

ARAŞTIRMA YAZILARI**ORIGINAL UNVESTIGATIONS****AKUT HEMORAJİK STROKTA KOMPLEMAN SİSTEM****Gürdal ORHAN, Şerefnur ÖZTÜRK, Şenay ÖZBAKIR****Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği, Ankara****ÖZET**

Giriş: Serebrovasküler olaylarda kompleman sisteminin rolü son yıllarda artan ilgiyle tartışılmaya başlanmıştır. Hemorajik strokta kompleman sistemi ve enflamasyonla etkileşmekte ve değişim göstermektedir. Bu çalışmada hemorajik strokta kompleman komponentlerinden C₃ ve C₄ 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 BT parametreleri ile ilişkisini araştırdık.

Gereç ve Yöntem: 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. 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 için de strok dışında benzer kriterler arandı.

Hastaların ilk 5 ve 10. günlerinde serum C₃, C₄, IgA, G, M ve fibrinojen değerleri ölçüldü. Ölçülen parametrelerin klinik ve BT bulguları ile ilişkisi değerlendirildi.

Bulgular: 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 C₃ düzeyleri hasta grubunda (1.341±0.544) kontrol grubundan (1.169±0.171) belirgin olarak yüksek bulundu (p=0.043). C₄ 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 C₃ ve C₄ 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). BT'de lezyon boyutu ≥ 30 cm³ olanlarda C₃ düzeyi ile lezyon boyutu arasında pozitif korelasyon saptandı (p=0.041). Ex olan hastalarda 10. günde ölçülen C₃ düzeyi eksitus olmayanlardan istatistiksel olarak yüksek bulundu (p=0.045).

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

Anahtar Sözcükler: Hemorajik strok, kompleman, C₃, C₄.

COMPLEMENT SYSTEM IN ACUTE HEMORRHAGIC STROKE

Purpose: The role of the complement system in cerebrovascular events has recently been discussed with ever-increasing demand.

Material and method: In hemorrhagic stroke, the complement system interacts with the coagulation system and inflammation and it shows changes. In this study we studied whether the complements components, namely C₃, C₄ serum levels, serum Ig levels (A, 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 our clinic between April and November 1999. Patients were selected into the study with the conditions of being in the initial three days of acute hemorrhagic stroke, not having any collagen tissue diseases, any previous surgical operations, angiography, myocardial infarction, angina pectoris and history of trauma 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.

Results: In the first 5th and 10th days serum C₃, C₄, IgA, IgG, IgM 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 C₃ levels of the patients measured in the first 5th 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). C₄ levels were found higher than the control group (0.387±0.223, 0.223±0.118 respectively) (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 10th day (p= 0.000). In those with lesion volumes > 30 cm³ on the CT, C₃ levels have no statistical importance but they were found high (p= 0.073). A positive correlation was established between C₃ levels and the lesion volume (p=0.041). C₃ levels measured on the 10th day in the patients who died, were found higher than those of alive (p= 0.045).

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

Key Words: Hemorrhagic stroke, complement, C₃, C₄.

GİRİŞ

Serebrovasküler olaylarda kompleman sistemin rolü son yıllarda artan ilgiyle tartışılmaya başlanmıştır. Kompleman sistem plazma proteinleri, sellüler reseptörler ve hücre yüzeyi regülatör proteinlerinden oluşan kompleks bir sistemdir. Hemorajik strokta kompleman sistemi, koagülasyon sistemi ve enflamasyon ile etkileşmekte, değişim göstermektedir. Bu çalışmada hemorajik strokta kompleman komponentlerinden C3 ve C4 serum düzeylerinin kontrol grubundan farklılık gösterip göstermediğini, klinik parametreler ile ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği'ne 4.1999-11.1999 tarihleri arasında akut hemorajik strok tanısı ile kabul edilen 87 hasta (40 erkek, 47 kadın) çalışmaya dahil edildi. Hastaların strokun ilk 3 gününde olmaları, BT'de intraserebral hemoraji düşündürülen 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. Bu çalışma için bütün hastaların tıbbi öykü, nörolojik muayene sonuçları, hematolojik ve biyokimyasal rutin tetkikler (hemogram, fibrinojen, sedimentasyon, AKŞ, üre, kreatinin, ürik asit, total lipid, total kolesterol, trigliserid, SGOT, SGPT, LDH, ALP), EKG, akciğer grafisi ve BT ve/veya kranial MRI içeren standart protokol uygulandı.

Kompleman sistemi etkilenebileceğinden hastalarda çalışma dışı bırakılma kriterleri ;

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 arandı.

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 sonradan oluşmuş patolojileri ekarte etmek amacıyla 10.günde de rutin biyokimya ve hemogram tetkikleri tekrarlandı. Kompleman komponentleri nefelometri sistemi ile çalışıldı. Hastaların ilk günde BT'leri elde edildi. Lezyon lokalizasyonu frontal, temporal, pariyetal, oksipital, bazal ganglia, beyin sapı ve serebellum olarak belirlendi. BT'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), ekstremitelere 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.

Lezyon hacmi ile immünolojik parametrelerin ilişkisini araştırmak amacıyla BT'de ölçülen lezyon büyüklüğü $<30 \text{ cm}^3$ ve $\geq 30 \text{ cm}^3$ olmak üzere hastalar iki gruba ayrılarak bu parametrelerin farklılığı incelendi.

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

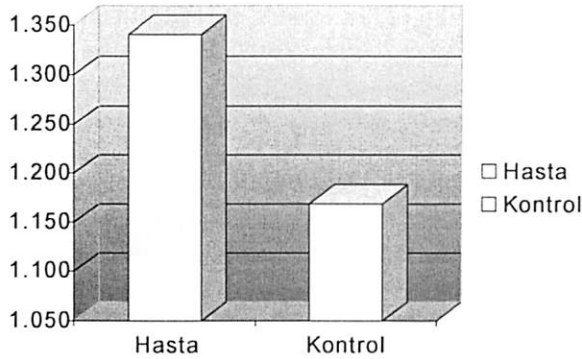
BULGULAR

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 hastalardan 35'inde (%56) intraserebral hematoma ventriküle açılmıştı. Hematomların lokalizasyon dağılımı %73 bazal ganglia, %14 pariyetal, %6 serebellum, %5 beyin sapı, %2 frontal bölge şeklindeydi.

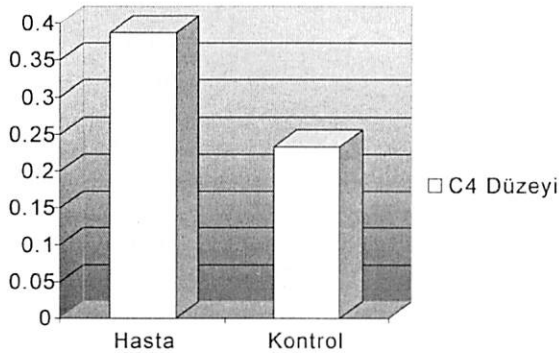
Strokun ilk 5 gününde ölçülen serum C3 düzeyleri hasta grubunda ($\text{ort.}1.341 \pm 0.544$), kontrol grubundan belirgin olarak

(ort. 1.169 ± 0.171) yüksek bulundu ($p = 0.043$) (Şekil 1).



Şekil 1

Strokin ilk 5 gününde hastalarda ölçülen serum C4 düzeyleri (ort. 0.387 ± 0.223) kontrol grubundan (ort. 0.233 ± 0.118) belirgin olarak yüksek bulundu ($p = 0.000$) (Şekil 2).



Şekil 2

İmmünolojik parametrelerden IgA düzeyleri strokin 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 ($p=0.000$).

BT'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; BT'de ölçülen lezyon hacmi 30 cm^3 'ten küçük olanlarla

$\geq 30 \text{ cm}^3$ olanlar arasında yaş farklılığı bulunmadı. Çalışılan kompleman komponentlerinden serum C3 düzeyi lezyonu $\geq 30 \text{ cm}^3$ olan grupta (1.436 ± 0.396) kontrol grubundan (1.223 ± 0.619) yüksek olmakla birlikte bu farklılık istatistiksel anlamlılığa ulaşamadı ($p = 0.073$). Çalışılan immünolojik parametrelerden C4, IgA, IgG, IgM düzeyleri gruplar arasında farklılık göstermedi. Fibrinojen düzeyleri strokun ilk 5 gününde lezyonu $\geq 30 \text{ cm}^3$ olan grupta (3.448 ± 0.977), $< 30 \text{ cm}^3$ olan gruptan belirgin olarak yüksek bulundu ($p=0.001$).

Hasta grubunda ilk 5 gün ve 10. günde ölçülen kompleman komponentleri ve diğer immünolojik parametrelerin zamana bağlı değişimi incelendiğinde serum C3 düzeylerinin 10. günde belirgin olarak azaldığı ($p=0.000$) izlendi. Benzer şekilde serum C4 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 gösterdi ($p=0.000$). 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 ($p=0.003$).

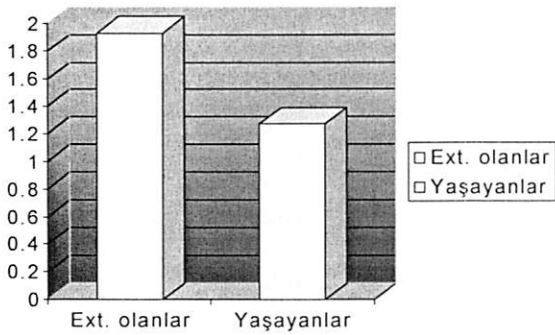
Hasta grubunda ölçülen lökosit sayısı (11.775 ± 4.009) 10. Günde (12.818 ± 4.573) belirgin olarak düşük bulundu ($p = 0.000$).

Zaman içinde oluşan fibrinojen düzeyindeki değişime baktığımızda ilk 5 günde ölçülen fibrinojen düzeyinin 10. günde (3.144 ± 1.258) yükselme gösterdiğini bulduk ($p=0.000$).

Lezyon boyutu, fonksiyonel düzelme ve immünolojik parametrelerle korelasyon araştırıldığında lezyon boyutu ile fonksiyonel kayıp arasında pozitif korelasyon bulunurken ($p=0.000$); ilk 5 günde ölçülen fibrinojen düzeyi ile de pozitif korelasyon saptandı ($p=0.035$). İlk 5 günde ölçülen C3 düzeyleri de lezyon boyutu ile belirgin pozitif korelasyon gösterdi ($p=0.041$). İlk 5 günde ölçülen C3 düzeyleri, ayrıca C4 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 C3 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 C4 düzeyi ile anlamlı korelasyon göstermedi ($p=0.158$). 10. günde ölçülen fibrinojen düzeyleri ile fonksiyonel durum

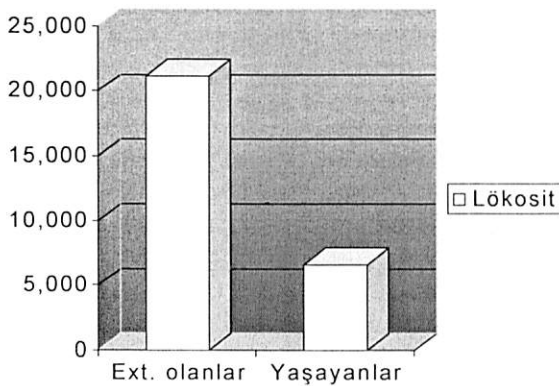
arasında pozitif anlamlı korelasyon bulundu ($p=0.004$). Benzer korelasyon 10. günde ölçülen serum IgA düzeyleri için de tespit edildi.

Hastaları prognoza göre ilk 15 gün içinde eksitus olan ve olmayanlar olarak iki gruba ayırdığımızda lezyon boyutunun eksitus olan grupta (115.761 ± 99.812), eksitus olmayan gruptan (36.954 ± 34.686) belirgin olarak yüksek olduğunu tespit ettik ($p = 0.000$). Eksitus 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), eksitus olmayan gruptan eksitus (1.270 ± 0.548) belirgin olarak yüksek bulundu ($p=0.045$) (Şekil 3). Eksitus olan hastalarda ilk 5 günde ölçülen serum C_4 düzeyleri farklılık göstermedi ($p=0.318$). 10. günde de serum C_4 düzeyleri farklılık göstermedi ($p=0.792$).



Şekil 3

olan grupta ilk 5 günde ölçülen lökosit sayısı (21.155 ± 5.737), eksitus olmayan gruptan (6.611 ± 4.020) belirgin olarak yüksekti ($p=0.001$) (Şekil 4).



Şekil 4

CT'de tespit edilen hematoma ventriküle açılıp açılmamasına göre 2 gruba ayrılan hastalarda kompleman komponentleri ve immünolojik parametreler karşılaştırıldığında; hematoma 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 hematoma olanlarda (0.428 ± 0.298), açılmamış olanlardan (0.360 ± 0.360) hafif derecede yüksekti. Ancak bu farklılık da istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı ($p=0.162$).

TARTIŞMA

Kompleman sistemin serebrovasküler olaylardaki rolü daha ağırlıklı olarak iskemik serebrovasküler olaylarda çalışılmış, gerek serebral, gerekse ekstraserebral iskemik olaylarda risk faktörü olarak olduğu kadar akut patogeneizde de önemli olduğu vurgulanmıştır (1,2). Aterosklerozlu hastalarda seçilmiş kontrol grubuyla karşılaştırıldığında yüksek düzeyde serum kompleman düzeyleri bildirilmiştir (2). Aterosklerotik kişilerde serum kompleman konsantrasyonlarının yüksek olmasının, kompleman aktivasyonunun bir göstergesi olabileceği ileri sürülmüştür. Pekçok inflamatuvar durumda C_3 ve C_4 , makrofajlar tarafından sentezin artması nedeniyle yüksek bulunmuştur (3,4). Subaraknoid hemorajili hastalarda kan ve BOS 'da C_3a (aktive C_3) ve C_4a (aktive C_4) seviyelerinin başlangıçta belirgin olarak yüksek olduğu fakat hızla azaldığı bildirilmiştir (5). C_3a , C_4a ve C_5a gibi anaflatoksinlerin patolojik durumlardaki temel özellikleri akut inflamatuvar cevaba katılmalarında yatar. Bunlar akut enflamasyonda mediatör olarak önemli rol oynarlar.

Kompleman sistemin aktivasyonu vazoaktif, lökosit birikimine yol açan, proinflamatuvar yan ürünlerin üretimi ve immunoregülatör aktivitelerle sonuçlanmaktadır.

Kompleman aktivasyonu sırasında oluşan C_5a 'ya ek olarak C_5a des Arg. ve C_5b-9 , lökatrien B_4 oluşturan lökosit araşidonik asit metabolizmasını aktive ederek lökositlerin endotel hücrelerine bağlanmasına öncülük ederler (6). Sonuçta IL-1 salınımı artar (7). Kompleman sistem aktivasyonunun son ürünü C_5b-9 'un membran insersiyonu hücresel etki için fonksiyonel bir önem

taşıır. Hücre membranları üzerinde sublitik C5 b-9 birikimi kalsiyum girişini stimüle ederek protein kinaz C sistemi ve araşidonik metabolizmayı aktive eder (8).

Kompleman aktivasyonundan sonra C₃ ve C₄ kompleman komponentlerinden salınan anaflatoksinler çok aktif peptitlerdir (9). Anaflaksi mediatörleri salarak düz kas kontraksiyonu oluştururlar. Kompleman sistem aktivasyonunun subaraknoid kanamayı takiben oluşan klinik değişikliklerin yorumlanmasında kullanılabilirliği için çalışmalar yapılmış ve özellikle bu sistemin aktivasyonunun vazokonstrüksiyon özelliği üzerinde durulmuştur.

Anevrizmal subaraknoid hemorajileri izleyen gecikmiş serebral vazospazmın patogenezi çeşitli çalışmalarla araştırılmıştır. Subaraknoid hemorajilerden sonra oluşan vazospazmla koagülasyon, fibrinolitik, kinin ve kompleman sistemlerinin aktivasyonu arasındaki ilişki araştırılmış ve temelde vazospazm SAK'dan sonra subaraknoid alandaki inflamatuvar cevaba bağlanmıştır (10.11). Bu hastalarda aktive kompleman komponentleri sisternal, lomber ve ventriküler BOS'da yükselmiş olarak bulunmuştur (11).

Eksperimental intrakranial hemoraji sonrası beyin ödemi formasyonunun eritrosit lizisi ve hemoglobin serbest kalımı sonrası olabileceği ileri sürülmüştür. Eritrosit lizisinin potansiyel bir mediatörü ise kompleman sistemdir (12). Intrakranial hemorajinin beyinde kompleman aktivasyonuna neden olduğu gösterilmiştir (13).

Hemorajik stroklu hastalarımızda strokun akut fazında serumda ölçtüğümüz kompleman komponentlerinden C₃ ve C₄ düzeyinin belirgin olarak yüksek olduğunu bulduk. Akut dönemde C₃ ve C₄ düzeyindeki yükseklik lökosit sayısındaki yükseklikle birlikte bulundu. Strokun 10. gününde ise C₃ ve C₄ seviyelerinde ilk 5. güne göre belirgin azalma izlendi. C₃ düzeyleri, inflamatuvar yanıtla bağlantılı olarak hematoma boyutu ile pozitif korelasyon gösterdi. Fibrinojen düzeyleri de bu hastalarda yüksek bulundu. Bu bulguların hemorajik strokta akut dönem enflamasyonu gösteren çalışmalarla uyumlu olduğu gözlemlendi. Anevrizmal SAK'lı hastaların BOS'larındaki yüksek C_{3a} ve C_{4a} konsantrasyonlarının plazmadakinden daha yüksek olduğu bulunmuştur. BOS'ında tespit edilen C_{3a} ve C_{4a}'nın subaraknoid alanda oluşmuş olabileceği ve

bu anaflatoksinlerin kanama noktasında daha yüksek olabileceği ileri sürülmüştür. Subaraknoid kanamadan sonra özellikle klasik kompleman yolunun aktive olduğu ileri sürülmüştür (12). SAK'dan sonra subaraknoid alanda C_{3a} ve C_{4a} oluşumunun koagülasyon sisteminin aktivasyonu nedeniyle olduğu da düşünölmektedir (12). Kompleman proteinleri ile koagülasyon ve fibrinolitik sistem arasındaki etkileşimler araştırılmaktadır. Kompleman sistemi ile Hageman faktör arasındaki etkileşim çalışılmış, Hageman faktörün aktivasyonunun koagülasyon kaskadını işlettiği, aktive Hageman faktör fragmanının klasik kompleman yolunu aktive ettiği bildirilmiştir (14). Subaraknoid hemorajilerin yanısıra ventriküle açılmış hematoma olan hastalarda da kompleman aktivasyonu ve anaflatoksinlerin durumu araştırılmış, ancak bu konuda yeterli açıklayıcı mekanizma ve veri elde edilememiştir. Ventriküle açılmamış hematoma olan hastalarda başlangıç döneminde dolaşımda immun kompleksler bulunmuş ve ilk üç günde plazma C_{3d} seviyeleri parankimal hematoma ve subaraknoid kanamalı hastalarda sağlıklı donörlerden farklı bulunmamış 7., 10., 14. günlerde ise Cd₄ düzeyleri anevrizmalı hastalarda kontrollerden yüksek fakat hematoma hastalardan farksız bulunmuş (15). Çalışmamızda 35 hastanın hematomaunun ventriküle açılmış olduğu tespit edildi. Ventriküle açılmış hematoma hastalarda strokun ilk beş gününde ölçölen serum C₃ ve C₄ düzeyleri ventriküle açılmamış gruptan hafif olarak yüksek bulundu ancak bu fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı. İntraserebral hematomaın ventriküle açılıp açılmamasının kompleman komponent düzeylerinde belirgin bir farklılık oluşturmadığını tespit ettik. Kompleman komponentlerine ek olarak immunolojik parametrelerden IgA serum düzeyleri hasta grubunda ilk günlerde yüksek olarak bulundu. Kompleman aktivasyonunun inflamasyonla birlikteliğini gözönüne alarak IgA yüksekliğinin akut faz reaksiyonu ile ilişkili olabileceğini düşöndük. Ayrıca bazı immunglobulin gruplarının komplemanı aktive ettiği de bildirilmiş ve hasta gruplarında erken dönemde IgG ve IgM düzeylerinde yükseklik bildirilmiştir (16).

Kompleman deplesyonunun intraserebral hemorajide beyin ödeminin azalttığı gösterilmiştir, bu da kompleman aktivasyonunun intraserebral

hemorajinin oluşturduğu beyin ödeminde önemli rol oynadığını göstermiştir. Kompleman depleksiyonunun kobra venom faktör tarafından oluşturulması SAK sonrası serebral vazospazmı azaltmakta, somatosensoryel uyarılmış potansiyel bozukluklarını ve nörolojik fonksiyon kaybını azaltmaktadır (17,18). Kompleman aktivasyonunun önlenmesinin intraserebral hemoraji tedavisinde etkili olabileceği düşünülmüştür (19). Kompleman kaskadının blokajının intrakranial hemoraji tedavisi için önemli bir basamak olduğu ileri sürülmüştür (13). Anaflatoksinler, hızlı bir vazokonstriksiyon ve mikrosirkülasyon sisteminde vasküler permeabilitede artış oluşturarak mast hücrelerinin lokalize degranülasyonuna ve vasküler endotel gibi bariyerlerden lökositlerin kemotaksisinin artışına neden olurlar (20). Hastalarımızda da akut dönemde lökosit sayısı kontrol grubundan belirgin olarak yüksek bulundu. Kompleman komponentleri ve diğer immunolojik parametrelerin zamana bağlı değişimini incelediğimizde C₃, C₄, IgA ve IgG düzeylerinin lökosit miktarıyla birlikte 10. Günde azaldığını tespit ettik. Strokun ilk günlerinde oluşan inflamatuvar cevap ve koagülasyon aktivasyonu ile bu durumun ilişkili olabileceğini düşündürecek şekilde heriki sistemde de aktivasyonu gösteren çalışmalar mevcuttur (21). Immunolojik parametrelerle lezyon boyutu arasındaki korelasyonu araştırdığımızda özellikle C₃ düzeylerinin ilk günlerde lezyon boyutu ile pozitif korelasyon gösterdiğini tespit ettik. Immunolojik cevabın yaygınlığını gösterir şekilde C₃ düzeyleri ile C₄, IgA, IgG ve IgM düzeyleriyle pozitif korelasyon gösteriyordu.

Hemorajik serebrovasküler olaylarda kompleman aktivasyonunun prognozla bağlantısı iskemik olaylarda olduğu gibi 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 (15). Hasta grubumuzda ilk 5 günde kompleman komponentlerinde ölen ve yaşayan hastalar arasında farklılık bulunmazken, 10. Günde ölen hastalarda serum C₃ düzeylerinin belirgin olarak yüksek bulunması bu hastaların prognozlarının kötüleşmesinde vazospazmın rol oynayabileceğini düşündürmüş ancak hastaların

durumlarının ileri tetkike izin vermemiş olması nedeniyle bu durum net olarak ortaya konamamıştır (22).

Sonuç olarak hemorajik strokta subaraknoid hemorajilerde gözlenen duruma benzer şekilde kompleman aktivasyonunun inflamasyon, koagülasyon ve mikrosirkülasyon değişikliklerine neden olabileceği, bu durumun hemorajik strok tedavisinde önemli olabileceği düşünüldü.

KAYNAKLAR

1. Geertinger P, Sorensen H. Complement and atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 1973; 18: 65-71.
2. Muscari A, Bozzoli C, Gerretana C et al. Association of serum IgA and C4 with severe atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1988; 74: 179-86.
3. Cooper NR, Fogel BJ. Complement in normal and disease processes. *J Pediatr*. 1967; 70: 982.
4. Schur PT, Austen KF. Complement in human disease. *Ann Rev Med*. 1968; 19: 1
5. Kasuya H, Shimizu T. Activated complement components C3a and C4a in cerebrospinal fluid and plasma following subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 1989; 71: 741-746.
6. Milyorisi G, Folkeg E, Pawlowski N, Cramer EB. In vitro studies of human monocyte migration across endothelium in response to leukotriene B4 and F-Met-Leu-Phe. *Am J Pathol*. 1987; 127:157.
7. Bevilacqua MP, Pober JS, Wheeler 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: 2003-2006
8. Imagawa DK, Osifchin NE, Ramm LE. Release of arachidonic acid and formation of oxygenated derivatives after complement attack on macrophages: a role of channel formation. *J Immunol*. 1986; 136: 4637.
9. Bobak DA, Frank MM, Tenner AJ. Characterization of C19 receptor expression on human phagocytic cells: effects of PDBu and FMLP. *J Immunol*. 1986; 136: 4604.
10. Itoshi T, Shimizu T, Kito K, et al. Immunological study of late cerebral vasospasm in subarachnoid hemorrhage. Detection of immunoglobulins, C3 and fibrinogen in cerebral arterial walls by immunofluorescence method. *Neurol. Med. Chir*. 1984; 24: 647-654.
11. Chyatte D, Rusch N, Sundt TM. Prevention of chronic experimental cerebral vasospasm with ibuprofen and high-dose methylprednisolone. *J Neurosurg*. 1983; 59: 925-932.
12. Xi G, Keep RF, Hoff JT. Erythrocytes and delayed brain edema formation following intracerebral hemorrhage in rats. *J Neurosurg* 1998; 991-996
13. Ghebrehivet B, Randazzo BP, Dunn JT. Mechanisms of activation of the classical pathway of complement by Hageman factor fragment. *J Clin Invest* 1983; 71: 1450-1456
14. Ostergaard JR, Kristensen BO, Sweshag SE et al. Immune complexes and complement activation following rupture of intracranial saccular aneurysms. *J Neurosurg* 1987; 66: 891-897
15. Becker KJ. Inflammation and acute stroke. *Curr Opin Neurol* 1988; 11: 45-49
16. Hua Y, Keep RF, Hoff JT. Complement activation in the brain after experimental intracerebral hemorrhage. *J Neurosurg* 2000; 92: 1016- 1022
17. German JW, Gross CE, Giclas P et al. Systemic complement depletion inhibits experimental cerebral vasospasm.

Neurosurgery 1996;39; 141-146

18. Vasthare US, Barone FC, Sarau HM, et al. Complement depletion improves neurological function in cerebral ischemia. Brain Res Bull 1998; 45:413-419

19. Xi G, Hua Y, Keep FR, Younger JG, Hoff JT. Systemic complement depletion diminishes perihematomal brain edema in rats. Stroke 2001; 32: 162-167(Lit) Xi G,

20. Hugli TE, Müller- Eberhard HJ. Anafatoxins: C3a and C5a. Adv. Immunol. 1978;26:1-53.

21. Hathaway WE, Goodnight SH. Disorders of hemostasis and thrombosis and thrombolysis, Mc Graw- Hill Inc. New York, 1993.

22. Hoshi T, Shimuzu T, Kito K, et al. Immunological study . of late cerebral vasospasm in subarachnoid hemorrhage. Detection of immunoglobulin, C3, and fibrinogen in cerebral arterial walls by immunofluorescence method. Neurol Med Chir 1984; 24: 647-654