

STROK HASTALARININ HOMOSİSTEİN ve CRP DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ

THE EVALUATION OF PLASMA HOMOCYSTEINE AND CRP LEVELS IN SUBJECTS WITH STROKE

Dr. Sema UYSAL*
Dr. Kübranur
KARATOPRAK*
Dr. Fatma Meriç YILMAZ*
Dr. Şule BİLEN**
Dr. Fikri AK**

* Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Biyokimya Kliniği
** Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği

Yazışma Adresi / Correspondence
Dr. Kübranur KARATOPRAK
Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Biyokimya Laboratuvarı
06300, Samanpazarı, Ankara, Türkiye.
Tel.: + 90 312 508 4436
e-posta: dr.kubranur_karatoprak@hotmail.com

ÖZET

Giriş ve Amaç: Homosistein ve CRP yüksekliği, endotel disfonksiyonu ve ateroskleroz riskini arttırmaktadır. Yüksek CRP ve homosistein düzeylerinin iskemik strok ve koroner iskemik hastalıklar için bir risk faktörü olduğu öne sürülmektedir. Biz bu çalışmada strok tanısı almış hastaların homosistein ve CRP düzeylerini incelemeyi amaçladık.

Materyal ve Metod: Ocak-Haziran 2012 tarihleri arasında Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği'ne başvuran 119 strok tanısı almış hasta ve 48 sağlıklı gönüllü çalışmaya dahil edilmiştir. Alınan kan örneklerinden homosistein düzeyleri HPLC ile, trigliserit, total kolesterol, HDL ve CRP düzeyleri Roche P800 otoanalizöründe, serum ferritin, B12 vitamini ve folat düzeyleri ise Roche Cobas e-601 cihazında çalışıldı. Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, version 13.0, Chicago, IL, USA) programı ile veriler değerlendirildi.

Bulgular: Strok grubunun homosistein ve CRP düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti ($p<0.01$). Hasta grubunun HDL kolesterol düzeyleri ise kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşüktü ($p<0.05$). Hasta ve kontrol grubu diğer parametreler açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu.

Tartışma: Plazma homosistein ve CRP düzeylerinin serebrovasküler hastalık ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada strok hastalarının homosistein ve CRP düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Elde ettiğimiz veriler bize homosistein ve CRP düzeylerinin strok ile ilişkili olduğunu ve bu parametrelerin strok riskini önceden belirlemede kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Homosistein, CRP, strok.

ABSTRACT

Background and Aim: Higher homocysteine and CRP levels are risk factors for endothelial dysfunction and atherosclerosis. Several studies have shown that homocysteine and CRP levels are increased in patients with stroke. In this study, we aimed to assess homocysteine and CRP levels in cases with stroke.

Materials and Methods: A total of 48 healthy controls and 119 patients diagnosed with stroke in the Neurology Department of Ankara Numune Training and Research Hospital between January and June 2012 were included in the study. In the blood samples of all individuals homocysteine levels were determined by HPLC and triglyceride, total cholesterol, HDL and CRP concentrations were measured by Roche P800 otoanalyzer. Serum ferritin, vitamin B12 and folat levels were analyzed by Roche Cobas e-601. Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, version 13.0, Chicago, IL, USA) was used to evaluate the data.

Results: Levels of homocysteine and CRP were significantly higher in the stroke patients than in the control group ($p<0.01$). Serum HDL cholesterol concentrations were lower in the stroke patients than in the control group ($p<0.05$). Other parameters were not significantly different when compared the groups.

Conclusions: It is shown that plasma levels of homocysteine and CRP are associated with cerebrovascular diseases. In this study, the concentrations of homocysteine and CRP were higher in patients with stroke. These data suggest that stroke and homocysteine and CRP levels are related. These parameters may be used to establish the risk of cerebrovascular diseases.

Key Words: Homocysteine, CRP, stroke.

GİRİŞ

Dünya genelinde görülme sıklığı fazla olan serebrovasküler hastalıklar (SVH), kalp hastalığı ve kanserden sonra ölüm nedenleri arasında üçüncü sırada yer alan bir hastalık grubudur. Hastaneye başvurularda önemli yer tutan SVH, ölümcül olabildiği gibi çoğu zaman rehabilitasyon ve bakım gerektiren çeşitli bedensel işlevsizliğe yol açarak bireysel, sosyal ve ekonomik sorunlara neden olabilmektedir.¹ Dünya Sağlık Örgütü (WHO) strok (inme) terimini “ani gelişen, 24 saat veya daha uzun süren, ölüme yol açabilen damarsal kökenli, fokal veya global serebral fonksiyon bozukluğu ile oluşan klinik bulgular” olarak tanımlamıştır.² Stroktta gözlenen patolojik süreç, damar duvarının herhangi bir lezyonu veya permeabilite değişikliği, lümenin emboli veya trombus ile tıkanması, damarların rüptürü, kan viskozitesinde artış veya diğer kan bileşiğindeki değişiklikler, anevrizma, dilatasyon, arterit, gelişimsel malformasyonlar, ateroskleroz, hipertansif aterosklerotik değişiklikleri içerebilmektedir.³ Aterosklerozda ilk rastlanan bulgu intimada yağlı çizgilenmeler olup media ve intima tabakasını da içine alacak şekilde genişleme gösterir.⁴⁻⁶

Aterom plaklarının oluşmasında, genişlemesinde ve destabilizasyonunda inflamasyonun önemli rol oynadığı saptanmıştır.⁷ Aterosklerozlu hastalarda veya ateroskleroz riski olan kişilerde kronik olarak düşük yoğunluklu inflamasyonun var olduğu kabul edilmektedir. İnflamatuar sürecin lokal veya sistemik olarak alevlenmesi, akut klinik olaylara yol açabilmekte ve aterotrombozda major rol oynamaktadır.⁸ Arterlerde biriken makrofaj ve T lenfositler ile disfonksiyonel endotel tarafından salgılanan adezyon molekülleri ve sitokinler, ilgili damar yataklarındaki aterosklerotik plakları hassas ve rüptüre yatkın hale getirerek akut serebral inme zemin hazırlamaktadır.^{9,10} İnflamasyonu yansıtan bir akut faz reaktanı olan C-reaktif protein (CRP) yüksekliği ile aterogenez ve prokoagülan olaylar arasında da ilişki saptanmıştır.¹¹⁻¹³ CRP aterosklerotik plaklarda selektif olarak LDL'ye bağlanmakta, komplemanı aktive ederek mevcut inflamasyonun artmasına ve makrofajlardaki doku faktörünü arttırarak trombotik olaylara zemin oluşturabilmektedir. CRP'nin bu özellikleri ile, muhtemelen aterotromboz patogenezinde katkıda bulunarak iskemik hasarı arttırdığı düşünülmektedir.^{14,15} Homosistein, diyetle alınan metiyoninin demetilasyo-

nu sonucu oluşan, protein yapısına katılmayan, yapısında sülfidril grubu bulunduran bir aminoasittir.¹⁶ Homosisteinin intraselüler metabolizması, remetilasyon ile metiyonine ve transsülfirasyon ile sisteine dönüşüm şeklindedir. Metiyonine dönüşümü dolaşımda bulunan folatın ana formunu oluşturan ve primer metil donörü olan 5-metiltetrahidrofolat aracılığı ile vitamin B12 bağımlı remetilasyon ile olmaktadır.¹⁷ Homosisteinin neden olduğu vasküler hasarın birkaç olası mekanizması bilinmekte olup, deneysel modellerde homosistein uygulamasının endotel hasarına yol açtığı gösterilmiştir. Homosistein endotelyumda oksidatif strese neden olmakta, NO düzeylerini düşürmekte, serbest radikaller oluşturmakta ve diğer antioksidanların üretimini azaltmaktadır.¹⁸ Endotel hasarını trombosit agregasyonu ve trombus oluşumu izlemektedir. Toksik endotelial hasarın, düz kas hücrelerinin proliferasyonuna ve LDL (düşük yoğunluklu lipoprotein) partiküllerinin oksidasyonuna neden olarak aterosklerozu hızlandırdığı düşünülmektedir. Ayrıca elastin lif hasarı kollajen yapımını ve düz kas hücre aktivitesini arttırarak arteriyel sertliğe neden olmaktadır.

Bu çalışmada strok tanısı almış hastaların homosistein, CRP, kolesterol, B12, folat ve ferritin gibi parametrelerini incelemeyi amaçladık.

MATERYAL VE METOD

Ocak-Haziran 2012 tarihleri arasında Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği'ne başvuran 119 hasta ve 48 sağlıklı gönüllü çalışmaya dahil edilmiştir. Ani başlangıçlı ve 24 saatten uzun süren fokal nörolojik semptomlara sahip hastalara, manyetik rezonans veya bilgisayarlı tomografi tetkikleri ile strok tanısı kondu. Hasta ve kontrol grubundaki kişilerden 12 saatlik açlık sonrası alınan venöz kan örnekleri 2000xg'de 10dk süreyle +4°C'de santrifüj edilerek jelli düz tüpden serum, EDTA'lı tüpden plazma elde edildi ve analiz edilinceye kadar -80°C'de saklandı. Plazma homosistein düzeyleri HPLC metoduyla, serum trigliserit, total kolesterol, HDL ve CRP düzeyleri orjinal Roche kitleri kullanılarak Roche P800 otoanalizöründe, serum ferritin, B12 vitamini ve folat düzeyleri ise Roche Cobas e-601 cihazında elektrokemilüminesans yöntemiyle çalışıldı. Serum LDL kolesterol düzeyleri ise Friedewald formülü [$LDL-K=TK-(TG/5+HDL-K)$] kullanılarak hesaplandı.

Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, version 13.0, Chicago, IL, USA) istatistik programı ile veriler değerlendirildi. $P < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Sürekli değişkenlerin dağılımının normal olup olmadığı Kolmogorov-Smirnov testiyle araştırıldı. Normal dağılım göstermeyen değişkenler için non-parametrik testlerden Mann Whitney U testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren değişkenler için gruplar arasında anlamlı fark olup olmadığının incelenmesi için Student-t testi yapıldı.

BULGULAR

119 stroklu hasta ile 48 sağlıklı gönüllü çalışmaya dahil edildi. Hastaların ortalama yaşı 64.1, sağlıklı gönüllülerin ortalama yaşı 53.2 idi. Hasta ve kontrol grubunun yaş ortalamaları açısından anlamlı fark vardı ($p=0,001$). Gruplar arasında, cinsiyet bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu. Stroklu hasta ve sağlıklı kontrol grubunun demografik özellikleri ve biyokimyasal parametreleri Tablo 1'de verilmiştir.

Strok grubunun homosistein ve CRP düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti (sırasıyla, $p=0.001$, $p=0.001$). Yaptığımız çalışmada strok hasta grubunun HDL kolesterol seviyelerinin sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğunu bulduk ($p=0.03$).

Trigliserit, total kolesterol ve LDL kolesterol düzeyleri hasta grubunda kontrol grubu ile kıyaslandığında yüksek bulundu, fakat bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Folik asit ve B12 vitamini kontrol grubunda hasta grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir yüksekliğe sahipti. Bir akut faz reaktanı olan ferritin düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna göre yüksek bulundu ancak gruplar arası fark anlamlı değildi.

Hasta ve kontrol grubu diğer parametreler açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu.

TARTIŞMA

SVH dünyada kalp hastalıkları ve kanserden sonra ölüm sebebi olarak 3. sırada yer alan, yeti yitimine en sık sebep olan hastalıklardandır. Yapılan bir çalışmada ülkemizdeki inmelerin %72'si iskemik, %28'i hemorajik

tipte bulunmuştur.¹⁹ İskemik inme için bilinen risk faktörleri arasında cinsiyet, ileri yaş, hipertansiyon, diabetes mellitus, obezite, hiperlipidemi, sigara kullanımı ve asemptomatik karotis stenozu sayılabilir. Bununla beraber son zamanlarda CRP, fibrinojen, kompleman fragmanları, lipoprotein (a), homosistein, bozulmuş fibrinolizis, enfeksiyöz ajanlar ve inflamasyon gibi yeni ve önemli risk faktörleri tartışılmaktadır.^{20,21} Beyin damarlarında aterosklerotik sürecin sonucunda gelişen trombüs ve embolilerin damarları tıkanması sonucu serebral infarktler gelişmektedir.

Beyin, iskemik toleransı sınırlı olan bir dokudur. Global iskemide beyni besleyen bütün damarlarda kan akımı kesildiği zaman iskemiye hassas bölgelerde dakikalar içinde kalıcı hasar meydana gelir. Beyni besleyen damarlardan birinin tıkanması ile oluşan fokal iskemide ise kalıcı hasar saatler hatta günler içinde oluşur. Bunun nedeni tıkanan damarın beslediği sahada beyin kan akımının kollateraller tarafından kısmen sürdürülebilmesidir. Beyin kan akımı normalin %20'sinden daha fazla azaldığı zaman beyin dokusundaki ATP hızla tükenir, anoksik depolarizasyon dalgaları ortaya çıkar ve hücre içi kalsiyum miktarı artar. Artan kalsiyum proteaz, kinaz, endonükleaz ve fosfolipaz gibi birçok katabolik enzimin aktivasyonuna neden olurken, mitokondriyumlarda şişme ve fonksiyon bozukluğuna da yol açarak hücrenin enerji kaynağını bozar. Ayrıca oluşan serbest oksijen radikalleri, nitrik oksit ve peroksinitrit de çeşitli yollarla apoptotik ve nekrotik hücre ölümüne katkıda bulunur.

CRP birinci kromozom üzerindeki gen tarafından kodlanır ve doku hasarı, infeksiyon ve inflamasyona karşı cevap olarak karaciğer hücrelerinden sentezlenir.^{22,23} Son zamanlarda elde edilen veriler CRP'nin aterogeneze direkt olarak rol oynadığını düşündürmektedir. CRP endotelial hücrelerden intrasellüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1) ve vasküler adezyon molekülü-1 (VCAM-1) ekspresyonuna neden olur, monosit kemoatranktan protein (MCP-1) indüksiyonuna ve makrofajlar tarafından LDL alınmasına aracılık eder. Monositlerin, güçlü bir prokoagulan madde olan doku faktörü sentezlemesini indükler. Aynı zamanda aktive komplemana bağlanabilir. Tüm bu etkileriyle endotelial disfonksiyona katkıda bulunur.^{24,25} Yapılan çalışmalarda CRP düzeylerinin iskemik inmeli hastalarda kontrole göre anlamlı bir şekilde yüksek olduğu göz-

lenmiştir.^{26,27} Akut iskemik inme veya geçici iskemik ataklı hastalarda CRP plazma konsantrasyonlarında anlamlı artış olduğu gösterilmiştir.²⁸ Homosistein düzeylerinin yaşla birlikte artışı gösterilmişken, CRP düzeyleri ve yaş arasındaki ilişki tartışmalıdır.²⁹ Biz de bu çalışmada strok hastalarının serum CRP düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğunu tespit ettik ($p=0.001$).

Homosistein (Hcy), esansiyel bir aminoasit olan metiyonin metabolizması esnasında oluşan, sülfür içeren bir aminoasittir. Normalde Hcy'nin büyük bir bölümü yeniden metilleşerek metiyonine dönüşür ve böylece esansiyel aminoasit olan metiyonin vücuttan kaybedilmemiş olur. Homosistein iki önemli metabolik yolun kesiştiği noktada bulunur: Transsülfürasyon ve remetilasyon döngüleri. Hcy sistationine transsülfüre olur ya da metillenerek metiyonine dönüşür. İlk basamak vitamin B12, ikinci basamak ise vitamin B6 bağımlı basamaklardır. Hcy, karaciğerdeki remetilasyonda önemli oranda betainin metil donörüdür. Betain, Hcy transferaz enziminin katalizlediği reaksiyon ile remetile edilir. Diğer dokulardaki remetilasyon ise metiyonin sentetazın katalizlediği bir reaksiyon ile metil grubunun kazanılmasıyla açığa çıkar. Vitamin B12, metiyonin sentetaz için esansiyel kofaktör olarak, N5 Metil tetrahidrofolat bu reaksiyonda metil vericisi olup N5,N10 MTHFR katalizör olarak fonksiyon görür. Metiyonin aşırı miktarda bulunduğu veya sistein sentezinin gerektiği uygun şartlarda Hcy transsülfürasyon yoluna girer. Sistatyonin beta sentetazın katalizlediği bir reaksiyon ile oluşan sistatyonin, sistein oluşturmak üzere hidrolize olur. Burada kofaktör olarak B6 görev alır. Sistein ya glutatyona dönüşür ya da sülfata metabolize olarak idrarla dışarı atılır. Bu yolların herhangi bir basamağında aksama meydana gelmesi halinde Hcy düzeyi artar.^{30,31}

Homosisteinin neden olduğu vasküler hasarın birkaç olası mekanizması bilinmekte olup deneysel modellerde homosistein uygulamasının endotel hasarına yol açtığı gösterilmiştir³² Lentz ve ark. primatlarda diyete bağlı oluşan hiperhomosisteineminin in vivo ortamda vazomotor bozukluğa, invitro ortamda ise endotelial antitrombotik fonksiyona yol açtığını bulmuşlardır.³³ Bu bulgular hiperhomosisteinemi hastalarda bozulmuş endotele bağlı vazodilatasyonu gösteren çalışmalarla desteklenmiştir.^{34,35} Biz de bu çalışmada strok hastalarının homosistein düzeylerinin

kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğunu tespit ettik ($p=0.001$).

Bazı çalışmalar lipid profili ile vasküler olayların ilişkili olduğunu öne sürmektedir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda yüksek trigliserit ve düşük HDL kolesterol seviyelerinin aterosklerotik strok ile ilişkili olduğu, yüksek LDL kolesterolün hastalığın gelişiminde ilave bir rol oynadığı öne sürülmektedir.³⁶ Yaptığımız çalışmada strok hasta grubunun HDL kolesterol seviyelerinin sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğunu bulduk. Trigliserit, total kolesterol ve LDL kolesterol düzeyleri hasta grubunda kontrol grubu ile kıyaslandığında yüksekti fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Folik asit ve B12 vitamini kontrol grubunda hasta grubu ile karşılaştırıldığında yüksekti ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ferritin düzeyleri de hasta grubunda kontrol grubuna göre yüksek olmasına rağmen gruplar arası fark anlamlı değildi.

Yaptığımız çalışmada elde ettiğimiz veriler bize homosistein ve CRP düzeylerinin strok ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

1. Adams RD, Victor M, Ropper AH. The neurology of aging. In: Adams RD, Victor M, Ropper AH, eds. Principles of Neurology. New York, NY: McGraw-Hill; 1997:608- 620.
2. Kumral K, Kumral E: Santral Sinir Sisteminin Damarsal Hastalıkları. İzmir: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları;1993:4-446.
3. Adams Jr HP, Bendixen BH, Kappelle J, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE and the TOAST Investigators. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definition for use in multicenter clinical trial. Stroke 1993 ;24:35-41.
4. Rumack C M, Wilson S R, Charboneau J W. Diagnostic Ultrasound . Second Edition, New York: Mosby; 1998: 885-916.
5. Berkow R, Fletcher A J , Chir B. The Merck Manual of Diagnosis and Therapy . Sixteenth Edition, Rahway, NJ: Merck and Co Inc; 1992:406-414.
6. Gonzales FC , Doan T H, Han S S, et all. Vascular Imaging : Angiography and the New Modalities. Extracranial Vascular Angiography. Radiologic Clinics of North America 1986; 24: 419-451.
7. Antonella L, Luigi MB, et al. Inflammation as a Possible link between Coronary and Carotid Plaque Instability. Circulation 2004; 109: 3158-3164.
8. Taveras JM. Neuroradiology. In: Brain Vascular Disorders. 3rd ed. Philadelphia, Pa: Williams and Wilkins; 1996: 401-570.
9. Pasterkamp G, Schoneveld AH , van der Wal AC, Hijnen DJ, van Wolveren WJ, Plomp S, Tepen HL, Borst C. Inflammation of atherosclerotic cap and shoulder of the plaque is a common and locally observed feature in unruptured plaques of femoral and coronary arteries . Arterioscler Thromb and Vasc Biol 1999;19:54-58.
10. Jander S, Sitzer M, Schumann R. Inflammation in high-grade carotid stenosis: a possible role for macrophages and T cells in plaque destabilization Stroke 1998; 29: 1625-1630.
11. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ. Inflammation , aspirin and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. N Engl J Med 1997; 336: 973-979.
12. Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, Downs JR, Weis SE, Miles JS, Gotto AM Jr. Measurement of C reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. N Engl J Med 2001; 344: 1959-1965.
13. Kılıçturgay K. İnflamasyonun akut faz cevabıyla izlenmesi. İmmünoloji 2000;24:226-7.
14. Pepys MB, Berger A. The Renaissance of C-Reactive Protein. Brit Med J 2001; 322: 4-5.
15. Price DT, Loscalzo J. Cellular Adhesion Molecules and Atherogenesis. Am J Med 1999; 107: 85-97.
16. Makris M. Hyperhomocysteinemia and thrombosis. Clin Lab Haematol 2000; 22 :133-143.
17. Gouallie BC. Focus on homocysteine and vitamins involved in its metabolism. Second edition. France:Springer Verlag; 2000: 14-16.
18. Lim U Cassano PA. Homocysteine and blood pressure in the third national health and nutrition examination survey, 1988–1994 Am. J. Epidemiol. 2002;156:1105- 1113.
19. Özdemir G, Özkan S, Uzuner N, ve ark. Türkiye’de beyin damar hastalıkları için major risk faktörleri. Türk Çok Merkezli Strok Çalışması. Türk Beyin Damar Hastalıkları Dergisi 2000; 2: 31-5.
20. Palasik W, Fiszer U, Lechowicz W, Czartoryska B, Krzesiewicz M, Lugowska A. Assessment of relations between clinical outcome of ischemic stroke and activity of inflammatory processes in the acute phase based on examination of selected parameters. Eur Neurol 2005; 53: 188-93.
21. Atanassova PA, Angelova E, Tzvetanov P, Semerdjieva M, Dimitrov BD. Modelling of increased homocysteine in ischaemic stroke: post-hoc cross-sectional matched case-control analysis in young patients. Arq Neuropsiquiatr 2007;65:24-31.
22. Whitehead AS, Bruns GA, Markham AF, Colten HR, Woods DE Isolation of human C-reactive protein complementary DNA and localization of the gene to chromosome 1. Science 1983; 221: 69-71.
23. Castell JV, Gomez-lechon MJ, David M, Farba R, Trullenque R, Heinrich PC. Acute-phase response of human hepatocytes: Regulation of acute-phase protein synthesis by interleukin-6. Hepatology 1990; 12:1179-1186.
24. Cleland SJ, Sattar N, Petrie JR, Forouhi NG, Elliott HL, Connell JMC. Endothelial dysfunction as a possible link between C-reactive protein levels and cardiovascular disease. Clin Sci (Lond) 2000; 98:531-535.
25. Fichtlscherer S, Rosenberger G, Walter DH, Breuer S, Dimmeler S, Zeiher AM Elevated C-Reactive Protein Levels and Impaired Endothelial Vasoreactivity in Patients With Coronary Artery Disease. Circulation 2000; 102:1000-1006.
26. Cermak J, Key NS, Bach RR, Balla J, Jacob HS, Vercellotti GM. C-reactive protein induces human peripheral blood monocytes to synthesize tissue factor. Blood 1993; 82: 513-20.
27. Chang CY, Chen JY, Ke D, Hu ML. Plasma levels of lipophilic antioxidant vitamins in acute ischemic stroke patients: correlation to inflammation markers and neurological deficits. Nutrition 2005; 21: 987-93.
28. Rost NS, Wolf PA, Kase CS, Kelly-Hayes M, Silbershatz H, Massaro JM, et al. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of ischemic stroke and transient ischemic attack: the Framingham study. Stroke 2001; 32: 2575-9.
29. KIM, Suk Jae, et al. Are stroke biomarkers seeing brain vessels in patients with ischemic stroke? A C-reactive protein and homocysteine study. Stroke, 2011 42.5: 1464-1468.
30. Graeme J Hankey, et al, clinical usefulness of plazma homocysteine in vascular disease. MJA 2004;181:314-318.
31. Stanfer MJ, Malino MR et al A Prospective Study of Plasma homocystine and risk of myocardial infarction in US physicians. JAMA 1992;268:877-881.
32. Lim U Cassano PA. Homocysteine and blood pressure in the third national health and nutrition examination survey, 1988–1994 Am J Epidemiol 2002; 156:1105- 1113.