

Akut İskemik İnmede Ortalama Trombosit Hacmi ve Periferik Kan Hücre Sayısı Yanıtı

Mean Platelet Volume and Peripheral Blood Count Response in Acute Ischemic Stroke

Babürhan GÜLDİKEN¹, Hülya ÖZKAN², Levent KABAYEL²

¹Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Edirne; ²Edirne Devlet Hastanesi Nöroloji Kliniği, Edirne

Başvuru tarihi / Submitted: 24.05.2008 **Kabul tarihi / Accepted:** 17.06.2008

Amaç: Ortalama trombosit hacminin (OTH) trombosit aktivitesinin iyi bir göstergesi olduğu, vasküler hastalıklarda arttığı bildirilmektedir. Bu çalışmada akut iskemik inmede, inme alttıpleri ile OTH'nin ilişkisinin araştırılması amaçlandı.

Hastalar ve Yöntemler: Çalışmada ORG 10172 çalışması TOAST kriterlerine göre büyük (n=43) ve küçük (n=59) damar hastalığı olarak alttıplendirmesi yapılan, akut iskemik inme geçiren 102 hastanın OTH değerleri, yaş ve cinsiyet eşleştirilmiş 48 sağlıklı birey ile karşılaştırıldı. Ortalama trombosit hacminin inme alttıpleri, inme şiddeti ve diğer hematolojik parametreler (trombosit sayısı, platekrit, hemoglobin, hematokrit, eritrosit sayısı, ortalama korpusküler hacim, lökosit, nötrofil, lenfosit, monosit sayıları) ile ilişkisi araştırıldı.

Bulgular: İnme alttıpleri ve kontrol grubu arasında OTH değerleri açısından fark tespit edilmezken, OTH ile inme şiddeti ve diğer hematolojik parametreler arasında da ilişki saptanmadı ($p>0.05$). Büyük damar hastalığı olanlarda, küçük damar hastalığı olanlara ve kontrollere göre lökosit ve nötrofil sayısında artışın anlamlı olarak daha fazla olduğu görüldü ($p<0.005$). Nötrofil sayısında artış inme şiddeti için bir risk faktörü olarak belirlendi ($\beta=0.362$, $p=0.01$, $OR=1.437$, CI %95 0.02-0.08).

Sonuç: Ortalama trombosit hacmi akut iskemik inmede anlamlı bir değişikliğe uğramamakta olup, lökosit ve nötrofil sayısında artış, özellikle büyük damar hastalığı alttıpi ve inme şiddeti için iyi bir göstergedir.

Anahtar Sözcükler: İnme; ortalama trombosit hacmi; lökosit; nötrofil.

Objectives: Mean platelet volume (MPV) is a marker of the platelet activity and is reported to increase in vascular diseases. The aim of the study is to investigate the relationship between MPV and the subtypes of acute ischemic stroke.

Patients and Methods: The patient group consisted of 102 acute ischemic stroke patients who were divided into the large vessel (n=43) and the small vessel (n=59) disease subgroups. Their MPV values were compared with those of 48 age/sex-matched healthy individuals. The relationship of MPV with the subtypes and severity of stroke, and other hematological parameters (platelet count, platecrit, hemoglobin, hematocrit, erythrocyte count, mean corpuscular volume, leukocyte, neutrophil, lymphocyte, monocyte) was further investigated.

Results: No difference was found in terms of MPV values between the patient subgroups and control group, and no relation was found between MPV and stroke severity and other hematological parameters ($p>0.05$). A significant increase in the leukocyte and neutrophil count was seen in patients of the large vessel disease group when compared with the small vessel disease and control group ($p<0.005$). Neutrophil count is found to be a risk factor for the stroke severity ($\beta=0.362$, $p=0.01$, $OR=1.437$, CI %95 0.02-0.08).

Conclusion: No significant change in MPV was seen in acute ischemic stroke. High leukocyte and neutrophil levels are markers for the large vessel disease subtype and severity of ischemic stroke.

Key Words: Stroke; mean platelet volume; leukocyte; neutrophil.

Trombositler aterosklerotik komplikasyonların patogenezinde ve trombüs oluşumunda önemli rol oynamaktadırlar. Ortalama trombosit hacmi (OTH) olarak ölçülen trombosit büyüklüğü, trombosit agregasyonu, tromboksan A2, trombosit faktör 4 ve tromboglobulin salınımı gibi trombositlere özgü aktivitelerin iyi bir göstergesidir.^[1,2] Ortalama trombosit hacmi artışı diyabetes mellitus.^[3,4] miyokard infarktüsü,^[5-7] sigara içimi^[8] ve renal arter stenozu^[9] gibi durumlarda gösterilmiş olup, iskemik inme ile ilgili yapılan çalışmalarda da inme riski, şiddeti ve prognozu ile ilişkisi araştırılmıştır. Yapılan çalışmalarda OTH artışı ile iskemik inme geçirme riskinin artması ve prognozun kötüleştiği bildirilmiş olmasına rağmen, sınırlı sayıda çalışmada inme alt tipleri ile OTH ilişkisi araştırılmıştır.^[10,11]

İskemik inme, Akut İnme Tedavisinde ORG 10172 Çalışması TOAST kriterlerine göre klinik ve radyolojik bulgular göz önünde tutularak, büyük damar hastalıkları, küçük damar hastalıkları (laküner infarktlar) ve kardiyembolik olanlar olarak altgruplara ayrılabilir.^[12] Her altgrup diğerinden altta yatan patogenetik mekanizmalar, risk faktörleri, nörolojik tablonun ortaya çıkış şekli, yarattığı iskemik hasarın boyutu ve prognoz açısından farklılık gösterir. Büyük damar hastalıklarında intra veya ekstrakraniyal büyük serebral damarların aterosklerotik değişimleri sonucu stenozu veya tam tıkanması primer patolojik bulgu iken, küçük damar hastalıklarında perforan arterlerde lipohyalinosis veya mikroateromatozis gözlenir.^[13] Yapılmış çalışmalarda en yüksek β -tromboglobulin, tromboksan A2 düzeyleri kortikal tromboembolik inmeli hastalarda gözlenmekte,^[14,15] bu da trombosit aktivasyonunun büyük damar hastalığı olan inmelilerde patofizyolojik süreçte daha fazla rol oynadığını düşündürmektedir.

Biz bu çalışmamızda iskemik inme geçirmiş hastalarda, inmenin ilk 48 saatinde OTH'nin inme alttipleri, inmenin şiddeti ve diğer trombosit parametreleri ve periferik kan hücreleri ile etkileşimini araştırmayı amaçladık.

HASTALAR VE YÖNTEMLER

Çalışmada 2005-2007 yılları arasında Edirne Devlet Hastanesi Nöroloji Servisi'nde akut iske-

mik inme tanısı ile yatırılmış 160 hasta retrospektif olarak tarandı. Hastaların yaş ve cinsiyetleri, hipertansiyon, diyabet, geçirilmiş inme, sigara ve alkol kullanım öyküleri kaydedildi. Antikoagulan kullanan, kardiyak aritmisi veya ileri derecede kalp yetmezliği olan, myokard infarktüsü geçirmiş veya elektrokardiyografide buna ait bulgusu olan hastalar kardiyembolik inme tanısı ile çalışma dışı bırakıldı. Hastaneye başvuru esnasında ateşi yüksek ölçülen veya ilk beş gün içinde enfeksiyon tablosu gelişen hastalar da çalışmadan dışlandı. Geri kalan 102 akut iskemik inmeli hasta TOAST kriterlerine göre büyük damar hastalığı (n=43) ve küçük damar hastalığı (n=59) olarak iki alt inme grubuna ayrıldı. Her iki grup hastanın hastaneye gelişlerinde yapılan nörolojik muayene bulguları, modifiye Rankin Skalası^[16] kullanılarak inme şiddeti açısından derecelendirildi. 0-2 arası skorlar hafif şiddet, 3-6 arası skorlar ağır şiddette inme olarak kabul edildi. Kontrol grubu olarak yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş, inme geçirmemiş, hematolojik ve enfeksiyöz hastalığı olmayan 48 sağlıklı birey çalışmaya alındı.

Çalışmada bilgileri derlenen tüm olguların hastane başvurularının (hastalar için inmenin) ilk 48 saatinde EDTA'lı tüplere konulan venöz kandan kan örneğinden ilk dört saat içinde yapılan periferik kan sayımı sonuçları kaydedildi (Celldyn 1800 ve 3700, Abbott, ABD). Yapılan ölçümden elde edilen ortalama trombosit hacim değeri yanı sıra hastaya ait trombosit sayısı, platekrit, hemoglobin, hematokrit, eritrosit sayısı, ortalama korpusküler hacim, lökosit, nötrofil, lenfosit, monosit sayıları kaydedildi.

İstatistiksel değerlendirme

Analizler için SPSS 11.5 (for windows) versiyonu kullanıldı. Gruplardan elde edilen değerlerin normal dağılımlara uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile analiz edildi. Verilerin analizinde grupların klinik ve laboratuvar özelliklerinin kıyaslanmasında one-way ANOVA ve Kruskal-Wallis testi kullanıldı. İnme alt gruplarına ait tam kan sayımlarının karşılaştırılmasında Student t-testi ve Mann Whitney U-testi uygulandı. İnme şiddetine etki eden faktörün saptanmasında stepwise lojistik regresyon testi kullanıldı. İnme

Tablo 1. Hasta alt grupları ile kontrol grubunun demografik özellikleri ve hematolojik değerleri

| | BDH (n=43) | KDH (n=59) | Kontrol (n=48) | p |
|--|-------------------------|------------------------|---------------------------|--------|
| Yaş | 69.9±9.9 | 69.3±8.3 | 69.1±6.2 | >0.05 |
| Cinsiyet (erkek/kadın) | 28/15 | 33/26 | 25/23 | >0.05 |
| Lökosit (10 ³ /mm ³) | 9.55±3.6 (7.1-10.9) | 7.82±2.29 (6.2-8.7) | 6.83±2.29 (5.925-7.75) | <0.001 |
| Nötrofil (10 ³ /mm ³) | 6.66±3.69 | 4.79±2.37 | 3.81±1.49 | <0.001 |
| Lenfosit(10 ³ /mm ³) | 1.73±1.04 | 2.16±0.74 | 2.12±0.78 | >0.05 |
| Monosit(10 ³ /mm ³) | 0.81±1.01 (0.4-0.85) | 0.6±0.57 (0.4-0.7) | 0.61±0.54 (0.4-0.7) | >0.05 |
| Trombosit(10 ³ /mm ³) | 256.42±74.8 | 247.9±59.17 | 254.95±86.3 | >0.05 |
| OTH (fL) | 9.0±1.39 | 8.98±0.97 | 8.8±0.86 | >0.05 |

BDH: Büyük damar hastalığı; KDH: Küçük damar hastalığı; OTH: Ortalama trombosit hacmi.

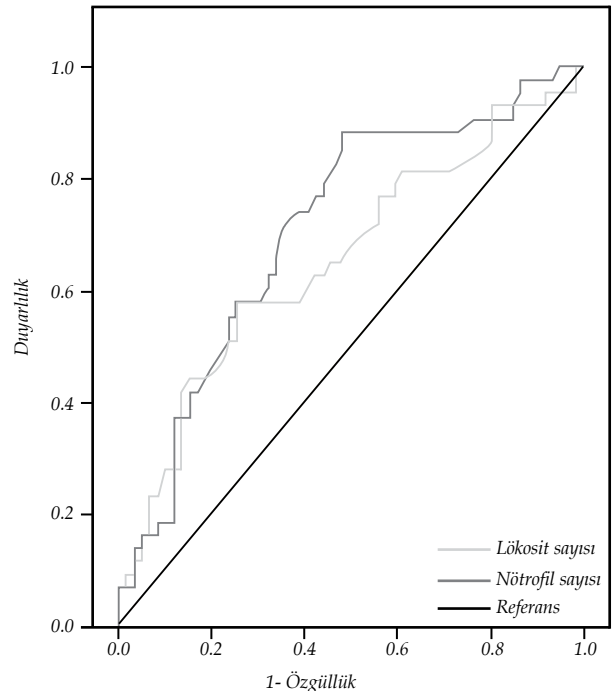
alt grupları için belirleyici olabilecek lökosit ve nötrofil sayılarının eşik değerleri, duyarlılık ve özgünlükleri ROC eğrisi uygulanarak belirlendi. $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Hasta grubu 43 büyük damar, 59 küçük damar hastalığına bağlı akut iskemik inme geçiren iki altgruptan oluşuyordu. Hasta grupları ile kontrol grubu arasında yaş, cinsiyet açısından fark bulunmadı. Büyük ve küçük damar hastası inme altgrupları arasında sahip oldukları iskemik inme risk faktörleri açısından anlamlı bir fark yoktu (hipertansiyon %76.7, %72.9, diyabetes mellitus %30.7, %16.9, sigara %22.5, %17.5, $p>0.05$).

İskemik inme altgrupları ile kontrol grubunun OTH değerleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$). Trombosit sayısı ve platekрит değerleri de her üç grupta benzer tespit edildi. Ortalama trombosit hacmi ile diğer hematolojik parametreler arasında bir ilişki bulunmadı. Ancak büyük damar hasta grubunun lökosit ve nötrofil düzeyleri küçük damar grubu ve kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0.001$). Benzer fark küçük damar hastalığı olan inme grubu ile kontroller arasında da görüldü, fakat istatistiksel anlamlılık kazanmadı ($p=0.05$). Monosit ve lenfosit değerleri gruplar arasında anlamlı farklılık göstermedi (Tablo 1).

Receiver operating characteristic (ROC) eğrisi uygulandığında, lökosit ve nötrofil değerleri için eğri altında kalan alanın büyük ve küçük damar hastalığından ayırıcılık açısından önemli olduğu görüldü (lökosit sayısı için eğri altında kalan alan=0.655, $p<0.01$, %95 güvenirlilik aralığı 0.545-0.765; nötrofil sayısı için eğri altında kalan alan=0.710, $p<0.001$, %95 güvenirlilik aralığı 0.608-0.813) (Şekil 1). Büyük damar hastalığı için lökosit eşik değeri 3900/mm³ (duyarlılık=



Şekil 1. Receiver operating characteristic eğrisi.

Tablo 2. İnme şiddetine göre lökosit ve nötrofil sayıları

| | Ağır şiddette inme (Rankin 3-6) | Hafif şiddette inme (Rankin 0-2) | <i>p</i> |
|------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|----------|
| Lökosit (/mm ³) | 9.47±3.5 | 7.6±2.0 | <0.005 |
| Nötrofil (/mm ³) | 6.7±3.6 | 4.3±1.8 | <0.000 |

%58.1, özgünlük= %74.6), nötrofil değeri 8600/mm³ (duyarlılık= %88.4, özgünlük= %50.8) olarak bulundu.

Hasta gruplarının OTH'leri, trombosit sayısı, lenfosit ve monosit sayıları inme şiddeti ile anlamlı bir ilişki göstermedi. Ancak inmenin ağır şiddette olduğu hastalarda lökosit ve nötrofil sayısının, hafif şiddette inme geçirenlere nazaran daha yüksek olduğu görüldü ($p<0.005$, $p<0.001$; Tablo 2). İnme şiddetine etki eden başka bir faktör bulunmazken, stepwise lojistik regresyon analizinde nötrofil düzeyi inme şiddeti için bağımsız risk faktörü olarak belirlendi ($\beta= 0.362$, Wald= 6.243, $p= 0.01$, OR= 1.437, CI %95 0.02-0.08).

TARTIŞMA

Çalışmamızda büyük damar ve küçük damar hastalığına bağlı iskemik inme geçiren hastalarda ilk 48 saat içinde OTH'ini kontrol bireylerinden farksız bulduk. Bu alanda yapılan çalışmalarda birbirinden farklı sonuçlar bildirilmiştir. Toghi ve ark.^[17] akut iskemik inmede trombosit hacmini kontrollerinkinden daha küçük bulmuşlar, bulgularını büyük trombositlerin serebral tromboz anında tüketilmesi ile açıklamışlardır. Hasta ve kontrol gruplarının az sayıda olgudan oluşması (22 hasta, 29 kontrol) nedeniyle inme alttipleri arasında karşılaştırma yapamamışlardır. İskemik inme altgruplandırmasının yapıldığı bir başka çalışmada ise, laküner infarkt grubunda OTH kontrollerinkinden farksız bulunurken, büyük damar hastalığına bağlı kortikal infarkt grubunda anlamlı olarak büyük bulunmuştur.^[11] O'Malley ve ark.^[10] ise akut iskemik inmede OTH'i büyük bulmuşlar, fakat inme alttiplendirilmesinde laküner infarkt grubu ile büyük damar grupları arasında farklılık saptamamışlardır. Yukarıdaki araştırmaların sonuçları arasındaki farklılık inme altgruplandırmasında farklı kriter-

ler kullanılmasına bağlı olabileceği gibi, ölçüm yöntemi farklılıklarına ve grupların az sayı- da hastadan oluşmasına bağlı olabilir. Alınan kanın EDTA'lı tüpler içinde bekletildiği süre içinde zamana bağlı olarak trombositlerin hacim kazandığı bilinmektedir.^[18] Çalışmamızda alınan kanlar dört saat gibi kısa zamanda ölçülmüş, ancak diğer çalışmalarda da olduğu gibi zamana bağlı bir düzeltme yapılmamıştır. Sadece Butterworth ve Bath^[11] çalışmalarında bu teknik sorunu gidermek amacı ile sitratlı tüp içine kan almışlardır.

Çalışmamızda OTH değerleri ile inme şiddeti ile ilişki gözlemlenmemiştir. Çalışmamız ile uyumlu olarak Muscari ve ark.^[19] National Institute of Health Score ile yapılan inme şiddeti değerlendirmesinde OTH ile hasta skorları arasında anlamlı bir ilişki bulmamışlardır. Greisenegger ve ark.^[20] ise çalışmalarında OTH'nin inme şiddeti ile korele olduğunu, trombosit reaktivitesinin inme şiddeti ile arttığını iddia etmişlerdir. Ancak trombosit ömrünün 8-10 gün arası olması, hastaneye yatış sırasında alınan kan örnekleri ile saptanan bu ilişkinin akut faz reaksiyonu olma olasılığını ve inme öncesi dönemde de trombosit fonksiyon bozukluğunun olması gerektiğini düşündürmektedir. Geç dönem prognoza yönelik yapılmış, çok sayıda hastadan oluşan prospektif çok merkezli bir çalışmada iskemik inme geçirmiş olan hastalarda OTH büyüklüğünün tekrarlayan inmeler için bağımsız bir risk faktörü olduğu belirlenmiştir.^[21]

Çalışmamızda trombosit sayı ve hacminde anlamlı bir değişiklik bulunmamış olması yanında, dikkati çeken bir diğer sonuç hasta lökosit ve nötrofil değerlerinin, büyük damar hastalığı olanlarda küçük damar hastalığı olanlardan ve kontrollerden anlamlı olarak yüksek olmasıydı. Rankin skoru yüksek olan hasta grubunda

hem lökosit hem de nötrofil sayısı yüksekti. Bu bulgularımız lökosit-inme şiddetini araştıran diğer çalışmalar ile uyumluydu.^[22-27] Buck ve ark.^[25] serebral infarkt hacmi ile lökosit ve nötrofil sayısında artışı ilişkili bulmuşlardır. Diğer bir çalışmada ise geçici iskemik atak sonrasında da lökosit ve nötrofil artışı olduğu bildirilmiştir.^[26] Lökositler inflamasyon yanıtı oluşturan, endotel hasarı yapan ve endotelin antitrombojenik özelliğini bozan ana hücrelerdir.^[28] İnsanlarda radioaktif işaretli nötrofillerin 3-6 saat içinde iske mi sahasında biriktiği ve 12-24 saat içinde en yüksek düzeye ulaştıkları belirlenmiştir.^[29] İskemik alana göç eden lökositler,^[30] kan akımını yavaşlatarak postiskemik reperfüzyon akımsızlık (no-flow) fenomenini oluşturmaktadırlar.^[29-31] İntravasküler lökosit birikimi mikrodolaşımı bozmakta, endotel hasarını arttırmakta, ve vasospazma yol açabilmektedir.^[32] Sonuçta lökositöz inme şiddetini artıran önemli bir faktördür. Ancak Beray-Berthat ve ark.nun^[33] çalışmasında lökosit artışının hasarlı beyin dokusuna ve oksidatif strese göre değişebileceği, farklı beyin bölgelerinin deneysel iskemik hasarlarında farklı lökosit yanıtlarının oluşabileceği gösterilmiştir. Aynı araştırmacılar farklı bir deneysel çalışmalarında ise iskemik beyin hasarında lökositlerin infarkt hacmini etkilemediğini göstermişlerdir.^[34]

Çalışmamızın retrospektif yapılması, kan örneklerinin EDTA'lı tüpler içine alınarak OTH ölçümlerinin yapılması sınırlayıcı unsurlarıdır. Sonuçta bu çalışmada iskemik inme geçiren hastalarda trombosit hacminin kontrollerden farklılık göstermediği, inme şiddeti ile ilişkili olmadığı, ancak lökosit ve nötrofil sayısının iskemik beyin hasarının boyutu ve altta yatan patofizyolojisine yönelik duyarlı bir bulgu olduğunu belirledik.

Teşekkür

Çalışmamızın istatistiksel incelemelerine yaptığı değerli katkılarından dolayı Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı'ndan Dr. İmran Kurt'a teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

1. Bath PM, Butterworth RJ. Platelet size: measurement, physiology and vascular disease. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1996;7:157-61.

2. Sharp DS, Benowitz NL, Bath PM, Martin JF, Beswick AD, Elwood PC. Cigarette smoking sensitizes and desensitizes impedance-measured ADP-induced platelet aggregation in whole blood. *Thromb Haemost* 1995;74:730-5.
3. Tschoepe D, Roesen P, Esser J, Schwippert B, Nieuwenhuis HK, Kehrel B, et al. Large platelets circulate in an activated state in diabetes mellitus. *Semin Thromb Hemost* 1991;17:433-8.
4. Zuberi BF, Akhtar N, Afsar S. Comparison of mean platelet volume in patients with diabetes mellitus, impaired fasting glucose and non-diabetic subjects. *Singapore Med J* 2008;49:114-6.
5. Martin JF, Bath PM, Burr ML. Influence of platelet size on outcome after myocardial infarction. *Lancet* 1991;338:1409-11.
6. Crawford VL, McNerlan SE, Stout RW. Seasonal changes in platelets, fibrinogen and factor VII in elderly people. *Age Ageing* 2003;32:661-5.
7. Cameron HA, Phillips R, Ibbotson RM, Carson PH. Platelet size in myocardial infarction. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983;287:449-51.
8. Kario K, Matsuo T, Nakao K. Cigarette smoking increases the mean platelet volume in elderly patients with risk factors for atherosclerosis. *Clin Lab Haematol* 1992;14:281-7.
9. Bath PM, Missouris CG, Buckenham T, MacGregor GA. Increased platelet volume and platelet mass in patients with atherosclerotic renal artery stenosis. *Clin Sci (Lond)* 1994;87:253-7.
10. O'Malley T, Langhorne P, Elton RA, Stewart C. Platelet size in stroke patients. *Stroke* 1995;26:995-9.
11. Butterworth RJ, Bath PM. The relationship between mean platelet volume, stroke subtype and clinical outcome. *Platelets* 1998;9:359-64.
12. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 1993;24:35-41.
13. Fitzsimmons BF. Cerebrovascular disease: Ischemic stroke. In: Brust JCM, editor. *Current diagnosis and treatment in neurology*. 1st ed. New York: McGraw-Hill Medical; 2007. p. 100-25.
14. Shah AB, Beamer N, Coull BM. Enhanced in vivo platelet activation in subtypes of ischemic stroke. *Stroke* 1985;16:643-7.
15. Fisher M, Zipser R. Increased excretion of immunoreactive thromboxane B2 in cerebral ischemia. *Stroke* 1985;16:10-4.
16. Sulter G, Steen C, De Keyser J. Use of the Barthel index and modified Rankin scale in acute stroke trials. *Stroke* 1999;30:1538-41.
17. Tohgi H, Suzuki H, Tamura K, Kimura B. Platelet volume, aggregation, and adenosine triphosphate release in cerebral thrombosis. *Stroke* 1991;22:17-21.
18. Bath PM. The routine measurement of platelet size using sodium citrate alone as the anticoagulant. *Thromb Haemost* 1993;70:687-90.
19. Muscari A, Puddu GM, Cenni A, Silvestri MG, Giuzio R, Rosati M, et al. Mean platelet volume

- (MPV) increase during acute non-lacunar ischemic strokes. *Thromb Res* 2008 May 8. [Epub ahead of print]
20. Greisenegger S, Endler G, Hsieh K, Tentschert S, Mannhalter C, Lalouschek W. Is elevated mean platelet volume associated with a worse outcome in patients with acute ischemic cerebrovascular events? *Stroke* 2004;35:1688-91.
 21. Bath P, Algert C, Chapman N, Neal B; PROGRESS Collaborative Group. Association of mean platelet volume with risk of stroke among 3134 individuals with history of cerebrovascular disease. *Stroke* 2004;35:622-6.
 22. Kazmierski R, Guzik P, Ambrosius W, Ciesielska A, Moskal J, Kozubski W. Predictive value of white blood cell count on admission for in-hospital mortality in acute stroke patients. *Clin Neurol Neurosurg* 2004;107:38-43.
 23. Woo J, Lau E, Kay R, Lam CW, Cheung CK, Swaminathan R, et al. A case control study of some hematological and biochemical variables in acute stroke and their prognostic value. *Neuroepidemiology* 1990;9:315-20.
 24. Rosell A, Cuadrado E, Ortega-Aznar A, Hernández-Guillamon M, Lo EH, Montaner J. MMP-9-positive neutrophil infiltration is associated to blood-brain barrier breakdown and basal lamina type IV collagen degradation during hemorrhagic transformation after human ischemic stroke. *Stroke* 2008;39:1121-6.
 25. Buck BH, Liebeskind DS, Saver JL, Bang OY, Yun SW, Starkman S, et al. Early neutrophilia is associated with volume of ischemic tissue in acute stroke. *Stroke* 2008;39:355-60.
 26. Ross AM, Hurn P, Perrin N, Wood L, Carlini W, Potempa K. Evidence of the peripheral inflammatory response in patients with transient ischemic attack. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2007;16:203-7.
 27. Fisher TC, Meiselmann HJ. Polymorphonuclear leukocytes in ischemic vascular disease. *Thromb Res* 1994;74 Suppl 1:S21-34.
 28. Pantoni L, Sarti C, Inzitari D. Cytokines and cell adhesion molecules in cerebral ischemia: experimental bases and therapeutic perspectives. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:503-13.
 29. Akopov SE, Simonian NA, Grigorian GS. Dynamics of polymorphonuclear leukocyte accumulation in acute cerebral infarction and their correlation with brain tissue damage. *Stroke* 1996;27:1739-43.
 30. Bednar MM, Raymond S, McAuliffe T, Lodge PA, Gross CE. The role of neutrophils and platelets in a rabbit model of thromboembolic stroke. *Stroke* 1991;22:44-50.
 31. Mori E, del Zoppo GJ, Chambers JD, Copeland BR, Arfors KE. Inhibition of polymorphonuclear leukocyte adherence suppresses no-reflow after focal cerebral ischemia in baboons. *Stroke* 1992;23:712-8.
 32. del Zoppo GJ, Schmid-Schönbein GW, Mori E, Copeland BR, Chang CM. Polymorphonuclear leukocytes occlude capillaries following middle cerebral artery occlusion and reperfusion in baboons. *Stroke* 1991;22:1276-83.
 33. Beray-Berthat V, Croci N, Plotkine M, Margail I. Polymorphonuclear neutrophils contribute to infarction and oxidative stress in the cortex but not in the striatum after ischemia-reperfusion in rats. *Brain Res* 2003;987:32-8.
 34. Beray-Berthat V, Palmier B, Plotkine M, Margail I. Neutrophils do not contribute to infarction, oxidative stress, and NO synthase activity in severe brain ischemia. *Exp Neurol* 2003;182:446-54.