

**T.C.  
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**İSKEMİK SEREBROVASKÜLER HASTALARDA NT-PROBNP  
DÜZEYİ İLE EKOKARDİYOGRAFI VE VOLÜMETRİK  
İNFARKT BÜYÜKLÜĞÜ İLİŞKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ  
DR. SELMA TEKİN**

**DANIŞMAN  
DOÇ.DR. ÇAĞATAY ÖNCEL**

**DENİZLİ - 2014**

**T.C.**  
**PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**İSKEMİK SEREBROVASKÜLER HASTALARDA NT-PROBNP**  
**DÜZEYİ İLE EKOKARDİYOGRAFI VE VOLÜMETRİK**  
**İNFARKT BÜYÜKLÜĞÜ İLİŞKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**  
**DR. SELMA TEKİN**

**DANIŞMAN**  
**DOÇ.DR. ÇAĞATAY ÖNCEL**

**DENİZLİ – 2014**

## ONAY SAYFASI

Doç. Dr. Çağatay ÖNCEL danışmanlığında Dr. Selma TEKİN tarafından yapılan “İskemik Sererovasküler Hastalarda NT-proBNP Düzeyi İle Ekokardiyografi ve Volümetrik İnfarkt Büyüklüğü İlişkisi” başlıklı tez çalışması 2/7/2014 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından Nöroloji Anabilim Dalı’nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

**BAŞKAN**

**Prof.Dr. Levent Sinan Bir**

**ÜYE**

**Doç.Dr. Çağatay Öncel**

**ÜYE**

**Doç.Dr. Eylem Değirmenci**

**Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.**

.../.../...

**Prof. Dr. Hasan Herken**

**Pamukkale Üniversitesi**

**Tıp Fakültesi Dekanı**

## TEŞEKKÜR

Nöroloji uzmanlık eğitimim süresince büyük emekleri olan saygıdeğer hocalarıma; öncelikle tezimin hazırlanmasında ve yazım aşamasında bana yol gösteren ve desteğini hiç esirgemeyen değerli tez hocam Doç.Dr. Çağatay Öncel başta olmak üzere sayın Prof.Dr. Levent Sinan Bir'e, sayın Prof.Dr. Attila Oğuzhanoglu'na, sayın Doç.Dr. Eylem Değirmenci'ye, sayın Doç.Dr. Göksemin Acar'a, sayın Doç.Dr. Çağdaş Erdoğan'a, sayın Doç.Dr. Bülent Özdemir; tezim süresince bana yardımcı olmaktan çekinmeyen ve çalışmaktan keyif aldığım asistan arkadaşlarımdan başta Dr. Melek Tunç Ata, Dr. Özcan Güneş olmak üzere diğer tüm asistan arkadaşlarıma, nöroloji servisinin diğer çalışanlarına teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemde büyük payı olan ve her zaman desteklerini hissettiğim biricik aileme, tez süresince uzağımda olsa da yakınımıdaymış gibi sabrı, sevgi ve desteğıyle hep yanımda olan sevgili eşim Işık Tekin'e ve biricik oğlum Kerem'e sonsuz teşekkür ederim.

Dr.Selma Tekin

## İÇİNDEKİLER

	SAYFA NO
ONAY SAYFASI .....	III
TEŞEKKÜR.....	IV
İÇİNDEKİLER.....	V
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	VII
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	X
TABLolar DİZİNİ.....	XI
ÖZET.....	XII
SUMMARY.....	XIV
GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
GENEL BİLGİLER.....	4
SEREBROVASKÜLER HASTALIKLAR.....	4
Serebrovasküler Hastalık Tanımı .....	4
SVH Prevalansı ve GİA....	4
SVH İnsidansı .....	5
GİA Prevalans-İnsidansı .....	5
SVH Mortalitesi .....	6
SVH Risk Faktörleri.....	6
Beyin Vasküler Anatomisi .....	13
İskemik SVH Sınıflaması.....	16
Serebral İskeminin Patofizyolojisi .....	20
İskemik SVH'da Tanı.....	22

<b>BEYİN NATRİÜRETİK PEPTİD .....</b>	<b>23</b>
<b>GEREÇ VE YÖNTEM .....</b>	<b>27</b>
<b>BULGULAR .....</b>	<b>34</b>
<b>TARTIŞMA.....</b>	<b>47</b>
<b>SONUÇ.....</b>	<b>57</b>
<b>KAYNAKLAR.....</b>	<b>59</b>

## SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

ACA: Anterior serebral arter

ACoA: Anterior kommunikan arter

AHA: American Heart Association

AİCA: Anterior inferior serebellar arter

AF: Atriyal fibrilasyon

ASA: American Stroke Association

BBT: Bilgisayarlı beyin tomografisi

BNP: Beyin natriüretik peptid

CK-MB: Myokard spesifik kreatinin kinaz

CRP: C-reaktif protein

DAG: Diffüzyon ağırlıklı görüntüleme

DM: Diabetes mellitus

ECA: Eksternal karotid arter

EKO: Ekokardiyografi

ELISA: Enzime bağlı immunosorbent assay

FLAIR: Fluid-attenuated inversion recovery

GİA: Geçici iskemik atak

HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein

HL: Hiperlipidemi

HT: Hipertansiyon

İCA: İnternal karotid arter

KAH: Koroner arter hastalığı

KKY: Konjestif kalp yetmezliği

LDL: Düşük dansiteli lipoprotein

MCA: Medial serebral arter

MI: Myokard infarktüsü

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

NIHSS: The National Institute of Health Stroke Scale

NINDS: National Institute of Neurological Disorders and Stroke

NT-proBNP: N-terminal proBNP

NVAF: Nonvalvüler atriyal fibrilasyon

OAB: Ortalama arteriyal basınç

OKS: Oral kontraseptifler

PCA: Posterior serebral arter

PFO: Patent foramen ovale

PİCA : Posterior inferior serebellar arter

SAK: Subaraknoid kanama

SPB: Serebral perfüzyon basıncı

SV: Sol ventrikül



SVH: Serebrovasküler hastalık

SVR: Serebral vasküler rezistans

TOAST: Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment

USG: Ultrasonografi

VA: Vertebral arter

## ŞEKİLLER DİZİNİ

### SAYFA NO

<b>Şekil 1 A-B:</b> Beyin infarkt alanlarının transvers kesitteki görünümü .....	31
<b>Şekil 1 C:</b> İnfarkt alanının rekonstrükte beyindeki lateral görünümü .....	31
<b>Şekil 1 D:</b> İnfarkt alanının rekonstrükte beyindeki anteroinferior görünümü .....	31
<b>Şekil 2:</b> İnfarkt alanının rekonstrükte beyindeki superiordan görünümü .....	32
<b>Şekil 3:</b> Geçici iskemik atağa ve infarkt tiplerine göre hasta dağılımı.....	35
<b>Şekil 4:</b> Geçici iskemik atak ile iskemik SVH alt tipleri ve kontrol gruplarının NT-proBNP değerlerinin karşılaştırılması.....	40
<b>Şekil 5:</b> NIHSS değişikliğine göre NT-proBNP düzeyleri.....	41
<b>Şekil 6:</b> NIHSS değişikliğine göre infarkt hacim düzeyleri.....	42

## TABLolar DİZİNİ

	SAYFA NO
<b>Tablo 1</b> “Yüksek ve düşük riskli” kardiyak emboli kaynakları .....	19
<b>Tablo 2</b> NIHSS ölçeği .....	28
<b>Tablo 3</b> Araştırma grubuna alınan bireylerin demografik özellikleri .....	34
<b>Tablo 4</b> Hasta ve kontrol gruplarına göre NT-proBNP ortalamaları ve karşılaştırılması.....	36
<b>Tablo 5</b> Hastaların yaş, NT-proBNP, infarkt hacmi, geliş NIHSS skor değerlerinin korelasyon tablosu.....	37
<b>Tablo 6</b> Geçici iskemik atak NT-proBNP düzeylerinin ve SVH alttıplerinin serum NT-proBNP düzeyleri ile infarkt hacimlerinin kontrol grubu ve kendi içlerinde karşılaştırılması.....	38
<b>Tablo 7</b> NIHSS ölçeği değişikliklerine göre hastaların ortalama serum NT-proBNP düzeyleri, infarkt hacim değerleri ve karşılaştırılması .....	41
<b>Tablo 8</b> Hasta ve kontrol gruplarının NT-proBNP düzeylerinin ve hastalardaki infarkt hacimlerinin cinsiyetlere göre ortalamaları ve karşılaştırılması ..	43
<b>Tablo 9</b> Hastaların EKO özellikleri ile NT-proBNP düzeyleri ve infarkt hacim değerlerinin ortalamaları ve karşılaştırılması .....	44
<b>Tablo 10</b> Ölen ve sağ kalan hastaların demografik özellikleri ile NT-proBNP düzeyleri ve infarkt hacim değerlerinin ortalamaları ve karşılaştırılması .....	45
<b>Tablo 11</b> NT-proBNP üzerine etkili olabilecek faktörlerin step-wise regresyon analiz sonuçları.....	46

## ÖZET

### İskemik Sererovasküler Hastalarda NT-proBNP Düzeyi İle Ekokardiyografi ve Volümetrik İnfarkt Büyüklüğü İlişkisi

Dr. Selma Tekin

Hastaneye başvurularda önemli yer tutan serebrovasküler hastalık (SVH) ölümcül olabildiği gibi çoğu zaman rehabilitasyon ve bakım gerektiren çeşitli bedensel işlevsizliklere yol açıp bireysel, sosyal ve ekonomik sorunlara neden olmaktadır. Serebral hipoksi ve iskemiden sonra nöronlar, glialar, endotel, platelet ve lökositlerden salıverilen bazı protein ve maddelerin kan düzeylerinin ölçülmesi beyin hasarının saptanması için kullanılabilir. Bu maddelerin saptanması, hızlı tanı konmasına, erken tedaviye ve prognoz hakkında fikir edinilmesine imkan sağlayabilir. Erken dönemde nörolojik hasarın göstergesi olan belirteçlerin ölçümü, nörolojik diğer incelemelerin neden olacağı zaman ve para kaybını önleyebilir ve serebral hasarın boyutunu gösterebilir. Yapılan çalışmalarda natriüretik peptid ölçümlerinin SVH hastalarında risk sınıflamasında kullanılabileceği araştırılmış ve artmış natriüretik peptid seviyelerinin SVH'dan sonraki artmış ölüm riskini belirlemede kullanılabileceğini göstermiştir. Bizim çalışmamızda da nöroloji kliniğimizde akut iskemik SVH tanısı ile yatırılarak tetkik ve tedavi edilen 105 hasta ve 50 sağlıklı gönüllüden serum NT-proBNP seviyeleri ile hastaların infarkt tipleri, kliniği, infarkt hacimleri, EKO sonuçları arasındaki ilişki incelendi. Hasta ve kontrol grupları arasında NT-proBNP serum düzeyleri açısından anlamlı farklılık saptandı. Kontrol grubu ile kardiyembolik infarkt grubu arasında ve kardiyembolik infarkt grubu ile laküner infarkt grubu arasında NT-proBNP düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu. Klinik prognozla ilişkili olarak NIHSS ölçeği 3 ve üzeri artış (kötüleşme) gösteren grupla, NIHSS ölçeği 3 ve üzeri azalma (iyileşme) gösteren gruplar arasında NT-proBNP düzeyleri ve infarkt hacmi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. Ancak NT-proBNP düzeyleri ile infarkt

hacmi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı. NT-proBNP üzerinde etkili bağımsız değişkenleri değerlendirmek amacıyla yaş, cinsiyet, HT, DM, AF, KAH, KKY, infarkt hacmi, NIHHS değişiklik, EKO bulguları gibi değişkenler Step-Wise Lojistik Regresyon Analizi kullanılarak incelendi. Ancak hiçbir değişkenin NT-proBNP düzeyleri üzerinde bağımsız olarak etkinliği saptanmadı. Sonuç olarak NT-proBNP, iskemik SVH hastalarında kardiyembolik infarkt grubunu, sağlıklı popülasyon ve laküner infarkt grubundan ayırımında ve prognoz hakkında fikir sağlama açısından değerli bir belirteç olarak kullanılabilir.

## **SUMMARY**

### **The Relationship of NT-proBNP Levels In Patients with Ischemic Cerebrovascular Disease Between Echocardiography and Volumetric Infarct Size**

Dr. Selma Tekin

Cerebrovascular diseases (CVD) holds an important place in hospital admissions which can be fatal as often it can lead to various bodily dysfunctions that needs rehabilitation and maintenance then causes individual, social and economic problems. After cerebral hypoxia and ischemia neurons, glia, endothelial, platelet and leukocyte release certain proteins and materials, the measurement of blood levels of these is usable detection of brain damage. Detection of these substances may provide opportunity to prompt diagnosis, early treatment and to have ideas about prognosis. Measurement of markers, in the early period as an indicator of neurological damage can prevent loss of time and money that other neurological views may cause and can show the extent of cerebral damage. In studies of natriuretic peptide measurements can be used in risk stratification in patients with CVD and increased natriuretic peptide levels after CVD were investigated and showed that can be used to determine the increased risk of death. In our study, 105 patients with a diagnosis of acute ischemic CVD in our neurology department were hospitalized, treated and 50 healthy volunteers with serum NT-proBNP levels infarct types of patients, clinical features, infarct volumes, the correlation between ECO results were examined. Between the patient and control groups, serum levels of NT-proBNP, significant difference was detected. NT-proBNP levels were found statistically significant between control group with cardioembolic infarction group and cardioembolic infarction group with the lacunar infarction group. In relation to clinical prognosis; among the groups that NIHSS scale of 3 or higher increase

(worsening) and the group that NIHSS scale of 3 or higher decrease (improvement) there was significant differences between NT-proBNP levels and infarct volume. However, between NT-proBNP levels and infarct volume, statistically significant correlation was not detected. In order to evaluate independent variables on NT-proBNP, age, gender, hypertension, diabetes mellitus, AF, CAD, CHF, infarct volume, NIHSS variables such as echocardiographic findings were examined using Step-Wise logistic regression analysis. However independent efficiency of any variable on NT-proBNP levels were not detected. As a result, NT-proBNP can be used as a valuable marker for; to distinguish cardioembolic infarction between healthy population with lacunary infarction and also providing insight about the prognosis.





## GİRİŞ-AMAC

Dünya Sağlık Örgütü'nün tanımına göre, serebrovasküler hastalık (SVH) 24 saatten uzun süren ya da ölümlle sonlanan, vasküler neden dışında gösterilebilir başka bir nedeni olmayan hızlı gelişen, serebral işlevin fokal ve bazen de global olan bozukluğudur (1). Hastaneye başvurularda önemli yer tutan SVH, ölümcül olabildiği gibi çoğu zaman rehabilitasyon ve bakım gerektiren çeşitli bedensel işlevsizliklere yol açıp bireysel, sosyal ve ekonomik sorunlara neden olmaktadır (2,3).

Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre Amerika'da SVH prevalansı %4.8, Afrika SVH prevalansı %1.6, Avrupa SVH prevalansı %9.6 olarak saptanmıştır (4). Almanya'da yapılan bir çalışmada ise 50 yaş üstü SVH prevalansı %4.5 olarak tespit edilmiştir (5). Oncel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre Denizli ilin'deki 45 yaş üstü popülasyonda SVH prevalansı %0.9 olarak belirlenmiştir (6). Tüm SVH'lerin %87'sini iskemi, %10'unu intraserebral hemoraji, %3'ünü de subaraknoid kanamalar oluşturur (7).

Amerika Birleşik Devletleri (ABD) 'nde ortalama her 4 dakikada SVH'den dolayı 1 kişinin öldüğü tespit edilmiştir. Ölüm nedenleri içinde kalp hastalıkları, kanserler, kronik akciğer hastalıklarından sonra 4. sırayı almaktadır (8).

Serebral hipoksi ve iskemiden sonra nöronlar, glial hücreler, endotel, platelet ve lökositlerden salınan bazı maddelerin kan düzeylerinin ölçülmesi beyin hasarının saptanması için kullanılabilir (9). Bu maddelerin saptanması, hızlı tanı konmasına, erken tedaviye ve prognoz hakkında fikir edinilmesine imkan sağlayabilir. Erken dönemde nörolojik hasarın göstergesi olabilecek kimi belirteçlerin ölçümü, nörolojik diğer incelemelerin neden olacağı zaman ve para kaybını önleyebilir ve serebral hasarın boyutunu gösterebilir (10).

Beyin natriüretik peptid (BNP), sentezi 134 aminoasitlik pre-pro-hormon olarak başlar. Sonrasında pre-proBNP proteazlarla parçalanarak 108 aminoasitlik proBNP ve 26 aminoasit içeren sinyal peptide ayrılır. ProBNP bir proteaz olan furin tarafından parçalanarak bir ucu 76 aminoasitten oluşan inaktif kısım olan N-terminal

proBNP (NT-proBNP), diğ er ucu ise aktif kısım olan ve 32 aminoasitten oluş an C-terminal BNP olmak üzere iki ayrı peptid yapı meydana gelir. BNP'nin yarılma ömrü yaklaşık 22 dakika iken, NT-proBNP'nin 120 dakikadır. Atılımları iki mekanizmayla gerç ekleş ir. İlk olarak nötral endopeptidaz aracılı enzimatik yıkım yoluyla dolaş imdan uzaklaş tırılırlar. Nötral endopeptidaz, özellikle akciğ erler ve böbreklerde yüksek düzeyde bulunur. İkinci olarak natriüretik peptid, C reseptörüne bağlanarak ligand-reseptör kompleksi ř eklinde hücre içine alındıktan sonra enzimatik yıkıma uğ rar. Reseptörler ise hücre yüzeyine geri dönerler (11,12,13).

BNP, asıl olarak duvar gerilimine yanıt olarak ventrikülden, kısmen de atriyal miyositlerden salınır (14). Diüretik, natriüretik ve vazodilatatör etkileri olan BNP, ayrıca, sempatik sinir sistemini ve renin anjiyotensin aldosteron sistemini inhibe eder, vagal tonusu arttırır (15,16). Ayrıca kalpte ve diğ er organ sistemlerinde antimitojenik etkiye sahiptir ve vasküler hücre proliferasyonunu inhibe eder (17). Kalp yetersizliğ i ve akut koroner olaylarda BNP ve NT-proBNP düzeyinin yükseldiğ i ve bu artışın morbidite ve mortaliteyi olumsuz etkilediğ i birç ok ç alış mada gösterilmiş tir (18,19).

İnsanda üç tip natriüretik peptid bulunmuş olup bunlar atriyal natriüretik peptid (ANP), beyin natriüretik peptid (BNP) ve C- tip natriüretik peptid (CNP)'dir. Bu natriüretik peptidler iç inde, BNP, kardiyak disfonksiyonun en sensitif ve spesifik göstergesi olarak kabul edilmektedir (20).

BNP' nin yüksek plazma konsantrasyonları sadece kronik kalp hastalığ ı veya akut miyokard infarktı geçiren hastalarda değ il, aynı zamanda esansiyel hipertansiyonlu ve atriyal fibrilasyon gibi aritmili hastalarda da tespit edilir (21,22).

Biyolojik özelliklerine dayanılarak BNP'nin SVH'ın akut fazındaki hemodinamik regülyasyonda önemli bir rolü olduğu düşünölmektedir. Akut iskemik SVH'nin otonomik fonksiyonlarda değ iş imlere yol açtığ ı gösterilmiş tir. Artmış sempatik aktivite sonrasında kalp iş yükü artar bu da myokard iskemisine yol açar. Oluş an bu geçici myokard iskemisi sonucunda hem kardiyak aritmilerin artışıyla hem de sol ventrikül duvar gerilimi artışına bağ lı olarak BNP üretimi artar (23,24,25).

Yapılan bazı çalışmalarda infarkt alanı büyüdükçe serum BNP seviyelerindeki artışın gösterilmesi, beyindeki infarkt alanının da BNP'nin potansiyel kaynağı olabileceğini düşündürmüştür (24).

Yüksek plazma natriüretik seviyeleri SVH'dan sonraki mortaliteyi diğer risk değişkenlerinden (Kan basıncı, myokard spesifik kreatinin kinaz [CK-MB], Glaskow Koma Skalası, Modifiye Rankin Skalası, Barthel İndex Skoru) daha iyi göstermektedir. Yüksek natriüretik peptid seviyesine sahip hastalar dört kat daha fazla ölüm riskiyle karşı karşıyadır. Yapılan çalışmalarda natriüretik peptid ölçümlerinin SVH'li hastalarda risk sınıflamasında kullanılabileceği araştırılmış ve artmış natriüretik peptid seviyelerinin SVH'dan sonraki artmış ölüm riskini belirlemede kullanılabileceğini göstermiştir (26).

Bu çalışmada akut olarak NT-proBNP düzeylerinin değerlendirilmesi ile iskemik SVH ön tanılı hastalarda, uygun maliyetle, kısa sürede doğru tanı koyulması tanı koyulduktan sonra, SVH tiplendirilmesi, infarkt hacmi ve ekokardiyografi bulguları ile ilişkisinin incelenmesi ve hasta prognozu hakkında fikir edinilmesi amaçlanmıştır.

## GENEL BİLGİLER

### SEREBROVASKÜLER HASTALIKLAR (SVH)

#### Tanım

Dünya Sağlık Örgütü'nün tanımına göre serebrovasküler hastalık (SVH) 24 saatten uzun süren ya da ölümlle sonlanan, vasküler neden dışında gösterilebilir başka bir nedeni olmayan hızlı gelişen, serebral işlevin fokal ve bazen de global olan bozukluğudur (1).

Patolojik olaylar, damar duvarının herhangi bir lezyonu veya permeabilite değişikliği, lümenin emboli veya trombüs ile tıkanması, damarların rüptürü, kan viskozitesinde artış veya kan içeriğindeki değişiklikler, ateroskleroz, anevrizmal dilatasyon, arterit, gelişimsel malformasyonlar gibi süreçlerde gelişir (2,27).

Hastaneye başvurularda önemli yer tutan SVH, ölümcül olabildiği gibi çoğu zaman rehabilitasyon ve bakım gerektiren çeşitli bedensel işlevsizliklere yol açıp bireysel, sosyal ve ekonomik sorunlara neden olmaktadır (2,3) .

American Heart Association/American Stroke Association (AHA/ASA)'ın 2013 yılında yayınladığı kılavuza göre tanımlar şu şekildedir:

#### Geçici İskemik Atak (GİA)

Zamandan bağımsız olarak, fokal beyin, spinal kord, retinal iskemi bulgularına bağlı akut infarkt olmaksızın geçici nörolojik defisit olarak tanımlanmaktadır (28).

## **SVH Prevalansı**

Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'de 2007-2010 yılları arasında bulunan 20 yaş üstü popülasyonda ortalama 6,8 milyon Amerikalı'da SVH gelişmiş, buna göre SVH prevalansı %2,8 olarak hesaplanmıştır (7).

Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre Avrupa SVH prevalansı %9,6 olarak saptanmıştır (4) İngiltere'de yapılan bir çalışmada ise 45 yaş üstü SVH prevalansı %1,7 (29) iken Almanya'da yapılan çalışmada ise 50 yaş üstü SVH prevalansı %4,5 olarak tespit edilmiştir. (5).

Oncel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre Türkiye'de Denizli ilindeki 45 yaş üstü popülasyonda SVH prevalansı %0,9 olarak belirlenmiştir (6).

## **SVH İnsidansı**

ABD'de her yıl 795 000 kişide yeni veya tekrarlayan SVH öyküsü mevcuttur. Bunlardan, ortalama 610 000'i ilk atak iken, 185000'i tekrarlayan SVH'dır. Tüm SVH'ların %87'sini iskemi, %10'unu intraserebral kanama, %3'ünü de subaraknoid kanamalar oluşturur. Her 40 saniyede bir kişide SVH geliştiği tespit edilmiş olup 45-84 yaşları arasında kadınlarda SVH gelişme riski erkeklere göre daha az, 85 yaş üstünde ise kadınlarda risk daha fazladır (7).

ABD'de yapılan Framingham Kalp Çalışması'nın verilerine göre 1950'den 1977'ye, 1978'dan 1989'ye ve 1990'dan 2004'e kadar SVH insidansı kadınlarda %6,2, %5,8 ve %5,1, erkeklerde %7,6, %6,2 ve %5,3 saptanmış olup, SVH insidansı giderek azalmıştır (30). Fakat aynı düşüş siyahi ırk için gösterilememiştir(31).

## **GİA Prevalansı-İnsidansı**

ABD'de tespit edilmiş GİA prevalansı %2,3 olup bu da yaklaşık 5 milyon kişiye karşılık gelmektedir. Fakat gerçek prevalans daha fazladır çünkü birçok kişi geçirdikleri nörolojik semptomları bildirmemektedir (32).

Rochester’da 1985-1989 yılları arasında yapılan bir çalışmada GİA insidansı 1000’de 0,68 saptanırken, Cincinnati İnme Çalışması’nda 1993-1994 verilerine göre 10000’de 0,83 saptanmıştır (33,34). 2007-2009 yılları arasında İtalya’da toplum tabanlı kayıtlarda ise insidans 1000’de 0,52 olarak belirtilmiştir (35).

Geçici iskemik atak prevalansı yaşla birlikte artmaktadır (32). Geçici iskemik atak insidansı da yaşla birlikte artmakta olup erkek cinsiyet ve siyah ırkta daha yüksek tespit edilmektedir (33,36). Geçici iskemik ataklar tüm SVH’ların ortalama %15’inin habercisidir (37). Kuzey Kaliforniya’da yapılan bir çalışmada 1707 GİA hastasının %11’inin 90 gün içinde, % 5’inin 2 gün içinde SVH geçirdiği tespit edilmiştir (38).

### **SVH Mortalitesi**

Amerika Birleşik Devletleri’nde yapılan bir çalışmada ortalama her 4 dakikada bir SVH’den dolayı bir kişinin öldüğü tespit edilmiştir. Ölüm nedenleri içinde kalp hastalıkları, kanserler, kronik akciğer hastalıklarından sonra dördüncü sırayı almaktadır. 1999 yılından 2009 yılına kadar yıllık SVH ölüm oranı %36,9 oranında azalmıştır (8). 2002 yılı ölüm verilerine göre SVH nedeniyle gerçekleşen ölüm yaş ortalaması 79,6 hesaplanmıştır. Erkeklerde kadınlara göre, zencilerde beyaz ırka göre SVH nedeni ölüm yaş ortalaması daha küçük saptanmıştır (40).

### **SVH Risk Faktörleri**

Bireysel ya da çevresel bazı özellik ve durumlar iskemik SVH riskini artırır. Risk faktörleri çeşitli yollarla SVH oluşumunu hazırlayabilir. Bu yüzden, birden fazla risk faktörü olan kişilerde SVH riski daha yüksektir (41). İleri yaş ya da genetik yatkınlık gibi değiştirilemez durumlar bir yana bırakılırsa, diğer risklerin tanınması ve önleminin alınması, akut SVH sonucu gelişen beyin hasarını en aza indirme girişimlerinden doğal olarak daha kolay ve etkilidir (42). Risk faktörleri değiştirilemez, değiştirilebilir ve kesinleşmemiş risk faktörleri olmak üzere üç gruba ayrılır.

## **Değiştirilemez Risk Faktörleri**

**Yaş:** Yaşın ilerlemesi tüm kardiyovasküler sistem için olduğu gibi, SVH için de giderek artan bir risk faktörüdür. Elli beş yaşından sonra SVH riski, her dekatta iki kat artar.

**Cinsiyet:** SVH erkeklerde kadınlardan daha fazla görülür. Ancak kadın popülasyonda 35-44 yaşlar arası ile 85 yaşının üzerinde erkeklerden fazla görülmektedir (43)

**İrk:** Siyah ırkta beyaz ırka göre %38 artmış SVH insidansı saptanmıştır. Bunun da hipertansiyon (HT), diabetes mellitus (DM) ve obezite gelişme prevalansının zencilerde daha fazla olması ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (44).

**Genetik:** Klinik gözlem ve hayvan deneylerinden elde edilen bilgiler, genetik yapı ve SVH arasındaki bağlantıyı henüz tam aydınlatacak ve tedaviye ışık tutacak düzeyde değildir. Benzer risklere sahip bir topluluk üyelerinin ancak bazılarında hastalığın ortaya çıkması ya da aynı hastalıktaki kişilerin tedaviye verdikleri yanıtların çok değişik olması genetik özellik farklılıkları nedeniyle olabilir (42).

İskemik SVH alt tiplerinin genetik özelliklerini araştıran bir çalışmaya göre aile öyküsü; büyük damar ateroskerozu ve küçük damar hastalığı için anlamlı bir risk faktörüdür. Ancak kardiyembolik ve nedeni belirlenemeyen SVH gruplarında böyle bir ilişki gözlenmemiştir (45).

## **Değiştirilebilir Risk Faktörleri**

**Hipertansiyon (HT):** Kan basıncı, hem iskemik SVH için hem de intrakranial hemoraji için bilinen bir risk faktörüdür. Diyabetik ve tansiyonu 120/80 mmHg'nin altında olan kişilerde SVH riski, hipertansif kişilerin SVH riskinin yarısıdır (46).

Yapılan çalışmalarda, diastolik kan basıncındaki 5-6 mmHg azalmanın SVH riskini %42 azalttığı gösterilmiştir (47).

ABD *Joint National Committee (JNC VII)*'ye göre sistolik kan basıncının 120-139 mmHg ve/veya diastolik kan basıncının 80-89 mmHg arasındaki değerleri pre-hipertansiyon olarak belirtilmiştir (48). Yapılan 12 adet prospektif kohort çalışmasının meta-analizi sonucunda pre-hipertansiyon ile rastlantısal SVH arasında ilişki saptanmıştır. Pre-hipertansiyon, DM, yüksek C-reaktif protein (CRP) gibi diğer risk faktörlerinin de olduğu zenci ırkta SVH riski en yüksek oranda bulunmuştur (49).

***Diabetes Mellitus (DM):*** DM'li hastalarda insülin direncinden dolayı plazma insülin düzeyi artmıştır. İnsülin düzeyinin artması ateroskleroz için önemli bir risk faktörüdür. DM'li hastalarda görülen hipertrigliseridemi ve yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), düşük olmasının ateroskleroz gelişmesinde rolü olduğu düşünülmektedir (50).

Diabetes Mellitus ile ilgili yapılan çalışmalar diyabetin, iskemik SVH riskini 2-6 kat arttırdığını göstermiştir (47).

Geçici iskemik atak ve minör SVH'lı hastalarda, glikoz intoleransı olanlarda normal glikoz seviyesi olanlara göre 2 kat, DM olanlarda 3 kat SVH riski saptanmıştır (51).

***Kalp Hastalıkları:*** Kardiyak patolojilerden kaynaklanan SVH, iskemik SVH'ların ortalama % 20'sinden sorumludur (52).

Nonvalvuler atriyal fibrilasyon (AF) bu olguların yarısından, kapak hastalıkları 1/4'nden, sol ventrikül (SV) mural trombusu yaklaşık 1/3'nden sorumludur. Sol ventrikülden kaynaklanan embolilerin %60'ı akut myokard infarktüsü (MI) ile ilişkilidir (53).

Gençlerde en sık emboli kaynağı olan kalp hastalıkları; atriyal fibrilasyon, mitral stenoz, kapak replasmanları, infektif endokardit, patent foramen ovale (PFO), kardiyak tümörler, mitral valv prolapsusu, dilate kardiyomyopatilerdir. Orta yaş ve üzerinde ise en sık görülen kardiyemboli sebebi MI'dır. İleri yaşta en önemli kardiyemboli nedeni nonvalvüler atriyal fibrilasyon (NVAf)'dur (47).



**Hiperlipidemi:** *Honolulu Heart Program* çalışmasında, kolesterol seviyesindeki artışın, hem koroner arter hastalığı hem de tromboembolik SVH riskini arttırdığı gösterilmiştir. Serum kolesterol düzeyi 240-279 mg/dl değerlerinde, risk %1,8, 280 mg/dl üzerinde ise %2,6 olarak saptanmıştır. Statin grubu ilaçlarla yapılan primer ve sekonder korumaya yönelik 13 çalışmanın meta-analizinde, statinlerin inme riskinde %31 oranında azalmaya yol açtığı gösterilmiştir (47,54).

Trigliserid düzeyi ile iskemik SVH arasındaki ilişki net değildir. Yapılan bazı çalışmalarda SVH riski artmamışken bazılarında arttığı tespit edilmiştir (55).

**Sigara:** Sigara içenlerde, içmeyenlere göre ya da içip de 10 yıldır kullanmayanlara göre 2-3 kat daha fazla SVH riski vardır (56). Patogeneze kan düzeyindeki değişikliklerin ve revasküler stenozun rol oynadığı tespit edilmiştir (57). Gözlemsel çalışmalara göre sigara bırakıldıktan sonra SVH riski 5 yıl sonra ortadan kalkmaktadır. Sigaranın kesilmesi SVH ile ilgili hastane yatışlarını azaltmıştır (58). Bu nedenle de ikincil korumada önemli bir yer tutmaktadır. Sigara kullanımı iskemik SVH ve subaraknoid kanama için bir risk faktörüken, intraserebral hemoraji için elde edilen veriler tutarsızdır (59).

Sigara, subaraknoid kanama (SAK) risk faktörleri içerisindedir ve SAK'ın önemli bir önlenilebilir risk faktörüdür. Pasif içicilik de SVH için bir risk faktörüdür. Meta-analiz sonuçları, aktif içiciliğin SVH riskinin pasif içiciliğin SVH riskine oranının 1,25 olduğu yani neredeyse eşit olduğunu göstermiştir. Ayrıca doz ilişkili risk de her ikisi için bildirilmiştir (60,61).

**Asemptomatik karotis stenozu:** Ekstrakraniyal karotis interna veya karotis bulbusunda olan aterosklerotik stenotik lezyonun, SVH riskini arttırdığı gösterilmiştir. Randomize çalışmalar, profilaktik karotis endarterektomisi yapılmış olan seçilmiş vakalarda, medikal tedavi alan hastalara göre SVH riskinin azaldığını göstermiştir (62).

**Orak hücreli anemi:** Orak hücreli anemi hemoglobin-B zincirinde anormal gen üretimi ile ilişkili otozomal resesif bir hastalıktır. Klinik olarak hemolitik

anemiyle birlikte ağırlı ve damar tıkalıcı krizler ve buna bağı olarak organ infarktları, iskemik SVH görölür (63).

20 yaş civarı inme prevalansı beyin manyetik rezonans görüntölleme (MRG)'de sessiz infarktlarla birlikte en az %11 oranındadır. En yüksek SVH riski çocukluk çağındadır. Transkraniyal Doppler Ultrasonografi (USG) ile en yüksek riskli hastalar belirlenip, inme için primer koruma sağlanabilir (64).

**Fiziksel inaktivite:** Fiziksel inaktivite de kardiyovasküler hastalıklar ve SVH için bir risk faktörüdür ancak fiziksel aktivite doğrudan SVH riskini azaltmaz. Düzenli fizik aktivite ile birlikte diyet alışkanlıklarında değışiklik, kilo verme, sigarayı bırakma gibi olumlu gelişmeler ve DM, kardiyovasküler hastalıkların kontrolü inme insidansında azalmaya neden olur.

**Obezite:** Orta yaşlarda obezite kardiyovasküler hastalık riskini arttırmaktadır. Bu durum özellikle abdominal obezite için geçerlidir. Bel çevresinin erkeklerde 102 cm ve üzeri, kadınlarda 88 cm ve üzerinde olması ateroskleroz için riskli bulunmaktadır. Vücut kitle indeksi 25-29 kg/m<sup>2</sup> arasında olanlar kilolu, 30 kg/m<sup>2</sup> 'un üzerinde olanlar obez olarak değerlendirilmektedir (65).

Vücut kitle indeksinde 25 kg/m<sup>2</sup> ile 50 kg/m<sup>2</sup> arasında her 5 kg/m<sup>2</sup> artışta inme riskinde %40 artış saptamıştır, ancak 15 kg/m<sup>2</sup> ile 25 kg/m<sup>2</sup> arasındaki düşüşlerde SVH riskinde belirgin azalma gösterilememiştir (66). Yapılan çalışmalarda kilo verilmesi ile SVH riskinin azalması, kan basıncının azalması ile ilişkilendirilmiştir (67).

**Post-menapozal hormonal tedavi:** *Heart Estrogen Replacement Study* ve *The Women Estrogen Stroke Trial* gibi ikincil koruma çalışmaları, hormonal tedavinin SVH'dan korumadığını göstermiştir. *The Women's Health Initiative* grubunun yaptığı araştırmalara göre, içerisinde konjuge östrojen içeren tedavilerin SVH riskini arttırdığı belirtilmiştir (68,69,70). Ancak konjuge östrojenin SVH riski iskemik SVH ile ilişkilirken, kanamaya etkisi yoktur. Konjuge östrojen tedavisi alan 50-59 yaşları arasındaki kadınlarda, 60 yaş üstü kadınlara göre SVH riski daha düşüktür (71).

**Oral kontraseptifler (OKS):** 1960-1999 yılları arasında yapılan bir meta-analizde oral kontraseptif kullanımıyla SVH riski 2,75 kat artmış bulunmuştur (72).

Oral kontraseptiflerin SVH'daki etki mekanizması net olmamakla birlikte içerdikleri östrojen miktarı ile trombositler ve koagülasyon faktörlerini etkileyerek tromboza eğilimi arttırdığı düşünülmektedir (73).

**Diyet ve kötü beslenme:** Kötü beslenmenin kan basıncını artırması nedeniyle SVH riskini arttırdığı düşünülmektedir. Yüksek dozda tuz alınması, düşük potasyumlu besinler, fazla alkol tüketilmesi buna neden olan diyet ürünleridir (74).

### **Kesinleşmemiş (Potansiyel) Risk Faktörleri**

**Migren:** Migrenin, özellikle de kadınlarda ve auralı tipinin SVH ile ilişkisi tanımlanmıştır (75). Yapılan çalışmalarda aurasız migrende de daha az oranda da olsa SVH riski tanımlanmıştır (76).

**Metabolik sendrom:** Metabolik sendrom olanlarda iskemik SVH riski artmaktadır (67).

**Alkol:** Az ve orta miktarda alkol alımı, HDL kolesterol düzeyini yükseltir trombosit agregasyonunu azaltır, fibrinojen konsantrasyonunu düşürür, insülin sensitivitesini ve glikoz metabolizmasını artırır (77,78,79,80). Ancak fazla miktarda alkol tüketimi, hipertansiyon, hiperkoagülopati, kan akımında azalma ve atriyal fibrilasyon riskinde artışa yol açar (81,82). Bu yüzden de alkol ile iskemik SVH arasında J-şekilli bir ilişki mevcuttur fakat bu ilişki hemorajik SVH ile doğrusal olarak tanımlanmıştır (83,84).

**Uyku-apne sendromu:** Horlamak, femoral arterden ziyade karotiste ateroskleroza neden olmaktadır (85). Ağır obstrüktif uyku apne sendromu olan (apne-hipopne indeksi >30 ) 1651 erkekte oluşan gözleme dayalı bir çalışmada, sağlıklı kişilere göre kardiyovasküler olay geçirme riski artmıştır(86). Koroner arter hastalığı ve uyku apnesi olan 392 hastadan yapılan prospektif bir çalışmada 10 yıllık

takip sonucunda diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak SVH riski artmış saptanmıştır (87).

Uyku apne sendromunun, kan basıncında yükselme, serebral kan akımında azalma, endotelial disfonksiyon, aterogenezi kolaylaştırma, inflamasyon ve PFO hastalarında paradoksal emboliye yol açmasıyla SVH'ya neden olduğu düşünülmektedir (88,89). Ancak uyku-apne sendromunun tedavisi ile SVH riskinde azalmayı gösteren herhangi prospektif çalışma bulunmamaktadır (67).

**Hiperhomosisteinemi:** Hiperhomosisteinemi, enzim disfonksiyonuna yol açan genetik mutasyonlar, besinsel eksiklik ve kronik böbrek yetmezliğine bağlı gelişir (90,91). Plazma homosistein düzeylerinin artması, aterosklerotik vasküler olaya ve buna bağlı geliştiği düşünülen SVH'ya 2-3 kat daha fazla neden olur (92).

**Lipoprotein (a)[Lp(a)] yüksekliği:** Lp(a), apolipoprotein B100'ün bir parçası olan düşük dansiteli bir lipoproteindir. Yapı olarak düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterole benzer, deneysel çalışmalarda aterogeneze neden olduğu gösterilmiştir (93).

**İnflamasyon ve infeksiyon:** İnflamasyon, aterosklerotik lezyonun oluşumu, gelişimi ve destabilizasyonuna neden olur (94). Serum inflamasyon belirteçlerinden en sık high sensitive-CRP kardiyovasküler hastalıklar ve SVH öncüsü olarak kullanılmaktadır (95).

**Hiperkoagülopati:** Edinilmiş veya herediter hiperkoagülopati daha çok venöz trombozla ilişkilidir. Ancak anti-fosfolipid antikorları ile ilişkili olaylar daha çok arteriyel tromboza yol açar (96).

Birçok prospektif kohort çalışmada iskemik SVH ile anti-fosfolipid antikorlar arasında ilişki saptanmıştır (97). Yüksek anti-kardiyolipin antikor düzeyi genelde iskemik SVH'da saptanmış olsa da bu ilişkinin gücü kesin değildir (67). SVH ile ilişkili kalıtsal hiperkoagülopatik durumlar arasında, fibrinojen, faktör 8, faktör 13, von Willibrand faktör düzeyleri, trombotik trombositopenik purpura, heparin indüklenmiş trombositopeni vardır (98).

Hiperkoagülopati, SVH'lı hastalarda PFO'su olanlarda olmayanlara göre daha fazla saptanmıştır (99).

Trombofiliye neden olan diğer genetik durumlar ise faktör 5 Leiden mutasyonu ve protrombin G20210A mutasyonudur. Bunların rölatif tromboemboli riski 2-10 kat iken, kesin riski daha az orandadır (100). Antitrombin-3, protein- C, protein-S de tromboemboli gelişiminde bir risk faktörüdür (101).

### **Beynin Vasküler Anatomisi**

Beyin, internal karotid arter ve vertebral arter ile bunların oluşturduğu sirkulus arteriosus serebri'den (Willis Poligonun'dan) çıkan arterler tarafından kanlanır (102).

Beyin arterlerinin seyri yüzeysel veya penetrandır. Yüzeysel olanlar pia-araknoid arasındaki subaraknoid aralıkta seyreden internal karotid arter ve vertebrobaziller sistem arterleri ve dallarıdır. Penetran arterioller ise beyin korteks ve beyaz cevherlerinde vertikal ve horizontal bir yol izleyerek bölgesel otoregülasyonu sağlarlar (103).

### **Karotis Sistemi**

**İnternal karotid arter (İCA):** A.carotis communis servikal bölgede dal vermeden dördüncü servikal vertebra düzeyine kadar yükseldikten sonra tiroid kıvrığının üst sınırına yakın bölgede iki dala ayrılır. A.carotis externa (ECA) ve dalları tiroid bezi, yüz, saçlı deri ve dura mater gibi yapıların kanlanmasını sağlarken İCA servikal bölgede dal vermeden yükselerek kafa tabanında karotis kanalına girer. İntrakraniyal bölgede karotis kanalından çıktıktan sonra dura materi delerek kavernöz sinüsün içine girer. Arter daha sonra kavernöz sinüsü oluşturan diğer dura yaprağını delerek subaraknoid bölgeye ulaşır. Arter intrakavernöz bölge çıkışında oftalmik arteri verir. Kavernöz sinüs çıkışından sonra da posterior kommunikan arter,

anterior koroidal arter, anterior serebral arter (ACA) ve medial serebral arter (MCA) dallarına ayrılır.

**Anterior Serebral Arter (ACA):** İnternal karotid arterden optik kiazmanın lateralinde ayrılıp optik sinirin dorsalinde seyrederek interhemisferik fissüre gider. Bu arter hemisferin medial yüzünde korpus kallozumun genu'su etrafında seyrederek perikallosal arter olarak devam eder. Bunun dalları da vertebrobaziller sistemden posterior serebral arterin dallarıyla anastomoz yaparak ön ve arka dolaşım ilişkisini sağlamış olur. Her iki ACA, interhemisferik bölgede anterior kommünikan arter (ACoA) ile birbirine bağlanır, böylece sağ ve sol karotis sistemi arasındaki ilişkiyi sağlar. ACA'nın sulama alanı serebral hemisferlerin medial yüzünde parietooksipital fissüre kadardır. Bu arterin ana santral ve kortikal dalları şunlardır:

- 1. Medial striat arter (Heubner'in rekürren arteri):** Beslediği alanlar subkortikal olarak internal kapsülün anterior bacağı ve genu, kısmen kaudat nükleusun baş kısmı, globus pallidum ve rostral putamen; kortikal olarak ise girus rektus ve orbitofrontal korteksin posterior kısımlarıdır.
- 2. Medial orbitofrontal arter:** Sulama alanı, frontal lobun orbital girusları ve kısmen de septal alanları içerir.
- 3. Frontopolar arter:** Frontal polün beslenmesini sağlamakta olup korpus kallozumun genu düzeyinden çıkar.
- 4. Kallozomarjinal arter:** Superior frontal girusun posterior kısmı ve frontal lobun medial yüzünde presantral girusa kadar arteriyel dolaşımı sağlar.
- 5. Perikallosal arter:** ACA'nın terminal dalıdır. Bu arter parietal lobtaki prekuneus girusun arteriyel dolaşımını sağlayan prekuneal dalını verdikten sonra hemisferin konveksitesini geçerek superior parietal lobülün kanlanmasını sağlar.

**Medial Serebral Arter (MCA):** İnsula'nın yüzeyine ulaşmak üzere frontal ve temporal lob arasında, lateral fissürde ilerler ve burada santral (perforan) ve kortikal dalları verir.

**1. Santral (perforan) dallar:** Lentikülostriat dallar olarak da bilinir. Kaudat nükleus, putamen, kapsula interna, globus pallidum ve talamusun büyük kısımlarının arteriyel dolaşımını sağlar.

**2. Kortikal dallar:** Anterior temporal arter, lateral orbitofrontal arter, asendan frontal arter, prerolandik (presantral) arter, rolandik (santral) arter, postrolandik (anterior paryetal) arter, posterior paryetal arter, posterior temporal arter olmak üzere kortikal dalları mevcuttur.

### **Vertebrobaziller Sistem**

**Vertebral Arter (VA):** Arcus aortadan çıkan subklavian arterden genellikle tiroservikal trunkus yanında ya da nadiren de olsa arcus aorta'dan doğrudan çıkar. Üst altı servikal vertebranın transvers foraminaları içinde yukarı doğru seyreder, atlasın arkasına doğru kıvrım yaparak kraniyum boşluğuna foramen Magnum'dan girer ve medullanın ventrolateralinde seyreder. Her iki vertebral arter, ponsun ön yüzü üzerinde orta hatta bulunan baziller sulkusun alt ucunda birleşerek baziller arteri oluştururlar. Bu birleşmeden önce vertebral arterden üç dal ayrılır:

**1. Posterior Spinal Arter:** Medullanın ve spinal kordun posterior yüzünün (arka kordon ve arka boynuzlar) kanlanmasını sağlar.

**2. Anterior Spinal Arter:** Medullanın piramidleri, paramedian yapıların ve spinal kordun 2/3 ön bölümünü besler.

**3. Posterior İnferior Serebellar Arter (PICA):** Medullanın dorsolateral yüzü, serebellumun inferior yüzü, dördüncü ventrikülün koroid pleksusu ve serebellar nükleusların kanlanmasını sağlar.

**Baziller Arter:** Ponsun anterior yüzünde seyreder ve ikiye ayrılarak posterior serebral arterleri (PCA) oluşturur. Baziller arterin aşağıdan yukarıya doğru dört dal verir:

**1. Anterior İnferior Serebellar Arter (AİCA):** Serebellumun antero-inferior yüzünü, brakium pontisi, ponsun tegmentumunu ve üst medullayı besler.

**2. Pontin arterler:** Ponsun anterolateral ve posterolateral bölümlerini besler.

**3. Superior Serebellar Arter:** Serebellumun superior yüzü, nükleus dentatusun bir kısmı, brakium pontis ve konjunktivum, üst ponsun tegmentumu ve inferior kollikulusları besler.

**4. Posterior Serebral Arter (PCA):** Kortikal dallarıyla oksipital lob, temporal lobun inferomedial yüzü ve kaudal superior parietal lobülün kanlanmasını sağlar. PCA'nın iki perforan dalı vardır: Talamogenikulat arter ve posterior koroidal arterler. Bunlar serebral pedinkül, mamiller cisimler ve mezensefalunun dolaşımını sağlar (104).

### **İskemik SVH Sınıflaması**

Bugün için kullanılan sınıflama, fokal beyin hasarını, vasküler lezyonun yeri ve tipini içine alarak tarif eden sınıflamadır (105). Etyolojii temel alan sınıflandırmalardan en yaygın kullanılanı ise klinik bulgular ile birlikte etyolojii de içeren 1993 yılında yayınlanan Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) çalışmasında kullanılan sınıflandırmadır (106).

TOAST etyolojik iskemik SVH sınıflaması 5 gruba ayrılır:

- 1- Büyük damar hastalığı (Aterosklerotik infarkt)
- 2-Kardiyoembolizm
- 3-Küçük damar oklüzyonu (laküner infarkt)
- 4- Diğer belirlenen etyolojiler
- 5- Sebebi belirlenemeyenler

**1-Büyük Damar hastalığı (Aterosklerotik infarkt):** Tüm iskemik SVH etyolojisinin %40'nı oluşturur (43). NINDS (National Institute of Neurological



Disorders and Stroke ) kriterlerine göre major intrakraniyal veya ekstrakraniyal serebral arterleri tutan aterosklerotik lezyonlara bağlı ortaya çıkan serebral infarkt şeklinde tanımlanır. Aterosklerotik plaklar karotis arter ve vertebrobaziller sistemin herhangi bir bölgesinde oluşabilir. Fakat bazı bölgelerde daha sık görülür. Ön dolaşımında a.karotis interna başlangıcı, sifon parçası; arka dolaşımında a.subklavia, vertebral arterin başlangıç ve intrakraniyal parçası, baziller arter proksimali bu darlıkların en sık görüldükleri bölgelerdir. A.serebri anterior, media ve posterior'un proksimal parçaları ile baziller arter tepesinde de daha az oranda olmak üzere aterosklerotik darlıklara rastlanabilir (107).

Ateroskleroz sonucu infarkt iki yolla gerçekleşir:

1) Aterom plağı, arter lümenini önemli ölçüde daraltacak şekilde büyüyebilir. Ancak daha sıklıkla lümen lezyonun üzerine oturan trombüs yoluyla daralır veya tıkanır. Damar tıkandığıında akım durmasına bağlı pıhtı gelişir ve distale doğru ilerleyebilir. Tıkanmış olan damar distalinde kollateral akım yetersizse hemodinamik mekanizmalarla daha distal sınır bölgelerde de (watershed area) infarkt gelişebilir. Bu mekanizma, proksimal arterin %70-80 ve üzerindeki darlıklarında geçerlidir.

2) İnfarkt, trombüs veya plak fragmanlarının distal embolizasyonu (arterden artere emboli) sonucu gelişebilir. Bu tip SVH'larda, özgeçmişte sıklıkla 15 dk ile 1 saat arasında süren GİA'lar, intermittant kladikasyo bulunur. Muayenede, karotis üfürümü ve distal nabızların alınmaması ayırıcı tanıda önemlidir (47).

Bu hastaların bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT) ve MRG görüntülemelerinde, bir arter alanına uyan 1.5cm.'den büyük infarktlar, hemodinamik mekanizmaya bağlı olanlarda ise sınır bölge infarktları saptanır (108).

**2-Kardiyoembolizm:** İskemik SVH nedenleri arasında, aterotrombotik mekanizmalardan sonra ikinci sırada yer alır, yaklaşık %15 ile %30 kadarından sorumludur (43).

Klinik olarak hasta akut maksimal defisit, çoklu damar alanlarında GİA veya infarkt, izole afazi, izole homonim hemianopsi gibi kortikal dal oklüzyonunu

düşündüren tablolar ile karşımıza gelebilir. Görüntüleme yöntemleri ile de hemorajik infarkt saptanması, sistemik embolizasyon, SVH semptomlarıyla birlikte baş ağrısı ve epileptik nöbet gibi özellikler kardiyembolik infarktlarda daha sık görüldüğü bilinmekle birlikte bunların hiçbiri kardiyak emboliye bağlı infarktları kesin olarak aterosklerotik infarktlardan ayırmaz. Kardiyembolik beyin infarktı tanısının temeli, kardiyak emboli kaynağının saptanması ve diğer SVH nedenlerinin dışlanmasıyla ilişkilidir (107).

Emboliye yol açan kalp hastalıkları, “yüksek riskli” ve “düşük riskli” olmak üzere alt gruplara ayrılır. “Düşük riskli” hastalıklarda, diğer SVH nedenleri saptanamazsa “olası” kardiyembolik inme tanısı konulabilir. BBT veya MRG’de, geniş arter aterosklerozunda olduğu gibi, bir arter alanına uyan geniş kortikal infarktlar görülmekle birlikte, değişik vasküler alanlarda birden fazla lezyon varlığı veya sistemik embolizm ayırıcı tanıda önemli ipuçlarıdır. Bu vakalarda, geniş arter aterosklerozu dışlanmalıdır (108).

Tablo 1’de “yüksek riskli” ve “düşük riskli” kardiyak emboli kaynakları görülmektedir (108).

**Tablo 1.**

<b>Yüksek Riskli Kardiyak Emboli Kaynakları:</b>	<b>Düşük Riskli Kardiyak Emboli Kaynakları:</b>
Mekanik prostetik kapak	Mitral valv prolapsusu
Mitral stenoz ve atriyal fibrilasyon	Mitral anulus kalsifikasyonu
Atriyal fibrilasyon (lone AF hariç)	AF olmaksızın mitral stenoz
Sol atrium / atrium apeksinde trombüs	Atriyal septal defekt
Hasta sinüs sendromu	Atriyal septal anevrizma
Taze myokard infarktüsü(<4 hafta)	Patent foramen ovale
Sol ventriküler trombüs	Atriyal flutter
Dilate kardiyomyopati	“ Lone” AF
Akinetik sol ventrikül segmenti	Biyoprostetik kalp kapakçığı
İnfektif endokardit	Hipokinetik sol ventriküler segment
Atriyal miksoma	Myokard infarktüsü(> 4hafta, < 6 ay)
	Non- bakteriyel trombotik endokardit
	Konjestif kalp yetmezliği

**3-Küçük damar hastalığı (Laküner İnfarkt):** Tüm SVH olgularının %15 ile 30 kadarını oluşturur (43). Laküner infarktlar, beynin derin bölgelerinde veya beyin sapına lokalize olabilen ve penetran arterlerin oklüzyonuna bağlı olarak gelişen küçük iskemik alanlardır (109). Kollateral olanakları kötü olan bu arterlerden birinde kan akımının durması, o arterin sınırlı sulama alanında infarkta neden olur. Zamanla normal doku ile çevrelenmiş, içi sıvı ile dolu bir kavite oluşur, lakün (boşluk) adı bu görünümünden kaynaklanır (107).

Artmış arteriyel basınç küçük penetran arterin duvarında yavaş ilerleyen bir hasara neden olur. Bu arteriopatiye “lipohyalinosis” adı verilir. Temel patoloji damar duvarı yıkımı, damarın fokal genişlemesi, trombotik tıkanma, hemorajik ekstrasvazasyon ve fibrinoid depolanmadır (3).

**4-Diğer Belirlenen Etyolojiler:** Tüm iskemik SVH’ların %5’inden az kısmıdır. Bu grupta vazospazm, sistemik hipotansiyon, primer ya da sekonder

vaskülit, CADASIL (Cerebral Autosomal-Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy) ve serebral amiloid anjiopati gibi nadir küçük damar hastalıkları, hiperkoagulabl durumlar, hiperviskozite (polistemi, disproteinemi ya da trombositosis), arteriyel diseksiyon, beyin drenajını sağlayan venlerin oklüzyonu, fibromusküler displazi, Moya Moya hastalığı, konjenital damar hastalıkları, mitokondriyal hastalıklar, tümör ile major arterlerin ekstrensik kompresyonu ile infarkta neden olan durumlar yer alır (43).

**5-Sebebi belirlenemeyenler:** Yapılan tetkiklere rağmen etyolojisi bulunamayan, yeterli tetkik edilemeyen veya birden fazla etyolojik sebep bulunan olgular yer alır.

### **Serebral İskeminin Patofizyolojisi**

Erişkin bir insanın beyin dokusundan geçen normal kan akımı dakikada her 100 gr beyin dokusu için ortalama 50-65 ml'dir. Tüm beyin için bu miktar 750-900 ml/dk veya istirahattaki toplam kalp debisinin %15'idir (109).

Serebral kan akımı; serebral perfüzyon basıncının (SPB) serebral vasküler rezistansa (SVR) oranıyla belirlenir. Serebral perfüzyon basıncı, kanı serebral dolaşıma yollayan arteriyel basınçla, geri dönen venöz basınç arasındaki farktır. Normal koşullarda sabittir, fakat sistemik arteriyel kan basıncını veya serebral venöz dönüşü etkileyen durumlar perfüzyon basıncını değiştirebilir. Sistemik arteriyel kan basıncı belirli bir değerin altına düştüğünde veya intrakraniyel basınç arttığında, beyinde yaygın olarak perfüzyon basıncı azalır. Serebral perfüzyon basıncının normal olduğu durumlarda, serebral kan akımındaki değişiklikler, serebral vasküler rezistanstaki değişikliklerden kaynaklanmaktadır. Bunlardan biri serebral parsiyel arteriyel karbondioksit basıncı değişiklikleridir. Serebral karbondioksit basıncı değişiklikleri serebral vazomotor etki gösterir. Serebral parsiyel arteriyel karbondioksit basıncı artışı vazodilatasyona, yani serebral kan akımında artmaya, azalması ise vazokonstriksiyona yani serebral kan akımında azalmaya yol açar. Diğer bir güçlü serebral vasküler rezistans belirleyicisi de arteriyel oksijen miktarıdır. Parsiyel arteriyel oksijen basıncındaki değişiklikler veya hematokritteki değişiklikler, serebral vasküler rezistansta kompanse edilemeyen değişikliklere neden olurlar (3,110).

Beyne gelen kan akımı belirli sınırlar içinde kan basıncı değişikliklerine rağmen sabit tutulur. Bu mekanizmaya serebral othereğülyasyon denir. Serebral othereğülyasyon ortalama arteriyel basıncın 70-160 mmHg arasındaki değişikliklerinde devreye girer, bu değerleri aşan hipotansiyon veya hipertansiyon durumlarında yetersiz kalır. Othereğülyasyonun ayrıca diffüz serebral iskemi, iskemik SVH, subaraknoid hemorajiye sekonder vazospazm ve kafa travmasında da bozulması beklenen bir durumdur (111).

Nöronal disfonksiyon serebral kan akımının 22ml/100gr/dk düzeylerinde gelişmeye başlar ve 12ml/100gr/dk'nın altında ise nöronal ölüm meydana gelir (109).

Beyin kan akımındaki azalmanın en fazla olduğu çekirdek bölgedeki hücreler dakikalar içinde geri dönüşsüz olarak etkilenir. Ancak iskemik bölgenin periferinde kollateraller tarafından sağlanan rezidüel kan akımının olması, nöronların kısa bir süre için de olsa morfolojik ve biyokimyasal bütünlüğünü sağlar. Orta veya hafif derecede iskemik kalmış beyin dokusundaki nöronlar akut dönemde elektriksel olarak sessiz olmakla birlikte yapısal bütünlüklerini devam ettirirler. Bu bölgeye penumbra denir. Penumbra anatomik bir alan değildir. Belirli bir terapötik zaman aralığında uygun tedavi yaklaşımları ile kurtarılabilir bir beyin dokusudur (112).

İskemik beyin hasarı rezidüel kan akımının miktarına bağlı olarak dakikalardan saatlere kadar giden bir sürede gerçekleşir. Serebral kan akımının 2-3 saat süreyle normalin %18-20'nin altına inmesi, infarkt oluşumuna neden olmaktadır (113).

İskemiye bağlı nöron ölümü başlıca dört aşamada gelişir, bunlar:

- 1- Eksitoksisite (dakikalar içinde),
- 2- Periinfarkt depolarizasyon (dakikalar-saatler içinde),
- 3- İnflamasyon (saatler-günler içinde),
- 4- Apoptoz, nekroz (günler içinde).

Nekroza ilerleyen süreçte ATP azalması, ekstrasellüler potasyum artışı, intrasellüler sitozolik Ca<sup>2+</sup>'un kontrolsüz yükselişi, serbest radikallerin artışı ve asidoz rol oynar (2).

### **İskemik SVH'da Tanı**

Tanı aşamasında öncelikle şu üç soruya yanıt aranmalıdır; 1-Bu süreç vasküler bir süreç mi yoksa inmeyi taklit eden bir durum mu? Eğer vasküler bir süreçse; 2-Beynin hangi bölgesinde gerçekleşmiş ve bu bölge hangi damar tarafından besleniyor?, 3-Bu durum hangi mekanizmayla gelişmiş?.

Daha sonra yapılan nörolojik muayene ile SVH lokalizasyonu yapılabilir. Bunun sağlaması amacıyla yapılan kraniyal görüntüleme çok değerlidir. Görüntüleme sırasında şu sorulara cevap aranmalıdır; 1-Lezyon iske mi hemoraji mi, yoksa SVH'yı taklit eden vasküler olmayan bir durum mu? 2-Lezyon yeri, boyutu, uzanım ve şekli nasıl? 3-Vasküler lezyonları doğası ve yaygınlığı nedir? (114).

Beyin Bilgisayarlı Tomografi , kraniyal MRG'ye göre daha kolay ulaşılabilir, kanamayı iskemiden ayırır, genel hatlarıyla lezyon lokalizasyonu yapar ancak MRG ile karşılaştırıldığında ilk 12 saatte iskemi saptama sensitivitesi, BBT'nin 0,39 iken, MRG'in sensitivitesi 0,99 olarak tespit edilmiştir. Ayrıca BBT, akut, küçük kortikal ve subkortikal infarktları özellikle de arka fossa lezyonlarını saptamada yeterince duyarlı değildir (115,116).

Bugün için üzerinde durulan, penumbra açısından erken dönemde tanıyı kolaylaştıran çeşitli multisekans MRG görüntülemeleridir. Multimodal MRG Anjiyografi, diffüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG), fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) ve perfüzyon ağırlıklı MRG ile geri döndürülebilir hasarlı bölgeler tespit edilebilir. Özellikle de DAG sekanslar diğer sekanslara ve BBT'ye göre akut infarkt için daha sensitif ve spesifiktir. DAG'nın dakikalar içinde akut infarktı saptama sensitivitesi %88-100, spesifitesi ise %95- 100 arasında belirtilmiştir (117,118).

Myokard infarktüsü tanısında kullanılan troponin, kreatinin kinaz gibi tanı koydurucu biyomarkerlar beyin infarktı için bulunmamaktadır. Fakat yapılan yeni çalışmalarla yeni biyomarkerlar araştırılmaktadır. Genel olarak üzerinde durulan biyomarkerlar S100 kalsiyum bağlayıcı protein B, glial fibriler asidik protein, beyin natriüretik peptit ve metalloproteinaz-9'dur. Bunların hiçbiri klinik pratikte henüz kullanılmamaktadır (114).

### **BEYİN NATRİÜRETİK PEPTİD (BNP)**

Serebral hipoksi ve iskemiden sonra nöronlar, glialar, endotel, platelet ve lökositlerden salıverilen bazı protein ve maddelerin kan düzeylerinin ölçülmesi beyin hasarının saptanması için kullanılabilir (9).

Bu maddelerin saptanması, hızlı tanı konmasına, erken tedaviye ve prognoz hakkında fikir edinilmesine imkan sağlayabilir. Erken dönemde nörolojik hasarın göstergesi olan belirteçlerin ölçümü, nörolojik diğer incelemelerin neden olacağı zaman ve para kaybını önleyebilir ve serebral hasarın boyutunu gösterebilir (26).

Kalp ve vasküler yapılar tarafından salgılanan natriüretik peptidlerin diüretik, natriüretik ve vazodilatatör özellikleri saptanmıştır. İnsanda üç tip natriüretik peptid tespit edilmiştir. Bunlar atriyal natriüretik peptid (ANP), beyin natriüretik peptid (BNP) ve C- type natriüretik peptid (CNP)'dir (119).

BNP, ilk olarak 134 aminoasitlik pre-pro-hormon olarak sentezlenir. Sonrasında pre-proBNP proteazlarla parçalanarak 108 aminoasitlik proBNP ve 26 aminoasit içeren sinyal peptide ayrılır. ProBNP bir proteaz olan furin tarafından parçalanarak bir ucu 76 aminoasitten oluşan inaktif kısım N-terminal proBNP (NT-proBNP), diğer ucu ise 32 aminoasitten oluşan aktif kısım C-terminal BNP olmak üzere iki ayrı peptid yapı meydana gelir (11,12,13).

Mekanik gerilim, iskemi, endotelin-I, anjiotensin-II, interlökinler, adrenerjik agonistler gibi birçok proinflamatuvar uyarı BNP gen transkripsiyonunu aktive eder (13). Asıl olarak duvar gerilimine yanıt olarak ventrikülden, kısmen de atriyal miyositlerden salınır (14). Diüretik, natriüretik ve vazodilatatör etkileri olan BNP,

ayrıca, sempatik sinir sistemini ve renin anjiyotensin aldosteron sistemini inhibe eder, vagal tonusu artırır (15,16).

Diüretik ve natriüretik etkilerini afferent arteriollerde dilatasyon ve efferent arteriollerde vazokonstrüksiyon ile glomerül filtrasyon hızını artırıp proksimal tübüldeki anjiyotensin-II aracılığı ile olan su ve sodyum reabsorbsiyonunu inhibe edip, toplayıcı kanalda da vasopressinin etkisini bloke ederek gerçekleştirir. Vazodilatatör etkinliğini vasküler düz kasta relaksasyon yaparak gerçekleştirir. Bunun sonucunda da kalpteki ard ve ön yük azalır (120).

Ayrıca kalpte ve diğer organ sistemlerinde antimitojenik etkiye sahiptir ve vasküler hücre proliferasyonunu inhibe eder (17).Antimitojenik etkilerinden dolayı ateroskleroz, hipertansiyon, restenoz gibi damar duvarını etkileyen patolojilerde proliferasyonu düzenleyici etkisi olduğuna inanılmaktadır.

Kalp yetersizliği ve akut koroner olaylarda BNP ve NT-proBNP düzeyinin yükseldiği ve bu artışın morbidite ve mortaliteyi olumsuz etkilediği birçok çalışmada gösterilmiştir (18,19).

Natriüretik peptidler, ventriküler disfonksiyonda maksimum düzeyde aktive olurlar. Natriüretik peptidler içinde BNP kardiyak disfonksiyonun en sensitif ve spesifik göstergesi olarak kabul edilmektedir (20).

Natriüretik peptidlerin bahsedilen etkilerinden dolayı terapötik kullanımının da olabileceği düşünülmüştür. Son yıllarda kalp yetmezlikli hastalar, Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörleri, anjiyotensin-II reseptör antagonistleri, aldosteron antagonistleri gibi Renin anjiyotensin aldosteron sistemi (RAAS)'ni inhibe eden ve vazodilatasyona yol açan, natriürez ve diürezi arttıran ilaçlarla ya da  $\alpha$ -adrenerjik reseptörleri bloke ederek artmış nörohumoral aktiviteyi baskılayan ilaçlarla tedavi edilmektedir. Bunun sonucunda sentetik insan BNP'si de dekompanse kalp yetmezlikli hastalarda kısa dönem infüzyonla kullanılmış, kardiyak dekompanseasyonu ve artmış volüme bağlı semptomları iyileştirmiştir (121).



BNP' nin yüksek plazma konsantrasyonları sadece kronik kalp hastalığı veya akut miyokard infarktı geçiren hastalarda değil, aynı zamanda esansiyel hipertansiyonlu ve atriyal fibrilasyon gibi aritmili hastalarda da tespit edilir (21,22).

Biyolojik özelliklerine dayanılarak BNP'nin SVH'ın akut fazındaki hemodinamik regülasyonda önemli bir rolü olduğu düşünülmektedir. Akut iskemik SVH'ın otonomik fonksiyonlarda değişimlere yol açtığı gösterilmiştir. Artmış sempatik aktivite sonrasında kalp iş yükü artar bu da myokard iskemisine yol açar. Oluşan bu geçici myokard iskemisi sonucunda hem kardiyak aritmilerin artışıyla hem de sol ventrikül duvar gerilimi artışına bağlı BNP üretimi artar (23,24,25).

SVH periyodunda akut kan basıncı artışı iyi bir şekilde gösterilmiştir. Bu kan basıncı artışının SVH'nın bir sonucu olarak veya artmış sempatik sinir sistem aktivasyonuna ikincil olarak geliştiği düşünülmektedir. SVH'ın akut fazındaki BNP seviyeleri ile ortalama arteriyel basınç (OAB) arasındaki zayıf, fakat pozitif ilişki, BNP seviyelerindeki yükselmenin artmış OAB ile bağlantılı olabileceği fikrini vermektedir (122,26).

Ayrıca yapılan bazı çalışmalarda infarkt alanı büyüdükçe serum BNP seviyelerindeki artışın gösterilmesi, beyindeki infarkt alanının da BNP'nin potansiyel kaynağı olabileceğini düşündürmüştür (24).

SVH'da BNP artışına yol açan muhtemel 4 mekanizma vardır. Birincisi SVH hastalarında sıklıkla kronik ya da akut bir kalp yetmezliği olduğu ve BNP salınımının ventriküler disfonksiyonu yansımasıdır. İkincisi BNP artışının ve SVH'ın önemli nedenlerinden olan atriyal fibrilasyonun varlığıdır (123). Üçüncüsü adrenerjik aktivite artışına cevap (124) ve son olarak BNP'nin beyin hasarına ikincil beyinden salınımı muhtemel mekanizmalardır. Beyin her ne kadar BNP fraksiyonunun az bir kısmını ürettiyor olsa da akut parankimal hasarda kanda ölçülebilir oranda BNP saptanması kabul edilebilirdir (125).

Kronik nonvalvüler AF'li hastalarda plazma BNP konsantrasyonuyla sol atriyal akım hızı arasında bariz bir ilişki bulunmuştur ve yüksek NT-proBNP

düzeylerinin tromboembolik olayların tahmininde kullanılabilecek yararlı bir belirteç olduğu öne sürülmüştür (126,127).

Yüksek plazma BNP seviyeleri SVH'dan sonraki mortaliteyi diğer risk faktörlerinden daha iyi göstermektedir. Yüksek BNP seviyesine sahip hastalar 4 kat daha fazla ölüm riskiyle karşı karşıyadır. Yapılan çalışmalarda natriüretik peptid ölçümlerinin SVH hastalarında risk sınıflamasında kullanılabileceği araştırılmış ve artmış natriüretik peptid seviyelerinin SVH'dan sonraki artmış ölüm riskini belirlemede kullanılabileceğini göstermiştir (26).

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız 01.04.2012–01.10.2013 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projesi desteği ile gerçekleştirildi. Çalışmaya başlamadan önce bu çalışmanın yapılmasında etik uygunluk açısından Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Komisyonu'ndan 13.03.2012 tarih ve 06 sayılı kurul toplantısı kararı ile onay alınmıştır. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Kliniği'ne akut iskemik SVH tanısı ile yatırılarak tetkik ve tedavi edilen 105 hasta ve 50 sağlıklı gönüllü çalışmaya dahil edildi. Hasta ve kontrol grubu yaş ve cinsiyet yönünden uyumlu bireylerden oluşmaktaydı. Önceden bilinen renal, hepatik, hematolojik, malign, enfeksiyöz hastalığı olanlar, çalışma kapsamı dışında tutuldu.

Hastaların anamnez, özgeçmiş, muayene bulguları ve yapılan incelemeleri (Ekokardiyografi, karotis-vertebral arter doppler ultrasonografi, karotis-vertebral BT-Anjiyografi gibi) ile iskemik SVH tipi TOAST (Trial of Org. 10172 in Acute Stroke Treatment) sınıflamasına göre 5 etyolojik alt gruba ayrıldı.

1. Geniş arter ateroskleroza
2. Kardiyembolizm
3. Laküner infarkt
4. Diğer belirlenebilen etiyolojiler
5. Sebebi belirlenemeyenler

Hastaların yaş, cinsiyet, SVH risk faktörleri ve eşlik eden hastalıklar gibi demografik özellikleri kaydedildi.

Tüm hastalara; BBT, beyin diffüzyon ağırlıklı MRG, EKG, hemogram, biyokimya incelemesi (Karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri, kan lipidleri, elektrolitler), akciğer grafisi gibi radyolojik ve laboratuvar incelemeleri içeren standart protokol uygulandı.

Hastanın SVH'sının şiddetini belirlemek üzere iskemik SVH'nın 1. ve 14. günlerinde nörolojik muayenelerine göre NIHSS ölçeği (The National Institute of Health Stroke Scale), (Tablo-2) ile değerlendirme yapıldı.

**Tablo-2.**NIHSS ölçeği:

<p><b>1. Bilinç düzeyi</b>  <b>0</b>→Uyanık, tepkiler canlı  <b>1</b>→Uykulu, küçük uyarılarla uyandırılabilir  <b>2</b>→Tamamen tepkisiz, sadece refleks ve otonom fonksiyonlar vardır.</p>	<p><b>8. En iyi motor kol (Kol 90 derece tutulur)</b>  <b>0</b>→Kol 90 derecede 10 saniye tutulur  <b>1</b>→10 saniyeden daha az tutulur  <b>2</b>→Kolu 90 dereceye getiremez  <b>3</b>→Kol düşüyor, yer çekimini yenemez  <b>4</b>→Hiçbir hareket yok, tam pleji</p>
<p><b>2. Bilinç düzeyi sorgusu (Ay? Hastanın yaşı?)</b>  <b>0</b>→Her ikisinde doğru  <b>1</b>→Biri doğru  <b>2</b>→İkisinde yanlış yada yanıt veremiyor</p>	<p><b>9. En iyi motor bacak (Bacak 30 derecede 5 saniye tutulur)</b>  <b>0</b>→Bacak 30 derecede 5 saniye tutulur  <b>1</b>→Bacak 5 saniyeden daha az tutulur  <b>2</b>→Bacak yer çekimini yenmekte zorlanır. 30 dereceye getirilemez  <b>3</b>→Yer çekimini yenemez  <b>4</b>→Hiçbir hareket yok, tam pleji</p>
<p><b>3. Bilinçdüzeyi komutları (Gözlerini aç/kapa, elini kapa)</b>  <b>0</b>→Her ikisinde doğru  <b>1</b>→Biri doğru  <b>2</b>→İkisinde yanlış yada yanıt veremiyor</p>	<p><b>10. Ekstremitate ataksisi (Parmak-burun, topuk-incik testi)</b>  <b>0</b>→Yok  <b>1</b>→Bir ekstremitede var  <b>2</b>→İki ekstremitede var</p>
<p><b>4.En iyi dil (Resim-cisim adlandırır)</b>  <b>0</b>→Normal  <b>1</b>→Hafif adlandırma hataları ve anlatımda bozukluk vardır  <b>2</b>→Sessiz veya global afazik</p>	<p><b>11. Fasiyal parazi</b>  <b>0</b>→Normal  <b>1</b>→Minimal  <b>2</b>→Parsiyel  <b>4</b>→Tam</p>
<p><b>7. Dizartri</b>  <b>0</b>→Normal  <b>1</b>→kelimeleri hafif karıştırır, anlaşılabilir  <b>2</b>→Anlaşılmaz konuşma</p>	<p><b>12. Duyusal (Yüz, kol, bacak, gövde, iğne ucuyla iki taraflı test edilir)</b>  <b>0</b>→Duyu kaybı yok  <b>1</b>→Orta derecede duyu kaybı  <b>2</b>→Ciddi veya tam duyu kaybı</p>
<p><b>6. Bakış (Sadece horizontal göz hareketleri)</b>  <b>0</b>→Normal  <b>1</b>→Parsiyel bakış paralizisi  <b>2</b>→Zorlu deviasyon, total bakış paralizisi</p>	<p><b>13. İhmal</b>  <b>0</b>→Yok  <b>1</b>→Görsel, işitsel, dokusal söndürme fenomeni  <b>2</b>→Şiddetli veya total duyu kaybı, dokunulduğunun farkında değil</p>
<p><b>5. Görme alanı (Her iki alanda test edilir)</b>  <b>0</b>→Normal                      <b>1</b>→Asimetri  <b>2</b>→Tam hemianopsi        <b>4</b>→Kortikal körlük</p>	

NIHSS ölçeğinde ;

1-3 puan ve üzerindeki artış; progresyon,

2-3 puan ve altındaki azalma;düzelme,

3- Değişiklik yok

şeklinde sınıflama yapıldı (128).

NIHSS ölçek değerlendirmesi 36 puan üzerinden hesaplanarak yapıldı.

Hastalardan SVH'nın başlangıcının ilk 72 saatinde alınan kan örnekleri santrifüj edildikten sonra serumlara ayrıldı ve -80°C'de saklandı. Çalışma sırasında tüm örnekler oda sıcaklığına (18-26°C) getirildi. NT-proBNP seviyeleri *Kayto-RT-2100c Microplate Reader* kullanılarak enzime bağlı immunosorbent assay (ELISA) yöntemiyle değerlendirildi.

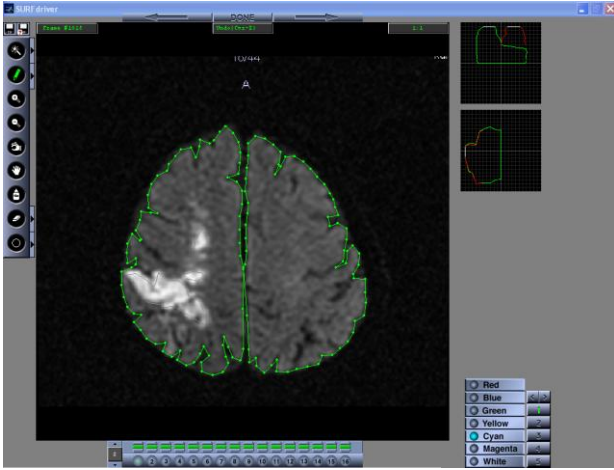
Tüm hastalara olası kardiyemboli kaynağını tespit etmek için Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı Ekokardiyografi Laboratuvarında, General Electric Vivid 7 cihazında, sol lateral dekübit pozisyonunda transtorasik ekokardiyografi yapılmıştır. Sol atriyum dilatasyonu olarak; 40 mm üzerindeki ölçümler, sistolik disfonksiyon olarak, ejeksiyon fraksiyonununun %50'nin altındaki ölçümler, kalp kapak yetmezliği ise orta-ciddi kapak yetmezliği şeklinde tanımlanmıştır.

İnfarkt hacmi hesaplamasında çekilebilen hastalarda diffüzyon MRG, MRG çekilemeyen hastalarda BBT kullanıldı.

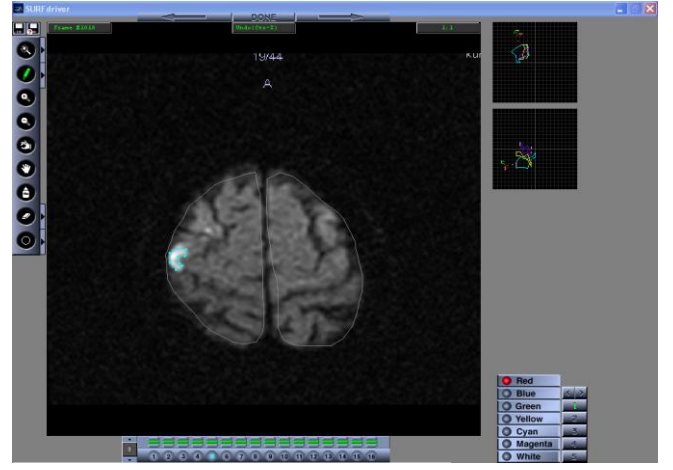
Manyetik rezonans görüntüleme incelemesi 1.5 Tesla süper iletken magnet (Signa Excite HD, GE Healthcare, Milwaukee, WI, ABD) ve 8 kanallı vücut sarmalı kullanılarak elde edildi. Bilgisayarlı tomografi incelemesi 16 dedektör sıralı çok kesitli helikal BT cihazı (Brilliance 16, Philips Medical Systems, Best, The Netherlands) ile yapıldı.

İnfarkt hacmi çalışmanın amacından habersiz olan bir araştırmacı tarafından Cavalieri Metodu ve Surf Driver 3.5 programı kullanılarak hesaplandı. Cavalieri prensibine göre hacim hesaplanması planlanan lezyon bölgesi eşit aralıklarla ve birbirine paralel kesitlere ayrıldı (129). Elde edilen kesit görüntülerinin kesit yüzey alanları hesaplandıktan sonra her bir kesitin ya da dilimin hacmi hesaplandı ve en

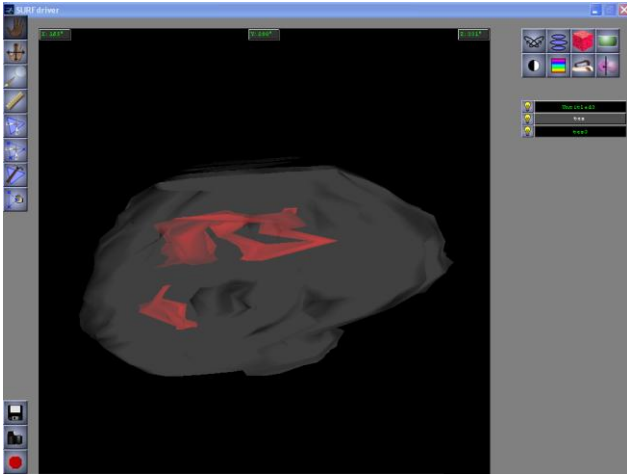
sonunda dilimlerin hacmi toplanarak yapının tüm hacmi mm<sup>3</sup> olarak belirtildi. Surf Driver 3.5 programı ise organ ve modellerin 3B görüntülerini yaratmada, animasyonlarda ve sanal gerçeklikte kullanılan bir programdır (130). İskemik alanların hacim ölçümünde, bu program ile Cavalieri metoduyla hesaplanan ölçüm doğrulanmıştır. Surf Driver 3.5 programı ile MRG'dan elde edilen görüntüler, programda çağrılarak infarkt alanları işaretlenmiştir (Şekil 1). Program tarafından daha sonra otomatik olarak rekonstrükt edilerek hacimleri hesaplanmıştır (Şekil 1-2). Cavallieri yöntemi ve 3D surf driver tarafından ölçülen hacimler birbirine çok yakındır. Aralarında fark yok gibidir. Her ikisi de birbirini doğrular niteliktedir. Yalnız, 3D görüntüler iskeminin yayılımını üç boyutlu görmek açısından daha avantajlıdır.



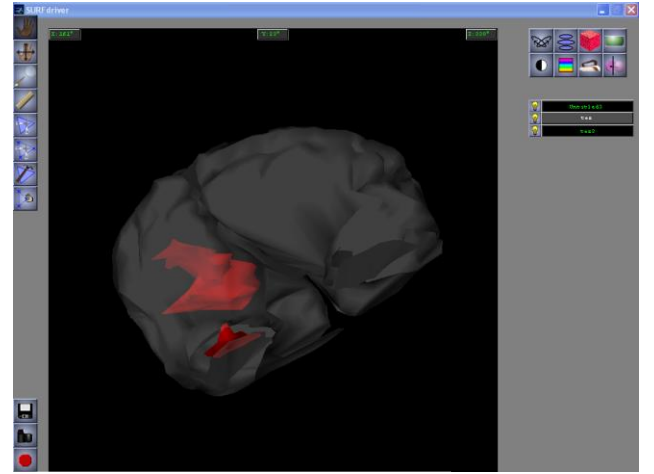
Şekil 1 A



Şekil 1 B



Şekil 1 C

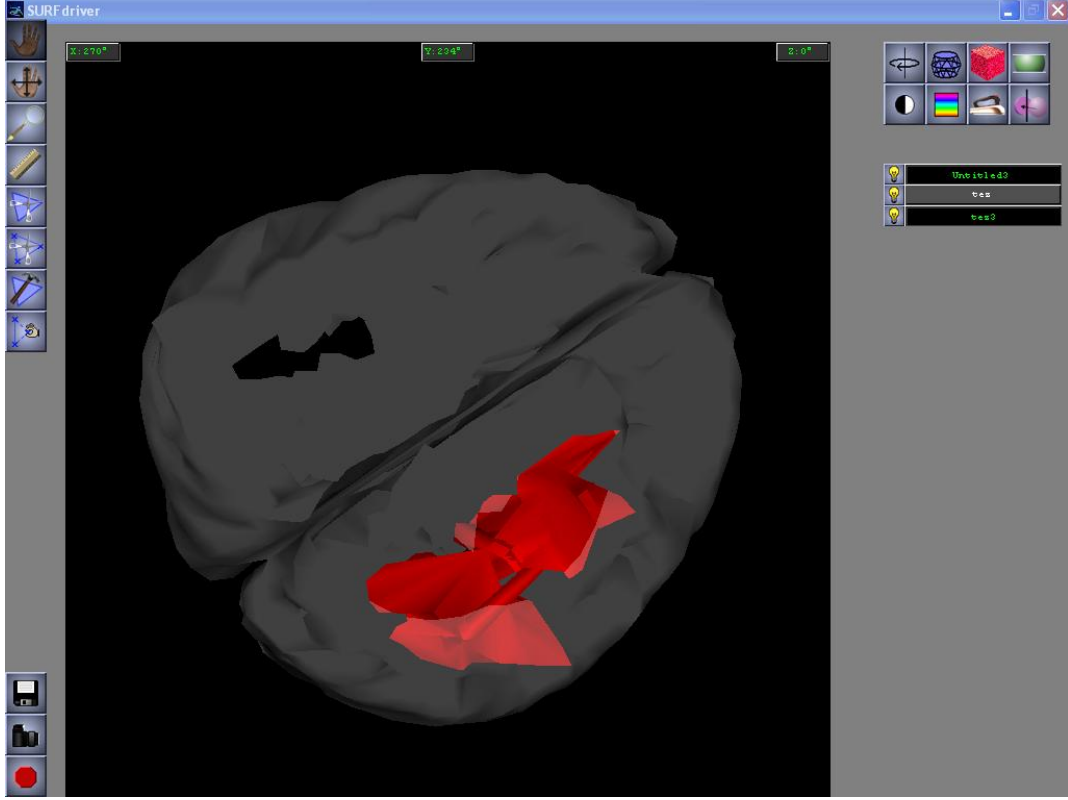


Şekil 1 D

Şekil 1A-B: Beyin infarkt alanlarının transvers kesitteki görünümü,

Şekil 1C: İnfarkt alanının rekonstrükte beyindeki lateral görünümü

Şekil 1D: İnfarkt alanının rekonstrükte beyindeki anteroinferior görünümü



Şekil 2: İnfarkt alanının rekonstrükte beyindeki superiordan görünümü

### İstatistiksel Analiz

Yapılan çalışma sonunda veriler SPSS 17.0 istatistik programı ile değerlendirildi. Çalışmadaki hastalar ve kontrol grubuna ilişkin tanımlayıcı istatistikler verildi. Sürekli değişkenler ortalama±standart sapma, minimum - maximum değerler ve kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak belirtildi. Gruplar arası farklılıkların karşılaştırılmasında Mann-Whitney *U* testi ve Kruskal Wallis Varyans Analizi kullanılmıştır. Kruskal Wallis Varyans Analizi sonucunda farklılık çıkan grupları belirlemek için Bonferroni Düzeltmeli Mann Whitney *U* testi



kullanılmıştır. Aynı zamanda kategorik değişkenlerin karşılaştırılması için Ki-kare testi, değişkenler arası ilişkiyi incelemek için ise Pearson korelasyon analizi kullanılmıştır.

## BULGULAR

### Klinik ve demografik özellikleri

Araştırmaya dahil olma kriterlerine uyan, 18 yaş üzeri toplam 105 akut iskemik SVH ve geçici iskemik atak hastası dahil edildi ve yaş ortalamaları 68,1±13,2 olarak saptandı (23-89). Kontrol grubu olarak da 50 kişi çalışmaya dahil edildi ve yaş ortalamaları 62,4±18,0 olarak saptandı (23-88). Araştırmaya alınan hastaların ve kontrol grubu bireylerinin demografik özellikleri Tablo-3’de gösterilmiştir.

**Tablo-3.**Araştırma grubuna alınan bireylerin demografik özellikleri

	Kontrol grup (n=50)		Hasta grup (n=105)		P değeri
	Erkek	Kadın	Erkek	Kadın	
Cinsiyet					0,05<
N	23	27	53	52	0,05<
Yaş (ortalama±SD)	60.4±17.1	64.0±18.9	66.6±10.1	69.5±15.7	0,05<

(SD standart sapma)

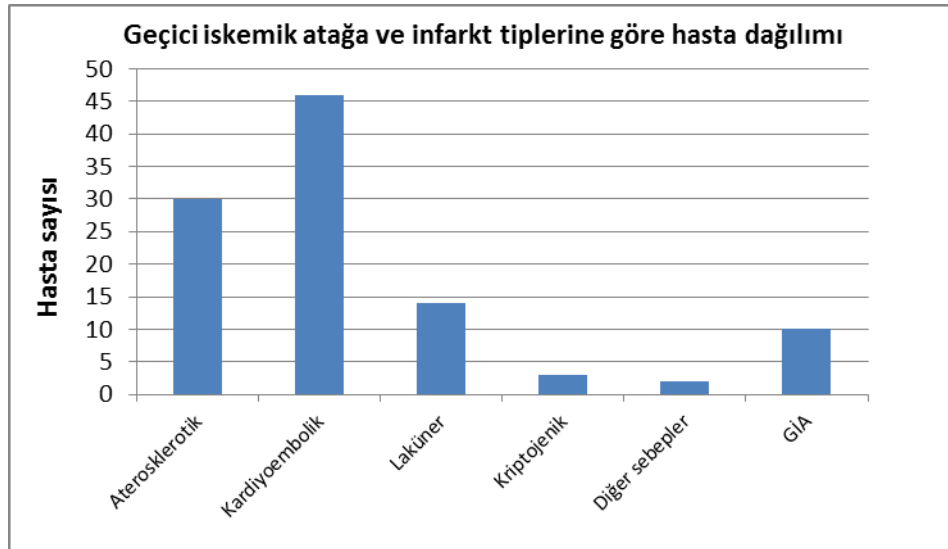
Araştırmaya katılan hasta popülasyonunun 52’si (% 49,5) kadın, 53’ü (% 50,5 ) erkekti. Kontrol grubunun 27’si (% 54) kadın, 23’ü (% 46) erkekti. Kontrol grubu ile hasta grubu arasında cinsiyet (p=0.602) ve yaş (p=0.076) açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi.

Hastalar öykülerinde eşlik eden SVH risk faktörlerine göre analiz edildiğinde; 74’ünde (%70,5) hipertansiyon, 30’unda (%28,6) diyabetes mellitus, 20’sinde (%19) koroner arter hastalığı, 8’inde (%7,6) konjestif kalp yetmezliği , 6’ında (%5,7) bilinen kalp kapak hastalığı, 29’unda (%27,6) atriyal fibrilasyon, 34’ünde sigara (%32,4), 25’inde (%23,8) hiperlipidemi tespit edildi. Ayrıca hastalardan 75’i (%71,4) ilk iskemik SVH atağı ile başvururken; 30 (%28,6) hastanın daha önce iskemik SVH atağı geçirme öyküsü vardı.

Hastaların 7 tanesine yoğunbakım takibi ve mekanik ventilatör ihtiyacı gerektiği için transtorasik ekokardiyografi yapılamadı. Transtorasik ekokardiyografi yapılan 98 hastanın; 46'sında (%46,9) sol atriyum dilatasyonu, 23'ünde (%23,5) sistolik disfonksiyon, 1'inde (%1,0) sol atriyumda trombus, 35'inde (%35,7) kalp kapak yetmezliği görüldü.

Hastaların gelişindeki ortalama NIHSS ölçeği değerlendirme sonucu  $5,09 \pm 3,6$  olarak hesaplandı . Hastaların 18'inde (%17,1) NIHSS ölçeğinde kötüleşme olduğu, 59'unda (%56,2) değişiklik olmadığı, 28'inde (%26,7) iyileşme olduğu saptandı.

Tüm hasta popülasyonunda TOAST sınıflandırmasına göre SVH alttip yüzdelerinin dağılımı; hastaların 30'unda (%28,6) aterosklerotik, 46'sında (%43,8) kardiyembolik, 14'ünde (%13,3) laküner infarkt ve 2'sinde (%1,9) diğer etiyolojiler (Bir kişide vaskülit, diğer kişide disseksiyon saptandı) , 3'ünde (%2,9) kriptojenik nedeni saptanmış olup infarktı olmayan 10 hasta (%9,5) ise GİA grubuna dahil edilmiştir (Şekil 3).



Şekil 3: Geçici iskemik atağa ve infarkt tiplerine göre hasta dağılımı

### **Biyokimyasal parametreler**

Hasta ve kontrol gruplarımız arasında NT-proBNP serum düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ( $p < 0,05$ - Mann-Whitney *U* Testi).

Hasta ve kontrol gruplarına ve kendi içlerinde cinsiyetlerine göre NT-proBNP ortalamaları ve karşılaştırılması Tablo-4'te görülmektedir.

**Tablo-4.** Hasta ve kontrol gruplarına ve cinsiyetlere göre NT-proBNP ortalamaları ve karşılaştırılması

Ortalama değerleri	Kontrol grup (n=50)		Hasta grup (n=105)		P değeri
	Kadın(n=27)	Erkek(n=23)	Kadın(n=52)	Erkek(n=53)	
NT-proBNP (ng/ml±SD)	0.29±0.34		0.41± 0.46		0.038*
	0.33±0.45	0.26±0.11	0.41± 0.38	0.41± 0.53	Kontrol p= 0.845 Hasta p= 0.155

(SD standart sapma, \* Kontrol ve hasta gruplarının NT-proBNP seviyeleri arası anlamlı fark)

Hasta grubunda NT-proBNP düzeyleri ile yaş arasında zayıf da olsa pozitif yönde korelasyon tespit edilmiş olup yaş, infarkt hacmi, geliş NIHSS değerleri arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır, bulgular Tablo 5’de gösterilmiştir. ( $p<0.05$ - $r=0.192$ -Pearson Korelasyonu). Hasta grubunda NT-proBNP düzeyleri ile cinsiyetler arası anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ - Mann-Whitney *U* Testi).

**Tablo-5.** Hastaların yaş, NT-proBNP, infarkt hacmi, geliş NIHSS skor değerlerinin korelasyon tablosu

	<b>Yaş</b>	<b>NT-proBNP</b>	<b>İnfarkt hacmi</b>	<b>Geliş NIHSS</b>
<b>Yaş</b>	r= 1	r= 0.192 p= 0.048*	r= 0.006 p= 0.956	r= -0.021 p= 0.833
<b>NT-proBNP</b>	r= 0.192 p= 0.048*	r= 1	r= -0.079 p=0.445	r=0.136 p=0.166
<b>İnfarkt hacmi</b>	r= 0.006 p= 0.956	r= -0.079 p=0.445	r= 1	r= 0.312 p= 0.002*
<b>Geliş NIHSS</b>	r= -0.021 p= 0.833	r=0.136 p=0.166	r= 0.312 p= 0.002*	r= 1

(\*p<0.05)

Hastaların 29'unda (% 27,6) atriyal fibrilasyon bulundu. AF olanlar ile olmayanlar arasında NT-proBNP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. (p<0,001-Mann-Whitney *U* Testi).

Hastalarda KKY olanlar ile olmayanlar arasında NT-proBNP düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p<0,05- Mann-Whitney *U* Testi). Diğer risk faktörleriyle NT-proBNP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0,05- Mann-Whitney *U* Testi).

TOAST sınıflandırmasına göre hasta grubunun SVH alttipleri ile kontrol grubu serum NT-proBNP düzeyleri açısından ayrı ayrı karşılaştırılmış olup Tablo-6 ve Şekil-4'te görülmektedir.

**Tablo-6.** Geçici iskemik atak serum NT-proBNP düzeylerinin ve SVH alttiplerinin serum NT-proBNP düzeyleri ile infarkt hacimlerinin kontrol grubu ve kendi içlerinde karşılaştırılması.

SVH Tipi	n (%)	NT-proBNP (ng/ml) ± SD	İnfarkt Hacmi (mm <sup>3</sup> ) ± SD
<b>Aterosklerotik</b>	30 (%28.6)	0.36±0.38	339.42±501.42
<b>Kardiyoembolik</b>	46 (%43.8)	0.53±0.58* <sup>€</sup>	200.21±320.66
<b>Laküner</b>	14 (%13.3)	0.27±0.27	10.81±8.46
<b>Kriptojenik</b>	3 (%2.9)	0.27±0.05	150.46±171.28
<b>Diğer sebepler</b>	2 (%1.9)	0.21±0.02	105.74±122.76
<b>Geçici iskemik atak</b>	10 (%9.5)	0.26±0.18	-
<b>Kontrol</b>	50	0.29±0.34	-

(SD standart sapma, \* Kardiyoembolik infarkt grubunun kontrol grubuna göre NT-proBNP seviyesinde anlamlı farkı p=0.001, <sup>€</sup> Kardiyoembolik infarkt grubunun laküner gruba göre anlamlı farkı p=0.004)

Kontrol grup ile aterosklerotik infarkt grubu arasında NT-proBNP (p>0,002), düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Mann-Whitney U Testi).

Kontrol grup ile kardiyoembolik infarkt grubu arasında NT-proBNP düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0,001- Mann-Whitney U Testi).

Kontrol grup ile laküner infarkt grubu arasında NT-proBNP düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0,002-Mann-Whitney U Testi).

Kontrol grup ile GİA grubu arasında NT-proBNP düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,002$ -Mann-Whitney *U* Testi).

İnme alt tiplerinin kendi içinde karşılaştırmasında NT-proBNP düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p<0,05$ - Kruskal-Wallis Testi).

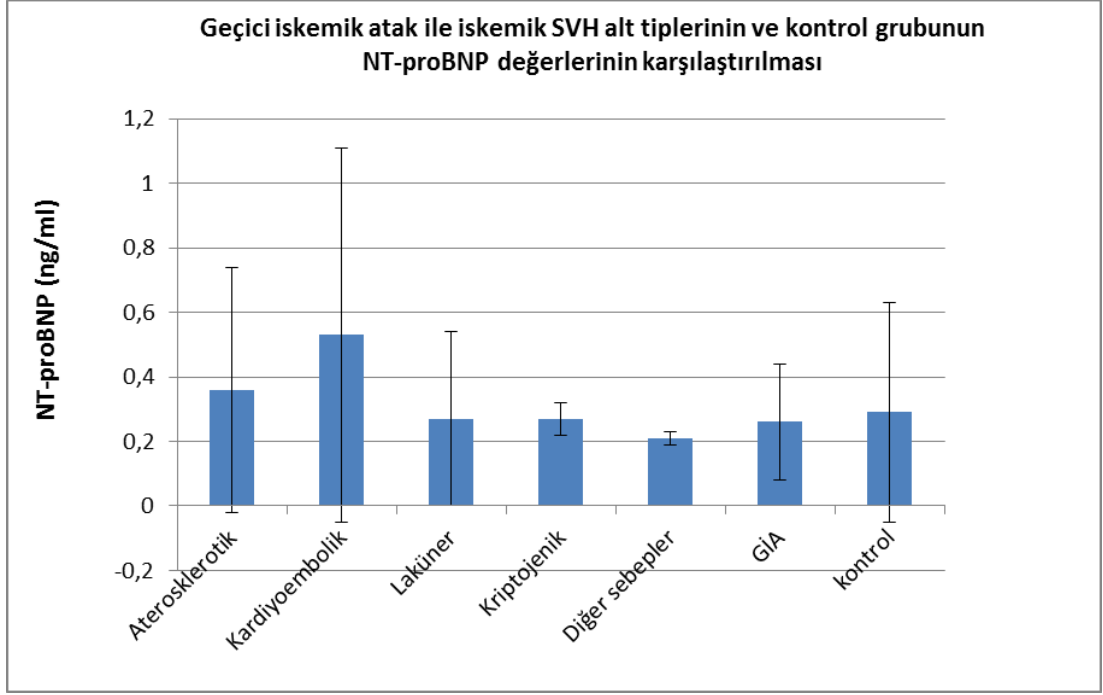
Aterosklerotik infarkt grubu ile kardiyembolik infarkt grubu arasında NT-proBNP düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. ( $p>0,002$ -Mann-Whitney *U* Testi) ancak ortalamalar arası fark vardı.

Aterosklerotik infarkt grubu ile laküner infarkt grubu arasında NT-proBNP düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,002$ -Mann-Whitney *U* Testi).

Aterosklerotik infarkt grubu ile GİA grubu arasında NT-proBNP düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,002$ -Mann-Whitney *U* Testi).

Kardiyembolik infarkt grubu ile laküner infarkt grubu arasında NT-proBNP düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p=0,001$ -Mann-Whitney *U* Testi).

Kardiyembolik infarkt grubu ile GİA grubu arasında NT-proBNP düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,002$ -Mann-Whitney *U* Testi).



Şekil 4: Geçici iskemik atak ile iskemik SVH alt tipleri ve kontrol gruplarının NT-proBNP değerlerinin karşılaştırılması

### NIHSS Değişiklik parametreleri

Hastaların ilk başvuru anındaki NIHSS ölçeği değerlendirmesinde serum NT-proBNP düzeyleri ile arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı ( $p > 0,05$ -Pearson Korelasyonu). Ancak başvuru NIHSS ölçek değerleriyle infarkt hacmi arasında anlamlı bir pozitif korelasyon saptandı ( $p < 0,05$ - $r = 0,312$ -Pearson Korelasyonu).

Yapılan NIHSS ölçeği değerlendirmesinde değişiklik gruplamasında NT-proBNP düzeyleri ve infarkt hacmi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p = 0,003$ -Kruskal-Wallis Testi).

NIHSS ölçeği değişiklik gruplarının alt tiplerinin kendi arasında karşılaştırılmasında NIHSS ölçeği 3 ve üzeri artış (kötüleşme) gösteren grupta, NIHSS ölçeği 3 ve üzeri azalma (iyileşme) gösteren gruplar arasında NT-proBNP



düzeyle ve infarkt hacmi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. ( $p<0,01$ -Mann Whitney  $U$  testi). NIHSS ölçeği 3 ve üzeri artış (iyileşme) gösteren grupla, NIHSS ölçeği değişikliği olmayan gruplar arasında NT-proBNP düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. ( $p<0,005$ - Mann Whitney  $U$  testi). NIHSS ölçeği değişikliklerine göre ortalama serum NT-proBNP düzeyleri , infarkt hacim değerleri ve karşılaştırılması tablo-7 ve şekil 5 ve şekil 6'da verilmektedir.

**Tablo-7.** NIHSS ölçeği değişikliklerine göre hastaların ortalama serum NT-proBNP düzeyleri, infarkt hacim değerleri ve karşılaştırılması

NIHSS ölçek değişikliği	n ve (% değerleri)	NT-proBNP (ng/ml)± SD	İnfarkt Hacmi <sup>Ω</sup> (mm <sup>3</sup> ) ± SD
Değişiklik yok	59 (%56.2)	0.29±0.16	154.16±233.18
3 ve üzeri artış	18 (%17.1)	0.93±0.88* <sup>&amp;</sup>	387.36±680.08 <sup>εα</sup>
3 ve üzeri azalma	28 (%26.7)	0.32±0.25	229.92±373.12

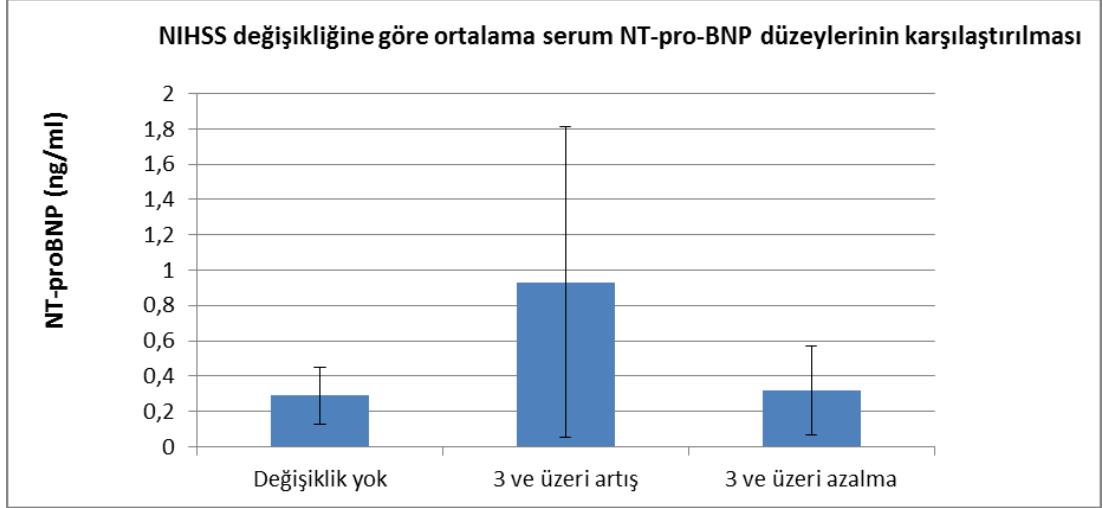
<sup>Ω</sup> GİA olan hastalar dahil edilmemiştir.

\* Değişiklik olmayan grup ile 3 ve üzeri artış olan grup arasındaki NT-proBNP seviyesinde anlamlı fark  $p=0.001$ ,

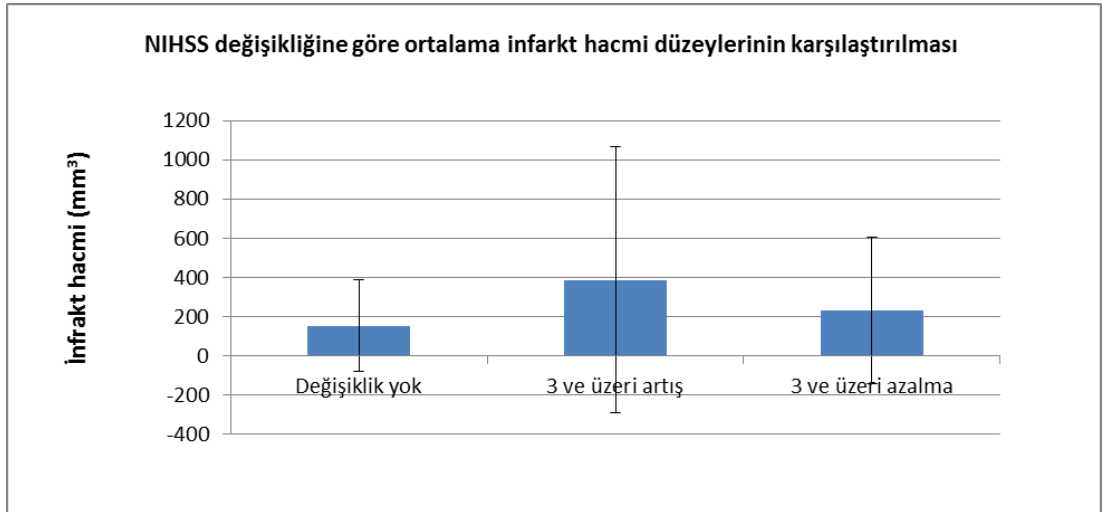
<sup>&</sup> 3 ve üzeri artış olan grup ile 3 ve üzeri azalma olan grup arasındaki NT-proBNP seviyesinde anlamlı fark  $p=0.005$ ,

<sup>ε</sup> Değişiklik olmayan grup ile 3 ve üzeri artış olan grup arasındaki infarkt hacmindeki anlamlı fark  $p=0.013$ ,

<sup>α</sup> 3 ve üzeri artış olan grup ile 3 ve üzeri azalma olan grup arasındaki infarkt hacmindeki anlamlı fark  $p=0.044$ )



Şekil 5: NIHSS değişikliğine göre NT-proBNP düzeyleri



Şekil 6: NIHSS değişikliğine göre infarkt hacim düzeyleri

### İnfarkt hacim değerleri

İnfarkt hacim ölçümleri geçici iskemik atak dışındaki hasta popülasyonunda yapılmıştır. İnfarkt hacim ölçümlerinin yaş ile arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı ( $p > 0,05$ -Pearson Korelasyonu). Ayrıca infarkt hacim ölçümleriyle cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ( $p = 0,089$ -Mann Whitney *U* testi).

Yapılan volümetrik infarkt ölçümü ile NT-proBNP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı. ( $p>0,05$ -Pearson Korelasyonu). Hasta ve kontrol gruplarının NT-proBNP düzeylerinin ve hastalardaki infarkt hacimlerinin cinsiyetlere göre ortalamaları ve karşılaştırılması tablo-8'de verilmiştir.

**Tablo-8.** Hasta ve kontrol gruplarının NT-proBNP düzeylerinin ve hastalardaki infarkt hacimlerinin cinsiyetlere göre ortalamaları ve karşılaştırılması

	Kontrol grup		Hasta grup		P değeri
	Kadın	Erkek	Kadın	Erkek	
<b>NT-proBNP (ng/ml±SD)</b>	0.33±0.45 (n=27)	0.26±0.11 (n=23)	0.41± 0.38 (n=52)	0.41± 0.53 (n=53)	> 0.05*
<b>İnfarkt hacmi (mm<sup>3</sup>±SD)</b>	-	-	194.47±331.93 (n=49)	229.11±423.24 (n=46)	> 0.05 <sup>&amp;</sup>

(\*Hasta ve kontrol gruplarının kendi içinde cinsiyetlere göre NT-proBNP seviyelerinde anlamlı farklılık yoktur. <sup>&</sup>Hastalarda cinsiyetler arasında infarkt hacimleri arasında anlamlı farklılık yoktur.)

Yapılan NIHSS ölçeği değişiklik gruplamasında, infarkt hacmi ile aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ( $p=0,01$ - Kruskal-Wallis Testi) (Tablo-7 ve şekil 6).

### **EKO Değerleri**

Yapılan EKO incelemeleri sonucunda sol atriyum dilatasyonu saptanan grup ile saptanmayan grup arasında NT-proBNP ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ( $p<0,001$ - Mann Whitney *U* testi). Ancak sol atriyum dilatasyonu saptanan grup ile infarkt hacim ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ - Mann Whitney *U* testi).

Sistolik disfonksiyon belirlenen grup ile belirlenemeyen grup arasında NT-proBNP ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p<0,001$ - Mann Whitney *U* testi). Ancak sistolik disfonksiyon saptanan grup ile saptanmayan grup arasında infarkt hacimlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ - Mann Whitney *U* testi).

Kalp kapak yetmezliği bulunan grup ile bulunmayan grup arasında arasında NT-proBNP ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ( $p<0,001$ - Mann Whitney *U* testi). Ancak sistolik disfonksiyon saptanan grup ile saptanmayan grup arasında infarkt hacimlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p>0,05$ - Mann Whitney *U* testi).

Hastaların EKO özellikleri ile NT-proBNP düzeyleri ve infarkt hacim değerlerinin ortalamaları ve karşılaştırılması Tablo-9'da verilmiştir.

**Tablo-9.** Hastaların EKO özellikleri ile NT-proBNP düzeyleri ve infarkt hacim değerlerinin ortalamaları ve karşılaştırılması

EKO bulguları	n ve %	NT-proBNP (ng/ml ± SD)	p değerleri	n ve %	İnfarkt Hacmi (mm <sup>3</sup> ± SD)	p değerleri	
<b>LA dilatasyonu</b>	Var	46 (%46.9)	0.55±0.62	0.015*	42 (%47,7)	197.17±267.25	0.34
	Yok	52 (%53.1)	0.29±0.23		46 (%52,3)	140.40±201.20	
<b>Sistolik disfonksiyon</b>	Var	23 (%23.5)	0.70±0.81	0.0001*	21 (%23,8)	212.35±224.74	0.08
	Yok	75 (%76.5)	0.33±0.26		67 (%76,2)	153.43±218.53	
<b>Kapak yetmezliği</b>	Var	35 (%35.7)	0.59±0.59	0.0001*	33 (%37,5)	202.63±260.80	0.08
	Yok	63 (%64.3)	0.32±0.37		55 (%62,5)	146.41±235.39	

(\*EKO bulgularının varlığı ile NT-proBNP seviyeleri arasındaki anlamlı farklılık)

### **Mortalite**

Çalışmaya alınan hastalarımızdan 10'u (% 9,5) takiplerde kliniklerinin kötüleşmesi üzerine öldü ve bunların 4'ü kadın, 6'sı erkekti. Ölen hastaların yaş ortalaması 72,4±9,41, sağ kalanların yaş ortalaması 67,6±13,4 olarak hesaplandı. Hastaların 5'inde aterosklerotik, 5'inde kardiyembolik SVH tipi mevcuttu.

SVH risk faktörleriyle mortalite arasındaki ilişki incelendiğinde; AF ve KKY varlığıyla mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanırken (p<0,05-Mann Whitney *U* Testi), diğer risk faktörleriyle istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05- Mann Whitney *U* Testi).

Ölen ve sağ kalan hasta grupları arasında yaş, cinsiyet, NT-proBNP düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (p>0,05- Kruskal-

Wallis Testi) ancak NT-proBNP ortalamaları farklıydı. Ölen ve sağ kalan hasta grupları arasında infarkt hacminde anlamlı farklılık saptandı ( $p < 0,01$ - Kruskal-Wallis Testi). Ölen ve sağ kalan hastaların demografik özellikleri ile NT-proBNP düzeyleri ve infarkt hacim değerlerinin ortalamaları ve karşılaştırılması Tablo-10'da verilmiştir.

**Tablo-10.** Ölen ve sağ kalan hastaların demografik özellikleri ile NT-proBNP düzeyleri ve infarkt hacim değerlerinin ortalamaları ve karşılaştırılması

	<b>Ölenler</b>	<b>Sağ kalanlar</b>	<b>P değeri</b>
<b>Yaş</b>	72.4±9.4	67.6±13.4	0.45
<b>NT-proBNP (ng/ml ± SD)</b>	0.55±0.55	0.39±0.45	0.17
<b>İnfarkt Hacmi (mm<sup>3</sup> ± SD)</b>	615.9±852.42	165.25±237.29	0.008*

(\*Ölen ve sağ kalan hastaların infarkt hacim değerleri arasında anlamlı fark vardır.)

NT-proBNP üzerinde etkili bağımsız değişkenleri değerlendirmek amacıyla yaş, cinsiyet, HT, DM, AF, KAH, KKY, infarkt hacmi, NIHHS değişiklik, EKO bulguları gibi değişkenler Step-Wise Lojistik Regresyon Analizi kullanılarak incelendi. Ancak hiçbir değişkenin NT-proBNP düzeyleri üzerinde bağımsız olarak etkinliği saptanmamış olup analiz sonuçları tablo-11'de gösterilmiştir ( $p > 0,05$ - Step-Wise Lojistik Regresyon Analizi).

**Tablo-11.** NT-proBNP üzerine etkili olabilecek faktörlerin step-wise regresyon analiz sonuçları

	<b>B (SE)</b>	<b>p değerleri</b>	<b>95% confidence interval</b>
<b>Yaş</b>	0.003(0.023)	0.89	0.959-1.04
<b>Cinsiyet</b>	-0.236(0.679)	0.728	0.209-2.98
<b>AF</b>	1.395(0.796)	0.08	0.848-19.18
<b>KAH</b>	1.017(0.728)	0.162	0.664-11.51
<b>Sigara</b>	0.500(0.674)	0.458	0.440-6.18
<b>Sol atriyum dilatasyonu</b>	0.078(0.594)	0.895	0.337-3.46
<b>Sistolik disfonksiyon</b>	0.556(0.776)	0.474	0.381-7.98
<b>KKY</b>	1.499(1.323)	0.257	0.335-59.81

## TARTIŞMA

İskemik SVH, hastaneye başvurularda önemli yer tutan bir durum olup, ölümcül olabildiği gibi çoğu zaman rehabilitasyon ve bakım gerektiren çeşitli bedensel işlevsizliklere yol açıp bireysel, sosyal ve ekonomik sorunlara neden olmaktadır (2,3). Ortalama her 4 dk'da SVH'dan dolayı 1 kişinin öldüğü tespit edilmiştir. Ölüm nedenleri içinde kalp hastalıkları, kanserler, kronik akciğer hastalıklarından sonra 4. sırayı almaktadır (8).. Bu nedenle erken ve doğru konulan tanı ile özellikle iskemik SVH'lı olgularda yüksek olan mortalite ve morbidite oranlarında azalma olacaktır (131,132).

Myokard infarktüsü tanısında kullanılan troponin, kreatinin kinaz benzeri tanı koydurucu belirteçler SVH için henüz bulunmamaktadır. Bu yüzden de görüntüleme yöntemi olarak BT ile kanama dışlandıktan sonra tanı klinik bulgular ile konmaktadır. Ancak akut nörolojik defisite yol açan hemiplejik migren, postiktal parezi, tümörler, demyelinizan hastalıklar gibi klinik durumların ayırımı bazen çok da net yapılamamaktadır.

Bir diğer görüntüleme yöntemi olan MRG hem SVH'nın erken tanısı hem diğer klinik durumları ayırtmede oldukça değerli ve güvenilir bir yöntem olmasına rağmen ulaşılabilirliğinin ve yorumlanmasının zorluğu nedeniyle akut dönemde her merkezde kullanılamamaktadır. Bu yüzden de son yıllarda üzerinde durulan konu MI'daki gibi kan aracılı belirteçlerin kullanılmasıdır. Genel olarak araştırılmakta olan belirteçler S100 kalsiyum bağlayıcı protein B, glial fibriler asidik protein, metalloproteinaz-9 ve beyin natriüretik peptittir. Bu belirteçlerin SVH için günlük rutin kullanımı henüz bulunmamakta olup çalışmalarda araştırılmaktadır (114,133).

Framingham Kalp Çalışması'na göre BNP seviyeleri yüksek olanlarda düşük olanlara göre iskemik SVH geçirme riskinin 4,9 kat arttığı gösterilmiştir (134). Etgen ve ark.'nın yaptıkları çalışmada akut iskemik SVH hastalarının yaklaşık üçte ikisinde NT-proBNP düzeylerinde artış saptamışlardır (135).



Biz de bu çalışmada NT-proBNP seviyeleri ile iskemik SVH'nın klinik seyri, alt tipleri, infarkt hacmi ve prognozunu karşılaştırmayı, biyomarker düzeylerinin tanı ve prognozu ön görmedeki rolünü belirlemeyi amaçladık.

Yaş, iskemik SVH için önemli bir risk faktörüdür. SVH geçirenlerin yaklaşık %70'inin 65 yaş üzerinde olduğu bildirilmiştir (136). Etgen ve arkadaşları (135) iskemik SVH'lı hastalar üzerinde yaptıkları çalışmada hastaların yaş ortalamasını 67,7 bulmuşlardır. Tay ve arkadaşları (137) hastaların yaş ortalamasını 65,5, Di Angelantonio ve arkadaşları (138) ise 68,9 şeklinde bulmuştur. İltimur ve arkadaşları (139) hastaların %64,9'unu kadın, %35,1'ini erkek olarak tespit ederken, Makikallio ve arkadaşları (26) %56,8'ini kadın, %43,2'sinin erkek olduğunu tespit etmişlerdir. Dikmen ve arkadaşları (140) ise çalışmalarında %45,9'unu kadın, %54,1'ini erkek tespit etmişlerdir. Çalışmamızda hastaların yaş ortalaması 68,1 saptanmış olup, yaş ortalaması yapılan çalışmalarla uyumluydu. %50,4'ü erkek, %49,6'sı kadın olmak üzere erkek cinsiyette az da olsa üstünlük saptandı bu da SVH'daki erkek cinsiyetin bir risk faktörü olması özelliğini doğrulamaktaydı.

Bireysel ya da çevresel bazı özellik ve durumlar, iskemik SVH riskini artırır. Risk faktörleri çeşitli yollarla SVH oluşumunu hazırlayabilir. Bu yüzden, birden fazla risk faktörü olan kişilerde SVH olma olasılığı daha yüksektir (41). Hastalarımızda HT, sigara, HL, KAH gibi SVH risk faktörleri kontrollere göre anlamlı derecede farklıydı. Bu da risk faktörlerinin önlenmesi ile veya risk faktörleri mevcutsa olası komplikasyonlarının tedavisi ile SVH gelişiminin azaltılması için fikir verecek bir durumdur.

TOAST sınıflamasına göre belirlenen SVH alttipleri açısından daha önce yapılan çalışmalarda geniş arter aterosklerozuna bağlı SVH'nın tüm iskemik SVH'ların yaklaşık %40'ını oluşturup birinci sırada olduğu belirtilirken (43), bizim çalışmamızda %28,6 oranıyla ikinci sırada saptandı. Kardiyembolik infarktların ise yapılan çalışmalarda, tüm SVH'nın %10-30 oranlarında görülerek ikinci sırada yer aldığı belirtilirken (43), bizim çalışmamızda bu oran %43,8 ile birinci sırada yer almaktaydı. Ancak Etgen ve ark.'ın yapmış olduğu çalışmada da çalışmamıza benzer olarak bu oran %42,5'ti (135). Montaner ve ark.'ın yapmış olduğu çalışmada

kardiyoembolik infarktları % 36,6 ile birinci sırada, aterosklerotik infarktları % 21,4 ile ikinci sırada tespit etmişlerdir (141). Linxin ve ark.'ın yaptığı çalışmada da kardiyoembolik infarktlar birinci sırada yer almaktaydı (142). Bu durum son zamanlarda kardiyak risk faktörlerinde artış olabileceğini, gelişen aterosklerotik risk faktörlerinin kardiyak hastalıklara da yol açıp bunların da kardiyoembolik infarkt gelişimini arttırdığını düşündürmektedir. Ayrıca transözafageal ekokardiyografi kullanımının yaygınlaşması da kardiyoembolik etyolojiyi daha kolay tespit etmede fayda sağlamış olabilir.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda BNP düzeyinin SVH alttıplerinin belirlenmesine katkıda bulunduğu, AF ile ilişkili iskemik SVH ve GİA'da sol ventrikül trombusünün belirteci olabileceği kalp yetmezliğinin, kardiyak iskeminin öngörücüsü olabileceği, intravenöz doku tipi plazminojen aktivatör tedavisinden sonra rekanalizasyon hakkında fikir verebileceği, SVH'nın şiddeti, prognozu, mortalitesi, hastanede kalış süresi konusunda gösterge olabileceği ileri sürülmüştür (141,143).

Çalışmamızda BNP yerine NT-proBNP'yi kullandık. Çalışmalarda her ikisi de tercih edilmesine rağmen, NT-proBNP'nin yarılanma ömrünün uzun olması ile paroksizmal AF'si olan hastaları tespit etme şansının fazlalığından dolayı bunu seçtik (144). Ayrıca Nilsson ve ark. da NT-proBNP'nin BNP'ye göre kardiyak fonksiyonları değerlendirme ve tanımda daha üstün olduğunu belirtmişlerdir (145).

Kim ve ark. yaptıkları çalışmada BNP düzeyleri ile kadın cinsiyet ve yaş arasında ilişki bulmuşlar (146). Bizim çalışmamızda ise NT-proBNP'nin yaş ile korelasyonu bulunmamış olup, cinsiyetle de ilişkisi saptanmamıştır. Takahashi ve ark.'ın yapmış olduğu toplum tabanlı bir çalışmada, BNP'nin Japon erkek popülasyonu için iskemik SVH riskini belirlemede ideal bir kan belirteci olduğu saptanmıştır (147).

Kim ve ark.'ın yapmış olduğu çalışmada BNP seviyelerini iskemik SVH'lı hastalarda kontrollere göre yüksek bulmuşlardır (146). Yip ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada plazma proBNP düzeylerinin iskemik SVH'lı hastalarda sağlıklı kontrol gruplarına oranla belirgin derecede yüksek olduğu bulunmuştur (148). Tomita ve ark.

BNP düzeylerini, iskemik SVH'lı hastalarda intraserebral kanama ve kontrollere göre anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır (143). İltumur ve ark. NT-proBNP seviyesini kontrollere göre iskemik SVH hastalarında yüksek saptamışlar (139). Mäkikallio ve ark. da BNP düzeylerini akut iskemik SVH'da, akut MI geçiren gruba göre daha yüksek saptamışlardır bunun da BNP salımına yol açan kalp dışı yapıların da olmasıyla özellikle iskemi sonrası beyin dokusundan salınımıyla ilişkisi olduğu belirtilmiştir (26).

Araştırmamızda da NT-proBNP düzeyleri kontrollere göre iskemik SVH hastalarında anlamlı derecede yüksek bulunmuş olup NT-proBNP'nin iskemik SVH'da kullanılabilecek bir belirteç olması açısından ilk adımı karşılamaktadır.

SVH periyodunda akut kan basıncı artışı iyi bir şekilde gösterilmiştir. SVH'ın akut fazındaki BNP seviyeleri ile ortalama arteriyal basınç (OAB) arasındaki pozitif ilişki, BNP seviyelerindeki yükselmenin artmış OAB ile de bağlantılı olabileceğini düşündürmektedir (122,26). Nakagawa ve ark.'ın yaptığı çalışmada AF'si olmayan akut SVH hastalarında BNP düzeyleri ile OAB arasında zayıf da olsa pozitif korelasyon saptamış olup AF'si olan akut SVH hastalarında ise negatif korelasyon saptamışlar. Bu durum, AF'si olan hastalarda yüksek BNP seviyelerinin kardiyak disfonksiyonu yansıttığı, bu disfonksiyon sonucu kardiyak outputun azalması ve buna ikincil kan basıncının düşmesine bağlanmıştır. Ayrıca BNP'nin vazodilatasyon etkisi sonucu periferik vasküler dirençte azalmaya bağlı da kan basıncı düşüklüğü gelişebileceği düşünülmüştür. AF'si olmayan akut SVH hastalarında ise BNP'nin günler içinde OAB'ı azaltmada etkin olduğu gösterilmiştir (149). Ulvi ve ark. yaptığı çalışmada BNP düzeyleri ile hipertansiyon arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (128).

Bizim çalışmamızda da NT-proBNP düzeyleri ile HT arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Çalışmamızda hastaların ilk geliş anındaki kan basıncı ölçümleriyle NT-proBNP düzeyleri arasındaki ilişki incelenmemiş olup öncesinde ilişkiyi değerlendirmek amacıyla retrospektif olarak hasta kayıtlarından elde edilen veriler doğrultusunda bu durum araştırılabilir.

Serebral Embolizm Task Force grubu tarafından kardiyembolik SVH sebebi olan kardiyak hastalıklarının yaklaşık %45'inin non-valvuler AF olduğu bildirilmiştir (150). Konjestif kalp yetmezliğinin varlığı da AF için risk teşkil etmektedir. Bunu atriyal basınç, atriyal gerilimde ve nörohormonal aktivitede artış ile sağlamaktadır. Bu durum da natriüretik peptitlerin salınımına yol açmaktadır. Tedavi edilmemiş AF, serebral iskemi ve sistemik emboli için büyük risk teşkil eder (151).

Shelton ve ark., normal sinüs ritmi olan kişilere göre AF'si olan kişilerde NT-proBNP düzeyini daha yüksek bulmuşlar (152). Shibazaki ve ark. yapmış olduğu çalışmada yüksek BNP düzeyleri ile yeni tanı AF saptama arasında ilişki bulmuşlar (151). Hijazi ve ark. AF'li hastalarda SVH riskini belirlemede kullanılan CHADS2 skorunu kullanarak yapmış oldukları çalışmada, düşük CHADS2 skorları ile kombine edilmiş yüksek NT-proBNP seviyelerinin, yüksek CHADS2 skoru ile NT-proBNP düzeyleri düşük olan hastalara göre tromboemboli riskinin daha fazla olduğunu belirtmişlerdir(153). Nakamura ve ark. ise AF'si olan hastalarda BNP'nin tek başına da kardiyovasküler olaylar açısından kullanılabilir bir belirteç olduğunu ancak CHADS2 risk skorlaması ile kombinasyonu sonrasında bu anlamlılığın güçlendiğini göstermişlerdir (154). Okada ve ark. yapmış olduğu çalışmada da AF'li iskemik SVH hastalarında BNP düzeylerini AF'si olmayan gruba göre yüksek bulmuşlardır (155). Kim ve ark. paroksizmal AF gibi tanısı zaman isteyen durumlarda BNP seviye ölçümünün, kısa sürede paroksizmal AF'ye bağlı gelişen serebral infarkt tanısının koyulmasında büyük yararı olduğunu belirtmişlerdir (146). Yapmış olduğumuz çalışmada da AF'si olan iskemik SVH hastalarında, olmayan hasta grubuna göre NT-proBNP seviyelerinde anlamlı farklılık tespit edildi. Ancak lojistik regresyon analiziyle AF'nin, tek başına NT-proBNP üzerinde bağımsız etkisi olmadığı saptandı. Bu sonuçtan da kardiyembolik infarkt hastalarındaki yüksek NT-proBNP seviyelerinin sadece AF etkisinden çok diğer kardiyak disfonksiyon süreçleriyle de ilişkili olduğu sonucuna varılabilir.

Fonseca ve ark. yapmış olduğu çalışmada kardiyembolik infarkta diğer infarkt gruplarına göre NT-proBNP seviyesini yüksek saptamıştır. Bunun da daha çok AF varlığı ile ilişkili olduğu belirtilmiş (144). Shibazaki ve ark. da kardiyembolik infarkt olan hastalarda olmayan gruba göre BNP düzeylerini yüksek

bulmuşlar ancak diğer grup diye nitelendirdikleri kardiyembolik olmayan grupta da BNP düzeyleri çok yüksek olan hastalar saptamışlar. Bunun da kardiyembolik risk faktörleri olan kişilerde diğer SVH risk faktörlerinin de eşlik edebilmesi ve buna ikincil SVH alttipi gelişebilmesiyle açıklamışlardır (156). Montaner ve ark. yaptıkları çalışmada yüksek BNP seviyeleri ile kardiyembolik infarkt arasında ilişki bulunmuş olup BNP'yi kardiyembolik infarkt için bağımsız değişken saptamışlardır (141).

Bizim çalışmamızda da kardiyembolik infarkt olan hastaların NT-proBNP düzeyleri kontrollere göre ve küçük damar hastalıkları olan gruba göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Ancak kardiyembolik infarkt grubuyla aterosklerotik infarkt grubu arasında NT-proBNP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi. Tomita ve ark. yapmış oldukları çalışmada da bizim çalışmamıza benzer olarak BNP düzeylerini kardiyak hastalığı olmayan büyük damar ateroskleroza ilişkili akut iskemik SVH'da yüksek bulmuşlardır (143). Casco ve ark. BNP'nin in situ hibridizasyon ile aterosklerotik lezyonlarda sentezlendiğini göstermişler (157). Ashley ve ark. ise yapmış oldukları çalışmada BNP'nin aterosklerotik süreçlerde rol oynadığını göstermişler (158). Ohira ve ark. sol ventrikül hipertrofinin hem kardiyembolik SVH hem de aterosklerotik SVH riskini arttırdığını belirtmişler ve BNP'nin de buna ikincil olarak hem kardiyembolik SVH'da hem de aterosklerotik SVH'da yüksek bulunabileceği yorumunu yapmışlardır (159,147). Bu da yüksek natriüretik seviyelerinin altta yatan aterosklerotik süreçle de ilişkisi olabileceğini ifade etmektedir. Bir diğer durum da çalışmamızdaki NT-proBNP düzeyi yüksek olan hastaların klinik ve demografik özellikleri incelendiğinde, bu hastalardan bazılarında kardiyembolik risk faktörlerinin yoğun olduğu halde aynı zamanda karotis arter oklüzyonu veya ağır stenozlarının olduğu ve gelişen infarktın bu süreçle ilişkili olduğu saptandı. Tüm bunlara bağlı olarak aterosklerotik infarkt olan hastalarda da her iki patofizyolojik mekanizmaya ikincil yüksek NT-proBNP düzeylerinin saptandığı anlaşıldı. Bahsettiğimiz kardiyembolik infarkt grubu NT-proBNP seviyelerinin, küçük damar hastalıklarına göre anlamlı derecede farklı saptanması bir diğer anlamlı sonuçtur. Diğer çalışmalar daha çok kardiyembolik infarkt grubu ile, kardiyembolik olmayan grubu karşılaştırıp sonuçları buna göre belirtmişlerdir (144). Araştırmamızda ise özellikle olarak kardiyembolik infarkt grubu NT-proBNP

seviyeleri, laküner infarkt grubundakinden anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bu durum NT-proBNP seviyelerinin, laküner olmayan iskemik SVH ayırıcı tanı esnasında yol gösterici bir belirteç olabileceği sonucunu bize verir.

Mäkikallio ve ark. yapmış oldukları çalışmada yüksek natriüretik peptit düzeyleri ile mortalite arasında ilişki saptamışlar ve birçok risk faktöründen daha değerli olduklarını ve mortaliteyi 4 kat arttırdığını belirtmişlerdir (26). Chen ve ark. NT-proBNP düzeyleri ile NIHSS skoru arasında ilişki saptamış olup, bu değerlerin prognoz hakkında güçlü öngörücü faktörler olduğu ve yüksekliklerinde mortalite hakkında da yönlendirici olduklarını belirtmişler (160). Jensen ve ark. akut iskemik SVH'da NT-proBNP seviyeleri ile uzun dönem mortalite arasında ilişki olduğunu saptamışlar (161). Shibazaki ve ark. da yaptıkları çalışmada akut iskemik SVH'daki BNP seviyeleri ile hastane yatışı sırasında yani kısa dönemdeki mortalite arasında ilişki bulmuşlar (162). Cui ve ark. da yaptıkları çalışmada NT-proBNP'nin kardiyak hastalık olsun veya olmasın mortalite için bağımsız bir risk faktörü olduğunu belirtmişlerdir (163). Hijazi ve ark. yapmış olduğu çalışmada SVH hastalarında NT-proBNP seviyeleri ile vasküler ölüm sebeplerinin ilişkili olduğunu ancak vasküler olmayan ölüm sebepleriyle arasında bir ilişki saptanmadığını belirttiler (153). Bizim çalışmamızda da yüksek NT-proBNP seviyeleri olan hastalarda 1. ve 14. günlerde yapılan NIHSS skorlamasında artış olduğu ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu gösterildi. Ancak takiplerde ölen hastalarla, sağ kalan hastalar karşılaştırıldığında NT-proBNP seviyelerinin ortalamaları arasında farklılık görülse de (ölen hastalarda daha yüksek ortalama) istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterilemedi. Fakat bunun örneklem büyüklüğüyle (sağ kalan:95 kişi, ölen:10 kişi) ilişkili olduğu ve bu durumda yapılan istatistiksel incelemenin çok uygun olmayacağı düşünüldü.

Akut serebral infarktta BNP'nin tam olarak nasıl ve nereden salındığı bilinmediğinden dolayı çalışmamızda NT-proBNP düzeyi ile infarkt hacim ilişkisi de incelenmiştir. Konuyla ilgili olarak literatürde birçok çalışma bulunmaktadır. Chen ve ark. NT-proBNP düzeyleri ile infarkt hacimleri arasında pozitif korelasyon saptamışlardır (160). Kim ve ark. infarkt hacmi ile BNP seviyeleri arasında pozitif korelasyon saptamış olup, akut serebral infarktta BNP'nin hasarlı beyin dokusundan

kaynaklandığını belirtmişlerdir (146). Fonseca ve ark. yapmış olduğu çalışmada NT-proBNP seviyesi ile infarkt büyüklüğü arasında ilişki bulmamışlardır (144). Nakagawa ve ark. yaptıkları çalışmada ise AF'si olan akut SVH hastalarında büyük infarkt hacimleri olanlarda, küçük infarkt hacimleri olan gruba göre BNP seviyelerinde anlamlı farklılık bulunmamış (149). Yaptığımız çalışmada ise infarkt hacim değerleri ile NT-proBNP seviyeleri arasında anlamlı bir korelasyon bulunmadı. Daha önceki çalışmalarda infarkt hacim ölçüm yöntemleri ayrıntılı olarak ele alınmamış olup çoğunda görüntüleme yöntemi olarak BBT yöntemi kullanılmıştır ve ölçümler basit kesitsel hesaplamalarla elde edilmiştir (144,160). Bizim çalışmamızda ise Cavalieri metodu ve 3D Surf Driver programı kullanılarak elde edilen ayrıntılı hacim hesaplama yöntemi kullanılmış olup gerçek volümetrik değerlere çok yakın değerler elde edilmiştir. Ayrıca akut myokard infarktüsü geçiren hastalarla yapılan bir çalışmada NT-proBNP'nin akut dönemdeki seviyeleri ile kardiyak infarkt hacmi ve sol ventrikül disfonksiyonu arasında ilişki olmadığı, 6.aydaki NT-proBNP'nin ölçümleri ile infarkt hacmi ve ventrikül disfonksiyonun ilişkisi olduğu saptanmıştır (164). Bu yüzden bizim çalışmamızda da NT-proBNP seviyeleri akut iskemik SVH döneminde bakılmış olup bu dönemdeki infarkt hacmiyle ilişki saptanmamasının NT-proBNP'nin infarkt dokusundan salınmadığı anlamına gelmediği bunu anlamak için hastaların uzun dönem takiplerinin gerektiği sonucu çıkartılabilir.

Akut SVH'da intrakraniyal basınç artışına ikincil katekolamin artışıyla myokard hasarının geliştiği belirtilmiştir (165). İltimur ve ark. ise NT-proBNP seviyelerinin akut iskemik SVH'da bağımsız olarak yükselmediğini myokardiyal hasar ile ilişkili olarak yükseldiğini belirtmişlerdir. Ancak myokard hasarı göstergesi olan troponinin ve sol ventrikül fonksiyonunun normal olduğu akut iskemik SVH hastalarında da NT-proBNP seviyelerinin yükseldiği gözlenmiştir. Bu durumun da NT-proBNP'nin akut iskemik SVH'dan sonra geçici süreliğine sempatik aktiviteye ikincil olarak sentezlenmesi ve artışın kısa süreliğine bununla ilişkisi olduğu belirtilmiştir (139). Bu yüzden verilecek olan  $\beta$ -bloker tedaviler nörohormonal aktiviteyi azaltarak hem myokard hasarını hem de aritmileri önleyerek BNP sentezini azaltabileceği, bunun sonucunda da SVH'da faydalı olabileceği belirtilmiştir (166,167).

Castro ve ark. yapmış olduğu çalışmada NT-proBNP düzeyleri ile düşük sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu arasında ilişki saptamışlar (168). Di Angelantonio ve ark. akut iskemik SVH'da AF olmaksızın, sol atriyum disfonksiyonu için BNP'nin belirteç olduğunu belirtmişler (138). Melki ve ark. akut koroner sendromlu hastalarda yaptıkları çalışmada sol ventrikül fonksiyonunun değerlendirilmesinde NT-proBNP'nin diğer belirteçlere göre en iyi belirteç olduğunu belirtmişler (169). Doust ve ark. 15 çalışmanın derlemesini yapmışlar ve NT-proBNP'nin kalp yetmezliği için güçlü bir belirteç olduğu sonucuna varmışlardır (170). Kalogeropoulos ve ark.'nın yapmış oldukları çalışmada sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun azalması, sol ventrikül hacminin artması ve sol atriyum dilatasyonunun kalp yetmezliği için bağımsız değişkenler olduğu belirtilmiştir. Klinik olarak şüphede kalınan durumlarda NT-proBNP düzeylerinin ekokardiyografi bulgularına destek olacağı, kalp yetmezliği tanı ve sınıflamasının yapılabileceği sonucu elde edilmiştir (171). Yapılan çalışmalarda NT-proBNP düzeylerinin kalp yetmezliğinin hızlı tanısı, risk sınıflaması ve kısa dönem mortalitesi hakkında bilgi veren önemli bir belirteç olduğu bildirilmiştir (172,173).

Rossi ve ark. yaptıkları çalışmada iskemik SVH hastalarında artmış BNP seviyeleri ile azalmış sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonu ve artmış sol atriyum dilatasyonu arasında ilişki bulmuşlar (22). Bizim çalışmamızda da sol atriyum dilatasyonu, sol ventrikül sistolik disfonksiyonu ve kalp kapak yetmezlikleriyle NT-proBNP seviyeleri arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. İncelediğimiz bu parametreler kalp yetmezliği için de bilinen bulgular olup, NT-proBNP ile kalp yetmezliği ilişkisini göstermiştir.

Serum NT-proBNP düzeyleri üzerinde etkinliği açısından yaş, cinsiyet, HT, DM, AF, KAH, KKY, infarkt hacmi, NIHHS değişiklik, EKO bulguları gibi değişkenler Step-Wise Lojistik Regresyon Analizi kullanılarak incelendi. Ancak hiçbir değişkenin NT-proBNP düzeyleri üzerinde bağımsız olarak etkinliği saptanmadı. Nakagawa ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada AF'li iskemik SVH hastalarında BNP'nin hemodinamik etkilerine bakıldığında, AF'nin kendisinin plazma BNP konsantrasyonlarında patolojik bir yükselmeye neden olduğu gözlenmiş. AF'li iskemik SVH hastalarındaki BNP yükselmesinin mekanizması hala



tam olarak açıklanamamış olup son yıllarda yapılan bir çalışmada AF'li iskemik SVH hastalarında artmış BNP seviyeleri, eşlik eden kardiyak değişimlere bağlanmıştır (22). Araştırmamızda BNP üzerinde en fazla bağımsız etkinliği olduğu düşünülen AF'nin BNP üzerinde bağımsız bir değişken olmadığı görüldü. Bu da AF'ye bağlı BNP artışlarının azalmış sistolik disfonksiyon ve artmış sol atriyal dilatasyon gibi diğer kardiyak disfonksiyonlarla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

## SONUÇ

Bu çalışmada Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Kliniği'ne akut iskemik SVH tanısı ile yatırılarak tetkik ve tedavi edilen 105 hasta ve 50 sağlıklı gönüllüden serum NT-proBNP seviyeleri araştırıldı. Serum NT-proBNP seviyeleri ile hastaların SVH alttıpleri, kliniği, infarkt hacimleri, EKO sonuçları arasındaki ilişki incelendi.

Hasta grubu ile kontrol grubu arasında cinsiyet ( $p=0.602$ ) ve yaş ( $p=0.076$ ) açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi.

Hastaların 10'u (% 9,5)G İA ve diğerleri de TOAST sınıflandırmasına göre 30'u (% 28,6) aterosklerotik, 46'sı (% 43,8) kardiyembolik, 14'ü (% 13,3) laküner infarkt ve 2'si (% 1,9 ) diğer etiyolojiler (Bir kişide vaskülit, diğer kişide disseksiyon saptandı) , 3'ü (% 2,9) kriptojenik idi.

Hasta ve kontrol grupları arasında NT-proBNP serum düzeyleri açısından anlamlı fark saptandı ( $p<0,05$ ) .

AF olanlar ile olmayanlar arasında NT-proBNP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. ( $p<0,001$ ), ancak AF'nin, NT-proBNP üzerinde bağımsız değişken olarak etkinliği saptanmadı.

Hastalarda KKY olanlar ile olmayanlar arasında NT-proBNP düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p<0,05$ ). Diğer risk faktörleriyle NT-proBNP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).

İnfarkt tipi açısından kontrol grup ile kardiyembolik infarkt grubu arasında ve kardiyembolik infarkt grubu ile laküner infarkt grubu arasında NT-proBNP düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ( $p=0,001$ ). Ancak aterosklerotik infarkt grubu ile kardiyembolik infarkt grubu arasında NT-proBNP düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,002$ ).

Klinik prognozla ilişkili olarak NIHSS ölçeği 3 ve üzeri artış (kötüleşme) gösteren grupla, NIHSS ölçeği 3 ve üzeri azalma (iyileşme) gösteren gruplar arasında

NT-proBNP düzeyleri ve infarkt hacmi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ( $p<0,01$ ).

Yapılan infarkt hacim ölçüm değerlendirmesinde NT-proBNP düzeyleri ile infarkt hacmi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı ( $p>0,05$ ).

Yapılan EKO incelemeleri sonucunda sol atriyum dilatasyonu olan, sistolik disfonksiyon olan, kalp kapak yetmezliği olan gruplar ile olmayan gruplar arasında NT-proBNP düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p<0,001$ ).

Ölen ve sağ kalan hasta grupları arasında yaş, cinsiyet, NT-proBNP düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p>0,05$ ) ancak infarkt hacminde anlamlı farklılık bulundu.

Sonuç olarak çalışmamızda iskemik SVH hastalarında, kardiyoembolik infarkt tipinde sağlıklı popülasyona ve laküner infarkt grubuna göre ayrıca NIHSS skorunda kötüleşme olan hastalarda diğer gruplara göre yüksek NT-proBNP seviyeleri saptanmış olup infarkt hacmiyle ilişkisi bulunmamıştır. Çalışmamızdaki gibi NT-proBNP'nin, akut SVH'da diğer faktörlerden bağımsız olarak sentezlendiğinin gösterilmesi ve desteklenmesi sonucunda akut SVH'da tanı koyma, tiplendirme, prognozu hakkında fikir sağlama açısından değerli bir belirteç olarak kullanılabileceği sonucuna varılmıştır.

## KAYNAKLAR

- 1- Kayım Ö, E, İnme Epidemiyolojisi. Kumral E. Ed. Santral Sinir Sisteminin Damarsal Hastalıkları. Ankara; Güneş Tıp Kitabevi 2011; 3-19.
- 2- Adams RD, Victor M, Ropper AH. (Eds). Cerebrovascular Disease In: Principles of Neurology 6th ed. USA: Mc Graw Hill Co, 1997;34:777-873.
- 3- Kumral K, Kumral E: Santral Sinir Sisteminin Damarsal Hastalıkları. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları 2011 No:72, Yücesahil 4-446.
- 4- World Health Organization : *The global burden of disease: 2004 update*. Geneva, World Health Organization; 2008.
- 5- Jungehülsing GJ, Müller-Nordhorn J, Nolte CH, Roll S, Rosnagel K, Reich A, et al. Prevalance of stroke and stroke symptoms: A Population-based survey of 28,090 participants Neuroepidemiology 2008;30:51-7.
- 6- Oncel C, Tokgöz F, Bozkurt AI, Erdoğan C. Prevalence of cerebrovascular disease: a door-to-door survey in West Anatolia. Neurol Sci. 2014;35(3):373-7.
- 7- Alan S. Go, Dariush Mozaffarian, Véronique L. Roger, Emelia J. Benjamin, Jarett D. Berry, Association 2013 Update : A Report From the American Heart-Heart Disease and Stroke Statistics. Circulation. 2013;127:6-245.
- 8- Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB et al. Heart disease and stroke statistics-2012 update: a report from the American Heart Association. Circulation. 2012;125:2-220.
- 9- Hankey GJ, Sudlow CL, Dunbabin DW. Thienopyridine derivates (ticlopidine, clopidogrel) versus aspirin for preventing stroke and other serious vascular events in high vascular risk patients. Cochrane Database Syst Rev 2000;2:1246-50.
- 10- Diener HC, Cunha L, Forbes C, Sivenius J, Smets P, Lowenthal A. European Stroke Prevention Study 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. J Neurol Sci 1996;143:1-13.
- 11- Stein BC, Levin RI. Natriuretic peptides: physiology, therapeutic potential, and risk stratification in ischemic heart disease. Am Heart J 1998;135:914-23.
- 12- Cheung BM, Kumana CR. Natriuretic peptides-relevance in cardiovascular disease. JAMA 1998;280:1983-4.

- 13- Martinez-Rumayor A, Richards AM, Burnett JC, Januzzi JL, Jr. Biology of the natriuretic peptides. *Am J Cardiol.* 2008;101:3-8.
- 14- James SK, Lindahl B, Siegbahn A, Stridsberg M, Venge P, Armstrong P, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and other risk markers for the separate prediction of mortality and subsequent myocardial infarction in patients with unstable coronary artery disease: a Global Utilization of Strategies To Open occluded arteries (GUSTO)-IV substudy. *Circulation* 2003;108:275-81.
- 15- Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *N Engl J Med* 1998;339:321-8.
- 16- Hall C. Essential biochemistry and physiology of (NT-pro)BNP. *Eur J Heart Fail* 2004;6:257-60.
- 17- Hunt PJ, Richards AM, Espiner EA ve ark. Bio activity and metabolizm of C-Type natriuretic peptide in normal man. *J Clin Endocrinol metab.*1994;78:428-35.
- 18- Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, Hisanaga T, Maeda Y, Fukai D, et al. Attenuation of compensation of endogenous cardiac natriuretic peptide system in chronic heart failure: prognostic role of plasma brain natriuretic peptide concentration in patients with chronic symptomatic left ventricular dysfunction. *Circulation*1997;96:509-16.
- 19- de Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, Omland T, Sabatine MS, McCabe CH, et al. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2001;345:1014-21.
- 20- Mark DB, Folker GM. B-Type natriuretic peptide –a biomarker for all seasons. *N Engl J Med* 2004;350:718-20.
- 21- Bonow RO: New insight in to the cardiac natriuretic peptides. *Circulation* 1996;93:1946-1950.
- 22- Rossi A, Enriquez-Sarano M, Burnett JC Jr, Lerman A, Abel MD, Seward JB: Natriuretic peptide levels in atrial fibrillation. A prospective hormonal and doppler-echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1256-1262.
- 23- Myers MG, Norris JW, Hachinski VC, Weingert ME, Sole MJ: Cardiac sequalae of acute stroke. *Stroke* 1982;13:838-842.

- 24- Oppenheimer SM, Lima J: Neurology and the heart. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64:289-297.
- 25- Kikuta K, Yasue H, Yoshimura M, et al. Increased plasma levels of B-type natriuretic peptide in patients with unstable angina. *Am Heart J* 1996;131:101 - 7.
- 26- Makikallio A.M., Makikallio T.H., Korpelainen T, Vuolteenaho O, Tapanainen J.M., Ylitalo K, et al. Natriuretic Peptides and Mortality After Stroke. *Stroke* 2005;36:1016-1020.
- 27- Adams Jr HP, Bendixen BH, Kappelle J, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definition for use in multicenter clinical trial. *Stroke*. 1993;24:35-41.
- 28- J. Donald Easton, Jeffrey L. Saver, Gregory W. Albers, Mark J. Albers. Definition and Evaluation of Transient Ischemic Attack. A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council. *Stroke*. 2009;40:2276-2293.
- 29- O'Mahony PG, Thomson RG, Dobson R, Rodgers H, James OF. The prevalence of stroke and associated disability. *J Public Health Med* 1999;21:166-71.
- 30- Carandang R, Seshadri S, Beiser A, Kelly-Hayes M, Kase CS, Kannel WB, et al. Trends in incidence, lifetime risk, severity, and 30-day mortality of stroke over the past 50 years. *JAMA* 2006;296:2939–2946 .
- 31- Kleindorfer DO, Khoury J, Moomaw CJ, Alwell K, Woo D, Flaherty ML, et al. Stroke incidence is decreasing in whites but not in blacks: a population-based estimate of temporal trends in stroke incidence from the Greater Cincinnati/Northern Kentucky Stroke Study. *Stroke* 2010;41:1326-1331.
- 32- Johnston SC, Fayad PB, Gorelick PB, Hanley DF, Shwayder P, van Husen D, et al. Prevalence and knowledge of transient ischemic attack among US adults. *Neurology*. 2003;60:1429-1434.
- 33- Kleindorfer D, Panagos P, Pancioli A, Khoury J, Kissela B, Woo D, et al. Incidence and short-term prognosis of transient ischemic attack in a population-based study. *Stroke* 2005;36:720-723.

- 34- Brown RD Jr, Petty GW, O'Fallon WM, Wiebers DO, Whisnant JP. Incidence of transient ischemic attack in Rochester, Minnesota, 1985-1989. *Stroke* 1998;29:2109-2113.
- 35- Cancelli I, Janes F, Gigli GL, Perelli A, Zanchettin B, Canal G, et al. Incidence of transient ischemic attack and early stroke risk: validation of the ABCD2 score in an Italian population-based study. *Stroke* 2011;42:2751-2757.
- 36- Morgenstern LB, Smith MA, Lisabeth LD, Risser JM, Uchino K, Garcia N, et al. Excess stroke in Mexican Americans compared with non-Hispanic Whites: the Brain Attack Surveillance in Corpus Christi Project. *Am J Epidemiol* 2004;160:376-383.
- 37- Hankey G. Impact of treatment of people with transient ischaemic attack on stroke incidence and public health. *Cerebrovasc Dis* 1996;6(1):26-33.
- 38- Johnston SC, Gress DR, Browner WS, Sidney S . Short-term prognosis after emergency department diagnosis of TIA. *JAMA* 2000;284:2901-2906.
- 39- Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics. Compressed Mortality File 1999-2009. CDC WONDER Online Database, compiled for Compressed Mortality File 1999-2009 Series 20, No 20,2012.
- 40- Centers for Disease Control and Prevention (CDC) . Disparities in deaths from stroke among persons aged <75 years: United States, 2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2005;54:477-481.
- 41- Kristensen B, Malm J, Carlberg B, et al. Epidemiology and etiology of ischemic stroke in young adults in Northern Sweden. *Stroke.*1997;28:1702-8.
- 42- Kutluk K. Risk Faktörleri ve Primer Korunma. Ed. Kutluk K. İskemik inme, Nobel Tıp Kitabevleri, İzmir;2004:37-48.
- 43- Sacco RL, Boden-Albala B, Gan R, Chen X, Kargman DE, Shea S, et al. Stroke incidence among white, black, and Hispanic residents of an urban community: the Northern Manhattan Stroke Study. *Am J Epidemiol.* 1998;147:259-68.
- 44- Rosamond WD, Folsom AR, Chambless LE, Wang CH, McGovern PG, Howard G, et al. Stroke incidence and survival among middle-aged adults: 9-year follow-up of the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) cohort. *Stroke.* 1999;30:736-743.

- 45- Jerrard-Dunne P, Cloud G, Hassan A, Markus HS. Evaluating the genetic component of ischemic stroke subtypes. A family history study. *Stroke* 2003;34:1364-9.
- 46- Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC Jr, Grimm RH Jr, Cutler JA, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1575-1585.
- 47- Utku U, Çelik Y. Strokta Etyoloji, Sınıflandırma ve Risk Faktörleri. İn: Balkan S . Serebrovasküler Hastalıklar 2002;49-58.
- 48- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003;290(2):197.
- 49- Glasser SP, Judd S, Basile J, Lackland D, Halanych J, Cushman M, et al. Prehypertension, racial prevalence and its association with risk factors: analysis of the REasons for Geographic And Racial Differences in Stroke (REGARDS) study. *Am J Hypertens* 2011;24:194-199.
- 50- American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics—2004 Update. Dallas, Tex: American Heart Association; 2003.
- 51- Vermeer SE, Sandee W, Algra A, Koudstaal PJ, Kappelle LJ, Dippel DW; Dutch TIA Trial Study Group. Impaired glucose tolerance increases stroke risk in nondiabetic patients with transient ischemic attack or minor ischemic stroke. *Stroke* 2006;37:1413-1417.
- 52- Palacio S, Hart RG. Neurologic manifestations of cardiogenic embolism: An update. *Neurol Clin* 2002;20:179- 193.
- 53- Cardiogenic brain embolism: the second report of the Cerebral Embolism Task Force. *Arch Neurol*. 1989;46:727-743.
- 54- Biller J, Love BB: Vascular Disease of the Nervous System. İn:Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM , Marsden CD. *Neurology in Clinical Practice*. Third ed. Vol 2 USA: Butterworth-Heinemann, 2000;57:1125-66.
- 55- Shahar E, Chambless LE, Rosamond WD, Boland LL, Ballantyne CM, McGovern PG, et al. Plasma lipid profile and incident ischemic stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Stroke* 2003;34:623-631.



- 56- Shah RS, Cole JW. Smoking and stroke: the more you smoke the more you stroke. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2010;8:917-932.
- 57- Mast H, Thompson JL, Lin IF, Hofmeister C, Hartmann A, Marx P, Mohr JP, Sacco RL. Cigarette smoking as a determinant of high-grade carotid artery stenosis in Hispanic, black, and white patients with stroke or transient ischemic attack. *Stroke* 1998;29:908 -912.
- 58- Lightwood JM, Glantz SA. Short-term economic and health benefits of smoking cessation:myocardial infarction and stroke. *Circulation* 1997;96:1089 -1096.
- 59- Goldstein LB, Bushnell CD, Adams RJ, Appel LJ, Braun LT, Chaturvedi S, et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011;42:517-584.
- 60- Lee PN, Forey BA . Environmental tobacco smoke exposure and risk of stroke in nonsmokers: a review with meta-analysis . *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2006;15:190-201.
- 61- Oono IP, Mackay DF, Pell JP. Meta-analysis of the association between secondhand smoke exposure and stroke . *J Public Health (Oxf).* 2011;33:496-502.
- 62- Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. *JAMA* 1995;273:1421-1428.
- 63- Adams R. In: Embury S, ed. *Sickle Cell Disease: Basic Principles and Clinical Practice.* New York, NY: Raven Press;1994:599-621.
- 64- Ohene-Frempong K, Weiner SJ, Sleeper LA, Miller ST, Embury S, Moohr JW, et al. Cerebrovascular accidents in sickle cell disease: rates and risk factors. *Blood* 1998;91:288-294.
- 65- Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults: executive summary. Expert Panel on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight in Adults. *Am J Clin Nutr.* 1998;68:899-917.
- 66- Prospective Studies Collaboration, Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, Clarke R, Emberson J, Halsey J, Qizilbash et al. Body-mass index and cause-

specific mortality in 900 000 adults:collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet*. 2009;373:1083-1096.

- 67- Larry B. Goldstein, Cheryl D. Bushnell, Robert J. Adams, Lawrence J. Appel, Lynne T. Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association Guidelines for the Primary Prevention of Stroke: A Guideline for Healthcare. *Stroke* 2011;42:517-584.
- 68- Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 1998;280:605-613.
- 69- Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, Sarrel PM, Suissa S, Horwitz RI. A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2001;345:1243-1249.
- 70- Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, Bassford T, Beresford SA, The Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1701-1712.
- 71- Hendrix SL, Wassertheil-Smoller S, Johnson KC, Howard B, Kooperberg C, Rossouw JE, et al. Effects of conjugated equine estrogen on stroke in the Women's Health Initiative. *Circulation* 2006;113:2425-2434.
- 72- Gillum LA, Mamidipudi SK, Johnston SC. Ischemic stroke risk with oral contraceptives: a meta-analysis. *JAMA* 2000;284:72-78.
- 73- Kluff C, Lansink M. Effect of oral contraceptives on haemostasis variables. *Thromb Haemost*. 1997;78:315-326.
- 74- Appel LJ, Brands MW, Daniels SR, Karanja N, Elmer PJ, Sacks FM. Dietary approaches to prevent and treat hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension*. 2006;47:296-308.
- 75- Tzourio C, Tehindrazanarivelo A, Iglesias S, Alperovitch A, Chedru F, d'Anglejan-Chatillon J, et al. Case-control study of migraine and risk of ischaemic stroke in young women. *BMJ* 1995;310:830-833.
- 76- Etminan M, Takkouche B, Isoma FC, Samii A. Risk of ischaemic stroke in people with migraine: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ* 2005;330:63.

- 77- Joosten MM, Beulens JW, Kersten S, Hendriks HF. Moderate alcohol consumption increases insulin sensitivity and ADIPOQ expression in postmenopausal women: a randomised, crossover trial. *Diabetologia* 2008;51:1375-1381.
- 78- Mukamal KJ, Massaro JM, Ault KA, Mittleman MA, Sutherland PA, Lipinska I, et al. Alcohol consumption and platelet activation and aggregation among women and men: the Framingham Offspring Study. *Alcohol Clin Exp Res.* 2005;29:1906-1912.
- 79- McKenzie CR, Abendschein DR, Eisenberg PR. Sustained inhibition of whole-blood clot procoagulant activity by inhibition of thrombus-associated factor Xa. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1996;16:1285-1291.
- 80- Greenfield JR, Samaras K, Hayward CS, Chisholm DJ, Campbell LV. Beneficial postprandial effect of a small amount of alcohol on diabetes and cardiovascular risk factors: modification by insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:661-672.
- 81- Mukamal KJ, Tolstrup JS, Friberg J, Jensen G, Gronbaek M. Alcohol consumption and risk of atrial fibrillation in men and women: the Copenhagen City Heart Study. *Circulation* 2005;112:1736-1742.
- 82- Christie IC, Price J, Edwards L, Muldoon M, Meltzer CC, Jennings JR. Alcohol consumption and cerebral blood flow among older adults. *Alcohol* 2008;42:269-275.
- 83- Chiuve SE, Rexrode KM, Spiegelman D, Logroscino G, Manson JE, Rimm EB. Primary prevention of stroke by healthy lifestyle. *Circulation* 2008;118:947-954.
- 84- Ariesen MJ, Claus SP, Rinkel GJ, Algra A. Risk factors for intracerebral hemorrhage in the general population: a systematic review. *Stroke* 2003;34:2060-2065.
- 85- Lee SA, Amis TC, Byth K, Larcos G, Kairaitis K, Robinson TD, et al. Heavy snoring as a cause of carotid artery atherosclerosis. *Sleep* 2008;31:1207-1213.
- 86- Davies DP, Rodgers H, Walshaw D, James OF, Gibson GJ. Snoring, daytime sleepiness and stroke: a case-control study of first-ever stroke. *J Sleep Res.* 2003;12:313-318.

- 87- Valham F, Mooe T, Rabben T, Stenlund H, Wiklund U, Franklin KA. Increased risk of stroke in patients with coronary artery disease and sleep apnea: a 10-year follow-up. *Circulation* 2008;118:955-960.
- 88- Culebras A. Cerebrovascular disease and sleep. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2004;4:164-169.
- 89- Yaggi H, Mohsenin V. Sleep-disordered breathing and stroke. *Clin Chest Med.* 2003;24:223-237.
- 90- Welch GN, Loscalzo J. Homocysteine and atherothrombosis. *N Engl J Med.* 1998;338:1042-1050.
- 91- Selhub J, Jacques PF, Wilson PW, Rush D, Rosenberg IH. Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteinemia in an elderly population. *JAMA* 1993;270:2693-2698.
- 92- Tanne D, Haim M, Goldbourt U, Boyko V, Doolman R, Adler Y, et al. Prospective study of serum homocysteine and risk of ischemic stroke among patients with preexisting coronary heart disease. *Stroke* 2003;34:632-636.
- 93- Marcovina SM, Koschinsky ML. Evaluation of lipoprotein(a) as a prothrombotic factor: progress from bench to bedside. *Curr Opin Lipidol.* 2003;14:361-366.
- 94- Libby P, Ridker PM. Inflammation and atherothrombosis: from population biology and bench research to clinical practice. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:33-46.
- 95- Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO 3rd, Criqui M, Fadl YY, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003;107:499-511.
- 96- Galli M, Luciani D, Bertolini G, Barbui T. Anti-beta 2-glycoprotein I antiprothrombin antibodies, and the risk of thrombosis in the antiphospholipid syndrome. *Blood* 2003;102:2717-2723.
- 97- Janardhan V, Wolf PA, Kase CS, Massaro JM, D'Agostino RB, Franzblau C, et al. Anticardiolipin antibodies and risk of ischemic stroke and transient ischemic attack: the Framingham cohort and offspring study. *Stroke* 2004;35:736-741.

- 98- Becker R, Chan M, Shah SH, Levine SR. Coagulopathy and stroke:evaluation and treatment. In: Goldstein LB, ed. A Primer on Stroke Prevention and Treatment: An Overview Based on AHA/ASA Guidelines. Dallas, TX: American Heart Association; 2009:152-169.
- 99- Pezzini A, Del Zotto E, Magoni M, Costa A, Archetti S, Grassi M, et al. Inherited thrombophilic disorders in young adults with ischemic stroke and patent foramen ovale. Stroke 2003;34:28-33.
- 100- Dalen JE. Should patients with venous thromboembolism be screened for thrombophilia? Am J Med. 2008;121:458-463.
- 101- Brouwer JL, Veeger NJ, Kluin-Nelemans HC, van der Meer J. The pathogenesis of venous thromboembolism: evidence for multiple interrelated causes. Ann Intern Med. 2006;145:807-815.
- 102- Taner D. Fonksiyonel Nöroanatomi , OTDÜ Geliştirme Vakfı Yayıncılık ve İletişim A.Ş-Metu Press Yayınları , Birinci Baskı , 1998:286-288.
- 103- Balkan S. Serebral Vasküler Anatomi. İn:Serebrovasküler Hastalıklar 2002:1-14.
- 104- Richard S. Snell, M.D., Ph.D., Klinik Nöroanatomi. Lippincott-Williams and Wilkins/Nobel Yayıncılık. Dördüncü Baskı, 2000:505-511.
- 105- Karen L, Scott E, Robert J, Gregory WA, Ruth L, Susan C. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke or Transient Ischemic Attack : A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 2011;42:227-276
- 106- Davis PA, Clarke WR, Bendixen BH, et al. Silent cerebral infarction in patients enrolled in the TOAST study. Neurology 1996;46:942-8.
- 107- Çoban O. İskemik inme .İstanbul Tıp Fakültesi Temel ve Klinik Bilimler Ders Kitapları. 2004;20:6:223-227.
- 108- Bakaç B. Kardiyembolik İnme. In: Balkan S. Serebrovasküler Hastalıklar. Güneş Kitabevi Yayınları 2009;97-105.
- 109- Guyton C.A, Hall E.J , Çavuşoğlu H. (çeviri editörü). Tıbbi Fizyoloji Nobel Tıp Kitabevi 2001.
- 110- Demirkaya Ş , Vural O. Serebral Kan Akımı ve Serebral Metabolizma. İn: Balkan S. Serebrovasküler Hastalıklar . 2002;2:15-26 .

- 111- Oğuz Y: Serebrovasküler Hastalıklar: Yaltkaya K, Balkan S, Oğuz Y: Nöroloji Ders Kitabı. 4.Baskı, Ankara 2000:183-218.
- 112- Furlan M , Marchal G , Viader F , Deerton JM , Baron JC. Spontaneous neurological recovery after stroke and the fate of the ischemic penumbra .Ann Neurol 1996;40:216-26.
- 113- Heiss WD . Experimental evidence of ischemic thresholds and functional recovery . Stroke 1992;23:1668-72.
- 114- Ralph L.S, Scott E.K, Joseph P.B, Louis R.C, Connors.A.C, Mitchell S.E, et al. An Updated Definition of Stroke for the 21st Century: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association.Stroke 2013;44(7):2064-89.
- 115- Brazzelli M, Sandercock P, Chappell F, Celani M, Righetti E, Arestis N, et al. Magnetic resonance imaging versus computed tomography for detection of acute vascular lesions in patients presenting with stroke symptoms. Cochrane Database Syst Rev. 2009;(4):CD007424.
- 116- Kidwell CS, Alger JR, Di Salle F, Starkman S, Villablanca P, Bentson J, Saver JL. Diffusion MRI in patients with transient ischemic attacks. Stroke 1999;30:1174-1180.
- 117- Albers GW, Thijs VN, Wechsler L, Kemp S, Schlaug G, Skalabrin E, et al. Magnetic resonance imaging profiles predict clinical response to early reperfusion: the diffusion and perfusion imaging evaluation for understanding stroke evolution (DEFUSE) study. Ann Neurol. 2006;60:508-517.
- 118- Barber PA, Darby DG, Desmond PM, Guerraty RP, Yang Q, Li T, Jolley D, et al. Identification of major ischemic change: diffusion-weighted imaging versus computed tomography. Stroke 1999;30:2059-2065.
- 119- Suga S, Nakao K, Hosoda K, Mukoyama M, Ogawa Y, Shirakami G, et al. Receptor selectivity of natriuretic peptide family, atrial natriuretic peptide, brain natriuretic peptide, and C -type natriuretic peptide. Endocrinology 1992;130:229.
- 120- Richards AM, McDonald D, Fitzpatrick MA. Atrial natriuretic hormone has biological effects in man at physiological plasma concentrations. J Clin Endocrinol Metab 1988;67:1134-9.

- 121- Colucci W, Elkayam U, Horton DP ve ark. For the nesiritide study group. Intravenous nesiritide, a natriuretic peptide, in the threatment of decompensated congestive heart failure. *N Engl J Med* 2000;343:246-53.
- 122- Shimizu H, Murakami Y, Inoue S, Ohta Y, Nakamura K, Katoh H, et al. High plasma brain natriuretic polypeptide level as a marker of risk for thromboembolism in patients with nonvalvuler atrial fibrillation. *Stroke* 2002;33:1005-1010.
- 123- Inoue S, Murakami Y, Sano K, Katoh H, Shimada T. Atrium as a source of brain natriuretic polypeptide in patients with atrial fibrillation. *J Card Fail* 2000;6:92-6.
- 124- Giannakoulas G, Hatzitolios A, Karvounis Het al. N-terminal probrain natriuretic peptide levels are elevated in patients with acute ischemic stroke. *Angiology* 2005;56:723-30.
- 125- Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature* 1988;332:78-81.
- 126- Carberg C, Asplund K , Hagg E : Factors influencing admission blood pressure levels in patients with acute stroke . *Stroke* 1991;22:527-530.
- 127- Barron SA, Ragovski Z , Hemli J :Autonomic consequences of cerebral hemisphere infarction . *Stroke* 1994;25:113-116.
- 128- Ulvi H.,Bebek İ.,Demir R.,OzelL.,Dudukcu M.,AygulR.Brain Natriuretic Peptide Level and Microproteinuria in Patients With Ischemic Stroke. *Turkiye Klinikleri J Med Sci* 2013;33(2):366-73.
- 129- Garcia-Finana M., Cruz-Orive L.M., Mackay C.E., Pakkenberg B., Roberts N. Comparison of MR imaging against physical sectioning to estimate the volume of human cerebral compartments. *Neuroimage* 2003;2:505-16.
- 130- Trelease RB *Anatomical Informatics: Millenial perspectives on a never frontier. The Anatomical record (new anat)* 2002;269:224-235.
- 131- Efstathiou SP, Tsioulos DI, Zacharos ID, Tsiakou AG, Mitromaras AG, Mastorantonakis SE, et al. A new classification tool for clinical differentiation between haemorrhagic and ischaemic stroke. *Jounal of Internal Medicine* 2002;252:121-9.
- 132- Wolf PA, Grot ta JC. Cerebrovascular disease. *Circulation* 2000;102:7 -80

- 133- Lynch J.R., Blessing R., White W. D., Grocott H. P., Newman M.F., Laskowitz D. T. Novel Diagnostic Test for Acute Stroke. *Stroke* 2004;35:57-63.
- 134- Wang TJ, Larson MG, Levy D, et al. Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death. *N Engl J Med* 2004;350:655-63.
- 135- Etgen T, Baum H, Sander K and Sander D. Cardiac Troponins and N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide in Acute Ischemic Stroke Do Not Relate to Clinical Prognosis. *Stroke* 2005;36:270-5.
- 136- Oğuzhan Ç. Beyin damar hastalıklarında tanımlar, sınıflama, epidemiyoloji ve risk faktörleri. In: Öge AE, editör. *Nöroloji*. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2004;193-4.
- 137- Tay SY, Ampil ER, Chen C PLH, Auchus AP. The relationship between homocysteine, cognition and stroke subtypes in acute stroke. *Journal of the Neurological Sciences* 2006;250:58-61.
- 138- Angelantonio ED, Castro SD, Toni D, Sacchetti ML, Biraschi F, Prencipe M, Fiorelli M. Determinants of plasma levels of brain natriuretic peptide after acute ischemic stroke or TIA. *Journal of the Neurological Sciences* 2007;260:139-42.
- 139- İltumur K, Karabulut A, Apak I, Aluclu U, Aritürk Z, Toprak N. Elevated plasma N terminal pro-brain natriuretic peptide levels in acute ischemic stroke. *Am Heart J* 2006;151:1115-22.
- 140- Dikmen M, Gülel B, Güneş HV, Gücüyener D, Değirmenci İ, Özdemir G, et al. Akut İnme Hastalarında Risk Faktörü Olan Homosistein Düzeyine MTHFR Gen Polimorfizmlerinin Etkisi, *Kocatepe Tıp Dergisi* 2004;5: 55-61.
- 141- Montaner J., Gainza M. P., Delgado P., Ribo M., Chaco n P., Rosell A., et al. Etiologic Diagnosis of Ischemic Stroke Subtypes With Plasma Biomarkers. *Stroke*. 2008;39:2280-2287.
- 142- Linxin L, Michela S, Wilhelm K, Ursula S, Sharon C, Gordon K. Population-Based Case-Control Study of White Matter Changes on Brain Imaging in Transient Ischemic Attack and Ischemic Stroke. *Stroke* 2013 ;44:3063-3070.
- 143- Tomita H, Metoki N, Saitoh G, Ashitate T, Echizen T, Katoh C, et al. Elevated plasma brain natriuretic peptide levels independent of heart disease in acute ischemic stroke: correlation with stroke severity. *Hypertens Res* 2008;31(9):1695-702.



- 144- Fonseca A. C., Matias J. S., Melo T. P., Falca F., Canha P., Ferro J. M. N-terminal pro-brain natriuretic peptide as a biomarker of cardioembolic stroke. *International Journal of Stroke* 2011 World Stroke Organization 2011;6:398-403.
- 145- Nilsson JC, Groenning BA, Nielsen G, et al. Left ventricular remodeling in the first year after acute myocardial infarction and the predictive value of N-terminal pro brain natriuretic peptide. *Am Heart J* Apr 2002;143(4):696-702.
- 146- Kim S. H., Lee J., Park S. H., Jang H., Lim E., Chang S., et al. Plasma B-type Natriuretic Peptide Level in Patients with Acute Cerebral Infarction according to Infarction Subtype and Infarction Volume. *Int. J. Med. Sci.* 2013;10.
- 147- Tomohiro T, Motoyuki N, Toshiyuki O, Masaki O, Kozo T, Kazuyoshi I, et al. Predictive value of plasma B-type natriuretic peptide for ischemic stroke: A community-based longitudinal study. *Atherosclerosis* 2009;298-303.
- 148- Yip HK, Sun CK, Chang LT, Chen MC, Liou CW. Time Course and Prognostic Value of Plasma Levels of N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide in Patients After Ischemic Stroke. *Circ J* 2006; 70: 447-52.
- 149- Nakagawa K., Yamaguchi T., Seida M., Yamada S., Imae S., Tanaka Y., et al. Plasma Concentrations of Brain Natriuretic Peptide in Patients with Acute Ischemic Stroke. *Cerebrovasc Dis* 2005;19:157-164.
- 150- Cerebral Embolism Task Force. Cardiogenic brain embolism. *Arch Neurol* 1986;43:71-84.
- 151- Shibasaki K., Kimura K., Fujii S., Sakai K., Iguchi Y. Brain Natriuretic Peptide Levels as a Predictor for New Atrial Fibrillation During Hospitalization in Patients With Acute Ischemic Stroke. *Am J Cardiol* 2012;109:1303-1307.
- 152- Shelton RJ, Clark AL, Goode K, Rigby AS, Cleland JG. The diagnostic utility of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide for the detection of major structural heart disease in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2006;27:2353-2361.
- 153- Hijazi Z., Oldgren J., Andersson U., Connolly S. J., Ezekowitz M.D., Hohnloser S. et al. Cardiac Biomarkers Are Associated With an Increased Risk of Stroke and Death in Patients With Atrial Fibrillation: A Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) Substudy. *Circulation* 2012;125:1605-1616.

- 154- Nakamura M., Koeda Y., Tanaka F., Onoda T. , Itai K., Ohsawa M., et al. Plasma B-type Natriuretic Peptide as a Predictor of Cardiovascular Events in Subjects with Atrial Fibrillation: A Community-Based Study. *Plos One* 2013;8:12;81243.
- 155- Okada Y., Shibazaki K., Kimura K., Matsumoto N., Iguchi Y., Aoki J., et al. Brain natriuretic peptide is a marker associated with thrombus in stroke patients with atrial fibrillation. *Journal of the Neurological Sciences* 2011;301:86-89.
- 156- Shibazaki K, Kimura K, Iguchi Y, Okada Y, Inoue T. Plasma brain natriuretic peptide can be a biological marker to distinguish cardioembolic stroke from other stroke types in acute ischemic stroke. *Intern Med* 2009;48:259-64.
- 157- Casco VH, Veinot JP, Kuroski de Bold ML, Masters RG, Stevenson MM, de Bold AJ. Natriuretic peptide system gene expression in human coronary arteries. *J Histochem Cytochem.* 2002;50:799 -809.
- 158- Ashley KE, Galla JM, Nicholls SJ. Brain natriuretic peptides as biomarkers for atherosclerosis. *Prev Cardiol.* 2008; 11: 172-6.
- 159- Ohira T, Shahar E, Chambless LE, Rosamond WD, Mosley THJ, Folsom AR. Risk factors for ischemic stroke subtypes: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Stroke* 2006;37:2493-8.
- 160- Chen X., Zhan X., Chen M., Lei H., Wang Y., Wei D., et al. The Prognostic Value of Combined NT-pro-BNP Levels and NIHSS Scores in Patients with Acute Ischemic Stroke. *Intern Med* 2012;51:2887-2892.
- 161- Jensen JK, Atar D, Kristensen SR, Mickley H, Januzzi JJ. Usefulness of natriuretic peptide testing for long-term risk assessment following acute ischemic stroke. *Am J Cardiol* 2009;104:287-291.
- 162- Shibazaki K, Kimura K, Okada Y, et al. Plasma brain natriuretic peptide as an independent predictor of in-hospital mortality after acute ischemic stroke. *Intern Med* 2009;48:1601-1606.
- 163- Cui H., Huo G., Liu L., Fan L., Ye P., Cao J., Bai Y. Association of cardiac and renal function with extreme N-terminal fragment Pro-B-type natriuretic peptide levels in elderly patients. *BMC Cardiovascular Disorders* 2012;12:57.
- 164- Kleczyński P, Legutko J, Rakowski T, Dziewierz A, Siudak Z, Zdzienicka J. Predictive utility of NT-pro BNP for infarct size and left ventricle function after

- acute myocardial infarction in long-term follow-up. *Disease Markers* 2013;34:199-204.
- 165- Kolin A, Norris JW. Myocardial damage from acute cerebral lesions. *Stroke* 1984;15:990-993.
- 166- Fung JW, Yu C, Yip G, et al. Effect of beta blockade (carvedilol or metoprolol) on activation of the renin-angiotensin-aldosterone system and natriuretic peptides in chronic heart failure. *Am J Cardiol* 2003;92:406 - 10.
- 167- Cruickshank JM, Neil-Dwyer G, Hayes Y, et al. Stress/catecholamine-induced cardiac necrosis. Reduction by beta 1-selective blockade. *Postgrad Med* 1988;29:140 - 7.
- 168- Castro LR, Alencar MC, Barbosa MM, Nunes Mdo C, Cardoso JR, Ribeiro AL. NT-proBNP levels in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Arq Bras Cardiol* 2011; 97(6): 456-461.
- 169- Melki D, Lind S, Agewall S, Jernberg T. Prognostic value of combining high sensitive troponin T and N-terminal pro B-type natriuretic peptide in chest pain patients with no persistent ST-elevation. *Clin Chim Acta* 2012;413(9-10):933–937.
- 170- Doust JA, Pietrzak E, Dobson A, Glasziou P: How well does B-type natriuretic peptide predict death and cardiac events in patients with heart failure: systematic review. *BMJ* 2005;330:625.
- 171- Kalogeropoulos A.P., Georgiopoulou V.V., deFilippi C.R., Gottdiener J.S., Butler J. Echocardiography, Natriuretic Peptides, and Risk for Incident Heart Failure in Older Adults. *Jacc: Cardiovascular Imaging* Vol.5, No. 2, 2012:131-40.
- 172- Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, et al. Breathing Not Properly Multinational Study Investigators. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med.* 2002;347:161-167.
- 173- Ishii J, Nomura M, Nakamura Y, Naruse H, Mori Y, Ishikawa T, et al. Risk stratification using a combination of cardiac troponin T and brain natriuretic peptide in patients hospitalized for worsening chronic heart failure. *Am J Cardiol.* 2002;89:691- 695.