

Akut İskemik İnmede Proinflamatuvar Sitokinlerin Rolü / *The Role of Proinflammatory Cytokines in Acute Ischemic Stroke*

Reza Jaferzadeh,¹ Bijen Nazlıel,¹ Ceyla İrkeç,¹ Şehri Erberg²
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji¹ ve Biyokimya² Anabilim Dalı, ANKARA

ABSTRACT

The Role of Proinflammatory Cytokines in Acute Ischemic Stroke
Scientific background: Limited number of studies have been performed in order to demonstrate the relationship of proinflammatory cytokines and their roles in etiopathogenesis and prognosis of the acute ischemic stroke.

Objective: In this study, the relationship between serum interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis faktor- α (TNF- α) levels (which are proinflammatory cytokines induced by acute ischemic stroke) on acute neurologic dysfunction and their roles in ischemic subtypes are evaluated.

Material and method: 49 patients (27 male, 22 female) with a mean age of 69.7 ± 10.1 were included. They were diagnosed as acute ischemic stroke by history, neurologic examination and computerized brain tomography (CT). Control grup consisted from 30 individuals (17 male, 13 female) with a mean age of 67.3 ± 7.9 . Blood samples for IL-6 and TNF- α levels were taken within the first 24 hours of the acute ischemic stroke. The relationship between serum IL-6 and TNF- α levels and risk factors in the development of stroke, CRP levels in peripheral blood and prognosis in the early stage was evaluated.

Results: Serum IL-6 and TNF- α levels didn't differ significantly in patients when compared to controls. According to NIHSS patients were scored between 0-36. Levels of serum IL-6 and CRP in patients with high

score were higher when compared to patients with low score. No statistically difference in serum levels of IL-6 and TNF- α in between atherothrombotic and cardioembolic groups were present.

Conclusion: According to our results we can say that there is a correlation in between the levels of inflammatory cytokines and neurologic dysfunction in the early stages of the acute ischemic stroke. Patients having high cytokine levels had high stroke scale scores. Long term follow up studies with more patients participation are needed to confirm and settle this issue.

ÖZET

Bilimsel zemin: İskemik inmenin akut döneminde gelişen beyin hasarında, inflamatuvar sitokinlerin etiopatogenezdeki yeri ve hastalığın fonksiyonel prognozu ile ilişkisini gösteren sınırlı sayıda çalışma vardır.

Amaç: Bu çalışmada akut iskemik inmenin indüklediği proinflamatuvar sitokinlerden olan serum İnterlökin-6 (IL-6) ve Tumor Necrosis Faktor- α (TNF- α) düzeylerinin iskemik inme alt gruplarındaki yeri ve akut dönemdeki nörolojik disfonksiyon ile ilişkisi araştırıldı.

Gereç ve yöntem: Çalışmaya öyküsü, nörolojik muayenesi ve bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT) ile akut iskemik inme tanısı olan ve yaş ortalaması 69.7 ± 10.1 yıl olan, 49 hasta (27 erkek, 22 kadın) dahil edildi. Kontrol grubunu, yaş ortalaması 67.3 ± 7.9 yıl olan (17 erkek, 13 kadın) oluşturdu. IL-6 ve TNF- α düzeyleri için, kan örnekleri inmenin ilk 24 saati içinde alındı.

Anahtar kelimeler: Akut iskemik inme, IL-6, TNF- α

Keywords: Acute ischemic stroke, IL-6, TNF- α

Yazışma Adresi/Address for Correspondence:

Bijen Nazlıel
Tunalı Hilmi Caddesi 34/10 Kavaklıdere 06660 ANKARA
Faks: 0312 418 21 75
bijennazliel@yahoo.com

Dergiyeye Ulaşma Tarihi/Received: 20.12.2006
Kesin Kabul Tarihi/Accepted: 22.12.2006

40. Ulusal Nöroloji Kongresi'nde (29 Eylül-03 Ekim 2004-Antalya) poster olarak sunulmuştur.

Serum IL-6 ve TNF- α düzeylerinin inme oluşum mekanizmasındaki yeri, CRP düzeyleri ve NIHSS ile elde edilen inme skorları ile ilişkisi araştırıldı.

Bulgular: Serum IL-6 ve TNF- α düzeyleri iskemik inmeli hastalarda kontrol grubundan farklılık göstermemekteydi. NIHSS'e göre hastalar 0-36 arası skorlandılar. IL-6 ve CRP düzeyleri ile yüksek inme skorları arasında anlamlı bir birliktelik dikkat çekiciydi. Aterotrombotik ve kardiyembolik inme etiyojisine sahip olan hastalarda IL-6 ve TNF- α düzeyleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı.

Sonuç: Sonuç olarak inflamatuvar sitokinlerden olan serum IL-6 düzeyleri erken dönem nörolojik disfonksiyon ile ilişkili bulundu. Erken dönemde ağır nörolojik defisiti olan hastaların IL-6 ve CRP düzeyleri anlamlı olarak daha yüksekti. Konunun tam olarak netlik kazanabilmesi için daha fazla vakanın katıldığı uzun vadeli izlem çalışmalarına ihtiyaç vardır.

GİRİŞ

İskemik beyin hasarında enflamasyon hem hastalık patogenezinde, hem de klinik seyir ve prognozda rol oynayan bir faktör olarak önem kazanmaktadır.

Son zamanlarda deneysel çalışmalarda iskemik hayvan beyinlerinde çeşitli sitokinlerin, kemokinlerin ve adezyon moleküllerinin ortaya çıktığı gösterilmiştir.^{1,2} Birkaç çalışmada iskemik inmeli hastaların vücut sıvılarında bazı sitokinlerin ve adezyon moleküllerinin düzeylerinin arttığı yayınlanmıştır.^{3,2} Deneysel hayvan çalışmaları ve insanlardan elde edilen veriler sonucunda inme ve ilgili hastalıkların patogenezinde sitokinler ve adezyon moleküllerinin rol oynadığı görüşü netlik kazanmıştır. Sitokinler doku hasarı sırasında hücre içi ve hücreler arası etkileşimde aktive olarak önemli işlevler gören sinyal molekülleri olup, son yıllarda serebral iskemik hasarı sırasında proinflamatuvar sitokinlerin (IL-1, IL-6 ve TNF- α başta olmak üzere) iskemik sürecin gelişiminde önemli rol oynadığını düşündüren çalışmaların giderek arttığı dikkat çekmektedir.

Bu çalışmada iskemik inmede proinflamatuvar sitokinlerden olan TNF- α ve IL-6 düzeylerinin iskemik lezyonun natürü ve hastalığın klinik seyri ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya öykü, klinik muayene bulguları ve bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT) ile akut iskemik inme tanısı alan 27'si erkek ve 22'si kadın toplam 49

hasta dahil edildi. Posterior sirkülasyon inmeli hastalar görüntüleme yöntemleriyle inme lokalizasyonunun saptanmasındaki zorluk nedeniyle çalışmaya dahil edilmedi. Kontrol grubunu 17'si erkek, 13'ü kadın toplam 30 normal birey oluşturdu. Hastalar ve kontrol grubu oluşturulurken, özgeçmişinde son üç ay içinde ağır enfeksiyon, sepsis, major kardiyak, renal, hepatik yetmezlik, otoimmün, malign hastalık, gebelik, son altı ay içinde ağır kafa travması veya cerrahi girişim, bunun yanısıra kollagen vasküler hastalık, trombositoz yada trombositopenisi bulunan hastalar dahil edilmedi.

Aterotrombotik laküner infarktı olan hastalarda antiagregan, kardiyembolik inme düşünülen hastalarda ise BBT ve nörolojik muayene bulguları geniş bir serebral lezyon düşündürmüyorsa ilk haftadan itibaren antikoagülan tedavi başlandı.

Hastaların anamnezinde yaşları, cinsiyetleri, inmenin başlangıç şekli (ani, yavaş başlangıç ve progresif seyir) ve eşlik eden bulgular, özgeçmişinde serebrovasküler risk faktörleri (hipertansiyon, diyabet mellitus, kalp hastalığı, sigara kullanma ve ailede inme öyküsü) değerlendirildi. Tüm hastaların sistolik ve diastolik kan basıncı tayini, nabız, ateş, sistemik ve nörolojik muayeneleri, rutin biyokimyasal tetkikleri, rutin hematolojik tetkikleri, CRP, saatlik eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), acil BBT bulguları, 72 saat sonraki kontrol BBT'leri ve elektrokardiyografik değerlendirmeleri yapıldı. Ayrıca tüm hastaların tedavi sırasında ekstra kranial damarların doppler, ultrasonografisi (karotid ve vertebral USG) ve transtorasik ekokardiyografisi (TTE) yapıldı.

Framingham ve TOAST (The Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) kriterleri alt tiplerine göre yapılan çalışmalarda klinik bulgular, EKG, EKO, MRI, MRA, ekstrakranial damar USG'leri ve DSA yöntemleri ile iskemik inmeli hastaların etiyolojik değerlendirilmesi yapıldı.^{4,5} Hasta grubumuzda 35 hastada öykü ve diğer iskemik risk faktörleri ve yapılan tetkikleri sonucu etiyolojide aterotromboz düşünüldü. Geri kalan 14 hastada öykü, EKG ve EKO sonuçlarına göre etiyolojinin kardiyembolik olduğuna karar verildi.

Hastaların tam kan sayımları elektronik sayaç cihazı (Abbot 3500 Cell-Dyn) ile çalışıldı.

CRP düzeyleri Beckman 360 Array system ile nefelometrik yöntem ile çalışıldı (Behring-Germany). Açlık ve tokluk kan şekerleri için enzimatik-UV testi ile Diasis marka kitler kullanıldı. ESR manuel yöntemiyle çalışıldı.

Hastalardan inmeyi takiben ilk 24 saat içerisinde antikubital venden kan alındı. İlk 30 dakika içerisinde, 5 dakika 3000 Xg santrifüj edilerek serumu ayrıldı ve -85°C'de kullanılıncaya kadar (NUAIRE Ultra Low Freezer) saklandı. Aynı zamanda CRP ve ESR içinde numune alındı.

Serum IL-6 düzeyleri Biosource IL-6 kiti ile IRMA yöntemine göre çalışıldı. Standart aralığı 0 ile 5000 pg/ml olarak kabul edildi. Değerler Berthold marka LB 2111 ile okunmuştur (Kitin intraassay <4.3, interassay <2.3 ve sensitivesi 6 pg/ml'dir). TNF- α düzeyleri, Biosource TNF- α kiti ile IRMA yöntemine göre çalışıldı. Standart aralığı 0 ile 5000 pg/ml olarak kabul edildi. Değerler Berthold marka LB 2111 ile okunmuştur (Kitin intraassay <2.2, interassay <2.8 ve sensitivesi 5 pg/ml'dir). Tüm hastalara hastaneye başvurdukları anda BBT yapılarak hemorajik inme ve yer kaplayıcı kitlelerin iskemik inme grubundan kesin ayrımı yapıldı. BBT'ler General Electric-Synergy CT cihazı ile çekildi. Hastalara yatışlarından sonraki 3. günlerinde kontrol BBT yapıldı.

Hastaların nörolojik muayene bulguları, National Institute of Health Stroke Skalasına (NIHSS) göre skorlandı.⁶ Bu yöneme göre, skorlar 0-36 arasında değişir, en yüksek puan en ağır nörodefisit gösterir.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz SPSS 10.0 paket programı kullanılarak yapıldı.

Sayısal değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro Wilk testi ile incelendi. Normal dağılım gösteren değişkenler için $\bar{X} \pm$ standart sapma, göstermeyen değişkenler için medyan (min-max)

tanımlayıcı istatistikleri kullanıldı. İki grup karşılaştırılırken; normal dağılımı gösterenler (örneğin yaş değişkeni) bağımsız gruplarda T-testi ve normal dağılım göstermeyenlerde (örn. TNF- α ve IL-6) Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi. İki'den fazla grup karşılaştırıldığında, normal dağılımı gösterenlerde tek yönlü varyans analizi, normal dağılım göstermeyenlerde Kruskal Wallis testi uygulandı.

IL-6 ve TNF- α ile CRP, ESR ve NIHSS değişkenleri arasındaki ilişki Spearman korelasyon katsayısı ile nitelik değişkenleri arasındaki ilişki ise Ki-kare testi ile incelendi. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya akut istemik inme tanısı ile yatırılarak tedavi gören 27'si erkek (%55.1) ve 22'si kadın (%44.9) toplam 49 hasta dahil edildi. Kontrol grubunu ise 17'si erkek (%56.7) ve 13'ü kadın (%43.3) toplam 30 birey oluşturdu (Tablo 1).

Tablo 1. Kontrol ve vaka gruplarının yaş, cinsiyet, IL-6 ve TNF- α dağılımı

Değişkenler	Vaka (n=49)	Kontrol (n=30)	Test istatistiği	p
Yaş	69.7 \pm 10.1	67.3 \pm 7.9	t = -1.098	0.275
Cinsiyet			$\chi^2 = 0.018$	0.892
Erkek	27 (%55.1)	17 (%56.7)		
Kadın	22 (%44.9)	13 (%43.3)		
IL-6	60.30 (6.79-273.84)	67.12 (28.35-258.78)	Z = -1.424	0.154
TNF- α	31.17 (7.42-164.15)	22.46 (8.01-143.44)	Z = -1.727	0.084

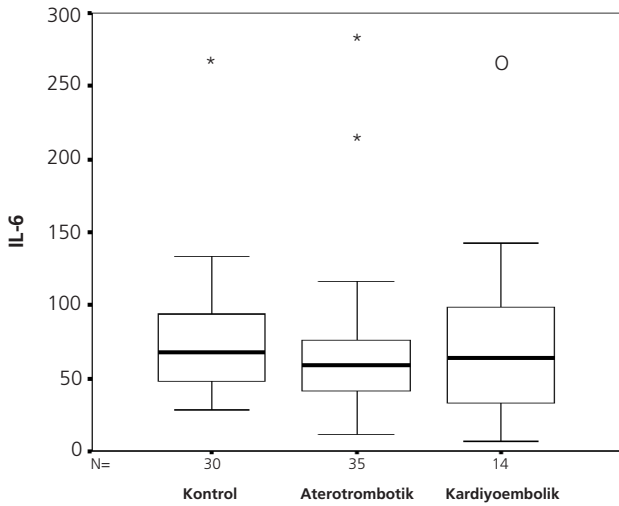
Hasta grubunda yaş ortalaması, 69.7 \pm 10.1 kontrol grubunda yaş ortalaması 67.3 \pm 7.9'du. IL-6 düzeyi kontrol grubunda, vaka grubuna oranla yüksek olmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamsızdı. (Z = -1.424, p = 0.154). TNF- α düzeyi vaka grubunda, kontrol grubuna göre daha yüksek olmasına rağmen fark yine istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Z = -1.727, p = 0.084) (Tablo 1). Yaş ile IL-6 ve TNF- α değerleri arasındaki ilişki hem kontrol, hem de hasta grubunda istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur (p > 0.05).

Tablo 2. Kontrol, aterotrombotik ve kardiyembolik gruplarının yaş, cinsiyet, IL-6 ve TNF- α dağılımı

Değişkenler	Kontrol (n=30)	Aterotrombotik (n=35)	Kardiyembolik (n=14)	Test istatistiği	p
Yaş	67.3 \pm 7.9	70.3 \pm 10.8	68.1 \pm 8.1	F=0.862	0.426
Cinsiyet Erkek	17 (%56.7)	20 (%57.1)	7 (%50.0)	$\chi^2=0.225$	0.893
Kadın	13 (%43.3)	15 (%42.9)	7 (%50.0)		
IL-6	67.12 (28.35-258.78)	59.22 (10.92-273.84)	63.90 (6.79-264.37)	$\chi^2=2.079$	0.354
TNF- α	22.46 (8.01-143.44)	32.24 (7.42-164.15)	26.73 (8.28-125.08)	$\chi^2=3.630$	0.163

Aterotrombotik grupta 20 erkek (%57.1) ve 15 kadın (%42.9), kardiyembolik grupta ise 7 erkek (%50) ve 7 kadın (%50) bulunmaktadır. Aterotrombotik grupta yaş ortalaması 70.3 \pm 10.8, kardiyembolik grupta 68.1 \pm 8.1 ve kontrol grubunda 67.3 \pm 7.9 bulunmuştur. Üç grup arasında yaş ortalamaları istatistiksel farklılık göstermiyordu (F=0.862, p=0.426) (Tablo 2).

IL-6 düzeyi kontrol, aterotrombotik ve kardiyembolik gruplarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermezken ($\chi^2=2.079$, p=0.354) (Tablo 2), aterotrombotik grupta değerler, kardiyembolik gruba oranla biraz daha düşüktür. En yüksek IL-6 düzeyleri kontrol grubunda görülmüştür (Şekil 1).

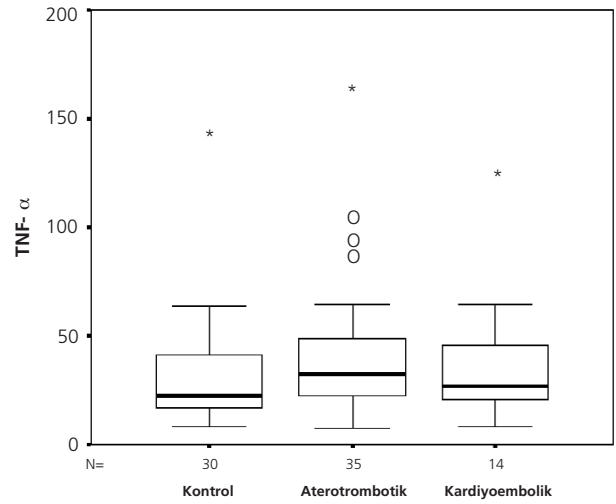


o: aşırı değer, *: çok aşırı değer

Şekil 1. Kontrol, aterotrombotik ve kardiyembolik gruplarının IL-6 düzeyleri için kutu-çizgi grafiği

TNF- α düzeyi kontrol, aterotrombotik ve kardiyembolik gruplarda istatistiksel olarak farklı bulunmamıştır ($\chi^2=2.079$, p=0.354) (Tablo 2). Aterotrombotik grupta TNF- α düzeyi kardiyembolik

gruba oranla biraz daha yüksekti. En düşük TNF- α düzeyleri kontrol grubunda elde edilmiştir (Şekil 2).



o: aşırı değer, *: çok aşırı değer

Şekil 2. Kontrol, aterotrombotik ve kardiyembolik gruplarının TNF- α düzeyleri için kutu-çizgi grafiği

IL-6 ile CRP arasında pozitif zayıf ($r_s=0.30$, p= 0.036) ve NIHSS arasında pozitif zayıf ($r_s=0.36$, p=0.011) ilişki dikkati çekmiştir.

TNF- α ile CRP arasında pozitif zayıf ($r_s=0.407$, p=0.004) ve ESR arasında pozitif zayıf ($r_s=0.323$, p=0.023) ilişki anlamlı bulunmuştur (Tablo 3).

Tablo 3. IL-6 ve TNF- α ile CRP, ESR ve NIHSS arasındaki ilişki

Değişken	IL-6		TNF- α	
	r_s	P	r_s	P
CRP	0.300	0.036*	0.407	0.004*
ESR	0.034	0.814	0.323	0.023*
NIHSS	0.361	0.011*	0.010	0.944

*: çok aşırı değer

IL-6 ile ESR ve TNF- α ile NIHSS değişkenleri arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı

bulunmazken ($r_s=0.034$, $p=0.814$; $r_s=0.01$, $p=0.944$), NIHSS ile CRP arasında pozitif orta düzeyde ($r_s=0.578$, $p<0.001$), ESR ile CRP arasında pozitif zayıf bir ilişki izlendi ($r_s=0.422$, $p=0.003$).

Hasta grubunda bulunan bireylerin 18'inde (%36.7) sigara kullanma, 17'sinde (%34.7) diyabet mellitus, 34'ünde (%69.4) hipertansiyon ve 11'inde (%22.4) atrial fibrilasyon öyküsü mevcuttur. İnme için risk faktörü olduğu bilinen sigara kullanımı, diyabet mellitus ve hipertansiyon değişkenlerine göre IL-6 ve TNF- α değerlerinin farklılığı hasta grubunda incelenmiştir.

Sigara kullananlarda IL-6 ve TNF- α değerleri kullanmayanlara göre istatistiksel olarak farklı bulunmamıştır ($Z=-0.021$, $p=0.983$; $Z=-1.161$, $p=0.245$). İstatistiksel olarak farklı olmamakla birlikte sigara kullanan grupta IL-6 düzeyi düşük ve TNF- α düzeyi yüksek bulunmuştur.

Diyabetik hastalarda IL-6 ve TNF- α değerleri, diyabetik olmayanlardan farklı değildi ($Z=-1.092$, $p=0.275$, $Z=-0.021$, $p=0.983$). Hipertansif hastalarda IL-6 ve TNF- α değerleri, diyabetik olmayanlardan farklı değildi ($Z=-1.041$, $p=0.298$; $Z=-0.759$, $P=0.428$).

TARTIŞMA

Sitokinler aktivite hücreler tarafından salınan intraselüler polipeptidlerdir. Bir çok sitokinin multipl kaynağı, hedefi ve fonksiyonu vardır. Birçok hücre tarafından salınması da en önemli kaynağı inflamasyon bölgesindeki makrofaj ve monositlerdir. İskemik reperfüzyon hasarında lökositlerden salınan mediatörlerde önemli rol oynarlar. Travmalı, memeli beyinde IL-6'a rastlanmıştır ve IL-6 astroglial büyüme faktörünün önemli bir stimulanıdır. Son yıllarda serebrovasküler hastalık geçiren kişilerin inmenin ilk 24 saatinde IL-1 β , IL-6 ve TNF- α gibi inflamatuvar sitokinleri intratekal olarak sentez ettikleri gösterilmiştir.⁷

Fassbender ve arkadaşları⁸ akut sistemik inmeli 19 hastanın serumlarında farklı sitokinlerin seri ölçüm-

lerini yapmışlardır. IL-6 düzeylerinin, başlangıçtan sonraki bir saat içinde artmaya başladığını, 10. saatten 3. güne kadarki sürede plato çizdiğini ve 7. gün bazal düzeye indiğini bildirmişlerdir. IL-6'nın hastalık başlangıcından hemen sonra erken salınmasındaki bu hızlı tepkinin beyindeki lezyon boyutu ve nörolojik prognoz ile anlamlı olarak ilişkili olduğunu göstermişlerdir.

Kim ve arkadaşları⁹ akut istemik inmeli 36 olguda yaptıkları çalışmada serum IL-6 düzeylerinin 24 saat içinde pik yaptığını ve 7. günde halen anlamlı olarak bazal düzeyinin üzerinde olduğunu göstermişlerdir. Serum IL-6 düzeyindeki artışın beyin hasarının göstergesi olduğunu ve bu hastaların immunolojik-inflamatuvar durumlardaki değişiklikleri yansıttığını bildirmişlerdir.

Tarkowski ve arkadaşları,¹⁰ 30 akut istemik inmeli olguda yaptıkları çalışmada serum ve beyin omurilik sıvılarında (BOS) IL-1 β ve IL-6'nın seri ölçümlerini yaparak bu sitokinlerin düzeylerinin seruma göre BOS'da çok daha yüksek olduğunu vurgulamışlardır. IL-6 düzeylerindeki artışın inmeden sonra birinci günden başlayarak 2. ve 3. günde pik düzeye ulaştığını ve 90. güne kadar giderek azaldığını göstermişlerdir. BOS IL-6 düzeylerindeki artış beyindeki infarkt volümü ile anlamlı olarak ilişkili bulunurken, lezyon büyüklüğü ile serum IL-6 seviyeleri arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır. Kortikal ve subkortikal lezyonlar ile BOS ve serum IL-6 düzeylerinde anlamlı farklılık mevcut değildi. Ayrıca klinik bulgular ile serum ve BOS IL-6 düzeyleri arasında bir ilişki bulunmamıştır.

En önemli soru BOS'da gözlenen sitokinlerin santral sinir sistemi içindeki hücrelerden lokal olarak mı üretildiği ya da sistemik kompartmandan mı kaynaklandığıdır. Sistemik olarak üretilen IL-1 β ve IL-6 büyük oranda hasarlanmış kan beyin bariyerinden BOS'a pasif olarak geçebilir. Tarkowski ve arkadaşları¹⁰ inmeden sonraki bir hafta içinde serum IL-1 β ve IL-6 seviyelerini BOS'a göre anlamlı olarak düşük bularak, sitokinlerin SSS'de üretildiklerini saptamıştır.

Tarkowski ve arkadaşları¹¹ 23 akut iskemik inmeli olguda yaptıkları bir çalışmada proinflamatuvar ve immünregulatuvar sitokinlerin intratekal üretildiklerini göstermişlerdir.

Beyinde IL-6 üretiminin hücrel orijini halen bilinmemektedir. Makrofajlar, endotelial hücreler, brain-derived mikrogliya ve astrositler sitokin üretme kapasitelerine sahiptirler.^{12,13} Belirli patolojik durumlarda astrositler, mikrogliya ve nöronların IL-6 ürettikleri gösterilmiştir.^{14,15}

IL-6 akut faz reaktanların önemli düzenleyicisidir ve akut iskemik inmeli hastaların serumlarında bu sitokin seviyesinin CRP ile korele olduğu gösterilmiştir.¹⁶ Bu bulgu bize IL-6'nın akut inme sonrası proinflamatuvar durumu yansıttığını gösterir. IL-6'nın CRP gibi akut faz reaktanların hepatik sentezini uyararak bu proteinlerin serum düzeylerinin yükselmelerine neden olur.¹⁷ McClain ve arkadaşları¹⁸ 30 kafa travmalı hastada yaptıkları incelemede daha az hasarlı olgularda klinik iyileşme ile birlikte plazma IL-6 seviyelerinin daha hızlı normalleşme eğilimi gösterdiğini bildirmiştir. Vila ve arkadaşları¹⁹ ESR'nin inmeli hastalarda uzun dönemde kötü fonksiyonel prognoz ile ilişkisini göstermişlerdir. Bir başka çalışmada da akut faz reaktanları olan ESR ile IL-6 düzeyleri arasında korelasyon saptanmıştır.²⁰ Beamer ve arkadaşlarının¹⁶ 50 akut iskemik inmeli hastada yaptıkları çalışmada sitokin düzeyleri ile yaş ve cinsiyet arasında herhangi bir ilişki bulunmadı. Biz de çalışmamızda yaş ve cinsiyetin sitokin seviyeleri üzerine etkili olmadığını saptadık. Ayrıca inme risk faktörlerinden HT ve kalp hastalığının sitokin seviyeleri üzerine etkisi yoktu. Daha önce yapılan çalışmalarda da inme risk faktörlerinin varlığı ile IL-6 düzeyleri arasında bir korelasyon bulunamamıştır.¹⁶

Kado ve arkadaşları diyabetik hastalarda IL-6 düzeylerini daha yüksek bulmuşlardır, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.²¹ Hipergliseminin endotel hücrelerden IL-6 üretimini uyardığı, diyabetle beraber bulunan diğer metabolik anormalliklerinde sitokin üretimini arttırdığı daha

önceki çalışmalarda bildirilmiştir.²² Ayrıca sitokinler ACTH'ı uyarıp glukokortikoid düzeyini arttırarak hiperglisemiye neden olabilirler.²³

Bu çalışmada iskemik inmenin ilk 24 saatinde serumda inflamatuvar sitokinlerden olan IL-6 ve TNF- α düzeylerini ölçtük. İnmenin ilk saatlerinde LP yapmanın riskli olduğunu düşünerek BOS'ta inflamatuvar sitokin seviyelerini incelemedik. National Institute of Health Stroke Skalası (NIHSS) ile elde ettiğimiz hastalardaki inme skorleriyle IL-6 ve CRP düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon saptadık. Ayrıca hasta grubunun IL-6 düzeyleri ile CRP düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon olduğunu gördük. Bu sonuç bize IL-6'nın akut inme sonrası proinflamatuvar durumu yansıttığını gösteriyor. Bu da enflamasyonun klinik seyir üzerine olan etkisinin en önemli göstergelerinden birisidir.

Bizim çalışmamızda hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında IL-6 ve TNF- α düzeyleri arasında belirgin farklılık gözlenmemiştir. Bu farklılığın gözlenmemesinin sebebi sitokinlerin kısa yarı ömürlerine, üretim bölgesinde yüksek konsantrasyonda olmalarına rağmen dilusyona bağlı olarak serum konsantrasyonlarının düşmesine ve kullanılan tekniğe bağlı olabilir.

Çalışmamızda hastaların yaşları ve cinsiyetlerinin IL-6 ve TNF- α düzeylerine etkisi olmadığını gördük. İnme risk faktörlerinden hipertansiyon, diyabet mellitus ve sigara kullanımının inflamatuvar sitokinler üzerinde anlamlı bir etkisinin olmayışı dikkat çekiciydi.

Söylediklerimizi özetleyecek olursak:

1. Serum IL-6 ve CRP düzeyleri erken dönemdeki nörolojik disfonksiyonla ilişkili bulundu.
2. Serum IL-6 ve TNF- α düzeyleri ile CRP düzeyleri arasında pozitif anlamlı bir korelasyon bulundu.
3. Serum IL-6 düzeyleri ile yaş ve cinsiyet arasında bir ilişki saptanmadı.
4. Kardiyembolik ve aterotrombotik hastaların serum IL-6 ve TNF- α düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık yoktu.
5. Hasta gruplarının serum IL-6 ve TNF- α düzeyleri kontrol grubundan farklılık göstermiyordu.

Yapılan bu çalışmanın birkaç sınırlaması vardı. Bunlardan ilki inmenin ilk saatlerinde LP yapmanın riskli olduğunu düşünerek BOS'ta inflamatuvar sitokin seviyelerini saptayamamış oluşumuzdur. İnsan serumunda ölçülen sitokin düzeylerinin henüz tam olarak bilinmeyen çok fazla kaynağı olan sitokinlerin sadece küçük bir kısmını yansıtması da çalışmayı sınırlayan en önemli nedenlerden biridir. Konunun netleşebilmesi için daha fazla vakanın dahil edildiği uzun vadeli çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Okada Y, Copeland BR, Mori E, Tung MM, Thomas WS, Zoppo GJ: P-selectin and intercellular adhesion molecule-1 expression after focal brain ischemia and reperfusion. *Stroke*. 1994;25:202-211.
2. Wang X, Yue TL, Young PR, Barone FC, Feuerstein GZ: Expression of interleukin-6, c-fos, and zif268 mRNAs in rat ischemic cortex. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1995;15:166-171.
3. Fassbender K, Mössner R, Mutsch L, Kischka U, Grau A, Hennerici M: Circulating selectin- and immunoglobulin-type adhesion molecules in acute ischemic stroke. *Stroke*.1995;6:361-1364.
4. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB: Atrial fibrillation; a major contributor to stroke in the elderly. The Framingham Study. *Arch Intern Med*.1987; 147: 1561-1564.
5. Zhonghua Nei. Ke Za Zhi. 2004;43:495-498.
6. Brott T, Adams HP, Olinger CP: Measurements of acute cerebral infarction: A clinical examination scale. *Stroke*.1989;20:864-870.
7. Mohr JP: Overview of laboratory studies in stroke. In: Barnett HJM, Stein BM, Mohr JP, Yatsu FM (Eds) *Stroke pathophysiology, diagnosis and management*. 2nd edition. New York: Churchill Livingstone Inc., 8:149-154, 1992.
8. Fassbender K, Rossol S, Kammer T, Daffertshofer M, Wirth S, Dollman M, Hennerici M: Proinflammatory cytokines in serum of patients with acute cerebral ischemia: kinetics of secretion and relation to the extent of brain damage and outcome of disease. *J. Neurol Sci*.1994;122:135-139.
9. Kim JS, Yoon SS, Kim YH, Ryu JS: Serial measurement of interleukin-6, transforming growth factor- β , and S-100 protein in patients with acute stroke. *Stroke*.1996;27:1553-1557.
10. Tarkowski E, Rosengren L, Blomstrand C, Wikkelö C, Jensen C, Ekholm S, Tarkowski A: Early Intrathecal production of interleukin-6 predicts the size of brain lesion in stroke. *Stroke*. 1995;26:1393-1398.
11. Tarkowski E, Rosengren L, Blomstrand C, Wikkelö C, Jensen C, Ekholm S, Tarkowski A: Intrathecal release of pro- and anti-inflammatory cytokines during stroke. *Clin Exp Immunol*.1997;110:492-499.
12. Gulian D, Baker TJ, Shih LN, Lachman LB: Interleukin-1 of the central nervous system is produced by ameboid microglia. *J Exp Med*.1986;164:594-604.
13. Righi M, Miori L, Libero, G, Sironi M, Biondi A, Mantovani A, Donini SD, Riccardi-Castagnoli P: Monokine production by microglia cell clones. *Eur J Immunol*. 1989;19:1443-1448.
14. Rott O, Tontsch U, Fleischer B, Cash E: Interleukin-6 production in "normal" and HTLV-1 tax-expressing brain-specific endothelial cells. *Eur J Immunol*.1991;23:1987-1991.
15. Schöbitz B, Holsboer F, Kikkert R, Suanto W, Kloet ER: Peripheral and central regulation of IL-6 gene expression in endoxin-treated rats. *Endocr Regul*.1992; 26:103-109.
16. Beamer NB, Coull BM, Clark WM, Hazel JS, Silberg JR: Interleukin-6 and interleukin-1 receptor antagonist in acute stroke. *Ann Neurol*.1995;37:800-804.
17. Mackiewicz A, Schooltink H, Henrich PC, John SR: Complex of soluble human IL-6-receptor/ IL-6 up regulates expression of acute phase proteins. *J Immunol*.1992;149:2021-2027.
18. McClain C, Cohein D, Phillips R, Ott L, Young B: Increased plasma and ventricular fluid interleukin-6 levels in patients with head injury. *J Lab Clin Med*.1991;118:225-231.
19. Vila N, Filella X, Deofeu R, Ascado C, Abellana R, Chamorro A: Cytokine-induced inflammation and long-term stroke functional outcome. *J Neurosci*.1999;162:185-188.
20. Ljungberg B, Grankvist K, Ramuson T: Serum interleukin-6 in relation to acute-phase reactants and survival in patients with renal cell carcinoma. *Eur J Cance*.1997;33:1794-1798.
21. Kado S, Nagase T, Nagata N: Circulating levels of interleukin-6, its soluble receptor and interleukin-6 / interleukin-6 receptor complexes in patients with type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol*. 1999;36:37-72.
22. Feingold KR, Grunfeld C: Role of cytokines in inducing hyperdepidemia. *Diabetes*. 1992;41:97-101.
23. Rey D, Besedovsky HO: Metabolic and neuroendocrine effects of proinflammatory cytokines. *Eur J Clin Invest.*, 1992;22:10-15.