

Akut İskemik İnme Hastalarında Hastane Mortalitesi ile Hematolojik Parametrelerin İlişkisi

The Relationship between Hospital Mortality and Hematological Parameters in Acute Ischemic Stroke Patients

Mehmet Tayfun KAŞIKCI¹, Sinan YILDIRIM²

¹Mehmet Akif Ersoy Devlet Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Çanakkale

²Mehmet Akif Ersoy Devlet Hastanesi, Acil Tıp Kliniği, Çanakkale

Öz

Son yıllarda çeşitli hematolojik parametrelerin ateroskleroz ve tromboembolik olayların prognozu ile ilişkilendirildiği birçok çalışma mevcuttur. Biz bu çalışmada nöroloji yoğun bakım ünitesine akut iskemik inme tanısı ile yatırılan hastalarda, hastane mortalitesini ön görmeye katkı sağlayabilecek muhtemel prognostik faktörleri araştırdık. Bu çalışmaya 01.01.2019-31.12.2019 tarihleri arasında acil serviste akut iskemik inme tanısı aldıktan sonra nöroloji yoğun bakım ünitesine yatırılan 99 hasta dahil edildi. Akut iskemik inme tanısı için hastaların tıbbi öyküsü, nörolojik muayene bulguları, bilgisayarlı tomografi, difüzyon MR görüntüleri kullanıldı. Hastane mortalitesi ile ilişkili olabilecek olası prognostik faktörleri bulmak için yaş, cinsiyet, iskemik lezyonların lokalizasyonu ve hematolojik parametreler (lökosit, nötrofil, lenfosit, monosit, hemoglobin, platelet, mean platelet volume-MPV, red cell distribution width-RDW, nötrofil/lenfosit oranı-NLO, platelet/lenfosit oranı-PLO, lenfosit/monosit oranı-LMO) karşılaştırıldı. Bu çalışmada; yaş, cinsiyet ve iskemik lezyonlar ile hastane mortalitesi arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Ayrıca lenfosit-monosit oranı (LMO) dışındaki hematolojik parametrelerde de anlamlı bir farklılık saptanmadı. Lenfosit-monosit oranı (LMO:2.06±1.46, p=0.011, sensitivite: %61.7, spesifite: %48.1) hastanede eksitus olan hastalarda istatistiksel anlamlı olarak daha düşük bulundu. Sonuç olarak, düşük lenfosit-monosit oranının erken dönem prognozu göstermede faydalı olabilecek bir hematolojik belirteç olduğu, ancak bu konuda daha kapsamlı ve prospektif çalışmaların gerektiği kanaatine varıldı.

Anahtar Kelimeler: Akut İskemik İnme, Hastane Mortalitesi, Lenfosit-Monosit Oranı

Abstract

In recent years there are many pieces of research about various haematologic parameters that were related to the prognosis of atherosclerosis and thromboembolic events. In our study we searched possible prognostic factors predicting hospital mortality in patients with acute ischemic stroke in neurology intensive care unit. We examined ninety-nine acute ischemic stroke patients which were followed in neurology intensive care unit, between January 01, 2019 and December 31, 2019. History, neurologic examination, computed tomography and diffusion weighted MRI of brain were applied for acute ischemic stroke diagnosis. Age, gender, ischemic lesions' localisation and hematologic parameters, (leukocyte, neutrophil, lymphocyte, monocyte, hemoglobin, platelet, mean platelet volume-MPV, red cell distribution width-RDW, neutrophil/lymphocyte ratio-NLO, platelet/lymphocyte ratio-PLO, lymphocyte / monocyte ratio-LMO) were compared to find possible prognostic factors which could be correlated with hospital mortality. In this study; age, gender, ischemic lesions indicated no difference for hospital mortality. In additional haematologic parameters indicated no significant difference except lymphocyte-to-monocyte ratio (LMR). Lymphocyte-to-monocyte ratio (LMR:2.06±1.46, p=0.011, sensitivity: 61.7%, specificity: 48.1%) was statistically lower in patients who died in the hospital. Based on the study results, low lymphocyte-to-monocyte ratio (LMR) is a haematologic parameter for predicting hospital mortality for acute ischemic stroke patients. However, more detailed and prospective research should be carried out in this field.

Keywords: Acute Ischemic Stroke, Hospital Mortality, Lymphocyte-Monocyte Ratio

Giriş

Serebrovasküler hastalıklar Dünya'da olduğu gibi ülkemizde de ölüm nedenleri arasında ilk üç arasında yer almaktadır (1,2). Rutin hematolojik tetkikler ile inme prognozu arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Akut iskemik inmede immün yanıtın aktivasyonu ve sitokinlerin etkisiyle gelişen nöronal hasardan sorumlu ve iskemik inme seyri ile ilişkili olduğu değerlendirilen belirteçler CRP, fibrinojen, nötrofil, lenfosit, monosit, platelet lenfosit oranı (PLO), nötrofil lenfosit oranı (NLO), RDW'dir (3-

7). Nötrofillerin iskemik beyin hasarını artırdığı bilinmektedir (8). Lenfositler de inflamatuvar yanıtı aracılık ederek iskemik dokuları infiltre eder ve düşük lenfosit değerleri üç aylık dönemde kötü prognoz göstergesidir. Birçok malignitede kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilen lenfosit monosit oranı (LMO)'nın düşük olmasının ateroskleroz ve akut iskemik inmede de prognostik belirleyiciler arasında olduğu değerlendirilmiştir (9,10). Ayrıca düşük LMO'nun akut iskemik inmenin erken döneminde zayıf fonksiyonel iyileşme ile ilişkili olduğu ancak mortalite ile ilişkisinin net olmadığı da bildirilmiştir (10).

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmanın Etik Kurulu Onayı, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 26.02.2020 tarih ve 19 sayı no ile alınmıştır. Bu çalışma acil servisine günlük ortalama 600, yıllık ortalama 220.000 hastanın başvuru yaptığı, nöroloji yoğun bakım ünitesinde yıllık

ORCID No
Mehmet Tayfun KAŞIKCI 0000-0002-5190-5083
Sinan YILDIRIM 0000-0002-8533-5816

Başvuru Tarihi / Received: 08.03.2020
Kabul Tarihi / Accepted : 18.03.2020

Adres / Correspondence : Mehmet Tayfun KAŞIKCI
Mehmet Akif Ersoy Devlet Hastanesi, Nöroloji Kliniği,
Çanakkale
e-posta / e-mail : dr_mtayfun@yahoo.com

ortalama 250 hastanın kabul edildiği ikinci basamak bir devlet hastanesinde yapıldı. Hasta verileri hastane otomasyon sistemi ve hasta dosyalarından elde edilerek hazırlanan formlara kaydedildi.

01.01.2019-31.12.2019 tarihleri arasında acil serviste akut iskemik inme tanısı aldıktan sonra nöroloji yoğun bakım ünitesine yatırılan 99 hasta çalışmaya dahil edildi. Akut iskemik inme kesin tanısını belirlemek için hastaların tıbbi öyküleri, nörolojik muayene bulguları, bilgisayarlı tomografi, difüzyon MR görüntüleri kullanıldı. Hasta dosyaları geriye dönük olarak incelendiğinde kayıtlarına tam olarak ulaşılan ve iskemik inme tanısı ile yoğun bakım ünitesine yatırılan hastalar çalışma kapsamına alındı. 18 yaşından küçük hastalar, sistematik inflamatuvar veya otoimmün hastalığı olanlar, kronik bağ dokusu hastalıkları, hematolojik bozukluklar, kanser vakaları ve immünsupresan tedavi gören hastalar çalışma kapsamı dışında bırakıldı. Hematolojik parametreler hastaların acil servise başvurduğu gün içindeki kayıtlar dikkate alınarak kaydedildi. Hematolojik test için EDTA tüpleri kullanıldı. Tam kan sayımları, Diagon kitleri kullanılarak Mindray BC-6800 cihazı ile analiz edildi. Hasta dosyalarındaki özgeçmiş bilgileri ve kullandığı ilaçlar hastane otomasyon sisteminden ve eczane kayıtlarından kontrol edildi.

Veriler SPSS 17.0 paket programına kaydedildi. Sürekli değişkenlerden normal dağılım gösterenler ortalama±standart sapma, normal dağılım göstermeyenler ortanca (minimum-maximum); kategorik değişkenler ise sayı ve yüzdeler ile ifade edildi. Sürekli değişkenlerde grupların ortalamaları arasındaki farkın anlamlılığı; normal dağılım göstermeyen gruplarda Mann Whitney-U testi, normal dağılım gösteren gruplarda ise Student t-testi kullanılarak değerlendirildi. Kategorik değişkenler arasındaki farkın anlamlılığını test etmek için Pearson ki-kare ve uygun olduğu durumlarda Fisher Kesin Testi (Fisher's Exact Test) kullanıldı. Akut iskemik inme hastalarında istatistiksel olarak anlamlı bulunan lenfosit/monosit oranının optimal cut-off değerini belirlemek için ROC analizi yapıldı. Lenfosit/monosit oranının mortalite üzerine istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığı Multipl Lojistik Regresyon analizi ile değerlendirildi. Tek değişkenli testinde p değeri <0.25 olan değişkenler Multipl Lojistik Regresyon analizi için aday olarak kabul edildi. P'nin 0.05'den küçük olduğu değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

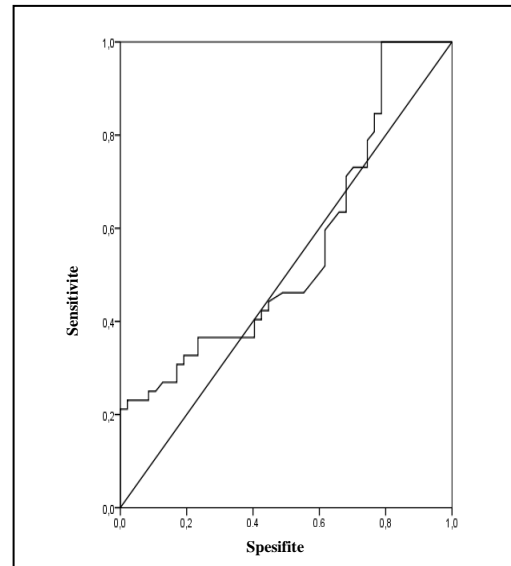
Çalışmamıza dâhil ettiğimiz 99 hastanın 53(%53.5)'i kadındı. Yaş ortalaması 76.76±11.13, yaş dağılım aralığı 41-92 idi. Hastaların hastane mortalitesi değerlendirildiğinde 47 (%47.5) hastanın öldüğü, 52 (%52.5) hastanın ise Nöroloji servisine nakil edildiği tespit edildi.

İskemik inme hastalarının lezyonlarında damarların dağılımı incelendiğinde en sık 71 (%71.7) hasta ile orta serebral arter (MCA) tutulumu tespit edildi. Bunu sırasıyla 9 (%9.1) hastayla vertebrobaziler arter (VBA), 7 (%7.1) hastayla anterior serebral arter (ACA), 6 (%6.1) hastayla posterior serebral arter (PCA) ve 6 (%6.1) hastayla diğer damar tutulumları takip etti. Çalışmamızda yaş, cinsiyet ve iskemi bölgesinin mortalite ile herhangi bir ilişkisinin olmadığı saptandı (Tablo 1).

İskemik inme hastalarında prognostik değeri olduğu değerlendirilen hematolojik parametreler incelendiğinde lenfosit/monosit oranının mortalite gözlenen hastalarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu tespit edildi (Tablo 1). Buna göre Lenfosit-monosit oranı (LMO:2.06±1.46, p=0.011, sensitivite: %61.7, spesifite: %48.1) hastanede eksitus olan hastalarda istatistiksel olarak daha düşüktü.

Diğer hematolojik parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığından lenfosit-monosit oranının gerçek bir prognostik belirteç olup olmadığını saptamak amacıyla ROC analizi yapıldı (Şekil 1). Bulunan en iyi kesim noktası olan 1.65 düzeyine göre lenfosit-monosit oranının tanisal performans değerleri Tablo 2'de özetlendi. 1.65 cut-off değerine göre lenfosit-monosit oranının prognozu tespit etmekteki doğruluk oranı %54.5 bulunmuştur (Tablo 2).

İskemik inme hastaların prognozunda etkili olabilecek p değeri <0.25 olan değişkenler ile lenfosit-monosit oranı multipl lojistik regresyon analizi ile karşılaştırılmış ve sonuç olarak anlamlı bir değişken olabileceği tespit edildi (p=0.048) (Tablo 3).



Şekil 1. Akut iskemik inme hastalarında hayatta kalan olgularla eksitus olan olguları ayırtmada LMO ölçümlerine ilişkin ROC eğrisi.

Tablo 1. Akut iskemik inme hastalarının prognozuna yönelik olarak incelenen faktörlerin karşılaştırılması

	Eksitus (n=47) Sayı/Yüzde, Ortalama/Standart Sapma	Hayatta (n=52) Sayı/Yüzde, Ortalama/Standart Sapma	p değeri
Kadın (n=52)	23 (%44.2)	29 (%55.8)	0.383*
Erkek (n=47)	24 (%51.1)	23 (%48.9)	
MCA (n=71)	33 (%46.5)	38 (%53.5)	0.752*
ACA (n=7)	3 (%42.9)	4 (%57.1)	0.557*
PCA (n=6)	3 (%50.0)	3 (%50.0)	0.612*
VBA (n=9)	4 (%44.4)	5 (%55.6)	0.565*
Diğer (n=6)	4 (%66.7)	2 (%33.3)	0.292*
Yaş (41-92)	77.74±10.42	75.87±11.76	0.404**
Nötrofil (10 ³ /µL)	8.83±7.37	8.75±4.33	0.943**
Lenfosit (10 ³ /µL)	1.58±1.11	1.51±1.02	0.736**
NLO (nötrofil/lenfosit oranı)	9.65±11.95	9.11±8.15	0.793**
Hemoglobin (gr/dL)	11.65±1.93	11.37±2.43	0.533**
RDW (%)	15.89±2.75	16.48±3.79	0.375**
Platelet (K/µL)	286.79±106.96	258.63±128.18	0.241**
PLO (platelet/lenfosit oranı)	264.26±205.16	236.07±166.09	0.452**
MPV (fL)	8.69±1.49	9.13±1.34	0.131**
Monosit (10 ³ /µL)	0.71±0.32	0.62±0.35	0.180**
LMO (lenfosit/monosit oranı)	2.26±1.46	4.25±5.21	0.011**
WBC (K/µL)	11.31±7.45	11.12±4.48	0.878**

* Ki-kare (fisher's-exact test), ** Student-T test,

MCA: Orta serebral arter, ACA: Anteriorserebral arter, PCA: Posteriorserebral arter, VBA: Vertebral-baziller arter

Tablo 2. Akut iskemik inme hastalarında hayatta kalan olgularla eksitus olan olguları ayırt etmede LMO ölçümlerinin ROC analizi sonuçları ve tanısal performans düzeyleri

Göstergeler	Tanımlar	LMO
Eğri Altında Kalan Alan		0.556
%95 Güven Aralığı		0.440-0.671
Standart Sapma		0.059
En İyi Kesim Noktası		>1.65
Olgu Sayısı	N	99
Duyarlılık	GP/(GP+YN)	29/47 (%61.7)
Seçicilik	GN/(GN+YP)	25/52 (%48.1)
PTD	GP/(GP+YP)	29/56 (%51.8)
NTD	GN/(YN+GN)	25/43 (%58.1)
Doğruluk	(GP+GN)/(N)	54/99 (%54.5)

GP: Gerçek Pozitif, YN: Yalancı Negatif, GN: Gerçek Negatif, YP: Yalancı Pozitif, PTD: Pozitif Tahmini Değer, NTD: Negatif Tahmini Değer.

Tablo 3. Çoklu değişkenli lojistik regresyon analizine göre akut iskemik inme hastalarında hayatta kalan olgularla eksitus olan olguları ayırt etmede etkili olabilecek olası tüm risk faktörlerinin birlikte etkilerinin karşılaştırılması.

Değişkenler	Odds Oranı	%95 Güven Aralığı		Wald	p değeri
		Alt Sınır	Üst Sınır		
Platelet	1.002	0.998	1.006	1.014	0.314
MPV	0.861	0.617	1.200	0.786	0.375
Monosit	1.226	0.319	4.712	0.088	0.767
LMO	0.828	0.687	0.998	3.906	0.048

Tartışma

Deneyisel inme modellerinde artmış lenfositlerin antiinflamatuvar sitokinleri uyardığı, inflamatuvar sitokinleri ise baskılayarak nöron hasarını azalttığı gösterilmiştir (11,12). Akut iskemik sonrası üç aylık dönemde ise monosit artışının zayıf fonksiyonel iyileşmeyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (13).

İskemik inme ile ilişkili olduğu değerlendirilen belirteçlerden PLO'nun yüksek olması kötü prognoz ile ilişkili olup artmış RDW değerlerinin inme insidansında artış, fonksiyonel iyileşmede yetersizlik ve artmış mortalite ile ilişkili olduğu bulunmuştur (5,7).

Erken dönemde yüksek nötrofil sayısı artmış inme şiddeti ile düşük lenfosit sayısı ise zayıf fonksiyonel iyileşme ile ilişkilidir. Bunun da iskemik inme sonrası fonksiyonel iyileşmenin seyri üzerinde olumsuz etkisinin olduğu gösterilmiştir (14,15).

İskemik inmeli hastalarda yüksek lökosit, nötrofil, NLO, RDW değerlerine karşılık düşük eozinofil değerlerinin artmış hastane mortalitesi ile ilişkili olduğu bildirilmekle birlikte prognozla olan bu ilişkinin ardındaki mekanizmanın büyük oranda bilinmediği bildirilmiştir (16).

Akut iskemik inmede prognozla ilişkili belirteçler üzerine yapılan bir meta-analizde yüksek NLO'nun prognoz üzerine olumsuz etkisinin olmasının yanı sıra semptomatik intrakraniyal hemoraji gelişimi için de yüksek risk faktörü olduğu bildirilmiştir (17).

Trombolitik tedavi öncesi NLO değerinin intravenöz trombolitik doku plazminojen aktivatörü (IV tPA) yanıtını ön görmeye bir öneminin olmadığı, tromboliz dirençli olgularda ise ilk 24 saat NLO değerinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (18).

Lenfositlerin inflamasyon aracılığıyla beyin hasarını onardığını bildirenlerin yanı sıra lenfositlerin proinflamatuvar sitokinler ve sitotoksitate aracılığıyla iskemik beyne hasar verdiğini bildiren yayınlar da mevcuttur (19,20).

Akut iskemik inmede inflamatuvar araçlar ve lökositler ikincil beyin hasarına neden olup kötü prognozdan sorumludur. LMO akut iskemik inmede erken dönemde prognozu ön görmeye diğerlerine göre nispeten yeni bir belirleyicidir (21).

İskemik inmede prognozu ön görmeye rutin hematolojik parametrelerin her hastada

uygulanabilir, ucuz ve objektif sonuçları olması nedeniyle kullanımı artmaktadır. Ancak prognoz birçok faktörle ilişkili olduğundan hematolojik parametrelerin tek başına veya birlikte prognozu ön görmeye yeterli olmadığı değerlendirilmektedir (16).

Çalışmamızda akut iskemik inme tanısı ile nöroloji yoğun bakım ünitesine yatırılan hastalarda erken dönemde eksitus olanlar ile kliniğe alınarak taburcu edilen hastalar arasında cinsiyet, yaş ortalaması, etkilenen damar alanı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Yine karşılaştırdığımız hematolojik parametrelerden lökosit (nötrofil, lenfosit, monosit), hemoglobün, platelet, MPV, RDW arasında da her iki grup arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı. Nötrofil/lenfosit oranı (NLO), platelet/lenfosit oranı (PLO) ve lenfosit/monosit oranı (LMO) karşılaştırılmasında ise yalnızca LMO'da anlamlı farklılık saptandı. Lenfosit-monosit oranı (LMO:2.06±1.46, p=0.011) hastanede eksitus olan hastalarda istatistiksel anlamlı olarak daha düşük bulundu. Lenfosit/monosit oranının (LMO) ROC analizi yapıldığında prognoz tespitinde doğruluk oranı %54.5 bulundu.

Sonuç olarak akut iskemik inmede hastane döneminde düşük LMO'nun diğer faktörlerden bağımsız olarak kötü prognoz belirteci olabileceği sonucuna varıldı. Hastane mortalitesi ile birlikte erken ve geç dönem mortalite için de lenfosit/monosit oranı (LMO karşılaştırılmasıyla, uygulanan tedavilerin etkisinin değerlendirilmesi ile daha anlamlı sonuçlar elde edilebilir. Çalışmamızın retrospektif, olgu sayısının az olması da kısıtlayıcı faktörler olarak değerlendirildi.

Etik Kurul Onayı: Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 26.02.2020 tarih ve 19 kayıt numarası ile etik kurul onayı alınmıştır.

Kaynaklar

- Bennett DA, Krishnamurthi RV, Barker-Collo S, et al. The global burden of ischemic stroke: findings of the GBD2010 study. *Glob Heart*. 2014;9:107-12.
- Türkiye İstatistik Kurumu. [İnternet]. 2018 yılı ölüm nedeni istatistiği, http://tuik.gov.tr/PreTablo.do?alt_id=1083.
- Petrovic-Djergovic D, Goonewardena SN, Pinsky DJ. Inflammatory disequilibrium in stroke. *Circ Res*. 2016;119:142-58.

4. Rodrigues SF, Granger DN. Leukocyte-mediated tissue injury in ischemic stroke. *Curr Med Chem*. 2014; 21: 2130–7.
5. Altintas O, Altintas MO, Tasal A, et al. The relationship of platelet-to-lymphocyte ratio with clinical outcome and final infarct core in acute ischemic stroke patients who have undergone endovascular therapy. *Neurol Res*. 2016;38(9):759-65.
6. Petrone AB, Eisenman RD, Steele KN, et al. Temporal dynamics of peripheral neutrophil and lymphocytes following acute ischemic stroke. *Neurol Sci*. 2019;40(9):1877-85.
7. Song SY, Hua C, Dornbors D 3rd, et al. Baseline red blood cell distribution width as a predictor of stroke occurrence and outcome: A comprehensive meta-analysis of 31 studies. *Front Neurol*. 2019;10:1237.
8. Herz J, Sabellek P, Lane TE, et al. Role of neutrophils in exacerbation of brain injury after focal cerebral ischemia in hyperlipidemic mice. *Stroke*. 2015;46:2916–25.
9. Zhu JY, Liu CC, Wang L, et al. Peripheral blood lymphocyte-to-monocyte ratio as a prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a multicenter retrospective study. *J Cancer*. 2017;8:737-43.
10. Kiris T, Celik A, Varis E, et al. Association of lymphocyte-to-monocyte ratio with the mortality in patients with ST elevation myocardial infarction who underwent primary percutaneous coronary intervention. *Angiology*. 2017;3319716685480.
11. Liesz A, Suri-Payer E, Veltkamp C, et al. Regulatory T cells are key cerebroprotective immunomodulators in acute experimental stroke. *Nat Med*. 2009;15:192-9.
12. Ren H, Liu X, Wang L, et al. Lymphocyte-to-monocyte ratio: a novel predictor of the prognosis of acute ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2017; 26(11): 2595–602.
13. Bonifacic D, Toplak A, Benjak I, et al. Monocytes and monocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1) as early predictors of disease outcome in patients with cerebral ischemic stroke. *Wien Klin Wochenschr*. 2016;128:20-7.
14. Kim J, Song TJ, Park JH, et al. Different prognostic value of white blood cell subtypes in patients with acute cerebral infarction. *Atherosclerosis*. 2012; 222: 464–7.
15. Kim JY, Park J, Chang JY, et al. Inflammation after ischemic stroke: the role of leukocytes and glial cells. *Exp Neurol*. 2016;25:241–51.
16. Luo Fan, Li Gui, Er-Qing Chai, et al. Routine hematological parameters are associated with short-and long-term prognosis of patients with ischemic stroke. *J Clin Lab Anal*. 2018;32:e22244.
17. Jing Zhang, Qingqing Ren, Yanlin Song, et al. Prognostic role of neutrophil-lymphocyte ratio in patients with acute ischemic stroke. *Medicine*. 2017; 96(45): e8624.
18. Pektezel MY, Yilmaz E, Arsava EM, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and response to intravenous thrombolysis in patients with acute ischemic stroke. *Stroke Cerebrovasc Dis*. 2019;28(7):1853-9.
19. Xue J, Huang W, Chen X, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio is a prognostic marker in acute ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2017;26:650–7.
20. Kim JY, Kawabori M, Yenari MA. Innate inflammatory responses in stroke: mechanisms and potential therapeutic targets. *Curr Med Chem*. 2014;21:2076–97.
21. Anrather J, Iadecola C. Inflammation and stroke: an overview. *Neurother*. 2016;13:661-70.