

Strok Ve İnflamasyon

Aynur YILMAZ¹

ÖZET

Son zamanlarda iskemik stroktan sonra inflamatuvar yanıtın önemli rol oynadığını gösteren birçok çalışma yapılmıştır. İskemik stroklu hastaların vücut sıvılarında adezyon moleküllerinin ve sitokinlerin düzeylerinin arttığı, deneysel hayvan çalışmalarında da lökositlerin iskemik beyne infiltre oldukları gösterilmiştir. Ayrıca infarkt boyutu ve şiddeti ile de inflamasyon derecesi arasında ilişki bulunmuştur. Lökositlerin adezyon ve migrosyonunda rol oynayan adezyon molekülleri ve lökositlerin kendilerine karşı antikor uygulanarak yapılan deneylerde de iskemik lezyonun küçüldüğü gösterilmiştir. Sonuçta, bu yöntemlerin, ileride, strok tedavisine katkıda bulunacağı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Stroke, inflamasyon, sitokinler

SUMMARY

STROKE AND INFLAMMATION

Lots of studies have been done, demonstrating the important role of inflammation response after ischemic stroke. Increased levels of adhesion molecular and cytokines in body fluids of patients with ischemic stroke, and infiltration of leukocytes into the ischemic brain in experimental animal studies have been shown. And a relationship between infarct size and its severity and degree of inflammation has been found. In experiments done by antibodies against adhesion molecules responsible for leukocyte adhesion and migration and leukocytes, reduction in ischemic lesion area has been demonstrated. Finally, it is suggested that these methods will be helpful advancing stroke therapy in future.

Keyword: Stroke, inflammation, cytokines

STROK VE İNFLAMASYON

Son zamanlarda stroktan sonra bir inflamatuvar yanıt oluştuğunu araştıran çalışmalar yapılmıştır. Deneysel iskemik hayvan beyinlerinde çeşitli sitokinlerin, kemokinlerin ve adezyon moleküllerinin ortaya çıktığı gösterilmiştir (2,3).

İskemik hasar, santral sinir sisteminde (SSS) sıklıkla geri dönüşümsüz yapısal değişikliklere ve fonksiyonda kalıcı kayıba neden olur. Ayrıntılı hücresel çalışmalarda, lezyonun olduğu yerde astrogliozisi izleyerek inflamatuvar hücrelerin birikimi belgelenmiştir (16). İnflamasyon ve onarım SSS ve diğer dokularda farklıdır. Bu farklılık gerçekte SSS'nin büyük oranda immün sistemden izole olmasına bağlıdır. SSS'de lenf nodları (ya da onların eşdeğerleri) ve lenfatik sistem yoktur. Kan-beyin bariyeri her iki yolla etkileşimleri sınırlar. Özellikle immünojenik etkili moleküllerin SSS'ine ulaşmalarını engeller (17).

Normal SSS ile immün sistem arasında etkileşimin olduğu saptanmıştır (17). İmmün sistem ile SSS arasında: immün regülatör sitokinlerin sekresyonu, sitokinlere cevap ve antijen sunumu yönünden benzerlikler vardır. Bu özellikler hem T hücrelerine antijen sunan astrositlerden oluşan iki sistem arasındaki, hem de sitokinler gibi soluble (eriyebilir) faktörler tarafından oluşan fiziksel temasa olanak sağlar.

Bu kompleks devre etkileşimine, özellikle SSS'ne lenfoid/mononükleer hücre infiltrasyonuna, sitokinler aracı olurlar (19). SSS'de mikrogliya ve oligodendroglial hücreler gibi antijen sunan hücrelerden, az oranda Major Histocompatibility Complex (MHC) Sınıf I ve Sınıf II ekspresyonunu, interferon- γ (IFN- γ) ve Tümör Nekrozis Faktör (TNF) gibi sitokinlerin etkisiyle artar (20). Astrositler ve mikrogliaların aktive olması intraserebral immün ve inflamatuvar yanıtın başlamasına ve artmasına katkıda bulunur.

SSS'de immün yanıtın başlatılması, düzenlenmesi ve sitokin üretimi: çeşitli periferik immün hücreler ve SSS hücre tipleri arasındaki dinamik etkileşim, bu hücrelerin aktive olması, çok yönlü (pleiotropik) etkili sitokinlerin varlığı (IFN- γ , IL-1, IL-6, TNF ... ve diğerleri), sitokinlerin SSS'deki konsantrasyon ve yerleşimleri ve belli hücrelerin sırasıyla sitokinlere verdikleri geçici cevaplara bağlıdır (19).

Strok sırasında, kan-beyin bariyerinde yıkım söz konusudur ve SSS'ne özgü antijenler, periferik dolaşım ile temasa geçerler. Serumda belirlenen antijen miktarı infarkt büyüklüğü ile orantılıdır (24,25). Bu antijenler olağan koşullarda kan-beyin bariyerinin arkasında muhafaza edilirler.

Periferik immün sistem bunları yabancı olarak algılayıp, inflamatuvar yanıtı başlatır. Bunların birlikte, SSS'ne özgü antijenlerin dolaşıma verilmeleri, aynı zamanda antijen ve organa özgü immünoşüpresif yanıt gelişmesi anlamında da kullanılabilir (26).

SSS iskemisinde inflamatuvar yanıtın önemli rol oynadığını gösteren; stroktan sonra lökosit infiltrasyonunun araştırılan çalışmalar mevcuttur. Nötrofiller ve makrofajlar gibi inflamatuvar hücrelerin iskemik beyine infiltre oldukları, iskemik strokun değişik hayvan modellerinde ve serebral iskemili hastalarda gösterilmiştir (27,28). İnfarktın gelişimiyle birlikte biriken inflamatuvar hücreler intrensenk (mikroglia) ve ekstrensenk (lökositler) kaynaklıdır. MHC antijenleri, aktive mikroglialar ve istilacı lökositler tarafından eksprese edilirler (27). İmmün cevban indüksiyon fazında makrofajlar ve T hücreleri arasındaki etkileşimde, MHC Sınıf I ve Sınıf II antijenleri rol oynar (30). Mikroglialar tarafından MHC antijenlerinin ekspresyonu, beyinde immün yanıtın artmış olduğunu göstermektedir (27).

İskemik strokta dolaşımdaki lökositlerin adezyon özelliği artar. Lökositlerin yakalanması, mikrovasküler akımı bozma ve doku hasarlanması için risk faktörüdür (31). Lökositler iskemi ve reperfüzyon sırasında, kapillerde mekanik obstrüksiyon yaparak dolaşımı azaltırlar ve lökosit endotelial etkileşimi arttıracak birkaç sitotoksik kimyasal madde salınımına neden olurlar (28, 31).

En büyük ilerleme lökosit adezyon ve migrasyon mekanizmasının anlaşılması ile sağlanmıştır. PMNL ve monosit adezyonunun endotelium ve ekstrasvasküler makriks ile yüksek spesifik reseptör-ligand etkileşimi yolu ile meydana geldiği görülmüştür. Adezyon moleküllerinin üç ailesi bu işleve aracılık etmektedir (28). Bular integrinler, immünglobulinler ve selektinlerdir (29,34).

Yapılan bir çorak hayvan deneylerinde hipoksi ve iskemi/reperfüzyon sırasında adezyon moleküllerinin buldukları ve düzeylerinin arttığı gösterilmiştir. İskemik bölgedeki beyin kapillerlerinde adezyon moleküllerinin ekspresyonlarının arttığı ve bunların da lökosit adezyonunu arttırdığı ve migrasyon aktivasyonuna katıldıkları görülmüştür (2,4). Bu da iskemi ve reperfüzyonda lökositlerin aracılık ettiği hasarlanma olayında adezyon moleküllerinin anahtar rol oynadığını göstermektedir (4).

Lökosit adezyon ve ekstrasvazasyonu 3 ayrı basamakta incelenir.

Birinci basamak "rolling" ya da "tethering" (yuvarlanma) olarak adlandırılır (32). İnfamatuvar uyarıya yanıt olarak lökositler vasküler endotel duvar boyunca yuvarlanırlar. Erken "rolling"de P-selektin rol oynar, bununla birlikte E-selektin'in de katkısı vardır (33).

İkinci basamak yuvarlanma olayının kesilmesi ile belirlenir. Adezyon kuvvetlendirme basamağıdır. Sıkı yapışma ICAM-1 ekspresyonu ve lökosit B2 integrinleri ile birlikte endotelium etkileşimini gerektirir (32,34).

Üçüncü basamak lökosit ekstrasvazasyonudur. Vasküler endoteliumundaki ICAM'lar ile CD18 adezyon moleküllerinin birbirleri ile etkileşimi sonucu gerçekleşir. Bu noktada, lökosit endoteliumuna yapışır ve endotelial hücreler arasında sürünmeye başlar ve böylece kan dolaşımından ayrılır (32,34).

İskemik dokuya PMN infiltrasyonu öncesinde ve infiltrasyon sırasında infalamatuvar sitokinlerin ve adezyon moleküllerinin ekspresyonu, fokal strokta infalamatuvar yanıtın başlamasını ve gelişmesindeki koordine moleküler mekanizmaları akla getirir. Örneğin ICAM-1 ve ELAM-1'i içeren adezyon moleküllerinin "upregülasyonu"ndan infalamatuvar sitokinlerin artmış ekspresyonu sorumludur ki bunlar da lökositlerin iskemik dokuya toplanmasını arttırırlar ve olay iskemik hasarın artması ile sonuçlanır (2,5). Lökositlerin adezyon ve migrasyonunda rol oynayan adezyon moleküllerine (integrin, ICAM, ELAM) ya da nötrofil lökositlere karşı antikorlar uygulanarak yapılan bir çok hayvan deneylerinde, PMNL'lerin iskemik dokuya adezyon ve migrasyonu inhibe ederek nötrofillerin birikimlerinin azaldığı, hasarlı beyin bölgesinde kan akımının arttığı, beyin ödeminin, infarkt boyutunun ve nörolojik defisit şiddetinin azaldığı gözlenmiştir (28, 35, 36).

Stoktan sonra infalamatuvar yanıt olduğu açıktır. İnfamatuvar yanıtın neden olduğu belli değildir. Değişik sıçan türlerinin inflamatuvar yanıt oluşturma eğilimlerinin farklı olduğu bilinmektedir ve son bilidiriler hayvan cinsiyetinin bile strok sonrasındaki immün yanıtın boyutlarına etki ettiğini göstermektedir (37).

Sonuçta serebrovasküler hastalıklarda inflamatuvar mekanizmalar ve önemi anlaşıldıkça, ileriki yıllarda inflamasyonu inhibe eden ajanların kullanılması yeni tedavi stratejilerine neden olacaktır.

KAYNAKLAR

1. OKADA y, Copeland BR, Mori E, Tung MM, Thomas WS, Zoppo GJ: P-selectin and intercellular adhesion moleküle-1 expression after focal brain ischemia and reperfusion. *Stroke* 1994; 25:202-211.
2. Wang X, Yue TL, Young PR, Barone FC, Feuerstein GZ: Expression of interleukin-7, c-fos, and zif 268 mRNAs in rat ischemic cortex. *J Cereb Blood Flow Metab* 1995; 15:166-171.
3. Grau AJ, Berger E, Sung KL, Schmid-Schönbein GW: Granulocyte adhesion, deformability, and superoxide formation in acute stroke. *Stroke* 1992; 23:33-39.
4. Yan HQ, Banos MA, Herregodts P, Hooghe R, Hooghe-Peters EL: Expression of interleukin (IL)-1B, IL-6 and their respective receptors in the normal rat brain and after injury. *Eur J Immunol* 1992; 22: 2963-2971.
5. Benveniste EN: Inflammatory cytokines within the central nervous system: sources, function, and mechanism of action. *Im J Physiol (Cell Physiol 32)* 1992, 263: C1-C16.
6. Chitnis H, Khoury SJ: Neuroimmunology. In: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD (eds). *Neurology in clinic practice*. 3 th ed. Vol 1. Boston. Butterworth-Heinemann. 200: 805-822.
7. Missler U, Wiesmann M, Friedrich C, Kaps M: S-100 protein an neuron-specific enolase concentrations in blood as indicators of infarction volume and prognosis in acute ischemic stroke. *Stroke* 1997; 28: 1956-1960.
8. Kim JS, Yoon SS, Kim YH, Ryu JS: Serial measurement of interleukin of interleukin-6, transforming growth factor-B, and S-100 protein in patients with acute stroke. *Stroke* 1996;27: 2553-1557.
9. Becker KJ: Inflammation and acute stroke. *Current opinion in neurology* 1998; 11: 45-49.
10. Kato H, Kogure K, Liu XH, Araki T, Itoyama Y. Progressive expression of immunomolecules on activated microglia and invading leukocytes following focal cerebral ischemis in the rat. *Brain Rs* 1996; 734: 203-212.
11. Kochanek PM, Hallenbeck JM: Polymorphonuclear leukocytes and monocytes/macrophages in the pathogenesis of cerebral ischemia and stroke. *Stroke* 1992; 23: 1367-1379.
12. Unanue ER, Allen PM: The basis for the immunoregulatory role of macrophages and other accessory cells. *Science* 1987; 236: 551-557.
13. Harlan JM. Leukocyte-endothelial interactions. *Blood* 1985; 65: 513-521.
14. Clark RK, Fish CJ, White RF, Price WJ, Jonak ZL, Feuerstein GZ, Barone FC: Development of tissue damage, inflammation and resolution following stroke. An immunohistochemical and quantitative planimetric study. *Brain Res Bull* 1993; 31: 565-572.
15. Roberts PJ, Linch DC, Webb KH: Phagocytes. In Hoffbrand V, Lewis SM, Tuddenham EGD (eds). *Postgraduate Hematology*. 4 th ed. Oxford: Butterworth-Heinemann, 1999, 12: 235-266.
16. Fassbender K, Mössner R, Motch L, Kischka U, Grau A, Hennerici M: Circulating selectin - and immunoglobulin-type adhesion moleküles in acute ischemic stroke: *Stroke* 1995; 26: 1361-1364.
17. Rothlein R: Overview of leukocyte adhesion. *Neurology* 1997; 49 (supple 4). S3-S4.
18. Mayadas TN, Johnson RC, Rayburn H H, Hynes RO, Wagner DD : Leukocyte rolling and extravasation are severely compromised in P selectin-deficient mice. *Cell* 1993; 74: 541-554.
19. Kim JS: Cytokines and adhesion molecules in stroke and related disease. *J neurol Sci* 1996; 137: 69-78.
20. Zhang RL, Chopp M, Li Y, Zaloga C, Jiang N, Jones ML, Miyasaka M, Ward PA : Anti-ICAM-1 antibody reduces ischemic cell damage after transient middle cerebral artery occlusion in the rat. *Neurology* 1994; 44: 1747-1751.
21. Clark WM, Zivin JA: Antileukocyte adhesion therapy: preclinical trials and combination therapy. *Neurology* 1997; 49 (Suppl 4). S32-S38.
22. Li K, Futrell N, Tovar JS, Wang DZ, Schultz LR: Gender influences the magnitude of the inflammatory response within embolic cerebral infarct in young rats. *Stroke* 1996, 27: 498-503.