

## The relationship between serum interleukin-6 levels with lesion size and early functional worsening in acute ischemic stroke

Akut iskemik inmede serum interlökin-6 düzeylerinin lezyon büyüklüğü ve erken dönem fonksiyonel kötüleşme ile ilişkisi

Aynur Yılmaz Avcı<sup>1\*</sup>, Ahmet Muzaffer Demir<sup>2</sup>, Ufuk Utku<sup>3</sup>, Adile Özden Vural<sup>2</sup>, Galip Ekuclu<sup>4</sup>

1. Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Antalya-Alanya, Türkiye

2. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Edirne, Türkiye

3. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Edirne, Türkiye

4. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Edirne, Türkiye

### ABSTRACT

**Aim:** In this study, the relationship between ischemic lesion size, localization and early neurological functional impairment of serum Interleukin-6 (IL-6) levels in the acute phase are investigated.

**Patients and Method:** Fifty five patients who are diagnosed acute cerebral infarct by history, neurologic examination and computerized brain tomography (CT) were included in the study. The control group consisted of 25 healthy volunteers of similar age range with the patient group. The patients were subdivided into 4 groups according to the size and localization of the infarct on CT. The early neurologic functional stage was evaluated by modified Rankine Score.

**Results:** Serum IL-6 levels were found significantly higher in all patients groups compared to healthy control group ( $p=0.001$ ). IL-6 levels of patients with large lesions in CT were found significantly higher than that of patients with small lesions, but there were no significant difference with regard to localization of the lesion. IL-6 levels of poor early functional worsening group were found significantly higher than good functional group. There was a significant weak correlation between IL-6 levels and leukocyte count and fibrinogen levels.

**Conclusion:** The elevation of serum IL-6 levels correlates with lesion size and prognosis suggesting that IL-6 is intrathecally released and may play an important role in stroke pathophysiology. Furthermore, evaluation of the inflammatory response after acute ischemic stroke with IL-6 may provide insight into the size of the cerebral infarction and deterioration with early function worsening.

**Key words:** Stroke, cytokine, inflammation, vascular disease, computerized tomography imaging.

### ÖZ

**Amaç:** Bu çalışmada, akut dönemde serum İnterlökin-6 (IL-6) düzeylerinin iskemik lezyon büyüklüğü, lokalizasyonu ve hastalığın erken dönem nörolojik fonksiyonel kötüleşmesi ile ilişkisi araştırıldı.

**Hastalar ve Yöntem:** Çalışmaya akut serebral infarkt tanısı alan 55 olgu alındı. Kontrol grubu, benzer yaş aralığında 25 sağlıklı gönüllüden oluşturuldu. Olgular BBT'de infarkt yeri ve büyüklüğüne göre dört gruba ayrıldı. Modifiye Rankin Skoru ile erken dönem fonksiyonel kötüleşme değerlendirildi.

**Bulgular:** Serum IL-6 seviyeleri sağlıklı kontrol grubuna göre tüm hasta gruplarında anlamlı olarak daha yüksek saptandı ( $p=0.001$ ). Bilgisayarlı beyin tomografisinde (BBT) büyük lezyonu olanların IL-6 düzeyleri, küçük olanlara göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı; ancak lezyon yerleşimi açısından anlamlı farklılık yoktu. Erken dönem fonksiyonel kötüleşmesi daha fazla olan olguların IL-6 değerleri, erken dönem fonksiyonel durumları iyi olan gruba göre anlamlı olarak daha yüksekti. IL-6 düzeyleri ile lökosit sayısı ve fibrinojen düzeyleri arasında anlamlı zayıf korelasyon saptandı.

**Sonuç:** Serum IL-6 düzeyi yüksekliğinin lezyon büyüklüğü ve erken dönem fonksiyonel kötüleşme ile ilişkili olması; IL-6'nın intratekal salındığını ve inme patofizyolojisinde önemli rol oynayabileceğini düşündürülebilir. Ayrıca akut iskemik inme sonrası inflamatuvar yanıtın IL-6 ile değerlendirilmesi serebral infarkt boyutu ve erken dönem fonksiyonel kötüleşmesi hakkında fikir verebilir.

**Anahtar sözcükler:** İnme, sitokin, inflamasyon, vasküler hastalık, bilgisayarlı beyin tomografisi

Geliş Tarihi:30.01.2018/ Kabul Tarihi:07.04.2018 / Yayınlanma Tarihi:02.07.2018

\*Sorumlu yazar: Aynur Yılmaz Avcı, Başkent Üniversitesi Hastanesi, Nöroloji bölümü, Alanya-Antalya, Türkiye. Telefon: +90 242 510 2525, Fax: +90 242 511 5563 , e-mail: aynuryilmazavci@gmail.com

**İ**nme gelişmiş ülkelerde ölüm nedenleri arasında kalp hastalığı ve kanserden sonra üçüncü sırada yer almaktadır [1]. İskemik inme büyük oranda serebral arterlerin trombus veya emboli ile oklüzyonu sonucu gelişir. Kan akımının ani kesilmesi ile beyin dokusundaki nöronlarda adenozintrifosfat (ATP) azalır. Bu nedenle hücre zarında iyonik denge sürdürülemez ve hücre içine kalsiyum ve su geçişi ile nörotransmitter salınımı olur. Bu olaylar dizisi sitotoksik ödem, eksitotoksikite ve hücre içi enzimlerin aktivasyonuna yol açar. Kan akışının kesilmesi ile hücre hasar ve inflamatuvar cevap başlatılır [2]. İnme sonrası gelişen inflamasyona bağlı olarak serbest oksijen radikallerinin üretimi artar. Serbest oksijen radikalleri, nitrik oksit kullanımını azaltarak trombosit agregasyonu ve lökosit adhezyonunu artırır ve endotel fonksiyon bozukluğuna yol açar [3,4]. Yapılan çalışmalarda, iskemik inmenin akut döneminde beyinde hasarlı hücrelerden sitokin, kemokin ve adhezyon moleküllerinin salgılandığı gösterilmiştir. İnflamatuvar yanıtın çoğunun, sitokinlerin alt sınıfı olan interlökinler tarafından yapıldığı bildirilmiştir [4,5]. İnme sonrası gelişen sekonder inflamasyon immun sistemi aktive ederek, doku hasarının ve iskemik lezyon boyutunun artmasına neden olur [3,4]. Proinflamatuvar sitokinlerin salgılanması çevre dokuda sitotoksik etkiyi, astrosit proliferasyonunu ve lenfosit aktivasyonunu indükleyerek, beyin ve periferik kanda inflamatuvar cevabı tetikler [4,6]. Deneysel çalışmalar, serebral iskemide hastalığın ilk saatlerinde bile lökosit ekstrasvazasyonu olduğunu ve lökositlerin mikrovasküler obstrüksiyon ile iskemik nöronal hasarı arttırdığını düşündürmektedir [3,4].

İnterlökin-6 proinflamatuvar, antiinflamatuvar, akut faz reaktanlarını uyarıcı, nöroprotektif ve nörotropik aktivitelere sahip multifonksiyonel bir sitokindir [7]. Bazı çalışmalar, dolaşımdaki IL-6 ile beyin infarkt volümü, inme şiddeti ve klinik prognoz arasında ilişki olduğunu göstermiştir [8,9,10]. IL-6'nın santral sinir sisteminde belirli patolojik durumlarda astrositler, mikroglia ve nöronlarda üretildiği gösterilmiştir, ancak iskemik inmede IL-6 üretiminin hücre orijini halen bilinmemektedir [11,12]. Santral sinir sistemi inflamasyonu sonrasında sistemik inflamasyon geliştiği gösterilmiştir ancak periferik mediatörler ile santral sinir sistemi olayları arasındaki ilişki tam olarak bilinmemektedir. Bu çalışmada amaç, akut iskemik inmede, serum IL-6 düzeylerindeki değişikliğin, iskemik lezyon büyüklüğü, lezyon lokalizasyonu, erken dönem klinik seyir ve erken dönem fonksiyonel durum ile iliş-

kisini değerlendirmektir. Hipotezimiz, IL-6'nın kortikal nöronlardan daha fazla salgılandığını varsayarak, küçük kortikal infarktı olan akut iskemik inmeli grupta subkortikal büyük infarktı olan gruba oranla serum IL-6 düzeylerinin daha yüksek olduğunu göstermektedir.

## HASTALAR VE YÖNTEM

Çalışmaya nöroloji polikliniği ve acil servise başvuran, özgeçmişinde serebrovasküler hastalık bulunmayan, öykü, klinik bulgular, bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT) ile akut iskemik inme tanısı alan 55 erişkin hasta prospektif olarak alındı. Posterior sirkülasyon infarktı düşünülen hastalar görüntüleme yöntemleri ile infarkt yerleşim yerinin saptanma zorluğu nedeni ile çalışmadan çıkarıldı.

Dışlama kriterlerinden herhangi biri mevcut olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Başvurudan önceki iki hafta içerisinde enfeksiyon öyküsü olan, majör kardiyak, renal, hepatik ve kanser hastalığı olan, inme sebebi anevrizmal rüptür, arteriovenöz malformasyon, Moya Moya hastalığı ve diğer vasküler malformasyon olan, son bir ay içerisinde kafa travması öyküsü olan, geçici iskemik atak geçiren, lezyon lokalizasyonu için BBT bulguları tartışmalı olan, hospitalizasyon sırasında enfeksiyon tablosu gelişen, eski inme öyküsü olan, ve otoimmün hastalığı, immunsupresif hastalığı olan ya da immunsüpresif ajan kullanan hastalar çalışmaya alınmadı.

Bu çalışmada, inme başlangıcı ile hastaneye başvuru arasında geçen süre 48 saatten az olan olgulardan henüz antiagregan ve antikoagülan tedavi başlanmadan periferik kan örnekleri alındı. Periferik kandaki lökosit ve monosit sayıları, C-reaktif protein (CRP), fibrinojen, saatlik eritrosit sedimentasyon hızı çalışıldı. Elde edilen kan örneklerinin birer tüp 30 dakika içerisinde 10 dakika 1500xg santrifüj edilerek serumu ayrıldı. Hasta serumları IL-6 düzeyi çalışılincaya kadar -80°C de saklandı. Hastalarda iskemik inme tanısı ve takibinde görüntüleme yöntemi olarak BBT kullanıldı. Hastaların ilk başvuru sırasında ve 3. gün de kontrol BBT'leri çekildi. İlk başvuruda Glaskow Koma Skalası (GKS) ile, 10. günde mRS ile fonksiyonel değerlendirme yapıldı. İskemik inme etyolojisini değerlendirmeye yönelik elektrokardiyografi, telekardiyografi, ekstrakraniyal damarların doppler ultrasonografisi ve transtorasik ekokardiyografi yapıldı.

İnme geçiren olguların bilinç durumları GKS kullanılarak skorlandı. Olguların uyarılara verdiği en iyi

sözel, verbal ve motor yanıt değerlendirildi. GKS; 3-12 arasında olanlar, kötü bilinç düzeyi, GKS 13-15; arasında olanlar ise iyi bilinç düzeyi olarak kabul edildi [13]. Olguların inme başlangıcından sonra 10. günde nörolojik muayeneleri yapılarak fonksiyonel durumları mRS ile değerlendirildi. mRS; 0-2 arasında olanlara iyi, mRS; 3-6 arasında olanlar kötü fonksiyonel durum olarak değerlendirildi. Exitus olanların mRS değeri 6 idi [14].

Hastaların tam kan sayımları elektronik sayıcı (Abbott 3500 Cell-Dyn) ile çalışıldı. CRP düzeyleri Beckman 360 Arraysystem ile nefelometrik yöntem ile çalışıldı (türbidimetrik yöntem ile Behring, Germany). Fibrinojen düzeyleri koagülometrik yöntemle Sitago ST4 koagülasyon cihazında (Fibriprest, DiagnosticaStago, France) çalışıldı. Serum IL-6 düzeyleri hazır kantitatif "sandwich" enzyme-linked immunosorbent assay (ELİZA) yöntemi ile çalışıldı (R&D Systems, Minneapolis, MN, USA).

Tüm hastalara hastaneye başvurdıkları anda BBT yapılarak hemorajik inme ve yer kaplayıcı kitlelerin iskemik inme grubundan kesin ayrımı yapıldı. BBT'ler Toshiba TCT 300-S BT (Japonya) ile çekildi. Hastalara yatışlarından sonraki 3. günlerinde kontrol BBT yapıldı. Görüntüleme yöntemi sonuçlarına göre hastalar, infarktın en geniş çapı 4 cm'den büyük ve kortikal yerleşimli ise "kortikal büyük infarkt (KBİ), infarktın en geniş çapı 4 cm'den küçük ve kortikal yerleşimli ise "kortikal küçük infarkt (KKİ), infarktın en geniş çapı 4 cm'den büyük ve subkortikal yerleşimli ise "subkortikal büyük infarkt (SBİ), infarktın en geniş çapı 4 cm'den küçük ve subkortikal yerleşimli ise "subkortikal küçük infarkt (SKİ) olacak şekilde dört gruba ayrıldı.

İnme sebebine göre olgular ateroskleroz ve kardiyemboli olarak iki gruba ayrıldı. Kardiyembolik serebral infarkt tanısı, emboli kaynağı olabilecek kalp hastalıkları olan nonvalvüler atriyal fibrilasyon, miyokard infarktüsü, romatizmal kalp hastalıkları ve protez kalp kapağı varlığında konuldu. Aterotrombotik serebral infarkt tanısı ise ateroskleroza bağlı olduğu düşünülen arteriyel daralma/oklüzyon varlığını kanıtlayan doppler ultrasonografi veya anjiyografi sonuçlarına göre yapıldı. Olguların inme etyolojileri belirlenirken her hastaya BBT, elektrokardiyografi, transtorasik ekokardiyografi, karotis ve vertebral doppler ultrasonografi uygulandı. Seçilmiş olgularda transözefagal ekokardiyografi ve serebralanjiyografi etiyolojik değerlendirmeye dahil edildi. İnme grubu, öykü, vasküler risk faktörleri, ya-

pılan tetkik sonuçlarına göre ateroskleroz (n=35) ve kardiyemboli (n=20) olarak iki gruba ayrıldı.

Kontrol grubu olarak iskemik inme geçirmemiş, inme dışı bir nedenle nöroloji polikliniğine başvuran, dışlama kriterlerinden herhangi birine sahip olmayan, yaş olarak eşleştirilmiş 25 olgu alındı. Kontrol grubundaki tüm hastalara sistemik ve nörolojik muayene yapıldı. Rutin tam kan sayımı ve biyokimyasal tetkikler, CRP, fibrinojen ve IL-6 düzeyleri değerlendirildi. CRP değerleri < 3 mg/L ve CRP > 3 mg/L olarak değerlendirildi ve CRP > 10 mg/L olanlar nonspesifik inflamasyon ve enfeksiyon belirtisi olabileceğinden dolayı çalışma dışı bırakıldı [15].

Bu çalışma Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır.

İstatistik: Elde edilen verilerin istatistik değerlendirilmesi, Tıp Fakültesi Dekanlığı Bilgi İşlem merkezindeki SPSS paket programı (versiyon 11, lisans no: 2150673) ile yapıldı. Serum IL-6 değerleri, başlangıç GKS'leri, lezyon büyüklük ve yerleri, 10. gündeki mRS'leri, başlangıç kan şekeri, fibrinojen, CRP, lökosit, monosit değerleri Mann-Whitney U ve Kruskal-Wallis Varyans Analiz tekniği kullanılarak istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Post Hoc SNK testi ile Kruskal Wallis Anova-Varyans Analizinde anlamlı farklılık bulunan değerlerde, farkın kaynaklandığı grup bulundu. IL-6 ile tüm parametreler arasında korelasyon analizi yapıldı.

## BULGULAR

Çalışmaya akut iskemik inme tanısı ile yatırılarak tedavi gören yaş ortalaması  $68.2 \pm 11.2$  olan, 27'si kadın ve 28'i erkek toplam 55 hasta alındı. Kontrol grubunu ise yaş ortalaması  $64.8 \pm 5$  olan 15'i kadın ve 10'u erkek toplam 25 olgu oluşturdu. Hasta ve kontrol gruplarının cinsiyet oranları, yaş ortalamaları, inme risk faktörleri, tam kan sayımı, rutin biyokimya, CRP, fibrinojen ve IL-6 düzeylerinin ortalamalarının birbirleri ile karşılaştırılmaları Tablo I'de gösterildiği gibidir.

Rastgele kan şekeri ve açlık kan şekeri inme grubunda anlamlı olarak daha yüksekti ( $P < 0.05$ ) (Tablo I). Kontrol ve KKİ grubunun açlık kan şekeri düzeyleri benzerdi (Tablo II). Düşük dansiteli lipoprotein (LDL), yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düzeylerinde kontrol ve inme grupları arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0.05$ ). İnme grubunda CRP  $> 3$  mg/L olanların oranı %10 (n=5) idi. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı ( $P > 0.05$ )

(Tablo I).

Bilgisayarlı beyin tomografisinde infarkt lezyon büyüklüğü ve yerleşim yerine göre dört gruba ayrılan hastaların birbirleri ile ve kontrol grubu ile karşılaştırmaları tablo II'de gösterilmiştir. IL-6 ortalama değerleri hasta gruplarının birbirleri ile ve her bir hasta grubunun ayrı ayrı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında fark anlamlıydı ( $p = 0.011$ ). Bu farkın Post Hoc SNK ile kontrol grubundan kaynaklandığı bulundu ( $p < 0.05$ ). Hasta gruplarının IL-6 değerleri kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksekti. Farkın büyüklüğü ise sırasıyla SBİ > KBİ > KKİ > SKİ şeklindeydi (Tablo II). Bilgisayarlı beyin tomografisinde lezyon yerleşimi ve büyüklüğüne göre grupların IL-6 değerlerinin birbirleri ile karşılaştırılması tablo III'de gösterilmiştir.

İnme sebebine göre olgular aterotromboz ve kardiyemboli olarak iki gruba ayrıldığında aterotrombotik ve kardiyembolik grubun IL-6 değerleri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0.05$ ). Aterotrombotik ve kardiyembolik grupların parametrelerinin karşılaştırılması tablo IV'de gösterilmiştir.

Bilinç durumlarına göre hastaların acil servise başvurularında yapılan ilk nörolojik muayenelerinde GKS'ına göre skorlamaları yapıldı. GKS iyi ve kötü bilinç düzeyi olmak üzere hastalar iki gruba ayrıldığında serum IL-6 değerleri birbirleri ile istatistiksel olarak karşılaştırıldığında fark anlamlı değildi ( $p > 0.05$ ) (Tablo V).

İnme grubu erken dönem nörolojik fonksiyonel duruma göre iyi ve kötü olarak iki gruba ayrıldığında, serum IL-6 değerleri, fonksiyonel durumu kötü olan

Tablo I – İnme ve kontrol grubunun klinik özelliklerinin karşılaştırılması

		Kontrol Grubu	Hasta Grubu	P
Yaş (yıl)		64.8 ± 5.0 (57-75)	68.2 ± 11.2 (40-88)	0.03
Cinsiyet	Kadın	60 (15)	49.1 (27)	AD†
	Erkek	40 (10)	50.9 (28)	
Diyabetes Mellitus		8,0 (2)	25.5 (14)	AD
Hipertansiyon		52 (13)	50.9 (28)	AD
Koroner arter hastalığı		20 (5)	54.5 (30)	0.03
Periferik vasküler hastalık		0 (0)	16.4 (9)	0.027
Sigara (≤ paket/g)		12.0 (3)	12.7 (7)	AD
Alkol kullanımı		4.0 (1)	9.1 (5)	AD
C-reaktif protein (mg/L)		0 (0)	10 (5)	AD
Sistolik kan basıncı (mmHg)		130.4 ± 25.7 (90 – 180)	151.8 ± 29.0 (90 – 240.)	0.02
Diastolik kan basıncı (mmHg)		81.6 ± 13.4 (60 - 120)	90.7 ± 16.2 (60– 120)	0.011
Nabız (/dk)		75.0 ± 16.02 (1 – 86.0)	80.5 ± 12.5 (60 - 120)	AD
Açlık kan şekeri (mg/dl)		99.0 ± 19.6 (78 - 170)	138.1 ± 88.9 (54 - 434)	0.001
Rastgele kan şekeri (mg/dl)		122.5 ± 31.5 (82 - 253)	168.9 ± 71.6 (64 - 399)	0.001
Total kolesterol (mg/dl)		216.5 ± 34.5 (157 - 301)	203.6 ± 54.7 (106 - 361)	AD
Trigliserit (mg/dl)		140.2 ± 56.5 (67 - 275)	117.9 ± 71.9 (16 - 329)	AD
HDL (mg/dl)		42.8 ± 4.1 (35 - 50)	43.3 ± 8.5 (30- 74)	AD
LDL (mg/dl)		140.5 ± 41.1 (39.6 - 228)	132.9 ± 51.7 (24.4 - 309)	AD
Eritrosit sedimentasyon hızı (mm/s)		13.3 ± 8.2 (4 - 45)	23.2 ± 16.7 (3 - 79)	0.001
Lökosit (/mm <sup>3</sup> )		6648.8 ± 1847.9 (4560-13100)	10181.1 ± 4534.1 (4000-32000)	0.001
Hemoglobulin (gr/dl)		13.6 ± 1.3 (11.80 – 16.2)	13.1 ± 1.8 (9.8 – 16.8)	AD
Trombosit(10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )		243600 ± 54890 (166000 – 390000)	223667.3 ± 70194.4 (37700 – 380000)	AD
Monosit (/mm <sup>3</sup> )		0.5 ± 0.2 (0.2 – 0.8)	0.5 ± 0.3 (0.03 – 1.2)	AD
Fibrinojen (mg/dl)		287.9 ± 40.8 (221– 370.5)	382.9 ± 63.2 (242 – 564.2)	0.001
Ortalama trombosit hacmi (fL)		9.5 ± 1.13 (6.9 – 12.4)	10.9 ± 2.1 (6.7 – 17.7)	0.001
İnterlökin-6 (ng/ml)		15.7 ± 11.9 (4 – 58)	37.9 ± 47.9 (2.4 – 230)	0.02

AD:Anlamlı olmayan değerler ( $p > 0.05$ ), LDL:Düşük dansiteli lipoprotein, HDL:Yüksek dansiteli lipoprotein.

grupta anlamlı olarak daha yüksekti ( $p=0.021$ ) (Tablo V). Exitus olan olguların IL-6 düzeyleri (ortalama  $44.7 \pm 58.1$  ng/ml), mRS'ı kötü olan grup ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p > 0.05$ , Tablo V).

Alt grup analizlerinde inme hastaları cinsiyet ve yaşa

göre ( $\geq 65$  yaş,  $< 65$  yaş) kendi içinde karşılaştırıldığında serum IL-6 düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı ( $p > 0.05$ ). (Tablo V).

IL-6 ile tüm parametreler (yaş, subkortikal büyük infarkt, eritrosit sedimentasyon hızı, lökosit, hemoglobin, trombosit, monosit, ortalama trombosit hacmi,

Tablo II - Tüm grupların yaş, cinsiyet, inme risk faktörleri, laboratuvar bulgularının birbirleri ile karşılaştırılması.

	KKİ (n=13)	KBİ (n=14)	SKİ (n=16)	SBİ (n=12)	Kontrol (n=25)	Kontrol (n=25)
Yaş (yıl)	71.5 (+/-) 9	68.2(+/-) )11.4	66.3(+/-) )11.8	66.8(+/-) )13.1	64.8(+/-) )5.1	64.8(+/-)5.1
Kadın	23.1 (3)	57.1 (8)	50 (8)	66.7 (8)	64 (16)	64 (16)
Erkek	76.9 (10)	42.9 (6)	50 (8)	33.3 (4)	36 (9)	36 (9)
Hipertansiyon	30.8 (4)	50 (7)	81.3 (13)	33.3 (4)	44 (11)	44 (11)
Koroner arter hastalığı	46.2 (6)	64.3 (9)	56.3 (9)	50(6)	20 (5)	20 (5)
Eritrosit sedimentasyon hızı (mm/s)	16.2(+/-)15.3	24.4 (+/-) )17.5	23.1(+/-) )15.3	29.7(+/-) )17.9	13.3 (+/-) )8.2	13.3 (+/-) )8.2
Açlık kan şekeri (mg/dl)	99.1 (+/-) 45.2	171.4(+/-) )92.1	120.4(+/-) )80.1	165.2(+/-) )115.4	99(+/-)19.6	99(+/-)19.6
Trigliserit (mg/dl)	97.3(+/-)59.8	101.7(+/-) )68.8	154.3(+/-) )79.6	110.7(+/-) )66.7	140.2(+/-) )56.5	140.2(+/-) )56.5
Lökosit ( $\times 10^3/mm^3$ )	12.0(+/-)66.7	8.6(+/-)3.8	9.6(+/-)2.6	10.9(+/-)4.2	6.6(+/-)1.8	6.6(+/-)1.8
Hemoglobin (gr/dl)	13.9(+/-)1.7	12.6(+/-)1.9	13.7(+/-) )1.7	12.1(+/-)1.3	13.6(+/-) )1.3	13.6(+/-)1.3
Trombosit ( $10^3/mm^3$ )	223(+/-)69	232(+/-)63	226(+/-)67	212(+/-)90	244(+/-)55	244(+/-)55
Monosit ( $mm^3$ )	0.53(+/-)0.23	0.39(+/-) )0.21	0.58(+/-) )0.28	0.50(+/-) )0.29	0.47(+/-) )0.15	0.47(+/-) )0.15
Fibrinojen (mg/dl)	374.2(+/-)66.2	406.7 (+/-) )78.5	366.1 (+/-) )60.8	387.0(+/-) )35.9	287.9(+/-) )40.9	287.9(+/-) )40.9
Ortalama trombosit hacmi (fL)	10.5(+/-)1.8	10.9(+/-)1.7	10.7(+/-) )2.0	11.4 (+/-) )2.95	9.5(+/-)1.1	9.5(+/-)1.1
İnterlökin-6 (ng/ml)	25.6(+/-)16.9	51.7 (+/-) )65.5	23.3(+/-) )17.8	54.0(+/-) )66.5	15.7(+/-) )11.9	15.7(+/-) )11.9

† AD, anlamlı olmayan değer ( $p > 0.05$ ).

‡ Kortikal büyük ve subkortikal küçük infarkt grubun ESR değerleri kontrol grubuna göre anlamlı.

§ Küçük kortikal infarkt ve kontrol grubu diğer gruplardan farklı.

¶ Küçük kortikal infarkt grubu diğer gruplardan farklı.

¶¶ Kontrol grubu farklı.

\*\* Kontrol, kortikal ve subkortikal küçük infarkt grubu hemoglobulin değeri kortikal ve subkortikal büyük infarkt grubundan farklı.

fibrinojen, GKS ve mRS) arasında korelasyon analizi yapıldı. Bu değerlendirmede, IL-6 ile fibrinojen ve lökosit arasında anlamlı ancak zayıf bir korelasyon saptandı ( $r=0.30$ ,  $p=0.006$ ,  $r=0.27$ ,  $p=0.016$ ). Diğer parametreler arasında anlamlı korelasyon yoktu ( $p>0.05$ ).

Tablo III - Bilgisayarlı beyin tomografisi'nde lezyon yerleşimi ve büyüklüğüne göre grupların interlökin-6 değerlerinin birbirleri ile karşılaştırılması.\*

	N	İnterlökin-6 ortalamaları (ng/ml)	P
İnme grubu	55	37.8(+/-)47.8	0.001
Kontrol	25	15.7(+/-)11.9	
Küçük infarkt	29	24.35(+/-)17.13	0.029
Kontrol	25	15.7(+/-)11.9	
Büyük infarkt	26	52.8(+/-)64.6	0.001
Kontrol	25	15.7(+/-)11.9	
Kortikal küçük infarkt	13	25.63(+/-)16.93	0.013
Kontrol	25	15.7(+/-)11.9	
Kortikal büyük infarkt	14	51.69(+/-)65.52	0.09
Kontrol	25	15.7(+/-)11.9	
Subkortikal küçük infarkt	16	23.30(+/-)17.76	0.01
Kontrol	25	15.7(+/-)11.9	
Subkortikal büyük infarkt	12	54.04(+/-)66.46	0.001
Kontrol	25	15.7(+/-)11.9	
Küçük infarkt (K+SK)	29	24.35(+/-)17.13	0.09
Büyük infarkt (K+SK)	26	52.8(+/-)64.6	
Kortikal büyük infarkt	14	51.69(+/-)65.52	AD
Subkortikal büyük infarkt	12	54.04(+/-)66.46	
Kortikal infarkt (KK+KB)	30	37.1 ± 47.3	AD
Subkortikal infarkt (SK+SB)	25	38.6 ± 49.5	

\*Veriler, ortalama ± standart sapma (SD) olarak bildirilmiştir. Kısaltmalar: AD, anlamlı olmayan değer ( $p>0.05$ ).

## TARTIŞMA

Bu çalışmada amacımız akut iskemik inmede, serum IL-6 düzeylerinin beyin infarkt büyüklüğü, infarkt lokalizasyonu, erken dönem klinik ve nörolojik fonksiyonel durum ile ilişkisini değerlendirmektir. Çalışmamızda inme grubunda, BBT'de büyük infarkt sap-

tanalarda ve erken dönemde fonksiyonel kötüleşmesi olanlarda serum IL-6 anlamlı olarak daha yüksek saptadık (Tablo I-III). İnme'nin erken döneminde, serum IL-6'nın artması ve büyük infarkt grubunda daha yüksek olması, inflamasyonun inme patofizyolojisinde rol oynayabileceğini düşündürdü. Bununla birlikte, akut iskemik inme sonrası inflamatuvar yanıtın IL-6 ile değerlendirilmesi beyin dokusu hasar boyutu ve erken dönemde fonksiyonel durum hakkında fikir verebilir. Bunlara ek olarak, IL-6'nın kortikal nöronlardan daha fazla salgılandığını varsayarak, küçük kortikal infarkt olan akut iskemik inmeli grup ile subkortikal büyük infarkt olan hastaların IL-6 düzeylerini karşılaştırdığımızda anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo III). İnfarkt yerleşim yeri ve büyüklüğüne göre kortikal ile subkortikal infarkt grubu arasında serum IL-6 düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı (Tablo II). Biz çalışmamızda sadece serum IL-6 düzeylerini ölçtük, beyin omurilik sıvısında IL-6 düzeylerinin değerlendirilmesi, IL-6'nın intraserebral hasarın sonucu buradaki hücrelerden salgılandığını göstermek açısından daha aydınlatıcı olabileceğini düşünmekteyiz. Ancak, büyük damar tıkanıklığı olan olgular nedeniyle herniasyon riski olduğu için lomber ponksiyon yapılmadı. Ancak önceki çalışmalarda inme geçiren olguların beyin omurilik sıvısında IL-6'nın daha fazla salgılandığı, inme'nin 2. ve 3. günü en yüksek seviyede olduğu ve serum IL-6 ile korele olduğu gösterilmiştir. Beyin omurilik sıvısında IL-6 düzeylerinin serum IL-6 düzeylerine göre anlamlı olarak daha yüksek bulunması, sitokinlerin santral sinir sisteminden salgılandıklarını düşündürmüştür [8,11]. İnme sonrası beyinde sitokinlerin lokal olarak üretilmeleri, endotel hücreler üzerindeki adezyon moleküllerinin ekspresyonunu arttırarak, polimorfonükleer lökositler ve monositlerin lezyon yerine başlangıçta invazyonunu destekler. İnflamatuvar hücrelerin akımı, toksik oksijen radikallerinin üretimi, ödem oluşumu ve çevre kan damarlarında tromboza yol açarak beyin hasarını arttırmaktadır [3,4,6].

İnme grubunda 10. günde nörolojik fonksiyonel kötüleşme gösteren olguların serum IL-6 düzeyleri daha yüksek olarak saptanması (Tablo IV) serum IL-6 düzeylerinin erken dönem nörolojik fonksiyonel durum hakkında yol gösterici olabileceğini düşündürmektedir. Bizim çalışmamız ile uyumlu olarak önceki çalışmalarda da serum IL-6 düzeylerinin erken nörolojik kötüleşme ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [10,16]. Ayrıca yapılan çalışmalarda serum IL-6'nın yaş, cinsiyet ve inme şiddetinden bağımsız olarak akut iskemik inme sonrası kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir

[17,18]. Bu çalışma bize, akut iske mi sonrası gelişen inflamatuvar cevabın erken dönem kötü fonksiyonel durumu yansıtabileceğini akla getirmektedir.

Tablo IV – İnme sebebine göre kardiyemboli ve ateros tromboz gruplarının karşılaştırılması\*

	Ateros tromboz (n= 35)	Kardiyemboli (n=20)	P	
Yaş (yıl)	68.8 ± 10.1	67.1 ± 13.2	AD†	
Sistolik kan basıncı (mmHg)	155.4 ± 25.1	145.5 ± 34.7	AD	
Diastolik kan basıncı (mmHg)	90 ± 15.1	92 ± 18.2	AD	
Nabız (/dk)	79.1 ± 12.1	81.9 ± 13.3	AD	
Açlık kan şekeri (mg/dl)	153.9 ± 97.9	110.5 ± 63.7	AD	
Eritrosit sediman- tasyon hızı (mm/s)	20 [3 - 61]	16 [4 - 79]	AD	
Lökosit (103/ mm <sup>3</sup> )	9638.3 ± 4959.2	11131 ± 3595.1	AD	
Hemoglobün (gr/ dl)	13.1 ± 1.6	13.1 ± 1.8	AD	
Monosit (mm <sup>3</sup> )	0.52 ± 0.26	0.47 ± 0.3	AD	
Fibrinojen (mg/dl)	383.7 ± 57.6	381.4 ± 75.5	AD	
Ortalama trom- bosit hacmi (fL)	10.9 ± 2.3	10.7 ± 1.7	AD	
İnterlökin-6 (ng/ ml)	22 [2.4 – 230]	25.5 [4.4 – 200]	AD	
Glaskow Koma Skalas	13-15	71.4 (10)	75 (15)	AD
	3-12	28.6 (10)	25 (15)	AD
Modifiye Rankin Skoru	0-2	25.7 (9)	30 (6)	AD
	3-6	74.3 (26)	70 (14)	AD

\* Veriler, sayı (%), ortalama ± standart sapma (SD) veya medyan (aralık, minimum ile maksimum) olarak bildirilmiştir. Kısaltmalar: AD, anlamlı olmayan değerler (p > 0.05).

Önceki çalışmalar ile uyumlu olarak bizim çalışmamızda, akut iskemik inmede serum IL-6 düzeylerinin kontrol grubuna göre yüksek olduğu, IL-6 düzeylerin-de ki değişikliğin lezyon boyutu ve erken dönem fonk-siyonel durum ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [9,10]. Ancak bazı çalışmalarda akut iskemik inmede serum IL-6 düzeyleri ile infarkt büyüklüğü arasında ilişki bulunamamıştır [11,19]. Daha önce yapılan iskemik inme geçiren 30 olguluk bir çalışmada, IL-6 düzeyleri-nin BOS'da inme başlangıcından sonraki 2.ve 3. gün-de maksimum düzeye ulaştığı, 90 gün içinde tedricen düştüğü ve serum IL-6 düzeylerinin, BOS IL-6 dü-zeyine oranla daha düşük olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada inme ve kontrol grubu arasında BOS IL-6 düzeyleri arasında anlamlı fark var iken serum IL-6

düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Serum IL-6 düzeyleri seri olarak inme başlangıcından sonraki ilk 3 gün, 7-9. gün ve 21-26. gün arasında ve 3 ay sonra ölçülmüştür [11]. Diğer bir 49 olguluk iskemik inme çalışmasında serum IL-6 düzeyleri inme başlangıcın-dan sonraki ilk 24 saatte değerlendirilmiş, fonksiyonel durumları için farklı skorlama yöntemi kullanılmıştır ve gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır [20].

Tablo V – Glaskow Koma Skalası, modifiye Rankin Skoru, yaş ve cinsiyete göre interlökin-6 değerlerinin karşılaştırılması\*

		n	İnterlökin-6 (ng/ml)	P
G l a s k o w K o m a S k a- l a s ı	12-15: iyi	39	34.9 ± 40.5 20.5 [2.4-200]	AD
	3-12: kötü	16	39.1 ± 50.9 27 [2.4-230]	
M o d i f i y e R a n k i n S k o r u	0-2: iyi	11	34.3 ± 40.1 21 [8.5-170]	0.021
	3-6: kötü	44	45.6 ± 64.7 32 [4.4-230]	
M o d i f i y e R a n k i n S k o r u	Exitus	6	44.7 ± 58.1 25 [10.2-230]	AD
	3-5: kötü	38	41.9 ± 55.2 23 [4.4-230]	
İnme grubu yaş	< 65 yaş	18	41.1 ± 45.6 21.5 [5.8-200]	AD
	≥ 65 yaş	37	36.2 ± 49.5 23 [2.4-230]	
Cinsiyet	Kadın	27	36.1 ± 50.5 18 [4.2-230]	AD
	Erkek	28	25.1 ± 27.7 18 [2.4-170]	

\* Veriler, sayı (%), ortalama ± standart sapma (SD) veya medyan (aralık, minimum ile maksimum) olarak bildirilmiştir. Kısaltmalar: AD, anlamlı olmayan değerler (p > 0.05).

Aterosklerozun her aşamasında önemli rol oynayan kronik inflamasyonun iskemik inme patofizyolojisinde de önemli olduğu düşünülmektedir. Hayvan çalışmaları-nda, sitokin, kemokin ve inflamatuvar hücreler gibi anahtar inflamatuvar mediatörlerin iskemik beyin ha-sarına doğrudan katkıda bulunduğu kanıtlanmıştır [6]. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda iskemik inme geçiren olguların, hastalık öncesi inflamasyon duru-mu ile,serebral iske mi riski ve inme prognozu arasında güçlü bağlantılar olduğu bildirilmiştir [10,18]. Bunun-la birlikte, inmeye eşlik eden birçok risk faktörünün inflamatuvar durumu arttırdığı ve inme sonrası infla-masyonu etkilediği bildirilmiştir [21,22]. Bu çalışma-da inme grubunda koroner arter hastalığı ve periferik vasküler hastalık kontrol grubuna göre daha fazlaydı (Tablo I). Kan şekeri ve kan basıncı inme grubunda

kontrol grubuna göre daha yüksek saptandı. Bu sonuçlar, iskemik inme sırasında sitokinlerin adrenokortikotropik hormonu (ACTH) uyarıp glukokortikoid düzeyini arttırarak, hiperglisemi ve kan basıncı yükselmesine yol açmış olabileceğini düşündürmektedir [23].

Akut iskemik inmede sistemik faktörlerin ve immun sistemin infarkta etkisi ile ilgili sınırlı bilgi mevcuttur. Bazı çalışmalarda serebral iskemik olaydan hemen sonra santral sitokin ekspresyonunun indüklendiği ve periferik sitokinlerin salınımının arttığı gösterilmiştir [4,6]. Bizim çalışmamızda, inmeli olgularda serum lökosit sayısı, kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti (Tablo I). Ayrıca serum IL-6 ile periferik lökosit sayısı arasında anlamlı pozitif ilişki saptadık. İnme grubunda kontrol grubuna göre lökosit sayısının yüksekliğinin serum IL-6 düzeylerinden belki de bağımsız olarak iskemik inmede lezyon büyüklüğü ve kötü prognozla ilişkili olabileceğini düşündük. Önceki çalışmalarda da periferik lökosit sayısı yüksekliğinin kötü nörolojik prognoz ve lokal serebral hasar boyutu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [10,24]. Ayrıca daha önce yapılan çalışmalarda, fibrinojen, eritrosit sedimentasyon hızı ve lökosit sayısı ile IL-6 arasında korelasyonun periferik inflamasyonu yansıttığı ve bu inflamasyonun da akut iskemik inmeye eşlik ettiği bildirilmiştir [17,25]. Ayrıca akut serebral infarktın kendisinin uzamış periferik immun cevabı tetiklediği düşünülmektedir [2,6]. Ancak bizim çalışmamızda vücudun immun sistemi ile ilgili olan monosit sayısı ile inme ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo I).

Bizim çalışmamızda eritrosit sedimentasyon hızı inme grubunda ve büyük infarktlı grupta anlamlı olarak daha yüksekti (Tablo II), ancak serum IL-6 ile eritrosit sedimentasyon hızı arasında korelasyon saptanmadı. Eritrosit sedimentasyon hızındaki artış IL-6'nın uyardığı bir akut faz reaksiyon yanıtı ile ilgili olabileceği düşünüldü [25]. Daha önce yapılan bir çalışmada, inme ve kontrol grubu serum fibrinojen düzeyleri arasında anlamlı fark ve korelasyon olmadığı saptanmıştır [20].

Bu çalışmada serum fibrinojen düzeyleri inme grubunda yüksekti (Tablo I) ve serum fibrinojen ile IL-6 düzeyleri arasında korelasyon saptandı ( $r=0.30$ ,  $p=0.006$ ). IL-6'nın bir akut faz reaktanı olan serum fibrinojeninin hepatositlerden salınımını arttırmasına bağlı olabileceği bildirilmiştir [19,25]. Önceki çalışmalar ile uyumlu olarak bizim çalışmamızda da bizim çalışmamız ile uyumlu olarak serum IL-6 ile fibrinojen arasın-

da anlamlı korelasyon bulunmuştur [16,19].

Çalışmamızda olguları kadın-erkek ve 65 yaş üst-altı olarak ayırdığımızda serum IL-6 düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı. Bu sonuçlar önceki çalışmalar ile uyumlu idi [19,20]. Akut iskemik inmeli 49 olguluk yapılan bir çalışmada kadın ve erkek olguların serum IL-6 düzeyleri arasında anlamlı farklılık bulunmadığı bildirilmiştir [20]. Yapılan 50 olguluk başka bir çalışmada da yaş ve cinsiyet açısından serum IL-6 düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır [19]. Olguların yaş ve cinsiyetlerinin sitokinler üzerine etkisi olmadığı bildirilmiştir [20].

Laküner inmeli grupta IL-6 düzeyleri arasında tartışmalı sonuçlar bildirilmiştir [16,19,26]. Guldiken ve arkadaşlarının yaptığı 28 akut iskemik inmeli olgu grubunda yaptıkları çalışmada serum IL-6 düzeylerinin laküner infarktlı grupta diğer büyük damar tıkanıklığına bağlı inme grubuna göre anlamlı daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Laküner infarktlı olgularda IL-6 düzeyleri büyük infarktlı gruba göre daha yüksek olduğu ve inflamasyonun laküner infarktlı grupta daha fazla olduğu düşünülmüştür [26]. Yapılan bazı diğer çalışmalarda da lakünerin farklı olguların serum IL-6 düzeylerinin en düşük seviyede olduğu bildirilmiştir [19]. Bizim çalışmamızda laküner infarktlar küçük infarkt grubunda değerlendirildi. Laküner infarktların patofizyolojisi diğer infarktlardan (aterotromboz, kardiyemboli) farklı olduğu için sonuçları etkilemiş olabilir. Bizim çalışmamızda olgular inme etyolojisine göre aterotromboz ve kardiyembolik olarak iki gruba ayrıldığında, serum IL-6 düzeyleri arasında anlamlı farklılık yoktu (Tablo IV).

Kısıtlılıklar: İnsan serumunda ölçülen sitokin düzeyleri, henüz tam olarak bilinmeyen çok fazla kaynağı olan sitokinlerin sadece küçük bir kısmını yansıtır. Sınırlı sayıda olgu nedeni ile gruplara düşen olgu sayısı az olduğu için bazı gruplarda ki IL-6 değerlerinin standart sapmaları oldukça büyüktür. Bu da bize olgu sayısının az olmasına bağlı olarak veri dağılımlarının dengesiz olduğunu göstermektedir. Büyük infarktlı olgularda lomber ponksiyonun herniasyona yol açabileceği düşüncesi ile sadece serum IL-6 seviyelerini ölçebildik. İntratekal üretilen IL-6'nın BOS düzeyleri bize daha sağlıklı sonuçlar verebilirdi. İnme patofizyolojilerinin farklı olması nedeni ile laküner infarktlı inmelerin çalışmaya dahil edilmesi sonuçları etkilemiş olabilir. İn-farkt büyüklüğünün BBT ile değerlendirilmesi hatalara yol açmış olabilir.



**Sonuç:** Serum IL-6 değerlerinin yüksekliğinin lezyon büyüklüğü ve erken dönem fonksiyonel kötüleşme ile ilişkili olması nedeni ile IL-6'nın intratekal salındığını ve inme patofizyolojisinde IL-6'nın önemli rol oynayabileceğini akla getirmektedir. Ayrıca akut iskemik inme sonrası inflamatuvar yanıtın IL-6 ile değerlendirilmesi serebral infarkt boyutu ve erken dönem fonksiyonel kötüleşme hakkında fikir verebilir. İleride daha geniş sayıda hasta grubu ve intratekal yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

**Finansman:** Bu çalışma Trakya Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından desteklenmiştir.

#### KAYNAKLAR

1. Feigin VL, Forouzan MH, Krishnamurthi R, Mensah GA, Connor M, Bennett DA, et al. Global and regional burden of stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2014;383(9913):245-254. Doi: 10.1016/S0140-6736(13)61953-4.
2. Yılmaz G, Granger DN. Cell adhesion molecules and ischemic stroke. *Neurol Res*. 2008;30(8):783-93. doi: 10.1179/174313208X341085.
3. Vidale S, Consoli A, Arnaboldi M, Consoli D. Postischemic inflammation in acute stroke. *J Clin Neurol*. 2017;13(1):1-9. doi:10.3988/jcn.2017.13.1.1
4. Kawabori M, Yenari MA. Inflammatory responses in brain ischemia. *Curr Med Chem*. 2015;22(10):1258-77.
5. Allan SM, Rothwell NJ. Cytokines and acute neurodegeneration. *Nat Rev Neurosci*. 2001;2(10):734-44.
6. Denes A, Thornton P, Rothwell SM, Allan SM. Inflammation and brain injury: Acute cerebral ischemia, peripheral and central inflammation. *Brain Behav Immun*. 2010;24(5):708-23.
7. Hirano T. The biology of interleukin-6. *Chem Immunol*. 1992;51:153-80.
8. Fassbender K, Mössner R, Mutsch L, et al. Circulating selectin and immunoglobulin-type receptor adhesion molecules in acute ischemic stroke. *Stroke*. 1995;26(8):1361-4.
9. Kim JS, Yoon SS, Kim YH, Ryu JS. Serial measurement of interleukin-6, transforming growth factor- $\beta$ , and S-100 protein in patients with acute stroke. *Stroke*. 1996;27(9):1553-7.
10. Whiteley W, Wardlaw J, Dennis M, Lowe G, Rumley A, Sattar N, Welsh P, Green A, Andrews M, Sandercock P. *Stroke*. 2012;43(1):86-91. doi:10.1161/STROKEAHA.111.634089
11. Tarkowski E, Rosengren L, Blomstrand C, et al. Early intrathecal production of interleukin-6 predicts the size of brain lesion in stroke. *Stroke*. 1995;26(8):1393-8.
12. Schöbitz B, Holsboer F, Kikkert R, Sutanto W, De Kloet ER. Peripheral and central regulation of IL-6 gene expression in endotoxine-treated rats. *Endocr Regul*. 1992;26(3):103-9.
13. Teasdale G, Maas A, Lecky F, Manley G, Stocchetti N, Murray G. The Glasgow Coma Scale at 40 years: standing the test of time. *Lancet Neurol*. 2014;13(8):844-54.
14. Banks JL, Marotta CA. Outcomes validity and reliability of modified rankin scale: implications for stroke clinical trials. *Stroke*. 2007;38(3):1091-6.
15. Bassuk SS, Rifai N, Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: clinical importance. *Curr Probl Cardiol*. 2004;29(8):439-93.
16. Vila N, Castillo J, Davalos A, Chamorro A. Proinflammatory cytokines and early neurological worsening in ischemic stroke. *Stroke*. 2000;31(10):2325-9.
17. Whiteley W, Jackson C, Lewis S, Lowe G, Rumley A, Sandercock P, et al. Inflammatory markers and poor outcome after stroke: a prospective cohort study and systematic review of interleukin-6. *Plos Med*. 2009;6(9):e1000145. doi: 10.1371/journal.pmed.1000145
18. Bustamante A, Sobrino T, Giralt D, Garcia-Bercooso T, Lombart V, Ugarriza I, et al. Prognostic value of blood interleukin-6 in the prediction of functional outcome after stroke: a systematic review and meta-analysis. *J Neuroimmunol*. 2014;274(1-12):215-

24. Beamer NB, Coull BM, Clark WM, Hazel JS, Silberg JR. Interleukin-6 and interleukin-1 receptor antagonist in acute stroke. *Ann Neurol*. 1995;37(3):800-4.
20. Jaferzadeh R, Naziel B, İrkeç C, Erberg Ş. Akut iskemik inmede proinflamatuvar sitokinlerin rolü. *Türk Nöroloji Dergisi*. 2007;13(1):5-11.
21. Emsley HC, Smith CJ, Tyrrell PJ, Hopkins SJ. Inflammation in acute ischemic stroke and its relevance to stroke critical care. *Neurocrit Care*. 2008;9(1):125-38.
22. McColl BW, Allan SM, Rothwell NJ. Systemic infection, inflammation and acute ischemic stroke. *Neuroscience* 2009;158(3):1049-61. doi: 10.1016/j.neuroscience.2008.08.019.
23. Del Rey D, Besedovsky HO. Metabolic and neuroendocrine effects of proinflammatory cytokines. *Eur J Clin Invest*. 1992;22(Suppl1):10-5.
24. Aydın A, Utku U, Yılmaz A, Erdogan S. İskemik stroklu olgularda hematolojik faktörlerin erken mortalite ve prognoz üzerine etkisi. *Türk Beyin Damar Hastalıkları Dergisi* 1997;3:93-6.
25. Akira S, Taga T, Kishimoto T. Interleukin-6 in biology and medicine. *Adv Immunol*. 1993;54:1-78.
26. Guldiken B, Guldiken S, Turgut B, Turgut N, Demir M, Celik Y, et al. The roles of oxidized low-density lipoprotein and interleukin-6 levels in acute atherothrombotic and lacunar ischemic stroke. *Angiology*. 2008;59(2):224-9.

**How to cite this article/Bu makaleye atıf için:**  
Avcı Ay, Demir AM, Utku U, Vural AÖ, Ekuklu G. [The relationship between serum interleukin-6 levels with lesion size and early functional worsening in acute ischemic stroke]. *Acta Medica Alanya* 2018;2(2):102-110. Turkish DOI:10.30565/medalanya.386697