ORIGINAL ARTICLE

Relationship between C-Reactive Protein as a Prognostic Factor and Recurrent Ischemic and Hemorrhagic Strokes

Hamid Zamani Moghaddam[1],
Masomeh Alami[2],
Morteza Saeidi[3],
Farnaz Zahedi Avval[4],
Monavvar Afzal Aghaee[5],
Mahdi Foroughian[6],
Navid Kalani[7]

[1] Associate Professor, Department of Emergency Medicine, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran
[2] Resident in Emergency Medicine, Student Research Committee, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran
[3] Associate Professor, Department of Neurology, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran
[4] Associate Professor, Department of Biochemistry, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran
[5] Associate Professor, Department of Epidemiology and Biostatistics, Faculty of Health, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran
[6] Asistant Professor, Department of Emergency Medicine, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran
[7] MSc in Health Services Management, Research Center for Social Determinants of Health, Jahrom University of Medical Sciences, Jahrom, Iran

(Received October 24, 2020 ; Accepted March 19, 2021)

Abstract

Background and purpose: Stroke is the most common neurological disease. This study aimed to investigate the relationship between serum C-reactive protein (CRP) as a prognostic factor and ischemic and hemorrhagic cerebrovascular accident (CVA).

Materials and methods: This cohort study was performed in patients over 18 years of age with symptoms of ischemic and hemorrhagic CVA attending the emergency department in Mashhad Ghaem Hospital during the first 6 hours of the onset of symptoms. CRP levels and prognosis of serum CRP levels were determined in diagnosing the severity of ischemic and hemorrhagic lesions in CVA patients. The severity of CVA was determined based on MRS and NIHSS scales. Patients' follow-up was considered 6 months later.

Results: There were no significant differences between gender and age in study groups ($P > 0.05$). The median scores for MRS and NIHSS were significantly higher in hemorrhagic patients than ischemic patients. Analysis of CRP level in univariate regression model showed that CRP level is a bad prognosis for stroke ($\beta = 0.149$, $P = 0.027$). Mean age, gender distribution, type of stroke, symptoms, and underlying diseases were not significantly different between the group with and without stroke ($P > 0.05$). There were significant differences in CRP level and recurrence of stroke after 6 months between the groups studied ($P = 0.009$).

Conclusion: Monitoring of CRP levels can be effective in early diagnosis and control of recurrent stroke.

Keywords: ischemic stroke, hemorrhagic stroke, C-reactive protein

J Mazandaran Univ Med Sci 2021; 31(198): 133-143 (Persian).

* **Corresponding Author: Mahdi Foroughian -** Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran (E-mail: foroughianmh@mums.ac.ir)

پژوهشی

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره سی و یکم شماره ۱۹۸ تیر سال ۱۴۰۰ (۱۴۳-۱۳۳)

بررسی قدرت پیش گویی CRP برای بروز CVA ایسکمیک و هموراژیک مجدد

حمید زمانی مقدم[۱]
معصومه اعلمی[۲]
مرتضی سعیدی[۳]
فرناز زاهدی اول[۴]
منور افضل آقایی[۵]
مهدی فروغیان[۶]
نوید کلانی[۷]

چکیده

سابقه و هدف: سکته مغزی مهم‌ترین و شایع‌ترین بیماری نورولوژیک است. این مطالعه با هدف بررسی ارتباط CRP به عنوان عامل پروگنوستیک با CVA (cerebrovascular accident) ایسکمیک و هموراژیک، انجام پذیرفت.

مواد و روش‌ها: این مطالعه از نوع کوهورت بوده و بیماران با سن بیشتر از ۱۸ سال که با علائم CVA ایسکمیک و هموراژیک که طی ۶ ساعت اول شروع علائم به اورژانس بیمارستان قائم (عج) شهر مشهد مراجعه کرده بودند، مورد بررسی قرار گرفتند. سطح CRP و همچنین تعیین پیش‌آگهی سطح سرمی CRP در تشخیص شدت آسیب‌های ایسکمیک و هموراژیک در بیماران CVA انجام شد. شدت بیماری CVA براساس مقیاس‌های MRS و NIHSS تعیین گردید. فالوآپ بیماران، ۶ ماه بعد در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: جنسیت و سن در گروه‌های مطالعه تفاوتی نداشت (P>۰/۰۵). میانه نمره MRS و NIHSS بیماران هموراژیک به شکل معنی‌داری از بیماران ایسکمیک بیش‌تر بود. آنالیز سطح CRP در مدل رگرسیون تک متغیره نشان داد سطح CRP یک پیش‌آگهی بد در زمینه بروز سکته مغزی می‌باشد (Beta= ۰/۱۴۹، P= ۰/۰۲۷). میانگین سنی، توزیع جنسیتی، نوع سکته، علائم و بیماری‌های زمینه‌ای در بین گروه مبتلا به سکته مجدد و بدون سکته مجدد تفاوت معنی‌داری نداشت (P> ۰/۰۵). از نظر آماری، اختلاف آماری از نظر بروز مجدد سکته مغزی بعد از ۶ ماه و وضعیت CRP وجود داشت (P= ۰/۰۰۹).

استنتاج: پایش سطح CRP می‌تواند در تشخیص به موقع و کنترل سکته مغزی مجدد موثر باشد.

واژه های کلیدی: سکته ایسکمیک، سکته هموراژیک، CRP

مقدمه

براساس سازمان بهداشت جهانی سکته مغزی، بروز سریع نشانه‌های بالینی اختلال کانونی در عملکرد مغز که بیش از ۲۴ ساعت طول کشیده یا منجر به مرگ شود، بدون آن که علت واضح دیگری به جز منشا عروقی

مولف مسئول: مهدی فروغیان– مشهد: دانشگاه علوم پزشکی مشهد، دانشکده پزشکی E-mail:foroughianmh@mums.ac.ir
۱. دانشیار، گروه طب اورژانس، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
۲. رزیدنت طب اورژانس، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
۳. دانشیار، گروه بیماری های مغز و اعصاب، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
۴. دانشیار، گروه بیوشیمی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
۵. دانشیار، گروه اپیدمیولوژی و آمار زیستی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
۶. استادیار، گروه طب اورژانس، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
۷. کارشناسی ارشد مدیریت خدمات بهداشتی درمانی، مرکز تحقیقات مولفه های اجتماعی نظام سلامت، دانشگاه علوم پزشکی جهرم، جهرم، ایران
تاریخ دریافت : ۱۳۹۹/۸/۳ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : ۱۳۹۹/۸/۱۰ تاریخ تصویب : ۱۳۹۹/۱۲/۱۹

داشته باشد، تعریف می‌گردد. در تمامی موارد سکته‌مغزی این نقص در عرض ثانیه‌ها، دقایق، ساعت‌ها یا حداکثر چند روز ایجاد می‌گردد. این بیماری براساس ماهیت پاتولوژیک به دو دسته عمده ایسکمیک و هموراژیک تقسیم می‌شود که نوع ایسکمیک خود به دو دسته ترومبوتیک و امبولیک تقسیم می‌شود که براساس منطقه درگیری علائم متفاوتی ایجاد می‌کند و تشخیص براساس شرح حال و معاینه بالینی و سی‌تی‌اسکن مغزی می‌باشد(۱). امروزه پژوهشگران عوامل خطر گوناگونی را برای سکته مغزی شناسایی نموده‌اند که در تعیین احتمال بستری در بخش مراقبت‌های ویژه و مرگ و میر نقش دارند(۲). این عوامل شامل هیپرتانسیون، فیبریلاسیون دهلیزی، دیابت شیرین، سیگار کشیدن، هیپرلیپیدمی، تنگی کاروتید، سن بالاتر، درمان‌های ضد انعقاد خوراکی و سابقه سکته ترومبوتیک می‌باشند(۳). CRP یک پروتئین واکنشی سرم می‌باشد که توسط واکنش دادن سرم بیماران بهبود یافته از عفونت‌های پنوموککی با C پلی ساکارید همین باکتری کشف شد. این پروتئین در زمان التهاب حاد، عفونت‌ها و آسیب‌های بافتی توسط کبد تولید و در پلاسمای خون ظاهر می‌شود. غلظت سرمی طبیعی آن حدود ۱۰۰ ngr/ml در زمان تولد تا ۱۳۴۰ ngr/ml در بزرگسالان می‌باشد(۴). وجود التهاب حاد به همراه تخریب بافتی در داخل بدن محرک تولید این گلیکوپروتئین می‌باشد. سطح خونی پروتئین واکنشی C به‌طور طبیعی طی ۶ ساعت از شروع التهاب بالا می‌رود که وجود التهاب را اثبات می‌کند(۵). یافته‌های مطالعات اخیر نشان می‌دهد که سطح پروتئین واکنشی C، شاخص التهابی برای بیماری شریان کرونر و نیز یک پیش‌بینی‌گر قوی و توانمند برای بیماری عروقی قلب در زنان و مردان است(۴). افزایش سطح پروتئین واکنشی C همچنین بیانگر میزان مورتالیتی در بیماران دچار سکته قلبی است. بسیاری از بیماران با سطوح افزایش یافته پروتئین واکنشی C درمدت ۷۲ ساعت ازشروع سکته مغزی حاد با افزایش خطر مرگ و میر قلبی عروقی روبرو هستند(۶). رودباری و همکاران (۲۰۱۱) در مطالعه‌ای دریافتند، hs CRP یک نشانگر پیشگویی‌کننده جهت CVA می‌باشد. در این مطالعه بین نوع سکته مغزی (ایسکمی- هموراژی) و افزایش CRP ارتباط معنی‌داری وجود داشت و در ضایعات ایسکمی ۱۱/۲۸ ± ۱۸/۹۲ و در ضایعات هموراژیک ۱/۷۰ ± ۲/۶۵ بود که این‌گونه نتیجه‌گیری شد که می‌توان از آن به عنوان مارکری جهت تعیین نوع CVA استفاده نمود(۷). Elhechmi و همکاران (۲۰۱۶) در مطالعه‌ای ۹۱ بیمار را مورد بررسی قرار دادند. CRP و حجم هماتوم و منشا اینفراتنتوریال به‌طور مستقل با مرگ و میر ۳۰ روزه ارتباط داشت. همچنین در همسان‌سازی با ICH score، ۳۰ <CRP به‌طور مستقل با مورتالیتی ۳۰ روزه ارتباط داشت(۸).

Shoaeba و همکاران (۲۰۱۴) در مطالعه خود CRP بیماران را در بدو ورود اندازه‌گیری نمودند و به این نتیجه رسیدند که افزایش CRP با شدت CVA (NIHSS score یا همان مقیاس ملی سکته مغزی موسسات درمانی آمریکا) و MRS[1] یا امتیازدهی تغییر یافته حوادث عروق مغزی همبستگی مثبت داشته است. همچنین دریافتند که ۱۰/۲۵<CRP پیشگویی‌کننده شدت سکته ایسکمیک با حساسیت ۸۰ درصد و اختصاصیت ۷۵ درصد بود (MRS دارای حساسیت ۷۵ درصد و اختصاصیت ۸۲ درصد)، اما در CVA هموراژیک سطح CRP با شدت و نتایج بیماری ارتباط نداشت(۹).

Idicula و همکاران (۲۰۰۹) در مطالعه ای که بر روی ۴۹۸ نفر (افرادی که علائمشان در ۲۴ ساعت اخیر شروع شده بود) انجام دادند، CRP و NIHSS در بدو ورود اندازه‌گیری شد. نتایج کوتاه مدت عملکردی نیز با BI و MRS، ۷ روز بعد اندازه‌گیری شد و بیماران ۲/۵ سال پیگیری شدند (جهت بررسی حوادث عروقی و مرگ و میر). طبق نتایج این مطالعه CRP بالا با NIHSS بالا و مورتالیتی بلندمدت بیش‌تری همراه بود. پس از تعدیل عوامل مخدوش‌کننده ارتباطات بالا همچنان

1 Modified Rankin *Scale*

برقرار بود اما CRP بالا که با نتایج عملکردی کوتاه مدت (وضعیت حرکتی و کارایی فرد در زندگی روزمره) ضعیفی همراه بود و پس از تعدیل عوامل مخدوش کننده، دیگر رابطه‌ای با شدت سکته مغزی نداشت. بنابراین CRP بالا با شدت و مورتالیته بلندمدت ارتباط دارد اما با نتایج عملکرد کوتاه مدت رابطه مستقیم دارد، که احتمالا این ارتباطات وابسته به شدت سکته تغییر می‌کنند(۱۰). با توجه به این که اکثر مطالعات در این زمینه به بررسی سطح CRP در افراد مبتلا به سکته‌مغزی ایسکمیک می‌پردازند، اما تاکنون مطالعات انگشت شماری به بررسی استفاده از این آزمایش بیوشیمیایی جهت تعیین امکان وقوع سکته مجدد بیمار پرداخته‌اند. همچنین به‌دلیل عدم وجود مطالعه‌ای در کشور که سطح CRP را در موارد سکته مغزی ایسکمیک و هموراژیک بررسی نماید و به مقایسه آن بپردازد، در مطالعه حاضر به بررسی ارتباط سطح سرمی CRP در CVA ایسکمیک و هموراژیک پرداخته شد. همچنین نقش پیش‌بینی‌کننده وضعیت CRP، در بروز سکته مجدد در آینده به صورت کوهورت مورد مطالعه قرار گرفت.

مواد و روش ها

مطالعه حاضر، از نوع توصیفی- کوهورت می‌باشد که طی یک دوره یک ساله از پاییز ۱۳۹۷ تا پاییز ۱۳۹۸ بر روی بیماران مراجعه کننده به اورژانس بیمارستان قائم مشهد انجام گرفت. در تمام مراحل مطالعه، محققان به اصول اعلامیه هلسینکی و محرمانه بودن اطلاعات بیمار پایبند بودند. تمامی هزینه‌های این مطالعه توسط محققان تحت پوشش قرار گرفت و هیچ هزینه اضافی برای بیماران ایجاد نشد. همچنین تمام اطلاعات شخصی بیماران محرمانه باقی ماند. این مطالعه توسط کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی مشهد با کد اخلاق IR.MUMS.MEDICAL.REC.1398.055، تایید شد. روش نمونه‌گیری از نوع در دسترس بود و بیماران واجد شرایط تا تکمیل شدن تعداد نمونه مورد نیاز وارد مطالعه شدند. جامعه مطالعه حاضر بیماران مراجعه‌کننده به اورژانس بیمارستان قائم مشهد که برای اولین بار دچار سکته مغزی شده و در ۶ ساعت اول شروع بیماری بستری شده بودند، بوده است(۱۱). حجم نمونه با توان ۸۰ درصد و ضریب اطمینان ۹۵ درصد و نسبت شانس ۲ و ۳ و نسبت ۰/۳، با استفاده از نرم‌افزار Pass 11، ۲۰۰ نفر محاسبه گردید. معیارهای ورود شامل بیماران مبتلا به سکته مغزی طبق تعریف سازمان جهانی بهداشت، بیمارانی که برای اولین بار دچار سکته مغزی شده و در ۶ ساعت اول شروع بیماری بستری می شوند، بوده است(۱۲).

معیارهای خروج از مطالعه شامل بیماران دارای شرح حال جراحی، تروما در سه ماه اخیر، سابقه سایر بیماری‌ها (مثل نارسایی کلیوی، کبدی، قلبی، بدخیمی، واسکولیت و عفونت)، تب در بدو پذیرش و یا مصرف آنتی‌بیوتیک در یک ماه اخیر بود. کلیه بیماران دارای معیار های ورود در زمان مطالعه، وارد مطالعه شدند.

از بیماران در ۶ ساعت اول شروع علائم بالینی، نمونه خون جهت اندازه‌گیری CRP گرفته شد. سطح سرمی CRP با روش ELISA اندازه‌گیری شد. این روش، یک آزمایش الایزا ۴/۵ ساعته با فاز جامد است که برای اندازه‌گیری CRP انسان طراحی شده است (دستگاه Nano Checker 710 تولید کمپانی Nanoditech آمریکا). طبق اطلاعات کیت استفاده شده، مقادیر بالای ۳ میکروگرم در میلی‌لیتر، غیرطبیعی در نظر گرفته شد. جهت بررسی ارتباط با شدت بیماری در دو دسته بیماران ایسکمیک و هموراژیک، نتایج به‌دست آمده و امتیازات معیارهای NIHSS، MRS مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. جهت برآورد و شدت بیماری در بیماران از معیار NIHSS استفاده شد. روایی این ابزار با ضریب همبستگی inter-class برابر ۰/۹۵ و پایایی آن برای پیشبینی وقوع سکته مغزی در مطالعات پیشین تایید شد. این معیار دارای ۱۱ آیتم در مورد توانایی فرد در انجام امور مختلف است. امتیاز هر توانایی عددی بین ۰ تا ۴ است، ۰ عملکرد طبیعی و ۴ کاملاً مختل است. نمره

NIHSS بیمار با افزودن عدد تمام معیارها محاسبه می‌شود. ۴۲ بالاترین امتیاز ممکن است و در NIHSS، هر چه امتیاز بالاتر باشد، یک بیمار سکته مغزی دچار اختلال می‌شود(۱۳). علاوه بر این در هر دو گروه MRS (The Modified Rankin Scale) نیز در بدو بستری ارزیابی شد. این مقیاس از ۰-۶ نمره‌گذاری می‌شود و از سلامت کامل و بدون علائم تا مرگ دسته‌بندی می‌گردد. بر این اساس که نمره صفر بدون علامت است نمره یک، عدم معلولیت قابل توجه و نمره دو ناتوانی جزئی است. پایایی مقیاس MRS طبق یک مطالعه سیستماتیک ری ویو با کاپای وزنی ۰/۹۵ تایید شد(۱۴). نمره سه، معلولیت متوسط را نشان می‌دهد به این معنی که فرد به کمک نیاز دارد، اما می‌تواند بدون کمک راه برود. نمره چهار معلولیت متوسط تا شدید است که فرد نمی‌تواند بدون کمک راه برود. نمره پنج ناتوانی شدیدی است که فرد نیاز به مراقبت و توجه مداوم پرستار دارد و نمره شش مربوط به فرد فوت شده است. پیگیری ۶ ماه بعد از وقوع سکته انجام شد. این پیگیری به‌صورت تلفنی و در صورت نیاز با حضور بیمار در کلینیک انجام شد. در این پیگیری در مورد سکته مجدد طی ۶ ماه گذشته از فرد سوال پرسیده شد. تحلیل داده‌ها با استفاده از آمار توصیفی و استنباطی صورت گرفت. برای بررسی ارتباط متغیرهای کمی و پیامد نهایی در صورت توزیع نرمال از آزمون‌های آماری تی مستقل و One Way ANOVA و در غیر این‌صورت از آزمون‌های آماری من ویتنی و کروسکال والیس استفاده شد. رگرسیون لجستیک برای بررسی ارتباط متغیرها و بروز سکته مجدد به کار برده شد. برای بررسی ارتباط متغیرهای کیفی نیز از آزمون مجذور کای استفاده شد. آنالیز ROC برای تعیین حد کات آف CRP در تعیین بروز سکته مجدد استفاده شد. از نرمافزار SPSS ورژن ۲۱ برای آنالیز داده‌ها استفاده گردید و سطح معناداری در تمام آزمون‌ها کم‌تر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته ها

نتایج مطالعه حاضر در زمینه بررسی اطلاعات دموگرافیکی سن و جنسیت، علائم، بیماری‌های زمینه‌ای، فشار خون، نمره MRS و نمره NIHSS در جدول شماره ۱ قابل مشاهده است. در مطالعه حاضر میانگین سنی در گروه ایسکمیک ۱۵/۹ ± ۶۵/۱ و در گروه هموراژیک ۱۳/۴ ± ۶۹/۲ بود که از نظر آماری اختلاف آماری معنی‌داری میان میانگین سنی در گروه‌های مطالعه وجود نداشت(P> ۰/۰۵). از نظر توزیع جنسی درگروه ایسکمیک ۱۱۲ بیمار مرد (۵۱/۶ درصد) و ۱۰۴ بیمار زن (۴۷/۹ درصد)، درگروه هموراژیک ۲۵ بیمار مرد (۵۱/۰۲ درصد) و ۲۳ بیمار زن (۴۶/۹۴ درصد) بودند. اختلاف آماری معنی‌داری از نظر توزیع جنسیت بین افراد مبتلا به سکته ایسکمیک و هموراژیک وجود نداشت (P> ۰/۰۵).

در گروه هموراژیک فشارخون سیستولی به شکل معنی داری از فشار خون سیستولی در گروه ایسکمیک بالاتر بود (P= ۰/۰۰۱). در گروه هموراژیک فشارخون دیاستولی به شکل معنی داری از فشار خون دیاستولی در گروه ایسکمیک بالاتر بود (P= ۰/۰۰۱). میانه، چارک اول و چارک سوم نمره MRS در گروه ایسکمیک ۰ (۳-۰) و در گروه هموراژیک برابر ۳ (۳-۱) بود که از نظر آماری اختلاف معنی‌داری میان دو گروه مشاهده شد (P=۰/۰۰۱). میانه، چارک اول و چارک سوم نمره NIHSS در گروه ایسکمیک ۲ (۳ - ۱) و در گروه هموراژیک برابر ۵ (۶-۴) بود که از نظر آماری اختلاف معنی‌داری میان دو گروه مشاهده شد (P= ۰/۰۰۱) و نمره NIHSS در گروه هموراژیک به شکل معنی‌داری از گروه بیماران ایسکمیک بیش‌تر بود (جدول شمار ۱).

در مطالعه حاضر، بیماران گروه ایسکمیک ۵۰ نفر (۲۳/۰۴ درصد) از بیماران بعد از ۶ ماه دچار سکته مجدد شده‌اند، این تعداد در بیماران گروه هموراژیک برابر ۱۴ نفر (۲۸/۵۷ درصد) بوده است. اختلاف آماری، از نظر بروز مجدد سکته مغزی بعد از ۶ ماه در گروه‌ها مورد مطالعه وجود نداشت (P> ۰/۰۵). میانگین سنی،

توزیع جنسیتی، نوع سکته، علائم و بیماری‌های زمینه‌ای در بین گروه مبتلا به سکته مجدد و بدون سکته مجدد تفاوت معنی داری نداشت (P> ۰/۰۵). در بیماران مبتلا به سکته مجدد ۵۶ نفر (۸۷/۵ درصد) دارای CRP مثبت بودند و این تعداد در بیماران بدون سکته مجدد برابر ۱۴۴ نفر(۷۱/۲۹ درصد) بود. از نظر آماری، اختلاف آماری از نظر بروز مجدد سکته مغزی بعد از ۶ ماه و وضعیت CRP وجود داشت (P= ۰/۰۰۹) (جدول شماره ۲). سطح CRP نیز در افراد با سکته مجدد، به صورت معنی‌داری بالاتر از سایرین بود (P = ۰/۰۱۳).

رگرسیون لجستیک برای بررسی ارتباط متغیرها و بروز سکته مجدد به کار برده شد. با در نظر گرفتن معنی‌داری ۰/۲ نتایج بدین شرح بود که crp می‌تواند یک پیش‌آگهی بد در زمینه بروز سکته مغزی مجدد باشد به شکلی که بیماران دارای CRP بالاتر با شانس ۱/۰۱۲ برابر نسبت به افراد دارای وضعیت پایین‌تر crp در معرض سکته مغزی قرار دارند (P = ۰/۰۳۰)، این در حالی است که نمره MRS، NIHSS رابطه معنی داری با بروز سکته مجدد نداشتند (P> ۰/۰۵) (جدول شماره ۳).

جدول شماره ۱: مقایسه اطلاعات دموگرافیک و طبی بیماران در دو گروه ایسکمیک و هموراژیک

		گروه ایسکمیک	گروه هموراژیک	معنی داری
سن، سال، میانگین ±انحراف معیار		۶۵/۱±۱۵/۹	۶۹/۲±۱۳/۴	۰/۱۴۳
جنسیت تعداد (درصد)	مرد	(۵۱/۶)۱۱۲	(۵۱)۲۵	۰/۹۷۷
	زن	(۴۷/۹)۱۰۴	(۴۶/۹)۲۳	
علائم، تعداد (درصد)	کاهش هوشیاری نسبی	(۲/۳)۵	(۸/۱۶)۴	*۰/۸۷۴
	اختلال تکلم	(۱۲/۴)۲۷	(۴۸/۹)۲۴	*۰/۷۵۸
	تاری دید	(۲/۳)۵	(۲/۱)۱	*۰/۵۴۱
	فلج صورت	(۳/۲)۷	(۸/۱۶)۴	*۰/۷۱۴
	راه نرفتن	(۶/۴)۱۴	(۸/۱۶)۴	*۰/۰۸۶
	با کمک کسی راه رفتن	(۱۶/۱)۳۵	(۱)۷	*۰/۷۸۹
	پارزی	(۱۸/۸)۴۱	(۴۸/۹)۲۴	*۰/۰۳۵
	بی اختیاری ادراری	(۰)۰	(۲/۰۴)۱	-
بیماری های زمینه ای، تعداد (درصد)	دیابت	(۱۲/۹)۲۸	(۲۶/۵۳)۱۳	*۰/۰۳۴
	فشار خون	(۱۷/۹)۳۹	(۳۰/۶)۱۵	*۰/۰۰۱
	سابقه رماتیسم	(۰)۰	(۲/۰۴)۱	-
فشار خون سیستولی، میانه (چارک اول -چارک سوم)		(۱۳۳-۱۶۰)۱۵۰	(۱۴۰-۱۹۰)۱۹۰	۰/۰۰۱
فشار خون دیاستولی، میانه(چارک اول -چارک سوم)		(۸۰-۱۰۰)۹۰	(۷۸-۱۰۰)۱۰۰	۰/۰۰۱
نمره MRS، میانه (چارک اول -چارک سوم)		(۰-۳)۰	(۱-۳)۳	۰/۰۰۱
نمره NIHSS، میانه (چارک اول -چارک سوم)		(۱-۳)۲	(۴-۶)۵	۰/۰۰۱

* : تست خی دو با اصلاح Yates

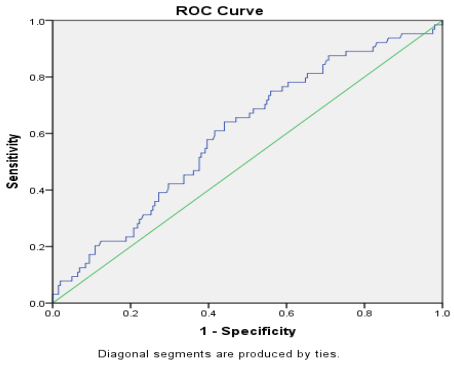
جدول شماره ۲: مقایسه اطلاعات دموگرافیک و بالینی بیماران بین گروه های با و بدون سکته مجدد

		سکته مجدد تعداد = ۶۴	بدون سکته مجدد تعداد = ۲۰۲	معنی داری
سن، سال، میانگین ±انحراف معیار		۶۷/۶±۱۳/۵	۶۵/۱۹ ±۱۶/۱۶	۰/۲۱۹
جنسیت، تعداد (درصد)	مرد	(۵۹/۳۸)۳۸	(۴۹/۰۱)۹۹	۰/۱۶۹
	زن	(۴۰/۶۳)۲۶	(۵۰)۱۰۱	
نوع سکته، تعداد (درصد)	ایسکمیک	(۲۴/۷)۵۰	(۲۶۰۹)۱۶۷	۰/۴۱۳
	هموراژیک	(۶/۹)۱۴	(۵۴/۷) ۳۵	
علائم، تعداد (درصد)	کاهش هوشیاری نسبی	(۶/۲)۴	(۲/۹) ۶	۰/۵۷۹
	اختلال تکلم	(۳۴/۴)۲۲	(۱۴/۳) ۲۹	۰/۷۱۴
	تاری دید	(۴/۷)۳	(۱/۵) ۳	۱
	فلج صورت	(۷/۸)۵	(۲/۹۷) ۶	۰/۹۷۱
	راه نرفتن	(۱۰/۹)۷	(۵/۴) ۱۱	۰/۷۹۴
	با کمک کسی راه رفتن	(۳۵/۹)۲۳	(۹/۴) ۱۹	۰/۳۴۹
	پارزی	(۵۹/۳)۳۸	(۱۳/۳)۲۷)	۰/۵۱۰
	بی اختیاری ادراری	(۰)۰	(۰/۵) ۱	-
بیماری های زمینه ای، تعداد (درصد)	دیابت	(۲۹/۶)۱۹	(۱۰/۸) ۲۲	۰/۷۸۷
	فشار خون	(۲۹/۶)۱۹	(۱۷/۳)۳۵)	۰/۰۵۹
	سابقه رماتیسم	(۱/۵)۱	(۰)۰	-
فشار خون سیستولی، میانه (چارک اول -چارک سوم)		(۱۳۰-۱۶۷/۵)۱۵۰	(۱۳۵-۱۷۰) ۱۴۵	۰/۹۰۵
فشار خون دیاستولی، میانه (چارک اول -چارک سوم)		(۸۰-۹۵)۹۰	(۸۰-۹۰) ۸۷	۰/۷۲۸
نمره MRS ، میانه (چارک اول -چارک سوم)		(۰-۳)۱	(۰-۳) ۱	۰/۹۹۵
نمره NIHSS، میانه (چارک اول -چارک سوم)		(۲-۵)۳	(۱-۵) ۳	۰/۶۴۶
سطح CRP		۲۳/۴ ±۳۹/۶۵	۱۴/۲ ± ۱۹/۴۳	۰/۰۱۳
وضعیتCRP،تعداد(درصد)	مثبت	(۸۷/۵)۵۶	(۷۱/۲۹)۱۴۴	۰/۰۰۹
	منفی	(۱۲/۵)۸	(۲۸/۷۱)۵۸	

جدول شماره ۳: رگرسیون لجستیک وقوع سکته مجدد طی ۶ ماه

	بتا	ارور استاندارد	OR	فاصله اطمینان ۹۵٪		معنی داری
				فاصله بالایی	فاصله پایینی	
وضعیت CRP	۰/۰۰۵	۰/۰۱۲	۱/۰۱۲	۱/۰۲۲	۱/۰۰۱	۰/۰۳۰
نمره MRS	۰/۱۱۷	۰/۰۷۵	۰/۹۲۸	۱/۱۶۶	۰/۷۳۸	۰/۴۸۲
نمره NIHSS	۰/۰۸۰	۰/۰۵۶	۱/۰۵۸	۱/۲۳۸	۰/۹۰۴	۰/۰۵۲

بر این اساس در آنالیز ROC، برای تعیین کات آف سطح CRP و بروز سکته مجدد اقدام شد که با سطح زیر نمودار برابر ۰/۶۰۱، با حساسیت ۶۴/۱ و اختصاصیت ۴۴/۶ کات آف برابر ۱۱/۵۷ تعیین شد (نمودار شماره ۱).



نمودارشماره ۱: تست ROC کات آف CRP در تشخیص بروز سکته مجدد

بحث

هدف از مطالعه حاضر بررسی ارتباط CRP به عنوان عامل پروگنوستیک با CVA ایسکمیک و هموراژیک مجدد بود. نتایج مطالعه نشان داد که CRP می‌تواند یک پیش‌آگهی بد در زمینه بروز سکته مغزی مجدد باشد. به این معنی که بیماران دارای یک واحد CRP بالاتر با شانس ۱/۰۱۲ برابر نسبت به افراد دارای وضعیت پایین‌تر CRP در معرض سکته مغزی قرار دارند.

Purroy و همکاران در سال ۲۰۰۷، در مطالعه‌ای با عنوان پروتئین واکنشی C، حوادث ایسکمیک بیش‌تری را در بیماران حمله ایسکمیک گذرا پیش‌بینی می‌کند که باهدف بررسی رابطه بین hs CRP و خطر بروز ایسکمیک بیش‌تر در بیماران TIA انجام دادند. نتیجه حاصل از این مطالعه همسو با مطالعه حاضر بود که نشان داد سطح سرمی پروتئین واکنشی C با حساسیت بالا، حوادث ایسکمیک بیش‌تری را در پی TIA پیش‌بینی می‌کند. اندازه‌گیری معمول CRP ممکن بود ابزاری مفید برای شناسایی بیماران پرخطر TIA به منظور برنامه ریزی پروتکل‌های تشخیصی تهاجمی و روش‌های پیشگیری باشد(۱۵). مطالعه حاضر پیش‌آگهی منفی CRP در بروز سکته‌های مغزی را طبق الگوی رگرسیون لجیستیک را تایید کرد. هوواتان و همکاران نیز در سال ۲۰۱۸ نشان دادند که، سطح CRP، D-Dimers و sTNFR-1 پلاسما در مرحله حاد قسمت ایسکمیک در بیماران نتیجه نامطلوب افزایش یافته است(۱۶). Irimie و همکاران، مطالعه‌ای تحت عنوان پروتئین واکنشی C و هورمون تیروئیدی تری یدوتیرونین به عنوان عوامل جدید پیش آگهی در سکته مغزی ایسکمیک حاد انجام دادند و نتایج مطالعه آن‌ها نشان داد که شدت نتایج نمرات NIHHS با سطح CRP بالاتر (β=۰/۵۸۳، P=۰/۰۰۰) و غلظت T3 پایین‌تر (β=۴۳/۰، β=۸۵/۰) همراه بود. استفاده از CRP و T3 به عنوان عوامل پیش‌آگهی منجر به احتمال ۵۳/۵ درصد برای پیش‌بینی نتیجه عملکردی ضعیف و ۸۰/۴۲ درصد برای پیش‌بینی نتیجه شناختی ضعیف در بیماران سکته مغزی در هنگام ترخیص شد. نتایج این مطالعه در زمینه بررسی نقش پیش‌بینی‌کننده نمرات NIHHS در بروز سکته مغزی همسو با مطالعه حاضر نبوده است و در مطالعه حاضر ارتباط معنی داری در زمینه نقش پیش‌بینی‌کننده نمرات NIHHS مشاهده نگردید(۱۷). در مطالعه حاضر نشان داده شد که میزان CRP سرمی در بیماران دچار سکته مغزی ایسکمی به شکل معنی‌داری از بیماران دچار سکته مغزی هموراژیک بیش‌تر بود. این یافته نشان می‌دهد نقش CRP در بروز سکته‌های مغزی هموراژیک کم رنگ می‌باشد. مطالعه‌ای در هند نیز نشان داد که میزان CRP سرمی در افراد دچار سکته مغزی ایسکمیک به شکل معنی‌داری بالاتر از همین میزان در افراد سالم می‌باشد که با عدم در نظر گرفتن نوع مطالعه، در این زمینه نتایج همسو با نتایج مطالعه حاضر است(۱۸). میزان CRP در فاز حاد سکته ایسکمیک افزایش می‌یابد و داده‌های منتشر شده نشان داده است که CRP با شدت آسیب پارانشیم مغز در بیماران مبتلا به سکته مغزی ایسکمیک در ارتباط مستقیم می‌باشد(۱۹). CRP چندین ماه پس از بروز سکته ایسکمیک در خون بیمار قابل اندازه‌گیری بوده و مقادیر آن افزایش می‌یابد و به یک پایداری در همان سطح بالا می‌رسد. سطح CRP نیز پس از خونریزی مغزی در پی سکته مغزی در پارانشیم بافت مغزی افزایش می‌یابد. CRP ممکن است مسئول افزایش نفوذ پذیری عروق و رگ زایی انحرافی باشد که پس از سکته مغزی منجر به تبدیل محل ضایعه به ساختاری با عروق بی ثبات می‌شود(۲۰). فاز حاد ایسمکیک بسیار خطرناک است و در بیماران مطالعه حاضر افراد زیادی در فاز حاد ایسکمیک نبودند، طبق داده‌ها منتشر شده در مطالعاتی که در گذشته انجام شده است، می‌توان نتیجه گرفت میزان CRP پس از فاز ایسکمی افزایش می‌یابد و بروز خونریزی درون مغزی را با مکانسیم‌های رگ زایی معیوب برنامه‌ریزی می‌کند. خونریزی درون مغزی خود به خود تقریباً ۲۰ درصد از سکته‌های مغزی را تشکیل

می‌دهد و با نرخ بالای مرگ و میر و معلولیت باقیمانده در بین بازماندگان مشخص می‌شود(۲۲،۲۱). به علاوه، برخلاف سکته مغزی ایسکمیک، سکته مغزی هموراژیک معمولاً هیچ علائم اختصاصی قابل تشخیصی ندارد. بر این اساس، شناسایی افراد در معرض خطر سکته مغزی هموراژیک، قبل از وقوع رویداد، یک مسئله بالینی قابل توجه است. التهاب با درجه پایین به‌طور فزاینده‌ای به عنوان یک بازیگر اصلی در پاتوفیزیولوژی شناخته می‌شود که زمینه‌ساز بسیاری از شرایط مختلف پزشکی است. نشانگرهای زیستی سرمی مربوط به افزایش فعالیت التهابی سیستمیک پیش‌بینی‌کننده قابل توجهی از بیماری‌های قلبی عروقی و مرگ و میر است(۲۳،۲۴). از این نظر، غلظت CRP سرم ارتباط نزدیکی با خطر بیماری کرونری قلب، سکته مغزی ایسکمیک و مرگ و میر عروقی دارد، اما هیچ مدرکی وجود ندارد که رابطه مشخصی با خطر بروز سکته هموراژیک داشته باشد(۲۵). تعدادی از مطالعات اپیدمیولوژیک در چندین قومیت انجام شده است، اما هیچ یک از آن‌ها ارتباط معنی‌داری بین سطح CRP در گردش و خطر بروز سکته مغزی هموراژیک نشان ندادند. از جمله این مطالعات می‌توان به مطالعه Bos و همکاران اشاره کرد، آن‌ها در مطالعه خود رابطه CRP و سکته‌های مغزی ایسکمیک را نشان دادند و ثابت کردن میزان CRP بالا یک پیش‌آگهی منفی برای بروز سکته‌مغزی ایسکمیک می‌باشد، اما رابطه معنی‌داری میان سطح CRP خون و بروز سکته مغزی هموراژیک پیدا نکردند(۲۶). همسو با مطالعه حاضر، مطالعات نشان‌دهنده نقش کم رنگ یا حتی بی‌نقش بودن CRP در بروز سکته هموراژیک تاکید دارند. از جمله مطالعه Ballantyne و همکاران که نشان دادند، میزان CRP در سکته‌های ایسکمیک بالاتر است و CRP یک پیش‌بینی‌کننده قوی در بروز سکته مغزی ایسکمیک است، این در حالی است که ارتباط معنی‌داری میان بروز سکته مغزی هموراژیک و سطح CRP مشاهده نشد(۲۷). مطالعه Liu و همکاران نشان داد که میزان CRP بدون در نظر گرفتن تاثیر فشارخون بالا ارتباطی با بروز سکته مغزی ایسکمی و هموارژیک ندارد(۲۸). قابل توجه است که لیو و همکاران در مطالعه خود مشاهده کردند که میزان CRP در بیمارن دچار به سکته هموراژیک افزایش می‌یابد اما این اختلاف آماری معنی‌دار نبود. Shoaeb و همکاران نیز در مطالعه خود همانند مطالعه حاضر و مطالعات پیشین نشان دادند که CRP یک عامل پیش‌بینی‌کننده در بروز سکته ایسکمیک می‌باشد اما این فاکتور درپیش‌بینی سکته مغزی هموراژیک هیچ نقشی ندارد که شاید به دلیل تعداد کم‌تر فراونی سکته مغزی هموراژیک باشد(۹). همچنین در این مطالعه برخلاف مطالعه حاضر یک همبستگی مثبت میان نمرات NIHSS و بروز سکته مغزی نشان داده شد، در حالی که در آنالیز رگرسیون تک متغیره مطالعه حاضر، ارتباط معنی‌داری میان نمرات NIHSS و بروز سکته مغزی مشاهده نشد. مطالعه Aronowski و همکاران ارتباط بین افزایش CRP و نتیجه سکته مغزی هموراژیک را نشان داد. همچنین آن‌ها اندازه هماتوم در خونریزی داخل مغزی و وازواسپاسم در خونریزی آنوریسم را با مقدار CRP در ارتباط دانستند(۲۹). خونریزی داخل مغزی خود به خود باعث رسوب یک آبشار پیچیده از پاسخ‌های التهابی مغزی و سیستمیک می‌شود. مغز آسیب دیده مقادیر زیادی اینترلوکین-۶ آزاد می‌کند که با شدت و پیش‌آگهی آسیب مغزی در ارتباط است(۳۰). علاوه بر این، IL-6 محرک اصلی تولید CRP در کبد است. به نظر می‌رسد پاسخ التهابی در سکته هموراژیک پاسخی به خونریزی است تا پاتوژنزی مانند سکته مغزی ایسکمیک، بنابراین در سکته مغزی ایسکمیک حاد، تولید CRP خیلی سریع‌تر و شدیدتر تحریک می‌شود، که ممکن است عدم ارتباط CRP و نتیجه سکته خونریزی و همچنین بیش‌تر بودن غلظت CRP درسکته ایسکمیک نسبت به سکته هموراژیک را سبب شود(۳۰).

از محدودیت‌های اصلی مطالعه حاضر، می‌توان به عدم تعیین زمان دقیق وقوع سکته مجدد اشاره کرد که

به علت پیگیری با تماس تلفنی با خانواده بیماران، پاسخ‌های قابل اتکایی برای تمام بیماران دریافت نشد. با این که مدل مورد بررسی مطالعه حاضر توانست تا حدودی نقش CRP در پیش‌بینی وقوع سکته را نشان دهد، هنوز به شواهد بیش‌تری برای تایید نقش پیش‌بینی کننده CRP در وقوع سکته مورد نیاز است. شاید انجام مطالعه حاضر در حجم نمونه‌های گسترده‌تر بتواند به درک این موضوع کمک کند. اما محدودیت‌هایی نیز در مورد امکان بالا بودن CRP قبل از بررسی‌های مطالعه حاضر نیز وجود دارد که قادر به تعدیل این موضوع به دلیل ذات حاد بیماری نبودیم.

با توجه به نتایج دیده شده در این مطالعه، مونیتورینگ CRP در بیماران مبتلا به سکته حاد حتی پس از ترخیص از بیمارستان، بتواند به پیشگیری از بروز سکته مجدد کمک کند. از نظر کاربرد تحقیقاتی این مطالعه، به نظر می‌رسد بر اساس یافته‌های این مطالعه بتوان به فرضیه‌سازی برای ضرورت انجام فالواپ‌های طولانی مدت با استفاده از CRP به عنوان آزمایشی در دسترس و ارزان قیمت پرداخت که می‌تواند موضوع مطالعات آتی باشد.

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که سطح CRP سرمی یک عامل پیش‌بینی‌کننده بروز مجدد سکته مغزی می‌باشد و اندازه‌گیری و پایش این فاکتور می‌تواند در تشخیص به موقع و کنترل سکته مغزی مجدد موثر باشد. با وجود این که این حساسیت و ویژگی بالایی دیده نشد، سطح CRP بالاتر از ۱۱/۵۷ می تواند با وقوع سکته مجدد در ارتباط باشد.

سپاسگزاری

بدین‌وسیله از واحد توسعه تحقیقات بالینی بیمارستان پیمانیه شهرستان جهرم بابت کمک در نوشتن این مطالعه و اصلاح این مطالعه تقدیر و تشکر می گردد.

References

1. Parikh NS, Merkler AE, Iadecola C. Inflammation, autoimmunity, infection, and stroke: epidemiology and lessons from therapeutic intervention. Stroke 2020; 51(3): 711-718.
2. Bolvardi E, Shayesteh Bilandi V, Habibzadeh S R, Morovatdar N, Zemorshidi F, Kalani N et al . Predictive Factors for ICU Admission in Patients with Spontaneous, Nontraumatic Intracerebral Hemorrhage. J Mazandaran Univ Med Sci 2021; 30 (192) :68-76
3. CoPstein L, Fernandes JG, Bastos GA. Prevalence and risk factors for stroke in a PoPulation of Southern Brazil. Arq Neuro Psiquiatr 2013; 71(5): 294-300.
4. Robbins E. Basic Pathology. 4th ed. USA, consumer Health; 2001.
5. Zang N, Lin Z, Huang K, Pan Y, Wu Y, Wu Y, Wang S, Wang D, Ji Z, Pan S. Biomarkers of Unfavorable Outcome in Acute Ischemic Stroke Patients with Successful Recanalization by Endovascular Thrombectomy. Cerebrovascular Diseases 2020; 49(6): 583-592.
6. Wang G, Jing J, Li J, Pan Y, Yan H, Meng X, Zhao X, Liu L, Li H, Wang DZ, Wang Y. Association of elevated hs-CRP and multiple infarctions with outcomes of minor stroke or TIA: subgroup analysis of CHANCE randomised clinical trial. Stroke Vascu Neurol 2021; 6(1): 80-86.
7. Roudbary SA, Saadat F, ForghanParast K. Serum C-reactive Protein level as a biomarker for differentiation of ischemic from hemorrhagic stroke. Acta Med Iran 2011; 49(3): 149-152.
8. Elhechmi YZ, Hassouna M, Chérif M, Kaddour RB, Sedghiani I, Jerbi Z. Prognostic

Value of Serum C Reactive Protein in SPontaneous Intracerebral Hemorrhage: When Should We Take the SamPle. J Stroke Cerebrovasc Dis 2017; 26(5): 1007-1012.

9. Shoaeba MA, Shehatab AM, Taemab KM, Hammouda MA. CRP in cerebrovascular stroke: Prognostic imPlications. Egypt J Crit Care Med 2014; 2(1): 43-52.
10. Idicula TT, Brogger J, Naess H, Waje-Andreassen Y, Thomassen L. Admission C-reactive Protein after acute ischemic stroke is associated with stroke severity and mortality: The 'Bergen stroke study'. BMC Neurol 2009; 9: 18.
11. Fonarow GC, Reeves MJ, Smith EE, Saver JL, Zhao X, Olson DW. Characteristics, performance measures, and in-hospital outcomes of the first one million stroke and transient ischemic attack admissions in Get with the Guidelines-stroke. Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2010; 3(3): 291-302.
12. World Health Organization. WHO STEPS stroke manual: the WHO STEPwise approach to stroke surveillance. Geneva, WHO; 2005.
13. Hinkle JL. Reliability and validity of the National Institutes of Health Stroke Scale for neuroscience nurses. Stroke 2014; 45(3): e32-34.
14. Quinn TJ, Dawson J, Walters M, Lees KR. Reliability of the modified Rankin Scale: a systematic review. Stroke 2009; 40(10): 3393-3395.
15. Purroy F, Montaner J, Molina CA, Delgado P, Arenillas JF, Chacon P, et al. Creactive protein predicts further ischemic events in transient ischemic attack patients. Acta Neurol Scand 2007; 115(1): 60-66.
16. Huţanu A, Iancu M, Bălaşa R, Maier S, Dobreanu M. Predicting functional outcome of ischemic stroke patients in Romania based on plasma CRP, sTNFR-1, D-Dimers, NGAL and NSE measured using a biochip array Acta Pharmacologica Sinica 2018; 39(7): 1228-1236.
17. Irimie CA, Vârciu M, Irimie M, Ifteni PI, Minea DI. C-Reactive Protein and T3: New Prognostic Factors in Acute Ischemic Stroke. J Stroke Cerebrovasc Dis 2018; 27(10): 2731-2737.
18. Rana DS, Anand I, Batra A, Sethi PK, Bhargava S. Serum levels of high-sensitivity C-reactive protein in acute ischemic stroke and its subtypes: a prospective case-control study. Asia Pac J Clin Trials Nerv Syst Dis 2018, 3: 128.
19. Slevin M, Matou asri S, Turu M, Luque A, Rovira N, Badimon L, et al. Modified Creactive protein is expressed by stroke neovessels and is a potent activator of angiogenesis in vitro. Brain Pathol 2010; 20(1): 151-165.
20. Di Napoli M, Godoy DA, Campi V, Masotti L, Smith CJ, Jones AR, Hopkins SJ, Slevin M, Papa F, Mogoanta L, Pirici D. C-reactive protein in intracerebral hemorrhage: time course, tissue localization, and prognosis. Neurology 2012; 79(7): 690-699.
21. Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, Anderson CS. Stroke epidemiology: a review of population-based studies of incidence, prevalence, and case-fatality in the late 20th century. Lancet Neurol 2003; 2(1): 43-53.
22. Lattanzi S, Cagnetti C, Provinciali L, Silvestrini M. How should we lower blood pressure after cerebral hemorrhage? A systematic review and meta-analysis. Cerebrovasc Dis 2017; 43: 207-213.
23. Ariesen M, Claus SP, Rinkel GJ, Algra A. Risk factors for intracerebral hemorrhage in the general population: a systematic review. Stroke 2003; 34(8): 2060-2065.

24. Guarner V, Rubio-Ruiz ME. Low-grade systemic inflammation connects aging, metabolic syndrome and cardiovascular disease. Interdiscip Top Gerontol 2015; 40: 99-106.
25. Kaptoge S, Angelantonio ED, Lowe G, Pepys MB, Thompson SG, Collins R, et al. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. Lancet 2010; 375(9709): 132-140.
26. Bos MJ, Schipper CM, Koudstaal PJ, Witteman JC, Hofman A, Breteler MM. High Serum C-Reactive Protein Level Is Not an Independent Predictor for Stroke. Circulation 2006; 114(15): 1591-1598.
27. Ballantyne CM, Hoogeveen RC, Bang H, Coresh J, Folsom AR, Wu KK, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2, high-sensitivity C-reactive protein, and risk for incident ischemic stroke in middle-aged men and women in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. Arch Inte Med 2005; 165(21): 2479-2484.
28. Liu Y, Wang J, Zhang L, Wang C, Wu J, Zhou Y, et al. Relationship between C-reactive protein and stroke: a large prospective community based study. PloS one 2014; 9(9):e107017.
29. Aronowski J, Zhao X. Molecular pathophysiology of cerebral hemorrhage: secondary brain injury. Stroke 2011; 42(6): 1781-1786.
30. Kuhlmann CR, Librizzi L, Closhen D, Pflanzner T, Lessmann V, Pietrzik CU, De Curtis M, Luhmann HJ. Mechanisms of C-reactive protein-induced blood-brain barrier disruption. Stroke 2009; 40(4): 1458-1466.