

ARAŞTIRMA YAZILARI**ORIGINAL ARTICLE****AKUT SEREBRAL İSKEMİLİ HASTALARDA E-SELEKTİN VE Hs-CRP'NİN SERUM SEVİYELERİ****Göksel SOMAY, Murat BULKAN, Handan MISIRLI****Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi I. Nöroloji Kliniği, İSTANBUL****ÖZET**

Amaç: Aterogenez ve akut serebral iskemide inflamatuvar süreçlerin rol oynadığına dair deliller giderek artmaktadır. Yapılan bir çok çalışma hücre adezyon moleküllerinin serebral iskemideki rolünü göstermiştir. İnmenin güçlü ve bağımsız bir belirteci olduğu gösterilen CRP, endotelial hücre adezyon moleküllerini indükleyerek ateroskleroz patogenezinde rol oynar. Bu çalışmada, akut iskemik inmeli hastalarda serum hs-CRP ve E-selektin düzeyleri ile karotis stenozu derecesi ve iskemik inme alt tipleri arasındaki ilişki araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Akut iskemik serebrovasküler hastalık tanısı alan 48 hasta ile kontrol grubu olarak 32 sağlıklı birey değerlendirmeye alındı. Bütün hastalara nörolojik muayene, kraniyal BT ve/veya MRG, elektrokardiyografi, ekokardiyografi ve karotis/vertebral DUSG ve rutin biyokimyasal tetkikler yapıldı. İnmeyi takiben ilk 48 saat içinde 'human sE-selektin' ve 'Hs-CRP' kantitatif olarak çalışıldı ve kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Ayrıca serum seviyelerinin etyolojik alt gruplar ve karotis stenozu nun derecesi ile ilişkisi değerlendirildi.

Bulgular: Hasta grubunda serum hs-CRP ve E-selektin düzeyleri, kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek bulundu. Hipertansiyon öyküsü olan hastalarda serum E-selektin düzeyinin daha yüksek olduğu gözlemlendi. Total kolesterol ve/veya trigliserid yüksekliği, artmış serum E-selektin düzeyleri ile birliktelik gösteriyordu. Hs-CRP artışı, sedimantasyon hızı ve WBC sayısı gibi diğer inflamasyon göstergelerindeki artışla birlikteydi. Artmış hs-CRP ve E-selektin düzeyleri, karotis arter stenozu derecesi ve iskemik inme alt tipleri ile ilişkili değildi.

Sonuç: Akut iskemik inmede E-selektin ve hs-CRP düzeyleri artmaktadır. Hipertansiyon ve hiperlipidemide E-selektin düzeyinin yüksek olması, bu molekülün ateroskleroz için bir belirteç olabileceği fikrini desteklemektedir. Buna rağmen aynı ilişkilendirmelere karotis stenozu açısından bakıldığında E-selektin veya hs-CRP için anlamlılık saptanmamıştır

Dip not: Makale 42. ulusal nöroloji kongresinde poster bildirisi olarak sunulmuştur.

Anahtar Sözcükler: E-Selektin, Hs-CRP, Strok

SERUM LEVELS OF E-SELECTIN AND Hs-CRP AMONG PATIENTS WITH ACUTE CEREBRAL ISCHEMIA

Objectives: Evidences showing the role of inflammatory processes in atherogenesis and acute cerebral ischemia are gradually increasing. Many studies showed the role of cellular adhesion molecules during cerebral ischemia. CRP, which has been shown to be a strong and independent determinant of stroke, plays role in the pathogenesis of atherosclerosis by inducing the cellular adhesion molecules. In this study, relationship between serum hs-CRP and E-selectin levels among acute ischemic stroke patients and the degree of carotis stenosis and subtypes of ischemic stroke have been studied.

Material and method: 48 patients with the diagnosis of acute ischemic cerebrovascular disease and 32 healthy individual as control group were taken into evaluation neurological examination, cranial BT and/or MRI, electrocardiography, echocardiography, carotis-vertebral DUSG and routine biochemical investigations were performed for all patients. Human sE-selectin and Hs-CRP were studied quantitatively during the first 48 hours after stroke and compared with the control group. Also the relationship between serum levels and etiological subgroups and the degree of carotis stenosis was evaluated.

Results: Hs-CRP and E-Selectin serum levels among patient group were found higher than the serum levels among control group. It was observed that serum E-selectin levels were higher among patients with the history of hypertension. High total cholesterol and/or triglyceride levels were accompanying increased serum E-selectin levels. Increase of Hs-CRP was together with increase of other inflammatory markers such as sedimentation rate, WBC count. Increased Hs-CRP and E-selectin levels were not in relationship with the degree of carotis artery stenosis and subtypes of ischemic stroke.

Conclusion: E-Selectin and Hs-CRP levels increase during acute ischemic stroke. Increase of E-Selectin levels during hypertension and hyperlipidemia supports the idea of this molecule to be a determinant of atherosclerosis. Despite no meaningful relationship was detected between carotis stenosis and E-selectin or Hs-CRP.

Key words: E-Selectin, Hs-Crp, Stroke

GİRİŞ VE AMAÇ

Aterogenez ve akut serebral iskemide inflamatuvar süreçlerin rol oynadığına dair deliller giderek artmaktadır. İskemik inmede, periferik kandaki lökositlerin 12 saat içinde beyin parenkimine göç ettiği deneysel hayvan modellerinde gösterilmiştir. Migrasyon, serebral endotel hücreleri ve lökositlerin yüzeylerinde bulunan adezyon molekülleri yardımıyla gerçekleşir. Böylece muhtelif stimuluslarla uyarılarak aktive olan bu hücreler, birçok farklı sitokinler, kemokinler ve diğer inflamatuvar mediyatörler salgırlar(1). Bunların çoğu iskemik inmede hücre hasarından sorumludur. Pek çok adezyon molekülü sadece hücre yüzeylerinde bulunmaz, dolaşıma da salınır ve ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) gibi yöntemlerle kolaylıkla plazmada gösterilebilir.

Serebral iskemide rol alan adezyon moleküllerinden 3 tanesi daha önemlidir. Bunlar; İntersellüler adezyon molekülü-1 (Intercellular adhesion molecule 1; ICAM-1), vasküler hücre adezyon molekülü-1 (vascular cell adhesion molecule 1; VCAM-1) ve E-selektin (Endothelial leukocyte adhesion molecule 1; ELAM-1)'dir. ICAM, endotel hücrelerden, mononükleer hücrelerden ve granüositlerden salınır. Lökositlerin yapışmasında, migrasyonunda, immün ve inflamatuvar hücrelerin aktivasyonunda önemli role sahiptir. İskemik inmeden sonra kanda yükselir (2). VCAM primer olarak monositlerden salınan bir moleküldür ve inmeden sonra yükselir. E-selektin sadece endotel hücrelerinden salınıp, monosit ve granüositlerin adezyonunu kolaylaştırır. Bu adezyon molekülünün de akut inme sonrası serum seviyesinin yükseldiği bildirilmiştir (3). P-selektin trombosit ve endotel hücrelerinde bulunur. E-selektinle birlikte lökositlerin endotele gevşek olarak tutunmalarını sağlar ve akut iskemik inmeden sonra serum seviyesinin arttığı gösterilmiştir (4).

İskemik inmede diğer inflamasyon göstergesi, inflamatuvar sitokinler ve C-reaktif protein (CRP) dir (5,6). Yüksek CRP düzeyi stabilize ateroskleroz plağı ile ilişkilendirilmiştir ve aterosklerotik hastalıkların tüm inflamatuvar basamaklarında görev yaptığı düşünülmektedir. Ateroskleroz patogeneğinde CRP, endotel hücre adezyon moleküllerini indükleyerek (7), köpük hücrelerinde LDL kolesterol opsonizasyonu ile (8) ve monosit doku faktörü üretimi sonrası reseptör aracılı kemotaksis

ile önemli roller üstlenmektedir (9). CRP gibi düşük düzeyli sistemik inflamasyon markerlerinin ölçümü ile yüksek plak rüptürü riski altında olanlar saptanabilir (10). Prospektif bir çalışma, görünüşte sağlıklı erkek ve kadınlarda CRP'nin gelecek miyokard infarktüsü ve inmenin güçlü ve bağımsız bir belirteci olduğunu göstermiştir (11).

Bu çalışmada, akut iskemik inmede potansiyel risk faktörleri olarak serum E-selektin ve hs-CRP seviyelerini, bunların karotis stenozunun derecesi ve iskemik inme alt tipleri ile olan ilişkisini prospektif vaka- kontrol grubu karşılaştırmalı olarak incelemeyi planladık.

MATERYAL VE METOD

Nisan 2005- Ağustos 2005 tarihleri arasında İstanbul Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi (HNEAH) 1. Nöroloji Kliniğinde akut iskemik serebrovasküler hastalık tanısı ile yatan 48 hasta ve kontrol grubu olarak yaş dağılımı uyumlu 32 sağlıklı birey prospektif olarak değerlendirilmeye alındı. İskemik inme tanısı anamnez, nörolojik muayene, kraniyal Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve/veya Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)'ye dayanarak yapılmıştır.

Dışlama kriterleri:

- İlk 48 saatten sonra müracaat eden iskemik inmeli hastalar,
- İnme nedeni intraserebral ve subaraknoid kanama olanlar,
- Beyin tümörü veya sistemik malignitesi olanlar,
- Yakın dönemde veya eş zamanlı akut miyokard infarktüsü geçirenler ve anstabil anginası olanlar,
- Renal disfonksiyonu olan hastalar,
- Semptomatik periferik arter hastalığı olan hastalar,
- Son üç ay içinde infeksiyon öyküsü olanlar, başvurudan sonra kazanılmış infeksiyonu olanlar ve eş zamanlı sepsis tanısı alan hastalar,
- Otoimmün ve immünsüpresif hastalığı olanlar veya immünsüpresif kullananlar,
- Son bir ay içerisinde travma veya cerrahi girişim öyküsü olanlar,
- Akut / kronik inflamatuvar gastrointestinal sistem hastalığı olanlar,
- Romatoid artrit gibi romatizmal hastalığı olanlar.
- Steroid veya nonsteroid antiinflamatuvar ilaç alanlar.

Hastalardan inmeyi takiben ilk 48 saat içinde antekubital venden 'Becton Dickinson vacutainer' jelli tüplere 10 ml kan örneği alındı. Örnekler

20 dk. pıhtılaşmaya bırakıldıktan sonra 1000 x g'de, 15 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Elde edilen serumlar her hasta için iki ayrı eppendorf tüpe konulduktan sonra çalışma gününe kadar -20°C'de muhafaza edildi. Lipemik ve hemolizli örnekler kullanılmadı. Daha sonra 'human sE-selectin BMS205 versiyon 2' ve 'CRP, HS (C-reactive Protein) EIA-3954' kitleri ile, kit protokolleri uygulanarak mikro ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) yöntemi ile kantitatif olarak çalışıldı. Eş zamanlı, tüm biyokimyasal ve hematolojik tetkikler için alınan kan örnekleri ise HNEAH biyokimya ve mikrobiyoloji laboratuvarlarında değerlendirildi.

Klinik değerlendirme temeli ve görüntüleme çalışmalarının sonucuna göre iskemik inmeler dört büyük etyolojik alt gruba ayrılabilir (12) :

1- Büyük arter hastalığı (BAH)

- Ekstra veya intrakraniyal tıkaçıcı büyük arter hastalığı delillerinin varlığı.
- Kardiyak emboli kaynağı olmayışı.
- Hastanın kliniğinin, beyin infarktının sebebi olarak muhtemelen aortik ark, karotid arter veya major dalları ya da vertebral, baziler, posteriyör serebral arterlerin aterotrombozunu düşündürmesi.

2- Küçük arter hastalığı (KAH, lakün)

- Bilinç ve yüksek kortikal fonksiyonlar korunmuş olması.
- Klasik laküner veya nonlaküner küçük arter sendromlarından birinin olması.
- Semptomların ortaya çıkışından 3 hafta sonra yapılan kranyal BT ve MR tetkiklerinde lezyonun gösterilememesi veya bazal ganglia, internal kapsül ya da beyin sapında küçük derin yerleşimli infarkt saptanması.

3- Kardiyembolik hastalık (KEH)

- Major kardiyembolik kaynak varlığı.
- Tıkaçıcı büyük damar hastalığı delilinin olmaması.
- Hastanın kliniğinin, beyin infarktının sebebi olarak büyük olasılıkla kardiyak emboliyi düşündürüyor olması.

4- Diğer sebepler (DS): İskemik inmenin yukarıdaki hiçbir alt grup kriteri ile açıklanamaması.

Bütün hastalara nörolojik muayene, BT ve/veya MRG, elektrokardiyografi, ekokardiyografi ve yüksek rezolüsyonlu B-mod karotis/vertebral doppler ultrasonografi (DUSG) tetkikleri yapıldı.

Bütün olgularda klinik bilgiler; yaş, cinsiyet, Hipertansiyon (HT; sistolik kan basıncı ≥ 140 mmHg ve diyastolik kan basıncı ≥ 90 mmHg),

Diyabetes mellitus (DM; açlık kan glukozu >110 mg/dl), hiperlipidemi (total kolesterol >200 mg/dl ve/veya trigliserid >150 mg/dl), kardiyak hastalık, sigara kullanımı, geçirilmiş inme ve ailede inme öyküsünü içeriyordu. Hastalarda, serum total kolesterol, LDL- kolesterol, HDL- kolesterol ve trigliserid düzeyleri standart enzimatik prosedürlerle ölçüldü.

Noninvazif bir yöntem olan DUSG ile ekstrakraniyal damarlar değerlendirildi. Stenoz seviyesi derecelendirildi (13):

0- Normal

1- Tek taraflı %20'den az stenoza sebep olan aterosklerotik lezyon veya non stenotik plak

2- Tek taraflı % 20-50 stenoz veya iki taraflı aterosklerotik lezyon

3- Tek taraflı %50-70 stenoz veya iki taraflı %20-50 stenoz

4- Tek taraflı %70'den fazla stenoz veya oklüzyon ya da iki taraflı %50-70 stenoz

Vertebral arter akım volümü ve ortalama sistolik akım hızı da B-mod DUSG ile belirlendi. Her iki vertebral arter akım hızı toplamı 200 ml/dakikanın altında ise vertebro baziler yetmezlik (VBY) olarak değerlendirildi.

Bu çalışma HNEAH'nin etik komitesi tarafından onaylanmıştır.

Çalışmadan elde edilen veriler elektronik ortama aktarılarak SPSS 11.5 istatistik paket programında analiz edilmiştir. Değerlendirmelerde, sıklık dağılımları, merkezi ve yaygınlık ölçüleri, ki-kare, bağımsız gruplarda t (student t), Mann-Whitney U, Kruskal-Wallis testi ile Sperman korelasyon testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi ise <0.05 olarak alınmıştır.

BULGULAR

Çalışmamıza 37-86 yaş aralığında; yaş ortalaması 65.48 ± 12.57 olan; 18'i kadın (%37.5), 30'u erkek (%62.5) olmak üzere akut iskemik inme geçiren toplam 48 hasta alındı. Kontrol grubunu ise genel yaş ortalaması 64.84 ± 9.58 olan 13'ü kadın (%40.6), 19'u erkek (%59.4) toplam 32 olgu oluşturdu.

Hasta ve kontrol gruplarının cinsiyet ve yaşları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi. 37 (% 77.1) hastada HT, 13 (% 27.1) hastada DM, 7 (%14.6) hastada hiperlipidemi, 20 (%41.7) hastada kardiyak hastalık (koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği ve aritmi), 16 (%33.3) hastada sigara kullanımı, 6 (%12.5) hastada ailede inme

ve 3 (%6.3) hastada ise geçirilmiş inme öyküsü mevcuttu (tablo 1).

Tablo 1: Akut iskemik inmeli hastaların risk faktörleri Risk faktör profili

	n	%
Hipertansiyon	37	77.1
Diyabetes Mellitus	13	27.1
Hiperlipidemi	7	14.6
Kardiyak hastalık	20	41.7
Sigara	16	33.3
Ailede inme öyküsü	6	12.5
Önceki inme öyküsü	3	6.3

Çalışmaya alınan hastalardan ilk 24 saat içinde alınan kan örneklerinden elde edilen hs-CRP ve E-selektin düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Hs-CRP serum düzeyi için hasta grubunun ortanca değeri 10.30 mg/L olup, bu düzeyin normalden (<5mg/L) yüksek olduğu görüldü. Kontrol grubunun ortanca değeri ise 3.35 mg/L idi. E-selektin serum düzeyi için hasta grubunun ortanca değeri 36.30 ng/ml iken, kontrol grubunun ortanca değeri 28.15 ng/ml idi. Hs-CRP ve E-selektin değerleri hasta ve kontrol gruplarında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur(p<0.05) (tablo 2).

Tablo 2: E-selektin ve hs-CRP serum seviyeleri

Serum seviyesi	İnme grubu Ort	Kontrol grubu Ort	U	P
E-selektin (ng/ml)	36.30	28.15	466.000	0.003
Hs-CRP (mg/L)	10.30	3.35	441.500	0.001

Araştırmaya katılanların yaş gruplarına ve cinsiyete göre hs-CRP ve E-selektin değerleri karşılaştırıldığında (tablo 3 ve tablo 4) istatistiksel olarak anlamlı farklılığın olmadığı ortaya çıkmıştır (p>0.05).

Tablo 3: Yaş guruplarına göre hs-CRP ve E-selektin (Kruskall-wallis)

Özellikler	Yaş gurupları	n ortalaması	Sayı testi	Anlamlılık
Hs-CRP 0-	60 yaş 16	24.4	Ki-kare=2.006 p=0.367	
	61-70 10	19.4		
	71 ve üzeri	22		
E-selektin	0-60 yaş	16	Ki-kare=0.097 p=0.953	
	61-70 10	23.4		
	71 ve üzeri	22		

Tablo 4: Cinsiyete göre hs-CRP ve E-selektin (Mann-Whitney U)

Özellikler	Cinsiyet	n	Sayı ortalama	Anlamlılık testi
Hs-CRP	Erkek	30	23.42	U=237.500 p=0.489
	Kadın	18	26.31	
E-selektin	Erkek	30	22.05	U=196.500 p=0.117
	Kadın	18	28.58	

Klinik değerlendirme temeli ve görüntüleme yöntemlerinin sonucuna göre çalışmaya alınan iskemik inmeli tüm hastalar etyolojik alt gruplara ayrıldı. Büyük arter hastalığı gurubunda 11'i kadın, 17'si erkek 28 hasta; küçük arter hastalığı grubunda 3'ü kadın, 12'si erkek 15 hasta, kardiyolojik hastalık gurubunda 4'ü kadın 1'i erkek olmak üzere 5 hasta bulunuyordu. Çalışmamızda, bu üç gruptan herhangi birisine dahil edilemeyen hastaların oluşturduğu etyolojik alt grubu temsil eden diğer sebepler grubuna ait hasta yoktu.

Hastaların etyolojik alt gruplara göre E-selektin ve hs-CRP ortancaları incelendiğinde; KAH grubundakilerin E-selektin 6.60 ng/ml, hs-CRP 35.50 mg/L; BAH grubundakilerin E-selektin 13.40 ng/ml, hs-CRP 38.70 mg/L; KEH grubundakilerin E-selektin 10.40 ng/ml, hs-CRP 32.25 mg/L olarak ortaya çıkmıştır. Etiyolojik alt gruplara göre hs-CRP ve E-selektin değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermediği belirlenmiştir (p>0.05) (tablo 5 ve 6).

Tablo 5: Etiyolojik alt guruplara göre E-selektin ortancası (Kruskall-Wallis)

Etyolojik guruplar	E-Selektin (ng/ml)	Ki-kare	p
KAH (n=15)	En küçük değer	21.45	0.823 0.663
	En büyük değer	54.80	
	1. Çeyrek	23.60	
	Ortanca	35.50	
BAH (n=28)	En küçük değer	18.95	
	En büyük değer	139.15	
	1. Çeyrek	26.73	
	Ortanca	38.70	
KEH (n=5)	En küçük değer	46.93	
	En büyük değer	25.75	
	1. Çeyrek	58.65	
	3. Çeyrek	26.40	
	Ortanca	32.25	
	3. Çeyrek	50.60	

Tablo 6 : Etiyolojik alt guruplara göre hs-CRP ortancası (Kruskall-Wallis)

Etiyolojik alt gruplar	Hs-CRP (mg/L)	Ki-kare	p	
KDH (n=15)	En küçük değer	0.90	4.046	0.132
	En büyük değer	17.30		
	1. Çeyrek	2.10		
	Ortanca	6.60		
BDH (n=28)	En küçük değer	0.70		
	En büyük değer	28.60		
	1. Çeyrek	4.05		
	Ortanca	13.40		
KEH (n=5)	En küçük değer	8.30		
	En büyük değer	12.80		
	1. Çeyrek	8.40		
	Ortanca	10.40		
	3. Çeyrek	12.10		

B-mod karotis vertebral DUSG tetkiki ile ekstrakraniyal damarları değerlendirilen hastaların stenoz seviyesi derecelendi. 0 derece grubunda 7 hasta (%14.6), 1 derece grubunda 8 hasta (%16.7), 2 derece grubunda 12 hasta (%25.0), 3 derece grubunda 11 hasta (%22.9), 4 derece grubunda 10 hasta (%20.8) mevcuttu. Stenoz derecesi ile E-selektin ve hs-CRP düzeyleri karşılaştırıldığında (tablo 7 ve 8), aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır ($p>0.05$).

Tablo 7: Karotis hastalığı durumuna göre E-selektin ortancaları (Kruskall-Wallis)

DOPPLER	E-selektin (ng/ml)	Ki-kare	p	
0	En küçük değer	25.75	4.143	0.246
	En büyük değer	58.65		
	1. Çeyrek	27.05		
	Ortanca	29.45		
1	En küçük değer	21.45		
	En büyük değer	46.30		
	1. Çeyrek	22.58		
	Ortanca	28.92		
2	En küçük değer	42.13		
	En büyük değer	23.60		
	1. Çeyrek	54.80		
	Ortanca	26.73		
3	En küçük değer	35.50		
	En büyük değer	40.32		
	1. Çeyrek	18.95		
	Ortanca	139.15		
4	En küçük değer	31.55		
	En büyük değer	42.25		
	1. Çeyrek	48.65		
	Ortanca	22.25		
	3. Çeyrek	48.65		

Tablo 8: Karotis hastalığı durumuna göre hs-CRP ortancaları (Kruskall-Wallis)

DOPPLER	HS-CRP (mg/L)	Ki-kare	p	
0	En küçük değer	0.90	2.145	0.543
	En büyük değer	17.30		
	1. Çeyrek	6.60		
	Ortanca	8.50		
1	En küçük değer	12.80		
	En büyük değer	0.70		
	1. Çeyrek	22.00		
	Ortanca	2.77		
2	En küçük değer	8.80		
	En büyük değer	15.22		
	1. Çeyrek	1.80		
	Ortanca	23.60		
3	En küçük değer	2.62		
	En büyük değer	6.10		
	1. Çeyrek	14.27		
	Ortanca	1.10		
4	En küçük değer	27.50		
	En büyük değer	7.00		
	1. Çeyrek	13.90		
	Ortanca	20.70		
	3. Çeyrek	2.10		

Araştırmaya alınan hastaların hs-CRP düzeyi ile var olan risk faktörleri arasındaki ilişki incelendiğinde (tablo 9), yalnızca kardiyak hastalık öyküsü olanlarda, hs-CRP düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiği saptanmıştır ($p<0.05$).

Tablo 9: Hastaların hs-CRP düzeyi ile risk faktörleri arasındaki ilişki(Mann-Whitney U)

Risk faktör	Kategoriler	n	Sayı Ort.	u	Z	P
Hipertansiyon	Var	37	26.15	142.500	-1.496	0.135
	Yok	11	18.95			
Diyabet	Var	13	22.04	195.500	-0.742	0.458
	Yok	35	25.41			
Hiperlipidemi	Var	7	24.14	141.000	-0.073	0.942
	Yok	41	24.56			
Kardiyak hast	Var	20	30.95	151.000	-2.698	0.007
	Yok	28	19.89			
Sigara	Var	16	25.66	237.500	-0.405	0.686
	Yok	32	23.92			

Araştırmaya alınan hastaların E-selektin düzeyi ile var olan risk faktörleri arasındaki ilişki incelendiğinde (tablo 10), hipertansiyon ve hiperlipidemi öyküsü olan hastalarda E-selektin

Somay ve ark.

düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiği saptanmıştır (p<0,05).

Tablo 10: E-selektin düzeyi ile risk faktörleri arasındaki ilişki(Mann-Whitney U)

Risk faktör	Kategoriler	n	Sayı Ort.	u	Z	P
Hipertansiyon	Var	37	26.88	115.500	-2.159	0.031
	Yok	11	16.50			
Diyabet	Var	13	24.35	225.500	-0.046	0.963
	Yok	35	24.56			
Hiperlipidemi	Var	7	41.00	28.000	-3.374	0.001
	Yok	41	21.68			
Kardiyak hast	Var	20	23.28	255.500	-0.512	0.608
	Yok	28	25.38			
Sigara	Var	16	24.09	249.500	-0.142	0.887

Araştırma grubundaki hastaların biyokimyasal bazı özellikler açısından korelasyonları incelendiğinde (Tablo 11); Hs-CRP düzeyi ile WBC ve sedimantasyon arasında pozitif yönde zayıf bir ilişki, E-selektin ile total kolesterol ve trigliserid düzeyi arasında ise yine pozitif yönde orta düzeyde anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır (p<0.05).

Tablo 11: E-selektin ve hs-CRP düzeyinin diğer biyokimyasal parametreler ile Spearman korelasyon sabiti (r) uygulanarak karşılaştırılması

SERUM PARAMETRELERİ		Hs-CRP	E-SELEKTİN	GLUKOZ	T.KOLEST	TRIGLISE	WBC	SEDIMENT
Hs-CRP	r	1.000	0.016	0.158	-0.202	0.022	0.316*	0.285*
	p	.	0.915	0.283	0.167	0.883	0.029	0.050
	n	48	48	48	48	48	48	48
E-SELEKTİN	r	0.016	1.000	0.172	0.466*	0.438*	-0.031	0.216
	p	0.915	.	0.241	0.001	0.002	0.833	0.141
	n	48	48	48	48	48	48	48
GLUKOZ	r	0.158	0.172	1.000	0.111	0.319*	0.294*	-0.087
	p	0.283	0.241	.	0.451	0.027	0.043	0.555
	n	48	48	48	48	48	48	48
TOTAL KOLESTEROL	r	-0.202	0.466*	0.111	1.000	0.530*	-0.094	0.071
	p	0.167	0.001	0.451	.	0.000	0.526	0.631
	n	48	48	48	48	48	48	48
TRIGLISERİD	r	0.022	0.438*	0.319*	0.530*	1.000	0.022	0.148
	p	0.883	0.002	0.027	0.000	.	0.883	0.316
	n	48	48	48	48	48	48	48
WBC	r	0.316*	-0.031	0.294*	-0.094	0.022	1.000	-0.071
	p	0.029	0.833	0.043	0.526	0.883	.	0.633
	n	48	48	48	48	48	48	48
SEDİMENTASYON	r	0.285*	0.216	-0.087	0.071	0.148	-0.071	1.000
	p	0.050	0.141	0.555	0.631	0.316	0.633	.
	n	48	48	48	48	48	48	48

TARTIŞMA

Birçok klinik çalışmada inmede arterlerde inflamasyonun varlığını gösteren makrofaj ve T lenfositlerin biriktiği gösterilmiştir (14). İnflamatuvar hücrelerden ve endotelden salınan adezyon molekülleri ve sitokinler ilgili damar yataklarındaki aterosklerotik plakları duyarlı ve rüptüre yatkın hale getirir. Böylece inme de dahil olmak üzere akut klinik olaylara zemin hazırlanmış olur(15, 16). İnflamasyonu yansıtan CRP yüksekliği ile inme ve kardiovasküler hastalık riski arasında güçlü bir ilişki saptanmıştır. Yüksek CRP düzeyleri destabilize plakların güçlü bir belirteçidir (17). CRP'nin yaşlılarda fatal inme için güçlü fakat spesifik olmayan risk faktörü olduğu ve bunun sistemik vasküler inflamasyonu yansıtan bir belirteç olduğu belirtilmiştir (18). Dolaşımdaki yüksek CRP seviyelerinin iskemik inmenin akut faz cevabıyla da ilişkisinin olduğu bildirilmektedir. Araştırmacılar inme ile CRP arasında anlamlı ilişki saptadıklarını ve gelecek iskemik inme riskinin CRP'nin önceden haber verebileceğini ifade etmişlerdir (19).

İnme sonrası inflamatuvar cevabın serebral iskeminin patogenezinde rol oynadığı gösterilmiştir. Akut faz reaktanları, adezyon molekülleri ve sitokinlerin beyin lezyonları gelişimi sırasında lokal olarak sentezlendiği belirtilmektedir. Halen bu patolojik durumda inflamatuvar belirteçlerin prognostik önemi çok az bilinmektedir.

İnme ile ilgili çalışmalar göstermiştir ki selektin seviyesinde yükselme semptomların başlamasından ilk 24 saat sonra meydana gelir ve beyin iskemisine erken sistemik inflamatuvar yanıtı yansıtır (20). Bu çalışmamızın sonucunda akut iskemik strokta E-selektin ve hs-CRP konsantrasyonunun yüksek olduğu sonucuna varılmıştır. Bu fenomen ilk 24 saat içinde saptanmıştır ki bu günümüze kadar yapılan çalışmaların ortaya koyduğu gibi beyin iskemisinde erken sistemik inflamatuvar yanıtın göstergesidir. Korelasyon analizinde beklendiği gibi hs-CRP düzeyinin artışı bilinen inflamasyon belirteçleri olan sedimentasyon ve lökosit sayısındaki artış ile birlikte idi.

Bizim verilerimizde E-selektinin hiperlipidemili hasta grubunda daha yüksek olması hücre adezyon moleküllerinin ateroskleroz için bir belirteç olduğunu düşündürmektedir. Bu molekülün hipertansiyon ve hiperlipidemi ile anlamlı bir ilişkisi vardır. Şiddetli dislipidemide solubl hücre adezyon moleküllerinin durumuna bakıldığında hiperkolesterolemisi olanlarda E-selektin, hipertrigliseridemi olanlarda VCAM, hem hipertrigliseridemi hem de hiperkolesterolemisi olanlarda ICAM yüksek bulunmuştur. Hiperlipidemide artan bu seviyeler, hiperlipidemili varlığında hücre adezyon moleküllerinin ateroskleroz için bir belirteç olabileceğinin ileri sürülmesine neden olmuştur (21). Biz çalışmamızda E-selektinin total kolesterol ve trigliserid ile pozitif yönde bir ilişkisi olduğunu gözlemledik. Steiner ve arkadaşları tip 2 DM'li hastalarda E-selektin ile LDL-Kolesterol arasında korelasyonu ifade etmişlerdir (22). Tüm bunlara rağmen herhangi bir lipid parametresi ile korelasyon saptanmaması lipid parametrelerinin bu maddelerin salınımına etkisi olacağı gerçeğini dışlamaz. Belli plazma lipidlerinin ateroskleroz olduğu ve bu moleküllerin salınımının vasküler endotelyumu stimule ettiği bilinir (23). Kan basıncının ise bu moleküller ile ilişkisi tam bilinmiyor. Literatürde değişken sonuçlar elde edilmiştir (24).

Literatürle uyumlu olacak şekilde bu çalışmada sadece kardiyak hastalık öyküsü olanlarda hs-CRP düzeyi anlamlı yüksek bulunmuştur.

Ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalıklarda selektinler bağımsız risk faktörleri olarak bilinirler. Sağlıklı bireylerde hücre adezyon molekülleri ile kardiyovasküler hastalık risk faktörleri arasındaki ilişki literatürde değişkendir. Bazı çalışmalarda anlamlı korelasyon bulunmuşken bazılarında bu ilişki bulunamamıştır. Koroner iskemideki selektinlerin rolü, hayvan modellerinin yanı sıra insanlarda da gösterilmiştir. (25). Yapılan bir çalışmada, özellikle öncesinde anstabil anjina tarif eden akut miyokard infarktüsülü hastalarda E-selektin düzeyinde yükselme saptanarak, akut koroner sendromda bir plazma belirteci olarak kullanılabilirliği bildirilmiştir (26). Çalışmamızda akut inmede selektinlerin rolünü belirlemek istediğimizden akut miyokard infarktüsü ve anstabil anjinası olan hastaları çalışmamıza dahil etmedik.

Çalışma grubumuzda E-selektin düzeyi ve hs-CRP düzeyi cinsiyet açısından farklılık göstermemiştir. Her iki cinsiyet için bu ilişkiyi değerlendiren kapsamlı bir çalışmada, yaşları 18-82 arasında değişen 592 sağlıklı bireyde E-selektin, P-selektin, ICAM, VCAM analiz edilmiş. Erkeklerde E-selektin kadınlardan fazla bulunmuş. E-selektinin cinsiyet açısından farklılık göstermediğini ancak L-selektinin kadınlarda daha yüksek olduğunu saptayan çalışmalar da vardır. Her iki cinsiyet için sigara içenlerde ICAM ve E-selektin sigara içmeyenlerden daha yüksek bulunmuştur. Solubl hücre adezyon molekülleri, özellikle ICAM ve E-selektin sağlıklı kadın ve erkeklerde kardiyovasküler hastalık riskini yansıtır. Selektinler ve sigara içimi, kan basıncı, HDL kolesterol ve total kolesterol arasında anlamlı bağımsız ilişki bulunmuştur (20).

Enfeksiyon, DM ve sistemik hastalıkların varlığı sonuçları etkileyebilir. MRG'de sessiz serebral infarktüsü olan diyabetiklerde ICAM, VCAM seviyeleri artmışken, E-selektin normal bulunmuştur (27). Hasta grubumuzda risk faktörleri açısından hipertansiyon ve hiperlipidemi dışında diğer risk faktörleri ile selektin seviyelerinin etkilenmediği ve hs-CRP'nin seviyesinin sadece kardiyak hastalık olanlarda yükseldiği saptanmıştır. Diabetes mellitus olan hastalarda bu moleküller ile ilişki saptanmamıştır. Çalışmamız ile uyumlu olacak şekilde son yıllarda yapılan bir çalışmada DM'li hastalarda hs-CRP ile selektinlerin seviyesi ile sessiz serebral infarkt gelişiminin progresyonuna bakıldığında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (28).

Hayvan modellerinde adezyon molekülleri ile geçici veya kalıcı fokal serebral iskemide ilişki kanıtlanmıştır. Hem kalıcı hem de geçici orta serebral arter (MCA) oklüzyonundan sonra P ve E-selektin ekspresyonunda artış gözlenir (29,30). Fokal serebral iskemide anti-adezyon molekül stratejilerinin etkilerini araştıran hayvan deneyleri incelenmiş ve geçici fokal iskemide modellerinde reperfüzyonu takiben faydalı etkiler görülmüştür. Fakat kalıcı iskemide modelinde bu görülmemiştir. (31,32,33). Son zamanlarda hayvan deneylerinde, doku plasminojen aktivatörü (tPA) ve anti-adezyon moleküllü antikorları kombine test edilmektedir (34,35) ratlarda yapılan bir çalışmada, embolizasyondan 1-4 saat sonra sadece tPA tedavisi verilenlerle, tPA ile birlikte anti-adezyon moleküllü (anti-ICAM-1 antikor) verilenler karşılaştırılmış. İnfarkt volümünde kombine tedaviden sonra, tPA ile tek başına tedaviye göre anlamlı küçülme gözlenmiştir. 1 saat içerisinde tPA ile tedavi edilen ratlarda ICAM-1, P ve E- selektin düzeyleri, tedavi edilmemiş ratlara göre daha düşük bulunmuştur. Oysa 4 saat sonra tPA ile tedavi edilen ratlarda bu adezyon moleküllerinde anlamlı artış saptanmıştır (34). Bu sonuçlar gecikmiş reperfüzyondan sonra adezyon moleküllerinin artmış ekspresyonunu düşündürmüştür ki bu da beyin dokusunda sekonder hasara neden olur. Hayvan inme modeline göre tromboliz ile tek başına tedavi için terapötik zaman penceresi 4 saatin altındadır. Anti-adezyon moleküllü antikorunun ilavesi ile sadece sonuçlarda düzelleme değil aynı zamanda terapötik zaman aralığında uzama da gözlenmiştir.

Bu çalışmamızda, hs-CRP ve E-selektin seviyeleri ile karotis stenozu ve vertebrobasiler arter hastalığı ile anlamlı ilişki saptamadık. Akut iskemik inme ve öncesinde semptomatik karotis stenozu bulunan hastalarda yapılan bir çalışmada P ve E-selektin seviyeleri anlamlı yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada hastalar akut inme geçirenler, karotis stenozu olup geçici iskemik atak veya minör inme geçirenler ve kontrol gurubu olarak 3 guruba ayrılmıştır. Kontrollere göre diğer iki grupta anlamlı E- selektin yüksekliği bulunmuştur ki bu çalışma orta ve şiddetli karotis stenozu olan semptomatik hastalarda E-selektin yüksekliğini gösteren ilk çalışmadır (36). Sonraki yıllarda yapılan çalışmalarda da aterosklerotik karotis plakların semptomları ve patofizyolojisinde adezyon moleküllerinin rolü ileri sürülmüş olmakla birlikte ileri karotis arter hastalığı olanlarda adezyon moleküllerine bakıldığında semptomatik

ve asemptomatik karotis plaklar arasında selektin açısından farklılık saptanmayan ve bu görüşü desteklemeyen sonuçlar da elde edilmiştir (37). Karotis ve vertebrobasiler arter hastalığında ise selektinlerin serum seviyelerinde anlamlı farklılık saptanmamıştır (38).

İnmenin akut safhasında yükselen selektin değerleri inmeden aylar sonra hızlıca düşer. İskemik inmenin akut safhasında etyolojik alt guruplar ile E-selektin konsantrasyon artışı arasında yaş cinsiyet ve vasküler risk faktörlerinden bağımsız bir şekilde güçlü bir ilişki vardır (4). Bizim çalışmamızda akut safhada selektinler ve CRP tüm iskemik inmenin tüm etyolojik alt guruplarında yükselmiş olup etyolojik guruplar arasında farklılık gözlenmemiştir.

Sonuç olarak elde ettiğimiz veriler, yaş ve cinsiyetten bağımsız olarak E-selektin ve hs-CRP'nin bir inme belirteci olabileceğini göstermiştir. Çalışmamızdaki iskemik inme etyolojik alt gurupları arasında bu belirteçlerin farklılığı saptanmamıştır. Genellikle literatürle uyumlu olan hs-CRP ile kardiyak hastalık arasındaki güçlü ilişki bizim verilerimizle de desteklenmiştir ancak aynı ilişki E-selektin ile bulunamamıştır. Hipertansiyon ve hiperlipidemide E- selektin düzeyinin yüksek olması, bu molekülün ateroskleroz için bir belirteç olabileceği fikrini desteklemektedir.

KAYNAKLAR

1. Garcia JH, Liu KF, Yoshida Y, et al. Influx of leukocytes and platelets in an evolving brain infarct (Wistar rat). *Am J Pathol* 1994; 144: 188-189.
2. Shyu KG, Chang H, Lin CC. Serum levels of intercellular adhesion molecule-1 and E-selectin in patients with ischemic stroke. *J Neurol* 1997; 244: 90-93.
3. Fassbender K, Mossner R, Motsch L, et al. Circulating selectin and immunoglobulin-type adhesion molecules in acute ischemic stroke. *Stroke* 1995; 26: 1361-1364.
4. Cherian P, Hankey GJ, Eikelboom JW, et al. Endothelial and platelet activation in acute ischemic stroke and its etiological subtypes. *Stroke* 2003; 34(9): 2132-7.
5. Muir KW, Weir CJ, Alwan W, et al. C-reactive protein and outcome after ischemic stroke. *Stroke* 1999; 30(5): 981-5.
6. Shyu KG, Chang H, Lin CC. Serum levels of intercellular adhesion molecule-1 and E-selectin in patients with acute ischaemic stroke. *J Neurol* 1997; 244(2): 90-3.
7. Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation* 2000; 102(18): 2165-8.
8. Zwaka TP, Hombach V, Torzewski J. C-reactive protein-mediated low density lipoprotein uptake by macrophages: implications for atherosclerosis. *Circulation* 2001; 103(9): 1194-7.
9. Torzewski M, Rist C, Mortensen RF, et al. C-reactive protein in the arterial intima: role of C-reactive protein receptor-dependent monocyte recruitment in atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000; 20(9): 2094-9.

10. Lombardo A, Biasucci LM, Lanza GA, et al. Inflammation as a Possible link between Coronary and Carotid Plaque Instability. *Circulation*. 2004; 109: 3158-3164.
11. Taberas JM: Brain Vascular Disorders. In; *Neuroradiology Third Edition* 1996; 401-570.
12. Warlow CP, Dennis MS, van Gijn J, et al. *Stroke: A Practical Guide to Management*. Oxford, UK: Blackwell Scientific Productions, 1996.
13. Salonen R, Salonen JT. Determinants of carotid intima-media thickness: a population-based ultrasonography study in eastern Finnish men. *J Intern Med* 1991; 229(3): 225-31.
14. Jander S, Sitzer M, Schumann R. Inflammation in high-grade carotid stenosis: a possible role for macrophages and T cells in plaque destabilization *Stroke* 1998; 29: 1625-1630.
15. Jonasson I, Holm J, Skallli O, et al. Regional accumulations of T cells, macrophages, and smooth muscle cells in the human atherosclerotic plaque. *Arteriosclerosis* 1986; 6: 131-138.
16. Cermak J, Key N, Bach R, et al. C-Reactive protein induces human peripheral blood monocytes to synthesize tissue factor. *Blood* 1993; 82: 513-520.
17. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, et al. C-Reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000; 342: 836-843.
18. Gusekloo J, Schaap MC, Frolich M, et al. C-reactive protein is a strong but nonspecific risk factor of fatal stroke in elderly persons. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20(4): 1047-51.
19. Di Napoli M, Papa F. C-reactive protein and blood pressure in the acute phase after an ischemic stroke. *Stroke* 2003; 34: 839.
20. Demerath E, Towne B, Blangero J, et al. The relationship of soluble ICAM-1, VCAM-1, P-selectin and E-selectin to cardiovascular disease risk factors in healthy men and women. *Ann Hum Biol* 2001; 28(6): 664-78.
21. Hackman A, Abe Y, Insull W Jr. Levels of soluble cell adhesion molecules in patients with dyslipidemia. *Circulation* 1996; 93(7): 1334-8.
22. Steiner M, Reinhardt KM, Krammer B, et al. Increased levels of soluble adhesion molecules in type 2 (non-insulin dependent) diabetes mellitus are independent glycaemic control. *Thromb Haemost* 1994; 72: 979-84.
23. Simundic A, Basic V, Topic E, et al. Soluble adhesion molecules in acute ischemic stroke. *Clin Invest Med* 2004; 27(2): 86-92.
24. Miller MA, Kerry SM, Cook DG, et al. Cellular adhesion molecules and blood pressure: interaction with sex in a multi-ethnic population. *J Hypertens* 2004; 22(4): 705-11.
25. Neumann FJ, Ott I, Gawaz M, et al. Cardiac release of cytokines and inflammatory responses in acute myocardial infarction. *Circulation* 1995; 92(4): 748-55.
26. Suefuji H, Ogawa H, Yasue H, et al. Increased plasma level of soluble E-selectin in acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2000; 140(2): 243-8.
27. Kawamura T, Umemura T, Kanai A, et al. The incidence and characteristics of silent cerebral infarction in elderly diabetic patients: association with serum-soluble adhesion molecules. *Diabetologia* 1998; 41(8): 911-7.
28. Kawamura T, Umemura T, Kanai A, et al. Soluble adhesion molecules and C-reactive protein in the progression of silent cerebral infarction with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* 2006; 55(4): 461-6.
29. Okada Y, Copeland BR, Mori E, et al. P-selectin and intercellular adhesion molecule-1 expression after focal brain ischemia and reperfusion. *Stroke* 1994; 25(1): 202-11.
30. Huang J, Choudhri TF, Winfree CJ, et al. Postischemic cerebrovascular E-selectin expression mediates tissue injury in murine stroke. *Stroke* 2000; 31(12): 3047-53.
31. Suzuki H, Abe K, Tojo S, et al. A change of P-selectin immunoreactivity in rat brain after transient and permanent middle cerebral artery occlusion. *Neurol Res* 1998; 20(5): 463-9.
32. Clark WM, Madden KP, Rothlein R, et al. Reduction of central nervous system ischemic injury by monoclonal antibody to intercellular adhesion molecule. *J Neurosurg* 1991; 75(4): 623-7.
33. Becker K, Kindrick D, Relton J, et al. Antibody to the alpha4 integrin decreases infarct size in transient focal cerebral ischemia in rats. *Stroke* 2001; 32(1): 206-11.
34. Zhang RL, Zhang ZG, Chopp M, et al. Thrombolysis with tissue plasminogen activator alters adhesion molecule expression in the ischemic rat brain. *Stroke* 1999; 30(3): 624-9.
35. Zhang RL, Zhang ZG, Chopp M. Increased therapeutic efficacy with rt-PA and anti-CD18 antibody treatment of stroke in the rat. *Neurology* 1999; 52(2): 273-9.
36. Frijns CJ, Kappelle LJ, van Gijn J, et al. Soluble adhesion molecules reflect endothelial cell activation in ischemic stroke and in carotid atherosclerosis. *Stroke* 1997; 28(11): 2214-8.
37. Nuotio K, Lindsberg PJ, Carpen O, et al. Adhesion molecule expression in symptomatic and asymptomatic carotid stenosis. *Neurology* 2003; 60(12): 1890-9.
38. Shyu KG, Chang H, Lin CC. Serum levels of intercellular adhesion molecule-1 and E-selectin in patients with acute ischaemic stroke. *Journal of Neurology* 1997; 244.