

# Serebrovasküler Hastalıklar ve Enfeksiyon

Sevim Baybaş<sup>1</sup>, Ayten Dirican<sup>1</sup>, Yavuz Altunkaynak<sup>1</sup>, Ayhan Köksal<sup>1</sup>,  
Cengiz Dayan<sup>1</sup>, Ahmet Dirican<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Bakırköy Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. Nöroloji Kliniği, İSTANBUL

<sup>2</sup>İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı, İSTANBUL

## ÖZET

**Bilimsel zemin:** Özellikle son yıllarda inme ve enfeksiyon ilişkisi üzerinde durulmakta, iskemik inmeye eşlik eden akut enfeksiyonun inme için risk faktörü olduğu bildirilmektedir.

**Yöntem:** Bu çalışmada Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi'nde akut iskemik inmeli 89 olgu, son bir ay içinde geçirilen enfeksiyon açısından 79 olgudan oluşan kontrol grubu ile kıyaslandı. Ayrıca her iki grubun iskemik inme için bilinen diğer risk faktörleri de karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Hasta grubunda inmeden önceki son bir ay içinde 36 olguda (%40.4) enfeksiyona rastlanırken, kontrol grubunda bu süre içerisinde enfeksiyon geçiren olguların sayısı 18 idi (%22.8) (p=0.015). Enfeksiyonun zamana dağılımı araştırıldığında hasta grubunda enfeksiyon en sık inmeden önceki son hafta içinde ortaya çıkmıştı (36 olgunun 12'sinde), kontrol grubunda ise enfeksiyon her dört haftaya hemen hemen eşit dağılmıştı. En sık gözlenen enfeksiyon her iki grupta solunum yolu enfeksiyonu idi. Gruplar arasında inme etyolojisi ve inme ağırlığı bakımından fark bulunmadı.

**Sonuçlar:** Biz bu sonuçlara dayanarak özellikle iskemik inmeden önceki bir hafta içinde geçirilen enfeksiyonun inme için risk faktörü olduğu düşüncesindeyiz.

## ABSTRACT

### Cerebrovascular Diseases and Infection

**Background:** Recently, the relationship between stroke and infection has been the subject of many studies, and acute infection accompanying ischemic stroke has been reported as a risk factor for stroke.

**Method:** In this study, the infection history of 89 patients with acute ischemic stroke who were inpatients in Bakırköy State Hospital for Neurologic and Psychiatric Diseases, were compared with a control group which consisted of 79 patients. The risk factors for ischemic stroke in both groups were also compared.

**Findings:** In the patient group, 36 subjects (40.4%) had an infection one month before stroke, and in the control group 18 subjects (22.8%) had an infection in the same time interval (p=0.015). The evaluation of time distribution of infections revealed that the infections were mostly seen one week before stroke in the patient group (12 of 36 cases), and in the control group the infections were distributed almost equally in the four weeks. The most frequent infection seen was upper respiratory tract infection in both groups. The etiologies and severity of stroke were not different in the two groups.

**Conclusion:** We think these results suggest that the infections one week before stroke may be a risk factor for stroke.

**Anahtar Kelimeler:** serebral infarkt, enfeksiyon, inflamasyon

**Yazışma Adresi:** Ayten Dirican

İncirli cad. Van Kulu sok İletişim Yalınay apt. No:15/4 Bakırköy-İST.

Tel: 0212 542 72 94 altun@superposta.com

**Dergiye Ulaşma Tarihi/Received:** 17.11.2003

**Düzeltilme Tarihi/Sent for revision:** 29.11.2003

**Kesin Kabul Tarihi/Accepted:** 04.12.2003

**Keywords:** cerebral infarction, infection, inflammation

\*Bu yazı 35. Ulusal Nöroloji Kongresi'nde bildiri olarak sunulmuştur.

## GİRİŞ

Hipertansiyon, ateroskleroz, romatizmal kalp hastalığı, iskemik kalp hastalığı ve sigara kullanımı iskemik inmenin bilinen risk faktörleridir. Bunların yanısıra bazı çevresel (klimatik değişiklikler) ve kişisel (vücut ısısı) faktörlerin iskemik inmeye etkisi üzerinde durulmakta<sup>(1)</sup> ve iskemik inmeye öncülük eden özellikle bakteriyel kaynaklı enfeksiyonların strok için bir risk faktörü olduğu bildirilmektedir<sup>(1-8)</sup>. Sigmund Freud'un 1897'de infantil hemiparezi olgularının enfeksiyonla birlikteliğini açıklamasına rağmen bu konuda sistematik ve kontrollü çalışmalar ancak son zamanlarda ortaya konmuştur<sup>(9)</sup>. Patofizyolojinin tam olarak açıklığa kavuşmamasına rağmen esas olarak jeneralize inflamatuvar değişiklikler sorumlu tutulmaktadır. Enfeksiyon sırasında kandaki seviyeleri artan interlökin 1, interlökin 6, tümör nekrotizan faktör gibi sitokinlerin ve fibrinojenin prokoagülan durum yaratarak süreçte rol oynadıkları düşünülmektedir<sup>(3-12)</sup>. SVO ve enfeksiyon arasındaki ilişkiyi anlamak, inme patogenezinin anlaşılmasında yeni ufuklar açacağı gibi bu mortalitesi ve morbiditesi oldukça yüksek olan hasta grubunun önlenmesine de yardımcı olacaktır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi'nde öykü, klinik ve kraniyal bilgisayarlı tomografi ve/veya manyetik rezonans görüntüleme bulguları ile akut iskemik inme tanısı alan toplam 89 olguda enfeksiyon varlığı ve inmeye etkisi araştırıldı. Kesin iskemik inme tanısı konamayan olgularla serebral hemoraji olguları çalışma dışı bırakıldı. Başvurudan sonraki 48 saat içinde kendileri ile veya yakın akrabalarıyla görüşüldü. Kontrol grubu ise benzer risk faktörleri taşıyan, en az 6 ay önce iskemik inme geçirmiş olan toplam 79 olgudan oluştu. Hasta grubunda, inmeden önceki 1 ay içinde enfeksiyon varlığı araştırıldı. Olgularda ateş, öksürük, balgam, kusma, diyare, disüri, pollaküri, hematüri sorgulandı. Akciğer grafisi, hemogram, tam idrar tahlili yapıldı. Lenfadenopati araştırıldı. Enfeksiyon tanısı ateşle veya akciğer grafisi ve idrar analizindeki bulgulara, lökositoz, lenfadenit, pürülan balgam, kusma, pollaküri, disüri, diyarenin eşlik etmesi ile kondu. Enfeksiyon

tipleri semptom ve bulgulara göre respiratuvar, üriner, nonspesifik viral, dental, gastrointestinal olarak kategorize edildi. Olguların hepsine inme skalası uygulandı. Bağımsız günlük aktivite yapabilmeye ilişkin olarak inme hafif, orta ve ağır olarak derecelendirildi. Hafif derece günlük aktivitelerde tam bağımsızlığı, orta derece kısmi bağımlılığı, ağır derece ise tam bağımsızlığı ifade etmek için kullanıldı. Her iki grup bilinen risk faktörleri açısından da kıyaslandı. İstatistik analizinde chi-square testi uygulandı.

## BULGULAR

Hasta grubu; akut iskemik inmeli 45'i kadın (%50.6), 44'ü erkek (%49.4) toplam 89 olgudan, kontrol grubu ise 43'ü kadın (%54.4), 36'sı erkek (%45.6) toplam 79 olgudan oluştu. Hasta grubunun yaş ortalaması  $64 \pm 12$ , kontrol grubunun ise  $63 \pm 10$  idi. Her iki grup arasında yaş, cins, hipertansiyon, koroner kalp hastalığı, atrial fibrilasyon, periferik arter hastalığı açısından anlamlı fark yoktu ( $p > 0.05$ ). Diabetes mellitusa ise kontrol grubunda daha fazla rastlandı ( $p > 0.05$ ). Hasta grubunda 36 olguda (% 40.4) kontrol grubunda ise 18 olguda (% 22.8) akut enfeksiyon öyküsü vardı ve bu oran istatistiksel olarak anlamlı idi (Tablo 1) ( $p = 0.015$ , OR= 2.3, CI 1.17-4.52).

Tablo 1. Hasta ve kontrol grubunda risk faktörleri

Risk faktörü	Hasta grubu (n=89)	Kontrol grubu (n=79)	OR, Güven aralığı
Yaş Ortalama $\pm$ SD	$64 \pm 12$	$63 \pm 10$	
Cinsiyet Kadın	45 (%50.6)	43 (%54.4)	
Erkek	44 (%49.4)	36 (%45.6)	
Enfeksiyon varlığı	36 (%45.6)	18 (%22.8)	2.3 (1.17 – 4.52)
Hipertansiyon	61 (%68.5)	52 (%65.5)	1.13 (5.59 – 2.16)
Diyabet	22 (%24.7)	32 (%40.5)	0.48 (0.25 – 0.93)
Periferik damar hastalığı	1 (%1.1)	—	1.01 (0.99 – 1.03)
İskemik kalp hastalığı	12 (%13.5)	7 (%8.9)	1.6 (0.60 – 4.30)
Sigara kullanımı	28 (%31.5)	23 (%29.5)	1.12 (0.58 – 2.16)
Aritmi	14 (%15.7)	13 (%16.5)	0.95 (0.42 – 2.16)

Enfeksiyonun 1 aylık zamana dağılımı araştırıldığında hasta grubunda 36 enfeksiyonlu olgunun 12'sinde (%33.3) enfeksiyon inmeden önceki bir hafta içinde, kontrol grubunda ise 4 olguda (% 22.2) sorgulamadan önceki bir hafta içinde ortaya çıkmıştı (Tablo 2).

Sonuç olarak, hasta grubunda, enfeksiyon oranı inme öncesi son bir haftada pik yaparken, kontrol grubunda ise dört haftaya hemen hemen eşit dağılmıştı ( $p=0.05$ ,  $OR=2.92$ ,  $CI: 0.82-11.30$ ). Enfeksiyon yerleşim bölgesi olarak (solunum yolu, üriner sistem, diğer) hasta ve kontrol grubu arasında fark saptanmadı ( $p>0.05$ ). En sık gözlenen enfeksiyon her iki grupta solunum yolu enfeksiyonu idi (Tablo 3).

Enfeksiyonu bulunan hasta grubunda 36 enfeksiyonlu olgunun 23'ünde, kontrol grubunda ise 18 enfeksiyonlu olgunun 14'ünde solunum yolu enfeksiyonu saptandı. Hasta grubunda enfeksiyon olan ve olmayan olgularda inme etyolojisi ve inme skalası açısından anlamlı fark yoktu ( $p>0.05$ ) (Tablo 4).

## TARTIŞMA

Son zamanlarda yapılan bazı epidemiyolojik çalışmalarda akut enfeksiyonların iskemik inme için bir risk faktörü olduğu, en azından hipertansiyon, atrial fibrilasyon gibi bilinen risk faktörleri taşıyanlarda iskemik inmeyi tetikleyeceğinden söz edilmektedir<sup>(1-13)</sup>. Bu konuda yapılan ilk sistematik çalışmada 54 akut serebral infarkt olgusunun 21'inde öncü bir enfeksiyon saptanırken aynı sayıdaki kontrol grubunda ise yalnızca 3 olguda enfeksiyon olgusu bildirilmiştir<sup>(2)</sup>. Bornstein ve arkadaşlarının yaptıkları bir diğer çalışmada 182 akut iskemik olgunun 42'sinde (%24.2) inmeye öncülük eden enfeksiyon saptanırken, 194 olgulu kontrol grubunda ise bu oran %9.7 olarak bulunmuştu<sup>(5,6)</sup>.

Bu sonuçlarla enfeksiyonun inme için bağımsız risk faktörü olduğu bildirilmiştir. Bizim yapmış olduğumuz çalışmada da her iki grup arasında risk faktörleri açısından belirgin farklılıklar olmamasına rağmen iskemik inmeli grupta enfeksiyon oranı kontrol grubuna oranla anlamlı olarak yüksek idi. Bu sonuç ta akut enfeksiyonun iskemik inme için risk oluşturduğu fikrini destekler nitelikteydi. Genel olarak inmeden önceki 1-2 ay içinde ortaya çıkan enfeksiyonların risk oluşturduğundan söz edilse de gözlenen enfeksiyonların son haftada arttığı bildirilmektedir<sup>(2,3,4,5,6,7,8,11,13)</sup>. Bornstein ve arkadaşlarının çalışmasında enfeksiyonun öncülük ettiği 44 inme olgusunun 42'sinde enfeksiyon inmeden önceki son hafta içinde ortaya çıkmıştı<sup>(5,6)</sup>. Bu çalışmada da hasta grubunda enfeksiyon semptomları en fazla inmeden önceki son hafta içinde belirmişti. Kontrol grubunda ise enfeksiyonun bir ay içindeki dağılımında böyle bir ayırım gözlenmedi. Yayınlarında da söylendiği gibi solunum yolu enfeksiyonu en sık rastlanan enfeksiyon idi<sup>(2,3,4,6,7,8,11,13)</sup>. Genellikle geçirilen enfeksiyonun inmenin ağırlığına etki etmediği belirtilmektedir<sup>(5,8,9)</sup>. Bizim çalışmada da inme skalası açısından hasta ve kontrol grubu arasında belirgin fark yoktu. Bunun yanısıra enfeksiyonun eşlik ettiği inme olgularında nörolojik defisit daha ağır olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur<sup>(4,7)</sup>. Kimi yayınlarda enfeksiyonun özellikle genç popülasyonda iskemik inmeye öncelik ettiği bildirilse de<sup>(2,8)</sup> daha sonra yapılan çalışmalarda tüm yaş gruplarını ilgilendirdiği gösterilmiştir<sup>(3,6,7,9)</sup>. Bahsedilen bu non-spesifik genellikle bakteriyel kaynaklı solunum yolu, üriner sistem gibi enfeksiyonların dışında boreliosis<sup>(14,15)</sup>,

**Tablo 2.** Enfeksiyonun zamana göre dağılımı

	Hasta grubu (n=89)	Kontrol grubu (n=79)
SVO Öncesi son hafta	12/36 (%33.3)	4/18 (%22.2)
Enfeksiyonu olmayanlar	24/36 (%66.6)	14/18 (%88.88)

**Tablo 3.** Hasta ve kontrol grubunda enfeksiyon yeri

Enfeksiyon	Hasta grubu (n=36)	Kontrol grubu (n=18)	OR, Güven aralığı
Solunum yolları	23 (%63.9)	14 (%77.7)	0.235 (0.06 – 1.68)
Üriner sistem	2 (%5.6)	1 (%5.6)	1.0 (1.00 – 1.00)
Diğer	11 (%30.6)	2 (%11.1)	3.5 (0.60 – 25.82)

**Tablo 4.** Hasta grubunda enfeksiyonu olan ve olmayanlarda inme ağırlığı

	Inme Ağırlığı		
	Hafif	Orta/Ağır	Toplam
Enfeksiyonu olanlar	17 (%47.2)	19 (%52.8)	36 (%40.4)
Enfeksiyonu olmayanlar	28 (%52.8)	25 (%47.2)	53 (%59.6)
Toplam	45 (%50.6)	44 (%49.4)	89

sistisercosis<sup>(16)</sup>, chlamidia<sup>(17-19)</sup>, sifiliz<sup>(20,21)</sup>, HIV<sup>(22)</sup>, Helicobacter pylori<sup>(23)</sup> gibi spesifik enfeksiyonların da inme ile ilişkileri gösterilmiştir. Özellikle chlamidia pneumonia enfeksiyonlarının koroner kalp hastalığı ve karotis ateroskleroza ile birlikteliği üzerinde durulmakta, karotis endarterektomi lezyonlarında chlamidialara rastlandığı bildirilmektedir<sup>(19)</sup>.

Akut enfeksiyonun iskemik inmede bir risk faktörü olduğunun bildirilmesine rağmen halen mekanizma tam olarak bilinmemektedir. Ancak akut enfeksiyon sırasındaki genelize inflamatuvar değişikliklerin süreci başlattıkları sanılmaktadır. Lökositlerin aktivasyonu ile TNF, İnterlökin 1, İnterlökin 6 gibi prokoagülan etkisi olan ve trombotik olaylara yol açan ve bu süreçte önemli rol oynadıkları düşünülen sitokinler salınmaktadır<sup>(3,5,6,7,8,10)</sup>. Ayrıca enfeksiyon sırasında yine koagülasyona eğilim oluşturan fibrinojen seviyesi de yükselmektedir<sup>(3,9)</sup>. Bunların yanısıra endotelial adhezyon proteinlerin indüksiyonu, protein C, protein S ile antitrombin III sisteminin inflamasyon sırasında inhibe olmasının da etkili olabileceği söylenmektedir<sup>(3,6,7,8,9,11)</sup>. Bir akut faz reaktanı olan C4b, protein C, protein S'yi inaktive etmektedir<sup>(7,8,11)</sup>. Ayrıca antikardiyolipin antikollarının da inflamasyon sırasında arttığını gösteren çalışmalar da yapılmıştır<sup>(8,9,11)</sup>. Sonuçta inflamasyon sırasında hem kanın koagülasyon sistemi hem de vasküler endotelium değişikliğe uğramakta, antikoagülasyonun inhibe olmasına karşılık prokoagülan durum tetiklenmektedir.

Patogenezin anlaşılması bir yana, tüm bu akut faz cevabının iyi anlaşılması gelecekte belki de iskemik inme tedavisine katkıda bulunacak inflamasyonu engelleyen antilökosit ajanların oluşmasına ışık tutacaktır.

Biz bu çalışmada çıkan sonuçlarımıza dayanarak özellikle iskemik inmeden önceki bir hafta içinde geçirilen enfeksiyonun inme için risk faktörü olduğu kanısındayız. Dolayısıyla öncelikle, inme için diğer risk faktörlerini taşıyanlarda enfeksiyondan korunma veya enfeksiyonu antibiyotik ile tedavi etme, inme gelişimini önlemeye yardımcı olacaktır.

## KAYNAKLAR

1. Woodhouse M, Kay Tee Khaw, Plummer M, Foley Amanda, Meade T W. Seasonal variations of plasma fibrinogen and factor VII activity in the elderly: winter infections and death from cardiovascular disease. The Lancet 1994, 343: 435-439.
2. Syrjänen J, Valtonen V.V, Iivanainen M, Kaste M, Huttunen J K. Preceding infection as an important risk factor for ischaemic brain infarction in young and middle aged patients. British Medical Journal 1988, 296: 1156-1160.
3. Grau A. J, Bugge F, Heindl S, Steichen Wiehn C, Banerjee T, Maiwald M, Rohlf M, Suhr H, Fiehn W, Becher H, Hacke W. Recent infection as a risk factor for cerebrovascular ischemia. Stroke 1995, 26: 373-379.
4. Grau A. J, Bugge F, Steichen-Wiehn C, Heindl S, Banerjee T, Seitz R, Winter R, Forsting M, Werle E, Bode C, Nawroth P P, Becher H, Hacke W. Clinical and biochemical analysis in infection-associated stroke. Stroke 1995,26:1520-1526
5. Bova I.Y, Bornstein N. M, Korczyn A.D. Acute infection is a risk factor for ischemic stroke. Stroke 1996,27:2204-2206.
6. Bornstein N. M, Bova I.Y, Korczyn A.D. Infections as triggering factors for ischemic stroke. Neurology 1997, 49(suppl 4):45-46.
7. Grau A. J. Infection, inflammation, and cerebrovascular ischemia. Neurology 1997, 49(suppl 4 ):47-51.
8. Grau A. J, Bugge F, Becher H, Zimmerman E, Spiel M, Fent T, Maiwald M, Werle E, Zorn M, Hengel H, Hacke W. Recent bacterial and viral infection is a risk factor for cerebrovascular ischemia. Neurology 1998,50:196-203.
9. Ameriso S.F, Wong V.L.Y, Quismorio F.P, Fischer M. Immunohematologic characteristics of infection – associated cerebral infarction. Stroke 1991,22:1004-1009.
10. Beamer N.B, Coull B.M, Clark W.M, Hazel S, Silberger J R. Interleukin-6 and Interleukin-1 receptor antagonist in acute stroke. Ann Neurol 1995,37:800-804.
11. Macko R.F, Ameriso S.F, Gruber A, Griffin J H, Fernandez J A, Barndt R, Quismorio F.P, Weiner J M, Fisher M . Impairments of the protein C system and fibrinolysis in infection – associated stroke. Stroke 1996,27:2005-2011.
12. Mattila K. J, Valtonen V. V, Nieminen M.S, Asikainen S. Role of infection as a risk factor for atherosclerosis, myocardial infarction, and stroke. Clinical Infectious Diseases 1998,26:719-734.
13. Macko R.F, Ameriso S.F, Barndt R, Clough W, Weiner J M, Fisher M. Precipitants of brain infarction, roles of preceding infection/inflammation and recent psychological stress. Stroke 1996,27:1999-2004.
14. May EF, Jabbari B. Stroke in neuroborreliosis. Stroke1990,21:1232-1235.
15. Berggren S.H, Gröndahl A, Karlsson M, Arbin M V, Carlsson A, Stiernstedt G. Screening for neuroborreliosis in patients with stroke. Stroke 1993,24:1393-1396.
16. Alarcon F, Vanormelingen K, Moncayo J, Vinan I. Cerebral cysticercosis as a risk factor for stroke in young and middle-aged people. Stroke 1992,23:1563-1565.
17. Wimmer M.L.J, Sandmann-Strupp R, Saikku P, Haberl R L. Association of Chlamydial infection with cerebrovascular disease. Stroke 1996,27:2207-2210.
18. Cook P.J, Honeybourne D, Lip G.Y.H, Beevers G, Wise R, Davies P. Chlamydia pneumoniae antibody titers are significantly associated with acute stroke and transient cerebral ischemia. Stroke 1998,29:404-410.
19. Yamashita K, Ouchi K, Shiari M, Gondo T, Nakazawa T, Ito H. Distribution of chlamydia pneumoniae infection in the atherosclerotic carotid artery. Stroke 1998,29:773-778.
20. Kelley R.E, Bell L, Kelley S.E, Lee S-C. Syphilis detection in cerebrovascular disease. Stroke 1989,20:230-234.
21. Musher D.M. Syphilis, neurosyphilis, penicillin, and AIDS. The Journal of Infectious Diseases 1991,163:1201-1206 .
22. Pinto AN AIDS and cerebrovascular disease. Stroke 1996,27:538-543.
23. Markus H S, Mendall M A. Helicobacter pylori infection: a risk factor for ischaemic cerebrovascular disease and carotid atheroma. Neurol Neurosurg Psychiatry 1998,64:104-107.