

Akut Dönem İnme Hastalarındaki Serum Endocan ve Hs-CRP Düzeylerinin Belirlenmesi

Determination of Serum Endocan and Hs-CRP Levels in Acute Stroke Patients

Gözde Yalçın¹, Aşlı Bolayır^{1*}, Şeyda Figül Gökçe¹, Burhanettin Çiğdem¹, Okan Halef Doğan², Şeyma Yıldız²

¹ Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Sivas, Türkiye
² Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Sivas, Türkiye

Makale bilgisi

Alındı: 08.05.2020
Revize makale alındı: 05.06.2020
Kabul: 04.07.2020
Online yayım: 05.09.2020

Araştırma makalesi

Araştırma makalesi
İnme
İnflamasyon
Endocan
Hs-CRP

Özet

Akut dönemdeki (olayın olduğu ilk gün içinde) iskemik ve hemorajik inmeli hastaların serumundaki endocan ve yüksek duyarlı C reaktif protein (hs-CRP) düzeylerini tespit etmek ve bu düzeyleri sağlıklı kontroller ile kıyaslayarak serum endocan ve hs-CRP düzeyinin inme gelişimi ve prognozu üzerindeki rolünü ortaya koymaktır. Cumhuriyet Üniversitesi Hastanesi Nöroloji Ana Bilim Dalı'na 1 Haziran 2018- 2019 tarihleri arasında başvuran akut inme tanısı konmuş 45 hasta ve gönüllü bireylerden venöz kan örnekleri alınıp serum endocan ve hs-CRP düzeylerine bakılmıştır. Bu değerlerin geliş Glasgow Koma Skoru (GKS), National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), Modifiye Rankin Skoru (MRS) ile 3. ay MRS değerleri ve beyin görüntülemelerindeki lezyon volümleri ile ilişkisi değerlendirilmiştir. Kontrol grubuna göre hasta grubunun endocan düzeyi daha yüksek olmasına rağmen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.052$). Kontrol grubuna göre hasta grubunun hs-CRP düzeyi istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek idi ($p<0.001$). Hem tüm olgular hem de kontrol ve hasta grubu içerisinde endocan ile hs-CRP arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmedi (sırasıyla $r=0.108$ ve $p=0.312$; $r=0.262$ ve $p=0.082$; $r=-0.127$ ve $p=0.405$). Hasta grubu içerisinde endocan ölçümleri ile sırasıyla; yaş, biyokimyasal ölçümler, skorsal veriler ve lezyon volümü arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmedi ($p>0.05$). Çalışmamızın verilerine dayanarak, akut dönemde bakılan hs-CRP düzeylerinin inme etyolojisi, cinsiyet, sigara kullanımı ve eşlik eden kronik hastalık varlığından bağımsız olarak iskemik serebrovasküler hastalık ve intraserebral hemoraji hastalarında hem akut hem de kronik dönemde inme şiddetini, prognozu ve özürüllük derecesini belirlemede iyi bir göstergeler olarak kullanılabilirliği söylenebilirken; endocan düzeylerinin inme alt tipi, inme etyolojisi, lezyon volümü ile ilişkisinin olmadığı saptanmıştır.

Article info

Received: 08.05.2020
Received in revised form: 05.06.2020
Accepted: 04.07.2020
Available online: 05.09.2020

Abstract

Abstract
Infertility
Stress
Lifestyle

Abstract

We aimed to determine endocan and high sensitive C reactive protein (hs-CRP) levels in the serum of both ischemic and hemorrhagic stroke patients in the acute period (on the first day of the event) and to determine the role of endocan and hs-CRP levels on stroke development and prognosis by comparing these levels with those of healthy controls. Venous blood samples were taken from 45 patients who were admitted to Cumhuriyet University Hospital Neurology Department between June 1, 2018 and 2019, and volunteers, and serum endocan and hs-CRP levels were examined. The relationship of these values with arrival Glasgow Coma Score, National Institutes of Health Stroke Scale, Modified Rankin Score (MRS), 3rd month MRS values and lesion volumes on brain imaging were evaluated. **Results:** Although endocan levels were higher in the patient group compared to the control group, there was no statistically significant difference between the groups ($p = 0.052$). The hs-CRP level of the patient group was statistically higher than the control group ($p < 0.001$). There was no statistically significant correlation between endocan and hs-CRP levels in both cases and control and patient groups (respectively $r = 0.108$ and $p = 0.312$; $r = 0.262$ and $p = 0.082$; $r = -0.127$ and $p = 0.405$). No statistically significant correlation was observed between endocan measurements and respectively age, biochemical measurements, scorsal data and lesion volume in patient group ($p > 0.05$). Based on our data, while the levels of hs-CRP examined in the acute period are a good indicator in determining stroke severity, prognosis and degree of disability in both acute and chronic periods in patients with ischemic cerebrovascular disease and intracerebral hemorrhage regardless of presence of chronic disease; endocan levels evaluated in the acute period are not related with stroke subtype, stroke etiology, lesion volume.

Research article

GİRİŞ

İnme arteriyel damarlardan kaynaklanan aniden ya da hızlı yerleşen fokal serebral fonksiyon kaybını gösteren belirti ve bulgularla karakterize bir klinik sendromdur. İnmemelerin %87' sini iskemik, %10' unu hemorajik iken %3' ünü ise subaraknoid kanamalar meydana getirmektedir¹. İnme

kompleks bir hastalık olmasına rağmen, inflamasyonun inme patofizyolojisinde önemli bir yeri olduğu bilinmektedir². Akut faz yanıtı; doku hasarı, enfeksiyon ve travmaya karşı bir dizi inflamatuvar yanıttır bu da sitokinler aracılığıyla meydana gelmektedir³. C-reaktif protein (CRP) de bir akut faz reaktandır. Düşük düzeydeki ölçülen serum CRP ise yüksek duyarlı CRP (hs-CRP) olarak bilinmektedir ve sistemik

inflamasyonun duyarlı bir belirteçidir ⁴.

Endotelyal hücre- spesifik molekül- 1 (ESM-1) olarak da isimlendirilen endocan kendine has çözünebilir bir endotelyal dermatan sülfat proteoglikandır ⁵. Endocan özellikle inflame endotelden salgılanır. Hem inflamatuvar ve vasküler olaylarda hem de ateroskleroz gelişiminde görev alır ⁶. Büyük arter aterosklerozu(BAA) olan iskemik inme hastalarında serum endocan seviyeleri oldukça yüksek saptanmıştır ve yüksek endocan seviyesinin büyük arter aterosklerozu olan inme hastalarında ileri dönem prognoz tayininde bağımsız bir belirleyici olabileceği ileri sürülmektedir ⁷.

Bu çalışmadaki amacımız akut dönemdeki hem iskemik hem de hemorajik inmeli hastaların serumundaki endocan ve yüksek duyarlı C reaktif protein (hs-CRP) düzeylerinin inme gelişimi ve prognozu üzerindeki rolünü ortaya koymaktır.

YÖNTEM

Etik onay

Bu çalışma Cumhuriyet Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Karar No:2018-02/07 -06.02.2018 tarihli kararına göre onay almıştır.

Çalışma grubunun oluşturulması

Çalışmaya Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Hastanesi Nöroloji Anabilim Dalı'na 1 Haziran 2018- 2019 tarihleri arasında başvuran; öykü, nörolojik muayene bulguları, bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT) veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile akut inme tanısı almış ve olayın meydana gelişinin ilk 24 saati içinde bulunan 45 hasta ile 45 kontrol grubundan oluşturulmuştur. Hasta ve kontrol grubunda 18 yaş altında olan, gebeliği, malignitesi, kardiyovasküler hastalık öyküsü (by-pass geçirme, konjestif kalp yetmezliği, kapak patolojisi gibi), romatolojik ya da enfeksiyöz hastalığı, ciddi karaciğer veya böbrek yetmezliği, ileri düzeyde akciğer rahatsızlığı, yapısal beyin anormallliği, geçirilmiş serebrovasküler hastalığı, kontrolsüz diyabetes mellitusu ve ya hipertansiyonu ya da son 3 ay içinde sistemik etkili ilaç kullanımı bulunanlar, son 1 ay içinde akut koroner sendrom, son 3 ay içinde minör ya da major travma ya da cerrahi işlem geçirmiş olanlar çalışmamıza dahil edilmemiştir.

Hasta ve kontrol grubundan çalışma için yazılı ve sözlü aydınlatılmış onam alınmış olup çalışmaya katılmak isteyenler çalışmadan çıkarılmıştır.

Çalışmaya dâhil edilen tüm hasta ve kontroller için yaş, cinsiyet, sigara içimi, kronik hastalıklar, kronik olarak kullanılan ilaçlar, ailede inmeye yönelik yatkınlık değerlendirilmiştir. Hasta grubunda inmeye yatkınlık yaratabilecek risk faktörleri ile ilgili olarak düşük dansiteli lipoprotein (LDL) , yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), kan üre azotu (BUN), kreatinin (KRE) ve açlık kan şekeri (AKŞ), beyaz küre (WBC), nötrofil sayısı (NEU) değerlendirilmiştir.

Hastaların klinik durumlarını belirlemek için inmeden sonraki ilk 24 saat içinde için Glaskow Koma Skalası (GKS), National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), modifiye Rankin Skalası(MRS) uygulanırken; prognozu belirlemek için 3. ay sonunda MRS uygulandı.

Lezyon volümünün hesaplanması

Lezyon volümü; formüle dayalı olarak hastaların inme sonrası ilk 24 saat içinde çekilen beyin görüntülemelerinden hesaplandı. Bu formüle göre beyin belli bir geometrik şekle sahip olduğu varsayılarak lezyonun en büyük alanını gösteren kesitteki en büyük dikey çap, en büyük yatay çap, lezyonun izlendiği kesit sayısı ve kesit kalınlığı birbirleriyle çarpılarak lezyon volümü ortaya kondu. Beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) lezyon volümü difüzyon ve T2 Flair sekanslarından hesaplandı. Kesit kalınlıkları bilgisayarlı beyin tomografisinde 5, MRG difüzyon sekanslarında 6 ve T2 Flair sekanslarında ise 4 mm idi.

Biyokimyasal ve hematolojik parametrelerin değerlendirilmesi

Hastalardan ve kontrollerden 3-4 cc kadar venöz kan sağ antekubital venden hasta oturur pozisyondayken alındı, EDTASız tüplere konuldu ve daha sonra uygun şartlarda santrifüj edilip -80 santigrad derecede saklandı. Numuneler çalışılacağı zaman oda sıcaklığında çözündürülüp 24 saat içinde serum endocan ve hs-CRP düzeyleri ölçüldü.

Hs-CRP düzeyleri Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarında Beckman Coulter Immage 800 (USA) cihazında tam otomatik olarak Beckman Coulter kitleri ile turbidimetrik yöntemle çalışıldı. Hs-CRP değerleri kanda miligram/desilitre (mg/dl) cinsinden elde edildi.

Serum endocan düzeyleri Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Hastanesi Biyokimya Anabilim Dalı'nda Bioassay Technology Laboratory markalı Human Endothelial Cell-specific Molecule 1 Elisa kitleri (Cat. No E3160Hu) ile GF-M3000

Microplate Reader isimli Elisa okuyucuda çalışıldı. Kitin çalışma prosedürüne göre tüm reaktif, standart solüsyonlar ve örnekler uygun şartlarda hazırlandı, kullanmadan önce reaktifler oda sıcaklığına getirilerek çalışıldı. Elde edilen değerler üzerinden nanogram / desilitre cinsinden konsantrasyon hesaplandı.

İstatistiksel yöntem

Sürekli sayısal değişkenlerin dağılımının normale yakın olup olmadığı Kolmogorov-Smirnov testiyle incelenirken; varyansların homojenliği varsayımının sağlanıp sağlanmadığı Levene testiyle araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler; sürekli sayısal değişkenler için ortalama \pm standart sapma veya medyan (çeyrekler arası dağılım genişliği) şeklinde ifade edilirken kategorik değişkenler ise olgu sayısı ve (%) biçiminde gösterildi.

Gruplar arasında parametrik test istatistiği varsayımlarının sağlandığı sürekli sayısal değişkenler yönünden farkın önemliliği Student's t testi ile incelendi. Parametrik test istatistiği varsayımlarının sağlanmadığı sürekli sayısal değişkenler yönünden farkın önemliliği; bağımsız grup sayısı iki olduğunda Mann Whitney U testiyle ikiden fazla bağımsız grup arasındaki farkın önemliliği ise Kruskal Wallis testiyle değerlendirildi. Kategorik değişkenler süreklilik düzeltmeli ki-kare testiyle incelenirken sürekli sayısal değişkenlerin birbirleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişkinin olup olmadığı Spearman'ın sıra sayıları korelasyon testi kullanılarak araştırıldı.

Yaş ve cinsiyet gibi biyolojik etkenlere göre düzeltme yapıldığında endocan ve hs-CRP ölçümlerindeki değişim üzerinde inmeli olmanın istatistiksel olarak anlamlı bir belirleyiciliğinin olup olmadığı çoklu değişkenli doğrusal regresyon analizleri ile araştırıldı. Ayrıca, hasta grubu içerisinde tek değişkenli istatistiksel analizler sonucunda hs-CRP ölçümleri üzerinde etkili olan veya etkili olabileceği düşünülen olası tüm faktörlerin birlikte etkileri çoklu değişkenli doğrusal regresyon analizleri ile değerlendirildi. Tek değişkenli istatistiksel analizler sonucunda $p < 0.10$ olarak saptanan değişkenler aday risk faktörleri olarak lojistik regresyon modeline dahil edildiler. Aralarında çoklu bağlantı sorunu olan (WBC ile NEU ve GKS ile NIHSS) değişkenlerden ise sadece biri regresyon modeline dahil edildi. Ayrıca her bir değişkene ait regresyon katsayısı ve %95 güven aralıkları hesaplandı. Endocan ve hs-CRP ölçümlerine ait veriler normale yakın dağılım göstermediğinden doğrusal regresyon analizlerinde logaritmik dönüşüm uygulandı.

Verilerin analizi IBM SPSS Statistics 17.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) paket programında yapıldı. $p < 0.05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

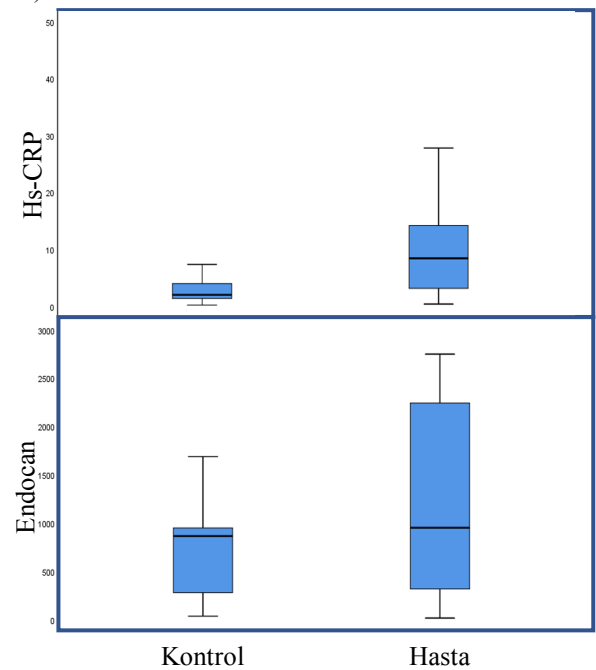
Çalışmamızda inme sonrası ilk 24 saat içindeki 45 hasta ile 45 sağlıklı gönüllü değerlendirilmiştir. Hasta grubunun yaş ortalaması 70.3 ± 6.4 iken kontrol grubununki 69.2 ± 17.1 'di ($p = 0.667$). Kontrol grubuna göre hasta grubunda erkeklerin oranı istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek iken kadınların oranı istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktü ($p = 0.011$) (Tablo 1).

Tablo 1. Kontrol ve hasta gruplarının demografik özellikleri ve biyokimyasal ölçümleri

	Kontrol (n=45)	Hasta (n=45)	P değeri
Yaş (yıl)	70.3 ± 6.4	69.2 ± 17.1	0.667†
Cinsiyet			0.011‡
Erkek	14 (%31.1)	27 (%60.0)	
Kadın	31 (%68.9)	18 (%40.0)	
Endocan (ng/mL)	865.7 (682.5)	951.7 (1941.0)	0.052¶
Hs-CRP (mg/dl)	2.02 (2.74)	8.44 (11.74)	<0.001¶

† Student's t testi, ‡ Süreklilik düzeltmeli Ki-Kare testi, ¶ Mann Whitney U testi.

Kontrol grubuna göre hasta grubunun endocan düzeyi daha yüksek olmasına rağmen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yokken ($p = 0.052$); hasta grubunun hs-CRP düzeyi istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek idi ($p < 0.001$) (Şekil 1)



Şekil 1. Kontrol ve hasta gruplarının ait serum endocan ve hs-CRP dağılımı

Tüm olgular içerisinde endocan ile hs-CRP arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmedi ($r=0.108$ ve $p=0.312$). Her iki grup tek tek değerlendirildiğinde ise hem kontrol hem de hasta grubu içerisinde endocan ile hs-CRP arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon yoktu (sırasıyla $r=0.262$ ve $p=0.082$, $r=-0.127$ ve $p=0.405$) (Tablo 2).

Tablo 2. Kontrol ve hasta grupları içerisinde endocan ile hs-CRP arasındaki korelasyon katsayısı ve önemlilik düzeyleri

	Kontrol	Hasta	Toplam
Olgu sayısı	45	45	90
Korelasyon katsayısı	0.262	-0.127	0.108
P değeri †	0.082	0.405	0.312

† Spearman'ın sıra sayıları korelasyon testi.

Yaş ve cinsiyete göre düzeltme yapıldığında kontrol grubuna göre inmeli olmanın endocan ölçümleri üzerinde istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir değiştirici etkisi görülmezken ($B=0.277$; %95 Güven Aralığı: -0.268 - 0.822 ve $p=0.315$); hs-CRP üzerinde istatistiksel olarak anlamlı artırıcı yöndeki etkisi devam etmekteydi. ($B=1.328$; %95 Güven Aralığı: 0.827 - 1.829 ve $p<0.001$) (Tablo 3).

Tablo 3. Yaş ve cinsiyete göre düzeltme yapıldığında inmenin endocan ve hs-CRP üzerine etkisi

	Regresyon Katsayısı	%95 Güven Aralığı		P değeri
		Alt sınır	Üst sınır	
Endocan				
Yaş	-0.012	-0.033	0.008	0.241
Kadın faktör	0.244	-0.303	0.791	0.378
İnme	0.277	-0.268	0.822	0.315
Hs-CRP				
Yaş	0.001	-0.018	0.020	0.925
Kadın faktör	0.335	-0.168	0.838	0.189
İnme	1.328	0.827	1.829	<0.001

Hasta grubundaki diğer biyokimyasal ölçümler ile skorsal veriler Tablo 4'de, klinik özelliklerine ait tanımlayıcı istatistikler ise Tablo 5'de gösterilmektedir.

Hasta grubu içerisinde endocan ölçümleri ile sırasıyla; yaş, biyokimyasal değerler, skorsal veriler ve lezyon volümü arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmedi ($p>0.05$). Hs-CRP ölçümleri ile ise sırasıyla; yaş, AKŞ, BUN, kreatinin, NEU, HDL, LDL ve lezyon volümü arasında

istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmezken ($p>0.05$); WBC düzeyi, NIHSS ve geliş/3. ay MRS arttıkça hs-CRP düzeyi de istatistiksel anlamlı olarak artmaktaydı (sırasıyla $r=0.310$ ve $p=0.038$; $r=0.455$ ve $p=0.002$; $r=0.345$ ve $p=0.020$; $r=0.375$ ve $p=0.011$). GKS ile hs-CRP düzeyi arasında ise negatif bir ilişki mevcuttu ($r=-0.502$ ve $p<0.001$) (Tablo 6).

Tablo 4. Hasta grubunun biyokimyasal ölçümleri ve skorsal verilerine ilişkin tanımlayıcı istatistikler

	Ort	SS	Medyan	ÇAG	Min	Maks
Akş	94.80	18.28	92	11	73	192
BUN	17.78	6.20	17	9.30	7.20	32
Krea	0.84	0.24	0.80	0.25	0.40	1.42
WBC	8441.76	2907.44	7770	2950	4320	1900
NEU	5809.22	2739.26	5080	3795	506	12919
HDL	43.87	10.66	41	13.5	29	68
LDL	110.24	32.77	104	36	59	199
GKS	12.98	3.44	15	3	3	15
NIHSS	7.18	6.26	6	6.5	1	28
MRS (1)	3.31	1.08	3	1	1	5
MRS (2)	3.04	1.92	3	2.5	0.0	6
Vol (mm ³)	7881.20	16643.19	900	7623	24	77616

Kısaltmalar: AKŞ: açlık kan şekeri; BUN: kan üre azotu; ÇAG: çeyrekler arası dağılım genişliği; GKS: Glasgow koma skalası; HDL: yüksek dansiteli lipoprotein; LDL: düşük dansiteli lipoprotein; MAKS: maksimum; MİN: minimum; MRS: modifiye rankin skoru; NEU: nötrofil; NIHSS: National Institutes of Health Stroke skalası; ORT: ortalama; SS: standart sapma WBC: beyaz kan hücreleri

Tablo 5. Hasta grubunun diğer klinik özelliklerine ait tanımlayıcı istatistikler

İnme tipi	Olgu sayısı	%
İSK	5	11.1
İskemik	40	88.9
Sigara öyküsü		
Yok	34	75.6
Var	11	24.4
Eşlik eden hastalıklar		
Hipotiroidi	5	11.1
BPH	4	8.9
Taşiritmi	3	6.7
Astım	2	4.4
OA	1	2.2
Yok	31	68.9
Etiyoloji		
Yok	22	48.9
BAA	16	35.6
AF	5	11.1
Koagülopati	2	4.4
Toplam	45	100,0

Kısaltmalar: AF: atriyal fibrilasyon; BAA: büyük arter aterosklerozu; BPH: benign prostat hiperplazisi İŞH: intraserebral hemoraji; OA: osteoartrit

Tablo 6. Hasta grubundaki demografik veriler, biyokimyasal ölçümler ve skorsal değerler ile endocan ve hs-CRP ölçümleri arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri

	Endocan		Hs-CRP	
	Korelasyon katsayısı	P değeri †	Korelasyon katsayısı	P değeri †
Yaş	-0.058	0.705	0.078	0.612
AKŞ	0.002	0.988	0.139	0.361
BUN	-0.136	0.373	-0.018	0.905
KREATİNİN	0.001	0.993	0.057	0.709
WBC	-0.063	0.680	0.310	0.038
NEU	-0.123	0.422	0.268	0.075
HDL	-0.204	0.179	0.112	0.463
LDL	-0.115	0.453	-0.045	0.771
GKS	0.074	0.631	-0.502	<0.001
NIHSS	-0.119	0.438	0.455	0.002
GELİŞ MRS	-0.199	0.190	0.345	0.020
3.AY MRS	-0.207	0.173	0.375	0.011
VOLÜM	-0.110	0.471	0.193	0.203

† Spearman'ın sıra sayıları korelasyon testi.

Kısaltmalar: AKŞ: açlık kan şekeri; BUN: kan üre azotu; GKS: Glasgow koma skalası; HDL: düşük dansiteli lipoprotein; LDL: yüksek dansiteli lipoprotein; MRS: modifiye rankin skoru; NEU: nötrofil; NIHSS: National Institutes of Health Stroke skalası; WBC: beyaz kan hücreleri

Hem cinsiyete hem de inme alt tiplerine bakıldığında, gruplar arasında endocan ve hs-CRP yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (sırasıyla $p=0.287$ ve $p=0.256$; $p=0.611$ ve $p=0.471$). Benzer şekilde sigara kullanımı ve eşlik eden en az bir hastalık varlığına göre de, gruplar arasında endocan ve hs-CRP düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı değişim görülmedi (sırasıyla $p=0.593$ ve $p=0.725$; $p=0.433$ ve $p=0.524$). Etiyolojik nedenlere bakıldığında ise tespit edilebilmiş bir etiyojisi olmayan, etiyojisi BAA olan ve diğer etiyojilerden herhangi birine sahip olan gruplar arasında endocan ve hs-CRP yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.730$ ve $p=0.672$).

Hs-CRP ölçümlerine ait veriler normale yakın dağılım göstermediğinden doğrusal regresyon analizinde logaritmik dönüşüm uygulandı. Tek değişkenli analizlerde bazı değişkenler ile hs-CRP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı birtakım birliktelikler görülse de diğer faktörlerin etkileri göz önünde bulundurulduğunda söz konusu anlamlılıkların ortadan kaybolduğu görüldü (Tablo 7).

Tek değişkenli istatistiksel analizler sonucunda endocan üzerinde anlamlı etkisi olan herhangi bir değişkene rastlanmadığından ileri çoklu değişkenli doğrusal regresyon analizleri uygulanmadı.

Tablo 7. Hasta grubu içerisinde Hs-CRP ölçümlerindeki değişim üzerinde etkili olabileceği düşünülen olası tüm faktörlerin çoklu değişkenli doğrusal regresyon analizi ile birlikte etkilerinin incelenmesi

		Regresyon Katsayısı	%95 Güven Aralığı		P değeri
			Alt sınır	Üst sınır	
MODEL 1	GKS	-0.121	-0.281	0.038	0.132
	GELİŞ MRS	0.102	-0.352	0.556	0.652
	WBC †	0.036	-0.137	0.208	0.679
MODEL 2	GKS	-0.136	-0.295	0.023	0.091
	GELİŞ MRS	0.117	-0.332	0.567	0.601
	NEU ‡	0.001	-0.173	0.175	0.992
MODEL 3	NIHSS	0.082	-0.021	0.185	0.116
	GELİŞ MRS	0.012	-0.496	0.519	0.963
	WBC †	0.022	-0.157	0.201	0.803
MODEL 4	NIHSS	0.089	-0.009	0.188	0.075
	GELİŞ MRS	0.012	-0.497	0.520	0.963
	NEU ‡	-0.002	-0.175	0.171	0.981

† WBC düzeyindeki her 1000 birimlik artışın Hs-CRP üzerine etkisi, ‡ NEU düzeyindeki her 1000 birimlik artışın Hs-CRP üzerine etkisi.

Kısaltmalar: GKS: Glasgow koma skoru; MRS: modifiye rankin skoru; NEU: nötrofil; NIHSS: National Institutes of Health Stroke skalası; WBC: beyaz kan hücreleri

TARTIŞMA

İskemi ya da hemoraji şeklinde karşımıza çıkabilen inme vas-küler nedenlerden kaynaklanan ve hızla yerleşen fokal serebral fonksiyon kaybını gösteren belirti ve bulgularla karakterize bir klinik sendromdur ¹.

Oldukça kompleks bir hastalık olan inmenin patofiz-yolojisinde inflamasyonun önemli bir yeri olduğu bilinmektedir ². İnflamatuvar olaylarda rol alan birçok biyobelirteç, inme teşhisinde de önemli bir yere sahiptir. Örneğin kompleman sistemi gibi bazı inflamatuvar mekanizmaların aktivasyonuna dahil olan CRP'nin; inmenin tüm alt tiplerinde akut safhada hızlı tanı ve iskemik lezyon volümünü tahmin etmede ve inme sonrası 3 aylık prognozu belirlemede oldukça yararlı olduğu bilinmektedir ^{6,8-11}.

Düşük düzeyde ölçülen serum CRP ise yüksek duyarlı CRP (hs-CRP) olarak bilinmektedir ve çoğu hastalık için CRP'den daha hassas bir göstergedir.

Artmış hs-CRP seviyelerinin aterosklerotik plaktaki makrofajların ve T lenfositlerin varlığı ile ilişkili olduğu bulun-muştur ki bu durum iskemik bir olaya yol açabilecek plak insta-bilitesini yansıtmaktadır ¹². Zeng ve arkadaşları hs-CRP'nin küçük damar oklüzyonu olanlarda inflamasyonda önemli bir rol oynadığını ve plak instabilitesi, küçük damarların oklüzyonu ya da stenozu ile bağlantılı olduğunu göstermişlerdir ¹³. Bunun yanında son çalışmalar hs-CRP seviyesinin intrakraniyal büyük arter oklüzyonunda ve geçici iskemik atak dahil herhangi bir iskemik olayda gösterge olabileceğini ortaya koymuştur ¹⁴⁻¹⁵. Hs-CRP ve interlökin-6 (IL-6) gibi inflamatuvar belirteçlerin tüm inme tipleri ile ilişkili olduğu bilinmektedir ¹⁶⁻¹⁸. Bizim çalışmamızda da bu çalışmalara benzer şekilde kontrol grubuna göre hasta grubunun hs-CRP düzeyi istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek olarak bulunmuştur ($p<0.001$). Benzer şekilde yaş ve cinsiyete göre düzeltme yapıldığında ise kontrol grubuna göre inmenin hs-CRP üzerinde istatistiksel olarak anlamlı artı-rıcı yöndeki etkisinin devam ettiği görülmüştür.

Yüksek hs-CRP düzeyi ve lipoprotein ilişkili fosfoli-paz A2 aktivitesi, akut iskemik inmesi olan hastalarda geniş infarkt alanı ile ilişkilidir ¹⁹. Benzer şekilde yapılan diğer çalış-malarda da hs-CRP düzeylerinin lezyon volümü ve NIHSS skoru ile pozitif korelasyon gösterdiği ortaya konmuştur ^{20,21}.

Bizim çalışmamızda ise bu çalışmaların aksine hs-CRP ölçümleri ile lezyon volümü arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmamıştır ($p>0.05$). Bu sonuçlar hasta

sayımızın diğer çalışmalara göre daha az olmasından kaynak-lanmış olabilir. Bu çalışmalara benzer şekilde bizim çalışma-mızda da GKS düzeyi arttıkça hs-CRP düzeyi istatistiksel ola-rak anlamlı azalmışken; NIHSS, geliş/3. ay MRS arttıkça hs-CRP düzeyi istatistiksel olarak anlamlı artmıştır. Çalışmamız-dan elde ettiğimiz bu verilere dayanarak akut dönemdeki hs-CRP düzeylerinin hem akut hem de kronik dönemde inmenin şiddeti ve prognoz ile ilişkili olduğu söylenebilir. Ayrıca çalış-mamızda intraserebral hemorajisi olan grup ile intraserebral iskemisi olan grup arasında hs-CRP yönünden istatistiksel ola-rak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0.471$). Benzer şekilde tespit edilmiş bir etiyojisi olmayan, etiyojisi BAA olan ve diğer etiyojilerden herhangi birine sahip olan gruplar arasında hs-CRP yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p=0.672$). Çalışmamızdaki bu sonuçlar bize hs-CRP düzeyleri-nin inme alt tipi ve etiyojisinden bağımsız olarak inme şidde-tini ve prognozu göstermede bir biyobelirteç olarak kullanılabi-leceğini düşündürmektedir.

Ayrıca çalışmamızda daha önceki çalışmalarla uyumlu şekilde cinsiyete göre hs-CRP düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı değişim görülmemiştir ⁷. Benzer şekilde sigara kullanı-mına ve eşlik eden kronik hastalık bulunup bulunmamasına göre de hs-CRP düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı deği-şim yoktur. Bu sonuçlara dayanarak hs-CRP düzeylerinin akut inme hastaları için cinsiyet, sigara kullanımı ve eşlik eden has-talık varlığından bağımsız olarak iyi bir gösterge olduğu söyle-nebilir.

Endocan yakın zamanda endotel hücrelerdeki infla-matuvar süreçleri ve endotel disfonksiyonunu gösteren bir bi-yobelirteç olarak tanımlanmıştır ^{22,23}. Septik şokun, akciğer, böbrek ve kolon kanseri gibi kanserlerin, vaskülitlerin ve en-feksiyon hastalıkları gibi diğer inflamatuvar süreçlerin de için-de bulunduğu birçok durumda serum endocan düzeyleri art-maktadır ²³⁻²⁸.

Ateroskleroz gelişiminde vasküler endotelial disfonk-siyon ana faktördür ²². Endocan, endotelial hücrelerden infla-matuvar sitokinlerin salgılanmasını uyararak vasküler geçirgen-lik artışı ve lökosit göçünü uyarır ve böylece aterosklerozun erken evrelerindeki patogenezin ilk aşamalarında görev alır ⁵. İmmünohistokimyasal olarak aterosklerozun erken evrelerinde endocanın oldukça yüksek miktarda bulunduğu ortaya konmuş-tur ²².

Xin-Wei He ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, se-rum endocan seviyesinin büyük arter aterosklerozu olan inme

hastalarında kontrollere göre oldukça yüksek olduğu ve hipertansiyon, diyabet, sigara içimi ile hs-CRP seviyelerinin bu ilişkiyi etkilemediği saptanmıştır⁷. Bizim çalışmamızda da bu çalışmaya benzer şekilde inme hastalarında kontrol grubuna göre endocan düzeyi daha yüksektir ancak bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0.052). Bu durum hasta sayımızın Xin-Wei ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmaya göre daha az olması ile ilişkili olabilir. Ek olarak bu çalışmaya benzer şekilde bizim çalışmamızda da hem hasta hem de kontrol grubu içerisinde endocan ile hs-CRP arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon yoktur (r=0.262 ve p=0.082).

Bunun yanında Xin-Wei He ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya benzer şekilde biz de çalışmamızda serum endocan düzeyi ile hastaların NIHSS skorları ve lezyon volümleri arasında korelasyon saptamadık (p>0.05).

Ek olarak çalışmamızda intraserebral hemorajisi olan grup ile intraserebral iskemisi olan grup arasında endocan yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p=0.611). Benzer şekilde, tespit edilmiş bir etiyolojisi olmayan, etiyolojisi BAA olan ve diğer etiyolojilerden herhangi birine sahip olan gruplar arasında endocan yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur (p=0.730). Bu sonuçlar, bize endocan düzeylerinin inme alt tipi ve etiyolojisinden bağımsız olarak yükseldiğini düşündürmektedir. Bu durum endocanın hem aterosklerotik^{7,22,27-32}, hem de inflamatuvar süreçlerde^{7,22,27-30} rol alması ile ilişkili olabilir.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Birinci olarak hasta sayımız diğer çalışmalara kıyasla daha azdır. Bunun nedeni hasta dışlama kriterlerimizin oldukça fazla olmasının yanında çalışmamızın tek merkezli olmasıdır. İkinci olarak hastalardan bir kez akut dönemde ölçüm yapılmış olup hs-CRP ve endocan düzeylerinin zamanla dinamik ilişkisi net bir şekilde ortaya konamamıştır. Üçüncü olarak ise hastalarda sadece hs-CRP ve endocan ölçümleri yapılmış olup inflamatuvar süreçte rol alan diğer moleküller değerlendirilmemiştir ki bu durum patofizyolojiyi daha açık bir şekilde göstermemizi engellemiştir. Daha sağlıklı yorumlar yapabilmek için ileride bu konuda yapılmış daha fazla hasta sayısına sahip randomize kontrollü çalışmaya ihtiyaç vardır.

SONUÇ

Sonuç olarak çalışmamızın verilerine dayanarak, önceki çalışmaların sonuçlarına benzer şekilde akut dönemde bakılan hs-CRP düzeylerinin inme etiyolojisi, cinsiyet, sigara kullanımı ve

eşlik eden kronik hastalık varlığından bağımsız olarak iskemik serebrovasküler hastalık ve intraserebral hemoraji hastalarında hem akut hem de kronik dönemde inme şiddetini, prognozu ve özürlülük derecesini belirlemede iyi bir gösterge olarak kullanılabileceği söylenebilir. Ancak endocan düzeyleri için çalışmamızın sonuçları Xin-Wei He ve arkadaşlarının yaptığı çalışmayla çelişmektedir. Çalışmamızdaki hasta grubunda endocan düzeylerinin inme alt tipi, inme etiyolojisi, lezyon volümü ile ilişkisinin olmadığı saptanmıştır.

Finansal destek

Bu çalışma Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından finanse edilmiştir (Proje No: T-822).

Çıkar çatışması

Tüm yazarlar bu makalede bildirilen çalışmayı etkileyebilecek hiçbir mali çıkar veya kişisel çatışmalarının olmadığını beyan ederler.

KAYNAKLAR

1. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2018 Up-date: A Report From the American Heart Association, *Circulation*. 2018.
2. Lakhan E, Kirchgessner A, Hofer M. Inflammatory mechanisms in ischemic stroke: therapeutic approaches, *J. Transl. Med.* 11 (2009) 1–11.
3. Tadzic R, Mihalj M, Vcev A, Ennen J, Tadzic A, Drenjancevic-Peric I. The effects of arterial blood pressure reduction on endocan and soluble endothelial cell adhesion molecules (CAMs) and CAMs ligands expression in hypertensive patients on Ca-channel blocker therapy. *Kidney and Blood Pressure Research*. 2013;37(2-3):103-115.
4. Sarrazin S, Adam E, Lyon M, Depontieu F, Motte V, Landolfi C, et al. Endocan or endothelial cell specific molecule-1 (ESM-1): a potential novel endothelial cell marker and a new target for cancer therapy, *Biochim. Biophys. Acta*.2006;1765: 25-37.
5. Kali A, Shetty K.S.R. Endocan: a novel circulating proteoglycan, *Indian J. Pharmacol.* 2014; 46: 579-583.
6. Kara H, Akinci M, Degirmenci S, Bayir A, Ak A, Nayman A, et al. High-sensitivity C-reactive protein, lipoprotein-related phospholipase A2, and acute ischemic stroke, *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2014;10: 1451–1457.

7. Xin-Wei He, Shao-Fa Ke, Yu-Yan Bao, Wei-Jun Hong, Yu-Guang Shen, Cai Li, et al. Serum levels of endocan and endoglin are associated with large-artery atherosclerotic stroke. *Clinica Chimica Acta*.2018; 478: 157–161.
8. Glickman SW, Phillips S, Anstrom KJ, Laskowitz DT, Cairns CB. Discriminative capacity of biomarkers for acute stroke in the emergency department, *J. Emerg. Med.* 2011;41 (3) :333–339.
9. Ladvall C, Jood K, Blomstrand C, Nilsson S, Jern C, Ladvall P. Serum C-reactive protein concentration and genotype in relation to ischemic stroke subtype. *Stroke*. 2006; 37: 2018-2023.
10. Elkind MS, Luna JM, McClure LA, Zhang Y, Coffey CS, Roldan A, et al. (2014). C-reactive protein as a prognostic marker after lacunar stroke: levels of inflammatory markers in the treatment of stroke study. *Stroke*.2014; 45:707–716.
11. Rost NS, Wolf PA, Kase CS, Kelly-Hayes M, Silbershatz H, Massaro JM, et al. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of ischemic stroke and transient ischemic attack: the Framingham study. *Stroke*. 2001; 32: 2575-2579.
12. Wong KS, Ng PW, Tang A, Liu R, Yeung V, Tomlinson B. Prevalence of asymptomatic intracranial atherosclerosis in high-risk patients. *Neurology*. 2007; 68: 2035-2038.
13. Zeng L, He X, Liu J, Wang L, Weng S, Wang Y, et al. Differences of circulating inflammatory markers between large- and small vessel disease in patients with acute ischemic stroke. *Int. J. Med. Sci.* 2013;10, 1399–1405.
14. Schillinger M, Exner M, Mlekusch W, Sabeti S, Amighi J, Nikowitsch R, et al. Inflammation and carotid artery: risk for atherosclerosis study (ICARAS). *Circulation*. 2005; 111: 2203-2209.
15. Arenillas JF, Alvarez-Sabin J, Molina CA, Chacón P, Montaner J, Rovira Á, et al. C-reactive protein predicts further ischemic events in first-ever transient ischemic attack or stroke patients with intracranial large-artery occlusive disease, *Stroke*. 2003; 34: 2463–2468.
16. Chaudhuri JR, Mridula KR, Umamahesh M, Swathi A, Balaraju B, Bandaru VC. High sensitivity C-reactive protein levels in Acute Ischemic Stroke and subtypes: A study from a tertiary care center. *Iran J Neurol* . 2013;12:92-97.
17. Luna JM, Moon YP, Liu KM, Spitalnik S, Paik MC, Cheung K, et al. High-sensitivity C-reactive protein and interleukin-6-dominant inflammation and ischemic stroke risk: the northern Manhattan study. *Stroke*. 2014;45:979-987.
18. Tracy RB, Psaty BM, Macy E, Bovill EG, Cushman M, Cornell ES, et al. Lifetime smoking exposure affects the association of C-reactive protein with cardiovascular disease risk factors and subclinical disease in healthy elderly subjects, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1997;17: 2167–2176.
19. Liu LB, Li M, Zhuo WY, Zhang YS, Xu AD. The Role of Hs-CRP, D-Dimer and Fibrinogen in Differentiating Etiological Subtypes of Ischemic Stroke. *PLoS One*. 2015;10:e0118301.
20. Luo Y, Wang Z, Li J, Xu Y. Serum CRP concentrations and severity of ischemic stroke subtypes. *Can J Neurol Sci.* 2012;39:69-73.
21. Hamidon BBI, Sapia S, Nawawi H, Raymond AA. The prognostic value of C-reactive protein (CRP) levels in patients with acute ischaemic stroke. *Med J Malaysia*. 2004;59:631-637.
22. Balta S, Mikhailidis DP, Demirkol S, Ozturk C, Celik T, Iyisoy A. Endocan: a novel inflammatory indicator in newly diagnosed hypertensive patients? A pilot study. *Angiology*. 2014; 65: 773-777.
23. Scherpereel A, Depontieu F, Grigoriu B, Cavestri B, Tsicopoulos A, Gentina T, et al. Endocan, a new endothelial marker in human sepsis. *Crit Care Med.* 2006; 34: 532-537.
24. Chen LY, Liu X, Wang SI, Qin CY. Over-expression of the endocan gene in endothelial cells from hepatocellular carcinoma is associated with angiogenesis and tumour invasion. *J Int Med Res*.2010; 38: 498-510.
25. Liu N, Zhang LH, Du H, Hu Y, Zhang GG, Wang XH, et al. Overexpression of endothelial cell specific molecule 1 (ESM-1) in gastric cancer. *Ann Surg Oncol*. 2010; 17: 2628-2639.
26. Yilmaz MI, Siroopol D, Saglam M, Kurt YG, Unal HU, Eyiletten T, et al. Plasma endocan levels associate with inflammation, vascular abnormalities, cardiovascular events, and survival in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2014; 86: 1213-1220.
27. Kose M, Emet S, Akpınar TS, Kocaaga M, Cakmak R, Akarsu M, et al. Serum endocan level and the severity of coronary artery disease: a pilot study. *Angiology*. 2015; 66: 727-731.
28. Arman Y, Akpınar TS, Kose M, Emet S, Yuruyen G, Akarsu M, et al. Effect of glycemic regulation on endocan levels in patients with diabetes: a preliminary study. *Angiology*. 2016; 67: 239-244.
29. Hatfield KJ, Lassalle P, Leiva RA, Lindas R, Wendelboe O, Bruserud O. Serum levels of endothelium-derived endocan are increased in patients with untreated acute myeloid leukemia. *Hematology*. 2011; 16: 351–356
30. Mihajlovic DM, Lendak DF, Brkic SV, Draskovic BG, Mitic GP, Novakov Mikic AS, et al. Endocan is useful biomarker of survival and severity in sepsis. *Microvasc Res.* 2014;93:92–97.
31. Brandes RP. Endothelial dysfunction and hypertension. *Hypertension*. 2014; 64: 924-928.
32. Lv Y, Zhang Y, Shi W, Liu J, Li Y, Zhou Z, et al. The association between endocan levels and subclinical atherosclerosis in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Med Sci* . 2017;353:433-438.