s}$ olmak üzere 3 parçadan oluşur. $C_{1q}$ parçası 6 polipeptit zincirinden oluşmuş bir yapıdadır. Bu polipeptitlerin karboksi uçları bir baş şeklinde globüler yapıdadır. Bu şekliyle, 6 adet sapı olan sarımsak demetine benzetilmektedir. Bu demetin globüler baş olan kısımlarında 2 adet $C_{1r}$ ve 2 adet $C_{1s}$ molekülleri bulunmaktadır.

Aktivasyonun ilk kısmında, $C_{1q}$ polipeptitleri globüler baş kısımlarıyla, antikor molekülünün Fc kısmına bağlanır. Bu bağlanma IgG molekülünde $CH_2$, IgM molekülünde ise $CH_3$ domainleri üzerindedir. Bir antikor molekülünün Fc kısmında 1 adet $C_{1q}$ bağlanma yeri vardır. Antikor molekülü IgG veya IgM serumda serbest halde iken kompleman proteinleriyle bağlanmaz, ancak antikor-antijenle birleşip kompleks oluşturduğunda, kompleman bağlama yeri $C_{1q}$ için uygun hale gelir. $C_{1q}$ molekülünün aktivasyon kazanabilmesi için, en az iki polipeptit başının antikorun Fc kısmına bağlanması gerekir. Her immünoglobülin molekülünde 1 adet $C_{1q}$ bağlanma yeri olduğu için, $C_{1q}$ molekülünün en az 2 IgG molekülüne bağlanması gerekir.

IgG moleküllerinin yanyana gelme durumu, yüzeyinde birden fazla antijenik determinant olan antijenlerde, örneğin bakteri yüzeyinde olabilir. Böyle durumlarda C1q molekülü aktive olmaktadır. IgM molekülü ise pentamer bir molekül olduğu için, bir tek IgM molekülü $C_{1q}$ proteinin aktivasyonu için yeterlidir. Bu nedenle IgM molekülü IgG'ye oranla daha iyi kompleman bağlamaktadır.

$C_{1r}$ ve $C_{1s}$ molekülleri "serin esteraz" zimojenleridirler. $C_{1q}$ molekülünün bağlanmasıyla önce $C_{1r}$, daha sonra $C_{1s}$ serin esteraz aktivitesi gösterirler. Kompleman parçalarıyla ilgili olarak, aktive olmuş moleküller, ifade edildiği harf ve rakamlar üstünde küçük çizgiyle gösterilirler. Örneğin; $C_{1r}$ veya $C_{1s}$ gibi.

IgG alt sınıflarından insanda $IgG_1$, $IgG_2$ ve $IgG_3$ ayrıca IgM sınıfından antikorlar komplemanı aktive ederler. $IgG_4$, IgA, IgD ve IgE kompleman bağlamazlar.

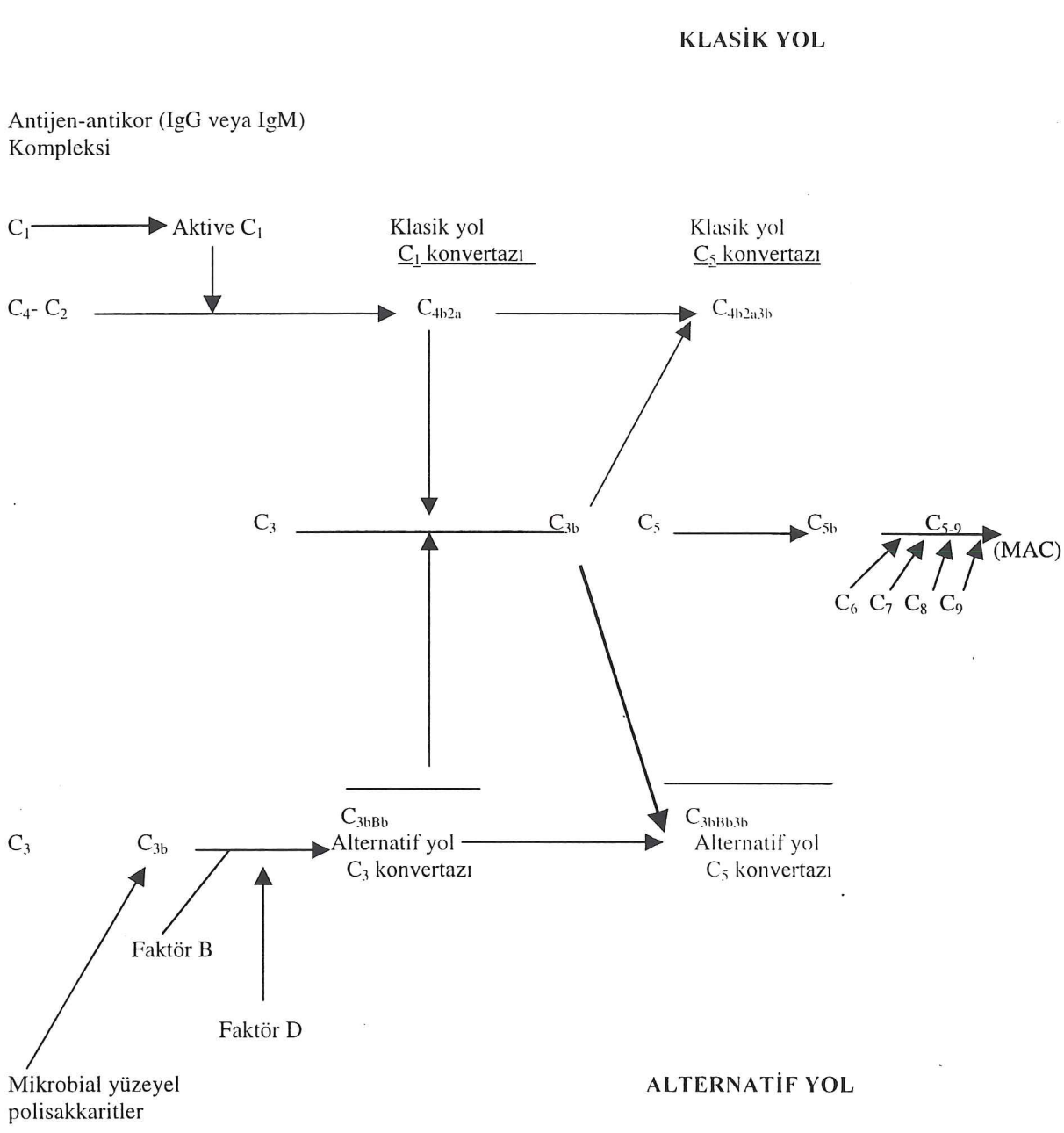
$C_1$ parçasının en son $C_{1s}$ kısmının aktivasyonuyla, kompleman sisteminin ikinci molekülü $C_4$ proteini etkilenir ve parçalanır. $C_4$ molekülü $C_{4a}$ ve $C_{4b}$ olarak iki

parçaya ayrılır. $C_{4a}$ küçük bir parça olup molekülden ayrılır, serbest kalır. $C_{4b}$ molekülü büyük parça olup kimyasal olarak aktif parça, hücre yüzeyine ve Ig molekülüne bağlı kalır.

$C_2$ proteini klasik yol aktivasyonunda serumda bulunan, çözünür üçüncü parçadır. $C_2$ proteini, hücre veya bakteri yüzeyinde bağlı halde bulunan $C_{4b}$ molekülüne, $Mg^{++}$ varlığında bağlanır. Bu bağlanmadan sonra $C_{2a}$ ve $C_{2b}$ parçaları ayrılır. $C_{2b}$ serbest kalırken, $C_{2a}$ yüzeye bağlanır. $C_{4b2a}$ kompleksi klasik yol aktivasyonda $C_3$ konvertaz'dır. (Kompleman komponentlerinin parçalanmasında, küçük ve serbest kalan parça a olarak, büyük ve bağlı kalan parça b harfiyle gösterilmektedir).

$C_{4b2a}$ kompleksi, $C_3$ parçasını parçalamaktadır. $C_{3a}$ parçası küçük ve serbest bir parçadır. $C_{3b}$ parçası ise molekül yüzeyinde bağlı kalır. Bu parçaya "metastable $C_{3b}$" de denir.

$C_{3b}$'nin bir kısmı, hücre yüzeyinde Ig molekülüne bağlı $C_{4b2a}$ kompleksiyle birleşir. Sonuçta $C_{4b2a3b}$ şeklinde yeni bir kompleks oluşur. Bu kompleks, klasik yol aktivasyonunda $C_5$ konvertaz etkisi göstererek $C_5$'i parçalar. Bundan sonra zara hücum parçası oluşmaya başlar.




**Şekil 1.** Komplemanın Klasik ve Alternatif Yoldan Aktivasyon Şeması

## Zara Hücum Kompleksi (Membrane Attack Complex, MAC)

Klasik yol aktivasyonunda $C_{4b2a3b}$ kompleksi, alternatif yol aktivasyonunda $C_{3b}B_{b3b}$ kompleksi oluştuğunda, bu iki kompleks de $C_5$ konvertaz etkisi göstererek $C_5$ molekülünü parçalar. Oluşan $C_{5a}$ küçük, serbest kalan ve biyolojik etkinliği olan parçadır. Daha sonraki $C_6$, $C_7$, $C_8$ ve $C_9$ parçalarında proteolitik parçalanma olmadan bir bağlanma ve polimerizasyon olur. $C_{5b}$ ve $C_6$ kompleksi hücre yüzeyine gevşek olarak bağlanır, $C_7$ parçası bağlandığında oluşan $C_{5b,\ 6,\ 7}$ kompleksi son derece lipofiliktir. Plazma zarındaki çift tabaka halindeki hidrofobik lipid tabaka içine girer. $C_8$ molekülünün, zarla birleşmeye karşı büyük bir eğilimi vardır. $C_{5b,\ 6,\ 7}$ kompleksinin hücrede bir lizisi başlatma yeteneği çok sınırlıdır. Kompleman sisteminin hücrede erime oluşturmasında en etkin parça $C_9$'dur. Bu parça monomerik bir proteindir. Hücre zarına bağlanan ve hidrofilik etki sonucu zara doğru giren $C_{5-8}$ kompleksi etrafında 12-15 $C_9$ molekülü çepeçevre polimerize olarak bir delik oluşturur. Bu delik, elektron mikroskobunda bir zımba deliği gibi görülür. Bu deliğin çapı 110-115 A° kadardır. Zar yüzeyinden 100 A° lük bir uzantısı vardır. Bu delikler, sitolitik T lenfositlerinin ve NK hücrelerinin, hedef hücrede perforin veya sitolizinle meydana getirdikleri deliklere benzer. Membran atak kompleksi tarafından oluşturulan bu deliklerden çözünür moleküller, iyonlar ve su pasif olarak geçer. Sitoplazmadaki büyük protein molekülleri bu delikten geçemez. Bu durum sitoplazmayı su hücumuna uğratır. Sonuçta hücre "ozmotik lizis"le parçalanır. Hücrenin ölmesinde ozmotik lizis düşünülmekte ise de, hücre yüzeyindeki deliklerden yüksek miktarda kalsiyumun pasif olarak geçmesiyle de olabileceği ileri sürülmüştür.

## Alternatif Aktivasyon Yolu

Bu yoldan aktivasyon özgül antikor-antijen birleşmesi olmadan meydana gelir. Aktivasyon $C_3$ proteininin parçalanmasıyla başlar. $C_3$ proteininin parçalanması için $C_3$ konvertaz molekülünün oluşması gerekir.

Alternatif yoldan $C_3$ konvertaz molekülünün oluşması, iki molekülden başlar. Bu iki molekül $C_{3b}$ ve $C_3$ ($H_2O$)'dır. $C_{3b}$ molekülü çok az miktarda klasik yoldan aktivasyon sonucu oluşmuştur. $C_3(H_2O)$ molekülüyse $C_3$ molekülünde bulunan thioester bağının yavaş yavaş su molekülüyle hidrolize olmasıyla meydana gelir. Bu molekül $C_3(H_2O)$ veya $C_{3i}$ olarak gösterilir. $C_{3b}$ veya $C_3(H_2O)$ serumda bulunan faktör B proteiniyle birleşir. Faktör B, $C_{3b}$ veya $C_{3i}$ ile birleşince, bu bileşik serumda çok az miktarda bulunan faktör D proteazın etkisine duyarlı hale gelmiş olur. B faktörü, faktör D'nin etkisiyle $B_a$ ve $B_b$ parçalarına ayrılır. $B_a$ serbest kalır, $B_b$ ise $C_{3b}$'ye veya $C_3(H_2O)$'ya bağlı kalır. $C_{3b}B_b$ ve $C_3(H_2O)$ $B_b$ veya $C_{3i}B_b$ molekülleri, $C_3$ konvertaz etkisi gösteren moleküllerdir.

**Zara Hücum Kompleksi (Membrane Attack Complex, MAC)**

Klasik yol aktivasyonunda $C_{4b2a3b}$ kompleksi, alternatif yol aktivasyonunda $C_{3b}B_{b3b}$ kompleksi oluştuğunda, bu iki kompleks de $C_5$ konvertaz etkisi göstererek $C_5$ molekülünü parçalar. Oluşan $C_{5a}$ küçük, serbest kalan ve biyolojik etkinliği olan parçadır. Daha sonraki $C_6$, $C_7$, $C_8$ ve $C_9$ parçalarında proteolitik parçalanma olmadan bir bağlanma ve polimerizasyon olur. $C_{5b}$ ve $C_6$ kompleksi hücre yüzeyine gevşek olarak bağlanır, $C_7$ parçası bağlandığında oluşan $C_{5b,\ 6,\ 7}$ kompleksi son derece lipofiliktir. Plazma zarındaki çift tabaka halindeki hidrofobik lipid tabaka içine girer. $C_8$ molekülünün, zarla birleşmeye karşı büyük bir eğilimi vardır. $C_{5b,\ 6,\ 7}$ kompleksinin hücrede bir lizisi başlatma yeteneği çok sınırlıdır. Kompleman sisteminin hücrede erime oluşturmasında en etkin parça $C_9$'dur. Bu parça monomerik bir proteindir. Hücre zarına bağlanan ve hidrofilik etki sonucu zara doğru giren $C_{5-8}$ kompleksi etrafında 12-15 $C_9$ molekülü çepeçevre polimerize olarak bir delik oluşturur. Bu delik, elektron mikroskobunda bir zımba deliği gibi görülür. Bu deliğin çapı 110-115 A° kadardır. Zar yüzeyinden 100 A° lük bir uzantısı vardır. Bu delikler, sitolitik T lenfositlerinin ve NK hücrelerinin, hedef hücrede perforin veya sitolizinle meydana getirdikleri deliklere benzer. Membran atak kompleksi tarafından oluşturulan bu deliklerden çözünür moleküller, iyonlar ve su pasif olarak geçer. Sitoplazmadaki büyük protein molekülleri bu delikten geçemez. Bu durum

sitoplazmayı su hücumuna uğratır. Sonuçta hücre "ozmotik lizis"le parçalanır. Hücrenin ölmesinde ozmotik lizis düşünülmekte ise de, hücre yüzeyindeki deliklerden yüksek miktarda kalsiyumun pasif olarak geçmesiyle de olabileceği ileri sürülmüştür.

**Alternatif Aktivasyon Yolu**

Bu yoldan aktivasyon özgül antikor-antijen birleşmesi olmadan meydana gelir. Aktivasyon $C_3$ proteininin parçalanmasıyla başlar. $C_3$ proteininin parçalanması için $C_3$ konvertaz molekülünün oluşması gerekir.

Alternatif yoldan $C_3$ konvertaz molekülünün oluşması, iki molekülden başlar. Bu iki molekül $C_{3b}$ ve $C_3$ $(H_2O)$'dır. $C_{3b}$ molekülü çok az miktarda klasik yoldan aktivasyon sonucu oluşmuştur. $C_3(H_2O)$ molekülüyse $C_3$ molekülünde bulunan thioester bağının yavaş yavaş su molekülüyle hidrolize olmasıyla meydana gelir. Bu molekül $C_3(H_2O)$ veya $C_{3i}$ olarak gösterilir. $C_{3b}$ veya $C_3(H_2O)$ serumda bulunan faktör B proteiniyle birleşir. Faktör B, $C_{3b}$ veya $C_{3i}$ ile birleşince, bu bileşik serumda çok az miktarda bulunan faktör D proteazın etkisine duyarlı hale gelmiş olur. B faktörü, faktör D'nin etkisiyle $B_a$ ve $B_b$ parçalarına ayrılır. $B_a$ serbest kalır, $B_b$ ise $C_{3b}$'ye veya $C_3(H_2O)$'ya bağlı kalır. $C_{3b}B_b$ ve $C_3(H_2O)$ $B_b$ veya $C_{3i}B_b$ molekülleri, $C_3$ konvertaz etkisi gösteren moleküllerdir.

Bu moleküllerin ikisi de sabit değildirler, hemen kendiliklerinden yıkılabilirler. Ancak, serumda bulunan "properdin" ile birleşerek sabit hale gelirler.

Alternatif yoldan $C_3$ konvertaz oluşunca, serumdaki $C_3$ molekülünü parçalar ve devamlı $C_{3b}$ molekülü oluşur. Bu devamlı oluşan $C_{3b}$ molekülü, faktör B ile birleşerek ve faktör D'nin etkisiyle $C_3$ konvertaz oluşarak alternatif yoldan kompleman aktivasyonu hızla biter. $C_{3b}$ molekülü bir mikrop yüzeyine bağlanmak yerine kendi hücre yüzeyine bağlanırsa, burada düzenleyici proteinlerin etkisiyle $C_{3b}$ hızla inaktive olur. Mikrop yüzeyinde ise, bu düzenleyici proteinlerin yokluğu nedeniyle inaktive olmaz; faktör B ile birleşir. Sonuçta $C_{3b}B_b$ kompleksiyle $C_3$ konvertazı oluşur.

$C_{3b}$, hem $C_3$ konvertazın bir parçasıdır, hem de konvertaz etkisiyle $C_3$'den oluşan bir parçadır. Bu durum pozitif bir "feedback" mekanizması oluşturur. Alternatif aktivasyon yolu kompleman sisteminde önemli bir amplifikasyon mekanizması oluşturur.

Oluşan bazı $C_{3b}$ molekülleri, çok yakında bulunan $C_{3b}B_b$ gibi moleküllerle birleşerek $C_5$ konvertazı olan $C_{3b}B_{b3b}$ molekülünü oluştururlar. $C_{3b}B_{b3b}$, klasik yolun $C_5$ konvertazı $C_{4b2a3b}$ gibi $C_5$'i parçalar ve klasik yolda olduğu gibi $C_{6,7,8}$ ve $C_9$ bağlama ve polimerizasyonu ile terminal safhaya ulaşır [23].

**Kompleman Aktivasyonunun Kontrol Mekanizmaları**

Eğer kompleman aktivasyon sisteminin kontrol mekanizmaları olmazsa veya iyi çalışmazsa, kompleman $C_{1\text{-}9}$ parçalarının aktivasyonu sonucu kendi hücrelerine zarar vereceği gibi, iltihap oluşturan faktörlerin fazla miktarda oluşması şiddetli iltihap reaksiyonlarına yol açar.

**Klasik Yol Aktivasyonunun Düzenlenmesi**

**1.** $C_1$ inhibitörü, $C_1$'in proteolitik aktivitesini önler. $C_1$INH bir serin proteaz inhibitörüdür. $C_{1r}$ ve $C_{1s}$ aktive olduğunda, bağlanarak sabit bir kompleks oluştururlar ve kompleman aktivasyonu bu basamakta durur.

**2.** Klasik aktivasyonun düzenlenmesinde diğer bir mekanizma $C_3$ konvertaz oluşumunu önleyen proteinlerdir. Bunlar $C_4$ bağlayan protein "$C_{4bp}$" ve kompleman reseptörü $CR_1$'dir.

$C_{4bp}$ molekülü 4b proteinine bağlanarak $C_{2b}$'nin bağlanmasını önler, böylece $C_3$ konvertazı $C_{4b2a}$ oluşamaz. Ayrıca $C_{4bp}$ ve $CR_1$ molekülleri faktör I için kofaktörü olarak etki yaparak, $C_{4b}$ molekülünü parçalar.

$C_{4bp}$, $CR_1$ proteinlerine ek olarak membran kofaktör protein (MCP) de faktör I için kofaktördür, bu da $C_{4b}$'yi parçalar. Bunun yanısıra DAF (decay accelarating factor) molekülü de $C_{4b}$'yi bağlayarak $C_2$ proteininin bağlanması önlenir. DAF kan

hücrelerinin, endotel ve çeşitli mukoza epitel hücrelerinin zarında bulunan bir glikoproteindir.

$C_{4bp}$, faktör I, $CR_1$, DAF molekülleri, $C_{4b}$ molekülünü hem parçalayarak, hem de bağlayarak $C_3$ konvertaz oluşumunu önlerler. Bu şekilde klasik aktivasyon yolunun düzenlenmesinde etkili olurlar.

Alternatif yolun düzenlenmesinde de bazı serum proteinleri ve zar proteinleri rol oynar. Serumda bulunan faktör H, faktör B'nin $C_{3b}$'ye bağlanmasını önler. Aynı şekilde $CR_1$ ve DAF gibi zar proteinleri de faktör B'nin $C_{3b}$'ye bağlanmasını önlerler. Bu zar proteinleri alternatif yolda devamlı $C_3$ konvertaz yapımını önleyerek, normal vücut hücrelerinin parçalanmasını önlerler. Buna karşılık birçok yabancı cisimde ve enfeksiyon etkeninde bu MCP ve $CR_1$ proteinleri yoktur. Bu nedenle bakteri yüzeyine bağlanan $C_{3b}$ parçalanamaz ve faktör B ile bağlanır;$C_{3b}B_b$ kompleksi oluşur ve bakteriyel kompleman aktivasyonuyla etki yapar.

Kompleman aktivasyonunun her iki yolunda da aynı olan, $C_{5\text{-}9}$ basamaklarında da reaksiyonu durduran bazı proteinler vardır. "Homologous restriction factor, HRF" adı verilen zar proteini $C_8$'in $C_9$'a bağlanmasını önler. $CD_{59}$ zar proteini de $C_7$ ve $C_8$'in $C_{5b6}$'ya bağlanmasını önler. S proteini veya vitronektin adı verilen serum proteini ise terminal kompleman kompleksinin lipid membrana girmesini önler.

Tablo 1. Kompleman Sisteminin Proteinleri

| Klasik Aktivasyon | Mol Ağırlığı | Fonksiyon |
|---|---|---|
| $C_1(C_{1q}r_2s_2)$ | 900 | Klasik yol aktivasyonunu başlatır. |
| $C_{1q}$ | 410 | Ig'nin Fc kısmına bağlanır. |
| $C_{1r}$ | 85 | Serin proteazdır. $C_{1s}$'i aktive eder. |
| $C_{1s}$ | 85 | Serin proteazdır. $C_4$ ve $C_2$'yi parçalar. |
| $C_4$ | 210 | 4a anaflatoksindir. 4b ise aktive olan yüzeye bağlanır. |
| $C_2$ | 110 | $C_{2a}$ serin proteaz $C_{2b}$ |
| $C_3$ | 195 | $C_{3a}$ anaflatoksin, $C_{3b}$ aktive yüzeye bağlanarak, opsonin etkisi gösterir. |
| **Alternatif Aktivasyon** | | |
| Faktör B | 93 | $B_a$ $B_b$ Serin proteaz |
| Faktör D | 25 | Proteazdır. Faktör B'yi parçalar. |
| Properdin | 200 | Alternatif $C_3$ konvertaz'ı sabitleştirir. |
| **Terminal Litik Parçalar** | | |
| $C_5$ | 190 | $C_{5a}$ anaflatoksin, $C_{5b}$ zara hücum kompleks oluşumunu başlatır. |
| $C_6$ | 128 | Zara hücum kompleksinin parçalarıdır. |
| $C_7$ | 121 | Zara hücum kompleksinin parçalarıdır. |
| $C_8$ | 155 | |
| $C_9$ | 79 | Zara hücum kompleksi parçasıdır ve zarda delik oluşumu için polimerize olur. |

Tablo 2. Kompleman Aktivasyonunun Düzenlenmesinde Etkili Proteinler

| | | |
|---|---|---|
| $C_1$ inhibitörü ($C_1INH$) | 104 | $C_{1r}$,$C_{1s}$ serpin. $C_{1r}$ ve $C_{1s}$'i bloke eder. |
| $C_{4bp}$ | 550 | $C_{4b}$, $C_3$ konvertazı parçalar. |
| Faktör H | 150 | $C_{3b}$ faktör I için kofaktör. |
| Faktör I | 88 | $C_{4b}$, $C_{3b}$'yi parçalar, inaktive eder. |
| Anaflatoksin inaktivatörü | 310 | $C_{3a}$,$C_{4a}$,$C_{5a}$ Molekülden arginini çıkarır. Anaflatoksin inaktive olur. |
| S-protein | 83 | $C_{5b-7}$ Vitronektin $C_{5b-7}$'nin bağlanmasını önler. |
| S-40,40 | 80 | $C_{5b-9}$ MAC oluşumunu önler. |

**Kompleman Reseptörleri**

Kompleman aktivasyonunun biyolojik etkinliklerinin oluşması için kompleman proteinlerinin hücrelere bağlanması gerekir. Birçok hücre zarında kompleman reseptörleri vardır.

**Kompleman reseptör tip 1 ($CR_1$, $C_{3b}$ Reseptör, $CD_{35}$):** Bu reseptör molekülü tek zincir halinde, zara bağlı bir glikoproteindir. $C_{3b}$ ve $C_{4b}$ moleküllerini yüksek afinitede bağlar. Eritrosit, nötrofil, monosit, makrofaj, eozinofil, B ve T lenfosit, glomerül, epitel, foliküler dendritik hücrelerinde bulunur. Kompleman aktivasyonunun düzenlenmesinde $C_3$ konvertaz parçalanmasını artırır. Faktör I'ye kofaktör olur, $C_{3b}$ ve $C_{4b}$ parçalanmasına aracılık eder. İmmün kompleksin bağlanması, solubilizasyonuna ve dolaşımdan temizlenmesine aracılık eder. Ayrıca fagositozu artırır.

**Kompleman reseptör tip 2 ($CR_2$, $C_{3d}$ reseptör, $CD_{21}$):** Zara bağlı bir glikoprotein zinciridir. B lenfositi, foliküler dendritik hücre ve nazofarengeal epitel hücrelerinde bulunur. $C_{3dg}$, $C_{3d}$, $iC_{3b}$ ve EBV'nu bağlar. Foliküler dendritik hücreler immün kompleks halinde antijeni bağlayarak, B hücresi ve bellek B'lerin aktivasyonunu sağlar. EBV hücreye bağlanmasını ve içeriye girişini sağlar.

**Kompleman reseptör tip 3 ($CR_3$, $CD_{11b}$, $CD_{18}$, $Mac_1$):** Bu reseptör özellikle i $C_{3b}$'yi bağlar. İ $C_{3b}$ molekülü $C_{3b}$'nin faktör I ile parçalanmasıyla oluşur. Bu reseptör monosit, makrofaj, nötrofil, NK hücrelerinde bulunur. $CR_3$ integrin ailesinden bir moleküldür. İ $C_{3b}$ ile kaplanmış bakterilerin fagositozunda etkilidir. Ayrıca nötrofil ve monositlerin endotel hücrelerine yapışmasını sağlamaktadır.

**Kompleman reseptör tip 4 ($CR_4$, $CD_{11C}$, $CD_{18}$, p 150, 95):** $CR_3$'e benzer etkinlik gösterir.

**Kompleman Proteinlerinin Biyolojik Fonksiyonları**

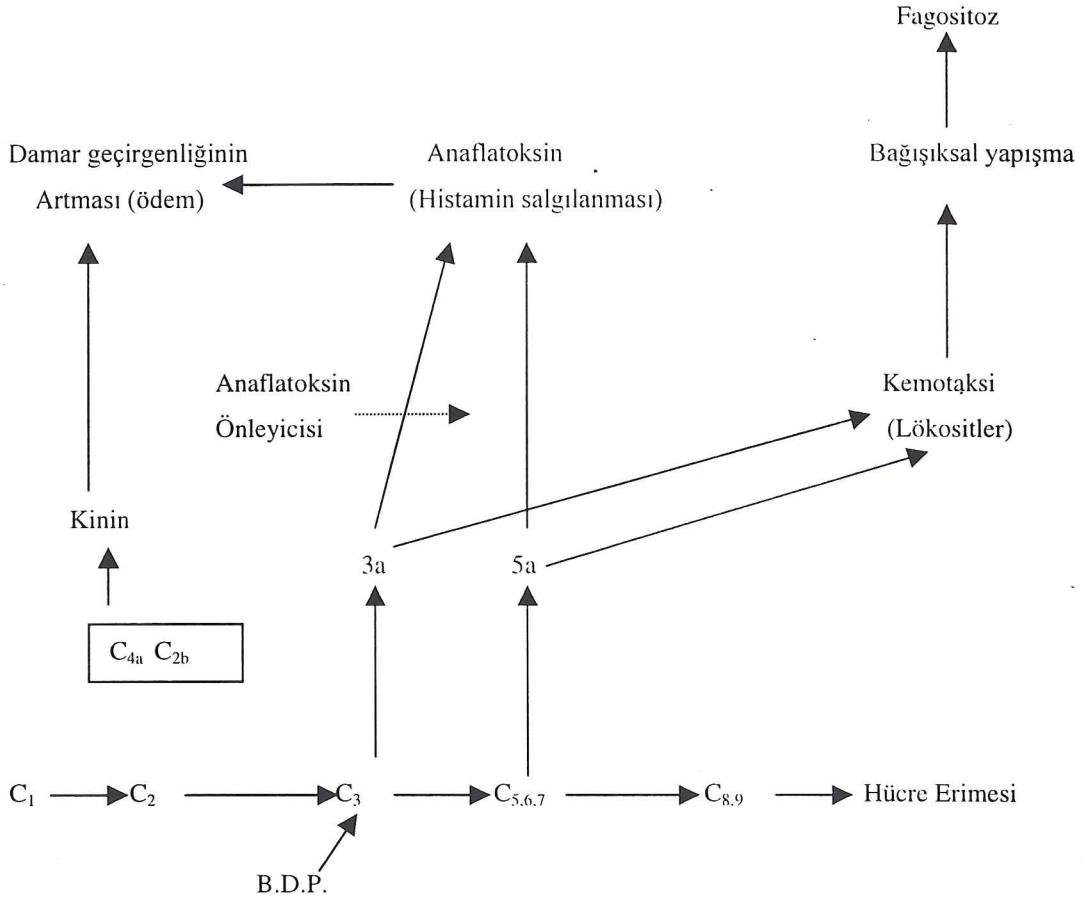
1- Hücre lizisi: Komplemanın biyolojik etkinliklerinden birisidir. Yabancı mikroorganizmaların, klasik yoldan aktivasyon ile erimesidir. Hümoral immün yanıt sonucu oluşan özgül antikor, organizmanın yüzeyine bağlanır ve komplemanın $C_{1-9}$'a kadar aktivasyonuyla lizis oluşur. Bazı mikroorganizmaların yüzeyine $C_{3b}$ bağlanmasıyla alternatif yoldan aktivasyonla lizis oluşabilir. Ancak gram-pozitif bakteriler gibi bazı mikroorganizmalar, kompleman aktivasyonuyla lizis olmazlar. Bazı otoimmün hastalıklarda, hücre zarındaki antijenlere karşı otoantikorlar oluşur. Bu otoantikorun hücre yüzeyine bağlanması ve kompleman aktivasyonuyla normal hücrelerde erime olur.

2- Opsonizasyon ve fagositoz: Hücre yüzeyinde her iki yoldan meydana gelen kompleman aktivasyonu sonucu, hücre yüzeyine bağlı olarak $C_{3b}$ ve i $C_{3b}$ molekülleri oluşur.

$CR_1$ kompleman reseptörü $C_{3b}$'ye, $CR_2$ reseptörü ise i $C_{3b}$ molekülüne bağlanır. Bu moleküller bakteri yüzeyinde oluştuğundan, $CR_1$ ve $CR_2$ reseptörleri de fagositoz yapan hücre yüzeylerinde oldukları için, bakterilerin fagositozu ve öldürülmeleri ile gerçekleşir.

3- Anaflatoksin ve iltihabi reaksiyon oluşumu: Kompleman aktivasyonu sırasında açığa çıkan küçük moleküllü $C_{3a}$, $C_{4a}$ ve $C_{5a}$ parçalarına "anaflatoksinler" denir. Bunlar hızla damar geçirgenliğini artırırlar. $C_{3a}$ ve $C_{4a}$ reseptörleri, mast hücresi, bazofil, düz kas hücreleri ve lenfositlerde bulunurlar. $C_{5a}$ reseptörü de mast

hücresi, bazofil, nötrofil, monosit, makrofaj ve endotel hücrelerinde vardır. Anaflatoksinler, mast hücre ve bazofillere etki yaparak granül ekzositozisine ve vazoaktif mediatör salgılanmasına yol açarlar. Bu aracı maddelerden histamin, damar geçirgenliğini artırır, organ düz kaslarının kasılmasını stimüle eder. En kuvvetli etkiyi $C_{5a}$ yapar, daha sonra sırasıyla $C_{3a}$ ve $C_{4a}$ etkiler. $C_{5a}$ ayrıca nötrofil ve endotel hücrelerinde kemotaktik etkide bulunur. Nötrofiller $C_{5a}$'nın konsantre olduğu yere göç ederler. $C_{5a}$ nötrofillerin, oksidatif metabolizmasını da stimüle ederek granül atılımını ve yapışkanlığını artırır. Ayrıca vasküler endotelyuma etki yaparak damar geçirgenliğini artırır. Bu etkilerle yabancı parçacığın veya enfeksiyonun olduğu yerde hücre ve serum proteinlerinin yoğunluğu artar.




**Şekil 2.** Kompleman Aktivasyonu Süresinde Oluşan Biyolojik Etkili Maddeler

4- İmmün komplekslerin solubilizasyonu ve fagositik temizlenmesi: Dolaşımda az miktarda immün kompleks oluşumu her zaman vardır, fakat kuvvetli antikor yanıtı olduğunda, dolaşımda da antijen varsa çok fazla immün kompleks oluşur. Büyük immün kompleksler dolaşımdayken bazı bölgelerde depolanırlar, komplemanı aktive ederler ve doku zararına yol açarlar. Büyük immün kompleksler, sadece multivalan antijenlere antikor molekülünün Fab kısmının bağlanmasıyla oluşmazlar, Ig molekülünün Fc kısımlarının non kovalan olarak bağlanması da immün kompleks kitlesini büyütür. Ig moleküllerinin Fc kısımlarına kompleman bağlanması, sterik olarak Fc-Fc bağlantısını bozar, böylece büyük ve potansiyel olarak zararlı immün kompleks oluşumunu önler.

Kompleman sistemi immün komplekslerin dolaşımdan mononüklear fagositer sistem tarafından temizlenmesini de sağlar. Bu fonksiyon özellikle tip-1 kompleman reseptörleri aracılığıyla olur. Eritrositlerde $CR_1$ reseptörleri vardır. Bu reseptörlerin $C_{3b}$'ye affiniteleri fazladır. Dolaşımdaki immün kompleksler komplemanı aktive ettiklerinde oluşan $C_{3b}$ antikor molekülüne kovalan bağla bağlanır. Böylece immün kompleksler eritrositlere bağlanır. Primatlarda yapılan deneyler eritrosite bağlı immün komplekslerin özellikle karaciğerde Kupffer hücreleri ve dalak sinüsoidlerinde dolaşımdan temizlendiğini göstermiştir [35].

Tablo 3. Komplemanın Biyolojik Fonksiyonları

| | | |
|---|---|---|
| Hücre lizisi | $C_5$-$C_9$ | Membran atak kompleksiyle mikroorganizmaların ölümü |
| Opsonizasyon ve fagositoz | $C_{3b}$, i $C_{3b}$ | Mikroorganizmaların yüzeyindeki $C_{3b}$ veya i $C_{3b}$, nötrofil ve makrofajlardaki $CR_1$ (ve $CR_3$, $CR_4$)e bağlanır, fagositozu başlatır. |
| İnflamasyon vasküler cevaplar | $C_{5a}$>$C_{3a}$>$C_{4a}$ | $C_{5a}$, $C_{3a}$ ve $C_{4a}$ mast hücrelerinden histamin salınmasına ve düz kas kasılmasına yol açarlar. |
| Polimorfonüklear lökosit aktivasyonu | $C_{5a}$ | $C_{5a}$ nötrofiller için kemoatraktan olup, nötrofillerin oksidatif metabolizmasını aktive eder. |
| İmmün komplekslerin uzaklaştırılması | Klasik yol, $C_{3b}$ | Ig moleküllerinin komplemanı aktive etmesi immün kompleks oluşumunu inhibe eder; immün komplekse bağlı $C_{3b}$, eritrositlerdeki $CR_1$ ile bağlanır, eritrositler karaciğer ve dalaktan geçtikçe immün kompleksler dolaşımdan temizlenir. |

# MATERYAL ve METOD

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği'ne 4.1999-11.1999 tarihleri arasında akut hemorajik strok tanısı ile kabul edilen (E: 40 ; K: 47) 87 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların strokun ilk 3 gününde olmaları, kranyal CT'de intraserebral hemoraji düşündüren bulgu olması, anemnez ve klinik olarak stroka uygun olması koşulu arandı. Kontrol grubu da yine aynı dönemde Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği'ne başvuran benzer yaş grubundaki sağlıklı bireylerden oluşan 46 kişiyle oluşturuldu.

Strok ani başlangıçlı ve 24 saatten fazla devam eden fokal nörolojik defisit olarak değerlendirildi [66]. Bu çalışma için bütün hastaların tıbbi öykü, nörolojik muayene sonuçları, hematolojik ve biyokimyasal rutin tatbikler (hemogram, fibrinojen, sedimentasyon, AKŞ, üre, kreatinin, ürik asit, total lipid, total kolesterol, trigliserit, SGOT, SGPT, LDH, ALP), EKG, akciğer grafisi ve kranyal CT ve/veya kranyal MRG içeren standart protokol uygulandı.

Kompleman sistem etkilenebileceğinden hastalarda çalışma dışı bırakılma kriterleri olarak;

1. Kollajenöz bir hastalığın olması
2. Son 3 ayda cerrahi girişim, anjiyografi yapılmış olması
3. Son 3 ayda geçirilmiş MI, angina pektoris ve travma olması
4. Hepatik, renal veya hematolojik bir hastalığının olması
5. Enfeksiyon bulgularının olması (Günde iki kere vücut ısısı takibi ve kültürlerle)
6. Bilinen bir malignitesinin olması

olarak belirlendi.

Kontrol grubu için de benzer kriterleri taşımaması koşulu oluşturuldu.

Hasta grubunda kompleman komponentleri ve diğer immünolojik parametrelerin çalışılması amacıyla hergün aynı saatte (8-9 arası) venöz kan alındı. Bu tetkikler strokun ilk 5 günü ve 10. günü olmak üzere planlandı. Kompleman parametrelerini etkileyebilecek daha sonradan oluşmuş patolojileri ekarte etmek amacıyla 10. günde de rutin biyokimya ve hemogram tetkikleri tekrarlandı. Kompleman komponentleri nefolometri sistemi ile çalışıldı. Hastaların ilk günde kranyal CT'leri elde edildi. Lezyon lokalizasyonu frontal, temporal, paryetal,

oksipital, bazal ganglia, beyin sapı ve serebellum olarak belirlendi. CT'de ölçülen lezyon boyutu en büyük en X en büyük yükseklik X kesit sayısı şeklinde hesaplandı. Hemorajik lezyonların ventrikül içine alınıp açılmama durumu kaydedildi. Hastaların klinik durumlarını değerlendirmede şuur düzeyleri (açık, somnolans, stupor, koma), ekstremite parezi dereceleri (0=Plejik, 5=Normal), rankin fonksiyonel yeterlilik skorları (0=semptom yok, 1=önemli fonksiyon kaybı yok, 2=hafif fonksiyon kaybı, 3=orta derecede fonksiyon kaybı, 4= yardımsız oturamama, 5=yatağa bağımlı) olarak değerlendirildi.

Kompleman komponentlerinin akut hemorajik strokla kontrol grubu arasındaki farklılığı araştırmak üzere, strokun ilk 5 gününde elde edilen serum $C_3$, $C_4$ düzeyleri, Ig'ler (A, G, M), serum fibrinojen düzeyi, lökosit sayısı kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Lezyon hacmi ile immünolojik parametrelerin ilişkisini araştırmak amacıyla CT'de ölçülen lezyon büyüklüğü $<30$ cm$^3$ ve $\geq 30$ cm$^3$ olmak üzere hastalar iki gruba ayrılarak bu parametrelerin farklılığı incelendi.

İmmünolojik parametrelerle klinik ve lezyon özelliklerinin ilişkisini araştırmak amacıyla lezyon büyüklüğü, rankin fonksiyonel yeterlilik skalası, şuur düzeyi ve parezi derecesi arasındaki korelasyon araştırıldı.

İmmünolojik parametrelerin zaman içindeki değişimini incelemek amacıyla strokun ilk 5 günü ve 10. günlerinde elde edilen kompleman komponentleri, Ig'ler, fibrinojen ve lökosit sayısı karşılaştırıldı.

Hemorajik strokta prognozla serum kompleman komponentleri ve Ig'lerin ilişkisini araştırmak amacıyla hasta grubu ilk 15 günde ex olanlar ve olmayanlar olarak iki gruba ayrılarak iki grup arasında bu parametreler karşılaştırıldı.

Hematomun ventriküle açılıp açılmama durumu ile kompleman düzeylerinin ilişkisini araştırmak amacıyla hastalar iki gruba ayrılarak immünolojik parametreler karşılaştırıldı.

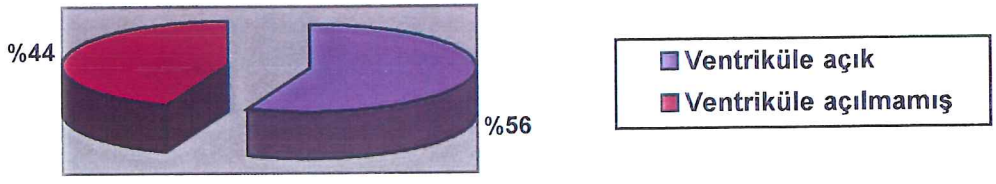
Parametrelerin gruplar arasında karşılaştırılmasında *student's–t* testi, Pearson correlation testi ve tanımlayıcı istatistik kullanıldı. $P<0.05$ düzeyi anlamlı kabul edildi.

# BULGULAR

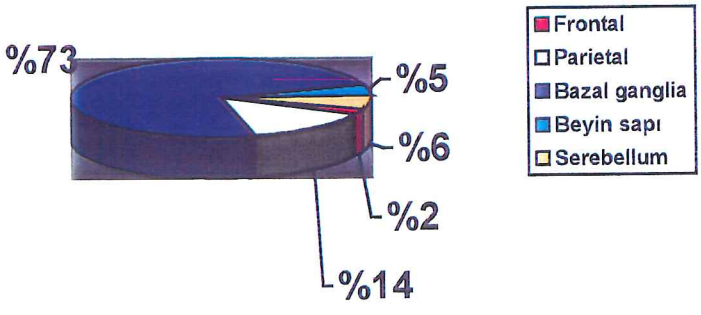
Çalışmada 87 akut hemorajik strok hastası, 46 kontrol değerlendirildi. 87 strok hastası (59.643±10.611) ile 46 kontrol (62.043±6.596) arasında yaş ortalamaları için farklılık bulunmadı (p=0.165).

Çalışmaya dahil edilen hastalarda intraserebral hematomların %56'sı ventrüküle açılmışken (Grafik 1), yerleşim olarak en fazla bazal ganglionlarda lokalize idi (Grafik 2).

**Grafik 1. Hematomların Ventriküle Açılma Oranı**




**Grafik 2. Hematom Lokalizasyonlarının Dağılımı**



Strokun ilk 5 gününde ölçülen serum $C_3$ düzeyleri hasta grubunda (1.341±0.544), kontrol grubundan belirgin olarak (1.169±0.171) yüksek bulundu (p=0.043).

Strokun ilk 5 gününde hastalarda ölçülen serum $C_4$ düzeyleri (0.387±0.223) konrol grubundan (0.233±0.118) belirgin olarak yüksek bulundu (p=0.000).

İmmünolojik parametrelerden IgA düzeyleri strokun ilk 5 gününde (3.068±1.588) hasta grubunda kontrol grubundan (2.246±0.991) yüksek bulundu (p=0.016).

Çalışılan immünglobulinlerden IgG serum düzeyleri hasta ve kontrol grubunda farklılık göstermezken (p=0.890), IgM düzeyleri hasta grubunda (1.622±1.041) kontrol grubundan (1.155±0.766) belirgin olarak yüksek bulundu (p=0.034).

İlk 5 günde strok grubunda ölçülen lökosit sayısı (12.619±4.758) kontrol grubundan (7.894±1.956) istatistiksel olarak farklı bulundu (p=0.000) (Tablo 3).

**Tablo 3.** Yaş, Kompleman, İmmünglobulin ve Lökosit Düzeyleri

| Parametre | Grup | n | Ort. | SD | P |
|---|---|---|---|---|---|
| **Yaş** | Hasta | 87 | 59.643 | 10.611 | 0.165 |
| | Kontrol | 46 | 62.043 | 6.596 | |
| **$C_3$** | Hasta | 87 | 1.341 | 0.544 | 0.043 |
| | Kontrol | 46 | 1.169 | 0.171 | |
| **$C_4$** | Hasta | 87 | 0.387 | 0.233 | 0.000 |
| | Kontrol | 46 | 0.233 | 0.118 | |
| **IgA** | Hasta | 87 | 3.068 | 1.588 | 0.016 |
| | Kontrol | 46 | 2.246 | 0.991 | |
| **IgG** | Hasta | 87 | 13.696 | 4.058 | 0.890 |
| | Kontrol | 46 | 13.818 | 3.888 | |
| **IgM** | Hasta | 87 | 1.622 | 1.041 | 0.034 |
| | Kontrol | 46 | 1.155 | 0.766 | |
| **Lökosit** | Hasta | 87 | 12.619 | 4.788 | 0.000 |
| | Kontrol | 46 | 7.894 | 1.956 | |

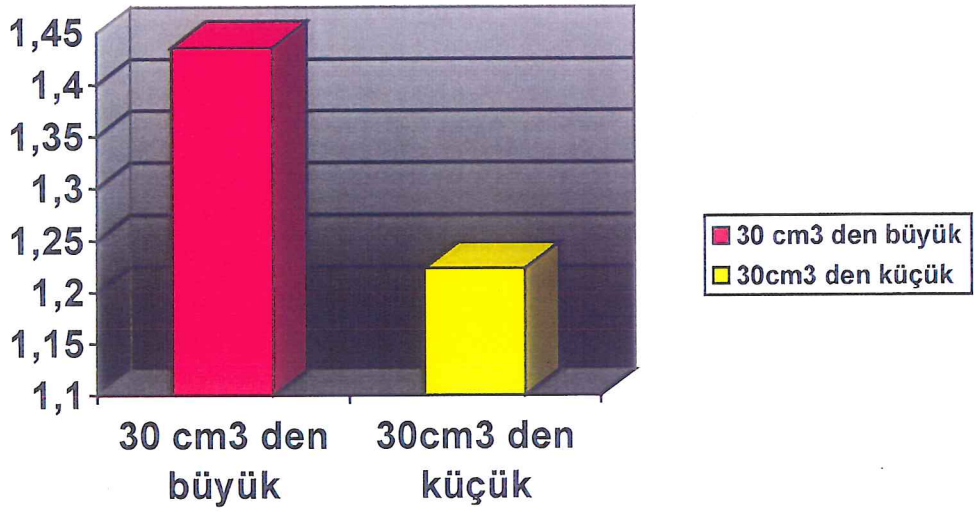
CT'de ölçülen lezyon hacmine göre 30 $cm^3$'ten küçük ve 30 $cm^3$'ten büyük ve eşit lezyonu olan hastalar olarak iki grup oluşturulduğunda; CT'de ölçülen lezyon hacmi 30 $cm^3$'ten küçük olanlarla ≥30 $cm^3$ olanlar arasında yaş farklılığı bulunmadı (p=0.792).

Çalışılan kompleman komponentlerinden serum $C_3$ düzeyi lezyonu ≥30 $cm^3$ olan grupta (1.436±0.396) kontrol grubundan (1.223±0.619) yüksek olmakla birlikte bu farklılık istatistiksel anlamlılığa ulaşamadı (p= 0.073). (Grafik 3)

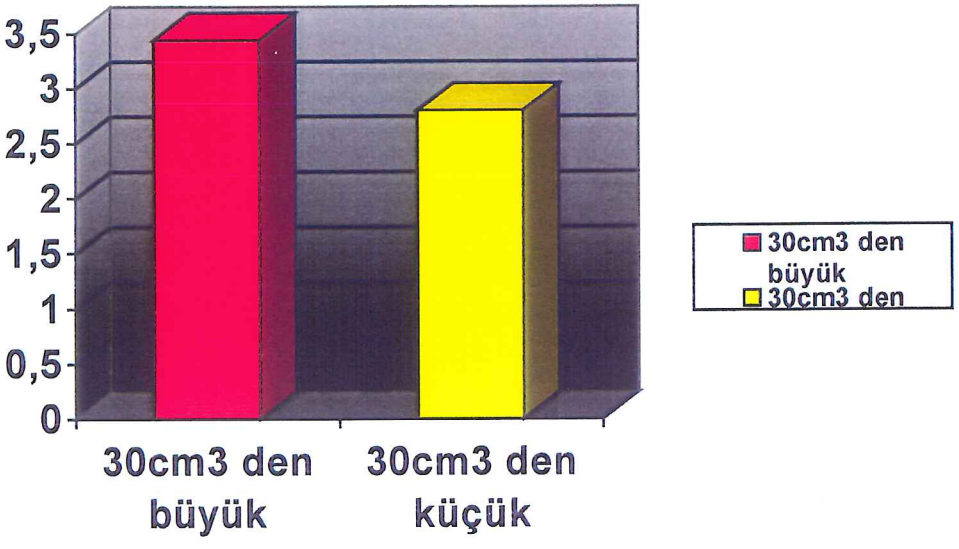
Çalışılan immünolojik parametrelerden $C_4$, IgA, IgG, IgM düzeyleri gruplar arasında farklılık göstermedi (Sırasıyla p=0.531; 0.993; 0.203; 0.992).

Fibrinojen düzeyleri strokun ilk 5 gününde lezyonu ≥30 $cm^3$ olan grupta (3.448±0.977), <30 $cm^3$ olan gruptan belirgin olarak yüksek bulundu (p=0.001). (Grafik 4)

Grafik 3. Hastalarda Lezyon Büyüklüğüne Göre Serum C3 Düzeylerinin Karşılaştırması




Grafik 4. hastalarda Lezyon Büyüklüğüne Göre Serum Fibrinojen Düzeylerinin Karşılaştırılması




Hasta grubunda ilk 5 gün ve 10. günde ölçülen kompleman komponentleri ve diğer immünolojik parametrelerin zamana bağlı değişimi incelendiğinde serum $C_3$

düzeylerinin 10. günde belirgin olarak azaldığı (p=0.000) izlendi. Benzer şekilde serum $C_4$ düzeylerinde de ilk 5 güne göre 10. günde düşüklük izlendi (p=0.031).

İlk 5 günde ölçülen serum IgA düzeyleri (3.095±1.601) 10. günde (2.783±1.308) belirgin olarak düşme gözlendi (p=0.000).

Serum IgG düzeyleri ilk 5 günde (13.551±3.927) 10. günden (11.272±3.592) belirgin olarak yüksekti (p=0.000).

Serum IgM düzeyleri ilk 5 günde (1.548±0.968) 10. günden (1.720±1.101) düşük bulundu (p=0.003).

Hasta grubunda ölçülen lökosit sayısı (11.775±4.009) 10. günde (12.818±4.573) belirgin olarak düşük bulundu (p=0.000).

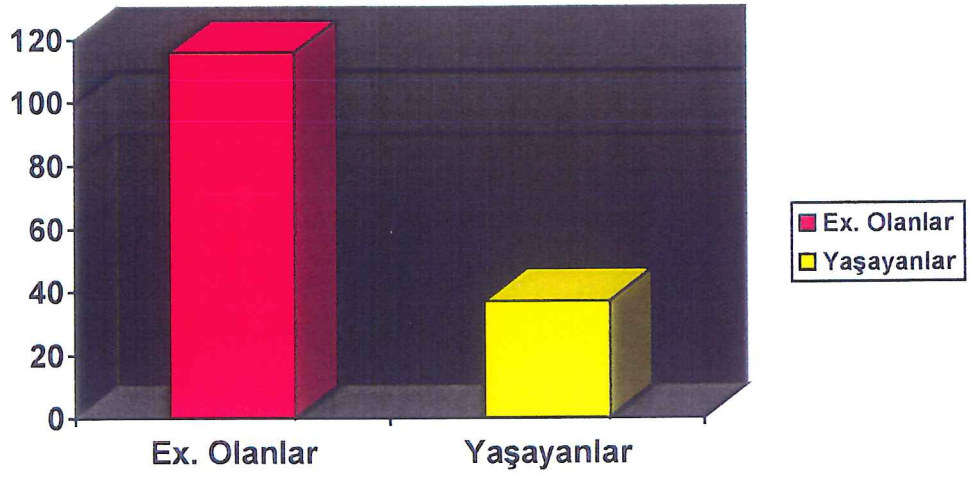
Zaman içinde oluşan fibrinojen düzeyindeki değişime baktığımızda ilk 5 günde ölçülen fibrinojen düzeyinin 10. günde (3. 144±1.258) yükselme gösterdiğini bulduk (p=0.000) (Tablo 4).

**Tablo 4.** İmmünolojik Parametrelerin Strokun İlk 5 ve 10. Günlerindeki Değişimi

| **İmmünolojik Parametreler** | | **n** | **Ort. ±SD** | **P** |
|---|---|---|---|---|
| **C3** | İlk 5 gün<br>10. gün | 63 | 1.352±0.549<br>1.311±0.639 | 0.000 |
| **C4** | İlk 5 gün<br>10. gün | 63 | 0.342±0.229<br>0.392±0.258 | 0.031 |
| **IgA** | İlk 5 gün<br>10. gün | 63 | 3.095±1.601<br>2.783±1.308 | 0.000 |
| **IgG** | İlk 5 gün<br>10. gün | 63 | 13.551±3.927<br>11.272±3.592 | 0.000 |
| **IgM** | İlk 5 gün<br>10. gün | 63 | 1.548±0.968<br>1.720±1.101 | 0.003 |
| **BK** | İlk 5 gün<br>10. gün | 64 | 11.775±4.009<br>12.818±4.573 | 0.000 |
| **Fibrinojen** | İlk 5 gün<br>10. gün | 64 | 3.0571±0.862<br>3.144±1.258 | 0.000 |

Lezyon boyutu, fonksiyonel düzelme ve immünolojik parametrelerle korelasyon araştırıldığında lezyon boyutu ile fonksiyonel kayıp arasında pozitif korelasyon bulunurken (p=0.000) (Grafik 5); ilk 5 günde ölçülen fibrinojen düzeyi ile de pozitif korelasyon saptandı (p=0.035). İlk 5 günde ölçülen $C_3$ düzeyleri de lezyon boyutu ile belirgin pozitif korelasyon gösterdi (p=0.041). İlk 5 günde ölçülen $C_3$ düzeyleri, ayrıca $C_4$ düzeyleri (p=0.000), IgA düzeyleri (p=0.003), IgG (p=0.000) ve IgM (p=0.049) düzeyleri ile de pozitif korelasyon gösteriyordu. 10. günde ölçülen serum $C_3$ düzeyleri ise serum IgA düzeyi (p=0.010), serum IgM düzeyi (p=0.015) ve serum IgG düzeyi (p=0.008) ile anlamlı pozitif korelasyon gösterirken; serum $C_4$ düzeyi ile anlamlı korelasyon göstermedi (p=0.158). 10. günde ölçülen fibrinojen düzeyleri ile fonksiyonel durum arasında pozitif anlamlı korelasyon bulundu (p=0.004). Benzer korelasyon 10. günde ölçülen serum IgA düzeyleri içinde tespit edildi.

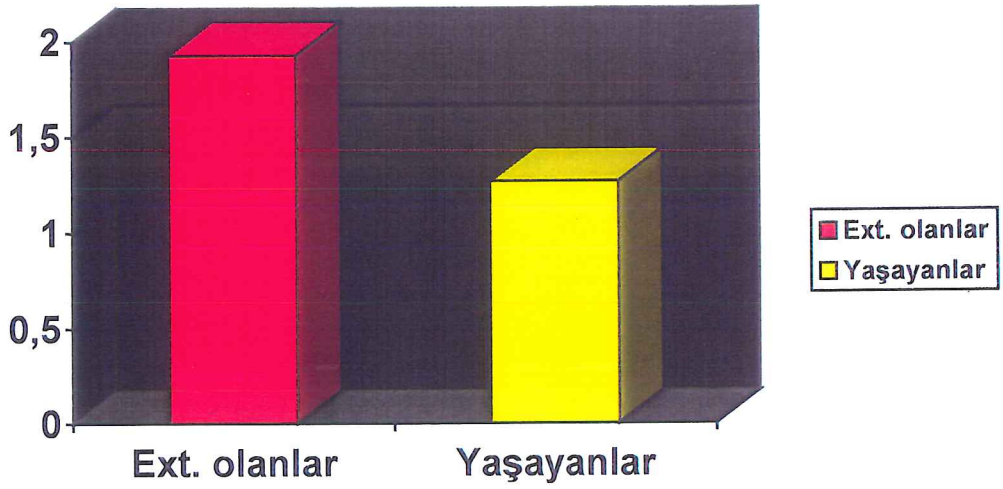
**Grafik 5. Ex. Olan ve Olmayan Hastalarda Lezyon Boyutunun Karşolaştırılması**




Hastaları prognoza göre ilk 15 gün içinde exitus olan ve olmayanlar olarak iki gruba ayırdığımızda lezyon boyutunun ex olan grupta (115.761±99.812), ex olmayan gruptan (36.954±34.686) belirgin olarak yüksekti (p=0.000). Ex olan grupta ilk 5 gün içinde ölçülen serum $C_3$ düzeyleri farklılık göstermezken (p=0.280); 10. günde ölçülen serum $C_3$ düzeyleri ex olan grupta (1.930±1.460), ex olmayan gruptan

(1.270±0.548) belirgin olarak yüksek bulundu (p=0.045). Ex olan hastalarda ilk 5 günde ölçülen serum $C_4$ düzeyleri farklılık göstermedi (p=0.318). 10. günde de serum $C_4$ düzeyleri farklılık göstermedi (p=0.792). (Grafik 6)

**Grafik 6. Ex Olan ve Olmayan Hastalarda Serum C3 Düzeylerinde 10. Günde İzlenen Farklılık**



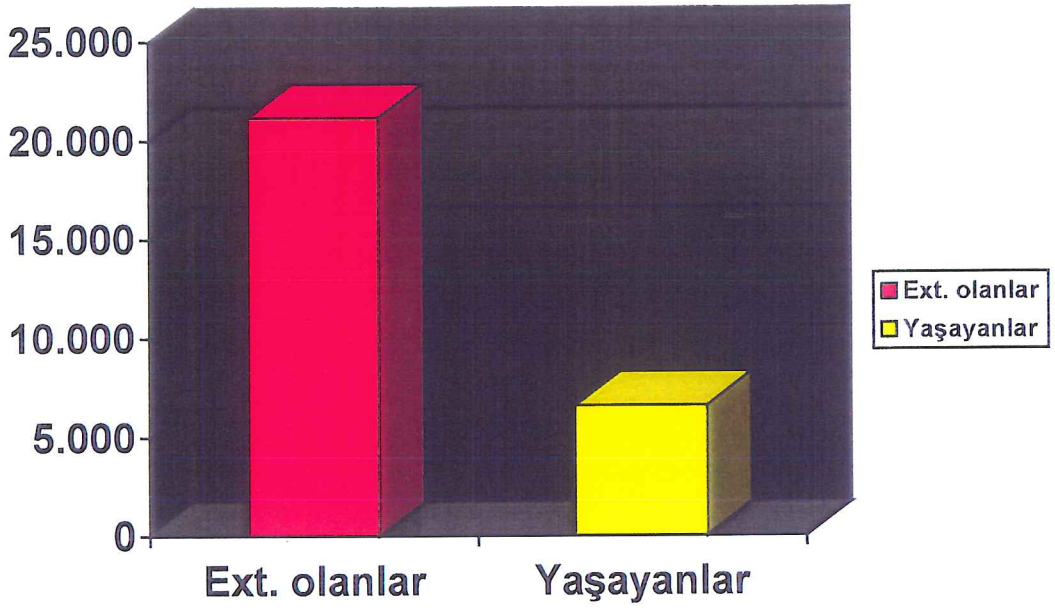

İmmünolojik parametrelerden IgA, IgG ve IgM düzeylerinde ilk 5 günde (sırasıyla 0.528; 0.586; 0.260) ex olan ve olmayan hastalar arasında değişiklik izlenmedi. 10. günde de bu parametreler için iki grup arasında farklılık oluşmadı (sırasıyla p=0.671; p=0.358; p=0.226).

Ex olan grupta ilk 5 günde ölçülen lökosit sayısı (21.155±5.737), ex olmayan gruptan (6.611±4.020) belirgin olarak yüksekti (p=0.001) (Grafik 7).

CT'de tespit edilen hematomun ventriküle açılıp açılmamasına göre 2 gruba ayrılan hastalarda kompleman komponentleri ve immünolojik parametreler karşılaştırıldığında; hematomu ventriküle açılmış olanlarda $C_3$ düzeyi (1.312±0.520), açılmamış olanlardan (1.278±0.737) yüksekti, ancak istatistiksel farklılık bulunmadı (p=0.683).

$C_4$ düzeyleri ventriküle açık hematomu olanlarda (0.428±0.298), açılmamış olanlardan (0.360±0.360) hafif derecede yüksekti. Ancak bu farklılıkta istastistiksel anlamlılığa ulaşmadı p=0.162).

**Grafik 7. Ex. Olan ve Olmayan Hastalarda İlk 5 Gündeki Lökosit Miktarındaki Farklılık**



# TARTIŞMA

Kompleman sistemin serebrovasküler olaylardaki rolü daha ağırlıklı olarak iskemik serebrovasküler olaylarda çalışılmış, gerek serebral gerekse extraserebral iskemik olaylarda risk faktörü olduğu kadar akut patogenezde de önemli olduğu vurgulanmıştır [26,65] Aterosklerozlu hastalarda seçilmiş kontrol grubuyla karşılaştırıldığında yüksek serum kompleman düzeyleri bildirilmiştir [65]. Aterosklerotik kişilerde serum kompleman konsantrasyonlarının yüksek olmasının kompleman aktivasyonunun bir göstergesi olabileceği ileri sürülmüştür. Pekçok inflamatuar durumda $C_3$ ve $C_4$ makrofajlar tarafından sentezin artması nedeniyle yüksek bulunmuştur.

Kompleman sistemin aktivasyonu vazoaktif, lökositlerin toplanmasına neden olan, proenflamatuar yan ürünlerin üretimi ve immünoregülatuar aktivitelerle sonuçlanmaktadır. İskemik olaylarda hasar görmüş endotelial hücrelerde kompleman aktivasyonu monositlerin hasar bölgesine çekilmesinde ve bunların endotelial hücrelere adezyonunda rol oynar. $C_{5a}$ ve $C_{5a}$ des Arg kompleman aktivasyonu sırasında oluşturulur ve monositler için potent kimyasal aktivatörlerdir [21,60]. $C_{5a}$'ya ek olarak $C_{5a}$ des Arg ve $C_{5b\text{-}9}$, lökotrien $B_4$ oluşturan lökosit araşidonik asit metabolizmasını aktive ederek lökositlerin endotelial hücrelere bağlanmasına öncülük ederler [61]. Sonuçta interleukin-1 salınımı artar [7]. Kompleman sistem aktivasyonunun son ürünü $C_{5b\text{-}9}$'un membran insersiyonu hücresel etki için fonksiyonel bir önem taşır. Hücre membranları üzerinde sublitik $C_{5b\text{-}9}$ birikimi kalsiyumun içeri girmesini stimüle ederek protein kinaz C sistemi ve araşidonik metabolizmayı aktive eder [38,47]. Kompleman aktivasyonundan sonra $C_3$ ve $C_4$ kompleman komponentlerinden salınan anaflatoksinler çok aktif peptitlerdir [10]. Bu peptitler anaflaksi mediatörleri salarak düz kas kontraksiyonunu oluştururlar [12].

Çekirdekli hücrelerde sublitik $C_{5b\text{-}9}$'un membran birikimi etkilenen membran bölgesinde ekzositos veya endositoza yol açar. Eğer plazma membran regülatuar mekanizmaları bozuksa, $C_{5b\text{-}9}$ kompleksinin formasyonu otolog hücre lizisiyle

sonuçlanabilir [12,14]. İnterleukin-1 endotelial hücre prokoagülan aktiviteyi indükler ve platelet, trombin ve fibrinojenin damar duvarı ile ilişkisini artırır [6,8]. Interleukin-1 ayrıca endotelial hücreler tarafından reaktif oksijen moleküllerinin üretimini de stimüle eder, $C_{3b}$ ve $C_{5a}$ toksik oksijen ürünlerinin oluşumunu stimüle edebilir [10]. Daha yaygın olarak sistemik enflamatuar durumlar ve sınırlandırılmış bir alan olarak da iskemik serebrovasküler olaylardaki rolü araştırılan kompleman sistemi hemorajik serebrovasküler olaylardaki rolü etiopatogenez ve klinik olarak fazla çalışılmamıştır. Bu konuda yapılmış çalışmalar kompleman sistem aktivasyonu sonunda oluşan anaflatoksinlerin fizyolojik etkileri sonucu ortaya çıkan klinik değişikliklerle ilgilidir.

Anevrizmal subaraknoid hemorajileri izleyen gecikmiş serebral vazospazmın patogenezi çeşitli çalışmalarla araştırılmıştır. SAH'den sonra oluşan vazospazmla koagülasyon, fibrinolitik, kinin ve kompleman sistemlerinin aktivasyonu arasındaki ilişki araştırılmıştır [45,75] ve temelde vazospazm SAH'den sonra subaraknoid alandaki enflamatuar cevaba bağlanmıştır [1,17]. Gecikmiş iskemik nörolojik defisitleri olan SAH'li hastalarda aktive kompleman komponentleri sisternal, lomber ve ventriküler BOS'da yükselmiş olarak bulunmuştur [44]. Fibrinopeptit A ile BOS'da aktive kompleman komponentleri arasında pozitif korelasyon bulunmuştur [44]. Anevrizmal SAH'li hastaların BOS'larındaki yüksek $C_{3a}$ ve $C_{4a}$ konsantrasyonlarının plazmadakinden daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bu fenomenin BOS $C_{3a}$ ve $C_{4a}$'sının subaraknoid alanda oluşmuş olabileceği ve bu anaflatoksinlerin kanama noktasında daha yüksek konsantrasyonlarda olabileceği ileri sürülmüştür. SAH'den sonra subaraknoid alanda özellikle klasik kompleman yolunun aktive olduğu ileri sürülmüştür [44]. SAH'den sonra subaraknoid alanda $C_{3a}$ ve $C_{4a}$ oluşmasının koagülasyon sisteminin aktivasyonu nedeniyle olduğu düşünülmektedir [44]. Kompleman proteinleri koagülasyon kinin ve fibrinolitik sistem arasındaki etkileşimler araştırılmaktadır. Kompleman sistem ile Hageman faktör arasındaki etkileşim çalışılmış, Hageman faktörün aktivasyonu koagülasyon kaskadına işlettiği, aktive Hageman faktör fragmanının klasik kompleman yolunu aktive ettiği bildirilmiştir [27].

SAH'lerin yanısıra ventriküle açılmamış hematomu olan hastalarda da kompleman aktivasyonu ve anaflatoksinlerin durumu araştırılmış, ancak bu konuda

SAH'lerde olduğu kadar açıklayıcı mekanizma ve veri elde edilememiştir. Ventriküle açılmamış hematomu olan hastalarda başlangıç dönemde dolaşımda immün kompleksler bulunmuş ve ilk 3 günde plazma $C_{3d}$ seviyeleri parenkimal hematomlu ve SAH'li hastalarda sağlıklı donörlerden farklı bulunmamış 7., 10. ve 14. günlerde ise $C_{3d}$ düzeyleri anevrizmalı hastalarda kontrollerden yüksek fakat hematomlu hastalardan farksız bulunmuş [1]. Bizim hasta grubumuzda 35 hastanın hematomunun ventriküle açılmış olduğu tespit edildi. Genel olarak ventriküle açılmış ve açılmamış hematomlu hastalarda strokun ilk 5 gününde ölçülen serum $C_3$ düzeyleri kontrol grubundan belirgin olarak yüksek bulundu. Benzer şekilde ilk 5 günde ölçülen $C_4$ düzeyleri de yine kontrollerden belirgin olarak yüksekti. Bu durum özellikle komplemanın alternatif aktivasyon yolunun aktive olduğunu, $C_3$ düzeyinin bu hasta grubunda yüksek bulunmasının alternatif aktivasyon görüşünü desteklediğini düşündük. İntraserebral hematomların ventriküle açılıp açılmamasının kompleman komponent düzeylerinde belirgin bir farklılık oluşturmadığını tespit ettik. Kompleman komponentlerinin ek olarak immünolojik parametrelerden IgA serum düzeylerinin hasta grubunda ilk 5 günde belirgin olarak yüksek olduğunu izledik. Kompleman aktivasyonunun inflamasyonla birlikteliğini gözönüne alarak IgA yüksekliğinin akut faz reaksiyonuna bağlanabileceğini düşündük. IgG alt sınıflarından bazı Ig'lerin ve IgM sınıfından antikorların komplemanı aktive ettiği bildirilmiştir. Hasta grubunda IgG yüksekliği yanısıra ilk 5 günde IgM yüksekliği de tespit edilmiştir [5,55] Anaflatoksinler hızlı bir vazokonstrüksiyon ve mikrosirkulatuvar sistemde vasküler permeabilitede artış oluşturarak mast hücrelerinin lokalize degranülasyonuna ve vasküler endotel gibi bariyerlerden lökositlerin kemotaksisini artırırlar [46]. Nötrofiller kompleman kaskadı tarafından aktive edildiği zaman vasküler hasar oluşturan dominant hücre grubudur [36]. Lökositler serebral hasarlanmayı değişik yollarla artırırlar. Lökositlerin endotele adezyonu mikrodamarlar içindeki eritrosit akışını bozar. Toksik oksijen metabolitleri, proteazlar, jelatinazlar ve kollajenazlar gibi aktive olmuş lökositlerden çıkan ürünler beyin dokusuna zarar verir [5]. Bizim çalışmamızda da hasta grubunda ölçülen lökosit sayısı kontrol grubunda belirgin olarak yüksek bulundu. Lezyon boyutları ile immünolojik parametreler arasındaki farklılığı araştırdığımızda sadece fibrinojen

düzeylerinin strokun ilk 5 gününde belirgin olarak kontrol grubundan yüksek olduğunu bulduk. Kompleman aktivasyonunun serebral lezyonun boyutundan çok natürü ve oluş hızıyla bağlantılı olabileceğini düşündük.

Kompleman komponentleri ve diğer immünolojik parametrelerin zamana bağlı incelediğimizde $C_3$, $C_4$, IgA ve IgG düzeylerinin lökosit miktarıyla birlikte 10. günde azaldığını tespit ettik. Strokun ilk günlerinde oluşan enflamatuar cevap ve koagülasyon aktivasyonu ile bu durumun ilişkili olabileceğini akla getirebilecek şekilde koagülasyon aktivasyonu ve kompleman aktivasyonunun birlikteliğini gösterebilecek çalışmalar mevcuttur [40]. İmmünolojik parametrelerle lezyon boyutu arasındaki korelasyonu araştırdığımızda özellikle $C_3$'ün ilk 5 günde lezyon boyutu ile belirgin pozitif korelasyon gösterdiğini tespit ettik. İmmünolojik cevabın yaygınlığını gösterir şekilde $C_3$ düzeyleri ile $C_4$ düzeyleri, IgA düzeyleri, IgG ve M düzeyleri pozitif korelasyon gösteriyordu. Strokun 10. gününde ise fibrinojen düzeyleri ile IgA ve fonksiyonel durum arasında pozitif anlamlı korelasyon bulundu.

Hemorajik serebrovasküler olaylarda kompleman aktivasyonunun prognozla bağlantısı iskemik olaylarda olduğu gibi sadece kompleman aktivasyonu son ürünlerinin sitotoksik etkilerinden dolayı olmayıp anaflatoksinlerin neden olduğu vazospazmın prognozu belirlemede önemli bir faktör olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Gecikmiş vazospazmlı hastalarda $C_{3a}$ ve $C_{4a}$ vazospazm olmayan hastalardan daha yüksek bulunmuştur [1]. SAH'nin başlangıç döneminde vazospazmın görülmediği, steroids tedavisinin sadece SAH'den hemen sonra başlanması durumunda etkili olduğu bildirilmiştir [16]. Recurren SAH'si olan hastalarda vazospazmın primer hemorajilerden daha hızlı gelişmesinin hızlı sekonder immün cevaba bağlı olabileceği ve bunun da prognozu kötüleştiren bir etken olabileceği ileri sürülmüştür [57]. Hasta grubumuzda ilk 5 günde kompleman komponentlerinde ex olan ve olmayan hastalar arasında farklılık bulunmazken, 10. günde ex olan hastalarda serum $C_3$ düzeylerinin belirgin olarak yüksek bulunması bu hastaların prognozlarının kötüleşmesinde vazospazmın rol oynayabileceğini düşündürmüştür [45,75].

İntraserebral hematomun ventriküle açılıp açılmaması immünolojik parametreler açısından bir farklılık oluşturmadı. Yapılan bir çalışmada subaraknoid

mesafedeki kan miktarı ile $C_3$ düzeyi arasında herhangi bir korelasyon gösterilemediği bildirilmiştir [1].

Sonuç olarak; iskemik serebrovasküler olaylarda olduğu gibi hemorajik serebrovasküler olaylarda da kompleman sisteminin koagülasyon sistemi ve enflamatuar cevapla birlikte akut süreçte rol aldığı ve bu sistemin yönlendirilmesinin klinik seyir ve prognozu değiştirebileceği, akut hemorajik strok tedavisi planlanırken bu sisteme yönelik çalışmalarında gündeme getirilmesinin de önem taşıyabileceği düşünüldü.

# SONUÇLAR

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniğine 4.1999 – 11.1999 tarihleri arasında başvuran 87 akut hemorajik strok hastasında; kompleman sistemin rolünü, immünolojik aktivasyonun lezyon ve klinik özellikleri ile ilişkisini değerlendirmek amacıyla planladığımız bu çalışmada;

Akut hemorajik strok hastalarında ilk 5 günde kompleman komponentlerinden $C_3$, $C_4$ düzeyleri kontrollerden belirgin olarak yüksek bulundu. Aynı dönemde IgA ve IgM düzeyleri de kontrollerden yüksek düzeyde idi. Bu durum özellikle akut dönemde kompleman sistemin rolünü düşündürdü. Strok hastalarında lökosit sayısı kontrollerden belirgin olarak yüksekti. Enflamasyonda lökositlerin temel elemanlar olduğu bilindiğinden, kompleman sistemle enflamasyonun birlikteliği doğrulandı.

Lezyon boyutu ile serum $C_3$ düzeyleri arasında bulduğumuz pozitif korelasyon, kompleman sistemin lezyon boyutlarıyla ilişkisini gösterdi.

Kompleman komponentleri ve diğer immünolojik parametrelerin zamana bağlı değişimini incelediğimizde ilk 5 günde $C_3$, $C_4$, IgA, G ve lökosit miktarının 10. günde belirgin olarak yüksek olduğunu tespit ettik. Strokun ilk günlerinde immünolojik cevabın daha yoğun olduğunu düşündük.

Prognozla, kompleman komponentleri arasındaki ilişkiyi araştırdığımızda ise 10. günde yüksek bulunan $C_3$ düzeyinin kötü prognozla birlikte olduğunu bulduk.

Sonuç olarak immünolojik aktivasyonun, kompleman, kompleman komponentleri ve immünglobulinler ile birlikte akut hemorajik strokta hem klinik ve lezyon özellikleri, hem de prognozda önemli olduğu düşünüldü.

# ÖZET

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniğine 4.1999 – 11.1999 tarihleri arasında kabul edilen 87 akut hemorajik strok hastası ve 46 kontrol çalışıldı. Serebrovasküler olaylarda kompleman sistemin rolü son yıllarda artan ilgiyle tartışılmaya başlanmıştır. Hemorajik strokta kompleman sistem, koagülasyon sistemi ve enflamasyonla etkileşmekte ve değişim göstermektedir. Bu çalışmada hemorajik strokta kompleman komponentlerinden $C_3$ ve $C_4$ serum düzeylerinin, serum Ig düzeylerinin (IgA, G, M), lökosit sayısı ve fibrinojen düzeylerinin kontrol grubundan farklılık gösterip göstermediğini ve bu parametrelerin zamana bağlı değişimini, klinik ve CT parametreleri ilişkisini araştırdık.

Hastaların çalışmaya alınma kriterleri olarak akut hemorajik strokun ilk 3 gününde olmaları, kollajen doku hastalığının olmaması, son 3 ayda geçirilmiş cerrahi girişim, anjiyografi, MI, angina pektoris, travma öyküsünün olmaması, enfeksiyon bulgularının olmaması, bilinen bir malignitesinin olmaması olarak belirlendi. Kontrol grubu içinde strok dışında benzer kriterler arandı.

Hastaların ilk 5 ve 10. günlerinde serum $C_3$, $C_4$, IgA, G, M ve fibrinojen değerleri ölçüldü. Ölçülen parametrelerin klinik ve CT bulguları ile ilişkisi değerlendirildi.

Çalışmaya alınan 87 akut strok hastası (yaş ort.:59.643±10.611) ile 46 kontrol (yaş ort.:62.043±6.596) arasında yaş ortalamaları için farklılık bulunmadı (p=0.165). Strokun ilk 5 gününde ölçülen serum $C_3$ düzeyleri hasta grubunda (1.341±0.544) kontrol grubundan (1.169±0.171) belirgin olarak yüksek bulundu (p=0.043). $C_4$ düzeyleri hasta grubunda (0.387±0.223) kontrol grubundan yüksek bulundu (p=0.000).

Serum IgA ve M düzeyleri ve lökosit sayısı ilk 5 günde strok grubunda yüksekti (sırasıyla p=0.016; 0.034; 0.000). Strokun 10. gününde serum $C_3$ ve $C_4$ düzeylerinin belirgin şekilde azaldığı izlendi (sırasıyla p=0.000; p=0.031). Buna karşılık fibrinojen düzeyinin 10. günde belirgin yükselme gösterdiğini bulduk

(p=0.000). CT'de lezyon boyutu ≥30 $cm^3$ olanlarda $C_3$ düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte yüksek bulundu (p=0.073). $C_3$ düzeyi ile lezyon boyutu arasında pozitif korelasyon saptandı (p=0.041). Ex olan hastalarda 10. günde ölçülen $C_3$ düzeyi ex olmayanlardan istatistiksel olarak yüksek bulundu (p=0.045).

Sonuç olarak; hemorajik strokta kompleman sistemin etkilendiği, bu etkileşmenin özellikle hiperakut dönemde belirgin olduğu ve kompleman komponentlerinin diğer immünolojik parametreler ve klinik parametrelerle ilişkisi olduğu düşünüldü.

# SUMMARY

The role of the complement system in cerebrovascular events has recently been discussed with ever-increasing demand. In hemorrhagic stroke, the complement system interacts with the coagulation system and inflammation and it shows changes. In this study, we studied whether the complement components, namely $C_3$, $C_4$ serum levels, serum Ig levels (IgA, G, M), number of leukocytes and fibrinogen levels showed any differences from the control group and studied the time-based progress of these parameters and their relations with the clinical and CT parameters.

In the study, we covered 87 acute hemorrhagic stroke patients and 46 controls who were admitted in the Neurology Clinic of ANEAH between April and November of 1999.

Patients were selected into the study with the conditions of being in the initial 3 days of acute hemorrhagic stroke, not having any collagen tissue diseases, any previous surgical operations, angiography, MI, angino pectoris and traumatic history in the last three months and not having any infectious findings and any known malignity. Similar conditions apart from the stroke were applied to the controls as well.

In the first $5^{th}$ and $10^{th}$ days serum $C_3$, $C_4$, IgA, G, M and fibrinogen levels of the patients were measured, which were later evaluated in terms of their relations with clinical and CT findings.

With regard to the average age, no difference was found between 87 acute hemorrhagic stroke patients ( aver. age 59.643±10.611) and 46 controls ( aver. age 62.042±6.596) (p=0.165).

Serum $C_3$ levels of the patients' group measured in the first $5^{th}$ day of the stroke were found significantly higher than the control group (1.341±0.544 and 1.169±0.171, respectively) (p=0.043). $C_4$ levels were found higher (0.387±0.223) than the control group (p=0.000).

Serum IgA and M levels and number of leukocytes were higher in the stroke group for the initial 5 days (p=0.016; 0.034; 0.000, respectively). However, we found

out that fibrinogen levels raised distinctively in the $10^{th}$ day (p=0.000). In those with lesion volumes ≥30 $cm^3$ on CT, $C_3$ levels have no statistical importance but they were found high (p=0.073). A positive correlation was established between $C_3$ levels and the lesion volume (p=0.041). $C_3$ levels measured on the $10^{th}$ day after being exitus were found higher than those of non-exitus (p=0.045).

As a result, we think that the complement system is affected in hemorrhagic stroke and this is particularly in hiperacute period and that complement components have relations with the immunologic and clinical parameters.

# KAYNAKLAR


1. Østergaard JR, Kristensen BØ, Svehag SE *et al*: Immune complexes and complement activation following rupture of intracranial sacculer aneurysms. J Neurosurg 1987;66: 891-897.
2. Babikian VL, Kase CS *et al*: Intracerebral hemorrhage in stroke patients anticoagulated with heparin. Stroke 1989;20:1500.
3. Barinagarrementeria F, Mendez A, Vega F: Hemorragia cerebral asociada al uso de fenilpropanolamina. Neurologia 1990; 5:292.
4. Barnett HJM, Mohr JP, Stein BM, Yatsu FM: Stroke: Pathopysiology, Diagnosis, and Management.Second Edition, Churchill Livingstone Inc, Newyork, 1992: 561-616.
5. Becker KJ: Inflamation and acute stroke. Curr Opinion Neurol 1988;11:45-49.
6. Bevilacqua MP, Pober JS, Majeau CR *et al*: Interleukin-1 induces biosynthesis and cell surface expression of procoagulant activity on human vascular endothelial cells. J Exp Med 1984; 160:618.
7. Bevilacqua MP, Pober JS, Whealer ME: Interleukin-1 acts on cultured human vascular endothelium to increase the adhesion of polymorphonuclear leukocytes, monocytes, and related leukocyte cell lines. J Clin Invest 1985;76:2003.
8. Bevilacqua MP, Schleef RR, Gimbrone Jr MA *et al*: Regulation of the fibrinolytic system of culture human vascular endothelial by interleukin-1. J Clin Invest 1986;78:587.
9. Biller J, Loftus CM, *et al*: Isolated central nerveous system angiitis first presenting as spontaneous intracranial hemorrhagia. Neurosurgery 1987; 20:310.
10. Bobak DA, Frank MM, Tenner AJ: Characterization of $C_{1q}$ receptor expression on human phagocytic cells: effects of PDBu and FMLP. J Immunol 1986;136:4604.
11. Broderick JP, Brott TG, Tomsick T *et al*: Ultraearly evaluation of intracerebral hemorrhage. J Neurosurg 1990; 72:195.

12. Cambell AK, Morgan BP: Monoclonal antibodies demonstrate protection of polymorphonuclear leukocytes againts complement attact. Nature 1985;317:164.
13. Caplan LR, Goodwin JA: Lateral tegmental brainstem hemorrhages. Neurology (NY) 1982; 32: 252.
14. Carney DF, Kaskis CL, Shin ML: Elimination of terminal complement intermediate from the plasma membrane of nucleated cells: the rate of disapperance differs fors cells carrying $C_{5b-7}$ or $C_{5b-8}$ with alimited number of $C_{5b-9}$. J Immunol 1985; 135:1804.
15. Cerebral Embolism Study Group: Immediate anticoagulation of embolic stroke: brain hemorrhage and management options. Stroke 1984; 15:779.
16. Chyatte D, Fode NC, Nichols DA; *et al*: Preliminary report: effects of high dose methylprednisolone on delayed cerebral ischemia patients at high risk for vasospasm after aneeurysmal subarachnoid hemorrhage. Neurosurgery 1987;21:157-160.
17. Chyatte D, Rusch N, Sundt TM Jr: Prevention of chronic experimental cerebral vasospasm with ibuprofen and high-dose methylprednissolone. J Neurosurg 1983;59:925-32.
18. Clifford-Jones RE, Love S, Gurisinghe N: Granulomataus anjitis of the central nervous system: a case with recurrent intracerebral hemorrhage . J Neuro Neurosurg Psychiatry 1985; 48:1054.
19. D' Souza T, Shraberg D: Intracranial hemorrhage associated with amphetamine use. (Letter) Neurolgy (NY)1981; 31:922.
20. Delaney P, Estes M: Intracranial hemorrhage with amphetamine abuse. Neurology (NY) 1980; 30:1125.
21. Doheerty DE, Haslett C, Tonnesen MG, Henson PM: Human monocyte adherence: a primary effect of chemotactic factors on the monocyte to stimulate adherence to human endotelium. J Immunol 1987;138:1762.
22. Douglas MA, Haerrer AF: Long-term prognosis of hypertensive intracerebral hemorrhage. Stroke 1982;13:488.

23. Fearon DT, Austen KF: The alternative pathway of complement. A system for host resistance to microbial infection. N Eng J Med 1978; 303: 259-263.
24. Ficher CM: The pathologic and clinical aspects of the thalamic hemorrhage. Trans Am Neurol Assoc 1959; 84:56.
25. Franke CL, de Jonge J, van Swieten JC, *et al*: Intracerebral hematomas during anticoagulant treatment. Stroke 1990; 21:726.
26. Geertinger P, Sorensen H: Complement and atherosclerosis. Atherosclerosis 1973; 18:65-71.
27. Ghebrehiwet B, Randazzo BP, Dunn JT: Mechanisms of activation of the classical pahtway of complement by Hageman factor fragment. J Clin Invest 1983;71:1450-1456.
28. Gilbert JJ, Vinters HV: Cerebral amyloid angiopathy: incidense and complications inthe aging brain. I. Cerebral hemorrhage. Stroke 1983; 14:915.
29. Gilles C, Brucher JM, *et al*: Cerebral amyloid angiopathy as a cause of multiple intracerebral hemorrhages. Neurology (NY) 1984; 34:730.
30. Glick R, Hoying J, Cerullo L, Perlman S: Phenylpropanolamine:an over-the-counter drug causing central nerveous systems vasculitis and intracerebral hemorrhage. Neurosurgery (NY) 1987; 20:969.
31. Gore JM, Sloan M, Price TR *et al*: Intracerebral hemorrhage, cerebral infarction and subdural hematoma after acute myocardial infarction and thrombolytic therapy in the trombolysis in myocardial infarction study: trombolysis in myocardial infarction, phase II, pilot and clinical data. Circulation 1991;83:448.
32. Graus F, Rogers LR, Postner JB: Cerebrovascular complications in patients with cancer. Medicine 1985;64:16.
33. Green RM, Kelly KM, Gabrielsen T *et al*: Multiple intracranial hemorrhages after smoking 'crack' cocaine. Stroke 1990; 21:957.
34. Gross CR, Kase CS, Mohr JP *et al*: Stroke in south Alabama: incidence and diagnostic features- a population based study. Stroke; 1984;15:249.
35. Gülmezoğlu E, Ergüven S: Kompleman Sistemi, 6. Bölüm. Taş Kitabevi Ankara :75-78, 1994.

36. Hammerschmidt DE, Harris PD, Wayland JH *et al*: Complement-induced granulocytes aggregation in vivo. Am J Pathol 1981;102:146-150.
37. Hankey GJ: Isolated angiitis/angiopathy of the central nervous system. Cerebrovasc Disorder 1991;1:2.
38. Hansch GM, Seitz M, Martinatti G *et al*: Macrophages release arachidonic acid, prostaglandin $E_2$, and thromboxane in response to late complement components. J Immunol 1984;133:2145.
39. Harrington H, Heller HA, Dawson DA, *et al*: Intracerebral hemorrhage and oral amphtamine. Arch Neurol 1983; 40:503.
40. Hathaway WE, Goodnight SH: Disorders of hemostasis and thrombosis, Mc Graw-Hill inc. Newyork, 1993:4-19.
41. Herman B, Schulte BPM, van Luijk JH *et al*: Epidemiyology of stroke in Tilburg, The Netherlands: The population–based stroke incidance register. 1. Introduction and preliminary results. Stroke 1980;11:162.
42. Herold S, von Kumer R, Jaeger CH: Follow up of spontaneous intracerebral hemorrhage by computed tomography. J Neurol 1982; 228:267.
43. Hickey WF, King RB *et al*: Multiple simultaneous intracerebral hematomas clinical, radiologic, and pathologic findings in two patients. Arch Neurol 1983; 40:519.
44. Hidetoshi K, Takashi S: Activated complement components $C_{3a}$ and $C_{4a}$ in ccerebrospinal fluid and plasma following subarachnoid hemorrhage. J Neurosurg 1989; 71:741-46.
45. Hoshi T, Shimuzu T, Kito K, *et al*: (Immunological study of late cerebral vasospasm in subarachnoid hemorrhage. Detection of immunoglobulins, $C_3$, and fibrinogen in cerebral arterial walls by immunofluorescence method) Neurol Med Chir 1984; 24:647-654.
46. Hugli TE, Müller-Eberhard HJ: Anaphylatoxins: $C_{3a}$ and $C_{5a}$. Adv Immunol 1978;26: 1-53.

47. Imagawa DK, Osifchin NE, Ramm LE: Release of arachidonic acid and formation of oxygenated derivatives after complement attact on macrophages: a role of channel formation. J Immunol 1986;136:4637.

48. Kase CS, Robinson RK *et al*: Anticoagulant-related intracerebral hemorrhage. neurolgy (NY) 1985; 35:943.

49. Kase CS,Williams JP, Wyatt DA *et al*: Lobar intraserebral hematomas: clinical and CT analysis of 22 cases. Neurology (NY) 1982; 32:1146.

50. Kase CS, Foster TE, Reed JE *et al*: Intracerebral hemorrhage and phenylpropanolamine use. Neurology (NY) 1987; 37:399.

51. Kase CS, O'Neal AM, Fisher M *et al*: Intracranial hemorrhage after use of tissue plasminogen activator for coronary thrombolysis. Ann Intern Med 1990;112:17.

52. Kase CS, Pessin MS, Zivin JA: Intracranial hemorrhage following coronary thrombolysis with tissue plasminogen activator. Am J Med 1992; 92;384.

53. Kase CS: Intracerebral hemorrhage: non-hypertensive causes. Stroke 1986;17:590.

54. Kelley RE, Berger JR *et al*: Active bleeding in hypertensive intracerebral hemorrhage : computed tomography. Neurology (NY) 1982; 32:852.

55. Kinoshita T: Biology of complement: the overture. Immunology Today 12. 1991; 291-294.

56. Kunitz SC, Gross CR, Heyman A *et al*: The pilot stroke DataBank: Definition, design and data . Stroke 1984; 15:740.

57. Kwak R, Nizuma H, Ohi T, *et al*: Angiographic study of cerebral vasospasm following rupture of intracranial aneurysms Part 1. Time of the appearance. Surg Neurol 1979;11: 157-262.

58. Levine SR, Brust JCM, Futrell N *et al*: Cerobrovascular complications of the use of the 'crack' form of alkaloid cocaine. N Engl J Med 1990:323:699.

59. Loizou LA, Hamilton JG, Tsementzissea: Intracranial hemorrhage in association with pseudoephedrine overdose. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1982; 45:471.

60. Marder SR, Chenoweth DE, *et al*: Chemotacticresponses of human peripheral blood monocytes to the complement-derived peptides $C_{5a}$ and $C_{5a}$ des Arg. J Immunol 1985; 134:3325-3331.

61. Migliorisi G, Folkes E, *et al*: In vitro studies of human monocyte migration across endothelium in response to leukotriene $B_4$ and f-Met-Leu-Phe. Am J Pathol 1987;127-157.

62. Mohr JP, Kase CS, Adams RD: Cerebrovascular disorders. p.2028. In Petersdorf RG et al. Harrison's Principles of Internal Medicine.$10^{th}$ Ed. Mc Graw-Hill, Newyork ,1983.

63. Moore PM, Cupps TR: Neurological complications of vasculitis. Ann Neurol 1983;14: 155.

64. Mueller SM: Phenylpropanolamin: a non-prescription drug with potentially side effects. (Letter) N Engl J Med 1983; 308:653.

65. Muscart A, Bozzoli C, Gerretana C *et al*: Association of serum IgA and $C_4$ with severe atherosclerosis 1988; 74: 179-85.

66. Nencini P, İnzitani D, Daruff MC: Incidence of stroke in young adults, Florence, Italy. Stroke 1888;1:77-981.

67. O'Connor CM, Aldrich H, Massey EW *et al*: Intracranial hemorrhage after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: clinical charesterictics and in hospital outcome, abstract ed. J Am Coll Cardiol 1990; 15:213A.

68. Okeye MI, Watanabe I: Ultrastructural features of cerebral amyloid angiopathy. Hum Pathol 1982;13:1127.

69. Patel DV, Hier DB, Thomas CM, Hemmaty M: Intracerebral hemorrhage secondary to cerebral amiloid anjiopathy. Radiology 1984; 151:397.

70. Pendlebury WW, lole ED, Tracy RP, Dill BA: Intracerebral hemorrhage related to cerebral amyloid angiopathy and t-PA treatment. Ann Neurol 1991;29:210.

71. Probs A, Ulrich J: Amyloid angiopathy combined with granulomatous angiitis of the central nerveous system: report on two patients. Clin Neuropathol 1985; 4:250.

72. Radberg JA, Olsson JE, Radberg CT: Prognostic parameteres in spontaneous intracranial hematomas with special reference to anticoagulant treatment . Stroke 1991;22:571.

73. Ropper AH, Davis KR. Lobar cerebral hemorrhages : acute clinical syndromes in 26 cases. Ann Neurol 1980; 8:141.

74. Sacco RL, Wolf PA, Bharucha NE *et al*: Subarachnoid and intracerebral hemorrhage: natural history, prognosis, and precursive factors in the framingham study. Neurology (NY) 1984 ; 34:847.

75. Shimuzu T, Kito K, Hoshi T *et al*: Immunological study of late cerebral vasospasm in subarachnoid hemorrhage. Neurol Med Chir 1982; 22:613-619.

76. Simard JM, Garcia-Bengochea F, Ballinger WE *et al*: Cavernous angioma: a review of 126 collected and 12 new clinical cases. Neurosurgery 1986; 18:162.

77. Stein RW, Kase CS, Hier DB *et al*: Caudate hemorrhage. Neurology (NY) 1984; 34:1549.

78. Tanaka H, Ueda Y, Date C *et al*: Incidence of stroke in Shibata, Japan, 1976-1978. Stroke 1981;12: 460.

79. TIMI Study Group: Comparison of invasive and conservative strategies after treatment with intravenous tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction : results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) phaze II trial. N Engl J Med 1989; 320:618.

80. Toffol GJ, Biller J, Adams HP: Nontraumatic intracerabral hemorrhage in young adults. Arch Neurol 1987; 44:483.

81. Tomonaga M: Cerebral amyloid angiopathy in the elderly. J Am Geriatr Soc 1981; 29:151.

82. Tyler KL, Poletti CE, Heros RC: Cerebral amyloid angiopathy multiple intracerebral hemorrhages. J Neurosurgery 1982; 57:286.

83. Ueda K, Omae T *et al*: Decreasing trend in incidance and mortality from stroke in Hisayama residents, Japan, Stroke 1981;12: 154.

84. Vinters HV, Gilbert JJ: Cerebral amyloid angiopathy : incidence and complications in the aging brain. II. The distrubition of amyloid vascular changes. Stroke 1983; 14:924.

85. Vonsattel JPG, Meyers RH, Hadley-Whyte ET *et al*: Cerebral amyloid angiopathy without and with cerebral hemorrhages : a comparative histological study. Ann Neurol 1991;30:637.

86. Wakai S, Yamakawa K, Manaka S *et al*: Spontaneous intracranial hemorrhage caused by brain tumors: its incidence and clinical significance. Neurosurgery 1982; 10:437.

87. Weber M, Vespignani H, Bracard S, *et al*: Lesangiomes caverneus intracerebraux. Rev Neurol 1989; 145:429.

88. Weisberg L: Multiple spontaneous intracerebral hematomas: clinical and computed tomographic correlations. Neurology (NY) 1981; 31:897.

89. Wintzen AR, de Jonge H, Loeliger EA, Bots GTAM: The risk of intracerebral hemorrhage during oral anticoagulant treatment :a population study. Ann Neurol 1984;16:553.

90. Young IR, Bydder GM, Hall AS *et al* : NMR imaging in the diagnosis and management of intracranial angiomas. AJNR 1983;4:837.

## KISALTMALAR

ICH : İntraserebral hemoraji

CT : Computerize tomografi

AVM : Arteriovenöz malformasyon

MRI : Magnetic rezonans görünteleme

PPA : Fenilpropanolamin

SAH : Subaraknoid hemoraji

CAA : Serebral amiloid angiopati

aPTT : Parsiel tromboplastin zamanı

tPA : Doku tipi plazminojen aktivatörü

MI : Myokard infarktüsü

GANS : Sinir sisteminin granülomatöz angiitisi

BOS : Beyin omurilik sıvısı

C : Kompleman

MAC : Membran attack Complex

MCP : Membran kofaktör protein

DAF : Decay accelerating factor

HRF : Homologous restiction factor

# ÖZGEÇMİŞ

**Adı Soyadı:** Gürdal ORHAN

**Adres:** 12. Cad. 43. Sok. 6-31 Demetevler ANKARA

**Telefon:** 3321572

**Meslek:** Doktor

**Deneyim:** 1993-1995 yılları arasında Akşehir Çakıllar Sağlık Ocağı'nda pratisyen hekim olarak çalıştım.

**Eğitim:** !993 yılında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesin'den mezun oldum. Lise eğitimimi Akşehir Endüstri Meslek Lisesi'nde 1984-1987 yılları arasında tamamladım. İlk ve ortaokulu 1976-1984 yılları arasında Akşehir'de okudum.

**Aktive ve Üyelikler:** Beyin ve Damar Hastalıkları Derneği

**Yabancı Dil ve Kurslar:** İngilizce

**Kişisel Durum:** 23.02.1970 yılında Akşehir'de doğdum.