

Klinik Araştırma

Koroner Prosedür Sonrası Gelişen Sessiz Serebral Enfarktlı Hastalarda Nötrofil Lenfosit Oranının Değerlendirilmesi

Uzm.Dr. Hüseyin GÖKSÜLÜK*, Prof.Dr. Sadi GÜLEÇ*

Öz

Amaç: Akut iskemik inme olan hastalarda enflamasyon belirteçleri ve nötrofil/lenfosit dağılımındaki değişiklikler çalışmalarda değerlendirilmiştir. Yakın zamanda yapılan çalışmalarda, nötrofil/lenfosit oranının, iskemik serebral hasarlı hastalarda kısa dönem fonksiyonel sonuçların ve mortalitenin bir göstergesi olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmanın amacı, tanısal koroner anjiyografi ve/veya perkütan koroner girişim uygulanan hastalarda nötrofil/lenfosit oranının (NLR) sessiz serebral enfarkt ile ilişkisini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Tanısal ve/veya girişimsel koroner girişim uygulanan toplam 290 ardışık hasta sessiz serebral enfarkt açısından değerlendirildi. Nöron spesifik enolaz (NSE) seviyeleri işlemiden önce ve 12 saat sonra çalışıldı. 12 ng/mL'den yüksek olan artış sessiz serebral enfarkt olarak kabul edildi. Beyaz kan hücre sayısı ve periferik diferansiyel sayımları hesaplandı.

Bulgular: Hastalar çoğunlukla erkek (%61) idi ve yaş ortalaması 62 idi. 290 hastadan 80'inde (%28) işlemiden sonra sessiz serebral enfarkt tespit edildi. Hastalar sessiz serebral enfarkt varlığına göre iki gruba ayrıldığında, sessiz serebral enfarktlı hastaların nötrofil/lenfosit oranı daha yüksek idi (SSİ olan hastalarda 4,5 ve SSİ olmayan hastalarda 3,3, $p<0,001$). Sessiz serebral enfarktlı hastalarda erkek cinsiyet daha fazla idi ve hiperlipidemi, sigara içme öyküsü ve önceki miyokard enfarktüsü olma olasılığı daha yüksekti. Koroner işlemiden sonra tüm hastalar nötrofil lenfosit oranına göre tertil gruplara ayrıldı. Daha yüksek nötrofil lenfosit oranı tertil grubunda olan hastalarda daha yüksek sessiz serebral enfarkt prevalansı görüldü.

Sonuçlar: Bu çalışma, nötrofil / lenfosit oranının, tanısal koroner anjiyografi ve/veya perkütan koroner girişim sonrası görülen sessiz serebral enfarktlı hastalarda daha yüksek olduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Sessiz serebral enfarkt, Nötrofil, Lenfosit, Nötrofil/Lenfosit oranı

Assessment of Neutrophil Lymphocyte Ratio in Patients with Silent Cerebral Infarction Following Coronary Procedure

Abstract

Introduction: Elevation of inflammation markers and changes in neutrophil/lymphocyte distribution are evaluated in patients with acute ischemic stroke. Recently, the neutrophil/lymphocyte ratio has been showed as a predictor of short-term functional outcome and mortality in patients with ischemic cerebral damage. The aim of the study was to investigate whether neutrophil/lymphocyte ratio is related to silent cerebral infarction in patients underwent diagnostic coronary angiography and/or percutaneous coronary intervention.

Material and Method: A total of 290 consecutive patients who underwent diagnostic or interventional coronary procedures were evaluated for silent cerebral infarction. Neuron specific enolase levels were studied before and 12 hour after the procedure. Elevation of greater than 12 ng/mL was considered as silent cerebral infarction. White blood cell counts and peripheral differential counts were measured on admission.

Results: Patients were mainly male (61%) with a mean age of 62 years. Eighty of 290 study patients (28%) had silent cerebral infarct after the procedure. When patients were divided into two groups according to silent cerebral infarction, patients with silent cerebral infarction were more likely to have high neutrophil/lymphocyte ratio (4.5 in patients with SCI and 3.3 in patients without silent cerebral infarction, $p<0.001$). Patients with SCI were more likely to have male sexuality, hyperlipidemia, history of smoking and prior myocardial infarction. All patients were classified into tertile groups based on neutrophil/lymphocyte ratio after coronary procedure. Patients in higher tertiles of neutrophil/lymphocyte ratio were likely to have higher silent cerebral infarction prevalence.

Conclusions: The present study suggests that neutrophil/lymphocyte ratio is higher in patients with silent cerebral infarction after diagnostic coronary angiography and/or percutaneous coronary intervention.

Keywords: Silent cerebral infarction, Neutrophil, Lymphocyte, Neutrophil/Lymphocyte ratio

*Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Ana Bilim Dalı, Ankara

Yazışma Adresi: Hüseyin Göksülük, Ankara Üniversitesi İbn-i Sina Hastanesi Kardiyoloji Ana Bilim Dalı, 06410 Sıhhiye, Ankara.

e-posta: asklepion2009@yahoo.com

Geliş Tarihi: 17.05.2018 Kabul Tarihi: 29.06.2018

Quick Response Kod:	Bu makaleye online erişim
	Website: http://www.medicalnetwork.com.tr • e-posta: kardiyoloji@medicalnetwork.com.tr
	<i>Bu çalışmanın kaynak olarak gösterimi: Göksülük H. Güleç S. Koroner Prosedür Sonrası Gelişen Sessiz Serebral Enfarktlı Hastalarda Nötrofil Lenfosit Oranının Değerlendirilmesi. MN Kardiyoloji 2018;25(3):127-132</i>

Giriş

İnme sonrasında oluşan enflamasyonun serebral hasara neden olduğu çalışmalarda gösterilmiştir.^{1,2} Fibrinojen, CRP gibi enflamatuvar belirteçlerin akut inme sırasındaki etkileri incelenmiş ve tekrarlayan inme ataklarını öngörmede belirleyici olabilecekleri gösterilmiştir.^{3,4} Periferik lökosit sayısındaki artışın akut iskemik inme olan ya da inme riski yüksek olan semptomatik intrakraniyal aterosklerozda kötü klinik sonuçlar ile ilişkili olduğu çalışmalarda görülmüştür.⁵⁻⁸ Akut inme sonrası oluşan immünolojik cevap, hücrel aktivasyon ve immünderpresyonu birlikte içeren kompleks bir süreçtir. Lökosit alt tiplerinin (nötrofil, lenfosit) klinik sonuçlar üzerine etkisi farklıdır. Yapılan bir çalışmada, lenfosit sayısındaki artışın uzun dönemde fonksiyonel kötü sonuçlar ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.⁹

Nötrofil lenfosit oranının (NLO) inme geçiren hastalarda prognostik öneminin olabileceği ileri sürülmüştür. Yüksek NLO'nun iskemik inme olan hastalarda, taburculukta ve 3 aylık dönemde kötü klinik sonuçlar ile ilişkili olduğu görülmüştür.^{10,11} Ancak bu çalışmalar akut inme geçiren hastalarda yapılmıştır.

Koroner anjiyografi ve elektif perkütan koroner girişim yapılan hastalarda işlem sonrası sessiz serebral iskeminin olabileceği gösterilmiştir.¹² Ancak sessiz serebral enfarkt ile NLO ilişkisini değerlendiren klinik çalışma yoktur. Klinik olarak aşikar inme yada geçici iskemik atak olmaksızın serebral hasarın olması olarak tanımlanan sessiz serebral enfarkt ile NLO arasında ilişki olup olmadığını değerlendirmek için, koroner anjiyografi ve/ya da koroner perkütan girişim yapılan hasta grubunda bu çalışmayı planladık.

Gereç ve Yöntem

Hasta grubu

Kliniğimizde, Haziran 2016-Kasım 2017 tarihleri arasında diyagnostik koroner anjiyografi ve/ya da elektif perkütan koroner girişim yapılan, 290 ardışık hasta dahil edildi. Hastalarda işlem sonrasında sessiz serebral

enfarkt varlığı biyobelirteç (NSE) ile değerlendirildi. Çalışmadan dışlanma kriterleri: 1) Geçici iskemik atak ya da akut inme geçiren hastalar, 2) 1 hafta içerisinde enfeksiyon hikayesi olan hastalar, 3) Steroid ya da immünosüpresan ilaç kullanım hikayesi olan hastalar, 4) 4 hafta içerisinde akut koroner sendrom ya da koroner arter baypas greftleme yapılan hastalar, 5) Sol ventrikül sistolik disfonksiyonu olan hastalar (EF<50) ve 6) Serebrovasküler olay, intrakraniyal kanama, kafa travması geçiren hastalardı. Tüm hastalar yazılı onam formu verdiler ve çalışma protokolü lokal etik komite tarafından onaylandı.

Tüm hastalara (n=290) Judkins tekniğine göre koroner anjiyografi yapıldı. Perkütan koroner girişim yapılacak (PKG) hastalara, işlemden 12-24 saat önce, 100-300 mg asetilsalisilik asit ve oral yükleme dozu 300 mg olacak şekilde klopidogrel verildi. Aktive pıhtılaşma zamanı 250-300 sn olacak şekilde anfraksiyone heparin yapıldı. Kritik darlık (majör koroner arter ya da dallarından birinde $\geq$ %70'in üzerinde darlık) olan hastalara aynı seansda PKG işlemi yapıldı.

Laboratuvar analizi

Nötrofil lenfosit oranı koroner işlemden 12 saat sonra alınan kan örneklerinden hesaplandı. Beyaz kan hücresi sayımı periferik venöz kan örneğinden elde edildi ve NLO, nötrofil sayısının lenfosit sayısına bölünmesi ile hesaplandı. Nöron spesifik enolaz ölçümü, bazalde (işlem öncesinde) ve işlemden 12 saat sonra (Diametra, Foligno, Italy) ELISA yöntemi ile yapıldı. NSE için laboratuvar üst sınırı 0,12 µg/L idi. Sessiz serebral enfarkt koroner işlemden 12 saat sonra bakılan NSE seviyesinde, 0,12µg/L'den fazla artış olması şeklinde tanımlandı.

İstatistiksel analiz

Tüm istatistiksel analizler SPSS programı (Windows için 16.0 sürüm, SPSS Inc. Chicago, IL) kullanılarak yapıldı. Elde edilen veriler açısından gruplar karşılaştırıldı. Sürekli değişkenler için veriler normal dağılıma uyuyorsa ortalama $\pm$ standart sapma ile, normal dağılıma uymuyorsa ortanca olarak verildi. Nitel veriler ise vaka sa-

yısı ve yüzdesi olarak verildi. Gruplar arası karşılaştırma sürekli değişkenler için verilerin dağılımına göre Student-*t* testi veya Mann Whitney U testi ile kategorik değişkenler için ise Ki-kare testi ile yapıldı. Bazal demografik ve laboratuvar verileri nötrofil / lenfosit oranı tertillere ayrılarak değerlendirildi ve kategorik değişkenlerde “Fisher’s exact” testi, sürekli değişkenlerde Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Test sonucunda $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmada alım kriterlerini karşılayan 541 hasta vardı. Hastaların 251’i aşağıdaki nedenlerden dolayı uygun değildi: 1) 4 hafta içerisinde akut koroner sendrom geçiren hastalar (127 hasta), 2) 1 hafta içerisinde enfeksiyon geçiren hastalar (82 hasta), 4) Geçici iskemik atak ya da

akut inme geçiren hastalar (11 hasta), 5) Düşük ejeksiyon fraksiyonu (23 hasta) ve 6) Kan vermeyi kabul etmeyen hastalar (8 hasta). Bu nedenle analizler ve değerlendirme 290 hasta ile yapıldı. Hastalar çoğunlukla erkek (%61) ve yaş ortalamaları 62 idi.

Hastalar sessiz serebral enfarkt (SSE) varlığına göre iki gruba ayrıldı. Grup 1: SSE olan 80 hasta, Grup 2: SSE olmayan 210 hasta. Hastaların bazal klinik verileri tablo 1’de gösterilmiştir. Hastaların 80’inde (%28) SSE gelişmiştir. Hastalar sessiz serebral enfarkt varlığına göre iki gruba ayrıldığında, sessiz serebral enfarktlı hastaların koroner işlem sonrası, nötrofil/lenfosit oranı daha yüksek idi (SSE olan hastalarda 4,5 ve SSE olmayan hastalarda 3,3, $p < 0,001$). SSE olan hastalarda erkek cinsiyet daha fazla idi ve hiperlipidemi, sigara içme öyküsü ve önceki miyokard enfarktüsü olma olasılığı daha yüksekti. Her

Tablo1: Hastaların bazal klinik özellikleri

	Sessiz serebral enfarkt (+) (n=80)	Sessiz serebral enfarkt (-) (n=210)	<i>p</i> değeri
Yaş (ortalama ± SS)	60±10	62±10	0,1
Kadın cinsiyet	21(26%)	93(44%)	0,005
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	27±4	28±5	0,2
Bel çevresi (cm)	101±11	102±12	0,7
Hipertansiyon	59(74%)	152(72%)	0,8
Diabetes mellitus	26(33%)	82(39%)	0,3
Sigara	39(49%)	27(13%)	<0,001
Hiperlipidemi	53(66%)	105(50%)	0,01
Miyokard enfarktüsü hikayesi	34(43%)	17(8%)	<0,001
KABG hikayesi	11 (14%)	15 (7%)	0,08
Atriyal fibrilasyon	28(35%)	69(33%)	0,8
İskemik kalp hastalığı	3 (4%)	13(6%)	0,9
Kreatinin (mg/dL)	1±0,7	0,98±0,6	0,1
Total kolesterol (mg/dL)	179±41	183±43	0,3
Düşük yoğunluklu lipoprotein (mg/dL)	109±35	113±40	0,5
Yüksek yoğunluklu lipoprotein (mg/dL)	43±12	46±16	0,1
Trigliserid (mg/dL)	144±66	146±77	0,8
İlaçlar			
Statin	64(80%)	137(65%)	0,02
Beta-bloker	44(55%)	104(50%)	0,4
Nitrat	28(35%)	67(32%)	0,6
ADEİ/ARB	57(71%)	125(60%)	0,9
Laboratuvar bulguları			
Açlık kan şekeri (mg/dL)	122±73	115±51	0,4
Hemoglobin (g/dL)	13,5±1,7	13,2±1,6	0,5
Trombosit sayısı (x10 ⁹ /L)	257±76	254±66	0,7
Beyaz kan hücre sayısı (x10 ⁹ /L)	9,1±2,3	8,6±2,4	
Nötrofil	6,5±1,2	5,6±1,1	<0,001
Lenfosit	1,7±0,8	2,1±0,9	
Monosit	0,6±0,2	0,6±0,2	
Eozinofil	0,2±0,1	0,3±0,2	
Nötrofil/lenfosit oranı	4,5±2,5	3,3±2,4	<0,001

ADEİ/ARB: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü/ anjiyotensin reseptör blokörü, KABG: Koroner arter baypas greftleme

iki grup bazal nötrofil/lenfosit oranı değerlendirildiğinde gruplar arasında fark yoktu ($2,7 \pm 1,4$ SSE olan hastalar ve $2,9 \pm 2,9$ SSE olmayan hastalar, $p=0,6$). Koroner işlemden sonra tüm hastalar NLO'ya göre tertil gruplara ayrıldı. Tertil gruplara göre hastaların özellikleri tablo 2'de gösterilmiştir. Daha yüksek NLO tertil grubunda olan hastalarda daha yüksek sessiz serebral enfarkt prevalansı görüldü (1. tertil grubunda %12, 2. tertil grubunda %28 ve 3. tertil grubunda %43, $p<0,001$).

Tartışma

Diagnostik koroner anjiyografi ve/veya perkütan koroner girişim yapılan ve işlem sonrası NSE ile tespit edilen SSE'li hastalarda, işlem sonrası 12. saatte bakılan NLO işlem öncesi bakılan oranlara göre daha yüksek tespit edildi. NLO tertillere ayrıldığında; yüksek tertilde nötrofil lenfosit oranlarında sessiz serebral enfarkt istatistiksel olarak düşük, tertil gruplarına göre yüksek tespit edildi.

Sessiz serebral enfarkt, serebral görüntüleme sırasında tespit edilen vasküler kökenli asemptomatik lezyon olarak tanımlanır. Bu inme tipi yaşlı popülasyonun önemli bir kısmında mevcuttur ve semptomatik inme ve vasküler demansın prelinik evresi olarak tanımlanır.^{13,14} Yeni serebral görüntüleme tekniklerinin geliştirilmesi, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) sessiz se-

rebral enfarktların daha fazla tanınmasını sağlamıştır ve asemptomatik enfarkt tanısı artmıştır.¹⁵ Kalp kateterizasyonu sonrasında ise akut inme nadirdir^{16,17} fakat SSE daha sık görülmektedir.³⁻⁶

Serebral hasar sonrası oluşan enflamasyon bu hasar üzerinde olumsuz bir etkiye neden olurken, zaman içerisinde doku rejenerasyonda farklı bir rol oynayabilir.¹ Enflamasyonda rol alan hücrelerin, bu hasar-rejenerasyon dengesinde farklı rolleri vardır. Nötrofiller, akut iskemik nöronal hasarda, erken aktive olan ve aktif enflamatuvar cevapta rol alan majör lökosit alt tipidir.¹⁸ Nöronal hasarın önlenmesinde lenfosit alt gruplarının ise, spesifik T hücreli lenfositler gibi enflamasyonu düzenleyici görevleri olabilir.^{1,2,19} Akut inme sonrasında hastalarda immünoşüpresyon (lenfopeni gibi) olabileceği gösterilmiş, bu immünoşüpresyona bağlı pnömoni ve idrar yolu enfeksiyonu riskinin arttığı^{2,20} ve kötü klinik sonuçlar ile ilişkili olduğu görülmüştür.

İskemik nöronal hasarlarda, yüksek beyaz kan hücresi ve nötrofil sayısının, akut inmenin ciddiyeti ve enfarkt alanı ile pozitif korelasyon gösterdiği görülmüştür. Lenfosit sayısının yüksek olması ise erken iyileşme ve iyi fonksiyonel sonuç ile ilişkili idi.^{9,21} Aktif enflamatuvar komponentin göstergesi olan nötrofil ile koruyucu ve düzenleyici komponentin göstergesi olan lenfositin oranlanması ile elde edilen NLO'nun yüksek olması

Tablo 2: Nötrofil lenfosit oranı tertillerine göre klinik özelliklerin ve sessiz serebral enfarktın değerlendirilmesi

	Nötrofil lenfosit oranı			p değeri
	1. tertil $\leq 2,47$ (n=96)	2. tertil 2,48-3,70 (n=97)	3. tertil $3,71 \leq$ (n=97)	
Yaş, ortalama $\pm$ SS	62,6 $\pm$ 10	62,5 $\pm$ 9,8	61,4 $\pm$ 10,5	0,4
Kadın cinsiyet	40(42%)	39(41%)	35(36%)	0,7
Hipertasyon	68(71%)	67(70%)	76(78%)	0,4
Diabetes mellitus	35(37%)	35(37%)	38(39%)	0,9
Hiperlipidemi	52(54%)	51(53%)	55(56%)	0,9
Sigara	12(13%)	27(28%)	27(23%)	0,01
Miyokard enfarktüsü hikayesi	10(10%)	21(22%)	20(20%)	0,08
KABG hikayesi	8(8%)	9(9%)	9(9%)	0,9
Sessiz nöronal iskemi	11(12%)	27(28%)	42(43%)	<0,001
Sol ventrikülejeksiyon fraksiyonu (%)	56,3 $\pm$ 7,5	58,4 $\pm$ 6,1	57,6 $\pm$ 5,8	0,5
Laboratuvar bulguları				
Hemoglobin (g/dL)	13,5 $\pm$ 1,5	13,1 $\pm$ 1,9	13,6 $\pm$ 1,3	0,3
Trombosit sayısı ($\times 10^9$ /L)	217 $\pm$ 54	234 $\pm$ 80	223 $\pm$ 57	0,7
Beyaz kan hücre sayısı ($\times 10^9$ /L)	6,6 $\pm$ 1,1	8,3 $\pm$ 1,6	9,7 $\pm$ 2,2	
Nötrofil	3,8 $\pm$ 0,7	5,6 $\pm$ 1,0	7,4 $\pm$ 1,4	<0,001
Lenfosit	2,1 $\pm$ 0,4	1,8 $\pm$ 0,5	1,1 $\pm$ 0,6	<0,001
Kreatinin (mg/dL)	1 $\pm$ 0,3	1 $\pm$ 0,3	1,1 $\pm$ 0,2	0,6

KABG: Koroner arter baypas greftleme

enflamasyonun fazla olduğunu gösterir ve inme sonrası enflamasyon şiddetini gösteren sensitif bir belirteç olabilir.^{22,23} Sessiz serebral hasar sonrasında akut inmedekine benzer enflamatuvar olay olabilir ve bu enflamatuvar sürecin klinik sonuçlar üzerine etkisini gösteren çalışma yoktur. Çalışmamızda SSE'li hastalarda NLO'da artış olması enflamasyonun fazla olduğunu göstermektedir ancak klinik sonuçlar üzerine etkisi bilinmemektedir.

Nötrofil lenfosit oranının serebral enfarkt ile ilişkisi daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir.^{24,25} Akut inmelerde mortalite ve fonksiyonel sonuç ilişkisi olduğu bildirilmiştir. Ancak SSE olan hastalarda NLO ile ilgili çalışma literatürde yoktur. Çalışmamız SSE olan hastalarda NLO'nun yükseldiğini göstermektedir.

Çalışmamızın kısıtlılıkları; nispeten küçük örneklem büyüklüğüne sahip tek bir üniversite hastanesinde yapılması, sadece SSE ve NLO arasındaki korelasyonun değerlendirildiği, uzun dönemdeli klinik sonuçlarla ilgili verinin toplanmamış olmasıdır.

Nötrofil lenfosit oranının değerlendirilmesi kolay ve basit bir yöntemdir. NLO, SSE sonrası iskemik serebral hasar sonrası immünolojik dengeyi total beyaz kan hücresi sayısı veya nötrofil sayımlarından daha doğru olarak yansıtabilir. Koroner işlem sonrası SSE olan hastalarda, NLO'nun yüksek olması enflamatuvar sürecin fazla olduğunu göstermiştir fakat klinik sonuçlarla ilgili uzun dönem takipli çok merkezli çalışmaya ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

- Macrez R, Ali C, Toutirais O, Le Mauff B, Defer G, Dirnagl U et al. Stroke and the immune system: from pathophysiology to new therapeutic strategies. *Lancet Neurol* 2011;10: 471-80.
- Chamorro A, Meisel A, Planas AM, Urra X, Van de Beek D, Veltkamp R. The immunology of acute stroke. *Nat Rev Neurol* 2012;8:401-10.
- Kim SJ, Moon GJ, Bang OY. Biomarkers for stroke. *J Stroke* 2013;15:27-37.
- Woodward M, Lowe GD, Campbell DJ, et al. Associations of inflammatory and hemostatic variables with the risk of recurrent stroke. *Stroke* 2005;36:2143-7.
- Peng Y, Wang D, Zhang J, et al. Relationship between white blood cell count at admission and short term outcome in patients with acute cerebral infarction. *Clin Invest Med* 2011;34: E249.
- Elkind MS, Cheng J, Rundek T, Boden-Albala B, Sacco RL. Leukocyte count predicts outcome after ischemic stroke: the Northern Manhattan Stroke Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2004;13:220-7.
- Nardi K, Milia P, Eusebi P, Paciaroni M, Caso V, Agnelli G. Admission leukocytosis in acute cerebral ischemia: influence on early outcome. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2012;21: 819-24.
- Ovbiagele B, Lynn MJ, Saver JL, Chimowitz MI, Group WS. Leukocyte count and vascular risk in symptomatic intracranial atherosclerosis. *Cerebrovasc Dis* 2007;24:283-8.
- 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.
- Maestrini I, Strbian D, Gautier S, et al. Higher neutrophil counts before thrombolysis for cerebral ischemia predict worse outcomes. *Neurology* 2015;85:1408-16.
- Yu S, Arimab H, Bertmarc C, Clarke S, Herkes G, Krausec M. Neutrophil to lymphocyte ratio and early clinical outcomes in patients with acute ischemic stroke. *J Neurol Sci* 2018;387:115-8.
- Göksülük H, Güleç S, Özcan OU, et al. Usefulness of Neuron-Specific Enolase to Detect Silent Neuronal Ischemia After Percutaneous Coronary Intervention. *Am J Cardiol* 2016;117:1917-20.
- Vermeer SE, Den Heijer T, Koudstaal PJ, Oudkerk M, Hofman A, Breteler MM. Incidence and risk factors of silent brain infarcts in the population-based Rotterdam Scan Study. *Stroke* 2003;34:392-6.
- Bernick C, Kuller L, Dulberg C et al. Silent MRI infarcts and the risk of future stroke: the cardiovascular health study. *Neurology* 2001;57:1222-9.
- Kato T, Inoue T, Yamagishi S, Morooka T, Okimoto T, Node K. Low - density lipoprotein subfractions and the prevalence of silent lacunar infarction in subjects with essential hypertension. *Hypertens Res* 2006;29:303-7.
- Segal AZ, Abernethy WB, Placios IF, BeLue R, Rordorf G: Stroke as a complication of cardiac catheterization: risk factors and clinical features. *Neurology* 2001;56:975-7.
- Busing KA, Schulte-Sasse C, Flucher S, et al. Cerebral infarction incidence and risk factors after diagnostic and interventional cardiac catheterization-prospective evaluation at diffusion-weighted MR imaging. *Radiology* 2005; 235:177-83.
- Yilmaz G, Granger DN. Leukocyte recruitment and ischemic brain injury. *Neuro Molecular Med* 2010;12:193-204.

19. Schwartz M, Moalem G. Beneficial immune activity after CNS injury: prospects for vaccination. *J Neuroimmunol* 2001;113:185-92.
 20. Langhorne P, Stott DJ, Robertson L, et al. Medical complications after stroke: a multicenter study. *Stroke* 2000;31:1223-9.
 21. Buck BH, Liebeskind DS, Saver JL, et al. Early neutrophilia is associated with volume of ischemic tissue in acute stroke. *Stroke* 2008;39:355-60.
 22. Fowler AJ, Agha RA. Neutrophil/lymphocyte ratio is related to the severity of coronary artery disease and clinical outcome in patients undergoing angiography-the growing versatility of NLR. *Atherosclerosis* 2013;228:44-5.
 23. Bhutta H, Agha R, Wong J, Tang TY, Wilson YG, Walsh SR. Neutrophil lymphocyte ratio predicts medium-term survival following elective major vascular surgery: a cross-sectional study. *Vasc Endovascular Surg* 2011;45:227e31.
 24. Tokgoz S, Kayrak M, Akpınar Z, Seyithanoglu A, Güneş F, Yuruten B. Neutrophil lymphocyte ratio as a predictor of stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2013;22:1169-74.
 25. Tokgoz S, Keskin S, Kayrak M, Seyithanoglu A, Ogmegül A. Is neutrophil/lymphocyte ratio predict to short-term mortality in acute cerebral infarct independently from infarct volume? *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2014;23:2163-8.
-