

Akut İskemik İnme ile Akut Faz Reaktanları Arasındaki İlişki

The Relationship Between Acute Ischemic Stroke and Acute Phase Reactants

Mehmet Gül¹, Başar Cander¹, Sadık Girişgin¹, Serhat Tokgöz², Sedat Koçak¹, Metin Bircan³, Halil Kaya⁴

¹Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

²Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

³Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye

⁴Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye

Özet

Amaç: Enflamasyonun inme etyopatogenezindeki rolü son yıllarda yoğun olarak araştırılmaktadır. Bu klinik çalışmada akut faz reaktanlarının (AFR) Akut İskemik İnme (Aİİ) ile ilişkisi araştırıldı.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya Aİİ tanısı konulan 126 hasta ve herhangi bir yakınması olmayan 104 gönüllü sağlıklı birey kontrol grubu olarak dahil edildi. Aİİ tanısı konulan hasta ve kontrol grubundan alınan kanda beyaz küre (WBC), C-reaktif protein (CRP), fibrinojen, lipoprotein (a) (Lp a) ve kompleman fragmanları (C₃ ve C₄) düzeyleri araştırıldı.

Bulgular: Aİİ'li olgularda CRP, WBC ve fibrinojen değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel yönden anlamlı olarak yüksek bulundu (sırasıyla, p<0.001, p=0.001, p<0.001). Lp (a), C₃ ve C₄ açısından ise iki grup arasında bir fark bulunmadı (sırasıyla p=0.727, p=0.163, p=0.497).

Sonuç: Primer inme korumasında en önemli hedef, inmeye yol açan risk faktörlerinin belirlenmesi ve değiştirilmesidir.

(JAEM 2011; 10: 161-4)

Anahtar kelimeler: Akut iskemik inme, akut faz reaktanları

Alındığı Tarih: 04.04.2011

Kabul Tarihi: 11.05.2011

Abstract

Objective: The role played by inflammation in the etiopathogenesis of stroke has been intensively investigated in recent years. In this clinical study, the relationship between acute phase reactants (APR) and acute ischemic stroke (AIS) was investigated.

Material and Methods: 126 patients with AIS and 104 volunteer individuals as controls were included in the study. White blood count (WBC), C-reactive protein (CRP), fibrinogen, lipoprotein (a) (Lp a) and complementary fragments (C₃ and C₄) levels were investigated both in patients with AIS and the controls.

Results: In patients with AIS, WBC and fibrinogen values were significantly higher than the controls (p<0.001, p<0.001, p<0.001, respectively). There was no significant difference between Lp(a), C₃ and C₄ values in patients with AIS and controls (p=0.727, p=0.163, p=0.497, respectively).

Conclusion: The most important goal in the prevention of primary stroke is that the risk factors leading to stroke are defined and changed.

(JAEM 2011; 10: 161-4)

Key words: Acute ischemic stroke, acute phase reactants

Received: 04.04.2011

Accepted: 11.05.2011

Giriş

Beyin damar hastalıkları (BDH) dünyada sosyoekonomik önemi artan, kalp hastalıkları ve kanserden sonra ölüm sebebi olarak 3. sırada yer alan, yeti yitimine en sık sebep olan hastalıklardandır. İskemik inme literatürde BDH'nın %80-85'ini oluşturmaktadır (1). Türk Çok Merkezli Strok Çalışması'nda ülkemizdeki inmelerin %72'si iskemik inme, %28'i hemorajik inme tipinde bulunmuştur (2).

İskemik inme etyolojisi ve risk faktörleri ile ilgili çok yoğun çalışmalar yapılmaktadır. Özellikle ateroskleroz etyopatogenezinde rolü olduğu düşünülen infeksiyon ve inflamasyon ajanları bu çalışmaların odağını oluşturmaktadır (3).

Hipertansiyon (HT), hiperlipidemi, diyabet (DM) ve sigara inme için bilinen ana risk faktörleridir. CRP, fibrinojen, beyaz küre, komple-

man fragmanları, lipoprotein (a) ve AFR iskemik inme etyolojisinde araştırılmaktadır (4). Aterosklerotik zemindeki iskemik kalp hastalıkları da dahil birçok hastalık, hem akut hem de kronik inflamatuvar süreçte önemli rol oynar (3).

Kan damar hastalıkları ve enfeksiyonlar inme için risk faktörleri olup hızlanmış aterosklerozla ilişkilidir (5). Aterosklerotik plaklarda bilinmeyen nedenle oluşan endotel hasarını fibröz plak oluşturacak şekilde kas hücre proliferasyonu izler. Lümende plak içine kanama nedeniyle ilerleyici bir çıkıntı oluşur. Plak içi kanama sonucunda plak içinde kolesterol apsesi meydana gelir. Apse içinde nötrofil ve monositler vardır ve bunlar interlökin 1 ve tumor necrosis factor (TNF) gibi sitokinlerle aktive olur. Aktive lökositler mikrosirkülasyonda bozulmalara, iskemik penumbra alanının yanısıra nekrotik dokunun genişlemesine neden olabilir (4, 6). Bu sebeplerden dolayı ateroskleroz

inflamatuar bir hastalıktır ve lökosit seviyeleri iskemik kardiyak ve serebral hastalıkların gelecekteki riskleri ile birliktedir (7). AFR ise iskemik inmeyi de içeren çeşitli hastalıklarda akut ve kronik inflamatuar süreçlerde önemli rol oynamaktadır (3, 4).

Biz bu çalışmada iskemik inme etyopatogenezinde son dönemde iskemik inme ile ilgili çalışmaların odak noktası olan AFR'nin olası rolünü araştırdık.

Gereç ve Yöntem

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Kliniğinde öykü, ayrıntılı fizik ve nörolojik bakı, laboratuvar incelemeleri sonrası Ali tanı konulan 126 hasta (62 erkek, 64 kadın, ort. yaş: 67±14) ve herhangi bir yakınması ve hastalığı olmayan gönüllü 104 birey (69 erkek, 35 kadın, ort. yaş: 64±14) çalışmaya dahil edildi. Gönüllü bireyler toplumdan yaş ve cinsiyet yönünden çalışma grubuna benzer özellikler taşıyanlardan seçildi. Gönüllü bireylerden yazılı onam alındı. Son dönemlerde CRP düzeylerini etkileyecek enfeksiyon, renal-hepatik yetmezlik veya kanseri olan hastalar, cerrahi veya ağır travma geçirenler, beyin damar hastalığı geçirmiş olanlar, BBT ile laküner enfarkt ya da intraserebral hemoraji varlığı gösterilmiş olanlar, akut osteoartrit veya inflamatuar hastalığı bulunanlar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya alınan olgular iskemik inmenin risk faktörleri yönünden değerlendirildi. Bu risk faktörleri yaş, cinsiyet, hipertansiyon, diyabet, sigara içimi, genetik yatkınlık ve atriyal fibrilasyondur. DM anamnezleri olup, ilaç kullananlar ve açlık kan şekeri 120 mg/dl nin üstünde olan hastalar, öyküsünde HT belirenler ve/veya kan basınçları en az üç ölçümde 140/90 mmHg üstünde olan ve tansiyonu regüle olmayan hastalar, dislipidemi plazma total kolesterolü 200 mg/dl, HDL kolesterolü 35mg/dl altında olanlar, sigara içme (en az beş yıl, günde on tane ve üstünde içenler) ve elektrokardiyografide (EKG) AF'si olan vakalar kaydedildi. Hastaların elektrokardiyogramları ve akut dönem bilgisayarlı beyin tomografileri (BBT) kaydedildi.

Tablo 1. Hasta ve kontrol grubu inme risk faktörleri dağılımı

Risk Faktörleri	Hasta grubu (n=126)	Kontrol grubu (n=104)	p
HT	98	51	<0.001 ^a
DM	42	39	0.520
Sigara	34	25	0.611
Genetik	52	21	<0.001 ^b
AF	45	23	0.024
KAH	48	27	0.056

^{a,b}: Hasta grubunda kontrole göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur

Tablo 2. Hasta ve kontrol grubu akut faz reaktanı değerleri

Akut faz reaktanı	Hasta grubu (n=126) Ortanca /mm ³ (range)	Kontrol grubu (n=104) Ortanca /mm ³ (range)	p
WBC	9845.0 (28620)	8950.0 (17300)	0.001 ^a
Fibrinojen	270.5 (635)	226.0 (262)	<0.001 ^b
Lp (a)	24.0 (26)	23.0 (10)	0.727
C ₃	118.0 (976)	122.0 (64)	0.163
C ₄	26.0 (333)	26.0 (324)	0.497
CRP	12.7 (94)	7.0 (64)	<0.001 ^c

^{a,b,c}: Ali'li hasta grubunda kontrole göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur

Çalışma ve kontrol grubundan Ali sonrası ilk 24 saat içinde venöz kan örneği alınarak beyaz küre (WBC), C-reaktif protein (CRP), fibrinojen, Lp (a) ve kompleman fragmanları (C₃ ve C₄) düzeyleri, tam kan sayımı, PT-aPTT, rutin biyokimyasal testler ile, lipid paneli (total kolesterol, HDL, LDL, VLDL, trigliserit) parametreleri çalışıldı. Hastaların BBT'leri uzman bir radyolog tarafından yorumlandı.

CRP, fibrinojen, C₃ ve C₄ high-sensitivity, immunonephelometric, latex-enhanced assay (Dade Behring BN2) yöntemiyle ölçüldü. Lp (a) otoanalizörde spektrofotometrik yöntemle ölçüldü.

Ali'li olgular ve kontrol grubunun değerleri daha önceden hazırlanmış olan formlara kaydedildi. Bu formlardaki veriler bir PC bilgisayarın "Windows WP" altında çalışan "SPSS 10.0" programına girildi. İstatistiksel analizler bu program vasıtasıyla yapıldı. Hasta ve kontrol grubu arasındaki istatistiksel karşılaştırmalarda kategorik dağılımlı değişkenler için "Ki-kare" testi, sayısal değişkenler için "Mann-Whitney U" testi uygulandı. Ali ile ilişkili bağımsız etkenlerin analizinde ise "Lojistik Regresyon" testi uygulandı. P<0.05 anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmada Ali tanı konulan 126 hasta (62 erkek, 64 kadın) ve herhangi bir yakınması olmayan sağlıklı, gönüllü 104 bireyden oluşan kontrol grubunun (69 erkek, 35 kadın) yaş ortalamaları sırasıyla 67±14 ve 64±14 yıl idi.

Çalışmada inme ve kontrol grubu arasında cinsiyet, HT ve genetik yönden istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı (sırasıyla $\chi^2=6.827$, $p=0.009$; $\chi^2=20.626$, $p<0.001$; $\chi^2=11.683$, $p<0.001$). Buna karşılık yaş, diyabet, sigara, AF, koroner arter hastalığı (KAH) arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı (sırasıyla $z=-1.608$, $p=0.108$; $\chi^2=0.434$, $p=0.510$; $\chi^2=0.259$, $p=0.611$; $\chi^2=5.060$, $p=0.240$; $\chi^2=3.810$, $p=0.056$). Hasta ve kontrol grubu arasındaki inme risk faktörlerinin dağılımı Tablo 1'de gösterilmiştir.

Çalışmada hasta ile kontrol grubu arasında WBC, fibrinojen, CRP arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı (sırasıyla $z=-3.405$, $p=0.01$; $z=-4.862$, $p<0.001$; $z=-4.350$, $p<0.001$). Buna karşılık Lp (a), C₃ ve C₄ arasında ilişki bulunamadı (sırasıyla $z=-0.348$, $p=0.727$; $z=-1.394$, $p=0.163$; $z=-6.790$, $p=0.497$). Hasta ve kontrol grubu arasındaki AFR'lerin dağılımı Tablo 2'de gösterilmiştir.

Ali ile ilişkili bağımsız etkenlerin analizinde lojistik regresyon testi uygulandı. Gruplar arasında ki karşılaştırmalarda anlamlı çıkan CRP, fibrinojen, WBC, hipertansiyon, genetik değişkenleri lojistik regresyon analizi ile görüldü. Bu analiz sonucunda WBC dışındaki değişkenlerin iskemik inmeyi belirleyen bağımsız etken olduğu bulundu ($p=0.094$) (Tablo 3).

Tablo 3. İskemik inme ile ilişkili değişkenlerin Lojistik Regresyon analizi

Değişkenler	B	Wald	Df	p
CRP	0.058	15.239	1	0.000 ^a
Fibrinojen	0.006	8.627	1	0.003 ^b
WBC	0.000	2.803	1	0.094
Genetik	0.899	6.035	1	0.014 ^c
Hipertansiyon	1.498	18.650	1	0.000 ^d

^{a, b, c, d}: iskemik inmeyi belirleyen bağımsız etkenler

Tartışma

Yayınlarda iskemik inmenin AFR ile ilişkisi belirtilmesine rağmen, AFR'nin inmeli hastalarda normal bulunabileceğini ve prognoz hakkında belirleyici olmadığını öne süren çalışmalar da vardır (8, 9). Bazı hastalarda (%25) inme sonrası inflamasyon belirteçleri normal bulunmaktadır (10, 11). Aİİ'de inflamatuvar cevabı artırıcı özel uyarımlar henüz tam olarak açıklanamamıştır (12).

CRP bir AFR olarak iskemik inmenin etyopatogenezi ile ilişkili inflamasyonu yansıtabilir ve aterotrombotik hastalıklar için plazma belirteçidir. CRP büyük olasılıkla hasarlanmış hücrelerin fosfolipid bileşenleri ve yabancı patojenleri tanımakta ve fosfokoline bağlanarak inflamatuvar sürecin patofizyolojik sürecine etki etmektedir (13). CRP aterosklerotik plaklarda bulunabilir ve aterogenez ve prokoagülan duruma katkıda bulunabilir (14). Chang ve ark. (15) CRP sayısını iskemik inmeli hastalarda kontrole göre anlamlı bir şekilde yüksek bulmuşlardır. Palasik ve ark. (4) Aİİ'de ilk günden itibaren CRP düzeyinin anlamlı bir şekilde yüksek bulmuştur. Natalia ve ark. (16) Aİİ veya geçici iskemik atakta anlamlı bir şekilde her iki cinsten de CRP plazma konsantrasyonlarında artış tespit etmişlerdir. Yüksek CRP düzeyleri erkeklerde Aİİ'de iki kat artış, kadınlarda herhangi bir vasküler olayda 5 kat artış ve MI veya inmede 7 kat artışa neden olur (17, 18). Natalia ve ark. (16) çalışmalarında ise CRP ile her iki cins arasında fark gözlenmemiştir. Bizim çalışmamızda Aİİ'li hastalarda CRP düzeylerinde kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı bir yükseklik tespit edildi ve her iki cins arasında fark gözlenmedi ($p=0.001$).

Fibrinojen inflamasyon ve koagülasyon aşamalarında etkili olan bir AFR'dir (19). Rekürren vasküler olayların artmış riski ile birlikte olan fibrinojen iskemik inme sonrası ısrarlı bir şekilde yüksek kalır (20). Tamam ve ark. (3) Aİİ'de fibrinojen düzeyinde artış bulamadı. Chang ve ark. (15) Aİİ'li hastalarda fibrinojen düzeylerini kontrole göre yüksek buldu. Palasik ve ark. akut inmenin ilk gününde fibrinojen düzeyini anlamlı bir şekilde yüksek bulmuştur (4). Bizim çalışmamızda fibrinojen düzeyleri inmeli hastalarda kontrol grubuna oranla istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($p<0.001$).

Son yapılan metaanalizler lökosit sayısının ilk kez miyokard infarktüsü ve iskemik inme riskini azaltmada sigara ve diğer vasküler faktörlerden bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermektedir (21, 22). Proinflamatuvar sitokinlerin adhezyon moleküllerinin upregülasyonuna katılması, lökosit aktivasyonuna lökositin endotelle etkileşerek endotelde lokal protrombotik alan meydana getirmesine katkıda bulunduğu bilinmektedir (4). Elkind ve ark.'nın (7) çalışmasında tekrarlayan iskemik inmelerde nötrofil sayısının daha üstün olduğu gösterilmiştir. Trombo-embolik inmeden birkaç saat sonra nötrofil aktivasyonunun olduğu görülür (23). Artmış lökosit sayısı serebrovasküler riske katkıda bulunabilen kronik enfeksiyöz hastalıkların rolünü yansıtabilir (7). Chang ve ark. (15) akut inmeli

hastalarında kontrole göre WBC düzeylerini yüksek buldu. Palasik ve ark inme öncesi enfeksiyonlu hastalarda WBC sayısında artış gözlemlemiş ve bunun nörolojik sonucu kötüleştirilebileceğini öne sürmüştür (4). Benzer sonuçları Audebert ve ark.da (24) belirtmiştir. Bizim çalışmamızda beyaz küre sayısı hasta grubunda kontrole göre istatistiksel açıdan anlamlı bir şekilde yüksek bulunmuştur ($p=0.001$). Ancak bağımsız değişken olarak belirten bazı yayınların aksine yapılan lojistik regresyon analizinde WBC'nin diğer parametrelere etkilenen bağımlı bir parametre olduğu saptanmıştır (7, 22).

Lp (a), muhtemel biyolojik bir marker ve bağımsız BDH ipucudur (25). Lp (a) ile Aİİ arasında ilişki için daha az bilgi bulunmaktadır ve sonuçlar tutarlı değildir (26, 27). Kagman ve ark. (28) yaptıkları çalışmada ilk 24 saat ve 4 haftalık çalışmaları Lp (a) düzeylerinde anlamlı bir değişiklik tespit edememişlerdir. Bizim çalışmamızda da hasta ve kontrol grubu arasında Lp (a) seviyeleri arasında anlamlı bir değişiklik bulunmadı ($p=0.727$).

Bazı çalışmalar komplemanların Aİİ'de inflamatuvar immün cevabın gelişmesine katkıda bulunabileceğini ve başlangıç apoptozis ve nekroz tarafından doku hasarı ile sonuçlanabileceğini belirtmişlerdir (29). Aivazian VA Aİİ'li hastalarda C₃ seviyesinde artış belirtmişlerdir (29). Tamam ve ark. (3) inme sonrası CRP, C₃ ve fibrinojenin 3. günde, C₄'ün ise 5. günde en yüksek seviyesine ulaştığını belirtmişlerdir. Yılmaz ve ark. (30) yaptıkları çalışmada 83 erişkin iskemik inme hastası ile 41 kişilik gönüllü kontrol grubu Homosistein seviyeleri yönünden karşılaştırdı. Hasta ve kontrol grubunda karşılaştırıldığında homosisteinin hasta grubunda ileri derecede yüksek olduğu bulundu. Bizim çalışmamızda hasta ile kontrol grubu arasında C₃ ve C₄ seviyeleri açısından anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (sırasıyla $p=0.163$, $p=0.497$). İlk 1 gün içinde serum örneği alındığı için belki de C₃ ve C₄ seviyelerinde fark bulunamamış olabilir.

Sonuç

Son çalışmalar inmede inflamasyonun önemini desteklemektedir. Çalışmamızda akut faz reaktanlarından özellikle CRP ve fibrinojen Aİİ'de bağımsız bir prediktör faktör olarak tespit edilmiştir. WBC'nin de Aİİ'de prediktör bir faktör olarak saptanmış olmasına rağmen, biz bazı çalışmaların (7, 22) aksine bağımsız değil, diğer faktörlerden etkilenen bağımlı bir prediktör faktör olduğunu düşünmekteyiz. Geniş toplum temelli kohort çalışmaları ile inmede değiştirilebilir risk ve belirleyici etkenlerin tanımlanmasının, birincil iskemik inmenin önlenmesinde yeni tedavi seçeneklerinin gelişmesine yardımcı olabileceği görüşündeyiz.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Kaynaklar

1. Arboix A, Massons J, García-Eroles L, Oliveres M, Targa C. Diabetes is an independent risk factor for in hospital mortality from acute spontaneous intracerebral hemorrhage. *Diabetes Care* 2000; 23: 1527-32. [\[CrossRef\]](#)
2. Özdemir G, Özkan S, Uzuner N, ve ark. Türkiye'de beyin damar hastalıkları için major risk faktörleri. *Türk Çok Merkezli Strok Çalışması. Türk Beyin Damar Hastalıkları Dergisi* 2000; 2: 31-5.
3. Tamam Y, İltumur K, Apak I. Assessment of acute phase proteins in acute ischemic stroke. *Tohoku J Exp Med* 2005; 206: 91-8. [\[CrossRef\]](#)
4. Palasik W, Fiszer U, Lechowicz W, Czartoryska B, Krzesiewicz M, Lugowska A. Assessment of relations between clinical outcome of ischemic stroke and activity of inflammatory processes in the acute phase based on examination of selected parameters. *Eur Neurol* 2005; 53: 188-93. [\[CrossRef\]](#)
5. Rana Karabudak. *Temel Nöroloji*. McGraw-Hill. Ed John Gilroy. Güneş basımevi 1. baskı 2002: Bölüm 8 sayfa 231.
6. De Graba TJ. Expression of inflammatory mediators and adhesion molecules in human atherosclerotic plaque. *Neurology* 1997; 49: 15-9.
7. Elkind MS, Sciacca RR, Boden-Albala B, Rundek T, Paik MC, Sacco RL. Relative elevation in baseline leukocyte count predicts first cerebral infarction. *Neurology*. 2005; 64: 2121-5. [\[CrossRef\]](#)
8. McCarron RM, Wang L, Sirén AL, Spatz M, Hallenbeck JM. Monocyte adhesion to cerebrovascular endothelial cells derived from hypertensive and normotensive rats. *Am J Physiol* 1994; 267: 2491-7.
9. Ridker PM, Hennekens CH, Buring 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: 836-43. [\[CrossRef\]](#)
10. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, Grillo RL, Rebuffi AG, Pepys MB. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. *N Engl J Med* 1994; 331: 417-24. [\[CrossRef\]](#)
11. Di Napoli M, Papa F; Villa Pini Stroke Data Bank Investigators. 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: 1763-71. [\[CrossRef\]](#)
12. Di Napoli M, Papa F. Association between blood pressure and C-reactive protein levels in acute ischemic stroke. *Hypertension* 2003; 42: 1117-23. [\[CrossRef\]](#)
13. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999; 340: 448-54. [\[CrossRef\]](#)
14. 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: 513-20.
15. Chang CY, Chen JY, Ke D, Hu ML. Plasma levels of lipophilic antioxidant vitamins in acute ischemic stroke patients: correlation to inflammation markers and neurological deficits. *Nutrition* 2005; 21: 987-93. [\[CrossRef\]](#)
16. Rost NS, Wolf PA, Kase CS, Kelly-Hayes M, Silbershatz H, Massaro JM, et al. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of ischemic stroke and transient ischemic attack: the Framingham study. *Stroke*. 2001; 32: 2575-9. [\[CrossRef\]](#)
17. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med*. 1997; 336: 973-9. [\[CrossRef\]](#)
18. Ridker PM, Buring JE, Shih J, Matias M, Hennekens CH. Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. *Circulation* 1998; 98: 731-3.
19. Wilhelmsen L, Svärdsudd 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: 501-5. [\[CrossRef\]](#)
20. Beamer NB, Coull BM, Clark WM, Briley DP, Wynn M, Sexton G. Persistent inflammatory response in stroke survivors. *Neurology* 1998; 50: 1722-8.
21. Danesh J, Collins R, Appleby P, Peto R. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease: meta-analyses of prospective studies. *JAMA* 1998; 279: 1477-82. [\[CrossRef\]](#)
22. Grau AJ, Boddy AW, Dukovic DA, Buggle F, Lichy C, Brandt T. CAPRIE Investigators. Leukocyte count as an independent predictor of recurrent ischemic events. *Stroke* 2004; 35: 1147-52. [\[CrossRef\]](#)
23. Bednar MM, Gross CE, Balazy M, Falck JR. Anti-neutrophil strategies. *Neurology* 1997; 49: 20-2.
24. Audebert HJ, Pellkofer TS, Wimmer ML, Haberl RL. Progression in lacunar stroke is related to elevated acute phase parameters. *Eur Neurol* 2004; 51: 125-31. [\[CrossRef\]](#)
25. Zhuang YY, Wang JJ, Xu P. Increased lipoprotein (a) as an independent risk factor for cardiovascular and cerebrovascular diseases. *Chin Med J (Engl)* 1993; 106: 597-600.
26. Mendez I, Hachinski V, Wolfe B. Serum lipids after stroke. *Neurology* 1987; 37: 507-11.
27. Aull S, Lalouschek W, Schnider P, Sinzinger H, Uhl F, Zeiler K. Dynamic changes of plasma lipids and lipoproteins in patients after transient ischemic attack or minor stroke. *Am J Med* 1996; 101: 291-8. [\[CrossRef\]](#)
28. Kargman DE, Tuck C, Berglund L, Lin IF, Mukherjee RS, Thompson EV, et al. Lipid and lipoprotein levels remain stable in acute ischemic stroke: the Northern Manhattan Stroke Study. *Atherosclerosis* 1998; 139: 391-9. [\[CrossRef\]](#)
29. Aivazian VA, Boiadzhian AS, Manukian LA, Avetisian GV, Grigorian GS. Complement components, C3 and factors B, in the blood of patients with acute ischemic stroke. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova* 2005; 15: 57-60.
30. Yılmaz F, Demircan A, Bildik F. İskemik serebrovasküler hastalıkta Homosistein'in rolü. *JAEM* 2010: 134-42.