

Klinik Araştırma

İskemik/Hemorajik İnmede Serum TNF- α , IL-1 β ve TGF- β ₂ Düzeylerinin ve Oksidan-Antioksidan Durumun Değerlendirilmesi

Nevin İLHAN^{1,a}, Solmaz SUSAM¹, Ömer CANPOLAT²

¹Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye

²Elazığ Fethi Sekin Şehir Hastanesi, Acil Kliniği, Elazığ, Türkiye

ÖZET

Amaç: İnme olarak tanımlanan serebrovasküler hastalıklar; ciddi mortalite ve morbiditeye yol açan hastalıklardan biridir. İnme sonrasında proinflamatuar ve anti-inflamatuar sitokinlerin üretimi ve sekresyonu hem insan hem de deneysel hayvan modellerinde gösterilmiştir. Bu çalışmanın amacı iskemik ve hemorajik inme patogeneğinde serum TNF- α , IL-1 β ve TGF- β ₂ düzeyleri ile oksidatif stres parametrelerinin durumunu değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışma inme tanısı almış 35 iskemik ve 35 hemorajik inmeli toplam 70 olgu, yaş ve cins olarak benzer 18 sağlıklı bireyde gerçekleştirildi. Oksidan-antioksidan durumunun değerlendirilmesi için total antioksidan durum (TAS) ve toplam oksidan durum (TOS) düzeyleri otoanalizör kullanılarak ölçüldü. Serum TNF- α , IL-1 β ve TGF- β ₂ düzeyleri ELISA yöntemi ile belirlendi. Oksidan-antioksidan durum değerlendirilmesi otoanalizör kullanılarak, total antioksidan durum (TAS) ve toplam oksidan durum (TOS) düzeylerinin ölçülmesiyle gerçekleştirildi.

Bulgular: Sağlıklı kontrol deneklerinde serum TNF- α , IL-1 β ve TGF- β ₂ düzeyleri iskemik ve hemorajik inmeli hastalardan anlamlı olarak daha düşüktü. Kontrollere göre her iki hasta grubunda azalmış TAS düzeyleri tespit edildi. Hastalardaki TOS düzeyleri ise, kontrollere göre yaklaşık 8 kat yüksekti.

Sonuç: Sonuç olarak, hastalar grupları ve kontroller arasında TNF- α , IL-1 β ve TGF- β ₂ düzeylerinin oldukça farklı olduğu ve bu sitokinlerin inme patolojisinde önemli rol oynayabilecekleri düşünülmektedir. Ayrıca, çalışmadan elde edilen sonuçlar, oksidatif stresin serebrovasküler hastalık gelişimine katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir. Konunun tam olarak netlik kazanabilmesi için daha fazla vakanın katıldığı uzun dönem izlem çalışmalarına ihtiyaç vardır.

Anahtar Sözcükler: İskemik, Hemorajik, Oksidatif Stres, TNF- α , IL-1 β ve TGF- β ₂.

ABSTRACT

The Evaluation of Serum TNF- α , IL-1 β and TGF- β ₂ Levels and Oxidant-Antioxidant Status in Ischemic/Hemorrhagic Stroke

Objective: Cerebrovascular diseases, defined as stroke; are one of the diseases that cause serious mortality and morbidity. The secretion and production of proinflammatory and anti-inflammatory cytokines after stroke has been seen in both human and experimental animal models. The aim of this study was to evaluate the serum TNF- α , IL-1 β and TGF- β ₂ levels and the status of oxidative stress parameters in the pathogenesis of ischemic and hemorrhagic stroke.

Material and Method: Totally 70 patients, 35 with ischemic stroke and 35 with hemorrhagic stroke, and 18 healthy individuals similar in age and gender with the patients were enrolled in the study. Serum TNF- α , IL-1 β and TGF- β levels were determined using ELISA. Total antioxidant status (TAS) and total oxidant status (TOS) levels were measured using autoanalyzer for detecting oxidant-antioxidant state.

Results: Serum levels of TNF- α , IL-1 β and TGF- β ₂ were significantly lower in healthy control subjects, than those in patients with ischemic and hemorrhagic stroke. TAS levels were lower in both patient groups compared to controls. TOS levels were almost 8 times higher in patients according to controls.

Conclusion: It was suggested that TNF- α , IL-1 β and TGF- β ₂ levels differed highly significantly between stroke patients and controls and these cytokines they may play important role in the stroke pathological process. Moreover, the results obtained from the study suggested that the oxidative stress may contribute to development of cerebrovascular disease. Long term follows up studies with more patients participation are needed to confirm and settle this issue.

Keywords: Ischemic, Hemorrhagic, Oxidative Stress, TNF- α , IL-1 β and TGF- β ₂.

Bu makale atıfta nasıl kullanılır: İlhan N, Susam S, Canpolat Ö. İskemik/Hemorajik İnmede Serum TNF- α , IL-1 β ve TGF- β ₂ Düzeylerinin ve Oksidan-Antioksidan Durumun Değerlendirilmesi. Fırat Tıp Dergisi 2020; 25(3): 117-123.

How to cite this article: İlhan N, Susam S, Canpolat O. The Evaluation of Serum TNF- α , IL-1 β and TGF- β ₂ Levels and Oxidant-Antioxidant Status in Ischemic/Hemorrhagic Stroke. Fırat Med J 2020; 25(3): 117-123.

Serebrovasküler hastalıklardan (SVH) biri olan inme, beynin bir bölgesinin iskemisi veya kanama sonucu kalıcı ya da geçici olarak etkilenmesiyle ortaya çıkan, yüksek mortalite ve morbiditeye sahip merkezi sinir sistemi bozukluğudur. İskemik inme ve hemorajik inme adı verilen iki ana tip SVH bulunmaktadır (1). Tüm inmelerin %87'sini oluşturan iskemik inme; fokal serebral, spinal veya retinal infarkt sonucu gelişen, 24

saat veya daha fazla süre devam edebilen ve bazen de ölümle sonuçlanabilen nörolojik bir defisit olarak tanımlanır (2). Daha ölümcül olduğu bilinen ve iskemik inmeden daha az sıklıkla gözlenen hemorajik inme ise sadece vasküler bir olay sonucunda meydana gelen, travmatik olmayan ve merkezi sinir siteminde hasara neden olan intrakraniyal kanamadır (3). Dünya genelinde serebrovasküler hastalıkların yüksek insidans

göstermesinin altında yatan temel neden değiştirilebilir risk faktörlerinin önlenememesi ya da azaltılmamasıdır. Obezite, yaş, sağlıksız yaşam biçimi (sınırlı egzersiz, yasadışı uyuşturucu kullanımı, sigara kullanımı), hipertansiyon ve aile öyküsü SVH için önemli risk faktörleridir (4, 5).

Akut iskemik inme, serebral dokuda hasara neden olan inflamatuvar bir kaskadı tetikler ve bu proses birkaç gün devam edebilir. Serebral iskemi, inflamatuvar sitokinlerin ve kemokinlerin ekspresyonunu indükleyen reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşmasıyla sonuçlanır, birincil ve ikincil beyin hasarı da hem pro- hem de anti-inflamatuvar özelliklere sahip olan sitokinlerin salınımını aktive eder (6, 7). Nöroinflamasyona katılan ana sitokinler, interlökin (IL), IL-1, IL-6, IL-10 ve tümör nekroz faktörü- α (TNF- α) 'dır ve bu sitokinler, inflamatuvar yanıtın başlatılmasından ve düzenlenmesinden sorumludurlar, bununla birlikte beyin iskemik bölgelerine lökosit infiltrasyonunda önemli rol oynarlar (8, 9).

TNF- α , inflamatuvar ve immün reaksiyonlarda rol oynayan multifaktöriyel bir sitokindir. TNF- α 'nın ana kaynağı makrofajlar ve monositler olmasına rağmen, aktive olmuş mikroglia, astrositler ve iskemik nöronlar da bu sitokini üretebilirler (10). Hem nöroprotektif hem de nörotoksik etki gösterebilen TNF- α 'nın bu etkileri, hücre proliferasyonu ve apoptozis gibi geniş bir biyolojik süreç yelpazesinin düzenlenmesinde rol oynayan Nuclear Factor kappa B (NF- κ B) yolağını aktive etmesiyle ortaya çıkmaktadır (11). NF- κ B'nin aktivasyonu proinflamatuvar sitokinlerin üretimini stimüle edecek ve muhtemelen bu iki sinyal (hücre proliferasyonu ve apoptozis) arasındaki denge ise TNF- α 'nın toksik derecesini belirlemektedir (12).

IL-1 β , iskemik bozuklukta gözlenen sistemik (ör; enfeksiyon) veya lokal (ör; inme) hasara yanıt olarak beyinde indüklenen ana IL-1 agonistidir (13). İnme sonrası serebral hasarın patogeneğinde IL-1 β 'nin rolü, IL-1 reseptör antagonist (IL-1ra) tedavisi ile gösterilmiştir. IL-1ra tedavisi, penumbral dokudaki nöronal hücre ölümünü ve kalıcı fokal serebral iskemiden sonra infarkt boyutunu azaltarak etki gösterir (6). İskemiden sonra IL-1ra'nın temporal indüksiyon profili neredeyse IL-1 β ile paraleldir (6).

Transforme edici büyüme faktörü- β (TGF- β), bir anti-inflamatuvar sitokin olup mikroglia da bulunur (14). Serebral iskemide TGF- β 'nin nöroprotektif etkilerinin olduğu bildirilmiştir (15). İnme sonrası TGF- β , glial aktivasyonu ve diğer sitokinlerin ekspresyonunu ve etkinliğini azaltır, ROS ve radikal nitrojen ürünlerinin salınımını bastırır (16). Bununla birlikte, çoklu doymamış yağ asitlerini yüksek düzeyde içeren ve nispeten düşük antioksidan savunmasına sahip olan beyin dokusunda bu yağ asitleri reaktif oksijen ile reaksiyona girerek nöronal membran lipid oksidasyonuna yol açan ROS üretimini tetikler (17).

Total Oksidatif Durum (TOS), genellikle serbest radikaller ve antioksidan savunma sistemi arasındaki dzensizlik olarak tanımlanır. Yapılan çalışmalarda, zararlı oksidatif ürünlerin iskemik beyin hasarını takiben

ilk 24 saat içinde zirveye ulaştığı ve bu ürünlerin beyin hasarını takiben iskemik inmeli hastalarda ölüme neden olabileceği gösterilmiştir (18, 19).

Bu çalışmada; iskemik ve hemorajik SVH tanısı almış hastaların sitokin profili (serum TNF- α , IL-1 β ve TGF- β 2 düzeyleri) ile oksidan/antioksidan dengesini değerlendirmek ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırmak amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Alınan Hasta ve Kontrol Gruplarının Belirlenmesi

Çalışmaya, Ekim 2013- 2014 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi (FÜTF) Acil Servisi (AS)'ne ilk 24 saatte başvuran, iskemik ve hemorajik inme tanısı almış hastalar dahil edildi. Çalışmaya başlamadan önce Fırat Üniversitesi etik kurulundan onay alındı (Toplantı Sayısı: 08, Karar No: 02, Tarih: 06/12/2013). Çalışmaya dâhil edilen olgular, çalışmanın amacı ve yapılacak işlem hakkında bilgilendirildi, çalışmaya katılmayı kabul eden olgulardan ya da hasta vekilinden yazılı olarak onam alındı.

a) Çalışmaya dâhil edilme kriterleri

- 18 yaş ve üzeri olmak
- İlk 24 saatte Acil Servis'e başvurmak
- Çalışmaya katılmayı kabul etmek

b) Çalışmadan çıkarılma kriterleri

- 18 yaş altı olgular
- Çalışmaya katılmayı istemeyen ya da sonradan çalışmadan çıkmak isteyen olgular
- Gebelik öyküsü olan veya ilk değerlendirmede gebelik testi pozitif olan bireyler,
- Eşlik eden Pulmoner embolisi olan hastalar
- Eşlik eden Akut/Böbrek Yetmezliği olanlar
- Özgeçmişinde son üç ay içinde ağır enfeksiyon, sepsis, major kardiak, hepatik yetmezlik, otoimmün, malign hastalığı bulunanlar
- Sistemik enfeksiyon romatizmal hastalıklar ve diyabeti olanlar
- Steroid tedavisi altında olanlar

Hasta grubundan 35 iskemik ve 35 hemorajik inmeli toplam 70 hasta ve benzer yaş ve cinsiyete sahip 18 sağlıklı gönüllü birey çalışma kapsamında değerlendirilmeye alındı.

Örneklerin Hazırlanması ve Ölçümler

Tüm hasta ve kontrollerin serum TNF- α , IL-1 β ve TGF- β 2 düzeylerinin saptanması için antekubital venden jelli biyokimya tüplerine 3 ml kan örneği alındı. Alınan kan örnekleri +4°C'de 10 dakika boyunca 1600x g'de santrifüj edilip serum örnekleri pipetlerle nonsteril kapaklı ependorf tüplerinde stoklandı. Serumlar -80°C derin dondurucuda muhafaza edildi. Ölçümlerin yapılacağı zaman, tüm serum örnekleri oda ısısına getirildikten sonra kit protokollerine göre tek seansta ve aynı ekip tarafından çalışıldı.

Serum TNF- α (Cat No: EK0525, Boster Biological Technology, Pleasanton, CA, USA), IL-1 β (Cat No:

EK0392, Boster Biological Technology, Pleasanton, CA, USA) ve TGF- β 2 (Cat no: BMS254, Bender MedSystems, A-1030 Vienna, Austria) düzeyleri üretici firmaların talimatları doğrultusunda değerlendirildi. TAS ve TOS ölçümleri Rel Assay marka (Rel Assay Kit Diagnostic, Türkiye) kitler kullanılarak otoanalizörde yapıldı. TAS ölçüm sonuçları mmol Trolox equivalent/L olarak (20), TOS ölçüm sonuçları litre başına mikromolar hidrojen peroksit equivalent olarak ifade edildi ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equiv./L) (21).

İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde IBM SPSS Statistics Versiyon 22.0 paket programı kullanıldı. Sürekli ölçümler ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde medyan) olarak özetlendi. Sürekli ölçümlerin normal dağılım varsayımını sağlayıp sağlamadığı Kolmogorov Smirnov testi ile test edildi. İki denli gruba sürekli ölçümlerin genel karşılaştırılmasında varsayımların sağlanması durumunda Tek Yönlü Varyans Analizi, varsayımların sağlanmaması durumunda ise Kruskal Wallis testi kullanıldı. Bu karşılaştırmalarda anlamlı bulunan durumlar için grupların ikili karşılaştırılması

rında varsayımların sağlanması durumunda grup içi varyansların homojen olup olmamasına göre Tukey testleri kullanıldı. Grupların ikili karşılaştırmalarında varsayımların sağlanmaması durumunda ise Bonferroni düzeltmesi yapılmış Mann Whitney U testi kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0,05 olarak alındı.

BULGULAR

Anova testlerine ait testlerine ait anlamlılık (p) değerleri: yaş için; 0,084, HDL için; 0,490; IL-1 β , TGF- β 2 ve total kolesterol için 0,001'dir. Kruskal Wallis testlerine ait anlamlılık (p) değerleri: trigliserid için; 0,563, LDL için; 0,416; glukoz için; 0,496; SKB, DKB, TNF- α , TAS ve TOS değerleri için; 0,001 olarak bulunmuştur. Daha sonra Post Hoc (Tukey ve Bonferroni düzeltmesi yapılmış M-W p değerleri) ikili karşılaştırma testleri uygulanmış olup elde edilen veriler tablo 1'de sunulmuştur.

Tablo 1. Hasta ve kontrol gruplarının demografik ve klinik bilgileri.

	Kontrol (n =18)	İskemik (n =35)	p1 değeri	Hemorajik (n =35)	p2 değeri
Yaş (yıl)	73,88±8,27	73,31±8,62	0,810	69,37±7,73	0,066
TG (mg/dL)	115 (73-251)	116 (14-326)	0,917	105 (45-371)	1,000
TC (mg/dL)	154,22±24,30	179,64±49,39	0,044*	206,24±8,57	0,001**
HDL (mg/dL)	42,38±13,96	43,95±12,11	0,655	46,81±10,25	0,237
LDL (mg/dL)	133 (79-180)	96 (80-133)	0,281	105 (45-371)	0,582
Glukoz (mg/dL)	101 (80-283)	89 (63-207)	0,243	11 (52-313)	0,813
SKB (mm Hg)	120 (100-160)	150 (80-210)	0,001**	160 (100-200)	0,001**
DKB (mm Hg)	80 (60-90)	90 (50-130)	0,005**	90 (60-130)	0,001**

Veriler ortalama \pm standart sapma ya da medyan (minimum-maksimum) şeklinde ifade edilmiştir. p1 değeri, kontrol ve iskemik grubun karşılaştırılması; p2 değeri, kontrol ve hemorajik gruplarının karşılaştırılması temsil etmektedir. n: katılımcı sayısı; TG, Trigliserid; TC, Total kolesterol; HDL, yüksek yoğunluklu lipoprotein; LDL, düşük yoğunluklu lipoprotein; DKB, Diyastolik kan basıncı; SKB, Sistolik kan basıncı.

*Kontrol grubu ile kıyaslandığında; p < 0,05

**Kontrol grubu ile kıyaslandığında p < 0,01.

Hasta ve kontrol gruplarındaki bireyler yaş bakımından birbirlerine yakın seçildiklerinden kontrol ve her iki hasta grubunda yaş bakımından istatistiksel anlamlı bir fark yoktu (P1 =0,810; P2 =0,066). Total kolesterol düzeylerinin ise her 2 hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak daha yüksek olduğu gözlemlendi

(P1 =0,044; P2 =0,001). Sistolik ve diyastolik basınçların da kontrol grubuna göre hasta gruplarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu saptandı (P1, P2 =0,001 SKB için; P1 =0,005, P2 =0,001 DKB için).

Araştırma kapsamında çalışılan sitokinlerin değerlendirilmeleri tablo 2'de sunulmuştur.

Tablo 2. Hasta ve kontrol gruplarında TNF- α , IL-1 β ve TGF- β 2 düzeyleri.

	Kontrol (n =18)	İskemik (n =35)	p1 değeri	Hemorajik (n =35)	p2 değeri
TNF- α (pg/mL)	27,969 (14,12-47,84)	39,182 (4,41-162,52)	0,001**	43,060 (25,32-74,60)	0,001**
IL-1 β (pg/mL)	5,89±1,73	8,53±1,76	0,001**	8,46±1,84	0,001**
TGF- β 2 (pg/mL)	1,21±0,32	3,03±0,81	0,001**	2,61±0,50	0,001**

Veriler ortalama \pm standart sapma veya medyan (minimum-maksimum) şeklinde ifade edilmiştir. p1 değeri, kontrol ve iskemik grubun karşılaştırılması; p2 değeri, kontrol ve hemorajik gruplarının karşılaştırılması temsil etmektedir. n: katılımcı sayısı; TNF- α : tümör nekroz faktörü- α ; IL-1 β : Interlökin-1 β ; TGF- β 2: Transforme edici büyüme faktörü- β 2. **Kontrol grubu ile kıyaslandığında; p =0,001.

TNF- α , IL-1 β ve TGF- β_2 düzeylerinin her 2 hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu saptandı (P1 ve P2 =0,001; tüm parametreler için).

Hasta ve kontrol gruplarındaki oksidan-antioksidan durumu belirlemek için serum örneklerinde TAS ve

TOS düzeyleri ölçülmüş olup elde edilen veriler tablo 3'te sunulmuştur.

Tablo 3. Hasta ve kontrol gruplarının TAS ve TOS düzeylerinin karşılaştırılması.

	Kontrol (n =18)	İskemik (n =35)	p1 değeri	Hemorajik (n =35)	p2 değeri
TAS (mmolTrolox equivalent/L)	2,19 (1,97-4,76)	1,93 (1,40-2,51)	0,001**	1,79 (1,38-2,36)	0,003**
TOS (μ mol H ₂ O ₂ Equiv./L)	17,68 (12,61-29,14)	121,12 (54,39-247,59)	0,001**	146,51 (86,62-261,68)	0,001**

Veriler medyan (minimum-maksimum) şeklinde ifade edilmiştir. p1 değeri, kontrol ve iskemik grubun karşılaştırılmasını; p2 değeri, kontrol ve hemorajik gruplarının karşılaştırılmasını temsil etmektedir. n: katılımcı sayısı; TAS: Total Antioksidan Durum; TOS: Total Oksidan Durum. **Kontrol grubu ile kıyaslandığında; p <0,01.

TAS değerlerinin her 2 hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu saptandı (P1 =0,001; P2 =0,003). TOS değerlerinin ise her 2 hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha yüksek olduğu gözlemlendi (P1 ve P2 =0,001).

TARTIŞMA

İnme, beyin dokusuna giden kan akışında ani bir azalma ile karakterize akut bir durumdur ve nörolojik fonksiyonun bozulması veya kaybolması ile sonuçlanır (22). Sistemik inflamasyon belirteçlerinin geleneksel risk faktörlerinden bağımsız olarak inme riskini değiştirdikleri düşünülmektedir (23). Serebral iskemiden sonra hasar yerinde makrofajlar, nötrofiller, monositler gibi inflamatuvar hücrelerin görülmesi inme patogenezinde inflamasyonun rolünü gündeme getirmiştir. Geleştirilen tekniklerle; sitokinler, kemokinler ve adhezyon molekülleri gibi çok sayıda inflamatuvar mediyatör, iskemik doku ve çevresinde gösterilmiştir (24). İnflamasyona cevap olarak salınan TNF- α , IL-1 β gibi proinflamatuvar sitokinler travmayı takiben birkaç saat içinde eksprese olmaktadır (25). İskemik ve hemorajik hasta grupları ile sağlıklı kontrol grupları arasında IL-10 ve TNF- α düzeylerinin değerlendirildiği bir çalışmada, her iki sitokin düzeyinin hasta gruplarında kontrollere göre arttığı saptanmıştır (26). Haeusler ve arkadaşları (27) inme geçirmiş hastalarda TNF- α düzeylerinin yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Bu sonuçların aksine, Vogelgesang ve arkadaşları (28) yaptıkları çalışmada inme hastalarında TNF- α düzeylerinin kontrol grubuna göre düşük olduğunu gözlemlemişlerdir. Oto ve arkadaşları (29) ise hasta gruplarının TNF- α düzeylerinin kontrol grubuna göre farklı olmadığını rapor etmişlerdir. Yaptığımız çalışma, TNF- α düzeylerinin arttığı çalışmalarla benzer sonuçlar göstermiş olup, her iki hasta grubunda TNF- α düzeylerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttığı gözlenmiştir. Bu durum proinflamatuvar sitokinler içerisinde en erken salgılanan ve konakçı cevabındaki en güçlü mediyatör olan TNF- α 'nın artışı ile açıklanabilir. Yapılan çalışmalarda farklı bulguların elde edilmesinin nedeni ise TNF- α ekspresyonunun; spesifik beyin bölgelerindeki mikrogial aktivasyona, zamana

(süreç) ve TNF- α sinyalini uyarıcı diğer koşullara bağlı olarak değişmesi gösterilebilir.

Diğer bir proinflamatuvar sitokin olan IL-1 β inme çalışmalarında sıkça araştırılan proteinlerden biridir (30). Licata ve arkadaşları (31) tarafından yapılan bir çalışmada, iskemik inme hasta gruplarında IL-1 β düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre yüksek olduğu bildirilmiştir. IL-1 reseptör antagonistinin aşırı ekspresyonu, otolog kan veya trombinin sıçan striatumuna enjeksiyonu ile uyarılan beyin ödemi önemli ölçüde azalttığından, IL-1 β 'nin intraserebral hemorajinin patogenezinde de rol oynayabileceği rapor edilmiştir (32). Bu durum intraserebral hemorajiyi takiben proinflamatuvar sitokinlerin salınmasının, nöronlarda ciddi ikincil hasarlara yol açabileceğini ve bunun da uzun süreli nörolojik defisitlere neden olabileceğini düşündürmektedir. İnmeyi takip eden 72 saatlik zaman diliminde, proinflamatuvar sitokinlerin değerlendirildiği başka bir çalışmada ise, IL-1 β düzeylerinin kontrol grubuna göre düşük olduğu saptanmıştır (33). Çalışmamızda ise hem iskemik hem de hemorajik hasta grubunda IL-1 β düzeylerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak yüksek olduğu gözlenmiştir. Bu yükselişin artan TNF düzeylerinin, IL-1 β 'nin de dahil olduğu bir dizi proinflamatuvar sitokin üretimini tetiklemesinden, inme sonrası serebral inme bölgesinde artan inflamatuvar hücrelerin (makrofaj gibi) lokal inflamatuvar mediyatör olan IL-1 düzeylerini artırmasından ileri gelebileceğini düşünmekteyiz. Yapılan çalışmalarda farklı sonuçların elde edilmesinin nedeni ise örneklerin farklı zaman aralıklarında toplanması gösterilebilir.

Antiinflamatuvar bir sitokin olan TGF- β_2 , TGF- β ailesinin bir üyesidir. Başlıca nöronlarda ve astroglial hücrelerde bulunan TGF β_2 , nöron sağlığını ve ölümünü düzenler ve beyindeki fagositik aktiviteyi korur (34). Beyin hasarı sonrası, TGF- β sinyalleşmesinin nöroprotektif etki gösterebileceği, bununla birlikte glial skarlaşmayı ve fibrozisi de düzenleyebileceği bildirilmiştir (35). Sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada, TGF- β_2 monoklonal antikoların, hasar görmüş beyinde fibrozis ve glial skar oluşumunu inhibe edebileceği gösterilmiştir (36). Yapılan başka bir çalışmada da TGF- β ailesi üyelerinin, beyin iskemik hasarında farklı mekanizmalar tarafından indüklendikleri ve bunların farklı mekansal ve zamansal olarak düzenlenmiş infla-

matuvar ve nöro-protektif süreçlere dâhil oldukları bildirilmiştir (37). Çalışmamızda da TGF- β_2 düzeyleri her iki hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu saptanmış olup TGF- β_2 'nin iskemik penumbranın apoptotik yollarını bloke ederek ve tersinir iskemik beyin dokusunun iyileşmesine yardımcı olarak nöroprotektif etki gösterebileceğini düşünmekteyiz.

Oksidatif stresin, hücrel enzim aktivasyonuna neden olan eksitotoksosite gibi farklı mekanizmalar ile inme ilerlemesine katkıda bulunduğu kabul edilmektedir. Yapılan çalışmalarda, oksidatif stresin hücre ölümüyle ilişkili çoklu sinyal yollarını aktive edebileceği bildirilmiştir (38, 39). Akut iskemili hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada, hastaların TOS düzeylerinin kontrol

grubuna göre daha yüksek olduğu, TAS düzeylerinin ise daha düşük olduğu rapor edilmiştir (17). Oksidan-antioksidan durumunu değerlendirmek için TAS ve TOS düzeylerini tayin ettiğimiz çalışmamızda da, kontrol grubuna göre hasta gruplarında TAS düzeylerinin düşük, TOS düzeylerinin ise neredeyse 8 kat daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Elde ettiğimiz bu veri oksidan-antioksidan dengenin oksidan lehine ilerlediğini, yüksek düzeydeki oksidatif stresin nöronal hücre için sitotoksik etki gösterebileceğini düşündürmektedir. Sonuç olarak; inme gruplarında inflamasyona yanıt olarak seçili sitokin düzeylerinin arttığı, hem iskemik hem de hemorajik inme patogenezinde bu sitokinlerin ve oksidatif stresin etkili olabileceği söylenebilir.

KAYNAKLAR

1. Cai Z, Zhao B, Deng Y et al. Notch signaling in cerebrovascular diseases (Review). *Mol Med Rep* 2016; 14: 2883-98.
2. Crocco TJ, Goldstein JN. Stroke. In: Rosen's Emergency Medicine. Philadelphia: Elsevier: 2014. p. 1363-74.
3. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP et al. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2013; 44: 2064-89.
4. Vetrano DL, Landi F, De Buyser SL et al. Predictors of length of hospital stay among older adults admitted to acute care wards: a multicentre observational study. *Eur J Intern Med* 2014; 25: 56-62.
5. Dezmalj-Grbelja L, Bosnjak J, Lovrencić-Huzjan A, Ivica M, Demarin V. Moyamoya disease in a patient with brain tumor: case report. *Acta Clin Croat* 2010; 49: 459-63.
6. Di Napoli M, Shah IM. Neuroinflammation and cerebrovascular disease in old age: a translational medicine perspective. *J Aging Res* 2011; 2011: 857484.
7. Offner H, Subramanian S, Parker SM, Afentoulis ME, Vandenbark AA, Hurn PD. Experimental stroke induces massive, rapid activation of the peripheral immune system. *J Cereb Blood Flow Metab* 2006; 26: 654-65.
8. Amaro S, Chamorro Á. Translational stroke research of the combination of thrombolysis and antioxidant therapy. *Stroke* 2011; 42: 1495-9.
9. Fisher M. New approaches to neuroprotective drug development. *Stroke* 2011; 42: 24-7.
10. Intiso D, Zarrelli MM, Lagioia G et al. Tumor necrosis factor alpha serum levels and inflammatory response in acute ischemic stroke patients. *Neurol Sci* 2004; 24: 390-6.
11. Brabers NA, Nottet HS. Role of the pro-inflammatory cytokines TNF-alpha and IL-1beta in HIV-associated dementia. *Eur J Clin Invest* 2006; 36: 447-58.
12. Zou JY, Crews FT. TNF alpha potentiates glutamate neurotoxicity by inhibiting glutamate uptake in organotypic brain slice cultures: neuroprotection by NF kappa B inhibition. *Brain Res* 2005; 1034: 11-24.

13. Tuttolomondo A, Di Raimondo D, di Sciacca R, Pinto A, Licata G. Inflammatory cytokines in acute ischemic stroke. *Curr Pharm Des* 2008; 14: 3574-89.
14. Makwana M, Jones LL, Cuthill D et al. Endogenous transforming growth factor beta 1 suppresses inflammation and promotes survival in adult CNS. *J Neurosci* 2007; 27: 11201-13.
15. Lehrmann E, Kiefer R, Christensen T et al. Microglia and macrophages are major sources of locally produced transforming growth factor- β_1 after transient middle cerebral artery occlusion in rats. *GLIA* 1998; 24: 437-48.
16. Pang L, Ye W, Che XM, Roessler BJ, Betz AL, Yang GY. Reduction of inflammatory response in the mouse brain with adenoviral-mediated transforming growth factor- β_1 expression. *Stroke* 2001; 32: 544-52.
17. Gökdemir GS, Gökdemir MH, Karakılıç AZ. Total Oxidative Stress, Total Antioxidant Status and Erythrocytes Status in Patients with Acute Ischemic Stroke. *Acta Med Mediterr* 2017, 33: 157.
18. Gökdemir MT, Kaya H, Söğüt O, Kaya Z, Albayrak L, Taşkın A. The role of oxidative stress and inflammation in the early evaluation of acute non-ST-elevation myocardial infarction: an observational study. *Anadolu Kardiyol Derg* 2013; 13: 131-6.
19. Söğüt Ö, Kaya H, Gökdemir MT et al. Early oxidative status in adult patients with isolated traumatic brain injury. *Turk J Med Sci* 2012; 42: 1010-9.
20. Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clin Biochem* 2004; 37: 277-85.
21. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem* 2005; 38: 1103-11.
22. Ahmad M, Graham SH. Inflammation after stroke: mechanisms and therapeutic approaches. *Transl Stroke Res* 2010; 1: 74-84.
23. Rodríguez-Yáñez M, Castillo J. Beyin iskemisinde inflamasyon belirteçlerinin rolü. *Türkiye Klinikleri J Neur* 2010; 5: 39-44.
24. Şahan M, Satar S, Koç AF, Sebe A. İskemik inme ve akut faz reaktanları. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi* 2014; 19: 84-140.
25. Demir H, Onur OE, Denizbaşı AA. Travmatik beyin hasarında inflamatuvar sitokinlerin rolü. *Marmara Med J* 2012; 25: 114-7.
26. Ashour WMR, Al-Anwa AD, Kamel AE, Aidaros MA. Predictors of early infection in cerebral ischemic stroke. *J Med Life* 2016; 9: 163-9.
27. Haeusler KG, Schmidt WU, Föhring F et al. Cellular immunodepression preceding infectious complications after acute ischemic stroke in humans. *Cerebrovasc Dis* 2008; 25: 50-8.
28. Vogelgesang A, Dressel A. Immunological consequences of ischemic stroke: Immunosuppression and autoimmunity. *J Neuroimmunol* 2011; 231:103-10.
29. Oto J, Suzue A, Inui D et al. Plasma proinflammatory and anti-inflammatory cytokine and catecholamine concentrations as predictors of neurological outcome in acute stroke patients. *J Anesth* 2008; 22: 207-12.
30. Allan SM, Tyrrell PJ, Rothwell NJ. Interleukin-1 and neuronal injury. *Nat Rev Immunol* 2005; 5: 629-40.
31. Licata G, Tuttolomondo A, Di Raimondo D, Corrao S, Di Sciacca R, Pinto A. Immuno-inflammatory activation in acute cardio-embolic strokes in comparison with other subtypes of ischaemic stroke. *Thromb Haemost* 2009; 101: 929-37.
32. Masada T, Hua Y, Xi G, Yang GY, Hoff JT, Keep RF. Attenuation of intracerebral hemorrhage and thrombin-induced brain edema by overexpression of interleukin-1 receptor antagonist. *J Neurosurg* 2001; 95: 680-6.
33. Zeng L, Wang Y, Liu J et al. Pro-inflammatory cytokine network in peripheral inflammation response to cerebral ischemia. *Neurosci Lett* 2013; 548: 4-9.
34. Doyle KP, Cekanaviciute E, Mamer LE, Buckwalter MS. TGF β signaling in the brain increases with aging and signals to astrocytes and innate immune cells in the weeks after stroke. *J Neuroinflammation* 2010; 7: 62.
35. Kaestner S, Dimitriou I. TGF beta1 and TGF beta2 and their role in posthemorrhagic hydrocephalus following SAH and IVH. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg* 2013; 74: 279-84.
36. Logan A, Green J, Hunter A, Jackson R, Berry M. Inhibition of glial scarring in the injured rat brain by a recombinant human monoclonal antibody to transforming growth factor-beta2. *Eur J Neurosci* 1999; 11: 2367-74.
37. Pál G, Vincze C, Renner É et al. Time course, distribution and cell types of induction of transforming growth factor betas following middle cerebral artery occlusion in the rat brain. *PLoS One* 2012; 7: 46731.
38. Al-Maghrebi M, Renno WM. Genistein alleviates testicular ischemia and reperfusion injury-induced spermatogenic damage and oxidative stress by suppressing abnormal testicular matrix metalloproteinase system via the Notch 2/Jagged 1/Hes-1 and caspase-8 pathways. *J Physiol Pharmacol* 2016; 67: 129-37.
39. Xie H, Sun J, Chen Y, Zong M, Li S, Wang Y. EGCG attenuates uric Acid-Induced inflammatory and oxidative stress responses by medicating the NOTCH pathway. *Oxid Med Cell Longev* 2015; 2015: 214836.

Nevin İLHAN	0000-0002-0208-8929
Solmaz SUSAM	0000-0002-7503-2416
Ömer CANPOLAT	0000-0002-7842-4415