

AKUT ORTA SEREBRAL ARTER ALANI İNFARKTLARINDA SERUM SELEKTİN DÜZEYLERİ: Kısa dönem prognozu ve infarkt topografisi ile ilişkisi

M. Akif TOPÇUOĞLU, Yücel VRSEVSA, Osman İ. ÖZCEBE, Okay SARIBAŞ

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji ve Hematoloji Anabilim Dalı, Ankara

ÖZET

Bu çalışmada 42 orta serebral arter (MCA) alanı infarktında, ilk 24 saatte sistemik E-selektin (sEsel) ve P-selektin (sPsel) düzeyleri, 13 kontrolle karşılaştırılarak bu faktörlerin iskemik inmedeki rolü incelenmiştir. MCA alanı infarktları Ueda sistemine göre izole lentikülostriat (bazal ganglia; 8), yaygın kortikal+subkortikal (lobar; 12), tüm (malign; 7) ve izole kortikal+subkortikal (lobuler; 15) olarak 4 gruba ayrılmıştır. Bu gruplar ve kontrol grubu arasında yaş, cinsiyet, hipertansiyon, DM, sigara içimi, koroner arter hastalığı, konjesif kalp yetmezliği, inme tipi (modifiye TOAST sistemine göre kardiyoembolik, büyük arter aterosklerotik, miks, bulunamamış olan ve diğer olarak sınıflanmıştır), ekokardiyografi, karotis doppler USG, EKG bulguları, kan örneği alınma zamanları açısından fark yoktur. NiHSS ile derecelendirilen inme klinik şiddeti ve hastanede ölüm oranı malign MCA grubunda daha yüksektir (p=0.0167). Gruplar arasında simultane kan şekeri, kolesterol düzeyi, hemoglobin, % nötrofil, % monosit, trombosit sayısı açısından fark yok iken lökosit sayısı bazal ganglia, lobar ve malign tip infarktlarda kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur (p=0.0002). sEsel düzeyi malign MCA infarktlarında (50.7±23.2 hg/ml) hem diğer tip infarktlardan (bazal ganglia: 21.6±6.7, lobar: 26.2±10.8, lobuler: 24.3±16.4) hem de kontrol grubundan (21.9±9.2) anlamlı olarak yüksektir (p=0.0005). sPsel düzeyleri ise infarkt gruplarında (bazal ganglia: 53.5±16.9, lobar: 63.5±31.8, malign: 83.8±46.5, lobuler: 66.1±42.4) kontrol grubundan (46.4±25.1) farklı değildir (p=0.2099). İnme klinik şiddeti (NiHSS) ile sEsel (r=0.51, p=0.0001) ve sPsel (r=0.36, p=0.0210) arasında anlamlı (+) korelasyon saptanmıştır. AF'lu hasta (n=11) subgrubunda sEsel diğer hastalardan farksız iken (38.1±20.9'e 25.4±15.5), sPsel düzeyi daha düşük olmaya eğilimlidir (59.1±33.2'ye 85.16±41.3, p=0.0575). Karotis ateroskleroza derecesi ile sPsel düzeyi arasında zayıf bir ilişki saptanmıştır (p=0.0685). Diğer klinik ve laboratuvar parametreleri selektin düzeylerine etkimemektedir. Hastanede ölen hastalarda (n=8) sEsel düzeyi (42.3±15.3) sağ kalanlardan (25.6±16.9) daha yüksektir (p=0.0140). Bu sonuçlar akut iskemik inmede endotel disfonksiyonunun infarktın büyüklüğü ile değiştiğini ve prognostik önemi olduğunu işaret etmektedir.

Anahtar Sözcükler: Akut serebral iskemik, orta serebral arter, E-selektin, P-selektin, prognoz, patogenez

PLASMA CONCENTRATIONS OF SOLUBLE E-SELECTIN AND P-SELECTIN IN ACUTE MIDDLE CEREBRAL ARTERY INFARCTION: A SPECIAL IMPACT TO THE SHORT-TERM PROGNOSIS AND INFARCT TOPOGRAPHY

To define the pathophysiological role of selectins in acute ischemic stroke pathogenesis, sE-selectin and sP-selectin concentrations during the first 24 hours following event were measured by ELISA in 42 patients with cerebral infarction located in the territory of middle cerebral artery (MCA) and 13 age-matched symptom-free controls. MCA infarcts were classified into four categories according to Ueda system as isolated lenticulostriate (basal ganglia: type I, n=8), extensive cortical-subcortical lobar: type II, n=12), large hemispheric (malign: type III, n=7), and localized cortical-subcortical (lobular: type IV, n=15). The groups with various type MCA territory infarction and the controls were not differ with age, gender, prevalence of hypertension, diabetes mellitus, smoking, coronary artery disease, congestive heart failure, stroke etiological subtype (according to modified TOAST classification system as cardioembolic, large artery atherothrombotic, mixed, undetermined and other), bilateral carotid doppler ultrasonography, electrocardiography, transthoracic echocardiography and blood sampling interval. Hospital case fatality ratio and stroke severity graded by NiHSS were higher in the malignant MCA group (p=0.0167). There is no difference among groups with simultaneous blood glucose and cholesterol concentrations, hemoglobin, the percents of neutrophil, monocyte and thrombocyte counts whereas the leukocyte counts were found to be higher in basal ganglia, lobar and malignant MCA infarctions than controls (p=0.0002). The mean sE-selectin levels were significantly higher in patients with large hemispheric type infarction (50.7±23.2 hg/ml) than other type infarcts (basal ganglia: 21.6±6.7, lobar: 26.2±10.8, lobular: 24.3±16.4) and the control group (21.9±9.2) (p=0.0005). There was no significant difference in sP-selectin concentrations among MCA infarction type and controls (Basal ganglia: 53.5±16.9, lobar: 63.5±31.8, malignant: 83.8±46.5, lobular: 66.1±42.4, and controls: 46.4±25.1, p=0.2099). Each selectin levels were well correlated stroke severity assessed by NiH stroke scale (r=0.51, p=0.0001 for sEsel and r=0.36, p=0.0210 for sPsel). The patients with atrial fibrillation (AF, n=11) tended to have lower sP-selectin concentrations (59.1±33.2 versus 85.16±41.3, p=0.0575). whereas their sE-selectin levels were found to be similar (38.1±20.9 versus 25.4±15.5) in comparison with the patients without AF. A weak correlation was determined between the sPsel levels and the degree of carotid artery disease (p=0.0685). The other clinical and laboratory parameters had no significant effects on selectin levels. In patients dead during hospitalization (n=8), sEsel concentrations were higher than patients survived (42.3±15.3 versus 25.6±16.9, p=0.0140). These results indicate that endothelial cells dysfunction shows a correlation with the size and clinical severity of cerebral infarction and may imply some prospective aspects on the prognosis.

Key Words: Acute ischemic stroke, middle cerebral artery, E-selectin, P-selectin, prognosis, pathogenesis

Yazışma Adresi: Dr. M. Akif Topçuoğlu Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara
Tel: 00.312. 305 18 06, Faks: 00.312. 309 34 51 e-mail: atopcuol@domi.net.tr

*Bu çalışma 34. Ulusal Nöroloji Kongresinde Sözel Bildiri olarak sunulmuştur.

Geliş Tarihi: 20.02.2000

GİRİŞ

Intravasküler karmaşık trafikte kendi halinde yüzen bir lökosit, bir şekilde inflamasyon var veya olacak haberini aldığı anda, hemen endotele yaklaşır, değer, post kapiller venüllerde endotel üzerinde belirli bir süre yuvarlanır ve sonunda durur, yassılaştır, birkaç tanesi aggrege olur, daha sonra transmigrasyon başlar ve dokuya geçiş ile kemotaktik gradientin belirlediği rotada inflamasyon veya iskemi alanına gider (1). Lökositlerin endotele sıkı adezyonu öncesi fazları ki bunlar ilk temas, yuvarlanma ve yumuşak bağlanmadır, hemen tamamen sadece adezyon moleküllerinin selektin ailesi tarafından başarılıdır (2-4). Selektin ailesini 3 molekül oluşturur. Bunlar sadece endotelde eksprese olan E-selektin, sadece çeşitli lökosit tiplerinde eksprese olan L-selektin ve trombositler ile endotelde eksprese olan ve aynı zamanda trombositlerin alfa granüllerinde ve endotelin Weibel-Palade cisimciklerinde depolanmış olarak bulunan P- selektin'dir (2,4,5).

E-selektin (eski adıyla CD62-E) ve P-selektin (eski adıyla CD62-P) serebral infarkt fizyopatolojisinde önemli olaylara aracılık ederler. Özellikle P-selektin hiperakut dönemde, depolarda hızla salınarak adezif etkileşime aracılık eder. Genellikle ilk yarım saatte, düzeyi pik yapıp kısa sürede önceki seviyesine iner (6,7). Daha sonra 2-4. Saatlerden başlayarak ve sıklıkla 8. saate doğru pik oluşturacak şekilde de novo sentezlenen E-selektin devreye girer. Bu artış da sıklıkla ilk 24 saatte büyük ölçüde sonlanır (7). Lökositlerin infarkt sahasına hemen geldiği, gerek intravasküler alanda şişme ve agregasyon ile mikrovasküler obstrüksiyonla sonuçlanabilen no-reflow katkısı yaptıkları, dokuya geçtiklerinde ise proteazlar, reaktif oksijen molekülleri, çeşitli proinflamatuvar sitokinlerin sentez ve salınımı ile iskemik doku hasarında önemli rol oynadıkları bilinmektedir. Ayrıca fosfolipaz aktivasyonu ile salınan araşidonik asit metabolitleri de trombosit agregasyonu ve vasküler permeabilite değişikliklerine yol açmaktadırlar (8). P-selektin son zamanlarda trombin sentezini ve daha önemlisi doku faktörü sentezini stimule ettiği ve bu suretle lokal koagülolitik dengeyi koagülasyon tarafına kaydıracağı belirlenmiştir (9).

Glikoprotein yapısında dokusal membran proteinleri olan selektinlerin sitoplazmik kuyruk ve transmembranal kısımlarını içermeyen, amino terminalindeki lektin benzeri, epidermal büyüme faktörü benzeri ve kompleman regülatuar proteinlerinin 60 aa'lık konsensus tekrarlarını içeren, ki bunlar selektin tiplerine göre farklı sayılardadır, ve selektin fonksiyonlarını büyük oranda görülebilen kısımlar halinde plazmaya salınırlar (10,11). Dokuda gösterilmelerinin dışında

1992 yılından beri ELISA metodu ile bu plazmadaki çözünmüş veya solubl düzeylerinin gösterilmesi ile selektinlerin çeşitli hastalıkların fizyopatolojisinde oynadıkları rol insanlarda da incelenmeye başlanmıştır (10). Hem bir risk faktörü olarak hem de akut dönemde yol açtıkları olaylar ateroskleroz zemininde gelişen hastalıklarda ön açıcı olmuştur. Bu arada selektin sistemi, tedavi denemelerinin de önemli bir hedefi haline gelmiştir (12,13). Bu noktalardan hareketle, biz bu çalışmada akut iskemik inmede ilk 24 saatte solubl P ve E selektin düzeylerinde değişme olup olmadığını, oluyorsa bu değişmeyi belirleyen faktörleri ve değişimin belirlediği faktörleri tespit etmeye çalıştık.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmaya Eylül-1997 ile Mayıs -1998 arasındaki dönemde Hacettepe Üniversitesi Hastanesi Nöroloji Servisi'nde yatırılarak incelenen ve orta serebral arter alanında non-laküner ve non-rekürren infarktı olan 42 hasta alınmıştır. Tablo-1'de görülen dahil edilme kriterlerini tam karşılayan 93 hastadan plazma parametreleri ölçülmeden önce gruplardaki homojeniteyi sağlamak amacıyla bu sayıda hasta çalışma kapsamına dahil edilmiştir. Kontrol grubu yaş, cinsiyet ve ateroskleroz risk faktörleri açısından bu hastalara benzeyen 13 hastadan oluşturulmuştur.

Hastalarda selektin düzeyleri, simültane hemoglobin, beyaz küre sayısı, nötrofil ve monosit yüzdeleri, trombosit sayıları, glukoz ve kolesterol ölçülmüştür. Yaş, cinsiyet, Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü İnme Skoru (NIHSS) ile kantitize edilen nörolojik defisitinin ağırlığı, detaylı öykü, muayene ve ekokardiyografi ile bilateral karotid doppler USG ile tüm hastalarda inme risk faktörleri detaylı olarak belirlenmiş ve sınıflandırılmıştır. Hastalar etiyolojik olarak modifiye TOAST sistemi ile kardiyembolik, aterotrombotik, büyük damar hastalığı, mikst ve bilinmeyen şeklinde 4 gruba ayrılmıştır (bkz.ref.14).

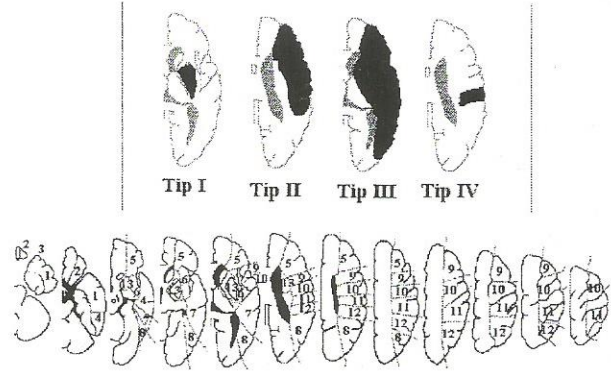
Çalışmaya sadece ilk 24 saat içinde ve sabah kan örneği alınabilen ve bu bağlamda inme oluş zamanı kesin olarak belirlenebilmiş hastalar alınmıştır. Selektin düzeylerinin etkileyebilecek herhangi başka durumlar tablo-1'de görülen kriterlere sıkı sıkıya uyularak ekarte edilmiştir. Görüldüğü gibi selektin düzeylerini yükseltebilecek hastalıklar yanında kontrast madde, aspirin, dexametazon, mannitol gibi ilaçları kullanmış olanlar, baş ağrısı dahil herhangi bir tip ağrısı olanlar, nöbet geçirenler, kan alımı esnasında hipoksi, hipertansiyon ve ateş gibi herhangi bir enfeksiyon bulgusu olan hastalar çalışma kapsamı dışında tutulmuştur.

Orta serebral arter alanındaki infarktlar Ueda sistemine göre dörde ayrılmıştır (şekil-1). Buna göre infarkt sadece lentikülostriat alana sınırlı ise "bazal ganglia tipi" veya "tip 1", MCA büyük dallarının tıkanmasına bağlı olarak bazal alanı içermeyecek şekilde ve tüm süperfisyal sahanın da 2/3'ünden küçük ve 1/3'ünden büyük olacak şekilde yerleşmiş olan infarktlar "lober tip" veya "tip 2" olarak sınıflanmıştır. Şekil-1'in alt kısmında gösterildiği gibi bu gruptaki hastalar MCA kortikal branşlarından en çok 6 tanesinin alanını içerebilmektedir. "Tip-3" veya "malign MCA" tipi ise bu alanlardan lentikülostriat alanı dahil olmak üzere ve kortikal dallarında en az 8 tanesini içeren büyük infarktlar olarak sınıflandırılmıştır. Bu infarktlar MCA alanının 2/3'ünden daha fazlasını kaplamaktadır. Lentikülostriatlar hariç kortikal dallardan 3 ve daha azını tutan infarktlar ise "lobüler tip" veya "tip-4" olarak kategorize edilmiştir (15). Bu sınıflama ikinci haftada elde olunan kranial MRı bulgularına dayandırılmıştır. Sonuçta çalışmaya 8 hasta tip-1, 12 hasta tip-2, 7 hasta tip-3 ve 15 hasta da tip-4 olarak dahil edilmiştir.

Çalışmada selektin ölçümleri için halen mevcut ELİSA kitleri arasından güvenilirliği en yüksek olan marka (ELİSA R&D System" Kits, İntra-assay varyasyon sabiti: sE-selektin: %4.7, sP-selektin: %5.1 ve İnter-assay varyasyon katsayısı: sE-selektin %5.6, sP-selektin: %9.9) kullanılmıştır. Kan örnekleri inmeyi izleyen ilk sabah saat 9:00-11:00 arasında turnikesiz olarak nonparalitik kolun antekübital veninden, 20 nolu kelebek iğneyle girilerek ilk 5 cc'den sonraki örnek 10 cc halinde içinde 1:9 oranında %3.8 trisodyum sitrat içeren heparinle yıkanmış cam tüpe alınmış ve köpük oluşmamasına dikkat edilip 1 dakika ters düz edildikten sonra -4°C termos içine konulmuş ve laboratuara getirilerek, 2300 g'de 15 dakika santrifüj edilmiş üstteki sediment 1.5 cc'lik ependorf tüplerine bölünerek termos içinde gecikilmeden derin dondurucuya getirilmiş ve burada çalışılma zamanına kadar yaklaşık -80°C'de saklanmıştır. Solubl selektin düzeyleri ELİSA metodu ile örnek alındıktan sonraki ilk 4 hafta içinde çalışılmıştır. Her örnek iki kez çalışılıp değerlerin ortalaması dikkate alınmıştır. Burada şu noktayı vurgulamak gerekiyor; sitratlı örnekler için özellikle sE-selektin çalışmasında elde edilen değerler heparinli preparatlardan daha düşüktür. Bu nedenle çalışmamızdaki ortalama değerler literatür değerlerinden biraz daha düşük bulunmuştur.

Tüm sayısal değerler "ortalama±standart sapma" olarak gösterilmiştir. Gruplar arasındaki karşılaştırılmalarda sayısal değerler için yerine göre post-hoc Tukey HSD ile tek yönlü ANOVA ve Man-Whitney U testi, oransal değerler için çok

gözlü düzenlerde Pearson yöntemi ile ki kare veya Kruskal Wallis, korelasyonlar için Spearman testleri kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık sınırı 0.05 olarak alınmıştır. İşlemler için SPSS 8.0.2 for Windows 98 paket programı kullanılmıştır.



Şekil 1: MCA alanı infarktlerinin topografik şablonları: 1- anterior temporal, 2- orbitofrontal, 3- temporopolar, 4- orta temporal, 5- prefrontal, 6- insüler, 7- posterior temporal, 8- temporoooksipital, 9- presentral, 10- sentral, 11- pariyetal (anterior ve posterior pariyetal dallar kombine olarak gösterilmiştir.), 12- anguler ve 13- lentikülostriat alanı ifade etmektedir. Eğer bu dallardan sadece birinde (13 hariç) erfarkt varsa Tip IV, 13'de sınırlı ise Tip I, 13 hariç ikiden çok ve altıdan az alanda ise Tip II, 13 dahil diğerlerinden altı veya daha fazlasını kapsamakta ise Tip III MCA infarktı olarak sınıflandırılmıştır. (şablon Bories J, Dehry S, Chrias J. CT in hemispheric ischemic attacks. Neuroradiology-1985; 27: 468-483'den alınarak modifiye edilmiştir.)

BULGULAR

Tablo-2 ve 3'de sırasıyla hastaların topografik gruplara göre bazal klinik özellikleri ve hematolojik parametreleri görülmektedir. Görüldüğü gibi gerek demografik özellikler gerek ise risk faktörleri açısından gruplar arasında ve kontrol grubuna göre farklılık yoktur. Kan alınma süreleri, infarkt etyolojik gruplarının sıklıkları, ekokardiyografi ve dopplerde önemli lezyon olması durumunun da gruplar arasında farksız olması sağlanmıştır. İnme klinik şiddeti doğası gereği tip-3'de diğer tiplerden fazla ve tip-4'de ise diğer tiplerden daha azdır. Ayrıca diğer simültane hematolojik parametreler açısından gruplar farklılık göstermemekteyken, total lökosit sayısı tip-1, tip-2 ve tip-3 infarktlarda kontrol gruplarından daha fazladır.

Tablo-4'de infarkt topografik gruplarında elde olunan solubl E ve P selektin düzeylerinin ortalamaları görülüyor. P-selektin düzeyleri infarktlarda kontrol grubuna göre %20-50 kadar yükseldiği halde hiçbirinde kontrollere göre anlamlı derecede yüksek değildi, yani gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Oysa E-selektin düzeyi Tip 3 yani büyük infarkt grubunda hem diğer infarktlardan hem de

kontrollerden anlamlı olarak yüksektir. Bu sonuç post-hoc Tukey HSD yöntemi ile düzeltme uygulanan ANOVA testi kullanılarak 5 grubun birbiriyle direkt karşılaştırılmasıyla elde edilmiştir.

Selektin düzeyleri arasında ve selektinlerin diğer parametreler ile korelasyonu Spearman testi ile incelendiğinde E-selektin ve P-selektin arasında korelasyon olmadığı, selektinlerin sadece NIHSS skoru ile anlamlı ve pozitif bir korelasyon gösterdiği saptanmıştır (Tablo-5). Bu nedenle inme klinik şiddeti kovaryant olarak alınıp, iki yönlü ANCOVA yapılmış ve skorun total kovaryans etkisi artıldığında (NIHSS için $p=0.0176$) da sE-selektin düzeyinin tip 3 infarktlerde anlamlı derecedeki yüksekliğini sürdürdüğü görülmüştür ($p=0.030$).

Tablo-1: çalışmaya dahil edilme kriterleri

- İnme oluş zamanının kesin olarak belirlenmiş olması
- Son 3 ay içinde cerrahi veya travma olmaması
- Son 6 haftada AMİ olmaması
- Son 3 günde radyoopakt madde kullanılmaması
- Böbrek±karaciğer fonksiyon testlerinin normal olması
- Anjina pektoris ve baş ağrısı dahil akut ağrı olmaması
- Hepatik ± renal ± bilier hastalık olmaması
- Koagülasyon ± immunolojik ± otoimmün ± malign hastalık olmayan
- Son 1 hafta içinde fibrinoliz, koagülasyon, trombosit fonksiyonlarını etkileyen ilaçların kullanılmış olmaması
- Örnek alınmadan evvel IV manitol ± steroid alınmaması olması
- Örnek alınması sırasında ateş dahil enfeksiyon semptomu olmaması
- Örnek alınması sırasında hipoksi ve hipertansiyon olmaması
- Nöbet geçirmiş olmaması

Tablo-2: Bazal özellikler

	Hastalar				Kontrol
	Tip I	Tip II	Tip III	Tip IV	
n	8	12	7	15	13
Kadın/erkek oranı	6/2	7/5	5/2	8/7	8/5
İnme oluş zamanı ve kan örneği alınması arasındaki interval*	12.9±6.3	12.7±4.8	13.1±6.1	11.2±5.1	-
Hipertansiyon öyküsü	3 (38)	5 (42)	4 (57)	10 (67)	4 (31)
Diabetes mellitus	1 (13)	1 (8)	1 (14)	2 (13)	4 (31)
Sigara içiyor oluş	1 (13)	2 (17)	0 (0)	1 (7)	2 (15)
Koroner Kalp Hastalığı öyküsü	2 (25)	2 (17)	3 (43)	3 (15)	2 (15)
Konjesif kalp yetmezliği öyküsü	1 (13)	1 (8)	3 (43)	2 (13)	3 (23)
EKG'de koroner arter hastalığı bulgusu (+)	2 (25)	2 (17)	1 (14)	2 (13)	3 (23)
Atrial fibrilasyon	2 (25)	4 (33)	4 (57)	1 (7)	2 (15)
TTE** de potansiyel kardiyoembolizm kaynağı	3 (38)	2 (17)	3 (43)	3 (15)	-
CDU*** da önemli karotid arter stenozu	2 (25)	2 (17)	(29)	2 (13)	-
NIHSS**	11.1±3.4	14.3±4.4	22.3±3.7***	5.7±3.3***	-
İnme grubu					
Kardiyoembolizm	5 (62)	4 (34)	4 (58)	4 (27)	-
Etyolojik grubu					
Büyük arter hastalığı	2 (25)	1 (8)	1 (14)	4 (27)	-
Miks	0 (0)	1 (8)	1 (14)	0 (0)	-
Bilinmeyen	1 (13)	6 (50)	1 (14)	7 (46)	-

Parantez içindeki değerler yüzdendir. *: saat, ** TTE: TransTorasik Ekokardiyografi, CDU: Karotid Doppler Ultrason, NIHSS: Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü İnme Ölçeği, ***: $p<0.05$

Türk Beyin Damar Hastalıkları Dergisi 2000, 6;2: 47-54

Tablo 3. Hematolojik parametreler

	Hastalar				Kontrol
	Tip I	Tip II	Tip III	Tip IV	
Glukoz (mg/dl)	09±20	110±21	129±75	134±46	-
Kolesterol (mg/dl)	224±63	188±48	91±75	171±66	-
Hemoglobin (g/dl)	13.4±1.7	13.3±1.4	12.6±1.9	13.6±1.9	13.5±1.3
Lökosit sayısı($\times 10^3/\text{mm}^3$)	11.2±1.7	11.6±4.9	13.7±3.6*	9.4±2.8	6.5±1.7
Nötrofil (%)	69±5	70±9	72±13	68±12	61±8
Monosit (%)	8±3	7±2	7±3	6±2	5±2
Trombosit sayısı ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	231±56	231±75	240±87	267±86	261±57

*: Kontrollere göre daha yüksek ($p<0.05$).

Tablo 4: Ortalama s-Selektin düzeyleri

	Hastalar				Kontrol
	Tip I	Tip II	Tip III	Tip IV	
sE-selektin	21.6±6.7	26.2±10.8	50.7±23.*	24.3±16.3	21.9±9.2
sP-selektin	53.5±17.0	63.6±31.8	83.8±46.5	66.1±42.4	46.5±25.1

*: Diğer tüm gruplardan daha yüksek ($p<0.05$)

Tablo-5: Selektin düzeyleri ve diğer parametreler arasındaki korelasyonlar

	sE-selektin		sP-selektin	
	r	p	r	p
Örnek alınma zamanı	-0.0161	0.919	-0.1488	0.347
Yaş	0.0403	0.771	-0.2637	0.1960
NIHSS	0.5118*	0.001	0.3546*	0.021
Glukoz	0.2494	0.111	0.2090	0.184
Kolesterol	-0.0072	0.964	0.0798	0.616
Lökosit sayısı	0.1731	0.273	-0.0145	0.927
Nötrofil yüzdesi	0.2135	0.175	-0.1882	0.233
Monosit yüzdesi	0.0410	0.979	-0.0357	0.822
Hemogloblin	-0.2292	0.144	0.0626	0.694
Trombosit sayısı	0.0675	0.671	0.0240	0.880

*: İstatistiksel olarak anlamlı

Tablo 6: Ölen ve sağ kalan hastalardaki parametrelerin karşılaştırılması

	Ölen	Sağkalan	p
n	8	34	-
Yaş	70.5±8.3*	61.6±9.9*	0.024
NIHSS	19.9±5.1*	10.1±5.9*	<0.001
Glukoz (mg/dl)	113.5±24.5	123.8±37.3	0.464
Kolesterol (mg/dl)	178.4±60.7	192.4±64.1	0.577
Lökosit sayısı ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	12.5±3.3	10.8±3.9	0.255
Nötrofil (%)	73.6±12.1	68.3±7.5	0.186
Monosit (%)	7.2±2.7	7.0±2.2	0.882
Hemogloblin (g/dl)	13.8±0.7	13.2±1.8	0.380
Trombosit sayısı ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	237.3±96.4	247.4±73.7	0.713
sE-selektin (çg/ml)	43.3±15.3*	25.6±16.9*	0.014
sP-selektin (çg/ml)	3.0±44.8	64.2±35.9	0.551

Karotid arterde dopplerle belirlenmiş olan ateroskleroz olan hastalarda (n=26) sE-selektin ve sP-selektin düzeyi sırasıyla 29.7 ± 19.7 $\mu\text{g/ml}$ (ortalama \pm SD) ve 62.0 ± 36.8 $\mu\text{g/ml}$ olup, karotidleri normal olan hastalara göre (n: 16, sE-selektin: 27.3 ± 14.4 $\mu\text{g/ml}$, sP-selektin: 72.2 ± 37.5 $\mu\text{g/ml}$) fark olmadığı saptanmıştır. Karotid arter stenozu olan hastalarda selektin düzeyleri ile karotid arter hastalığı derecesi (KAHD) arasında korelasyon olmadığı saptanmıştır (Karotid hastalığı derecesine göre hasta sayıları: 0. derece: 16, 1. derece: 10, 2. derece: 7, 3. derece: 5, 4. derece: 2, 5. derece: 2, Korelasyon eşitlikleri: "sE-selektin= $0.23 \text{ KAHD} + 29.63$ ", $r^2=0.0011$, $p=0.369$, "sP-selektin= $-3.17 \text{ KAHD} + 71.33$ ", $r^2=0.1291$, $p=0.129$). Karotid arterlerde %50'den az darlık olanlarda (n=33) sE-selektin düzeyi 26.01 ± 13.88 $\mu\text{g/ml}$ olup, %50 ve daha fazla darlık olanlardan (n=9) sınırdadır düşüktür (38.82 ± 26.33 $\mu\text{g/ml}$, $p=0.053$). sP-selektin düzeyi ise fark göstermemektedir (Sırasıyla 67.92 ± 37.19 $\mu\text{g/ml}$ ve 58.49 ± 37.09 $\mu\text{g/ml}$, $p=0.504$) (Karotid arter stenozu değerlendirme sistemi için bkz. Ref. 16).

TTE'de major kardiyembolik odak (17) olan 11 hastada (Mitral darlık=5, prostetik mitral kapak=1, posterobazal akinezi=2, apikolateral akinezi=1, septal diskinezi=1 ve dilate kardiyomyopati=1) sE-selektin ve sP-selektin düzeyi, sırasıyla 30.7 ± 16.2 $\mu\text{g/ml}$ ve 67.5 ± 42.0 $\mu\text{g/ml}$, düşük embolijenik riskli veya nonembolijenik patoloji (17) saptanan hastalarda (n=23; sol ventrikül diastolik disfonksiyonu=6, aort ve/veya mitral yetmezlik=4, sol atriyal dilatasyon=2, sol ventrikül duvar hipokinezileri=4 (apikolateral=1, septal=1, posterobazal=2), aort ve/veya mitral'de disfonksiyona açmaksızın kapak ve/veya annulus kalsifikasyonu=4, sol ventrikül hipertrofisi=3) 28.7 ± 19.6 $\mu\text{g/ml}$ ve 64.7 ± 37.6 $\mu\text{g/ml}$ ve TTE'si normal olan hastalarda 26.3 ± 15.7 $\mu\text{g/ml}$ ve 67.2 ± 31.8 $\mu\text{g/ml}$ 'dir. Bu üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı saptanmıştır (ANOVA-post hoc Tukey's HSD sP-selektin: $F=0.389$, $p=0.88$, sE-selektin: $F=1.096$, $p=0.384$). TTE patolojilerinin 0'dan 6'ya doğru artışı -ki bu aynı zamanda derecelenmenin doğası gereği embolizm riskinin de artışına karşılık gelir- ile selektin düzeyleri arasında korelasyon olmadığı belirlenmiştir (sE-selektin: $r=0.217$, $p=0.167$, sP-selektin: $r=0.004$, $p=0.979$).

Koroner arter hastalığı veya konjesif kalp yetmezliği olan hastalarda selektin düzeyleri bu hastalıkların saptanmadığı hastalardan farklı değildir. AF olan 11 hastada ise hem sE-selektin [38.1 ± 20.9 'e 25.4 ± 15.5 $\mu\text{g/ml}$, $p=0.040$ (t-testi), $p=0.029$ (MWU-testi)] hem de sP-selektin düzeyi [85.2 ± 41.3 'e 59.1 ± 33.3 $\mu\text{g/ml}$, $p=0.042$ (t-testi), $p=0.057$ (MWU-testi)] AF olmayan 31 hastadan hafif derecede yüksek olmakla birlikte, AF'lu

hastalardaki bu yüksekliğin NIHSS'larının yüksek oluşu ile ilişkili olduğu saptanmıştır (NIHSS: AF (+): 18.09 ± 6.27 , AF(-): 9.81 ± 5.75 , $t=4.01$, $p=0.001$).

Selektin düzeylerinin yaş, cinsiyet, trombosit sayısı, kan örneği alınma zamanı, hemoglobin, lökosit sayısı, nötrofil ve monosit yüzdesi, eş zamanlı kolesterol ve glukoz düzeyleri arasında anlamlı korelasyon yoktur. Hem sE-selektin hem de sP-selektin düzeylerinin ise NIHSS ile anlamlı pozitif korelasyon gösterdiği belirlenmiştir (sE-selektin: $r=+0.51$, $p=0.001$, sP-selektin: $r=+0.35$, $p=0.021$) (tablo-5)

İnme hastalarından sekiz tanesi (tip II:3, tip III:4, tip IV:1) hastanede eks olmuştur. Bu hastaların ortalama yaşı ölmeyenlerden daha yüksek olup (ortalama \pm SD; 70.5 ± 8.3 'e 61.6 ± 9.9 , $p=0.024$) aynı zamanda inme klinik şiddeti de ağırdır (NIHSS, ortalama \pm SD: 19.9 ± 5.1 'e 10.1 ± 5.9 , $p<0.001$). Multipl regresyon analizi ile (yaş ve klinik şiddet kovaryans olarak) hematolojik parametrelerin hastanede ölüm ile ilişkisi incelendiğinde ortalama trombosit sayısı, monosit ve nötrofil yüzdesi, hemoglobin, simultane kolesterol ve glukoz düzeyleri ile total lökosit sayısının fark göstermediği saptanmıştır. Ölen hastalarda sE-selektin düzeyi ölmeyenlerden anlamlı derecede fazla iken (42.3 ± 15.3 $\mu\text{g/ml}$ 'e 25.6 ± 16.9 $\mu\text{g/ml}$, $p=0.014$) sP-selektin düzeyleri yüksek olmakla birlikte anlamlılık derecesine çıkamamıştır (73.0 ± 44.8 $\mu\text{g/ml}$ 'ye 64.2 ± 35.4 $\mu\text{g/ml}$, $p=0.551$) (tablo-6). MCA alanı infarkt tipi (Tip III ve diğer tipler), NIHSS ve yaş kovaryans olarak ele alınıp sE-selektin düzeyinin eksitus grubundaki yüksekliğinde olan etkileri MANCOVA analizi ile test edilirse; İnfarkt tipi ($p=0.016$), NIHSS ($p=0.057$) ve yaşın ($p=0.076$) etkisi artırıldığında da eks olan grupta sE-selektin düzeyinin yüksek olduğu saptanmıştır ($p=0.001$)

sE-selektin düzeyi tip-III-diğer bir deyimle malign MCA alanı infarktlarında- anlamlı olarak yüksek bulunmuş idi. Bu yükseklik, MCA infarkt alanı yanısıra hastanın inme kliniğinin ağırlığı ile de yakından ilgilidir. Ancak sE-selektin düzeyleri, MCA alanı infarktları malign (tip III) ve nonmalign (tip I, II veya IV) olarak ikiye ayrılarak, NIHSS 'ın etkisi ANCOVA analizi ile elimine edildiğinde de malign infarktlerde yüksek bulunmaktadır (50.7 ± 23.3 $\mu\text{g/ml}$ 'e 24.4 ± 12.8 $\mu\text{g/ml}$) (NIHSS'in kovaryans etkisi: $p=0.0176$, MCA "main effect" $p=0.030$). Hem MCA infarktının malign oluşu hem de hastanede eksitus için sE-selektin değerlerinin 20 $\mu\text{g/ml}$ 'den 80 $\mu\text{g/ml}$ 'e kadar olan değerleri beşer beşer artırılarak prediktif değerleri araştırılmıştır. sE-selektin konsantrasyonu, kontrol ortalama değerinin "3xSD" fazlası olan (bu değer normalerin üst sınırı olarak değerlendirildi.) 49.5 $\mu\text{g/ml}$ değerinin üzerinde (yani sE-selektin düzeyinin 50 ve daha fazla olması) olan hasta oranı

malign MCA grubunda %57.1 iken, diğer hastalarda %5.8'dir ($X^2= 12.6, p=0.0003$). sE-selektin düzeyinin 50 Çg/ml'den fazla olmasının malign MCA infarktları için duyarlılığı %57.1, özgüllüğü %94.3, (+) kestirim değeri ise %91.6 olarak hesaplanmıştır. Hastanede eks olan hastalarda bu değerin üzerinde olanların oranı %50 iken sağ kalanlarda %5.9'dur. sE-selektin düzeyinin 50 ve üzerinde oluşunun hastanede eks olma için duyarlılığı %50, özgüllüğü %94.1, (+) kestirim değeri %66.7, (-) kestirim değeri ise %88,9 olarak saptanmıştır.

TARTIŞMA

Lökositler serebral iskemik hasarı birkaç mekanizma ile artırır. Bunların başlıcaları: i- Lökositlerin endotele adhezyonu ve agregasyonu ile eritrositlerin mikrosirkülasyona akımının engellenmesi, bu aynı zamanda "no-reflow" fenomeni'ne de katkıda bulunur. ii-Toksik serbest oksijen radikalleri ve çeşitli proteazların aktive lökositlerden salınımı ile doku hasarının artışı, iii-Lökositlerde fosfolipaz aktivasyonu ile oluşan çeşitli maddelerin vazokonstriksiyon ve platelet aktivasyonuna yol açması, iv- Aktive lökositlerden salınan proinflatuar sitokinlerin direkt nöronal hasara neden olmasıdır (8).

Lökositler iskemiye takiben hem mikrosirkülasyonda hem de ekstravasküler alanda birikmeye başlar. Bu birikimin oluşması endotel ile lökosit arasındaki ilk etkileşim hemen tamamen selektin aracılı bir mekanizma olan gevşek tutunma ve endotel boyunca yuvarlanmadır. Takiben selektinlerin de katkısı olan ancak esas olarak integrinlerle başarılan sıkı yapışma ve ardından da dokuya transmigrasyon gerçekleşir (18).

Çalışmamızda akut iskemik inme hastalarında selektin düzeylerinin infarkt etyolojisi ve topografisi + büyüklüğü (Bununla aynı zamanda kısa dönem prognozunun öngörülebileceği düşünülmüştür.) ile olan ilişkisi araştırılmıştır.

Bu çalışmada geniş serebral iskemik lezyonlarda sE-selektin düzeyinde anlamlı, sP-selektin düzeyinde ise nisbi bir yükseklik saptanmıştır. Daha önceki bu yönde yapılan çalışmalarda elde edilen sonuçlar tartışmalıdır (19-21). Genel olarak akut iskemik inmede selektin düzeylerinin yükseldiği saptanmıştır. Bu yüksekliğin ateroskleroz risk faktörlerinin hastalarda kontrol gruplarına göre daha fazla bulunması ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir (21). Bu nedenle bu tip çalışmalarda kontrol gruplarının yaş yanısıra risk faktörleri açısından da hastalar ile eşölçülebilir olması gerektiği belirtilmiştir. Çalışmamızda bu kurala titizlikle uyulmuştur. Fassbender ve ark. ise iskemik inme hastalarındaki

sE-selektin düzeylerinin hem risk faktörü olan hem de sağlıklı iki kontrol ile karşılaştırdıkları çalışmalarında, inme grubunda sE-selektin düzeylerinin başlangıçta geçici olarak yükseldiğini saptamışlardır. Bu çalışmada sP-selektin test edilmemiştir (20). Daha yeni bir çalışmada ise benzer kontrol grubuyla karşılaştırıldığında iskemik inmede sE-selektin düzeylerinde fark gözlenmediği saptanmıştır (22). Wu ve ekibi ise iskemik inme hastalarında trombosit ve endotel aktivasyonun belirteci olarak sP-selektin düzeylerinin akut dönemde yükselmiş olduğunu saptamışlardır (19). sP- selektin düzeylerindeki yükselmenin hem platelet hem de endotelial kökenli oluşu bazı çalışmalarda sE-selektin ile sP-selektin arasındaki yüksek korelasyondan çıkarımında bulunarak söylenmiştir (21). Ancak biz çalışmamızda böyle bir korelasyon saptamadık. MCA iskemi-reperfüzyon hayvan modeli çalışmalarında infarkt dokusunda P-selektinin reperfüzyonun 4. ve 24. saatinde yüksek olduğu, bu yüksekliğin de glikoprotein IIb/IIIa artışıyla paralel gitmesinden dolayı platelet aktivasyonunu işaret ettiğini düşündüren bulgular elde edilmiştir (23). Hayvan deneylerinden akut iskemide trombin oluşumu, oksijen radikallerinin çıkışı ve diğer stimulanlar ile hem endotel hemde trombositlerde selektin salınımı ve sentezinin arttığı, bu artışın da lökositlerin adezyon ve aktivasyon ile daha fazla sitokin ve oksijen radikali salımı ile doku hasarının artmasına yol açtığını, böylece doku faktörüne maruziyetin çoğalması üzerinden koagülasyonu indüklediğini, tüm bu değişimlerin endotel ve plateletleri daha da aktive ederek, bu siklusun böylece katlanarak gittiğini düşündüren sonuçlar elde edilmiştir (24-26).

İnsanlarda yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmesinde kontrol gruplarının özelliklerinin farklı oluşu yanında, selektin düzeyinin etkilemesi muhtemel olan steroid, mannitol gibi bazı ilaçların kullanımı ve infeksiyon gibi sistemik faktörlerin bulunmasının standardize edilmemiş olması da rol oynamıştır. Fassbender ve arkadaşlarının selektin düzeylerine baktığı hastaların tamamı heparin, Frijns ve arkadaşlarının ise aspirin almakta idiler. Aspirin nükleer faktör kB'yı inhibe ederek E-selektin düzeyini düşürmektedir. Heparin ise doku faktörü sentezini o da selektinleri azaltır. Bu nedenle ilaçların adhezyon molekülü ekspresyonlarına etkisi olduğu ve bunu da sonuçları etkilemiş olabileceği düşünülebilir. Burada kan alınması, örnek saklanma ve çalışılma tekniklerinin ise rolü olmadığı genellikle kabul edilmektedir (27). Adhezyon moleküllerinin aktivasyonları vasküler lezyonların tipine göre de değişmektedir. Örneğin E-selektinin sadece ateroskleroz plaklarında eksprese olduğu, normal arterlerde bulunmadığı düşünülürken, P-selektin ve

ICAM-1'in daha düşük dereceli lezyon olan yani akım hızının normal olduğu damarlarda eksprese olabileceği sanılmaktadır. Bu son iki faktör muhtemelen aterosklerozda daha erken artmakta olup, zaten yüksek olan bazal ekspresyonları inmeyi takiben daha da artmamaktadır. Bu çalışmamızda risk faktörleri eşit derecede sık olan kontrollere göre P-selektinin hastalarda yüksek olmayan düzeylerini açıklayabilir. Kan örneği alınma süreleri de farklı sonuçlara katkıda bulunmuş olabilir. P-selektinin vasküler oklüzyon ile, hızla trombositlerin α -granüllerinden ve endotelin Weibel-Palade inklüzyonlarından salındığı, bu geçici artış sonrası hızla normal seviyeye döndüğü hayvan deneylerinde ortaya konulmuştur. İlk artma yaklaşık 15. dakikada başlamakta ve 1. saat sonunda normal seviyeye gerilemektedir. Daha sonra yeniden senteze bağlı olarak ikinci kez yükselme olmakta ve 6. saat dolayında pik oluşturmaktadır. E-selektin ekspresyonu ise yeni protein sentezi gerektirir. Vasküler oklüzyonu takiben düzeyi giderek artarak 4. saatte pik yapar ve 12. saatten sonra düzeyi azalmaya başlar, 24. saate doğru stimülasyon öncesi düzeyine döner. Çalışmaların çoğunda ilk 48 veya 72 saatte örnekler alınmıştır. Bu dönem bazı hastalarda selektin düzeylerinde aktivasyon sonrası düşmeye denk gelmiş olabilir (22). Bizim çalışmamızda hastaların hepsinde ilk 24 saatte düzey bakılmıştır. Ortalama süre ise yaklaşık olarak 12 saat dolayındadır. Bu sürede özellikle E-selektinin pik döneminde P-selektinin ise post pik azalma döneminde olduğu düşünülebilir. Ancak biz kan alınma zamanı ile selektin düzeyleri arasında ilk 24 saatte korelasyon saptamadık.

Çalışmamızda karotid aterosklerotik hastalıklarına bağlı inme geçiren hastalarda selektin düzeyleri diğer nedenlere bağlı inmelerden farklı bulunmamıştır. Ayrıca karotid aterosklerotik stenozu derecesi ile selektin düzeyleri arasında korelasyon saptanmamıştır. Ancak ipsilateral karotid arterde %50 ve üzerinde stenoz olanlarda diğer hastalara göre sE-selektin düzeyi yüksek olmaya eğilimlidir ($p=0.053$). Literatürde semptomatik karotid stenozu olan hastalarda selektin düzeylerinin yüksek olduğunu bildiren çalışmaların (21) yanı sıra değişmediğini bildirenler de vardır (22). Bu farklı sonuçların nedenleri yukarıda açıklanmıştır. Çalışmamızda ayrıca her iki selektin düzeyinin de yaş ile pozitif korelasyonu bulunmamıştır. Bu literatürdeki çalışmalarda farkedilmiş olan bir bulgudur.

Bu çalışmada insanlarda infarkt etyolojisine göre selektin düzeyleri ilk defa incelenmiştir. TOAST sınıflamasına göre yapılan etyolojik gruplama sonucunda kardiyembolizm ve arotrombotik büyük arter nedenli inmeler

arasında selektin düzeylerinin farklı olmadığı saptanmıştır. Ratlarda yapılan MCA oklüzyonu modelinde tıkanmanın sutür, trombotik ve embolik olarak oluşturulduğu yeni bir çalışmada tıkama yöntemine göre her iki selektin ekspresyonunun farklı olmadığı gösterilmiştir (24). Bu, çalışmamızın sonucunu destekleyen bir bulgudur. Ayrıca TTE ile belirlenen kardiyak embolijenik patolojilerin olup olmamasına göre de selektin düzeylerinde fark yoktur. Kardiyak patolojinin embolijenitesinin artışı ile selektin düzeyleri arasında bağlantı yoktur. Hastada koroner arter hastalığı öyküsü ve konjestif kalp yetmezliği bulgusu oluşu da selektin düzeylerini etkilememektedir. Atrial fibrillasyonlu hastalarda saptanan hafif derecede yüksek selektin konsantrasyonları ise bu hastalarda oluşan inmenin daha ağır klinikte olması ile ilişkilidir. Tüm bu bulgular kalp hastalıklarının iskemik inmede selektin düzeylerine etkemediğini göstermektedir.

Çalışmamızda sadece malign tipte büyük enfarktlerde E-selektin düzeyleri yüksek bulunmuştur. Hem sE-selektin hem de sP-selektin düzeyleri inme klinik şiddeti ile pozitif korelasyon göstermektedir. Literatürde bu bulgunun araştırılmadığı dikkati çekmiştir. Hayvan deneylerinde ise postiskemik selektin ekspresyonunun 7.5-30i arasındaki postkapiller venüllerde en fazla olduğu saptanmıştır (24). Tıkanan arter büyük ise bu damarların sayı ve alanın artacağı öngörülebilir.

Çalışmamızda ilk 24 saatte bakılan sE-selektin düzeylerinin hastanede eks olan hastalarda -inme şiddetinden bağımsız olarak- daha yüksek olduğunu belirledik. Shyu ve arkadaşları ise selektin düzeylerinin prognostik önemi olmadığını saptamışlardı (22). Ancak çalışmamızda E-selektin düzeyinin hastanede ölüm için prediktif değeri anlamlı olan bir değer oluşturduğu saptanamamıştır.

Bugün için dağılım aralıklarındaki geniş örtüşme nedeniyle selektin düzeylerinin tek hasta düzeyinde diagnostik ve prognostik yol göstericiliği sınırlıdır. Çalışmamızda da özellikle geniş enfarkt ve hastane mortalitesini işaret edici özelliğini incelediğimiz sE-selektin düzeylerinin normalin üzerinde olması durumunun belirleyiciliğinde duyarlılığın düşük olduğu belirlenmiştir. Bu karara selektin düzeylerinin hem normalin üst sınırı olan 50 nanogram/ml değeri için hem de 20'den 100'e kadar tüm değerler için incelenmiş olan ancak hiçbir zaman duyarlılığın ve pozitif kestirim değerinin elverişli derecede yüksek olmadığını belirlenmesi ile varılmıştır. Yani selektin düzeylerine bakmak muhtemelen örtüşen değerler nedeniyle bireysel olarak hastadaki klinik tanıyı geliştirme açısından pratiğe elverişli

olmayan bir analizdir.

KAYNAKLAR

- 1- Adams DH, Shaw S. Leukocyte endothelial interactions and regulation of leukocyte migration. *Lancet* 1994; 343: 831-836.
- 2- McEver RP, Moore KL, Cummings RD. Leukocyte trafficking mediated by selectin-carbohydrate interactions. *J Biol Chem* 1995; 270: 11025-11028.
- 3- Frenette PS, Wagner DD. Adhesion molecules-Part 1. *New Engl J Med* 1996; 334: 1527-1529.
- 4- Frenette PS, Denisa D, Wagner DD. Adhesion molecules-Part 2: Blood vessels and blood cells. *New Engl J Med* 1996; 335: 43-45.
- 5- Bevilacqua MP, Nelson RM. Selectins. *J Clin Invest* 1993; 91: 379-387.
- 6- Kansas GS. Selectins and their ligands: Current concepts and controversies. *Blood* 1996; 88: 3259-3287.
- 7- Kim JS. Cytokines and adhesion molecules in stroke and related diseases. *J Neurol Sci* 1996-137: 69-78.
- 8- Becker KJ. Inflammation and acute stroke. *Cur Opin Neurol* 1998; 11: 45-49.
- 9- Ten Cate JW, van der Poll T, Levi et al. Cytokines: Triggers of clinical thrombotic disease. *Thromb Haemost* 1997; 78: 415-419.
- 10- Adhesion Molecules. <http://www.bi-bioproducts.de/products/data.html>
- 11- Güç D. Adezyon molekülleri. *Hacettepe Tıp Dergisi* 1997; 28 (2): 72-77.
- 12- DeGraba TJ. The role of inflammation after stroke-Utility of pursuing anti-adhesion molecule therapy. *Neurology* 1998; 51 (suppl-3): 62-68.
- 13- Bednar MM, Cordell EC, Balazy M, Falck JR. Antineutrophil strategies. *Neurology* 1997;49 (suppl-4): 20-22.
- 14- Topçuoğlu MA, Kayahan K, Sarıbaş O. İskemik inmelede yaş-etyoloji ilişkisi (697 hasta analizi). 32. Ulusal Nöroloji Kongresi Kitabı- Ufuk Matbaacılık-1996; 730-736.
- 15- Ueda S, Fujitsu K, Inomori S, Kuwabara T. Thrombotic occlusion of the middle cerebral artery. *Stroke*-1992; 23: 1761-1766.
- 16- Zenker G, Koltringer P, Bone G et al. Lipoprotein(a) as a strong indicator for cerebrovascular disease. *Stroke* 1986; 17: 942-945.
- 17- Brickner ME. Cardioembolic stroke. *Am J Med* 1996; 100: 465-474.
- 18- Thiagarajan RR, Winn RK, Harlan JM. The role of leukocyte and endothelial adhesion molecules in ischemia-reperfusion injury. *Thromb Haemost* 1997; 78: 310-314.
- 19- Wu G, Li F, Li P, Ruan C. Detection of plasma alpha-granule membrane protein GMP-140 using radiolabeled monoclonal antibodies in thrombotic diseases. *Haemostasis* 1993; 23: 121-128.
- 20- Fassbender K, Mossner R, Motsch L, Kischka U, Grau A, Hennerici M. Circulating selectin and immunoglobulin type adhesion molecules in acute ischemic stroke. *Stroke* 1995; 26: 1361-1364.
- 21- Frijns CJM, Kapelle LJ, Van Gijn J, Nieuwenhuis HK, Sixma JJ, Fijnheer R. Soluble adhesion molecules reflect endothelial cell activation in ischemic stroke and in carotid atherosclerosis. *Stroke* 1997; 28: 2214-2218.
- 22- Shyu KG, Chang H, Lin CC. Serum levels of intercellular adhesion molecule-1 and E-selectin in patients with acute ischemic stroke. *J Neurol* 1997; 244: 90-93.
- 23- Okada Y, Copeland BR, Mori E et al. P-selectin and intercellular adhesion molecule-1 expression after focal brain ischemia and reperfusion. *Stroke* 1994; 25: 202-211.
- 24- Zhang R, Chopp M, Zhang Z, Jiang N, Powers C. The expression of P-and E-selectins in three models of middle cerebral artery occlusion. *Brain Res*-1998; 785: 207-214.
- 25- Zhang RL, Chopp M, Zhang ZG, et al. E-selectin in focal cerebral ischemia and reperfusion in the rat. *J Cereb Blood Flow Metab* 1996; 16: 1126-1136.
- 26- Bednar MM, Raymond S. The role of neutrophils and platelets in a rabbit model of thromboembolic stroke. *Stroke* 1991; 11: 93-99.
- 27- Katayama M, Handa M, Araki Y et al. Soluble P-selectin is present in normal circulation and its plasma level is elevated in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura and haemolytic uraemic syndrome. *Br J Hematol* 1993; 84: 702-710.