

AKUT İSKEMİK İNMEDE C-REAKTİF PROTEİN VE INTERNAL KAROTİS ARTER İNTİMA MEDIA KALINLIĞI

Yeliz ŞENGÜL, Semra BİLGE, Fazilet HIZ, Ülgen KÖKEŞ, Meral ÇINAR, Turgut KARAGÖL

Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği

Çalışmamızda 40 akut iskemik inmeli hasta ve 30 kişilik kontrol grubunda CRP düzeyleri ve karotis arter intima media kalınlığı (İMK) incelendi. Akut iskemik inme grubunda, ilk 24 saatte CRP düzeyi ve İMK ölçüldü. CRP ve İMK'nin ortalama değerlerinin kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek olduğu bulundu. İMK ile CRP, İMK ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif ilişki saptandı ($p=0,0001$). İMK ve CRP ile cinsiyet arasında, anlamlı ilişki saptanmadı. İMK ve CRP ile plak oluşumu arasında ilişki saptanmadı. İMK $>1,2$ olanlarda iskemik inme geçirme olasılığı $<1,2$ olanlardan 2,82 kat daha fazla bulundu. CRP iskemik inme ayırıcı tanısı için çok yardımcı olmamakla birlikte, tanı sonrasında büyük infarktlı hastalarda küçük infarktlılara göre anlamlı olarak yüksek bulundu. ACA'da CRP, MCA ve PCA'dakilere göre daha düşüktü. Çalışmamızda iskemik inme tanısı sonrası, CRP'nin İMK'ya göre hastalığın şiddeti ve yerleşimi açısından daha önemli bir gösterge olduğu saptandı. Akut iskemik inme hastalarında CRP'nin önemli bir risk faktörü olduğu ve İMK'da artış ile CRP yüksekliği arasında pozitif yönde paralel bir ilişki olduğu saptandı.

Anahtar Sözcükler: Ateroskleroz; C-Reaktif protein; internal karotid arter; intima media kalınlığı.

C-REACTIVE PROTEIN AND INTERNAL CAROTID ARTERY THICKNESS IN ACUTE ISCHEMIC STROKE

In this study, C-reactive protein (CRP) and intima-media thickness (IMT) were investigated in 40 patients with acute ischemic stroke and 30 subjects representing a control group. In acute ischemic stroke, CRP and IMT levels were measured in the first 24 hours. IMT and CRP values were higher than in controls. There was a statistically significantly positive relationship between IMT-CRP/IMT-age ($p=0.0001$). No significant relationship was determined between IMT, CRP and gender. There was also no relationship between plaque formation and IMT and CRP. The possibility of having ischemic stroke with $IMT >1.2$ was 2.82 times greater than with $IMT <1.2$. CRP was not helpful in the differential ischemic stroke diagnosis. CRP was found to be significantly high in major infarct. CRP in anterior cerebral artery (ACA) stroke patients was lower than in the patients with MCA and PCA stroke. In this study, after diagnosis of ischemic stroke, CRP was too much an important indicator to IMT by the violence and localization of the disease. CRP was an important risk factor in acute ischemic stroke and there was a parallel positive relationship between an increase in IMT and CRP.

Key Words: Atherosclerosis; C-reactive protein; internal carotid artery; intima-media thickness.

Başvuru tarihi: 5.10.2008 **Kabul tarihi:** 6.11.2008

İletişim: Dr. Yeliz Şengül, Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Sıraselviler Cad., Beyoğlu, İstanbul.

Tel: +90 - 212 - 252 43 00 / **2211** **e-posta:** kokestr@gmail.com

Gelişmiş ülkelerde ölümlerin çoğunun aterosklerozla ilişkili hastalıklardan dolayı olması “ateroskleroz ve risk faktörleri” kavramını önemli hale getirmiştir. İnme dünyada üçüncü ölüm nedeni olup, özür lülük yapan hastalıklar arasında 1. sırada yer alır.^[1-4] Tüm inmelerin %75-80'i iskemik nedeni olup, iskemik inme oluşumunda ateroskleroz önemli bir yer tutar. Ateroskleroz çocuklukta başlayan, yavaş ilerleyen bir hastalıktır. Uzun yıllar sessiz kalabilen veya akut miyokard infarktüsü, iskemik inme gibi çeşitli komplikasyonlara yol açabilen aterosklerozda ilk rastlanan bulgu intimada yağlı çizgilenmelerdir. Aterosklerozun etyopatogenezine yönelik birçok hipotezin varlığı risk faktörleri konusunda yeni çalışmalara yol açmıştır. Mevcut ateroskleroz risk faktörleri arasında ileri yaş, erkek cinsiyeti, hipertansiyon, sigara ve alkol kullanımı, obezite, aile öyküsü ve diyabet yer almaktadır. Son yıllarda ateroskleroz oluşumu ve ilerlemesinde kronik düşük yoğunluklu enflamasyonun varlığı kabul edilmektedir.

Klasik akut faz reaktanı olan C-reaktif protein (CRP) enflamasyon ve doku hasarını gösteren çok duyarlı bir göstergedir. Yüksek CRP ile inmenin dahil olduğu vasküler olaylar arasında ilişki vardır. CRP'nin ateroskleroz oluşumu, ilerlemesi ve plak instabilizasyonunda rol oynadığı düşünülmektedir.^[1-6] CRP'nin hem akut miyokard infarktüsü (AMİ), hem de iskemik inmede prognostik önemi gösterilmiştir.^[7-11]

Bu çalışmada enflamasyon ve ateroskleroz arasındaki ilişkiyi göstermek amacıyla, serum CRP düzeyleri ve renkli Doppler ultrasonografi (USG) ile internal karotis arter intima mediasının kalınlığı (İMK) ölçülerek, CRP ve İMK arasındaki ilişki ve diğer etkenler araştırıldı.

HASTALAR VE YÖNTEM

Haziran 2006-Ocak 2007 tarihleri arasında Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniğinde akut iskemik inme tanısıyla izlenen 40 hasta (18 kadın, 22 erkek) ve yaş grubu uyumlu kontrol grubu bireyleri ([n=30], 16 kadın ve 14 erkek) incelendi.

Hastaların daha önce iskemik inme geçirmemiş olması, yatışları sırasında enfeksiyon semptomu

ve bulgularının olmaması, CRP yüksekliğine neden olabilecek sistemik hastalıklarının bulunmaması, özellikle sedimantasyon hızının normal olmasına dikkat edildi. Bu ölçütlere uygun olan iskemik inme tanılı hastaların detaylı öyküsü alındı, fizik ve nörolojik muayeneleri yapıldı. Rutin biyokimyasal ve hematolojik incelemeleri, sedimantasyon, CRP, EKG, akciğer grafisi, ekokardiyografi, kraniyal görüntüleme, karotis arter renkli Doppler USG incelemeleri değerlendirildi.

Kontrol grubu ise çalışma grubu ile benzer yaş grubundaki 30 sağlıklı bireyden oluşturuldu. Bu grupta da fizik ve nörolojik muayene, rutin biyokimyasal, hematolojik tetkikler, karotis arter renkli Doppler USG ve CRP incelemeleri yapıldı. Kontrol grubu için de benzer dışlama ölçütleri kullanıldı.

Hastaların ilk üç gün içinde kraniyal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) incelemesi yapıldı. Kraniyal MRG'de infarktın genişliği ve yerleşimi saptandı. İnfarkt genişliği 1,5 cm'den büyük olan hastalar büyük infarkt, 1,5 cm'den küçük olan hastalar ise küçük infarkt grubuna dahil edildi. İnfarkt alanı yerleşimi arter sulama alanları göz önüne alınarak, anterior serebral arter (ACA), posterior serebral arter (PCA) ve medial serebral arter (MCA) olarak sınıflandırıldı. TOAST sınıflamasına göre, etyolojik nedenler; aterotrombotik, kardiyembolik, laküner ve kriptojenik olarak belirlendi.^[12] Laküner infarkt sayısı yeterli olmadığı için çalışma dışı bırakıldı. Yaş grupları 65 yaş üzeri ve 65 yaş altı olarak iki gruba ayrıldı; 65 yaş üzeri grubu ileri yaş olarak kabul edildi. CRP düzeyleri ilk 24 saat içinde ölçüldü. CRP ölçümünde, 5 cc venöz kan kuru tüpe alındı. Space cihazında, “ACE tm Reagent for CRP” kiti kullanılarak serumda kantitatif CRP düzeyine bakıldı ve normal değer 0-5 mg/dl olarak kabul edildi. Karotis arter renkli Doppler USG incelemesi 7.5 MHz'lik prob kullanılarak yapıldı. İMK ölçümleri hasta yatar pozisyonda iken, prob boyun anterolateral bölgesine yerleştirilerek, damarın uzunlamasına kesitleri üzerinde İKA'nın 2 cm proksimalinden yapıldı. Gri skalada iki paralel ekojen çizgi arasının 1,2 mm'den fazla genişlemesi intimal kalınlaşma olarak değerlendirildi. Ayrıca karotis arterde plak oluşumu, stenoz ve oklüzyon incelendi.

Tablo I. Akut iskemik inme ve kontrol grubunda ortalama CRP ve İMK değerleri

	Kontrol (n=30) Ort±SS	Hasta (n=40) Ort±SS	t	p
İMK	0,93±0,13	1,41±0,42	-6,04	0,0001
CRP	3,73±0,54	7,95±3,81	-6,00	0,0001

BULGULAR

Akut iskemik inme grubunda ortalama CRP değeri 7,95±3,81, ortalama İMK değeri ise 1,41±0,42 idi. Kontrol grubunda ise ort CRP değeri 3,73±0,54, ort İMK değeri ise 0,93±0,13 idi. Akut iskemik inme grubu ve kontrol grubu karşılaştırıldığında CRP ve İMK değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar gözlemlendi. (p=0,0001) (Tablo I).

Kontrol ve iskemik inme grubunun yaş ortalamaları (p=0,591) ve cinsiyet dağılımları (p=0,89) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlenmedi (Tablo II).

Akut iskemik inme grubunda İMK >1,2 olanların CRP ortalaması, İMK <1,2 olanlardan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti (p=0,029). İMK ile CRP arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde bir ilişki gözlemlendi (r=0,574, p=0,0001) (Tablo III).

İMK >1,2 üzerinde olanların yaş ortalaması İMK <1,2 olanlardan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti (p=0,004). İMK ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde bir ilişki gözlemlendi (r=0,391, p=0,001) (Tablo IV).

Büyük ve küçük infarkt gruplarının yaş (p=0,479) ve İMK (p=0,327) ortalamaları arasında istatistiksel farklılık gözlemlenmedi. Büyük infarkt grubunun CRP ortalamaları küçük infarkt grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti (p=0,002) (Tablo V).

Tablo III. Akut iskemik inme grubunda İMK ve CRP arasındaki ilişki

	<1,2 İMK	>1,2 İMK	
<5 CRP	36 %81,8	5 %19,2	x ² =0,019 p=1
>5 CRP	8 %18,2	21 %80,8	
İMK			
CRP	r	0,574	
	p	0,0001	

Tablo IV. Akut iskemik inme grubunda İMK ve yaş ortalamalarının istatistiksel karşılaştırılması

	<1,2 (n=15) Ort.±SS	>1,2 (n=25) Ort.±SS	t	p
Yaş	54,8±9,2	64,32±9,55	-3,09	0,004
CRP	6,26±3,32	8,95±3,8	-2,34	0,029
İMK				
Yaş	r	0,391		
	p	0,0001		

Tablo V. Akut iskemik inme grubunda infarkt büyüklüğü, İMK ve CRP ortalamalarının istatistiksel karşılaştırılması

	Küçük İnfarkt (n=18) Ort.±SS	Büyük İnfarkt (n=2) Ort.±SS	MW	p
Yaş	59,33±9,04	61,91±11,48	172	0,479
İMK	1,34±0,37	1,46±0,45	162	0,327
CRP	5,66±2,03	9,81±3,93	82	0,002

MCA, ACA, PCA gruplarının yaş (p=0,988) ve İMK (p= 0,108) ortalamaları arasında istatistiksel farklılık gözlemlenmedi. MCA, ACA, PCA gruplarının CRP ortalamaları arasında istatistiksel farklılık gözlemlendi (p=0,008) (Tablo VI).

Tablo II. Akut iskemik inme ve kontrol grubunda yaş ortalaması ve cinsiyet dağılımı

		Kontrol	Hasta	t	p
Yaş		61,9±6,04	60,75±10,41	t=0,54	p=0,591
Cinsiyet	Erkek	16 (%53,3)	22 (%55)	x ² =0,019	p=0,89
	Kadın	14 (%46,7)	18 (%45)		

Tablo VI. İskemik inme grubunda infarkt yerleşimi ve ortalama yaş, CRP ve İMK değerlerinin istatistiksel olarak karşılaştırılması

	MCA (n=22) Ort.±SS	ACA (n=10) Ort.±SS	PCA (n=8) Ort.±SS	KW	p
Yaş	61,55±10,45	60,3±9,37	59,13±12,56	0,024	0,988
İMK	1,53±0,4	1,22±0,29	1,3±0,54	4,444	0,108
CRP	9,04±3,98	4,9±2,22	8,75±3,05	9,767	0,008

ACA grubunun CRP ortalamaları, MCA ve PCA gruplarından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü ($p=0,003$, $p=0,012$) (Tablo VII).

Kriptojenik, kardiyembolik, aterosklotik grupların yaş ($p=0,346$), İMK ($p=0,067$) ve CRP ($p=0,269$) ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı farklılık gözlenmedi (Tablo VIII). İMK >1,2 olan kişilerin iskemik inme geçirme olasılığı 2,82 kat fazla iken, bu oran CRP >5 olanlarda 0,36 bulundu. İMK (>1,2) iskemik inme hastalarını belirlemede CRP'ye göre daha duyarlı bulundu.

TARTIŞMA

İskemik inme oluşumunda ateroskleroz önemli bir yer tutmaktadır. Ateroskleroz damar intimasının bir patolojisi olmasına karşın, Weldenhang ve ark. Doppler USG ile intima kalınlığı ölçümünün histolojik ölçümlerle kıyaslandığında uyumsuz olduğunu bildirirken, Wang ve ark. Dopp-

ler USG ile intima ve media kalınlıklarının birlikte ölçülmesinin histolojik ölçümlerle uyumlu olduğunu bildirmişlerdir.^[1,2] Bu nedenle günlük kullanımda ve birçok çalışmada intima kalınlığı yerine İMK ölçümleri kullanılmaktadır.

Çalışmamızda da intima kalınlığı yerine intima media kalınlığı ölçümlerini kullandık ve akut iskemik inme geçiren hastalardaki İMK ile CRP değerleri arasındaki ilişkiyi araştırdık. Akut iskemik inme geçiren hastalarda ortalama İMK değerlerini $1,41±0,42$ olarak bulduk. İMK değerleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, iskemik inme geçiren hastaların İMK değerleri anlamlı olarak yüksekti ($p=0,0001$).

Karotisteki İMK artışı sadece bölgesel değişikliklerin değil, genel aterosklerotik değişikliklerin de önemli bir göstergesidir. Prospektif çalışmalarda yüksek İMK'nin koroner ve serebrovasküler komplikasyonlar için önemli bir belirleyici olduğu gösterilmiştir. CRP düzeyleri ne kadar yüksekse, İMK'da artışın da o kadar yüksek olabileceği ileri sürülmüştür. Fakat bu her çalışmada kanıtlanamamıştır.

Çalışmamızda İMK 1,2'nin üstünde olan hastalarda CRP düzeyi $8,95±3,81$ olarak bulundu. İMK ölçümü 1,2'nin altında olan hastalarda ise CRP düzeyi $6,26±3,32$ olarak saptandı. CRP yüksekliği

Tablo VII. İskemik inme grubunda infarkt yerleşimi ve CRP değerlerinin istatistiksel olarak karşılaştırılması

Dunns çoklu analizi	p
MCA / ACA	0,3
MCA / PCA	0,909
ACA / PCA	0,012

Tablo VIII. İskemik inme grubunda etyolojik nedenler yaş, İMK ve CRP ortalamalarının istatistiksel olarak karşılaştırılması

	Kriptojenik (n=12) Ort±SS	Kardiyembolik (n=12) Ort±SS	Aterosklotik (n=16) Ort±SS	KW	p
Yaş	57,17±10,79	60±9,68	64±10,28	2,12	0,346
İMK	1,25±0,4	1,29±0,39	1,6±0,39	5,39	0,067
CRP	6,39±2,74	8,07±3,98	9,02±4,17	2,63	0,269

ile İMK'daki artış arasında anlamlı bir ilişki saptandı ($p=0,029$).

Benbir ve ark. 104 akut iskemik inme hastada, Jie J. Cao ve ark. da 5417 hastada CRP yüksekliğinin iskemik inme için risk faktörlerinden biri olduğunu ve karotis arter İMK'nın anlamlı yüksek olduğu durumlarda CRP ile inme ilişkisinin İMK'nın düşük olduğu durumlara göre daha belirgin olduğunu göstermişlerdir.^[3,4] Winbeck ve ark.^[4] serum CRP konsantrasyonunun, nonaterosklerotik veya aterosklerotik arterlerde intimal hipertrofi ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. Rotterdam çalışmasında, 773 bireyde CRP yüksekliğinin ateroskleroz progresyonunu ön görmede önemli bir gösterge olduğu saptanmıştır.^[6] Yüksek düzeyde enflamatuvar markerlerin bulunmasının, özellikle genç yaşlarda erken ateroskleroz oluşumuna katkıda bulunabileceği belirtilmiştir. Folsam ve ark. ise, 875 erkek ve 948 kadının katıldığı çalışmada, CRP'nin ateroskleroz yaygınlığı ile güçlü ve bağımsız bir ilişki göstermediğini, CRP yüksekliğinin ateroskleroz derecesinden çok trombotik olaylar için güçlü bir belirteç olabileceğini belirtmişlerdir.^[7]

Çalışmamızda CRP düzeyi ve İMK arasında güçlü bir ilişki olduğu gösterildi. Yüksek CRP düzeylerine yüksek İMK eşlik ederken, düşük CRP düzeylerine daha düşük İMK'nın eşlik ettiği saptandı. Bu bulgularla aterosklerotik hastalık gelişiminde CRP yüksekliğinin, klinik olarak kullanılabilecek bir risk faktörü olduğunun kabul edilebileceği düşünüldü.

Yüksek CRP düzeyleri plak instabilitesinin ve aterosklerotik damar hastalığının ağırlığının bir göstergesi olabileceği gibi, plak instabilitesine direkt neden de olabilir. CRP'nin ateroskleroz patogenezinde direkt rol oynadığına dair kanıtlar da vardır. Cao ve ark.'nın^[3] çalışmasında, karotisteki plak boyutu ve instabilitesi CRP yüksekliği ile uyumlu bulunurken, çalışmamızda plak oluşumu olan hasta sayısı 21 olup, CRP yüksekliği ile plak oluşumu arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p=0,380$).

Çalışmamızda akut iskemik inme grubu TOAST sınıflandırılmasına göre iskemik inme alt gruplarına ayrıldı. Tromboembolik, kardiyembolik ve kriptonjenik gruplar arasında CRP ve İMK bakımından anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,269$ ve $p=0,067$).

Çeşitli çalışmalarda İMK ile yaş arasında bir ilişki olduğu belirtilirken, bunun aksini savunan çalışmalar da vardır. İMK kalınlığının 60 yaşından sonra hızlı bir artış gösterdiği öne sürülmektedir. Çalışmamızda İMK'nın yaş ile paralel olarak kalınlaşma gösterdiğini belirledik ($p=0,0001$). O'Leary, Rubens ve ark. yaptıkları iki ayrı çalışmada benzer sonuçlar elde etmişlerdir.^[8]

Çalışmamızda CRP ve İMK'daki artışlar ve cinsiyet arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmadı ($p=0,090$). Wang ve ark.,^[8] CRP ve karotis aterosklerozu arasındaki ilişkinin kadınlarda erkekler göre daha anlamlı olduğunu belirtmişlerdir. Bu farkın postmenopozal ve hormon tedavisi alan hastalarda da devam ettiğini, östrojen replasman tedavisinin postmenopozal kadınlarda CRP seviyesini artırabildiğini bildirmişlerdir. Yine Framingham çalışmasında, inme öyküsü bulunmayan 1462 kişi CRP düzeyleri saptandıktan sonra 14 yıl takip edilmiş ve inme riski CRP yüksekliği olan erkeklerde iki, kadınlarda üç kat fazla bulunmuştur.^[8] Blackburn ve ark.^[9] Framingham çalışmasının aksine CRP ve İMK arasında erkeklerde kadınlara göre daha anlamlı bir ilişki olduğunu ileri sürmüşlerdir. Çalışmamızda cinsiyetler arasında anlamlı fark saptanmadı.

Önceki çalışmalarda serebrovasküler atak (CVA) geçiren hastaların serum CRP düzeyine bakıldığında anlamlı artış saptanmıştı. Çalışmamızda da akut iskemik inme geçiren hastalarda, CRP düzeyinin anlamlı yüksek olduğu tespit edildi ($p=0,0001$). Dirnagl ve ark.^[10] CRP konsantrasyonunun iskemik inme patogenezinde rol oynayan enflamasyondan dolayı arttığını ifade etmişlerdir. Yüksek CRP düzeyinin koagülasyon sistemini tetiklediği görüşlerden biridir.

Çalışmamızda CRP konsantrasyonu ile infarkt volümü ilişkisine baktığımızda, CRP'nin büyük infarktta ($>1,5$ cm), küçük infarkt volümüne göre daha yüksek olduğunu saptadık ($p=0,002$). Beamer ve ark.'nın^[11] çalışmalarında, CRP ve fibrinojen düzeyleri ve infarkt volümleri karşılaştırılmış ve çalışmamızdakine paralel sonuçlar elde edilmiştir. CRP düzeyinin iskemik inme için önemli fakat spesifik olmayan bir risk faktörü olduğu, çok yüksek CRP düzeylerinin mortaliteyi 10 kat artırabileceği belirtilmektedir.

CRP'nin endotel üzerine enflamatuvar etkisinin olması, kronik enflamatuvar bir hastalık olan ateroskleroz gelişiminde önemli bir rol oynamasına neden olmaktadır. CRP aterosklerotik hastalık gelişimindeki risk faktörlerinden biri olarak düşünülebilir. Çalışmamızda yüksek İMK değerlerinin, yüksek CRP düzeylerine eşlik etmesi bu görüşü desteklemektedir. Yeni çalışmalarda antiagregan ve statinlerin CRP düzeyini düşürebileceği belirtilmektedir. Ayrıca, egzersiz ve kilo vermek de CRP'yi düşürebilmektedir. CRP düzeyinin düşürülmesinin ateroskleroz ve dolayısıyla inmeden korunmada önemi vurgulanmak istenmiştir.

KAYNAKLAR

1. Wendelhag I, Gustavsson T, Suurkula M, Berglund G, Wikstrand J. Ultrasound measurement of wall thickness in the carotid artery: fundamental principles and description of a computerized analysing system. *Clin Physiol* 1991;11(6):565-77.
2. Wong M, Edelstein J, Wollman J, Bond MG. Ultrasonic-pathological comparison of the human arterial wall. Verification of intima-media thickness. *Arterioscler Thromb* 1993;13(4):482-6.
3. Cao JJ, Thach C, Manolio TA, Psaty BM, Kuller LH, Chaves PH, et al. C-reactive protein, carotid intima-media thickness, and incidence of ischemic stroke in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *Circulation* 2003;108(2):166-70.
4. Winbeck K, Kukla C, Poppert H, Klingelhöfer J, Conrad B, Sander D. Elevated C-reactive protein is associated with an increased intima to media thickness of the common carotid artery. *Cerebrovasc Dis* 2002;13(1):57-63.
5. Van Der Meer IM, De Maat MP, Hak AE, Kiliaan AJ, Del Sol AI, Van Der Kuip DA, et al. C-reactive protein predicts progression of atherosclerosis measured at various sites in the arterial tree: the Rotterdam Study. *Stroke* 2002;33(12):2750-5.
6. Folsom AR, Pankow JS, Tracy RP, Arnett DK, Peacock JM, Hong Y, et al. Association of C-reactive protein with markers of prevalent atherosclerotic disease. *Am J Cardiol* 2001;88(2):112-7.
7. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1999;340(1):14-22.
8. Wang TJ, Nam BH, Wilson PW, Wolf PA, Levy D, Polak JF, et al. Association of C-reactive protein with carotid atherosclerosis in men and women: the Framingham Heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22(10):1662-7.
9. Blackburn R, Giral P, Bruckert E, André JM, Gombert S, Bernard M, et al. Elevated C-reactive protein constitutes an independent predictor of advanced carotid plaques in dyslipidemic subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21(12):1962-8.
10. Dirnagl U, Iadecola C, Moskowitz MA. Pathobiology of ischaemic stroke: an integrated view. *Trends Neurosci* 1999;22(9):391-7.
11. Beamer NB, Coull BM, Clark WM, Hazel JS, Silberger JR. Interleukin-6 and interleukin-1 receptor antagonist in acute stroke. *Ann Neurol* 1995;37(6):800-5.
12. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 1993;24(1):35-41.