

نقش پیش بینی کننده CRP در مرگ و میر زود هنگام پس از سکته مغزی ایسکمیک

C- Reactive Protein Predicting Role for Mortality after Ischemic Stroke

Shahrzad Mohebbi¹, Mojdeh Ghabaee², Majid Ghaf-farpour², Ali pasha Meisami³, Reza Shahsiah⁴, Mohammadreza Mousavi Mirkola⁵, Zahra Zeinali Kahki¹, Maryam Pourashraf⁶, Hoda Ghadami¹

شهرزاد محبی^۱، مزده قبايي^۲، مجيد غفاريپور^۲، علي پاشا ميثمي^۳، رضا شاه سپاه^۴، محمدرضا موسوي ميركلا^۵، زهرازينلي كهكي^۱، مريم پوراشراف^۶، هدي قلمي^۱

1. Iranian Neurologic Disorders Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
2. Iranian Neurologic Disorders Research Center, Imam Khomeini Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
3. Epidemiology and Preventive Medicine Department, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
4. Department of Pathology, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
5. Department of Ophthalmology, Imam Khomeini Hospital, Tehran, Iran.
6. Department of Radiology, Imam Khomeini Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

۱. مرکز تحقیقات بیماریهای مغز و اعصاب ایران، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.
۲. بخش مرکز تحقیقات بیماریهای مغز و اعصاب ایران، بیمارستان امام خمینی (ره)، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.
۳. گروه اپیدمیولوژی و طب پیشگیری دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.
۴. گروه پاتولوژی دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.
۵. بخش چشم پزشکی، بیمارستان امام خمینی، تهران، ایران.
۶. گروه رادیولوژی، بیمارستان امام خمینی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

چکیده

اطلاعات مقاله

دریافت: ۲۷ اردیبهشت ۱۳۹۲
پذیرش: ۱۱ خرداد ۱۳۹۲

کلید واژه:

حمله ایسکمیک مغزی،
C-Reactive Protein
مرگ و میر،
ایسکمی مغزی.

مقدمه پاسخ های سیستمیک التهابی که بعد از حوادث ایسکمیک رخ می دهد، مسئول روند پیشرفت ترومبوز می باشد. در این مطالعه ارتباط CRP به عنوان یک مارکر التهابی، با متغیرها و ریسک فاکتورهای حمله ایسکمیک مغزی و مرگ و میر ناشی از آن، بررسی شده است. **مواد و روش ها** در این بررسی ۱۶۲ بیمار مبتلا به سکته ایسکمیک حاد مغزی، وارد مطالعه شدند. پس از اخذ شرح حال و انجام معاینات بالینی توسط پزشک متخصص، نمونه های خون وریدی بیماران گرفته شد. **یافته ها** نتایج به دست آمده نشان دهنده ارتباط معنادار بین hsCRP و معیار زود هنگام در بیماران مبتلا به سکته ایسکمیک حاد مغزی می باشد. ۱۰٪ بیماران در طول هفته اول پس از حمله استروک فوت کردند. میانگین CRP در بیماران فوت شده 19 ± 7 mg/dL و در بیماران زنده مانده $2/2 \pm 5$ mg/dL بود ($P=0/001$). بعد از آنالیز چند متغیری و تنظیم متغیرها بر اساس سن، جنس، سابقه بیماری قلبی، معیارهای NIHSS و TOAST، مشخص شد که hsCRP به عنوان یک فاکتور مستقل در پیش بینی مورتابلیتی زود هنگام و ناگهانی بیماران می باشد. **نتیجه گیری** بر اساس مطالعه انجام شده، hsCRP با مورتابلیتی بیماران در طول هفته اول پس وقوع حمله ایسکمیک مغزی ارتباط مستقیم داشته و اندازه گیری hsCRP در ساعات اولیه پس از وقوع حمله، ممکن است به عنوان یک عامل مهم در تعیین ریسک مورتابلیتی بیماران باشد.

ABSTRACT

Introduction Systemic inflammatory response occurs after ischemic events in stroke and is responsible for thrombosis progression. In this study, we are intended to evaluate association of C- Reactive Protein (CRP) as an inflammatory marker with acute cerebral ischemic attack variables, risk factors and mortality. **Materials & Methods** 162 patients with acute ischemic stroke were enrolled in the study. Medical history was asked and physical examination was performed. Then venous blood samples were drawn from all of the patients at end of the first day. **Results** Our results showed that association between high sensitive CRP (hsCRP) and early mortality in the patients with acute CVA was significant. 10% of patients were died within a week after the stroke onset. mean of CRP in died patients was 8.9 ± 7 mg/dl and in survived patients was 2.2 ± 5 mg/dl ($p=0.0001$). After multivariate analysis and adjusting variables for sex, age, history of heart disease, NIHSS Score and TOAST, we found hsCRP as an independent factor in predicting early onset mortality. **Conclusion** This study shows that hsCRP has a direct association with mortality within the first week after stroke and measuring hsCRP within the first hours after stroke may play an important role in determining of patients' mortality risk.

Article info:

Received: 17 May 2013

Accepted: 1 Jun. 2013

Key words:

Stroke,
C-Reactive Protein,
Mortality,
Brain Ischemia.

* Corresponding Author:

Mojdeh Ghabaee
E-mail: ghabaem@tums.ac.ir

• نویسنده مسئول:

مزده قبايي
آدرس الکترونیکی: ghabaem@tums.ac.ir

مقدمه

دیابت، هایپرلیپیدمی، بیماری های ایسکمیک قلبی، سیگار و سابقه استروک یا فشارخون مورد ارزیابی قرار گرفتند. برای همه ی بیماران معاینات فیزیکی، تست های آزمایشگاهی روتین، MRI مغز، اکوکاردیوگرافی و سونوگرافی داپلر کاروتید انجام شد. جهت ارزیابی شدت سکته مغزی از National institutes of health (stroke scale; NIHSS) استفاده شد؛ این معیار شامل ۱۵ آیتیم است که از ۰ تا ۴۲ متغیر بوده و می تواند نشان دهنده یک شاخص کمی دقیق برای درجه بندی استروک باشد (۹، ۸).

بر اساس امتیاز NIHSS بیماران به سه زیرگروه تقسیم بندی شده اند:

امتیاز $NIHSS < 7$ (بیماری نورولوژیک خفیف)، بین ۱۳-۷ (بیماری نورولوژیک متوسط) و امتیاز $NIHSS > 13$ (بیماری نورولوژیک شدید).

نوع سکته بر اساس معیار طبقه بندی (TOAST; Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) تعیین شد. این شاخص بعنوان یک منبع مهم برای تعیین اتیولوژی استروک در نورولوژی در نظر گرفته می شود (۱۰) که قادر به نشان دادن انواع مختلف سکته های مغزی ایسکمیک حاد با علل مختلف بوده و از ۵ زیر گروه تشکیل شده است: آترواسکلروز عروق بزرگ، آمبولی قلبی، انسداد عروق کوچک یا لاکونار، علت نامشخص و علل دیگر. به بیماران توضیح دادیم که آنها در یک بررسی پژوهشی ثبت نام خواهند شد. سپس از بیماران برای گرفتن نمونه های خون اضافه رضایت آگاهانه گرفته شد. پس از آن، از همه بیماران در پایان روز اول، نمونه های خون وریدی گرفته شد. یک نمونه خون برای ارزیابی های آزمایشگاهی معمول به آزمایشگاه فرستاده شد. برای انجام تست های اختصاصی یک نمونه دیگر در دمای اتاق تا زمان لخته شدن نگه داشته شد. سپس سرم بمدت ۱۰ دقیقه ایزوله شده و با سرعت ۲۵۰۰ RPM سانتریفوژ شد. سرم در دمای $70^{\circ}C$ - نگه داری شده و به بیمارستان مرکز قلب دانشگاه علوم پزشکی تهران فرستاده شد که در آن غلظت (hs CRP) Turbidimetry high sensitive C-Reactive protein با روش و کیت Roch (ساخت سوییس) با استفاده از دستگاه Cobaf (مدل Integra 400t) اندازه گیری شد.

برای تجزیه و تحلیل آماری، اطلاعات در نرم افزار SPSS وارد شده و شاخص های مرکزی آن مشخص شد. از تست های آماری شامل تست chi-square و t-test برای آنالیز تک متغیرها و آنالیز Mantel-Hansel برای آنالیز چند متغیری استفاده شد.

برای تعیین نقطه برش (cut off point) پیش بینی مورتالیتی بیماران منحنی (Receiver Operating Characteristic; ROC) رسم شد. همه بیماران در طول هفته اول از نظر مرگ و میر پیگیری شدند.

در بسیاری از کشورهای صنعتی، حوادث عروق مغز (CVA) بعد از بیماری های عروق کرونری (CAD) و سرطان سومین علت مرگ می باشد (۱). پاسخ سیستمیک التهابی که بعد از حوادث ایسکمیک رخ می دهد، مسئول روند پیشرفت ترومبوز می باشد. مطالعات متعدد نشان دهنده ارتباط سطوح بالاتر نشانگرهای التهابی مانند پروتئین C-Reactive (CRP) و اینترلوکین ۶ (IL6) همراه با حوادث وخیم تر ایسکمیک می باشد (۴، ۳، ۲). CRP یک مارکر التهابی سیستمیک است که در پاسخ به فاکتورهای IL-6، IL-1، TNF به مقدار زیادی در سلول های کبدی تولید می شود. القاء سریع CRP، نیمه عمر طولانی آن (۱۹ ساعت) (۵) و عدم تغییر آن در طول روز و شب (۶)، در مقایسه با اجزای دیگر فاز حاد، علت معرفی CRP بعنوان یک فاکتور مهم برای ارزیابی بیماری های عفونی و التهابی است. امروزه CRP بعنوان یک مارکر تشخیصی تایید شده برای بیماران مبتلا به CVA بوده و بررسی های آینده نگر اخیر نشان دهنده اینست که از نظر کلینیکی CRP بعنوان یک عامل کمک کننده برای پیش بینی ریسک انواع بیماری های قلبی عروقی می باشد (۷). اگرچه مطالعات زیادی روی ارتباط CRP و بیماری های قلبی انجام شده است اما فقط تعداد کمی از مطالعات به ارزیابی ارتباط بین CRP و استروک و فاکتورهای خطر مرگ بیماران پرداخته اند. علاوه بر آن، در حال حاضر هیچ نشانگر سرمی به منظور نشان دادن اطلاعات دقیق در مورد علل و پیامدهای پس از استروک معرفی نشده است. از طرف دیگر، این موضوع از نظر ارزش پیش بینی کننده و تعیین برنامه های درمانی و استراتژی های پیشگیری کننده ثانویه بسیار مهم است. در این مطالعه ما برآنیم تا به بررسی ارتباط بین CRP بعنوان یک مارکر التهابی با متغیرها و عوامل خطر حمله ایسکمیک مغزی و مرگ و میر ناشی از آن بپردازیم.

مواد و روش ها

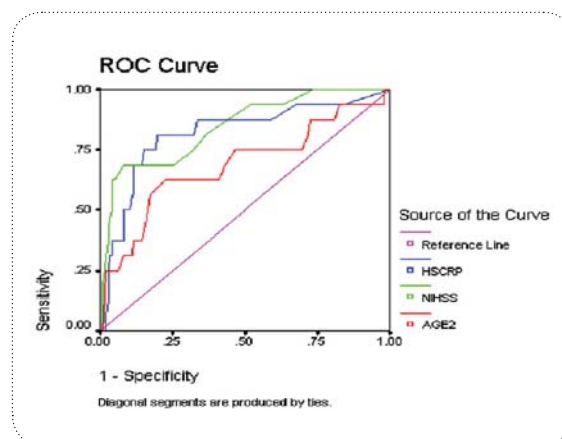
این مطالعه روی ۲۰۰ بیمار مبتلا به استروک ایسکمیک که از خرداد ماه ۱۳۸۸ تا اسفند ۱۳۸۹ به بخش اورژانس بیمارستان امام خمینی ارجاع شده بودند انجام شد. بیمارانی که به فاصله ۲۴ ساعت بعد از استروک ایسکمیک مراجعه کرده بودند وارد این مطالعه شدند؛ بیماران تب دار ($T > 37.8$)، بیماران مبتلا به استروک هموراژیک و افراد مبتلا به بیماری های التهابی یا بدخیم از مطالعه خارج شدند. در نهایت، ۳۸ بیمار حذف شده و ۱۶۲ بیمار وارد مطالعه شدند. شرکت کنندگان توسط یک متخصص آمار مورد ارزیابی قرار گرفته و تأیید شدند. اطلاعات بیماران در پرسشنامه از قبل طراحی شده ثبت شد. سابقه بیماری قبلی از خود بیمار و در صورت بیهوش بودن و یا عدم توانایی صحبت کردن بیمار از همراه بیمار پرسیده شد. معاینات فیزیکی توسط یک پزشک انجام شد. علاوه بر آن، بیماران از نظر سن، جنس،

یافته ها

در این مطالعه ۱۶۲ بیمار با استروک ایسکمیک حاد مورد ارزیابی قرار گرفتند. میانگین سنی بیماران 67 ± 12 سال و در محدوده ۹۵-۳۳ سال بود. بیماران به سه گروه سنی تقسیم بندی شدند: ۱۱ بیمار (۶/۸٪) در دهه سنی کمتر از ۵۰ سال، ۸۱ مورد (۵۰٪)، ۷۰ تا ۷۰ سال و ۷۰ نفر (۴۳/۲٪)، از بیماران در دهه سنی بالای ۷۰ سال بودند. ۸۱ نفر از بیماران زن (۵۰٪) و ۸۱ نفر (۵۰٪) را مردان تشکیل می دادند. بیماران از نظر پرفشاری خون، دیابت، سابقه بیماری های قلبی عروقی، هایپر لیپیدمی، سابقه سکته قلبی و سیگار تحت بررسی قرار گرفتند. طبق یافته های ما، ۷۷ نفر از بیماران (۴۷/۵٪) پرفشاری خون، ۵۰ نفر (۳۰/۹٪) دیابت، ۵۶ نفر (۳۵٪) هایپر لیپیدمی، ۴۶ نفر (۲۴/۸٪) سابقه بیماری های قلبی عروقی، ۳۳ نفر (۲۰/۴٪) سابقه CVA داشته و ۶۷ نفر (۴۱/۴٪) سیگاری بودند. ۱۶ بیمار (۱۰٪) در طول هفته اول بعد از علائم اولیه استروک فوت کردند. میانگین امتیاز NIHSS $9/5 \pm 8$ (حداقل ۱ و حداکثر ۳۰) بود.

نوع استروک بر اساس شواهد کلینیکی و رادیولوژیکی و نیز بر اساس معیار طبقه بندی TOAST تعیین شد. بر اساس یافته های ما، Large vessel Atherosclerosis در ۹۵ بیمار (۵۸/۶٪)، آمبولی قلبی در ۱۱ مورد (۶/۸٪) و small vessel occlusion در ۵۶ بیمار (۳۵٪) وجود داشت. هیچ کدام از بیماران در گروه های با علت ناشناخته و یا علل دیگر قرار نگرفتند. میانگین غلظت پلاسمایی hs CRP $2/86 \pm 5$ mg/dL بود.

با توجه به منحنی ROC و آنالیز انجام شده در این مطالعه نقطه برش برای پیش بینی مرگ کوتاه مدت بیماران، معادل ۲/۱۵ محاسبه شد. علاوه بر این NIHSS بیشتر از ۱۰ بعنوان یک امتیاز مناسب جهت پیش بینی مرگ کوتاه مدت بیماران



شماره ۱

نمودار ۱. منحنی ROC متغیرهای پیش بینی کننده مرگ و میر در بیماران مبتلا به استروک

در نظر گرفته شد (نمودار ۱). یافته های ما، نشان دهنده ارتباط معنادار بین hs CRP و مرگ زودرس بیماران مبتلا به CVA حاد می باشد. بطوریکه میانگین CRP در بیماران فوت شده $8/9 \pm 7$ mg/dL و در بیماران زنده $2/2 \pm 5$ mg/dL بود ($P=0/0001$).

میزان hs CRP نشان دهنده ارتباط معناداری بین مرگ زودرس، دیابت، dHD، سیگار و NIHSS می باشد. از ۱۶ مورد مرگ، ۱۴ مورد (۳۰/۰۴٪) سابقه بیماری قلبی داشته اند، در حالیکه ۲ مورد (۱/۷٪) سابقه بیماری های قلبی نداشته اند. ارتباط hs CRP و مرگ در رابطه با بیماری های ایسکمیک قلب معنی دار بود ($P=0/0001$). جدول ۱ خلاصه این نتایج را نشان می دهد. پس از آنالیز چند متغیری و مطابقت متغیرها برای سن، جنس، سابقه بیماری قلبی، امتیاز NIHSS و TOAST، یافته های ما نشان داد که hs CRP بعنوان یک فاکتور مستقل در پیش بینی مرگ ناگهانی زودرس می باشد. در بیمارانی که برای پیش بینی مرگ و میر بطور همزمان $CRP > 2/15$ و نقص عصبی شدید بیش از ۱۰ بعنوان نقطه برش را داشتند، میزان مرگ بطور قابل توجهی افزایش یافته و ۱۳/۳ بار بیشتر شده بود، بطوریکه از ۲۳ نفر از بیمارانی که این شرایط را داشتند، ۱۱ نفر (۴۷/۸٪) فوت کردند. در بیمارانی که بطور همزمان $CRP > 2/15$ ، نقص عصبی شدید بیش از ۱۰ و دیابت داشتند، میزان مرگ و میر حدود ۱۹ برابر افزایش داشت. بطوریکه از ۱۳ بیماری که در این شرایط قرار داشتند، ۱۰ نفر (۷۶/۹٪) فوت کردند. بنابراین وجود همزمان این سه عامل در بیمار ممکن است خطر مرگ و میر را بشدت افزایش دهد.

بحث و نتیجه گیری

نتایج حاصل از مطالعه حاضر نشان میدهد که hs CRP در بیماران مبتلا به CVA ایسکمیک حاد که در طول هفته اول پس از بروز سکته فوت کردند، بطور قابل توجهی بالاتر از بیمارانی بود که زنده ماندند. علاوه بر این، در این مطالعه سطوح hs CRP بیش از ۲/۱۵ بعنوان آستانه، برای پیش بینی مرگ و میر در نظر گرفته شده است. بعضی از مطالعات نشان میدهد که افزایش CRP و یا دیگر فاکتورهای التهابی بعد از وقوع استروک با پیش آگهی ضعیف، ارتباط داشته است (۱۲، ۱۱). علاوه بر این، تعداد زیادی از مطالعات قبلی گزارش کرده اند که افزایش CRP در اولین ساعات پس از سکته مغزی با خطر مرگ و میر همراه است (۱۵-۱۳). Montaner و همکارانش، CRP را بعنوان یک فاکتور قوی برای پیش بینی مرگ و میر پس از CVA معرفی کرده اند (۱۶). در توضیح علل این یافته ها، می توان گفت که آسیب ایسکمیک مغز باعث اختلال در فعالیت نوروگلیا به خصوص آستروسیت های متصل به اندوتلیال می شود. بنابراین این سلول ها، سیتوکین ها و عوامل التهابی را آزاد می کنند که منجر به نکرور نورون ها و نفوذپذیری اندوتلیال عروق می شود. علاوه بر این نفوذپذیری BBB

افزایش فاکتورهای التهابی می باشد. ما می توانیم مکانیسم شدت نقص عصبی و ارتباط آن با CRP بالا، در یک چرخه آسیب دیده را توضیح دهیم (ایسکمی \leftarrow CRP)؛ به گونه ای که با افزایش ایسکمی، شدت نقص عصبی افزایش می یابد (۱۹-۱۷).

در مطالعه حاضر ارتباط معنی داری بین hs CRP و مرگ در رابطه با بیماری های ایسمیک قلب وجود داشت. CRP بواسطه بیماری های قلبی عروقی با مرگ و میر ارتباط دارد (۲۲) علاوه بر این یک مطالعه متآنالیز نشان داده است که CRP بطور مستقیم با بیماری های ایسمیک قلب، استروک و خطر مرگ در ارتباط است (۲۳). نکته قابل توجه دیگر در مطالعه ما، زمان ارزیابی hsCRP است. در تحقیقات انجام شده قبلی، حداکثر غلظت پلاسمایی CRP معمولاً طی ۳۶ تا ۴۸ ساعت پس از شروع علائم

نیز افزایش یافته، بطوریکه نوتروفیل ها از سلول های اندوتلیال خارج شده و وارد بافت ها می شود و در نتیجه غلظت نشانگرهای التهابی افزایش می یابد. در نتیجه این چرخه آسیب دیده، القاء آپوپتوز و مرگ نورون بتدریج افزایش می یابد (۱۹-۱۷).

قابل توجه است که مقالات متعددی برای دقت بیشتر در تعیین شدت استروک توصیه به استفاده از سیستم NIHSS می کنند، بطوریکه اظهار می دارند که عدم وجود چنین برنامه ای بعنوان محدودیتی برای مطالعه می باشد (۱۳). در مطالعه حاضر آستانه پیش بینی مرگ در سیستم NIHSS، ۱۰ بود، بطوریکه در بیماران با $NIHSS > 10$ و CRP بالا، میزان مرگ و میر ۱۳ برابر افزایش داشت. بطور مشابه، مطالعاتی که توسط Basic (۲۰) و Shenhar (۲۱) انجام شده، نشان دهنده ارتباط NIHSS و

جدول ۱. میزان بروز مرگ زودرس بر اساس زیرگروه های متغیرهای دموگرافیک قابل ارزیابی در بیماران مبتلا به CVA ایسمیک حاد

متغیرها	حالات (N)	مرگ N(%) (CI95%)	P value	RR (CI95%)
دیابت	yes (۵۰)	۱۱(۲۲.۰٪) ۱(۰.۵٪-۳۳.۵٪)	۰/۰۰۱*	۴/۹ (۱/۸-۱۲/۴)
	no (۱۱۲)	۵(۴.۵٪) (۰.۶٪-۸.۳٪)		
بیماری ایسکمی قلبی	yes (۴۶)	۱۴(۳۰.۴٪) ۱(۷.۱٪-۴۳.۷٪)	<۰/۰۰۱*	۱۷/۶ (۴/۲-۲۴/۶)
	no (۱۱۶)	۲(۱.۷٪) (۰.۰٪-۴.۱٪)		
سیگار	yes (۶۷)	۱۱(۱۶.۴٪) (۷.۵٪-۲۵.۳٪)	۰/۰۳۰*	۳/۱ (۱/۱-۸/۶)
	no(۹۵)	۵(۵.۳٪) (۰.۸٪-۹.۸٪)		
NIHSS	<۷(۷۱)	۱(۱.۴٪) (۰.۰٪-۴.۱٪)	<۰/۰۰۱**	-
	۷-۱۳(۷۲)	۴(۵.۶٪) (۰.۳٪-۱۰.۸٪)		
	>۱۳ (۱۹)	۱۱(۵۷.۹٪) (۳۵.۷٪-۸۰.۱٪)		
NIHSS (Cut off point)	<=۱۰(۱۰۳)	۴(۳.۹٪) (۰.۱٪-۷.۶٪)	۰/۰۰۲*	۵/۲ (۱/۸-۱۵/۶)
	>۱۰(۵۹)	۱۲(۲۰.۳٪) (۱۰.۱٪-۳۰.۶٪)		
CRP (Cut off point)	<=۲/۱۵(۱۲۰)	۳(۲.۵٪) (۰.۰٪-۵.۳٪)	<۰/۰۰۱*	۱۲/۳ (۳/۷-۴۱/۷)
	>۲/۱۵(۴۲)	۱۲(۳۱.۰٪) (۱.۷٪-۴۴.۹٪)		
جمع (۱۶۲)		۱۶(۹.۹٪) (۵.۳٪-۱۴.۵٪)	-	-

* Fisher Exact Test

جدول ۲. معیار تعیین خطر مرگ در بیماران مبتلا به CVA و مقایسه آنها با یکدیگر

متغیرها	معیار (تعداد بیماران)	مرگ (%) (CI۹۵%)	P value	RR
CRP NIHSS	CRP ≤ ۲/۱۵ و NIHSS ≤ ۱۰ (۸۴)	۲ (۲/۴۰ %) (۰/۱۰%-۵/۶۶%)	< ۰/۰۰۱**	-
	CRP > ۲/۱۵ یا NIHSS > ۱۰ (۵۵)	۳ (۵/۵۰ %) (۰/۱۰%-۱۱/۵۷%)		
	CRP > ۲/۱۵ و NIHSS > ۱۰ (۲۳)	۱۱ (۴۷/۸۰ %) (۲۷/۴%-۶۸/۳%)		
CRP NIHSS	CRP > ۲/۱۵ و NIHSS > ۱۰ (۲۳)	۱۱ (۴۷/۸۰ %) (۲۷/۴%-۶۸/۳%)	< ۰/۰۰۱*	۱۳/۳ (۵/۱-۳۴/۷)
	موارد دیگر (۱۳۹)	۵ (۳/۶۰ %) (۰/۱۵%-۶/۷%)		
CRP + NIHSS + دیابت	۰ of CRP > ۲/۱۵ یا دیابت یا NIHSS > ۱۰ (۶۵)	۲ (۳/۱۰ %) (۰/۱۰%-۷/۳%)	< ۰/۰۰۱**	-
	۱ of CRP > ۲/۱۵ یا دیابت یا NIHSS > ۱۰ (۵۶)	۲ (۳/۶۰ %) (۰/۱۰%-۸/۴%)		
	۲ of CRP > ۲/۱۵ یا دیابت یا NIHSS > ۱۰ (۲۸)	۲ (۷/۱۰ %) (۰/۱۰%-۱۶/۷%)		
	۳ of CRP > ۲/۱۵ یا دیابت یا NIHSS > ۱۰ (۱۳)	۱۰ (۷۶/۹۰ %) (۵۴/۰%-۹۹/۸%)		
CRP NIHSS دیابت	CRP > ۲/۱۵ & NIHSS > ۱۰ و دیابت (۱۳)	۱۰ (۷۶/۹۰ %) (۵۴/۰%-۹۹/۸%)	< ۰/۰۰۱*	۱۹/۱ (۸/۳-۴۴/۲)
	موارد دیگر (۱۴۹)	۶ (۴/۰۰ %) (۰/۰۹%-۷/۳%)		

* Fisher Exact Test

** Chi Square Test

شماره

این مطالعه نشان می دهد که ارتباط مستقیمی بین hsCRP و میزان مرگ طی هفته اول پس از وقوع استروک وجود دارد. آستانه CRP که بطور قابل توجهی خطر مرگ را افزایش می دهد، معادل ۲/۱۵ می باشد. علاوه بر این مطالعه حاضر توضیح می دهد که میزان CRP در اولین ساعت پس از استروک ممکن است نقش مهمی را در تعیین خطر مرگ بیماران ایفا کند. این مسئله در تعیین ارزش پیش بینی برنامه های درمانی و استراتژی های پیشگیری ثانویه بسیار مهم است. برای روشن تر شدن این موضوع، مطالعات بیشتری با حجم نمونه بزرگتر در این زمینه مورد نیاز است. برای شناخت جنبه های مهم این مطالعات، انجام مطالعات کوهورت آینده نگر توصیه می شود.

استروک گزارش شده است. در یک مطالعه که در سال ۲۰۰۷ انجام شد، اندازه گیری CRP بطور پیاپی پس از وقوع علائم انجام شده است.

محققان دریافته اند که اندازه گیری CRP در طول ۱۲ ساعت اول پس از وقوع استروک ایسکمیک بعنوان یک فاکتور مستقل در پیش آگهی بیماری در نظر گرفته نمی شود. آنها نشان دادند که مناسب ترین زمان برای تعیین پیش آگهی ۱۲ تا ۲۴ ساعت پس از شروع علائم اولیه بوده و می تواند ریسک حوادث قلبی و عروقی مغز را پیش بینی کند (۲۴) در مطالعه حاضر، میزان CRP حدود ۲۴ ساعت پس از شروع اولین حمله اندازه گیری شده است. قابل توجه است که حجم نمونه کوچک و عوامل اندازه گیری نشده از محدودیت های مطالعه ما می باشد که ممکن است نتایج را تحت تاثیر قرار دهد.

منابع

1. Pongvarian N. Stroke in developing world. *Lancet* 1998; 352 (3): 19-22.
2. Whiteley W, Chong WL, Sengupta A, Sandercock P. Blood markers for the prognosis of ischemic stroke: a systematic review. *Stroke*. 2009; 40: 380- 389.
3. Lakhan SE, Kirchgessner A, Hofer M. Inflammatory mechanisms in ischemic stroke: therapeutic approaches. *J Transl Med*. 2009;7: 97.
4. Butterweck V, Prinz S, Schwaninger M. The role of interleukin-6 in stress-induced hyperthermia and emotional behaviour in mice. *Behav Brain Res*. 2003; 144: 49-56.
5. Pepys MB, Berger A. The renaissance of C reactive protein. *BMJ*. 2001; 322: 4-5.
6. Meier-Ewert HK, Ridker PM, Rifai N, Price N, Dinges DF, Mullington JM. Absence of diurnal variation of C-reactive protein concentrations in healthy human subjects. *Clin Chem*. 2001; 47: 426-430.
7. Ridker PM, Cook N. Clinical usefulness of very high and very low levels of C-reactive protein across the full range of Framingham Risk Scores. *Circulation*. 2004; 109: 1955- 9.
8. Counsell C, Dennis M, McDowall M, Warlow C. Predicting outcome after acute and subacute stroke: development and validation of new prognostic models. *Stroke*. 2002; 33: 1041-1047.
9. König IR, Ziegler A, Bluhmki E, Hacke W, Bath PM, Sacco RL, et al. Predicting long-term outcome after acute ischemic stroke: a simple index works in patients from controlled clinical trials. *Stroke*. 2008; 39: 1821-1826.
10. 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: 35- 41.
11. Arenillas JF, Massot A, Alvarez-Sabín J, Fernandez-Cadenas I, del Rio-Espinola A, Chacon P, et al. J. C-reactive protein gene C1444T polymorphism and risk of recurrent ischemic events in patients with symptomatic intracranial atherosclerotic stenoses. *Cerebrovasc Dis*. 2009; 28(1): 95-102.
12. Christensen H, Boysen G. C-reactive protein and white blood cell count increases in the first 24 hours after acute stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2004; 18: 214-219.
13. Makita S, Nakamura M, Satoh K, Tanaka F, Onoda T, Kawamura K, et al. A Serum c-reactive protein levels can be used to predict future ischemic stroke and mortality in Japanese men from the general population. *Atherosclerosis*. 2009; 204: 234-238.
14. Christensen H, Boysen G. C-reactive protein and white blood cell count increases in the first 24 h after acute stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2004; 18: 214-219.
15. Masotti L, Ceccarelli E, Forconi S, Cappelli R. Prognostic role of C-reactive protein in very old patients with acute ischaemic stroke. *J Intern Med*. 2005; 258: 145-152.
16. Montaner J, Fernandez-Cadenas I, Molina CA, Ribó M, Huertas R, Rosell A, et al. Poststroke C-reactive protein is a powerful prognostic tool among candidates for thrombolysis. *Stroke*. 2006; 37: 1205-1210.
17. Ekdahl CT, Kokaia Z, Lindvall O. Brain inflammation and adult neurogenesis: the dual role of microglia. *Neurosci*. 2009; 158: 1021-1029.
18. Lucas SM, Rothwell NJ, Gibson RM. The role of inflammation in CNS injury and disease. *Br J Pharmacol*. 2006; 147 (1): S232-40.
19. Swanson RA, Ying W, Kauppinen TM: Astrocyte influences on ischemic neuronal death. *Curr Mol Med*. 2004; 4: 193-205.
20. Basic Kes V, Simundic AM, Nikolac N, Topic E, Demarin V. Pro- inflammatory and anti- inflammatory cytokines in acute ischemic stroke and their relation to early neurological deficit and stroke outcome. *Clin Biochem*. 2008; 41: 1330-1334.
21. Shenhar-Tsarfaty S, Assayag EB, Bova I, Shopin L, Berliner S, Shapira I, et al. Early signaling of inflammation in acute ischemic stroke: clinical and rheological implications. *Thromb Res*. 2008; 122: 167-173.
22. Calabrò P, Golia E, Yeh ET. Role of C-reactive protein in acute myocardial infarction and stroke: possible therapeutic approaches. *Curr Pharm Biotechnol*. 2012; 13 (1): 4-16.
23. Kaptoge S, Di Angelantonio E, 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. 9; 375: 132-40.
24. Winbeck K, Poppert H, Etgen T, Conrad B, Sander D. Prognostic relevance of early serial C-reactive protein measurements after first ischemic stroke. *Stroke*. 2002; 33: 2459-2464.