

Özgün Araştırma - Original Research

Akut İskemik İnmede İnflamasyon Göstergesi Olarak Akut Faz Reaktanları
Acute Phase Reactants as Inflammation Indicator in Acute Ischemic StrokeAybala Neslihan ALAGÖZ¹, Şerefnur ÖZTÜRK², Şenay ÖZBAKIR³

1. Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Kocaeli, Dr. Öğretim Üyesi

2. Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Konya, Prof. Dr.

3. Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği, Ankara, Emekli Klinik Şefi

ÖZET

Amaç: İnme patogenezi üzerine yapılan çalışmalar özellikle son zamanlarda “inflamasyon teorisi” üzerine yoğunlaşmıştır. Bu çalışmada, akut inflamasyonun, iskemik inme hastalarında risk faktörü ve prognostik faktör olarak rolünü araştırmak amacıyla, akut faz reaktanlarından C reaktif protein (CRP), fibrinojen ve lökosit miktarının diğer inme risk faktörleri ile ilişkisini ve prognostik faktör olarak zamansal değişimini inceledik.

Yöntem ve Gereçler: Çalışmaya akut inme tanısı ile izlenen 22 kadın, 28 erkek olmak üzere 50 hasta, kontrol grubuna 30 hasta dahil edildi. Serum CRP, fibrinojen ve lökosit değerleri, ilk 3 günde ve 7. günde çalışıldı.

Bulgular: İnme 7. günü çalışılan CRP düzeyi kontrol grubundan belirgin olarak farklıydı ($p=0.045$). Yedinci gün fibrinojen düzeyinde, hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düşme izlendi ($p=0.040$). Birinci ve 7. gün lökosit sayısı, kontrol grubundan, aynı anlamlılık düzeyinde olacak şekilde yüksek bulundu ($p=0.000,0.000$). Eşleştirilmiş örneklemede; 1.ve 7. gün CRP, fibrinojen ve lökosit düzeyi değerlerine bakıldığında, CRP düzeyinde, 7. gün belirgin artış izlendi. Birinci gün Rankin Skorları ile 1. gün CRP ($p=0,025$) ve lökosit miktarı ($p=0,010$); 7. gün Rankin skorları ile 1. gün CRP ($p=0,026$), 7. gün CRP ($p=0,025$), 1. gün fibrinojen ($p=0,048$), 1. gün lökosit miktarı ($p=0,015$); 7. gün NIHSS skorları ile 1. gün CRP düzeyleri ($p=0,022$) anlamlı pozitif korelasyon gösterdi.

Sonuç: İnme hastalarında immunopatogenez varlığının tespiti; hem klinik pratikte, prognostik bir belirteç olarak, akut faz reaktanlarının kullanımını sağlaması açısından, hem de ileride geliştirilebilecek koruyucu ve küratif tedavi yöntemlerine öncülük etmesi açısından, önemlidir.

Anahtar Kelimeler: inme, akut faz reaktanları, C reaktif protein (crp), inflamasyon

ABSTRACT

Aim: The studies about the pathogenesis of stroke have been intensified especially over “the inflammation theory” recently. In this study, the relation between the acute phase reactants; C Reactive Protein (CRP), fibrinogen, leukocyte count and the other risk factors for stroke and time dependent changes as a prognostic factor were investigated in order to find out the role of the acute inflammation as a risk and prognostic factor in the stroke patients.

Materials and Method: Twenty-two female and twenty-eight male patients (total 50) who were diagnosed as acute stroke were included in the study. The control group was consisted of 30 individuals. The level of the CRP, fibrinogen and leukocyte counts were studied on the first 3 days and on the 7th day.

Results: The CRP level studied on the 7th day of stroke was significantly different from the control group ($p=0.045$). On the 7th day fibrinogen level showed significant decrease in the patient group ($p=0.04$). On the first and 7th days, the leukocyte count was found to be higher than that of the control group at the same level of significance ($p=0.0, 0.0$). In the paired sample; On the first and 7th days, CRP, fibrinogen and leukocyte levels were evident with a significant 7th day increase in CRP.

İletişim Bilgileri:

Sorumlu Yazar: Aybala Neslihan ALAGÖZ, Dr. Öğretim Üyesi

Yazışma Adresi: Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Umuttepe - Kocaeli, Türkiye

Tel: +90 (533) 617 48 04

E-Posta: aybalaalagoz@hotmail.com

Makalenin Geliş Tarihi: 20.07.2018

Makalenin Kabul Tarihi: 27.07.2018

First day Rankin scores with first days CRP ($p = 0.025$) and leukocyte count ($p = 0.010$); 7th day Rankin scores with first day CRP ($p = 0.026$), 7th day CRP ($p = 0.025$), first day fibrinogen ($p = 0.048$) and leukocyte count ($p = 0.015$), 7th day NIHSS with first day CRP levels ($p = 0.022$) showed a significant positive correlation.

Conclusion: Determination of the presence of immunopathogenesis in stroke patients; as a prognostic marker in clinical practice, is important in that it leads to the use of acute phase reactants, as well as to preventive and curative treatment methods that can be developed in the future.

Keywords: stroke, acute phase reactants, C reactive protein (crp), inflammation

GİRİŞ

Serebrovasküler hastalıklar (SVH) terimi; beyin bir bölgesinin geçici veya kalıcı olarak, iskemik veya kanama nedeni ile etkilendiği ve/veya beyni besleyen damarların patolojik bir süreç ile doğrudan tutulduğu tüm hastalıkları kapsar (1). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) inmeyi; “hızla gelişen serebral işlevlerin fokal (veya global) bozukluğuna bağlı klinik bulgular olup, 24 saat veya daha uzun sürme veya ölüm gelişmesi” olarak tanımlamaktadır (2). İnme, tüm dünyada koroner kalp hastalığı ve kanserlerin ardından 3. sıklıkta gelen ölüm nedenidir. Endüstrileşmiş toplumlarda, hastane başvurularında ve sağlık harcamalarında önemli yer tutan hastalık grubudur ve erişkinlerde ilk sırada gelen maluliyet nedenidir (2, 3).

İnme sınıflaması; klinik ve etiyolojik olarak yapılabılır. Etiyolojisine göre ilk sınıflandırmalar, genellikle lezyonun patolojisine göre yapılmış ve tüm inmeler, iskemik ve hemorajik olmak üzere iki ana gruba ayrılmıştır (4). Günümüzde yaygın kullanılan “Trial of org. 10172 in Acute Stroke Treatment” (TOAST) sınıflandırması; klinik bulgular ile beraber etiyolojide yer vermektedir (5).

İnmede risk faktörleri; değiştirilemeyen (yaş, cins, ırk ve aile öyküsü) ve değiştirilebilen (hipertansiyon, diabetes mellitus, hiperinsulinemi ve glikoz intoleransı, kalp hastalıkları, hiperlipidemi, sigara, asemptomatik karotis stenozu, orak hücreli anemi yanında alkol kullanımı, obezite, beslenme alışkanlıkları, fiziksel inaktivite, hiperhomosisteinemi, ilaç kullanımı ve bağımlılığı, hormon tedavisi-oral kontraseptif kullanımı, hormon replasman tedavisi, hiperkoagulabilite, fibrinojen, inflamasyon) risk faktörleri olarak ayrılır (1, 5).

İnme etiyolojisinde inflamasyonun rolü; gerek intersellüler adezyon moleküllerinin aterosklerozlu bölgede endotel tarafından eksprese edilmesi, gerekse endarterektomi preparatlarında aktive T lenfositleri ve

makrofajların bulunması, akut inflamatuvar cevabın, plak destabilizasyonu ve semptomların ortaya çıkışını kolaylaştırdığı yönünde desteklenmektedir. İskemik inme hastalarında akut faz reaktanı olan C reaktif protein (CRP) ve serum amiloid A seviyeleri de yüksek bulunmuştur (5).

İnflamatuvar yanıt; konnektif dokuyu, plazmayı, dolaşan kan hücrelerini, kan damarlarını, konnektif dokunun sellüler ve ekstrasellüler kapsamını içerir. İnflamasyonun vasküler ve sellüler yanıtları, plazma ve hücrelerden çıkan ve inflamatuvar bir stimulusla meydana gelen kimyasal faktörlerle ortaya çıkmaktadır. Bu gibi kimyasal mediatörler bir arada veya sırayla etki yaparak inflamasyon yanıtının oluşmasını etkiler. Fakat nekrotik hücre veya dokuların kendileri, hücre ölümünün sebebi ne olursa olsun, inflamatuvar mediatörlerin çıkışına neden olur. İnflamasyon tamir süreci ile iç içedir. Tamir esnasında, hasarlanan doku parankimal hücre rejenerasyonu ile yer değiştirir veya fibroblastik skar dokusu ile defekt dolar veya daha çoğunlukla bu iki olayın kombinasyonu ile olur (6). Artan miktardaki kanıtlar, inflamasyon ile aterosklerotik inmenin patogenezi ilişkilendirmiştir. Enfeksiyonlar ve inflamasyon, fibrinojenin, lökositlerin, pıhtılaşma faktörlerinin ve sitokinlerin serum düzeylerini yükselterek ve endotel hücreleri ile monosit, makrofajların metabolizma ve fonksiyonlarını değiştirerek ateroskleroza ve trombozu teşvik edebilirler. Çeşitli akut faz proteinlerinin yükselmiş düzeyleri ile yansıtılan düşük dereceli enfeksiyonlar sonuçta iskemik semptomların oluşumu ile ilgili olabilen, aterosklerotik lezyonlarda gözlenen inflamatuvar süreçlerden kısmen sorumlu olabilirler (7-12).

Genel olarak bakıldığında vücudun savunma mekanizmaları pek çok seri reaksiyonun ardı ardına gelişmesi ile sağlanmaktadır. Yabancı ajan vücuda girdikten sonra bunun fagositozunun kolaylaştırılması ve immün sistemin bu reaksiyona hazırlanması amacı ile vücut sıvılarında bazı proteinlerin miktarı hızla artar. Bu proteinlere; akut faz proteinleri adı verilir. CRP, amiloid A protein ve birçok komponentten oluşan kompleman proteinleri bu türlü maddelerdir (13). Doku hasarını takiben CRP, hasarlanmış hücreye bağlanır ve komplemanı aktive ederek, inflamatuvar yanıtı oluşturabilir (14, 15). Bununla uyumlu olarak, CRP, lokalize inflamasyon dokusunda bulunmuştur (16). Artmış CRP düzeyleri ile ateroskleroz riski arasında belirgin bir ilişki vardır. Yüksek CRP düzeyleri ile artmış miyokard infarktüsü (Mİ), serebrovasküler hastalık (SVH) ve periferik vasküler hastalık insidansı ve mortalite arasında korelasyon saptanmıştır (17). CRP, aterogenezde adezyon moleküllerinin ve makrofaj kemoatraktan protein-1 gibi kemokinlerin ekspresyonunu indükleyerek patojenik bir rol oynayabilir. Böylece dolaşımdaki monositlerin arter duvarlarına çekildikleri saptanır. CRP'nin yanısıra serum amiloid protein, fibrinojen, troponin, solubl adezyon molekülleri ve diğer akut faz proteinleri aterosklerotik plak oluşumunun hızlandırılmasında rol oynar (18, 19). Fibrinojen ve CRP gibi akut faz proteinlerinin yükselen düzeyleri ve lökositöz ile belirlenen doku hasarına akut inflamatuvar yanıt, inmede önemli bir nedensel rol oynayabilir (20).

Akut inmede fibrinojen düzeylerinin yükselmesinin yeterince belgelenmiş olmasına ve geniş prospektif çalışmaların yüksek fibrinojen düzeylerini inme için bağımsız bir risk faktörü olarak tanımlamasına rağmen, fibrinojen sentezini arttırmada birden fazla uyaran sorumlu olabilir (21-24). Bunlar arasında belirgin olanı, inme hastalarında sigara içimi veya inme öncesi, sonrası ve sonrasındaki enfeksiyon faktörlerinin varlığının yanı sıra doku hasarı ve regresyondan, örneğin inme veya aterosklerotik lezyonlardan doğan akut faz yanıtıdır (25-28).

Bir akut faz reaktanı olan CRP, altta yatan sistemik inflamasyonun göstergesi ve aterosklerotik hastalık için bir plazma belirteçidir. DSÖ tarafından hazırlanan uluslararası referans standartları ile, yüksek duyarlılık CRP tetkiklerinin yeni kullanımı, kardiovasküler olayların güvenilir prediktörü olarak CRP'nin yararını arttırmaktadır. Akut miyokard iskemili veya Mİ'li, kararlı veya kararsız anjina pectoris'li hastaların ve anjina pectoris ile hastaneye yatırılanlar arasında, Mİ veya tekrarlayan iskemisi olan hastaların epidemiyolojik çalışmalarında hastalığın klinik belirtileri ve taban CRP düzeyleri arasında güçlü ve tutarlı bir ilişki tanımlanmıştır (29-33). Sağlıklı bireylerde yapılan geniş prospektif çalışmalar CRP'nin, kadınlarda ve yaşlılarda kardiovasküler hastalık riski; ateroskleroz için çoklu risk faktörleri olan sigara içicilerinde ciddi koroner hastalık riski; periferik damar hastalığı gelişimi, ve başlangıçta sağlıklı olan orta yaşlı erkeklerden oluşan geniş bir kohortta, koroner kalp hastalığı riski ile prognoz bakımından ilişkisini doğrulamıştır (8-10, 34-38).

YÖNTEM ve GEREÇLER

Çalışmaya toplam 22 kadın, 28 erkek olmak üzere 50 hasta dahil edildi. Kontrol grubuna 30 kişi alındı. Çalışmaya alınma kriterleri; ilk 24 saat içinde başvuru; kraniyal bilgisayarlı tomografi (BT) ve/veya klinik olarak inmenin gösterilmesi; enfeksiyon varlığı olmaması, immunomodülatör ilaç kullanımı olmaması; son 15 gün içinde travma, operasyon; kateterizasyon geçirme öyküsü olmaması; hepatik, renal, neoplazik, hematolojik bilinen bir hastalığı olmaması olarak belirlendi.

Kontrol grubunda; daha önce inme geçirme öyküsü olmaması; enfeksiyon varlığı olmaması; immunomodülatör ilaç kullanımı olmaması; son 15 gün içinde travma, operasyon, kateterizasyon geçirme öyküsü olmaması; hepatik, renal, neoplazik, hematolojik bilinen bir hastalığı olmaması kriterleri sağlandı. Tüm hastalarda; serum CRP, fibrinojen ve lökosit değerleri; inmenin ilk 3 gününde ve 7. günde çalışıldı. Hastaların tümüne ilk 24 saat içinde kraniyal BT yapıldı ve buna göre; tespit edilen lezyonların arter sulama alanı (anterior serebral arter, orta serebral arter, posterior serebral arter, internal karotid arter, vertebrobaziler arterler olarak) belirlendi. Hastaların klinik değerlendirilmelerinde; her hastaya Glasgow koma skalası (GKS) uygulandı, ayrıca bilinç düzeyi; açık, somnolans, stupor, koma olarak gruplandı. Fonksiyonel durumları, giriş ve taburculuğunda Rankin Fonksiyonel değerlendirme skalası ile tespit edildi.

Verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde Student's t testi, Mann Whitney U testi, Pearson korelasyon testleri kullanıldı. $p < 0.05$ anlamlılık sınırı olarak kabul edildi.

Çalışma; Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik kurulu tarafından onaylanmıştır.

BULGULAR

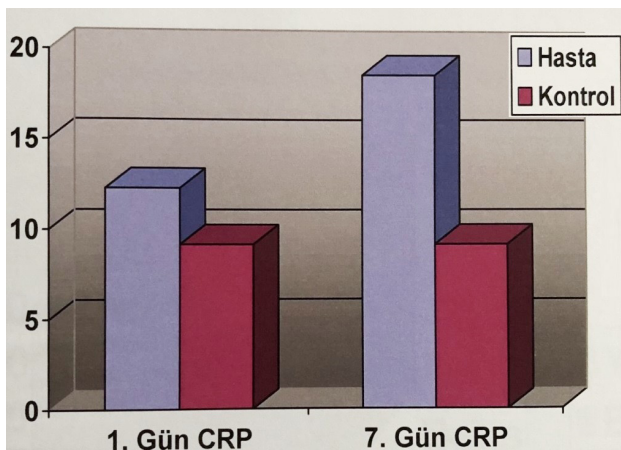
Çalışmaya 22 kadın, 28 erkek olmak üzere 50 hasta dahil edildi. Kontrol grubuna 30 kişi alındı. Elli inme hastasının yaş ortalaması $69,6 \pm 11,8$ bulundu. Kontrol grubunun yaş ortalaması ise $59,5$ idi ($p=0,000$). Demografik özellikler Tablo 1'de görülmektedir.

Tablo 1: Hasta grubunun demografik özellikleri.

Parametre	Cinsiyet	n	%
Cinsiyet	Kadın	22	44
	Erkek	28	56
KalpHastalığı	Var	20	40
	Yok	30	60
Diabetes Mellitus	Var	10	20
	Yok	40	80
SVH	Var	7	14
	Yok	43	86
HT	Var	30	60
	Yok	20	40
Sigara	Var	13	26
	Yok	37	74
Alkol	Var	2	4
	Yok	48	96

Hastalarda inmenin 1. günü çalışılan CRP düzeyleri, kontrol grubundan yüksek olmakla birlikte, istatistiksel fark bulunmadı (hasta grubunda CRP ortalaması: $12,28 \pm 2,05$; kontrol grubunda: $9,15 \pm 1,32$ ($p=0,267$)).

Hastalarda inmenin 7. günü çalışılan CRP düzeyleri ($18,63 \pm 3,63$), kontrol grubundan ($9,15 \pm 1,32$) belirgin olarak farklı idi ($p=0,045$) (Şekil 1).



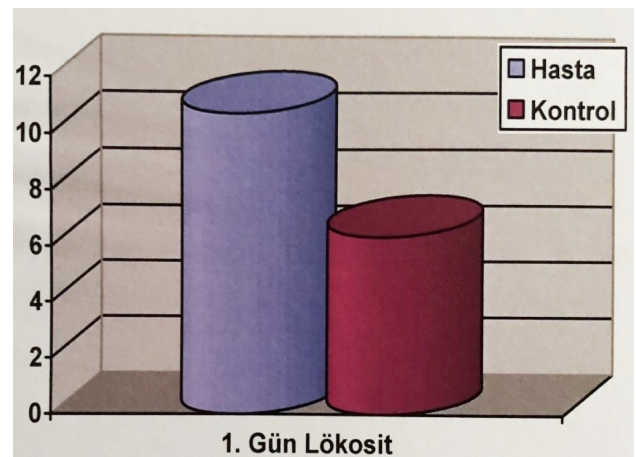
Şekil 1: Hasta ve kontrol grubunda 1. ve 7. gün CRP değerleri.

Hasta grubunda 1. gün çalışılan fibrinojen düzeyi, kontrol grubundan farklı bulunmazken, 7. günde hasta grubunda anlamlı düşme izlendi (sırasıyla $p=0,090$ ve $0,0400$).

İnmenin 1. günü hasta grubunda değerlendirilen lökosit sayısı ($10767,80 \pm 4563,55$), kontrol grubundan ($6376,33 \pm 156,05$) belirgin olarak yüksek bulundu ($p=0,000$) (Şekil 2). İnmenin 7. gününde de bu farkın aynı anlamlılık düzeyinde devam ettiği tespit edildi ($p=0,000$). Hasta grubunda çalışılan diğer hematolojik parametreler Tablo 2'de görülmektedir. Hastaların bilinç düzeyleri; %80 açık, %14 somnolans, %14 stupor, %2 koma olarak tespit edildi. Kraniyal BT'de tespit edilen arteriyel tutulum alanları; %50 medial serebral arter, %14 posterior serebral arter, %4 anterior serebral arter ve %32 diğer arter alanları ile uyumlu idi. Hastanede izlem süresince 8 hasta (%16) ilk 15 gün içinde kaybedildi.

Tablo 2: Hasta ve kontrol grubunda çalışılan diğer hematolojik parametreler.

Parametre	Grup	n	Ort+SD	p
Hb	Hasta	50	13,74±2,4	0,102
	Kontrol	30	12,96±1,16	
Htc	Hasta	50	41,81±4,26	0,001
	Kontrol	30	38,71±2,81	
Trombosit	Hasta	50	244057±117337,96	0,946
	Kontrol	30	245848±105235,85	
ESR	Hasta	50	51,86±36,2	0,443
	Kontrol	30	28,30±15,8	
Lökosit	Hasta	50	107,67±4563,55	0,000
	Kontrol	30	6376,33±854,72	



Şekil 2: Hasta ve kontrol grubunda 1. gün lökosit değerleri.

İnflamasyon markerları, hasta gruplarında cinsiyete göre değerlendirdiğimizde; 1. ve 7. gün CRP değerleri, fibrinojen değerleri ve lökosit değerleri, iki cins arasında farklılık göstermedi. Hasta grubunda DM varlığının inflamasyon markerları üzerine etkisi araştırıldığında; DM olan hastalarda 1. ve 7. gün ölçülen CRP, fibrinojen ve lökosit değerlerinin, DM olmayan hastalardan istatistiksel olarak belirgin yüksek olduğu tespit edildi (Tablo 3).

HT varlığının inmenin 1. ve 7. günü ölçülen CRP, fibrinojen ve lökosit değerleri üzerine anlamlı bir etkisi olmadığı tespit edildi. Sigara kullanım öyküsü benzer şekilde, inflamatuvar markerlar üzerinde etkisiz bulundu.

Kraniyal BT’de ödem varlığının inflamasyon üzerine etkileri Tablo 4’de görülmektedir ve 1. gün lökosit değerleri ile istatistiki olarak anlamlı korelasyon göstermiştir ($p=0,018$).

Prognosa göre hastalarda inflamasyon marker düzeyleri Tablo 5’de verilmiştir ve kötü prognoz göstergesi olarak 1. ve 7. gün CRP ile 1. gün lökosit değerleri anlamlı korelasyon göstermiştir ($p=0,001$; $0,009$; $0,003$). Eşleştirilmiş örneklemede, 1. ve 7. gün CRP, fibrinojen ve lökosit ilişkisini incelediğimizde; CRP, fibrinojen ve lökosit düzeylerinin, CRP’de belirgin 7. gün artışı ile ortaya çıktığı izlenmiştir (Tablo 6). Yaşayan ve eksitus olan hastaların 1. ve 7. gün CRP düzeyleri arasındaki anlamlı farklılıkta ayrıca Şekil 3’de gösterilmiştir.

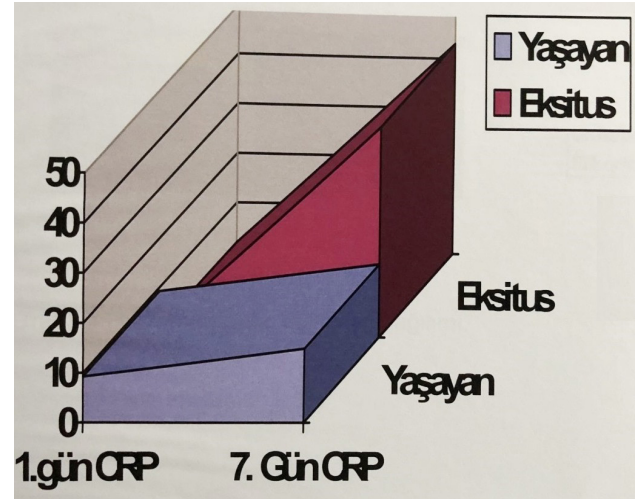
İnflamasyon markerları ile klinik skorların korelasyonunu incelediğimizde; hastaların 1. gün hesaplanan Rankin Skorları ile 1. gün CRP ($r=0,323$, $p=0,025$) ve 1. gün lökosit miktarı ($r=0,359$, $p=0,010$) ile pozitif anlamlı korelasyon elde edildi. Yedinci gün hesaplanan Rankin skorları ile 1. gün CRP düzeyleri ($r=0,331$, $p=0,026$), 7. gün CRP düzeyleri ($r=0,331$, $p=0,025$), 1. gün fibrinojen düzeyleri ($r=0,281$, $p=0,048$), 1. gün lökosit miktarı ($r=0,341$, $p=0,015$) pozitif anlamlı korelasyon gösterdi. Birinci gün NIHSS skorları ile inflamasyon markerları arasında anlamlı korelasyon bulunamadı. Yedinci gün NIHSS skorları ile 1. gün CRP düzeyleri ($r=0,331$, $p=0,022$) anlamlı pozitif korelasyon gösterdi.

Tablo 3: DM olan ve olmayan hastalarda, 1. ve 7. Gün ölçülen CRP, fibrinojen ve lökosit değerleri.

Parametre	DM	n	Ort±SD	p
CRP 1	Var	10	18,512±6,563	0,178
	Yok	40		
CRP 7	Var	10	29,525±10,380	0,142
	Yok	40		
Fibrinojen 1	Var	10	44053±39,665	0,040
	Yok	40		
Fibrinojen 7	Var	10	50,534±46,71	0,043
	Yok	40		
Lökosit 1	Var	10	13265,00±6322,88	0,052
	Yok	40		
Lökosit 7	Var	10	12961,00±3255,88	0,047
	Yok	40		

Tablo 4: Beyin BT’de ödem varlığının inflamasyon markerleri üzerine etkileri.

Parametre	Ödem	n	Ort±SD	p
CRP 1	Var	15	15,045±13,628	0,376
	Yok	33		
CRP 7	Var	15	15,869±6,287	0,603
	Yok	33		
Fibrinojen 1	Var	17	3,938±0,813	0,198
	Yok	33		
Fibrinojen 7	Var	17	3,405±1,016	0,534
	Yok	33		
Lökosit 1	Var	17	12864,12±5806,03	0,018
	Yok	33		
Lökosit 7	Var	17	11450,00±3829,94	0,352
	Yok	33		



Şekil 3: Yaşayan ve eksitus olan hastalarda 1. ve 7. gün CRP değerleri.

Tablo 5: Prognoza göre hastalarda inflamasyon marker düzeyleri.

Parametre	Prognoz	n	Ort±SD	p
CRP 1	Yaşayan	42	9,272±1,46	0,001
	Exitus	8		
CRP 7	Yaşayan	42	14,956±3,43	0,009
	Exitus	8		
Fibrinojen 1	Yaşayan	42	3,672±0,138	0,517
	Exitus	8		
Fibrinojen 7	Yaşayan	42	3,494±1,118	0,543
	Eksitus	8		
Lökosit 1	Yaşayan	42	9826,43±3837,8	0,003
	Eksitus	8		
Lökosit 7	Yaşayan	42	10990,33±3771,34	0,551
	Eksitus	8		

Tablo 6: Eşleştirilmiş örneklemede 1. ve 7. Gün ölçülen CRP, fibrinojen ve lökosit ilişkisi.

Parametre	Süre	n	Ort±SD	p
CRP	1. gün	45	12,629±2,16	0,05
	7. gün	45		
Fibrinojen	1. gün	50	3,713±0,124	0,282
	7. gün	50		
Lökosit	1. gün	50	10767,8±645,38	0,925
	7. gün	50		

TARTIŞMA

İnme patogenezi ve özellikle patogenezi de rol oynayabilecek immün mekanizmaların, çeşitli immunojenik parametreler ile tespit edilmesi üzerine çok sayıda çalışma yapılmaktadır.

Serebral iskemide, eşlik eden inflamasyon elemanları ve inflamasyon son ürünleri sonucu oluşan doku hasarının, iskemik süreçlerdeki rolüne ilişkin pek çok çalışma mevcuttur. İnflamatuar hücrelerle, sitokinler, kompleman faktörler ve akut faz proteinleri arasında kompleks bir ilişki başlar (39, 40). İnflamasyondaki dokudan inflammatuar ve/veya parankimal hücreler tarafından salınan proinflammatuar sitokinlerin stimule ettiği akut faz proteinlerinden prototip olan CRP, miyokard iskemisi ve serebral iskemisi olan hastalarda çalışılmıştır (30, 41).

Lokalize inflamasyon dokusunda yükselmiş oranda bulunan CRP, sistemik dolaşımda da yükselmiş olarak bulunur. Bu cevabın akut Mİ'de 2 saat sonra pik yaptığı ve daha sonra düştüğü tespit edilmiştir.

Klinik çalışmalarda dolaşımdaki CRP seviyesi infarkt büyüklüğü ile korele bulunmuştur (30, 41). CRP veya komplemanın fiksasyonu akut Mİ'de 12 saat içinde başlamakta ve zamanla azalarak 14 günde sona ermektedir. CRP stimulustan 8-10 saat sonra yükselmeye başlar (41-43). Bu nedenle erken infarktarda (0-12 saat) yükselmemiş olabilir. Hayvan modellerinde erken infarktarda komplemanda gösterilmemiştir. Bunlar CRP'nin akut Mİ'nin erken fazında (12-24 saat) komplemanın ana aktivatörü olduğunu düşündürmektedir. Miyokardiumda CRP birikimi; CRP seviyelerinin sistemik cevabı ile paraleldir. Bu cevap 72 saat sonra pik yapar ve daha sonra düşer (41, 44).

Akut faz proteinlerinden; CRP ve fibrinojenin, inme risk faktörü olarak önemi ve kullanılabilirliği, çeşitli çalışmalarla araştırılmış ve bu markerların daha önce geçirilmiş enfeksiyonlarla birlikteliğinin inmede risk faktörü olması gündeme gelmiştir. İskemik inme hastaları ile yapılan çalışmalar, geçirilen enfeksiyonların iskemik inme için muhtemel bir risk faktörü olduğuna işaret etmiştir (26, 45). Özellikle inflamatuvar süreçlerin serebral iskemide yer aldığına dair kanıtlar artmaktadır. Arteriyel bir tıkanmaya sekonder iskemik beyin hasarı, akut lokal inflamasyon ve hastaların vücut sıvılarındaki inflamatuvar sitokinlerin düzeylerinde değişiklikler ile karakterizedir (46-48). Ek olarak, çeşitli prospektif çalışmalar ile inflamasyon belirteçlerinin, özelliklede CRP'nin, yükselmiş düzeylerinin, gelecekte ilk kez Mİ veya inme geçirme riski taşıyan bireyler arasında olduğu gösterilmiştir (21, 32, 49, 50).

Kronik inflamasyon sürecinde CRP ve fibrinojenin, inmenin bilinen risk faktörleri olan HT, DM ve kalp hastalığı ile birlikteliği hem bağımsız risk faktörü olma özelliği hem de multipl risk faktörü olma özelliği ile değerlendirilmiştir. HT, iskemik inme için iyi bilinen bir risk faktörüdür ve ilk inmeyi önlemede kan basıncını düşürme tedavisinin etkisi kesin olarak saptanmıştır. HT, sitokinlerin endotelial ifadesini geliştirebilir ve inflamasyonu uyarabilir (19). Ateroskleroz ve inme ile birlikte ilişkilendirilen CRP düzeyleri haricinde bağımsız bir risk faktörü olarak hipertansiyonun, CRP ile olan ilişkisi de araştırılmıştır. Hipertansif 904 hasta ile yapılan bir çalışmada CRP düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (51). Yine 124 hipertansif hasta ile yapılan bir çalışmada yüksek CRP düzeyleri; HT'nin tetiklediği subklinik veya aşikar karotid aterosklerozu ile ilişkilendirilmiştir (52). Bizim çalışmamızda; HT varlığının, inme 1. ve 7. günü CRP, fibrinojen ve lökosit değerleri üzerine anlamlı bir etkisi olmadığı tespit edildi. Bu sonuçların; HT, inme ve akut faz reaktanları birlikteliğini dışlar nitelikte gözükmesi ile birlikte, diğer taraftan HT'nin sebep olduğu aterosklerotik süreç üzerinden inflamasyonda rol oynadığı düşünüldüğünde, ayrıntılı parametrelerin (HT süresi, sistolik ve diastolik kan basıncı değerleri ve HT'nin periferik etkileri) incelendiği çalışmalar gerekir.

CRP artışı ve DM birlikteliği de literatürde karşımıza çıkmaktadır. Tip 2 DM ve periferik vasküler hastalığı olan 30 hasta, tip 2 DM'li ve periferik vasküler hastalığı olmayan 60 hasta ile yapılan bir çalışmada; CRP ve interlökin (İL) 6 düzeyleri, periferik vasküler hastalığı olan DM hastalarında yüksek saptanmıştır (53). DM'nin periferik bulgularından olabilen; mikroalbuminüri ile CRP birlikteliği üzerine yapılan bir çalışmada, mikroalbuminürinin aterosklerotik bir süreci ifade etmede iyi bir belirteç olduğuna değinilmiştir. HT ve DM; bu aterosklerotik süreç içerisinde mikroalbuminüri sebebi olarak gösterilmiştir. CRP yüksekliği ve mikroalbuminüri birlikteliği anlamlı bulunmuştur (54). Çalışmamızın, DM olan hasta grubunda; inme 1. ve 7. gün ölçülen CRP, fibrinojen ve lökosit değerlerinin, DM olmayan hastalardan istatistiksel olarak belirgin yüksek olduğu tespit edildi. DM'nin inflamasyon üzerindeki etkisinin doğrulandığı çalışmamızda, elde ettiğimiz sonuçların, DM'un aterosklerotik süreci hızlandırarak inme gelişimi üzerine olan katkısının, inflamasyonu tetikleyerek gerçekleştirdiği olasılığını desteklediği düşünülmektedir.

İskemik trombotik vasküler hastalıkların etiyoloji ve patofizyolojisinde lökositleri araştıran çalışmalar giderek artmaktadır ve akut, kronik iskemik vasküler hastalıklı hastalarda çeşitli lökosit fonksiyon anormallikleri tanımlanmıştır. Lökosit aktivasyonu çeşitli sekretuar mediatörlerin (sitokinler ve proteazlar gibi) plazma konsantrasyonu ile değerlendirilebileceği gibi doğrudan lökosit sayısı ve çeşitlerindeki değişiklikleri araştıran çalışmalarda mevcuttur (39, 40). Bizim hastalarımızda lökosit miktarı; inmenin 1. gününde, kontrol grubundan belirgin olarak yüksek bulundu ve inmenin 7. gününde de bu farkın aynı anlamlılık düzeyinde devam ettiği tespit edildi. Böylece inme patogenezinde inflamasyonun rolü üzerine yoğunlaşan teorileri destekler nitelikte, inme hastalarında bir inflamasyon markeri olarak lökosit değeri ölçümü, inme risk faktörü ve inflamatuvar cevabın şiddetini gösteren bir seyir izlemiştir.

Asemptomatik bireylerde artan fibrinojen düzeyleri ve aterosklerozun erken belirtileri arasında bir ilişki vardır (55). Yükselmiş fibrinojen düzeyleri bu nedenle, aterosklerotik plakların oluşumu ve ilerlemesinde bir belirteç olabilir ve katkıda bulunabilir. Artan fibrinojen düzeyleri ayrıca sağlıklı bireylerde ve stabil koroner arter hastalığı olan hastalarda yapılan birkaç prospektif uzun dönem çalışmada, gelecek kardiovasküler olaylar için önemli bir risk faktörü olarak belirlenmiştir (56-58). Fibrinojen aynı zamanda bir akut faz proteini olarak davranır ve inme sonrası artar ve yükselen fibrinojen düzeyleri inmeden sonra sağ kalanlarda sekonder kardiovasküler olayların riskinde bir artış ile ilişkilidir (28, 34).

İnmenin akut fazında inflamasyonun rolü gösterilirken, akut faz proteinleri ve lökosit miktarı önemli markerlar olmuştur. Ancak bu markerların; klinik tablo, lezyon özellikleri ve prognoz üzerine etkileri, tedavi yaklaşımında getirebileceği yenilikler yönünden daha da önem kazanmıştır. Çeşitli klinik ve deneysel modellerde inflamasyon ve antiinflamasyon etkileri araştırılmaktadır.

İnflamasyon hakkında; iskemik inme semptomlarının başlangıcındaki ilk birkaç saat içinde görece az veri toplanmıştır. Ayrıca, gözlenen periferik inflamatuvar veya akut faz yanıtının ne kadarının serebral infarktüsün kendisi tarafından yürütüldüğü, önceden var olan inflamatuvar veya infektif süreçlerin etkilerinden veya inmeye karışan inflamatuvar/infektif süreçlerden açıkça ayrılmamıştır. İnflamatuvar veya akut faz belirteçlerindeki değişiklikler serebral infarktüsün kendisinden çok, yaygın olarak bir inmeden önce oluşan önceki infeksiyöz veya inflamatuvar durumlara veya iskemik inme sonrası infeksiyöz komplikasyonlara bağlanmıştır (59). Aterosklerozlu hastalarda dolaşımdaki İL-6 ve CRP konsantrasyonlarında yükselme bildirilmiştir (60). Bu inflamatuvar bir süreçtir ve hem koroner arter hastalığı hemde iskemik inme için önemli bir risk faktörüdür. Bu yüzden periferik inflamatuvar belirteçler üzerinde yorum yaparken aterosklerozun boyutunu dikkate almak önemlidir (19).

Bizim çalışmamızda, inme hastalarında ölçülen 1. gün CRP düzeyleri, kontrol grubundan yüksek olmakla birlikte, istatistiksel fark bulunmazken, 7. Gün çalışılan CRP düzeyleri ise kontrol grubundan belirgin olarak farklı idi. Akut faz reaktanlarının prototipi olarak kabul edilen CRP'deki bu anlamlı sonuç; inme gelişim sürecinde inflamasyonun rolü olduğu görüşünü destekler nitelikte idi.

CRP'yi iskemik inme sonrası prognoz ile ilişkilendiren klinik veriler görece azdır, inmenin ilk 72 saati içinde yükselmiş CRP düzeyleri olan hastalarda, artan kardiyovasküler mortalite ile birlikte, artmış ölüm riski vardır (61). Akut iskemik inme tanılı 1064 hasta ile yapılan bir çalışmada; erken nörolojik bozulma ve uzun dönem sonuçları araştırılmış, erken nörolojik bozulmanın risk faktörlerinin çok yönlü olduğu, DM, başvuru sırasındaki NIHSS skoru, CRP ve homosistein, bu durumun gelişmesinde bağımsız belirleyiciler olduğu bildirilmiştir. Ek olarak, erken nörolojik bozulmanın, uzun dönemde kötü işlevsel sonuç için önemli bir belirleyici olduğu ortaya konulmuştur (62).

İnmeden sonra farklı zamanlarda ölçülen CRP düzeyleri arasındaki ilişkiyi ve 1 yıllık sonucu analiz etmek için, ilk kez iskemik inme geçiren hastalarda yapılan prospektif bir çalışmada amaç; CRP ve serebral iskemik inme sonrası prognoz arasındaki ilişkiyi saptamak olarak belirlenmiştir. Veriler taburcu olurken CRP düzeyleri $\geq 1,5$ ml/dl olan iskemik inmeli hastaların anlamlı bir şekilde daha kötü sonucu olduğunu göstermiştir. Yükselmiş CRP düzeyleri, doku faktörü ekspresyonunun önemli rolü aracılığı ile pıhtılaşmayı etkileyebilir (63).

İnme hastalarında koagülasyon faktörlerinin aktivasyonunun mortaliteyi arttırdığını ve fibrinojenin bir rolü olduğunu gösteren veriler vardır (64). Artan fibrinojen düzeyi, Mİ sonrası ve klodikasyonu olan hastalardaki mortalite ile ilişkilendirilmiştir (65). İnflamasyon sisteminin yoğun şekilde tepki verdiği inme hastalarında, sonraki vasküler olaylar için daha büyük risk altında olabileceği tahmininde bulunmaktadır.

Akut faz reaktanlarının, prognoz ile ilişkisini araştıran inme sonrası dönemde; 169 iskemik inme ve transient iskemik atak (TIA) hastasını içeren bir diğer çalışmada, yükselen plazma CRP düzeylerinin, daha büyük iskemik inme veya TIA riskini anlamlı olarak tahmin ettirebileceği sonucuna varılmıştır. Böylece, CRP değerleri kullanımının SVH'lar için risk altında olan çok sayıda kişinin belirlenmesine yardımcı olacağı belirtilmiştir. Bu, SVH gelişme riski taşıdığı belirlenmiş bireylerde inmeden primer korunma için yeni tedavi stratejilerinin gelişmesine yol açabilir (66).

Bizim çalışmamızda; inflamasyon markerları ile klinik skorların korelasyonuna yönelik yapılan istatistiksel analizde, hastaların ilk gün ölçülen Rankin Skorları ile 1. gün CRP düzeyi ve lökosit miktarı, pozitif anlamlı korelasyon gösterdi. Yedinci gün Rankin Skorları ile 1. gün ve 7. gün CRP düzeyleri, 1. gün çalışılan fibrinojen düzeyleri ve lökosit miktarında pozitif anlamlı korelasyon saptandı. Yedinci gün NIHSS skorları ile 1. gün ölçülen CRP düzeyleri de anlamlı pozitif korelasyon gösterdi. Hasta grubumuzda tespit ettiğimiz; akut faz reaktanlarının düzeyleri ile klinik skorlar arasındaki bu anlamlı ilişki göz önüne alındığında, bu markerların inme hastalarında prognostik bir gösterge olarak da önemli bir yeri olduğunu vurgulamaktadır.

Prognozu belirleyici bir faktör olarak; beyin infarktı büyüklüğünün, CRP düzeyleri ile korelasyonunun yapıldığı bir çalışmada, CRP düzeyi yüksek olan hastalarda anlamlı şekilde daha düşük NIHSS skoru ve daha geniş infarktlar ile kortikal tutulum saptanmıştır. Bu bulgular önceki gözlemler ile desteklenmiştir ve yükselmiş CRP'nin beyin infarktüsünün büyüklüğünü yansıması ile tutarlı bulunmuştur.

Ayrıca CRP konsantrasyonunun, iskemik inmeden sonra sağ kalımı belirleyen bağımsız bir belirteç olduğu vurgulanmıştır. Yine bu bulgular, akut iskemik inmedeki inflamasyonun rolü yanı sıra yüksek CRP'nin gelecekteki kardiyovasküler mortaliteyi öngörebileceği hipotezi ile uyumludur. Bu bulgular akut iskemik inmedeki inflamasyonun rolü yanı sıra yüksek CRP'nin gelecekteki kardiyovasküler mortaliteyi öngörebileceği hipotezi ile uyumludur (61).

Akut faz reaktanlarının prognostik gösterge olabirliği üzerine şüphe ile yaklaşan çalışmalarda mevcuttur. Akut serebrovasküler olaylarda CRP ölçümü ile inflamasyonun dolayısı ile akut faz reaksiyonunun rolünü ölçmek amacı ile yapılan 138 hastalık bir çalışmada, CRP'nin akut vasküler olaylarda olanın aksine, prognostik bir faktör olamayacağı kanaatine varılmış. Neden olarak; CRP'nin sigara içenlerde veya yaşlanma ile olduğu gibi belirli koşullar altında yükselmesi gösterilmiştir (67).

Çalışmamızda; hastaların sigara içme öyküsünün olmasının inflamatuvar markerlar üzerine etkisiz olduğu bulundu. Bu markerları etkileyebilecek faktörlerin olabirliği yadsınamaz olmakla birlikte, hastalarımızda; sigara örneğinde olduğu gibi, markerlar üzerine etkili olabilecek ve sonuçları değiştirebilecek inme haricinde kesin bir başka neden saptanmamıştır.

Prospektif veriler inflamasyonun, özellikle CRP, sağlıklı denekler, yüksek vasküler riskli hastalar, kararlı ve kararsız anjinası olanlar ve inme hastaları arasında kardiyovasküler olayların riskini tahmin ettirdiğini göstermektedir (31-33, 35, 37, 68, 69).

Akut iskemik inmede, akut inflamatuvar yanıtın belirtileride görülmektedir (47, 68, 69). Sitokinler ve CRP gibi bu akut faz reaktanları iskemik inmenin patofizyolojisi ile bağlantılı inflamasyonu yansıtabilir (56). Başta CRP olmak üzere inflamasyon markerlarının, inme risk faktörü olan diğer nedenlerle birlikte inme riskini arttırabileceği, bu durumdan dahada belirgin olmak üzere iskemik serebrovasküler olay seyri ve prognozu üzerinde önemli olabilecek prognostik özellikler taşıdığını düşünmekteyiz. Bu faktörlere yönelik tedavi girişimlerinin prognozu değiştirebilme özelliği üzerinde çalışılmaya değerdir.

Sonuç olarak; akut inme hastalarında zamansal ilişki içerisinde değerlendirilen akut faz reaktanları (serum CRP ve lökosit) düzeylerinin; inmede risk faktörü ve prognostik faktör olarak rol aldığı düşünülen “inflamasyon”un göstergesi olduğu ve son zamanlarda inme patogenezinde popülaritesini koruyan “inflamasyon teorisi”ni destekler nitelikte olduğunu düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Çoban O. Serebrovasküler Hastalıklar. İÜ Tıp Fakültesi Temel ve Klinik Bilimler Ders Kitapları; Ed: Öge AE. Nobel Tıp Kitabevi 2004; 193-279.
2. Kumral E. İnme Epidemiyolojisi. Santral Sinir Sisteminin Damarsal Hastalıkları; Ed: Kumral E, Kumral K. 1993; 9-25.
3. Kumral E. Serebral Dolaşımın Fizyolojisi ve Fizyopatolojisi. Santral Sinir Sisteminin Damarsal Hastalıkları; Ed: Kumral E, Kumral K. 1993; 25-47.
4. Oğul E. İskemik Beyin Damar Hastalıkları. Klinik Nöroloji. Nobel ve Güneş Kitabevi 2002; 16-29.
5. Utku U, Çelik Y. Strokta Etyoloji, Sınıflandırma ve Risk Faktörleri. Serebrovasküler Hastalıklar. Ed: Balkan S. Güneş Kitabevi 2002; 49-62.
6. Çevikbaş U. Akut ve Kronik İnflamasyon. Temel Patoloji. Ed: Robbins KC. Nobel ve Yücel Yayınevi 1992; 25-46.
7. Ernst E, Koenig V. Fibrinogen and cardiovascular risk. *Vasc Med.* 1997; 1:115-125.
8. Ernst E, Hammerschmidt DE, Bagge U, Matrai A, Dormandy JA. Leukocytes and the risk of ischemic disease. *JAMA.* 1987;57:2318-2324.
9. Juhan-Vague I, Pyke SDM, Alessi MC, Jespersen J, Haverkate F, Thompson SG. Fibrinolytic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. *Circulation.* 1996;94:2057-2063.
10. Dinerman JL, Metha JL, Saldeen TG, Emerson S, Wallin R, Davda R et al. Increased neutrophil elastase release in unstable angina pectoris and acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 1990;15:1559-1563.
11. Mattila KJ, Valtonen VV, Nieminen M, Asikainen S. Role of infection as a risk factor for atherosclerosis, myocardial infarction and stroke. *Clin Infect Dis.* 1998;26:719-734.
12. Mattila KJ. Viral and bacterial infections in patients with acute myocardial infarction. *J Intern Med.* 1989;225:293-296.
13. Akoğlu T. İmmünitinin Hücresel ve Moleküler Temeli, Temel İç Hastalıkları. Ed: İliçin G. Güneş Kitabevi 1996;1819-1835.

14. Kaplan MH, Volanakis JE. Interaction of C-reactive protein complexes with the complement system. I. Consumption of human complement associated with the reaction of C-reactive protein with pneumococcal C-polysaccharide and with choline phosphatides, lecithin and sphingomyelin. *J Immunol.* 1974;1112:2135-2145.
15. Kilpatrick JM, Volanakis JE. Molecular genetics, structure and function of C-reactive protein. *Immunol Res.* 1991;10:43-53.
16. Kushner I, Kaplan MH. Studies of acute phase protein. I. An immunohistochemical method for the localization of C-reactive protein in rabbits: association with necrosis in local inflammatory lesions. *J Exp Med.* 1961;114:961-973.
17. Hansson GK. Regulation of immune mechanisms in atherosclerosis. *Annals of the New York Academia of Sciences.* 2001;947(1):157-168.
18. Bakar M. Aterosklerozun İmmünoopatogenezi. Ateroskleroz ve Serebrovasküler Hastalıklar. Ed: Kumral E, İnce B. Argos İletişim Hizmetleri. 2003; 84-94.
19. Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease. *N Engl J Med.* 1999;340:115-126.
20. Kuschner I. The phenomenon of acute phase response. *Ann NY Acad Sci.* 1982;389:39-48.
21. Beamer NB, Coull BM, Clark WM, Hazel JS, Silberger JR. Interleukin-6 and interleukin-1 receptor antagonist in acute stroke. *Ann Neurol.* 1995;37:800-805.
22. Coull BM, Beamer N, de Garmo P, Sexton G, Nordt F, Knox R et al. Chronic blood hyperviscosity in subjects with acute stroke, transient ischemic attack, and risk factors for stroke. *Stroke.* 1991;22:162-168.
23. Welin L, Svardsudd K, Wilhelmsen L, Larsson B, Tibblin G. Analysis of risk factors for stroke in a cohort of men born in 1913. *N Engl J Med.* 1987;317:521-526.
24. Wilhelmsen L, Svardsudd K, Korsan-Bengtson K, Larsson B, Welin L, Tibblin G. Fibrinogen as a risk factor for stroke and myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1984;311:501-505.
25. Beamer NB, Coull BM, Sexton G, Garmo P, Knox R, Seaman G. Fibrinogen and the albumin globulin ratio in recurrent stroke. *Stroke.* 1993;24:1133-1139.
26. Grau AJ. Infection, inflammation and cerebrovascular ischemia. *Neurology.* 1997;49(suppl 14):47-51.
27. İyigün I, Albayrak A, Yülikoğlu Y et al. The effect of smoking on the serum lipoproteins in patients with cerebral thrombosis. Atatürk University, Medical Faculty, Medical Bulletin. 1986;18:505-508.
28. Resch KL, Ernst E, Matrai A, Paulsen HF. Fibrinogen and viscosity as risk factors for subsequent cardiovascular events in stroke survivors. *Ann Intern Med.* 1992;117:371-375.
29. Berk BC, Weintraub WS, Alexander RW. Elevation of C-reactive protein in active coronary disease. *Am J Cardiol.* 1990;65:168-172.
30. Pietilla K, Harmonien A, Hermens WT, Pasternack AI. Serum C-reactive protein and infarct size in myocardial infarct patients with a closed versus an open infarct related coronary artery after thrombolytic therapy. *Eur Heart J.* 1993;14:915-919.
31. Haverkate F, Thompson SG, Pyke SDM, Gallimore JR, Pepys MB. For the European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. *Lancet.* 1997;349:462-466.
32. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, Grillo RL, Rebuffi AG, Pepys MB et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. *N Engl J Med.* 1994;331:417-424.
33. Thompson SG, Kienast J, Pyke SDM, Haverkate F, van de Loo JC. For the European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. Hemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. *N Engl J Med.* 1995;332:635-641.

34. Ernst E, Reach KL. Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: a meta analysis and review of literature. *Ann Intern Med.* 1993;118:956-963.
35. Ridker PM, Hennekens CH, Bering JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med.* 2000;342:836-843.
36. Gusseklo J, Schaap MCL, Frolich M, Blauw GJ, Westendorp RGJ. C-reactive protein is a strong but nonspecific risk factor of fatal stroke in elderly persons. *Atheroscler Thromb Vasc Biol.* 2000;20:1047-1051.
37. Tracy RP, Lemaitre RN, Psaty BM, Ives DG, Evans RW, Cushman M et al. Relationship of C-reactive protein to risk of cardiovascular disease in the elderly. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997;17:1121-1127.
38. Koenig W, Sund M, Frohlich M, Fischer HG, Löwel H, Döring A et al. C-reactive protein, a sensitive marker for inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA Augsburg Cohort Study. *Circulation.* 1999;99:237-242.
39. Buerke M, Murohara T, Lefer AM. Cardioprotective effects of a C1 esterase inhibitor in myocardial ischemia and reperfusion. *Circulation.* 1995;91:393-402.
40. Entman ML, Micheal L, Rossen RD, Dreyer WJ, Anderson DC, Taylor AA et al. Inflammation in the course of early myocardial ischemia. *FASEB J.* 1991;5:2529-2537.
41. Kushner I, Broder ML, Karp D. Serum C-reactive protein kinetics after acute myocardial infarction. *J Clin Invest.* 1978;61:235-242.
42. Castell JV, Andus T, Kunz D, Andus T, Geiger T, Trullenque R et al. Interleukin-6: the major regulator of acute phase protein synthesis in man and rat. *Ann NY Acad Sci.* 1989;557:87-101.
43. Yamauchi-Takahara K, Ihara Y, Ogata A, Yoshizaki K, Azuma J, Kishimoto T. Hypoxic stress induces cardiac myocyte derived interleukin-6. *Circulation.* 1995;91:1520-1524.
44. Hugo F, Hamdoch T, Mathey D, Schafer H, Bhakdi S. Quantitative measurement of SC5b-9 and C5b-9(m) in infarcted areas of human myocardium. *Clin Exp Immunol.* 1990;81:132-136.
45. Bova IY, Bornstein NM, Korczyn AD. Acute infection as a risk factor for ischemic stroke. *Stroke.* 1996;27:2204-2206.
46. Arvin B, Neville LF, Barone FC, Feuerstein GZ. The role of inflammation and cytokines in brain injury. *Neurosci Biobehav Rev.* 1996;20:445-452.
47. Dirnagl U, Iadecola C, Moskowitz MA. Pathobiology of ischemic stroke: an integrated view. *Trends Neurosci.* 1999;22:391-397.
48. Wang P, Kao C, Mui M, Wang SJ. Leukocyte infiltration in acute hemispheric ischemic stroke. *Stroke.* 1993;24:236-240.
49. Lagrand WK, Visser CA, Hermens WT, Niessen HW, Verheugt FW, Wolbing GJ et al. C-reactive protein as a cardiovascular risk factor: more than an epiphenomenon? *Circulation.* 1999;100:96-102.
50. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks FM, Moye LA, Goldman S et al. Inflammation, pravastatin and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *Circulation.* 1998;98:839-844.
51. Bautista LE, Atwood JE, O'Malley PG, Taylor AJ. Association between C-reactive protein and hypertension in healthy middle-aged men and women. *Coron Artery Dis.* 2004 Sep;15(6):331-336.
52. Hashimoto H, Kitawaga K, Hougaku H, Etani H, Hori M. Relationship between C-reactive protein and progression of early carotid atherosclerosis in hypertensive subjects. *Stroke.* 2004 Jul;35(7):1625-30.
53. Yu HI, Sheu WH, Song YM, Liu HC, Lee WC, Chen YT. C-reactive protein and risk factors for peripheral vascular disease in subjects with Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med.* 2004 Apr;21(4):336-341.
54. Stuvelling EM, Bakker SJ, Hillege HL, Burgerhof JGM, de Jong PE, Gans ROB et al. C-reactive protein modifies the relationship between blood pressure and microalbuminuria. *Hypertension.* 2004 Apr;43(4):791-796.
55. Levenson J, Giral P, Razavian M, Garipey J, Simon A. Fibrinogen and silent atherosclerosis in subjects with cardiovascular risk factors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1995;15:1263-1268.
56. Heinrich J, Balleisen L, Schulte H, Assmann G, van de Loo J. Fibrinogen and factor 7 in the prediction of coronary risk. *Arterioscler Thromb.* 1994;14:54-59.
57. Yamell I, Baker I, Sweetnam P, Bainton D, O'Brien J, Whitehead PJ et al. Fibrinogen, viscosity and white blood cell count are major risk factors for ischemic heart disease. *Circulation.* 1991;83:836-844.
58. Benderly M, Graff E, Reicher-Reiss H, Behar S, Brunner D et al. Fibrinogen is a predictor of mortality in coronary heart disease patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1996;16:351-356.
59. Grau AJ, Bugge F, Heindl S, Steichen-Wiehn C, Banerjee T, Maiwald M et al. Recent infection as a risk factor for cerebrovascular ischemia. *Stroke.* 1995;26:373-379.
60. Erren M, Reinecke H, Junker R, Fobker M, Schulte H, Schurek JO et al. Systemic inflammatory parameters in patient with atherosclerosis of the coronary and peripheral arteries. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999;19:2355-2363.
61. Muir KW, Weir CJ, Alwan W, Squire IB, Lees KR. C-reactive protein and outcome after ischemic stroke. *Stroke.* 1999;30:981-985.
62. Geng HH, Wang Q, Li B, Cui BB, Jin YP, Fu RL et al. Early neurological deterioration during the acute phase as a predictor of long term outcome after first ever ischemic stroke. *Medicine (Baltimore).* 2017 Dec;96(51):e9068.
63. Cermak J, Key NS, Bach RR, Balla J, Jacob HS, Vercellotti GM. C-reactive protein induces human peripheral blood monocytes to synthesize tissue factor. *Blood.* 1993;82:513-520.
64. Feinberg WM, Erikson LP, Bruck D, Kittelson J. Hemostatic markers in acute ischemic stroke: association with stroke type, severity and outcome. *Stroke.* 1996;27:1296-1300.
65. Banerjee AK, Pearson J, Gilliland EL, Goss D, Lewis JD, Stirling Y et al. A six years prospective study of fibrinogen and other risk factors associated with mortality in stable claudicants. *Thromb Haemost.* 1992;68:261-263.
66. Rost N, 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. *Stroke.* 2001;32:2575-2579.
67. Canova CR, Courtin C, Reinhart WH. C-reactive protein in cerebrovascular events. *Atherosclerosis.* 1999;147:49-53.
68. Di Napoli M, Papa F, Bocola V. Prognostic influence of increased C-reactive protein and fibrinogen levels in ischemic stroke. *Stroke.* 2001;32:133-138.
69. Di Napoli M, Papa F, Pini V. Inflammation, hemostatic markers and antithrombotic agents in relation to long term risk of new cardiovascular events in first ever ischemic stroke patients. *Stroke.* 2002;33:1763-1771.