

ARAŞTIRMA YAZISI**ORIGINAL ARTICLE****AKUT İSKEMİK İNMELİ HASTALARDA İNTERLÖKİN-18 DÜZEYLERİNİN ERKEN VE GEÇ DÖNEM KLİNİK BULGULAR VE ENFARKT HACMİ İLE İLİŞKİSİ****Erdem GÜRKAŞ, Gürdal ORHAN, Fikri AK****Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği****ÖZET**

AMAÇ: Enflamatuar sitokinlerin akut iskemik inmenin progresyonunda önemli rol oynadığı son zamanlarda yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. İnterlökin 18 (IL-18) serum düzeylerinin akut iskemik inmede inme şiddeti ve prognoz açısından önemine değinen fazla çalışma yoktur. Bu prospektif çalışmada IL-18 düzeylerinin akut dönem klinik ve radyolojik bulgular ve 90. gün fonksiyonel dizabiliteyle ilişkisini değerlendirmek amaçlanmaktadır.

METODLAR VE BULGULAR: Çalışmaya akut iskemik inme tanısı olan 47 hasta ve sağlıklı 43 kontrol birey alındı. IL-18 düzeyleri ilk 24 saatte alınan venöz kan örneklerinde bakıldı. Hastalarda akut dönemde inme şiddeti National Institute of Health İnme Skalası kullanılarak, 90. gün fonksiyonel dizabilite ise Modifiye Rankin Skalası (MRS) ve Barthel İndeksi (BI) kullanılarak ölçüldü. Hasta ve kontrol grubu arasında IL-18 düzeyleri arasında ve akut dönem inme şiddeti ve 90. gün fonksiyonel dizabilite açısından IL-18 değerleri ile kıyaslandığında gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı.

SONUÇ: Bu çalışmada IL-18 düzeyleri ile erken ve geç dönem klinik bulgular ve enfarkt hacmi arasında anlamlı ilişki gözlenmemiştir. Bu konuda yapılacak daha büyük çalışmalara ihtiyaç vardır. Yapılacak çalışmalarda IL-18 düzeylerinin akut iskemik inmenin daha geç dönemlerinde bakılması inme ve IL-18 düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki ortaya koyabilir.

Anahtar Sözcükler: İskemik inme, akut, interlökin 18.

ASSOCIATION BETWEEN INTERLEUKIN-18 LEVELS AND EARLY AND LATE CLINICAL FINDINGS AND INFARCTION VOLUME IN PATIENTS WITH ACUTE ISCHEMIC STROKE**ABSTRACT**

BACKGROUND: Recent studies have demonstrated that inflammatory cytokines play an important role in the progression of acute ischemic stroke. There are few studies referring to the importance of serum interleukin 18 (IL-18) levels for the stroke severity and prognosis in acute ischemic stroke. In this prospective study the aim is to assess the relationship between acute phase levels of IL-18 levels and acute clinical and radiological findings with 90 day functional disability scores.

METHODS AND RESULTS: 47 patients with a diagnosis of acute ischemic stroke and 43 healthy control subjects were included in the study. IL-18 levels were studied from venous blood samples taken within the first 24 hours. Severity of stroke was assessed using the National Institute of Health Stroke Scale, 90 day functional disability was measured using the Modified Rankin Scale (MRS) and Barthel Index (BI). There was no statistically significant correlation between patient and control groups in terms of severity of stroke in acute phase and 90 day functional disability.

CONCLUSION: In this study, no significant correlation between acute phase levels of IL-18 levels and acute clinical and radiological findings with 90 day functional disability scores was observed. Future larger trials are needed about this issue. Measuring IL-18 levels at later stages of acute ischemic stroke could reveal a significant correlation between stroke and IL-18 levels.

Key Words: Ischemic stroke, acute, interleukin 18.

GİRİŞ

Akut iskemik inme patofizyolojisinde enflamatuar yanıt varlığı yapılan çalışmalarda ortaya konmuştur. Son zamanlarda yapılan çalışmalar iskemik atak sonrasında gelişen

enflamasyona odaklanmış olup burada rol alan işaretçi moleküllerin özellikle sitokinlerin rolü araştırılmıştır. İnterlökin-6 (IL-6), tümör nekroz faktörü α (TNF α) bu immün yanıtın önemli

Yazışma Adresi: Uzm. Dr. Erdem GÜRKAŞ Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği, Ankara

e-posta: erdemgurkas@yahoo.com

Geliş Tarihi: 24.02.2012 **Kabul Tarihi:** 30.04.2012

Received: 24.02.2012 **Accepted:** 30.04.2012

Gürkaş ve ark.

medyatörleri olarak görülmekle birlikte akut inmedeki bu kompleks etkileşimlerindeki rolleri halen tam anlaşılamamıştır (1-4).

Sitokinler inme sonrası beyinde artar ve sadece immünolojik hücrelerden değil aynı zamanda glial hücre ve nöronlardan da salınır (5). Proenflamatuvar sitokin düzeylerindeki artış hem beyin iskemisi hayvan modellerinde hem de klinik akut inme çalışmalarında gösterilmiştir ve geniş enfarkt hacmi ve kötü prognoz ile birliktelik gösterir(6). Daha önceleri interferon gama uyarıcı faktör olarak bilinen İnterlökin-18 (IL-18), IL-1 ailesinin proenflamatuvar bir üyesidir. Proenflamatuvar sitokinlerin, CC/CXC kemokinlerin ve adhezyon moleküllerinin sentezini ve gen ekspresyonunu uyarır ve monosit, nötrofil, makrofaj, T hücre ve NK hücrelerini aktive eder (7). Bu nedenle IL-18, diğer proenflamatuvar sitokinler gibi akut iskemik inme patofizyolojisinde yer aldığı düşünülmektedir.

Bu çalışmada, akut iskemik inme ile nöroloji kliniğine başvuran hastalarda erken dönemde ölçülen serum interlökin-18 (IL-18) düzeyleri ile hastaların erken dönem klinik ve görüntüleme bulgularını karşılaştırmak ve IL-18 düzeylerinin prognoza etkisini değerlendirmek amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniklerine Haziran ve Ağustos 2008 ayları arasında akut iskemik inme nedeni ile müracaat eden 50 yaş üzeri 47 hasta ve aynı yaş grubunda 43 sağlıklı kontrol birey alındı. İskemik inme tanısı, öykü, klinik muayene bulguları ve bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT) yada manyetik rezonans görüntüleme(MRG) ile konuldu.

Son 3 ay içerisinde ciddi enfeksiyonu, otoimmün, hematolojik veya malign hastalığı, ciddi renal veya hepatik yetmezliği olanlar, son 1 yıl içerisinde myokard enfaktüsü veya majör cerrahi girişim geçirenler, immüsupresyon veya son 6 ayda antienflamatuvar ilaçlarla tedavi alanlar, derin ven trombozu, psikiyatrik bozukluklar, malnutrisyon, intoksikasyon hikayesi olanlar çalışma dışında tutuldu.

Hastalar demografik özellikleri, medikal öyküleri, risk faktörleri (hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi, sigara alkol kullanımı, koroner arter hastalığı) açısından sorgulandı. Hasta grubunda fizik muayene, nörolojik muayene, rutin laboratuvar testleri (rutin biyokimya,

hemogram, sedimentasyon, CRP, lipid profili), bilgisayarlı beyin tomografi veya kraniyal manyetik rezonans görüntüleme, 12 derivasyonlu EKG, karotis ve vertebral Doppler ultrasonu yapıldı.

IL-18 düzeyi ölçümleri, inme başlangıcından sonraki ilk 24 saat içinde hastalardan alınan venöz kan örneklerinin "MBL Human IL-18 kiti" kullanılarak ELISA yöntemi ile çalışılmasıyla elde edildi.

Kontrol grubunda hemogram, rutin biyokimya, sedimentasyon, CRP, lipid profili ve IL-18 düzeyi ölçümleri yapılmıştır.

Hasta grubunda inme nedeni TOAST (The Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) kriterleri kullanılarak büyük arter aterosklerozu, kardiyembolik inme, küçük arter aterosklerozu, diğer nedenlere bağlı inme ve nedeni belirlenemeyen inme olarak gruplandı.

Nörolojik değerlendirme başvuru esnasında ve 3 ay sonra NIH (National Institute of Health) inme skalası, MRS (modifiye Rankin skalası) ve Barthel indeksi kullanılarak yapıldı.

Çalışmayla ilgili etik kurul onayı Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan alınmıştır.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin analizi SPSS 13.0 paket programında yapıldı. Sürekli ölçümlü değişkenlerin dağılımının normale uygun olup olmadığı Shapiro Wilk testi ile araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli ölçümlü değişkenler için ortalama \pm standart sapma veya ortanca (minimum - maksimum) olarak nominal değişkenler ise vaka sayısı ve (%) olarak gösterildi.

Gruplar arasında normal dağılan sürekli ölçümlü değişkenler yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olup olmadığı, bağımsız grup sayısı iki olduğunda Student's t testi ile, normal dağılmayan sürekli ölçümlü değişkenler yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olup olmadığı Mann Whitney U testi ile, bağımsız grup sayısının ikiden fazla olduğu durumlarda ise Kruskal Wallis testi ile değerlendirildi. Kruskal Wallis test istatistiği sonucunun önemli bulunduğu durumlarda anlamlı farka neden olan grup veya grupları tespit etmek amacıyla çoklu karşılaştırma testleri kullanıldı.

Hasta grubu içerisinde NIHSS, MRS ve Barthel ölçülerine ilişkin giriş ve çıkış düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı değişimin olup olmadığı Wilcoxon İşaret testi ile değerlendirildi.

Sürekli değişkenler arasındaki doğrusal ilişkinin büyüklüğü Spearman'ın rho katsayısı ve önemlilik düzeyi hesaplanarak incelendi.

Nominal değişkenler Pearson'un Ki-Kare veya Fisher'in Tam Sonuçlu Olasılık testi ile değerlendirildi. $p < 0.05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya 47 hasta ve 43 sağlıklı kontrol alındı. Hastaların yaş ortalaması $68,98 \pm 9,0$, kontrol grubunun yaş ortalaması $68,47 \pm 7,4$ idi. Hasta grubu 22 kadın (%46,8), 25 erkekten (%53,2), kontrol grubu 23 kadın (%53,5), 20 erkekten (%46,5) oluşmaktaydı. Hasta ve kontrol grubu yaş ortalaması açısından istatistiksel olarak benzerdi ($p=0,77$). 2 grup arasında kadın ve erkeklerin dağılımı da homojendi ($p=0,52$).

Hasta grubunda 11 hastada (%23,5) diabetes mellitus, 29 hastada (%61,7) hipertansiyon, 10 hastada (%21,2) koroner arter hastalığı mevcuttu. 12 hastada (%25,5) eşlik eden sistemik hastalık hikayesi yoktu.

Hasta grubunda sigara içme oranı %31,9, alkol kullanım oranı %4,3 idi.

Hasta grubunda kontrol grubuna göre beyaz küre düzeyi ($p < 0,001$), kan şekeri ($p < 0,001$), LDL düzeyi ($p=0,03$), total kolesterol düzeyi ($p=0,018$), üre düzeyi ($p < 0,001$), kreatinin düzeyi ($p < 0,001$) anlamlı olarak yüksek saptandı.

Hasta ve kontrol grubunda trombosit düzeyleri ($p=0,45$), HDL düzeyleri ($p=0,37$), trigliserit düzeyleri ($p=0,61$), eritrosit sedimentasyon hızları ($p=0,39$), CRP düzeyleri ($p=0,22$), vitamin B12 düzeyleri ($p=0,40$) ve folik asit düzeyleri ($p=0,29$) arasında anlamlı fark saptanmadı.

TOAST sınıflamasına göre bakıldığında hasta grubunda 9 hasta (%19,1) büyük arter ateroskleroza, 11 hasta (%23,4) kardiyoembolik inme, 19 hasta (%40,4) küçük arter ateroskleroza, 8 hasta (%17) nedeni belirlenemeyen inme olarak değerlendirildi (Tablo 1).

İnme alt tipi	Hasta Dağılımı (n=47)
Büyük arter ateroskleroza	9 (%19,1)
Kardiyoembolik inme	11 (%23,4)
Küçük arter ateroskleroza	19 (%40,4)
Nedeni belirlenemeyen inme	8 (%17,4)

Tablo 1. Hastaların TOAST sınıflamasına göre inme alt tiplerine ayrılması.

Hasta grubunda serum interlökin 18 ortalama değerleri $483,44 \pm 171,66$ pg/ml, kontrol grubunda $528,23 \pm 198,01$ pg/ml idi. Hasta ve kontrol grubunda IL 18 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,25$).

Hastalar NIHSS'a göre değerlendirilip skorlarına göre 3 gruba ayrıldı. NIH inme skoru 0-6 arasında olanlar hafif, 7-15 arası olanlar orta, 16 ve üzeri olanlar ise ağır olarak gruplandırıldı. NIHSS'a göre hafif olarak değerlendirilen grupta (n=23) ortalama IL-18 düzeyi $507,20 \pm 169,95$ pg/ml, orta olarak değerlendirilen grupta (n=17) $403,94 \pm 128,54$ pg/ml, ağır olarak değerlendirilen grupta (n=7) $598,44 \pm 201,10$ olarak saptandı. Ağır olan grupta IL-18 düzeyi hafif ve orta olan gruba göre daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,11$) (Tablo 2).

NIH inme skalasına göre	n	Ortalama	Standart Sapma
Hafif	23	507,20	169,95
Orta	17	403,94	128,54
Ağır	7	598,44	201,10
Toplam	47	483,44	171,66

Tablo 2. Başvuruda NIH inme skalasına göre gruplandırılan hastalarda IL-18 düzeyleri.

Tam bağımsız grupta (n=10 hasta) ortalama IL-18 düzeyi $430,53 \pm 130,66$, bağımlı grupta (n=37) IL-18 düzeyi $497,74 \pm 179,99$ olarak bulundu. Bağımlı grupta IL-18 düzeyi daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı ($p=0,33$).

Hastalar 3. ay MRS ve Barthel indeksi ile değerlendirildi. Hastalar MRS (Modifiye Rankin Skoru)' ye göre bağımlı ve tam bağımsız olmak üzere 2 gruba (Modifiye Rankin skoru 1 ve 2 olan hastalar bağımsız gruba, 3, 4 ve 5 olanlar bağımlı gruba alındı), Barthel indeksine göre tam bağımlı (Barthel indeksi 0 ile 20 arasında olan hastalar), ileri derecede bağımlı (Barthel indeksi 21-60 arasında olan hastalar) ve orta/hafif derecede bağımlı (Barthel indeksi 61-100 arasında olan hastalar) olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Gruplar arası IL-18 değerleri karşılaştırıldı. MRS ve Barthel indeksi ile IL-18 düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla p değerleri 0,67, 0,91). (Tablo 3, Tablo 4). Enfarkt hacimlerine göre laküner ve non-laküner olarak iki gruba ayrılan hastalarda IL-18 yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Non-laküner grupta lezyon hacmi ile IL-18 arasında istatistiksel olarak anlamlı doğrusal korelasyon saptanmadı ($p=0,088$, $\rho=0,238$). Logaritmik dönüşüm yapılarak da lezyon hacmi incelendiğinde bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı doğrusal korelasyon saptanmadı ($\rho=0,315$, $p=0,103$). Sağ olan bireylerle exitus olan bireyler arasında IL-18, CRP, kan şekeri, üre ve kreatin düzeyleri açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken ($p=0.409$, $p=0.287$, $p=0.337$, $p=0.167$ ve $p=0.095$) beyaz küre düzeyi exitus olan grupta istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0.025$).

MRS'ye göre gruplar	n	Ortalama	Standart Sapma
Bağımsız	10	430,53	130,66
Bağımlı	37	497,74	179,99
Toplam	47	483,44	171,66

Tablo 3. 3. ay MRS'ye göre gruplandırılan hastalarda IL-18 düzeyleri.

Barthel indeksine göre gruplar	n	Ortalama	Standart Sapma
Tam bağımlı	7	477,66	125,86
İleri derecede bağımlı	21	469,16	174,04
Orya/hafif derecede bağımlı	19	471,16	189,78
Toplam	47	483,44	171,66

Tablo 4. 3. ay Barthel indeksine göre gruplandırılan hastalarda IL-18 düzeyleri.

TARTIŞMA

Serebral iskemi, hücre ölümü ve doku enfarktına yol açan bir dizi hücrel ve moleküler olaylar zincirini tetikler. İskemik beyin hasarı rezidüel kan akım miktarına bağlı olarak dakikalardan saatlere kadar uzanan bir sürede gerçekleşir (8-14). Serebral iskemi fizyopatolojisinde, serbest radikal oluşumu, lipid peroksidasyonu, eksitotoksiste, aşırı kalsiyum yüklenmesi ve enflamasyon gibi mekanizmalar yer almaktadır. Bu mekanizmalar birbirleriyle bir ilişki içerisinde ve birlikte hücre ölüm mekanizmalarını tetiklerler (15,16).

Son yıllarda, insan ve hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda akut inme fizyopatolojisinde en fazla enflamasyonun rolü üzerinde durulmaktadır. Enflamatuvar mekanizmalar hem inme gelişme riski üzerinde hem de beyin iskemisinin patofizyolojisinde rol oynar.

Enflamasyonun ateroskleroz gelişiminde de önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Son yıllarda iskemik inme ile ilgili çalışmalarda pek çok enflamasyon belirteci tanımlanmıştır. Bazı belirteçlerin inme riskini, bazılarının ise tanı ve prognozu belirlemede yararlı olduğu gösterilmiştir (4,6,17).

Beyin iskemisi ve sonrasındaki reperfüzyon, enflamatuvar yanıtı uyarır ve bu yanıt nöronal hasara neden olur. İlk olarak iskemik dokuya lökosit infiltrasyonu gerçekleşir. Aktive olan bu lökositler ve iskemiye yanıt olarak aktive olan nöronlar, astrositler, mikroglia ve endotel hücreleri sitokin salgırlar. IL-1 β ve TNF- α enflamatuvar yanıtı başlatan sitokinlerdir. Bu yanıtı IL-6 ve IL-8 aracılığıyla gerçekleşen ikincil yanıt izler. IL-18 de iskeminin tetiklediği enflamasyonda önemli rol oynamaktadır. IL-18 ile inme arasındaki ilişkiyi inceleyen yayınlar literatürde oldukça sınırlıdır (7,18,19,20,21).

Akut iskemik inme ile IL-18 arasındaki ilişki ilk olarak Zarembo ve ark. tarafından 2003 yılında yayınlanan bir çalışmada gösterilmiştir. 23 hasta ve 15 kontrol vakasının alındığı bu çalışmada inme başlangıcından sonraki ilk 24 saat içinde alınan serum örneklerinde IL-18 düzeyleri çalışılmıştır. Hasta grubunda IL-18 düzeyleri anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (7).

Bu konuda yapılan ikinci çalışma, Yuen ve ark. yaptığı 2007 yılında yayınlanan çalışmadır. Bu çalışma aynı zamanda bu konuyu değerlendiren ilk kohort çalışması olup bu konuyla ilgili literatürdeki en geniş vaka ve kontrol grubunu içermektedir. Çalışmaya 217 hasta, 20 sağlıklı ve 40 risk altında olan kontrol vakalar dahil edilmiştir. Akut iskemik inme başlangıcından sonraki 48. saatte alınan venöz kan örneklerinde çalışılan IL-18 düzeyi hasta grubunda anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (18). Fakat bu çalışmaların aksine hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda intraserebral IL-18 düzeylerinde erken dönemde (ilk 24 saatte) artış olmadığı gösterilmiştir (20-21). Bu sonuçlar göz önüne alındığında IL-18'in hipoksik iskemik beyin hasarı sonrasında geç dönem nöroenflamatuvar yanıtta rol aldığı düşünülmüştür. Bizim çalışmamızda, bu veriler ışığında hasta kan örnekleri akut iskemik inme başlangıcı sonrası ilk 24 saat içerisinde alınmıştır. Ancak hasta ve kontrol grubu arasında IL-18 düzeyleri arasında literatürdeki klinik çalışmaların aksine anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu sonuçlar, IL-18'in iskemiye bağlı enflamasyonda geç dönem bir sitokin olarak

rol alabileceğini düşündürmüştür.

Zaremba ve arkadaşlarının çalışmasında, IL-18'in enfarkt oluşumunda katkısı olan mekanizmalarda muhtemel bir rolü olduğu ileri sürülmüştür. Bu çalışmada da enfarkt hacmi ile IL-18 arasındaki ilişki araştırılmış ancak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Zaremba ve ark.nın yaptıkları çalışmada başvuru esnasında ve iki hafta sonra hastalar inmenin şiddeti ve fonksiyonel dizabilite açısından İskandinav inme skalası ve Barthel indeksi ile değerlendirdiklerinde her iki açıdan da IL-18 düzeyleri ile anlamlı korelasyon saptanmıştır. Aynı şekilde Yuen ve ark. tarafından yapılan çalışmada IL-18 düzeyleri ile hastaların başvuru esnasında ve 3 ay sonra bakılan MRS skorlarında anlamlı korelasyon saptanmıştır. Ancak bizim çalışmamızda, hastalarda hem başvuru esnasındaki inme şiddeti hem de 3. ay fonksiyonel dizabilite açısından IL-18 düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Mortalite ile biyokimyasal ve enflamatuvar parametreler arasındaki ilişki açısından yapılan incelemede, exitus olan hastalarda IL-18 ve diğer parametrelerde anlamlı bir değişiklik saptanmazken sadece beyaz küre düzeyleri exitus olan grupta anlamlı olarak yüksek saptandı. Literatürde iskemik inmede beyaz küre yüksekliğine diğer çalışmalarda da yer verilmiştir (22-23). Bu nedenle başvuru esnasında beyaz küre yüksekliği olan hastalarda mortalite riskinin

artabileceği göz önünde bulundurularak bu hastaların takiplerinde daha dikkatli olunması önerilebilir.

SONUÇ

İnmede nöroenflamasyonun rolü gösterildikten sonra bu konudaki çalışmalara hız verilmiş, nöroenflamatuvar belirteçlerle inme riski prognozu ve enfarkt volümü arasındaki ilişkiye dair çalışmalar literatürde sıkça yer almaya başlamıştır. Bu çalışmalarda ağırlıklı olarak IL-1 β , TNF- α , IL-6 üzerinde durulmuştur. Son çalışmalarda bu belirteçlere IL-18 de eklenmiştir. Bu konuda sınırlı sayıdaki çalışmalarda hayvan modellerinde IL-18'in iskemik serebral enflamatuvar yanıtın geç safhasında rol aldığını destekler bulgular varken, yapılan klinik çalışmalarda IL-18 düzeylerinin akut inme tanısı almış hastalarda erken dönemde de serumda artış gösterdiğine yer verilmiştir. Mevcut veriler ışığında akut iskemik inmede hastaların erken dönemdeki klinik durumunu ve inmenin prognozunu belirlemede IL-18'in rolünü araştırmak amacıyla planlanan bu çalışmada bulguların önceki klinik çalışmalarla uyumlu sonuçlanmadı. Bu nedenle gelecekte bu konudaki çalışmalarda, IL-18 düzeylerine akut iskemik inmenin daha geç dönemlerinde bakılması daha uygun olabileceği kanısındayız. Halen yeterli çalışmalar olmaması nedeni ile gelecekte bu konuda daha geniş hasta gruplarıyla yapılacak yeni çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Smith CJ, Emsley HC, Vail A, et al. Variability of the systemic acute phase response after ischemic stroke. *J Neurol Sci* 2006;251:77-81.
2. Hallenbeck JM. The many faces of tumor necrosis factor in stroke. *Nat Med* 2002;8:1363-8.
3. Basic Kes V, Simundic AM, Vargek Solter V, Topic E, Demarin V. The role of conventional and some less conventional risk factors in the pathogenesis of acute ischemic stroke. *Acta Clin Croat* 2005;42:97-105.
4. Wang Q, Tang XN, Yenari MA (2007) The inflammatory response in stroke. *J Neuroimmunol* 184:53-68
5. Sairanen T, Carpen O, Karjalainen-Lindsberg ML, Paetau A, Turpeinen U, Kaste M, Lindsberg PJ. Evolution of cerebral tumor necrosis factor-alpha production during human ischemic stroke. *Stroke*. 2001 Aug;32(8):1750-8.
6. Basic Kes V, Simundic AM, Nikolac N, Topic E, Demarin V. Pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in acute ischemic stroke and their relation to early neurological deficit and stroke outcome. *Clin Biochem*. 2008 Nov;41(16-17):1330-4.

7. J. Zaremba, J. Losy. -18 in acute ischaemic stroke patients. *Neurol Sci*. 2003; 24:117-124
8. Astrup J, Siesjo BK, Symon L. Thresholds in cerebral ischemia-the ischemic penumbra. *Stroke* 1981;12:723-725.
9. Garcia JH, Yoshida Y, Chen H, Li Y, Zhang ZG, Lian J, Chen S, Chopp M. Progression from ischemic injury to infarct following middle cerebral artery occlusion in the rat. *Am J Pathol* 1993; 142: 623-635.
10. Furlan M, Marchal G, Viader F, Deerton JM, Baron JC. Spontaneous neurological recovery after stroke and fate of ischemic penumbra. *Ann Neurol* 1996;40:216-26.
11. Heiss WD. Experimental evidence of ischemic thresholds and functional recovery. *Stroke* 1992;23:1668-72.
12. Ginsberg MD, Pulsinelli WA. The ischemic penumbra, injury thresholds and the therapeutic window for acute stroke. *Ann Neurol* 1994;36:553-4.
13. Koroshetz WJ, Moskowitz MA. Emerging treatments for stroke in humans. *Trends Pharmacol Sci* 1996; 17: 227-33.
14. Yemişçi M, Gürer G, Dalkara T. İskemik İnmede Gelişen Fizyopatolojik Olaylar. *Türkiye Klinikleri Nöroloji, serebrovasküler Hastalıklar Özel Sayısı Nisan 2004*; 1: 22-30.

Gürkaş ve ark.

15. Kristian T, Siesjo BK. Calcium in ischemic cell death. *Stroke* 1998; 29: 705-718
16. Chan PH. Reactive oxygen radicals in signaling and damage in the ischemic brain. *J Blood Flow Metab* 2001; 21: 2-14.
17. Rodriguez-Yanes M, Castillo J. Role of inflammatory markers in brain ischemia. *Curr Opin Neurol* 2008; 21:353-357.
18. Yamagami H, Kitagawa K, Hoshi T, Furukado S, Hougaku H, Nagai Y, et al. Associations of serum IL-18 levels with carotid intima-media thickness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005 Jul;25(7):1458-62.
19. Yuen CM, Chiu CA, Chang LT, Liou CW, Lu CH, Youssef AA, Yip HK. Level and value of interleukin-18 after acute ischemic stroke. *Circ J.* 2007 Nov;71(11):1691-6.
20. Jander S, Schroeter M, Stoll G. Interleukin-18 expression after focal ischemia of the rat brain: association with the late-stage inflammatory response. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2002 Jan;22(1):62-70.
21. Rachel D Wheeler, Herve Boutin, Omar Touzani, Giamal N Luheshi, Kiyoshi Takeda and Nancy J Rothwell. No Role for Interleukin-18 in Acute Murine Stroke-Induced Brain Injury. *J Cereb Blood Flow Metab* 23: 531-535.
22. Prentice RL, Szatrowski TP, Kato H, Mason MW. Leukocyte counts and cerebrovascular disease. *J Chronic Dis.* 1982;35(9):703-14.
23. Ernst E, Hammerschmidt DE, Bagge U, Matrai A, Dormandy JA. Leukocytes and the risk of ischemic diseases. *JAMA.* 1987 May 1;257(17):2318-24.