



İnme Hastalarında Lenfosit/Monosit Oranının Klinik ve Radyolojik Parametrelerle İlişkisi ve Kısa Süreli Sonuçlara Etkisi

The Relationship of Lymphocyte/Monocyte Ratio with Clinical and Radiological Parameters and Its Effect of Short-Term Results in Stroke Patients

Mustafa AÇIKGÖZ , Hüseyin Tuğrul ATASOY 

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Zonguldak, Türkiye

ORCID ID: Mustafa Açıkğöz 0000-0002-0645-5765, Hüseyin Tuğrul Atasoy 0000-0003-1631-7400

Bu makaleye yapılacak atf: Açıkğöz M ve Atasoy HT. İnme hastalarında lenfosit/monosit oranının klinik ve radyolojik parametrelerle ilişkisi ve kısa süreli sonuçlara etkisi. Med J West Black Sea. 2023;7(2):148-155.

Sorumlu Yazar

Mustafa Açıkğöz

E-posta

mustafaacikgoz01@gmail.com

Geliş Tarihi

06.06.2023

Revizyon Tarihi

11.08.2023

Kabul Tarihi

15.08.2023

ÖZ

Amaç: İnme tanısı ve klinik sonuçları ile hematolojik tetkikler arasındaki ilişkiye olan ilgi son yıllarda artmaktadır. İmmün yanıtın göstergelerinden olan Lenfosit/Monosit Oranı (LMO), Nötrofil/Lenfosit Oranı (NLO), Ortalama Trombosit Hacmi (OTH) ve Eritrosit Dağılım Genişliğinin (EDG) inmede uzun dönem klinik sonuçlara etkileri araştırılmıştır ancak hastane yatışı sırasındaki kısa süreli klinik sonuçlara etkilerine dair çalışma sayısı azdır. Bu çalışmada, bu hematolojik parametrelerin [Lenfosit/Monosit Oranı (LMO), Nötrofil/Lenfosit Oranı (NLO), Ortalama Trombosit Hacmi (OTH) ve Eritrosit Dağılım Genişliği (EDG)] hastalarda tanı sırasında ve yatıştan bir hafta sonraki klinik ve radyolojik parametrelerle ilişkilerinin retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Hastanemize başvuran ve iskemik inme tanısı alan, 51-88 yaş arası, 78'i kadın (%52,0), 72'si erkek (%48,0) 150 hasta ile benzer demografik özelliklerde 100 sağlıklı kontrol çalışmaya dahil edildi. Hasta ve kontrol gruplarının ilk başvuruları sırasındaki LMO, NLO, OTH ve EDG değerleri kaydedildi. Ayrıca hastaların ilk başvuru sırasındaki ve yatışından bir hafta sonraki modifiye Rankin Skalası (mRS) ve Ulusal Sağlık İnme Skalası (USİS) puanları ile inme hacminin klinik bir belirteci olan Bamford sınıflandırmasına göre ait olduğu gruplar kaydedildi ve analizler yapıldı.

Bulgular: Hastalarda LMO ortalama $2,4 \pm 0,7$ iken kontrol grubunda $4,1 \pm 1,4$ idi ($p < 0,001$). Hasta grubunda NLO ortalama $4,5$ ($1,6-21,3$) iken kontrol grubunda $2,1$ ($1,1-4,6$) idi ($p < 0,001$). Hasta grubunda OTH ortalama $9,3 \pm 1,0$ fL idi ve bu oran kontrol grubunda $8,6 \pm 1,0$ fL idi ($p < 0,001$). EDG ortalama $14,2$ ($11,8-22,1$) idi ve kontrol grubunda $13,8$ ($12,2-20,2$) idi ($p = 0,015$). Hastaların başvuru sırasındaki ortalama mRS değeri $3,7 \pm 1,2$ iken ilk hafta sonundaki ortalama mRS değeri $3,2 \pm 1,5$ idi ($p < 0,001$). Ayrıca hastaların başvuru sırasındaki ortalama USİS skoru $8,3 \pm 4,8$ iken ilk hafta sonundaki ortalama USİS skoru $7,1 \pm 5,9$ idi ($p < 0,001$). Hastalarda hem başvuru sırasındaki hem de ilk hafta sonundaki mRS skorlarının LMO, NLO ve EDG düzeyleri ile korele olduğu gözlemlendi (başvuru sırasındaki değerler sırasıyla $r = -0,508$, $p < 0,001$; $r = 0,728$, $p < 0,001$; $r = 0,238$, $p = 0,003$; ilk hafta sonundaki değerler sırasıyla $r = -0,432$, $p < 0,001$; $r = 0,718$, $p < 0,001$; $r = 0,225$, $p = 0,006$). Hastalarda hem başvuru sırasındaki hem de ilk hafta sonundaki USİS skorlarının LMO, NLO ve EDG düzeyleri ile korele olduğu gözlemlendi (başvuru sırasındaki değerler sırasıyla $r = -0,373$, $p < 0,001$; $r = 0,655$, $p < 0,001$; $r = 0,182$, $p = 0,026$; ilk hafta sonundaki değerler sırasıyla $r = -0,407$, $p < 0,001$; $r = 0,699$, $p < 0,001$; $r = 0,173$, $p = 0,035$). Hastalarda ileri yaş daha yüksek NLO ve daha düşük LMO ile ilişkili idi (sırasıyla $r = 0,165$, $p = 0,044$; $r = -0,242$, $p = 0,003$). Ayrıca ileri yaş başvuru sırasındaki ve ilk hafta sonundaki mRS ve USİS skorları ile korele idi (sırasıyla; $r = 0,333$, $p < 0,001$; $r = 0,309$, $p < 0,001$; $r = 0,304$, $p < 0,001$; $r = 0,300$, $p < 0,001$).

Sonuç: İnme esnasındaki LMO, NLO, OTH ve EDG değerleri hastalığın tanısı sırasındaki ve bir hafta sonraki klinik şiddeti belirlemede önemli bilgiler verebilir.

Anahtar Sözcükler: İnme, lenfosit/monosit oranı, nötrofil/lenfosit oranı, ortalama platelet hacmi, eritrosit dağılım genişliği, klinik sonuçlar, inme şiddeti



Bu eser "Creative Commons Atımlı-GayriTicari-4.0 Uluslararası Lisansı" ile lisanslanmıştır.

ABSTRACT

Aim: Interest in the relationship between the diagnosis and clinical results of stroke and hematological parameters has been increasing in recent years. The effects of Lymphocyte/Monocyte Ratio (LMR), Neutrophil/Lymphocyte Ratio (NLR), Mean Platelet Volume (MPV) and Red Cell Distribution Width (RDW), which are indicators of immune response, on long-term clinical results in stroke have been investigated, but there are few studies on the effects of short-term clinical results during hospitalization has been investigated. In this study, we aimed to evaluate the changes in these hematological parameters [Lymphocyte/Monocyte Ratio (LMR), Neutrophil/Lymphocyte Ratio (NLR), Mean Platelet Volume (MPV) and Red Cell Distribution Width (RDW)] at the time of diagnosis and their relations with clinical and radiological parameters at the first admission and one week after hospitalization, retrospectively, and analyzed.

Material and Methods: A total of 150 patients, 78 female (52.0%) and 72 male (48.0%), between 51-88 years old, who applied to our hospital and were diagnosed with ischemic stroke and 100 healthy controls with similar demographic characteristics were included in the study. LMR, NLR, MPV and RDW values of the patient and control groups at the time of first admission were recorded. In addition, the modified Rankin Scale (mRS) and National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) scores at first admission and one week after hospitalization, and the groups to which the patients belonged according to the Bamford classification were recorded.

Results: Mean LMR was 2.4 ± 0.7 in the patients, and it was 4.1 ± 1.4 in the control group ($p < 0.001$). Median NLR value was 4.5 (1.6-21.3) in the patient group, and it was 2.1 (1.1-4.6) in the control group ($p < 0.001$). Mean MPV was 9.3 ± 1.0 fL in the patient group and 8.6 ± 1.0 fL in the control group ($p < 0.001$). Median RDW value was 14.2% (11.8%-22.1%) in the patient group and 13.8% (12.2%-20.2%) in the control group ($p = 0.015$). Mean mRS value of the patients at admission was 3.7 ± 1.2 while the mean mRS value at the end of the first week was 3.2 ± 1.5 ($p < 0.001$). In addition, the mean NIHSS score of the patients at admission was 8.3 ± 4.8 while the mean NIHSS score at the end of the first week was 7.1 ± 5.9 ($p < 0.001$). It was observed that the mRS scores of the patients both at admission and at the end of the first week were correlated with LMR, NLR and RDW levels (values at admission were $r = -0.508$, $p < 0.001$; $r = 0.728$, $p < 0.001$; $r = 0.238$, $p = 0.003$, respectively; values at the end of the first week were $r = -0.432$, $p < 0.001$; $r = 0.718$, $p < 0.001$; $r = 0.225$, $p = 0.006$, respectively). It was observed that the NIHSS scores of the patients both at admission and at the end of the first week were also correlated with LMR, NLR and RDW levels (values at admission were $r = -0.373$, $p < 0.001$; $r = 0.655$, $p < 0.001$; $r = 0.182$, $p = 0.026$, respectively; values at the end of the first week were $r = -0.407$, $p < 0.001$; $r = 0.699$, $p < 0.001$; $r = 0.173$, $p = 0.035$, respectively). Advanced age was associated with higher NLR and lower LMO in patients ($r = 0.165$, $p = 0.044$; $r = -0.242$, $p = 0.003$, respectively). In addition, advanced age was correlated with mRS and NIHSS scores at admission and at the end of the first week ($r = 0.333$, $p < 0.001$; $r = 0.309$, $p < 0.001$; $r = 0.304$, $p < 0.001$; $r = 0.300$, $p < 0.001$, respectively).

Conclusion: LMO, NLO, MPV and RDW values can provide important information in determining the clinical severity at the time of diagnosis of the disease and one week later.

Keywords: Stroke, lymphocyte/monocyte ratio, neutrophil/lymphocyte ratio, mean platelet volume, red cell distribution width, clinical results, stroke severity

GİRİŞ

İnme ölüm ve engellilik nedenlerinde dünyada ilk sıralarda bulunmaktadır (1). Hastalığın erken tanınması ve tedavinin hızlı başlatılması hastaların mortalitesini ve morbiditesini azaltmaktadır. İnme başlangıcındaki hastalık şiddeti kısa ve uzun süreli sonuçlar için önemli bir belirteçtir. İnme sonrası ortaya çıkan birçok sistemik ve nörolojik komplikasyon hastanede kalış süresini uzatabilir ve kötü klinik sonuçlar ile ilişkili olabilir. Erken dönem klinik sonuçlara etki eden çok sayıda belirleyici faktör bildirilmiştir ancak halen yeni bilgilere ihtiyaç vardır (2). İnme hastalarının kısa ve uzun süreli klinik sonuçlarının belirlenmesinde kolay uygulanabilir belirteçlerin olması hastaların tanı ve tedavisinde değerli bilgiler sağlayacaktır. Bazı hematolojik parametrelerin klinik sonuçlar açısından yol gösterici olabileceği düşünülmektedir.

İnflamatuvar olaylar iskemik inmenin patofizyolojisinde oldukça önemli yer tutmaktadır (3). Nötrofil/lenfosit oranı (NLO), C-Reaktif Protein (CRP) ve eritrosit dağılım genişliği (EDG) gibi belirteçlerin iskemik inme ile ilişkisi sıklıkla araştırılmıştır (4). Ayrıca artmış ortalama trombosit hacminin (OTH) kötü klinik sonuçlar ile ilişkili olduğuna ilişkin çalışmalar olmakla birlikte, ilişkisiz olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur (5).

Bazı kanser türlerinde kötü klinik sonuçlar ile bağlantılı olduğu gösterilen düşük lenfosit/monosit oranının (LMO) akut iskemik inmede de klinik sonuçlara etki eden faktörlerden biri olduğu az sayıda çalışmada gösterilmiştir (4).

Hematolojik parametrelerin inme hastalarında ilk üç aylık klinik sonuçlar ile ilişkisine daha önce bakılmıştır (6) ancak hastanede yatış sırasındaki kısa süreli klinik sonuçlar ile ilişkisine ait çalışma sayısı azdır (7). Akut iskemik inmeli hastaların yaklaşık üçte biri erken nörolojik kötüleşme yaşamaktadır (8). LMO'nun düşük seviyelerinin iskemik inmenin erken döneminde kötü fonksiyonel iyileşme ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (4). Ayrıca LMO'nun akut iskemik inmeli hastalarda, özellikle geniş infarktli olanlarda, erken nörolojik kötüleşme için belirleyici olduğu gösterilmiştir (9). Az sayıda çalışma yüksek lökosit ve nötrofil sayılarını daha büyük infarkt hacmi ile ilişkilendirmiştir (10).

İskemik inmeli hastalarda erken dönem klinik sonuçlara etki eden faktörlere ait bilgiler edinmek oldukça değerlidir. Bu çalışmada, hastanemize başvuran inme hastalarında LMO'nun ve diğer hematolojik parametrelerin modifiye Rankin Skalası (mRS), Ulusal Sağlık İnme Ölçeği (USİS) ve Bamford Sınıflaması ile ilişkisini ve kısa süreli klinik sonuçlara etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışmaya 1 Ocak 2020-31 Aralık 2022 tarihleri arasında Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Acil Servisi veya Nöroloji Polikliniğine başvuran ve akut iskemik inme tanısı aldıktan sonra nöroloji servisi veya yoğun bakımına yatırılıp yapılan 18 yaş üstü 150 hasta dahil edildi. Bu araştırma Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Etik Kurulunun 11.1.2023 tarihli onayı ile (onay numarası: 2023/01) yapılmıştır. Kontrol grubu olarak benzer yaş ve cinsiyette olan, baş ağrısı, baş dönmesi veya polinöropati tanıları ile nöroloji polikliniğine başvurmuş 100 kişi dahil edildi. Daha önce inme öyküsü olanlar, hemogram parametrelerini etkileyebilecek ilaç (immünsupresanlar, kortikosteroid gibi) kullananlar veya hastalığı (malignite, otoimmün hastalıklar gibi) olanlar, enfeksiyon tablosu olanlar, şikayetleri başladıktan sonra hastaneye başvuru süresi 24 saati geçenler, immün sistem bozukluğu olanlar ve ciddi karaciğer veya böbrek fonksiyon bozukluğu olanlar çalışma dışı bırakıldı. İnme tanısı aldıktan sonra bir haftadan daha kısa süreli hastane yatırılıp olan hastalar da çalışmaya dahil edilmedi.

Hastaların ilk başvuruları sırasında acil serviste veya nöroloji polikliniğinde uygun EDTA'lı tüplere alınarak çalışılmış kan örnekleri ile birinci haftadaki nöroloji servisi ve yoğun bakımlarında alınan kan örneklerinden elde edilen tam kan sayımı sonuçları retrospektif olarak kaydedildi. Ayrıca kontrol grubunun nöroloji polikliniğine başvurusu sırasında uygun EDTA'lı tüplere alınarak çalışılmış kan örneklerinden elde edilen tam kan sayımı sonuçları retrospektif olarak kaydedildi. Hastaların ilk başvuruları sırasındaki ve birinci haftadaki, kontrol grubunun ise başvuru sırasındaki LMO, NLO, OTH ve EDG değerleri retrospektif olarak kaydedildi. LMO mutlak lenfosit sayısının mutlak monosit sayısına bölünmesi ile elde edildi. NLO ise mutlak nötrofil sayısının mutlak lenfosit sayısına bölünmesi ile elde edildi. LMO ve NLO subklinik inflamasyonun birer belirteçidir ve inme ile ilişkili oldukları gösterilmiştir (4). OTH trombositlerin ortalama boyutunun hesaplanması ile ortaya çıkan bir hematolojik değerdir. Tam kan sayımında kolaylıkla elde edilebilen, trombosit aktivitesi ile pozitif ilişkili olan, trombosit fonksiyon ve aktivasyonunu gösteren bir belirteçtir. Referans olarak kabul edilen normal değerler 7,4-11,4 fL (femtolitre) arasındadır (5). EDG ise eritrosit hacim ve boyutlarındaki sapmanın ölçüsüdür. Eritrosit hacim eğrisinin dağılım genişliğini ifade eder. Referans olarak kabul edilen normal değerler %12,1-16,2 arasındadır (4). Hematolojik parametrelerin yanında hastaların başvuru sırasındaki ve birinci haftadaki mRS ve USIS puanları ile Bamford sınıflamasına göre olan grupları retrospektif olarak kaydedildi. Araştırmada inme sonrası inmenin klinik şiddetini değerlendirmek için mRS ve USIS kullanıldı. Ayrıca klinik bulgular ile radyolojik korelasyonun değerlendirilmesi için Bamford sınıflaması yapıldı:

- Modifiye Rankin Skalası (mRS): İnme sonrası dizabiliteyi değerlendirmek için kullanılmaktadır. Kategorik olarak yedi farklı derece ile tanımlıdır: 0: Semptom yok, 1: Önemli dizabilite yok, 2: Hafif dizabilite, 3: Orta düzeyde dizabilite, 4: Orta-ağır düzeyde dizabilite, 5: Ağır dizabilite, 6: Ölüm (11).
- Ulusal Sağlık İnme Skalası (USIS): Akut iskemik inme şiddetini belirlemek için kullanılır, 15 başlık ve 11 kategoriden oluşur. Bilinç durumu, görme alanı, bakış kusurları, fasial paralizi, ekstremitelerde ataksi, kol ve bacaklarda motor fonksiyon kaybı, duyu muayenesi, konuşma, dizartri, ihmal, test kartları okutma ve tekrarlatma, gösterilen resmi anlatma başlıkları ile puanlar verilir. Hastanın aldığı puanlar toplanır ve yükseldikçe inme şiddeti ve ciddiyeti artmıştır (12).
- Bamford Sınıflaması: Bamford sınıflamasında iskemik inmeler dört ana gruba ayrılmıştır. 1.Total Anterior Sirkülasyon İnfarktı (TASİ): Hemiparezi veya hemipleji, yüksek kortikal fonksiyon bozuklukları ve homonim hemianopsi olması. Afazi, diskalkuli, görsel ve uzaysal defisitler de oluşabilir. İnfarkt alanı geniştir. Median serebral arterin proksimal oklüzyonu ya da internal karotid arterin oklüzyonu sonucu gelişir. 2.Parsiyel Anterior Sirkülasyon İnfarktı (PASİ): İnfarkt alanı daha sınırlı olan bir tablodur. TASİ komponentlerinden ikisinin olmasıdır. Median serebral arterin bir dalının ya da anterior serebral arterin oklüzyonuna işaret eder. 3.Laküner İnfarkt (Lİ): Hemianopsi veya kortikal bulgular yoktur, duysal/motor bulgular yüz, kol ve bacağın hepsini veya en az ikisini içerir. Penetran arterlerin beslediği alanlarda derin ve küçük infarktlardır. 4.Posterior Sirkülasyon İnfarktı (PSİ): Vertebrobaziler sistemin proksimal veya distal oklüzyonu sonucu beyin sapı bulgularının (bilateral motor/duysal defisit, kraniyal sinir bulguları, bakış kısıtlılıkları gibi), serebellum bulgularının ve izole hemianopsinin herhangi birinin ya da tamamının görülmesiyle tanınır (13).

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme SPSS 22.0 programı kullanılarak yapıldı. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunlukları Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Tanımlayıcı istatistikler sayısal değişkenler için aritmetik ortalama±standart sapma ve ortanca (min-max), sözel yapıdaki veriler için sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Sözel yapıdaki değişkenler bakımından gruplar arasındaki farklılıklar Pearson Ki-kare testi ile incelendi. Sayısal değişkenler bakımından iki grubun karşılaştırılmasında parametrik test varsayımları sağlandığında iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi, sağlanmadığında ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Sayısal değişkenler bakımından dört grubun karşılaştırılmasında parametrik test varsayımları sağlanıyor ise tek yönlü varyans analizi, sağlanmıyor ise Kruskal-Wallis varyans analizi

kullanıldı. Tek yönlü varyans analizinde gruplar arasında fark bulunduğunda grupların ikişerli karşılaştırılması çoklu karşılaştırma yöntemlerinden Tukey Testi ile, Kruskal-Wallis varyans analizinde alt grupların ikişerli karşılaştırılması ise Dunn testi ile yapıldı. İki sayısal değişken arasındaki doğrusal ilişki parametrik test varsayımları sağlandığında Pearson korelasyon analizi ile, sağlanmadığında ise Spearman korelasyon analizi ile incelendi ve tüm değerlendirmeler için $p < 0,05$ değeri anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Katılımcıların yaş ortalaması $70,1 \pm 8,8$ yıl idi ve 119'u (%47,6) erkek, 131'i (%52,4) kadındı. Yaş ve cinsiyet açısından hasta ve kontrol grupları arasında fark yoktu (Tablo 1). Hastaların 124'ünde (%82,7) hipertansiyon (HT), 79'unda (%52,7) diyabetes mellitus (DM), 52'sinde (%34,7) koroner arter hastalığı, 48'inde (%32,0) hiperlipidemi ve 32'sinde (%21,3) atrial fibrilasyon vardı.

Hastaların başvuru sırasındaki hematolojik parametreleri ile kontrol grubunun hematolojik parametrelerinin sonuçları analiz edildi. Hasta grubunda LMO düzeyleri düşükken, NLO, OTH ve EDG düzeyleri yüksekti (Tablo 2).

Hastalarda ileri yaş daha yüksek NLO ve daha düşük LMO ile ilişkili idi (sırasıyla $r=0,165$, $p=0,044$; $r=-0,242$, $p=0,003$). Ayrıca ileri yaş başvuru sırasındaki ve ilk hafta sonundaki mRS ve USİS skorları ile korele idi (sırasıyla; $r=0,333$, $p<0,001$; $r=0,309$, $p<0,001$; $r=0,304$, $p<0,001$; $r=0,300$, $p<0,001$). Cinsiyetler arasında ölçekler açısından anlamlı fark yoktu.

Hastaların hastaneye başvuru süreleri ortalama $7,7 \pm 4,8$ saattir (1,5-22 saat). Hastaneye başvuru süresi ile başvuru sırasındaki ve ilk hafta sonundaki hematolojik ve klinik parametrelerin ilişkisi incelendi. Sadece başvuru süresi ile EDG

düzeyleri arasında negatif korelasyon mevcuttu ($r=-0,173$, $p=0,034$).

Trombolitik tedavi 13 hastaya (%8,6) uygulandı. Trombolitik tedavi uygulanan hastalar ile uygulanmayanların ilk hafta sonundaki hematolojik ve klinik parametreleri karşılaştırıldı. İki grup arasında hematolojik parametreler ve USİS skorları açısından fark yoktu. Ancak trombolitik tedavi uygulananların mRS skorlarında ilk hafta sonunda anlamlı düşme gözlemlendi ($p=0,027$).

Etkilenen arterlerin dağılımına bakıldığında; 96 hastada (%64,0) median serebral arter, altı hastada (%4,0) anterior serebral arter, yedi hastada (%4,7) internal karotid arter, 31 hastada (%20,7) posterior serebral arter infarktı izlendi. On bir hastada (%7,3) birden fazla arterin sulama alanında iskemi olduğu gözlemlendi. Bamford sınıflamasına göre yapılan dağılımda hastaların 35'inde (%23,3) TASI, 50'inde (%33,3) PASİ, 32'sinde (%21,3) Lİ ve 33'ünde (%22) PSİ saptandı.

Başvuru sırasındaki hematolojik ve klinik parametreler ile Bamford sınıflamasına göre yapılan grupların ilişkisi analiz edildi. Bamford sınıflamasına göre yapılan gruplar arasında tüm hematolojik ve klinik parametreler açısından anlamlı fark mevcuttu (Tablo 3). Post-hoc analiz yapıldığında; LMO düzeylerinin TASI, PASİ ve PSİ gruplarında Lİ grubuna göre daha düşük olduğu saptandı. Ayrıca LMO düzeyleri TASI grubunda PASİ grubuna göre daha düşüktü. NLO düzeylerinin TASI grubunda diğer gruplara göre daha yüksek olduğu, PASİ ve PSİ gruplarında ise Lİ grubundan daha yüksek olduğu gözlemlendi. OTH düzeyleri TASI grubunda PASİ grubuna göre yüksekti. EDG düzeyleri ise TASI ve PASİ gruplarında Lİ grubuna göre düşüktü. mRS ve USİS skorları TASI grubunda en yüksekti, PASİ ile PSİ grupları arasında fark yoktu ancak her iki grubun da skorları Lİ grubundan yüksekti.

Tablo 1: Hasta ve kontrol gruplarının demografik verilerinin analizi.

Parametreler	Hasta Grubu (n=150)	Kontrol Grubu (n=100)	Toplam (n=250)	p	
Yaş (yıl \pm SS)	70 \pm 8,9	70,2 \pm 8,8	70,1 \pm 8,8	0,895	
Cinsiyet, n (%)	Erkek	72 (48,0)	47 (47,0)	119 (47,6)	0,877
	Kadın	78 (52,0)	53 (53,0)	131 (52,4)	
	Toplam	150 (100)	100 (100)	250 (100)	

SS: Standart Sapma

Tablo 2: Hasta ve kontrol gruplarının başvuru sırasındaki hematolojik parametrelerinin analizi.

Parametreler	Hasta Grubu (n=150)	Kontrol Grubu (n=100)	p
Lenfosit/Monosit Oranı Ortalama \pm SS	2,4 \pm 0,7	4,1 \pm 1,4	<0,001
Nötrofil/Lenfosit Oranı Ortanca (Min-Maks)	4,5 (1,6-21,3)	2,1 (1,1-4,6)	<0,001
Ortalama Trombosit Hacmi (fL \pm SS)	9,3 \pm 1,0	8,6 \pm 1,0	<0,001
Eritrosit Dağılım Genişliği, (%) Ortanca (Min-Maks)	14,2 (11,8-22,1)	13,8 (12,2-20,2)	0,015

SS: Standart Sapma, Min: Minimum, Maks: Maksimum

Hastalarda başvuru sırasındaki hematolojik ve klinik parametrelerin yanında ilk hafta sonundaki hematolojik ve klinik parametreler de kaydedildi. Ayrıca her parametre için ilk hafta sonunda ortaya çıkan farklar da hesaplandı. LMO, OTH ve EDG düzeylerinde ilk hafta sonunda artış gözlenirken NLO düzeylerinde düşme gözlemlendi. Ortalama mRS ve USİS skorlarında ilk hafta sonunda düşme gözlemlendi. Bu bilgiler Tablo 4'te verilmiştir.

Başvuru sırasındaki hematolojik parametrelerin başvuru sırasındaki ve ilk hafta sonundaki klinik parametrelere etkileri değerlendirildi. Hastalarda hem başvuru sırasındaki hem de ilk hafta sonundaki mRS skorlarının LMO, NLO ve EDG düzeyleri ile korele olduğu gözlemlendi (başvuru sırasındaki değerler sırasıyla $r=-0,508$, $p<0,001$; $r=0,728$, $p<0,001$; $r=0,238$, $p=0,003$; ilk hafta sonundaki değerler sırasıyla $r=-0,432$, $p<0,001$; $r=0,718$, $p<0,001$; $r=0,225$, $p=0,006$). Hastalarda hem başvuru sırasındaki hem de ilk hafta sonundaki USİS skorlarının da LMO, NLO ve EDG düzeyleri ile korele olduğu gözlemlendi (başvuru sırasındaki değerler sırasıyla $r=-0,373$, $p<0,001$; $r=0,655$, $p<0,001$; $r=0,182$, $p=0,026$; ilk hafta sonundaki değerler sırasıyla $r=-0,407$, $p<0,001$; $r=0,699$, $p<0,001$; $r=0,173$, $p=0,035$). Başvuru sırasındaki OTH düzeylerinin ise hem başvuru sırasındaki

hem de ilk hafta sonundaki mRS ve USİS skorları ile ilişkisi yoktu (sırasıyla mRS için $r=0,151$, $p=0,064$; $r=0,118$, $p=0,149$; sırasıyla USİS için $r=0,074$, $p=0,370$; $r=0,058$, $p=0,480$).

TARTIŞMA

İskemik inmede hematolojik parametrelerin kolay uygulanabilir ve ucuz olmaları nedeniyle klinik sonuçları öngörmeye kullanımı her geçen gün artmaktadır (14). İnmedeki patofizyolojik süreç, lökosit infiltrasyonu ve bazı inflamatuvar sitokinlerin salınması ile ilişkilidir. Bu olaylar kötü klinik gidiş ile sonuçlanan nöron ölümü ve apoptoza katkıda bulunur (15). İnmede lenfositlerin rolü tartışmalı olmakla birlikte, inme sonrası lenfosit sayılarında azalma olduğu gösterilmiştir (16). Bazı çalışmalar lenfositlerin inflamatuvar sitokinleri baskıladığını ve nöroprotektif etki gösterdiğini bildirmiştir (17). Birkaç klinik çalışma ise, iskemik inmeden sonra lenfositlerdeki azalmanın, hastalarda kötü sonuca katkıda bulunduğunu göstermiştir (18). Monositler sistemik inflamatuvar yanıtta çok önemli bir role sahiptir. Serebral iskemide monositler iskemik odağa giren ilk hücrelerdir (19). İnmeden sonra oranı artan monositler, üç aylık kötü sonucun bağımsız bir göstergesidir (20).

Tablo 3: Başvuru sırasındaki hematolojik ve klinik parametreler ile Bamford sınıflamasına göre yapılan grupların ilişkisinin analizi.

Parametreler	Total Anterior Sirkülasyon İnfarktı (n=35)	Parsiyel Anterior Sirkülasyon İnfarktı (n=50)	Laküner İnfarkt (n=32)	Posterior Sirkülasyon İnfarktı (n=33)	p
Lenfosit/Monosit Oranı, Ortalama±SS	2,0±0,4	2,4±0,7	3,0±0,6	2,1±0,5	<0,001
Nötrofil/Lenfosit Oranı, Ortanca (Min-Maks)	8,3 (4,2-21,3)	4,5 (1,6-8,2)	3,1 (1,6-3,6)	4,6 (2,5-9,6)	<0,001
Ortalama Trombosit Hacmi (fL±SS)	9,8 ±1,0	9,1±1,0 fL	9,1±0,7 fL	9,5±1,0 fL	0,004
Eritrosit Dağılım Genişliği, (%) Ortanca (Min-Maks)	15,4 (11,8-19,6)	14,4 (13,1-22,1)	13,6 (11,9-17,3)	14,2 (11,9-16,0)	<0,001
Modifiye Rankin Skalası Ortanca (Min-Maks)	5 (5-5)	4 (3-5)	2 (1-3)	4 (2-5)	<0,001
Ulusal Sağlık İnme Skalası Ortanca (Min-Maks)	14 (10-21)	7,5 (4-13)	3 (1-8)	6 (2-16)	<0,001

SS: Standart Sapma, Min: Minimum, Maks: Maksimum

Tablo 4: Hastaların başvuru sırasındaki ve bir hafta sonraki hematolojik ve klinik parametrelerinin karşılaştırılması.

Parametreler	Başvuru Sırası (n=150)	Bir Hafta Sonra (n=150)	p
Lenfosit/Monosit Oranı Ortalama±SS	2,4 ±0,7	3,3 ±0,8	<0,001
Nötrofil/Lenfosit Oranı Ortanca (Min-Maks)	4,5 (1,6-21,3)	3 (1-9,5)	<0,001
Ortalama Trombosit Hacmi (fL±SS)	9,3 ±1,0	9,5 ±1,1	<0,001
Eritrosit Dağılım Genişliği, (%) Ortanca (Min-Maks)	14,2 (11,8-22,1)	14,2 (11,9-21,9)	<0,001
Modifiye Rankin Skalası Ortanca (Min-Maks)	4 (1-5)	3 (1-5)	<0,001
Ulusal Sağlık İnme Skalası Ortanca (Min-Maks)	7 (1-21)	5 (0-24)	<0,001

SS: Standart Sapma, Min: Minimum, Maks: Maksimum

Çalışmamızda hasta grubunda kontrol grubuna göre LMO düzeyleri düşüktü. İskemik inmede erken dönem klinik sonuçları belirlemek için kullanılan parametrelerden olan LMO yeni bir belirleyicidir (15). Düşük LMO düzeyleri ile inme sonrası üç aylık kötü fonksiyonel iyileşmenin korele olduğu gösterilmiştir (6). Ayrıca düşük LMO, akut iskemik inmeli hastalarda daha yüksek hemorajik transformasyon riski ile de ilişkilendirilmiştir (21). Bunların dışında miyokard infarktüsü hastalarda artmış mortalite ve morbidite ile ilişkili olduğu bulunmuş (22), demansın herhangi bir klinik tanısı ile doğrudan ilişkili olduğu gösterilmiştir (23). İskemik inmede LMO'nun kısa dönem mortalite ile ilişkisinin incelendiği bir çalışmada LMO düzeyleri exitus olan kişilerde daha düşük saptanmıştır (24). Düşük LMO düzeyleri, iskemik inmeli hastalarda, özellikle geniş arter infarktılarında erken nörolojik kötüleşme ile ilişkilendirilmiştir (9). Düşük LMO'nun yedinci günde akut iskemik inmeli hastalarda daha kötü sonuçlarla ilişkili olduğunu gösteren bir başka çalışma da mevcuttur (25). Monositler tarafından HLA-DR ekspresyonunun azalması ve monositlerin sayısal artışı yedinci günde en belirgindir (25). Bizim çalışmamızda da başvuru sırasındaki LMO düzeyleri hem başvuru sırasındaki hem de yedinci gündeki mRS ve USİS skorları ile ilişkilidi.

Çalışmamızda hasta grubunda kontrol grubuna göre NLO düzeyleri yüksekti. İnmenin başlamasından sonra, periferik kanda nötrofil sayısı kısa sürede artmaktadır (26). Yüksek NLO düzeyleri inme şiddeti, kısa dönemli ölüm oranı, kısa dönemli olumsuz fonksiyonel sonuçlar ve artmış tekrarlayan iskemik inme riski ile ilişkilendirilmiştir (7). Akut iskemik inmeli hastalarda kısa dönemli fonksiyonel sonuçların NLO ile ilişkisinin incelendiği bir çalışmada, NLO düzeyi yüksek olanlarda daha yüksek USİS ile daha düşük Barthel indeksi ve kısa minimal durum muayenesi puanları elde edilmiştir (7). Çalışmamızda başvuru sırasındaki NLO düzeylerinin hem başvuru sırasındaki hem de ilk hafta sonundaki mRS ve USİS skorları ile ilişkili olduğu gözlemlendi. NLO nun ayrıca yaş, enfeksiyon gelişme riski ve hastanede yatış süreleri ile ilişkili olduğu bulunmuştur (2). Bizim çalışmamızda da ileri yaş daha yüksek NLO ve daha düşük LMO ile ilişkili idi. İleri yaşın nörolojik iyileşme için olumsuz bir risk faktörü olabileceği daha önce doğrulanmıştır (27). Bizim çalışmamızda da ileri yaş başvuru sırasındaki ve ilk hafta sonundaki yüksek mRS ve USİS skorları ile korele idi.

Trombosit fonksiyon ve aktivasyonunu gösteren bir belirteç olan OTH'nin; DM, HT ve miyokard infarktüsünde yükseldiği gösterilmiştir. Akut iskemik inmede de OTH'nin yüksek olduğunu gösteren çalışmalar olmakla birlikte OTH ile inme arasında anlamlı ilişkinin saptanamadığı çalışmalar da bulunmaktadır (5). Bizim çalışmamızda hasta grubunda kontrol grubuna göre OTH düzeyleri yüksekti. Bununla birlikte çalışmamızdaki inmeli hastalarda DM ve HT gibi OTH'yi etkileyebilecek hastalıkların bulunması karıştırıcı faktör olarak akılda tutulmalıdır. Başvuru sırasındaki OTH düzeyle-

rinin hem başvuru sırasındaki hem de ilk hafta sonundaki mRS ve USİS skorları ile ilişkisi yoktu. Literatürle uyumlu olarak OTH düzeyleri inme varlığı ile ilişkili idi ancak inme şiddeti ile ilişkili değildi (28). Sonuç olarak çalışmamızda inme hastalarında klinik şiddetten bağımsız olarak OTH'nin yükseldiği görülmüştür.

Eritrosit boyutlarının heterojenliğinin bir ölçütü olan EDG'nin kalp yetmezliği ve son dönem böbrek yetmezliğinde mortalite ve morbidite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca inme ve miyokard infarktüsüyle ilgili de birçok çalışma vardır (5). Daha yüksek EDG'nin, inme hastalarında olumsuz sonuçları öngörebileceği belirtilmiştir (29). Bizim çalışmamızda da hasta grubunda kontrol grubuna göre EDG düzeyleri yüksekti. Ayrıca başvuru sırasındaki EDG düzeylerinin hem başvuru sırasındaki hem de ilk hafta sonundaki mRS ve USİS skorları ile ilişkili olduğu gözlemlendi.

Önceki çalışmalar, lenfosit sayısının inmeden hemen sonra azaldığını, ancak ardından iki hafta boyunca kademeli olarak arttığını göstermiştir (30). İnme hastalarının izleminde OTH düzeylerinin olaydan sonra 3-6 ay içinde normale döndüğü de gösterilmiştir (31). Bizim çalışmamızda da birinci hafta sonunda LMO, OTH ve EDG düzeylerinde artış gözlenirken NLO düzeylerinde düşme gözlemlendi.

İskemik inmede erken dönemde lökosit ve nötrofil sayılarındaki artışın artmış infarkt hacmi ile ilişkili olduğu bulunmuştur ancak bu konudaki çalışma sayısı azdır (10). LMO ile infarkt büyüklüğünün ilişkisinin değerlendirildiği bir çalışmada Bamford sınıflandırması kullanılmış, TASI ve PSI gruplarında en düşük LMO düzeyleri elde edilmiştir (32). Bizim çalışmamızda LMO düzeylerinin; TASI ve PSI gruplarında PASI ve LI grubuna göre daha düşük olduğu saptandı. NLO, OTH ve EDG düzeylerindeki yüksekliklerin en çok TASI grubunda, en az LI grubunda belirgin olduğu gözlemlendi. Bu bulgular LMO, NLO, OTH ve EDG'nin inme alt gruplarında da klinik bulguları belirlemede önemli olabileceğini göstermektedir.

Çalışmamızda bazı sınırlılıklar vardır. İlk olarak, bu çalışma benzer bölgede yaşayan kişilerin tek merkezli olarak incelendiği bir çalışma idi. Bununla birlikte inme tanısı aldıktan sonra bir haftadan daha kısa süreli hastane yatışı olan hastalar çalışmaya dahil edilmediği için ve kısa süreli yatışı olan inme hastalarında minör inme olma olasılığı daha fazla olduğundan, tüm inmelerin dağılımına bakıldığında çalışmamızdaki Bamford sınıflandırmasına göre yaptığımız dağılım gerçek oranları yansıtmayabilir. Ayrıca çalışma retrospektif olarak yapıldığı için hastalarda alınan kan numunelerinin teknik olarak standardizasyonu sağlanamadı. Katılımcı sayısı ise nispeten az idi. Hastaların yatışı esnasında ilk hafta sonunda alınan kanlardan elde edilen hematolojik parametrelerin hasta dosyalarından bakılarak enfeksiyöz bir süreç tarafından etkilenmediği kanaatine varıldı. Kayıt altına alınmamış ateş veya subklinik enfek-

siyon tablosunun hematolojik parametreleri etkilemiş olma ihtimali göz ardı edildi. Çalışmamız hematolojik parametrelerin inme üzerindeki klinik sonuçlara etkisi konusunda çok sayıda fikir vermekle birlikte ileride yapılacak prospektif çalışmalar bu konuda daha net bilgiler sağlayacaktır. Ayrıca yapılacak prospektif çalışmalar ile hematolojik parametrelerin uzun süreli seyri ve klinik sonuçlara etkisi konusunda da değerli bilgiler elde edilebilir.

Sonuç olarak, LMO akut iskemik inmeli hastalarda sağlıklı kontrollere göre daha düşüktür. Bununla birlikte NLO, OTH ve EDG hastalarda sağlıklı kontrollere göre daha yüksektir. Ayrıca LMO, NLO ve EDG'nin başvuru sırasında ve ilk hafta sonrasında hastanın klinik şiddeti ile ilişkili olduğu görülmüştür. İnfarkt hacmi hakkında klinik bilgiler sağlayan Bamford sınıflaması ile incelediğimiz hematolojik parametreler arasındaki ilişkiler de önemli bilgiler edinmemizi sağlamıştır. Bu çalışma, başvuru sırasında hastalardan alınacak kandan hesaplanacak LMO, NLO, OTH ve EDG değerlerinin hastanın tanısını, klinik şiddetini ve kısa süreli sonuçları belirlemede önemli olabileceğini ortaya koymuştur.

Teşekkür

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı öğretim üyesi sayın Doç. Dr. Müzeyyen Arslaner Ak'a çalışmamıza yaptığı değerli katkılarından dolayı teşekkürlerimizi sunarız.

Yazar Katkı Beyanı

Fikir: **Mustafa Açıkgöz**, Tasarım: **Mustafa Açıkgöz**, **Hüseyin Tuğrul Atasoy**, Veri Toplama: **Mustafa Açıkgöz**, **Hüseyin Tuğrul Atasoy**, Analiz veya Yorumlama: **Mustafa Açıkgöz**, **Hüseyin Tuğrul Atasoy**, Literatür Taraması: **Mustafa Açıkgöz**, Makalenin Yazımı: **Mustafa Açıkgöz**, **Hüseyin Tuğrul Atasoy**, Onay: **Mustafa Açıkgöz**, **Hüseyin Tuğrul Atasoy**.

Çıkar Çatışması

Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması beyan edilmemiştir.

Finansal Destek

Yazarlar bu çalışma için herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Etik Kurul Onayı

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Etik Kurulunun 11.1.2023 tarihli onayı (onay numarası: 2023/01) alınmıştır.

Hakemlik Süreci

Kör hakemlik süreci sonrası yayınlamaya uygun bulunmuş ve kabul edilmiştir.

KAYNAKLAR

- Bennett DA, Krishnamurthi RV, Barker-Collo S, Forouzanfar MH, Naghavi M, Connor M, Lawes CMM, Moran AE, Anderson LM, Roth GA, Mensah GA, Ezzati M, Murray CJL, Feigin VL. The global burden of ischemic stroke: findings of the GBD2010 study. *Glob Heart*. 2014;9:107-12.
- Çomruk G, Ekmekyapar Fırat Y, Geyik S, Kılıçparlar Cengiz E, Neyal AM. Nötrofil-lenfosit Oranı İskemik İnme Hastalarında Prognozun Erken Bir Göstergesi Olabilir. *Türk J Neurol*. 2022; 28(4): 212-216. Doi: 10.4274/tnd.2022.69077
- Chamorro A, Hallenbeck J. The harms and benefits of inflammatory and immune responses in vascular disease. *Stroke*. 2006;37:291-3
- Kaşıkçı MT, Yıldırım S. Akut iskemik inmeli hastalarda hastane mortalitesi ile hematolojik parametrelerin ilişkisi. *Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Dergisi* 2020;7(1):45-49
- Demir T, Söğüt D, Peköz MT, Bıçakçı Ş. Orta serebral arter enfarktılarında nötrofil/lenfosit oranı ve ortalama trombosit hacminin kısa dönem prognoza etkisi. *Cukurova Medical Journal* 2020;45(4):1572-1579
- Ren H, Liu X, Wang L, Gao Y. Lymphocyte-to-monocyte ratio: a novel predictor of the prognosis of acute ischemic stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 2017; 26: 2595–2602.
- Kim MS, Heo MY, Joo HJ, Shim GY, Chon J, Chung SJ, Soh Y, Yoo MC. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio as a Predictor of Short-Term Functional Outcomes in Acute Ischemic Stroke Patients. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2023, 20(2), 898; <https://doi.org/10.3390/ijerph20020898>
- Siegler JE, Martin-Schild S. Early neurological deterioration (END) after stroke: the END depends on the definition. *International Journal of Stroke*, 2011;6: 211-212
- Mao X, Yu Q, Liao Y, Huang Q, Luo S, Li S, Qiu Y, Wu Y, Zhang J, Chen Q, Zhu M, Li H, Lin J, Hong D. Lymphocyte-to-Monocyte Ratio Is Independently Associated with Progressive Infarction in Patients with Acute Ischemic Stroke. *Biomed Res Int*, 2022; Dec 27;:2290524. doi: 10.1155/2022/2290524
- Buck BH, Liebeskind DS, Saver JL, Bang OY, Yun SW, Starkman S, Ali LK, Kim D, Villablanca JP, Salamon N, Razinia T, Ovbiagele B. Early neutrophilia is associated with volume of ischemic tissue in acute stroke. *Stroke*. 2008;39:355–360.
- Kasner SE. Clinical interpretation and use of stroke scales. *Lancet Neurol* 2006;5:603-612
- Hage V. The NIH Stroke Scale: A Window into Neurological Status. *Nursing Spectrum*. 2011; 24, 44-49
- Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C. Classification and natural history of clinical subtypes of cerebral infarction. *Lancet* 1991. 337:1521- 1526.
- Fan L, Gui L, Chai EQ, Wei CJ. Routine hematological parameters are associated with short-and long-term prognosis of patients with ischemic stroke. *J Clin Lab Anal*. 2018;32:e22244
- Anrather J, Iadecola C. Inflammation and stroke: an overview. *Neurother*, 2016; 13pp. 661-670
- Jin R, Yang G, Li G. Inflammatory mechanisms in ischemic stroke: role of inflammatory cells. *Journal of Leukocyte Biology*, 2010. 87, 779–789.

17. Liesz A, Suri-Payer E, Veltkamp C, Doerr H, Sommer C, Rivest S, Giese T, Veltkamp R. Regulatory T cells are key cerebroprotective immunomodulators in acute experimental stroke. *Nat Med*, 2009; 15 pp. 192-199
18. Kim J, Song TJ, Park JH, Lee HS, Nam CM, Nam HS, Kim YD, Heo JH. Different prognostic value of white blood cell subtypes in patients with acute cerebral infarction. *Atherosclerosis*, 2012; 222 pp. 464-467
19. Kim E, Yang J, Beltran CD, Cho S. Role of spleen-derived monocytes/macrophages in acute ischemic brain injury, *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism: Official Journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 2014; 34,8, pp. 1411-1419
20. Urra X, Villamor N, Amaro S, Gómez-Choco M, Obach V, Oleaga L, Planas AM, Chamorro A. Monocyte subtypes predict clinical course and prognosis in human stroke. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2009; 29. pp. 994-1002
21. Song Q, Pan R, Jin Y, Wang Y, Cheng Y, Liu J, Wu B, Liu M. Lymphocyte-to-monocyte ratio and risk of hemorrhagic transformation in patients with acute ischemic stroke. *Neurol Sci*. 2020 Sep;41(9):2511-2520.
22. Cai M, Liang D, Gao F, Hong X, Feng X, Yang Y, Wu S, Huang W. Association of lymphocyte-to-monocyte ratio with the long-term outcome after hospital discharge in patients with ST-elevation myocardial infarction: a retrospective cohort study. *Coronary Artery Disease*, 2020; 31, pp. 248-254
23. Lombardi G, Paganelli R, Abate M, Ireland A, Molino-Lova R, Sorbi S, Macchi C, Pellegrino R, Di Iorio A, Cecchi F. Leukocyte-derived ratios are associated with late-life any type dementia: a cross-sectional analysis of the Mugello study, *Geroscience*, 2021; 43,pp. 2785-2793
24. Bolayır A. Akut iskemik inme hastalarında lenfosit/monosit oranının kısa dönem mortalite ile ilişkisi. *Cumhuriyet Medical Journal*. 2018; 40, 128 - 134
25. Park MG, Kim MK, Chae SH, Kim HK, Han J, Park KP. Lymphocyte-to-monocyte ratio on day 7 is associated with outcomes in acute ischemic stroke. *Neurol Sci*. 2018; Feb;39(2):243-249
26. Cai W, Liu S, Hu M, Huang F, Zhu Q, Qiu W, Hu X, Colello J, Zheng SG, Lu Z. Functional dynamics of neutrophils after ischemic stroke. *Transl Stroke Res*. 2020;11(1):108-121. doi:10.1007/s12975-019-00694
27. Gong P, Liu Y, Gong Y, Chen G, Zhang X, Wang S, Zhou F, Duan R, Chen W, Huang T, Wang M, Deng Q, Shi H, Zhou J, Jiang T, Zhang Y. The association of neutrophil to lymphocyte ratio, platelet to lymphocyte ratio, and lymphocyte to monocyte ratio with post-thrombolysis early neurological outcomes in patients with acute ischemic stroke. *Journal of Neuroinflammation*, 2021; 18: 51
28. Ntaios G, Gurer O, Faouzi M, Aubert C, Michel P. Mean platelet volume in the early phase of acute ischemic stroke is not associated with severity or functional outcome, *Cerebrovasc Dis*. 2010;29(5):484-9. doi: 10.1159/000297964
29. Feng GH, Li HP, Li QL, Fu Y, Huang RB. Red blood cell distribution width and ischaemic stroke. *Stroke Vasc Neurol*. 2017;2(3):172-175. doi:10.1136/svn-2017-000071
30. Vogelgesang A, Grunwald U, Langner S, Jack R, Bröker BM, Kessler C, Dressel A. Analysis of lymphocyte subsets in patients with stroke and their influence on infection after stroke. *Stroke*. 2008; 39:237-241
31. Butterworth RJ, Bath PM. The relationship between mean platelet volume, stroke subtype and clinical outcome. *Platelets* 1998;9:359-364. doi: 10.1080/09537109876429
32. Çaltekin İ, Gökçen E. Strok alt gruplarında lenfosit monosit oranı ve inflamatuvar belirteçlerdeki değişimin değerlendirilmesi. *Bozok Tıp Derg* 2020;10(1):190-95