



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BAKIRKÖY DR. SADİ KONUK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
NÖROLOJİ KLİNİĞİ

AKUT İSKEMİK İNME HASTALARINDA SERUM NT-proBNP
DÜZEYLERİNİN KLİNİK ÖZELLİKLER VE PROGNOZ İLE
İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Muhsine Beyza ARSLAN

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL-2018



**T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BAKIRKÖY DR. SADİ KONUK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
NÖROLOJİ KLİNİĞİ**

Eğitim Sorumlusu: Doç. Dr. Vildan Ayşe YAYLA

**AKUT İSKEMİK İNME HASTALARINDA SERUM NT-proBNP
DÜZEYLERİNİN KLİNİK ÖZELLİKLER VE PROGNOZ İLE
İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Muhsine Beyza ARSLAN

Tez Danışmanı:

Doç. Dr. Vildan Ayşe Yayla

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL-2018

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bana çokça emeği geçen, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, değerli hocam, eğitim sorumlumuz Sayın Doç. Dr. Vildan Ayşe Yayla'ya,

Tez konumun seçiminde, yürütülmesinde ve sonuçlandırılmasında ilgi, destek ve sabrını esirgemeyen, yalnızca mesleki eğitimimle kalmayıp hayata dair pekçok konuda bana ağabeylik yapan Doç. Dr. Murat Çabalar'a,

Rotasyonlarım sırasında eğitimime katkıda bulunan İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Çocuk Nörolojisi Öğretim Görevlisi Sayın Prof. Dr. Veysi Demirbilek'e, Girişimsel Radyoloji Bölümü'nde görev yapan, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Sayın Doç. Dr. H. Hakan Selçuk ve Doç. Dr. Batuhan Kara'ya ve tüm hocalarıma,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, deneyimlerini paylaşan tüm uzmanlarımıza,

Tez çalışmam boyunca desteğini her zaman hissettiğim Klinik Biokimya Birimi'nden Sayın Doç. Dr. Nilgün Işıksaçan'a,

Asistanlık yıllarımdan mutlu ve güzel anılarımla aklımda kalmasını sağlayan, sevgili arkadaşlarım, Arsida Bajrami, Anıl Özkaya, Elif Demir ve birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma,

Uyum içerisinde çalıştığımız kliniğimizin değerli hemşire ve personellerine, EEG ve EMG laboratuvarları ve biyokimya laboratuvarı çalışanlarına,

Beni şefkatle yetiştiren, iyiye ve güzele dair ne varsa titizlikle öğreten babam Çetin Arslan, annem Handan Arslan başta olmak üzere çok sevgili ailemin tüm üyelerine, beraber büyüdüğüm sevgili dostlarıma, kocaman yürekleriyle hayatımın her alanını dolduran sevgili yeğenlerim Bera, Şevval ve Selim'e,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Muhsine Beyza Arslan

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

ÖNSÖZ.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLO LİSTESİ	vi
ŞEKİL LİSTESİ.....	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. İNMENİN TANIMI VE EPİDEMİYOLOJİSİ.....	2
2.2. İNME PATOFİZYOLOJİSİ.....	3
2.3. SEREBROVASKÜLER ANATOMİ:	4
2.4. İSKEMİK İNMEDE RİSK FAKTÖRLERİ.....	10
2.4.1. Değiştirilemeyen Risk Faktörleri	11
2.4.2. Değiştirilebilir Risk Faktörleri	12
2.5. AKUT İNMEDE GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ.....	20
2.6. İSKEMİK İNMEDE ETİYOLOJİK SINIFLAMA.....	21
2.6.1. TOAST Sınıflaması.....	23
2.6.2. CCS Etiyolojik Sınıflandırma Sistemi	26
2.6.3. ASCO Etiyolojik Sınıflandırma Sistemi	27
2.7. İNMEDE PROGNOSTİK ÖLÇEKLER.....	27
2.8. İSKEMİK İNMEDE BİYOBELİRTEÇ KAVRAMI	28
2.9. NT-proBNP	29
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	34
3.1. HASTA SEÇİMİ.....	34
3.2. KLİNİK, LABORATUVAR VE RADYOLOJİK DEĞERLENDİRME	35
3.3. ETİK KURUL ONAYI.....	37
3.4. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME	37
4. BULGULAR	38
5. TARTIŞMA	49

5.1. SONUÇLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	49
5.2. ÇALIŞMAMIZIN ZAYIF VE GÜÇLÜ YÖNLERİ.....	56
5.3. SONSÖZ	56
6. SONUÇLAR	57
7. KAYNAKLAR	59
8. EKLER.....	72



KISALTMALAR

ACA	: A. Cerebralis Anterior
ACoA	: Anterior kommunikan arter
AF	: Atrial fibrilasyon
ASCO	: Ateroskleroz, Küçük damar hastalığı, Kardiyak Nedenler, Diğer nedenler (Atherosclerosis, Small-Vessel Disease, Cardiac Source, Other Cause)
BNP	: B-Tipi Natriüretik Peptid
BTA	: Bilgisayarlı tomografi anjiyografi
CCS	: Nedensel sınıflandırma sistemi (Causative classification system)
DM	: Diabetes Mellitus
DSA	: Dijital subtraksiyon anjiyografi
EEG	: Elektroensefalografi
EF	: Ejeksiyon fraksiyonu
EKG	: Elektrokardiyografi
EKO	: Ekokardiyografi
GİA	: Geçici iskemik atak
HT	: Hipertansiyon
ICA	: A. Carotis Interna
İKB	: İntrakraniyal basınç
kAF	: Kronik atriyal fibrilasyon
KAH	: Koroner arter hastalığı
LACI	: Laküner infarkt
MCA	: A. Cerebralis Media
MI	: Miyokard infarktüsü
MR	: Manyetik rezonans görüntüleme
MRA	: Manyetik rezonans anjiyografi
MSS	: Merkezi sinir sistemi
mRS	: Modifiye Rankin Skalası
NIHSS	: ‘National Institutes Health Stroke Score’; Uluslararası Sağlık Enstitüleri İnme değerlendirme skoru
NT-proBNP	: N-terminal pro-B tip Natriüretik Peptid

OCSP	: Oxfordshire Community Stroke Project
OKS	: Oral kontraseptif
PACI	: Parsiyel anterior dolaşım infarktı
pAF	: Paroksizmal atriyal fibrilasyon
PCA	: A. Cerebralis Posterior
PCoA	: Posterior kommünikan arter
PFO	: Patent foramen ovale
POCI	: Posterior dolaşım infarktı
SAK	: Subaraknoid kanama
SEK	: Spontan EKO kontrast
SKA	: Serebral kan akımı
SVH	: Serebrovasküler hastalık
TACI	: Total anterior dolaşım infarktı
TEE	: Transözefageal ekokardiyografi
TOAST	: Trial of Org 10172 in Acute StrokeTreatment
TTE	: Transtorasik ekokardiyografi

TABLO LİSTESİ

Sayfa No:

Tablo 1: İskemik inme risk faktörlerinin sınıflandırılması	10
Tablo 3: Yaş ve cinsiyete ilişkin tanımlayıcı istatistikler	38
Tablo 4: Çalışmaya alınan hastaların özellikleri-1.....	39
Tablo 5: Çalışmaya alınan hastaların özellikleri-2.....	40
Tablo 6: İnme ağırlığı ve prognozun kardiyak ritm alt gruplarına göre karşılaştırılması	41
Tablo 7: SR grubu ve kontrol grubuna ait NT-proBNP değerleri ve yaş dağılımı	42
Tablo 8: Hasta-kontrol grubu cinsiyet dağılımı	42
Tablo 9: KE olmayan SR grubu ve kontrol grubu NT-proBNP değerleri	43
Tablo 10: KDH ve BAA grupları ile kontrol grubu arası NT-proBNP karşılaştırması	43
Tablo 11: NT-proBNP ile sigara ilişkisi	43
Tablo 12: NT-proBNP ile cinsiyet ilişkisi	43
Tablo 13: NT-proBNP ile HT ilişkisi.....	44
Tablo 14: NT-proBNP ile DM ilişkisi	44
Tablo 15: NT-proBNP ile dislipidemi ilişkisi.....	44
Tablo 16: NT-proBNP ile inme/GİA öyküsü ilişkisi	44
Tablo 17: NT-proBNP ile infarkt volüm ilişkisi	44
Tablo 18: NT-proBNP ile OCSP temelli inme alt tipleri ilişkisi	45
Tablo 19: NT-proBNP ile TOAST temelli inme alt tipleri ilişkisi	45
Tablo 20: NT-proBNP ile klinik ve labaratuvar özelliklerin ilişkisi (n=107).....	46
Tablo 21: NT-proBNP ile geliş mRS skoru ilişkisi	46
Tablo 22: NT-proBNP ile geliş NIHSS puanı ilişkisi.....	47
Tablo 23: Hasta özellikleri ile NT-proBNP ilişkileri (n=107)	47
Tablo 24: NT-proBNP ile 3.ay mRS skoru ilişkisi	48
Tablo 25: NT-proBNP ile 3. ay mRS skoru ilişkisinin TOAST'a göre inme alt tiplerinde incelenmesi	48

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No:

Şekil 1: Serebral arteriyel yapılar.....	9
Şekil 2: Willis poligonu	9
Şekil 3: BNP sentezi ve yapısı	33
Şekil 4: Kardiyak ritm alt gruplarına göre NT-proBNP değerleri	41
Şekil 5: SR grubu ve kontrol grubuna ait NT-proBNP değerleri.....	42



ÖZET

Tez Tanıtımı: Arslan MB, Akut İskemik İnme Hastalarında Serum NT-proBNP Düzeylerinin Klinik Özellikler ve Prognoz ile İlişkisinin Değerlendirilmesi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2018

Giriş ve Amaç: Bu çalışmada, akut iskemik inme hastalarında N-terminal pro-B tip Natriüretik Peptid (NT-proBNP) düzeylerinin, klinik ve radyolojik özelliklere göre değerlendirilmesi ve kısa dönem klinik sonuçlarla ilişkisinin araştırılmasını hedefledik.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda, akut iskemik inme tanılı 107 hasta prospektif olarak izlendi. Hastaların, 56'sı (%52,3) sinüs ritmi (SR), 24'ü (%22,4) paroksizmal atriyal fibrilasyon (pAF), 27'si (%25,3) kronik atriyal fibrilasyon (kAF) olarak gruplandırıldı. Demografik veriler, klinik, laboratuvar ve radyolojik özellikler, CHA₂DS₂-VASc skorları, başvuru zamanı ve 3. ay değerlendirmelerine ait NIHSS ve mRS skorları kaydedildi. TOAST ve OCSP çalışmasına göre iskemik inme alt tiplendirmeleri yapıldı. Hasta grubunda ilk 48 saat içinde serum NT-proBNP ölçümü için venöz kan örnekleri alındı. Verilerin istatistiksel analizleri SPSS 24.0 (Statistical Package for the Social Sciences) ile yapıldı. Anlamlılık p<0,05 düzeyinde değerlendirildi.

Bulgular: Akut iskemik inme tanılı hastanın 107 yaş ortalamaları 68 ±15,22 yıl idi, %58,9'u kadındı. pAF ve kAF gruplarında NT-proBNP düzeyleri SR grubuna, göre, SR grubunda sağlıklı gönüllülere göre anlamlı olarak daha yüksekti (p=0,000). TOAST sınıflama sistemi ile belirlenen alt grupların karşılaştırılmasında kardiyembolik inmelerin NT-proBNP düzeyleri, büyük arter aterosklerozu ve küçük damar hastalığına göre daha yüksekti (p=0,000). Kardiyembolik olmayan grupların NT-proBNP düzeyleri kontrol grubuna göre yüksketi, ancak aralarındaki fark anlamlı değildi (p=0.103). Kardiyembolik inmelerde NT-proBNP düzeyi ile 3.ay mRS skorları arasında pozitif korelasyon mevcuttu (r=0,491). NT-proBNP düzeyi ile yaş

($r=0,568$), sol atrium (LA) apı ($r=0,554$), CHA₂DS₂-VASc skoru ($r=0,317$), geliş mRS skoru ($r=0,363$) arasında pozitif yönde, kreatinin klirensi ($r=-0,552$), LDL ($r=-0,448$) ve trigliserid (TG) ($r=-0,363$) düzeyi arasında negatif yönde korelasyon saptandı. Cinsiyet, diabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT), dislipidemi, vasküler olay, inme/GİA öyküsü, HbA1c, HDL düzeyleri, infarkt volümü ile anlamlı ilişki yoktu.

Sonuç: Akut iskemik inme tanısı konduktan sonra erken dönemde etiyolojiyi ve prognozu öngörerek hastanın yönetiminin hızlı ve doğru şekilde planlanmasına katkıda bulunacak bir biyobelirteç belirlemek konusunda çalışmalar süregelmektedir. NT-proBNP, özellikle kardiyembolik ve pAF grupları öngörmede ve prognozu tahmin etmede katkı sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: İnme, NT-proBNP, BNP, Atrial Fibrilasyon, Biyobelirteç, Prognoz

ABSTRACT

Presentation of the Thesis: Arslan MB, Assessment of Relationship Between Serum NT-proBNP Levels with Clinical Features and Prognosis in Acute Ischemic Stroke Patients, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Training and Research Hospital, Neurology Clinics, Thesis in Neurology, Istanbul, 2018.

Introduction: In this study, we aimed to assess N-terminal pro brain-type natriuretic peptide (NT-proBNP) levels in acute ischemic stroke patients according to clinical and radiological features and to investigate its relationship with short term clinical outcomes.

Material-Methods: In our study, 107 patients with acute ischemic stroke were evaluated prospectively. Of all, 56 patients had no evidence of atrial fibrillation (AF) (sinus rhythm [SR] group) (%52.3), 24 patients had paroxysmal AF (pAF group) (%22.4), and the other 27 patients had chronic AF (cAF group) (%25.3). Demographic datas, clinical characteristics, laboratory and radiological findings, CHA2DS2-VASc scores, NIHSS and mRS scores on admission and 3rd month evaluations were recorded. According to the TOAST and OSCP study, ischemic stroke subtyping was performed. Venous blood samples were obtained for serum NT-proBNP measurement within the first 48 hours of the patient group. SPSS 24.0 (Statistical Package for the Social Sciences) was used for statistical analysis. Significance was evaluated at $p < 0.05$.

Results: Mean age of the 107 acute ischemic stroke patients was $68 \pm 15,22$ years and 58.9% of them were women. NT-proBNP value was significantly higher in the pAF and cAF group than the SR group and in the SR group higher than controls ($p=0.000$). According to the TOAST classification, NT-proBNP values were significantly higher in cardioembolic (CE) group than in the large artery atherosclerosis (LAA) and small vessel disease (SVA) groups ($p=0.000$). NT-proBNP levels of LAA and SVA groups were higher than the control group but the difference was not statistically significant ($p=0.103$). There was a positive correlation between NT-proBNP level and third month mRS scores in CE group ($r=0,491$).

There were significant positive correlation between serum NT-proBNP levels and age ($r=0,568$), LA diameter ($r=0,554$), CHA₂DS₂-VASc score ($r=0,317$), mRS score ($r=0,363$) on admission ($p<0.05$). Negative correlations were also detected with serum Cr ($r=-0,552$), LDL ($r=-0,448$), TG levels ($r=-0,363$). No correlation between sex, hypertension, diabetes mellitus, dyslipidemia, previous stroke/TIA, serum HbA1c, HDL levels, size of infarction and NT-proBNP levels were found.

Conclusion: There is an ongoing effort to identify a biomarker predicting etiology and prognosis in the hyperacute phase which will contribute rapid and proper management of the acute ischemic stroke. NT-proBNP will contribute to predict cardioembolic and PAF groups and estimate the prognosis.

Keywords: Stroke, NT-proBNP, BNP, Atrial fibrillation, Biomarker, Prognosis

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnme, nörolojik hastalıklar içerisinde en sık görülen hastalık grubunu oluşturmakta olup ani gelişen fokal nörolojik defisiti tanımlar. Mortalite ve morbiditenin önde gelen nedenlerindendir (1,2). İskemik inmede hızla risk faktörlerinin saptanması, etiyolojik açıdan incelenerek uygun tedavi ve izlem protokollerinin oluşturulması ve hatta henüz geçirilmeden önlemlerin alınması önemlidir.

İnme riskini saptayabilmek, inme ve nedenlerini teşhis etmek, inme şiddeti ve prognozunu öngörmeye kullanılmak amacıyla biyolojik belirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır ve bu konudaki çalışmalar artarak devam etmektedir. Bu amaçlara yönelik klinisyenlere yol gösterebilecek hızla sonuçlandırılacak biyobelirteçler, özellikle kan temelli olanlar inme yönetimine katkı sağlayabilir. Kalp yetmezliğinde tanı koyma, tedavi planlanma, tedavi başarısı değerlendirme ve prognoz tayini aşamalarında kullanıldığı bilinen B-tip natriüretik peptid (BNP) son yıllarda inme alanında da çalışmaları artmış bir biyobelirteçtir (3,4,5).

Natriüretik peptid ailesinden bir nörohormon olan BNP, yüksek moleküler ağırlıklı bir öncü protein olan pro-B-tip natriüretik peptidin (pro-BNP) sekresyon döngüsünde, BNP ve amino terminal ucu olan N-terminal proBNP (NT-proBNP) şeklinde eşit molar düzeyde ayrılması ile oluşur. BNP ilk kez domuz beyninden izole edilmiş olup daha sonra kalp, akciğerler, böbrekler, aorta ve böbreküstü bezlerinde de üretildiği bulunmuştur. Kalpte atriyumlar ve ventriküllerden sentezlenirken, ventriküllerde atriyuma göre daha yüksek konsantrasyonda bulunur. Hacim ve basınç artışına yanıt olarak diüretik, natriüretik ve vazodilatatör etkileri mevcuttur (6).

Bu çalışmada 2017 yılında 6 aylık dönemde kliniğimizde akut iskemik inme tanısı ile yatış öyküsü bulunan, dışlama kriterlerini karşılayan 107 hasta prospektif olarak izlenmiştir, klinik, laboratuvar ve radyolojik özelliklerine göre alt gruplara ayrılmıştır. Belirtilen özelliklere göre oluşturulan alt gruplara ait NT-proBNP ortalamaları, kendi aralarında ve sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. NT-proBNP'nin bir biyobelirteç olarak tanı, tedavi, izlem ve prognoz tayini aşamalarında rolünü araştırmak amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İNMENİN TANIMI VE EPİDEMİYOLOJİSİ

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tanımlamasına göre inme, vasküler nedenler dışında görünür bir neden olmaksızın fokal veya global serebral fonksiyon kaybına ait belirti ve bulguların hızla yerleşmesi ile karakterize klinik bir sendromdur. (7,8)

Serebrovasküler hastalıklar (SVH), iskemik kalp hastalıkları ve kanserden sonra üçüncü en sık ölüm sebebi olup, sakatlığa ve bağımlılığa en fazla yol açan hastalık grubu olarak bildirilmektedir (9).

Epidemiyolojik çalışmalar, her yıl toplumların yaklaşık %0,2' sinin inme geçirdiğini göstermektedir. WHO, yedi ülkeden (ABD, Fransa, Almanya, İtalya, İspanya, Birleşik Krallık ve Japonya) elde edilen raporlara dayanarak her yıl 100.000 kişiden 214'ünün inme geçirdiğini bildirmektedir. Dünya çapında her yıl 15 milyon kişinin inme geçirdiği, bunların 1/3'nin ölüm ve 1/3'nin de sakatlıkla sonuçlandığı belirtilerek, inmenin mortalite, morbidite ve uzun süreli iş görmezliğin en önemli nedenlerinden biri olduğu vurgulanmaktadır (10,11,12).

Tüm inmeler, lezyon patolojisine göre iskemik ve hemorajik inmeler olmak üzere iki gruba ayrılırlar. İskemik inme kan akımı bozulan damar ve bu damarın suladığı bölgenin fonksiyon kaybına bağlı oluşan nörolojik bulgularla karakterize olup inmelerin büyük bir kısmını oluşturur. Batı toplumlarında inmenin yaklaşık %85'i iskemik, %15'i hemorajik nedeniyle meydana gelmektedir (13). Avrupa'nın çeşitli ülkelerinden katılan 2129 hastanın değerlendirildiği The European Registers of Stroke (EROS) çalışma grubunun çalışmasında, iskemik inme prevalansı %81,7, intraserebral hemorajik %12,4 ve subaraknoid kanama %2,9 olarak bildirilmiştir (14).

Türkiye'de inme hastalarının genel özellik ve risk faktörlerinin araştırıldığı çok merkezli bir çalışmada inme oranları %71 iskemik, %29 hemorajik olarak bildirilmiştir (9). Ege bölgesi inme veri tabanına göre iskemik inme tüm inmelerin %77'sini oluşturmaktadır (15).

2.2. İNME PATOFİZYOLOJİSİ

Beyin istirahatte kardiyak debinin yaklaşık % 20'sini almaktadır. Serebral kan akımı (SKA) erişkinde gri cevherde 80 ml/100gr/dk ve beyaz cevherde 20 ml/100gr/dk'dır (k16). Enerjinin temel kullanım yeri, nöronal bütünlüğü sağlamak için sodyum ve kalsiyumu hücre dışında, potasyumu ise hücre içinde tutan pompalardır (17). Beyin, gerekli enerjiyi sağlamak için iyi gelişmiş bir otoregülasyon mekanizmasına sahiptir ve gereğinde bölgesel kan akımını ve metabolizma hızını düzenleyebilir. Sistemik ortalama arter basıncı 60 ile 160 mmHg değerleri arasında kaldığı sürece serebral perfüzyon bozulmaz. İskemik inmede kompensatuar mekanizmalar serebral arteriyal vazodilatasyonla serebral kan hacminde artış ve oksijen ekstraksiyon fraksiyonunun artışıdır.

İskemik bölgede SKA'nın 15-20 ml/100gr/dk'ya düşmesi elektroensefalografinin (EEG) izoelektrik olmasına ve uyandırılmış potansiyellerin kaydedilememesine yol açar, 18 ml/100gr/dk'nın altına düştüğünde ise kortikal nöronların spontan aktivitesi kaybolur (17). İskeminin merkezinde, 'core' bölgesinde SKA'nın daha fazla düşmesiyle aerobik enerji metabolizması için perfüzyonun yetersiz hale gelmesiyle irreversibl beyin hasarı gelişir (18,19). Perfüzyonun bozulduğu ve elektrofizyolojik olarak inaktif olan, ancak membran pompalarının sağlam olduğu ve iyonik gradientin sürdürüldüğü bu disfonksiyonel bu bölgeye 'penumbra' denir. Kollaterallerin yeterliliği ve iskemi süresine bağlı olarak fakat infarktüsün henüz gelişmemiş olduğu bu bölge kurtarılabilir (18,20).

Yeterli SKA hızla sağlanamazsa penumbrada doku infarktı gelişir. İskemiye bağlı patofizyolojik değişiklikler, eksitotoksik hücre hasarına yol açan glutamat salınımı, glutamatın reseptörlere bağlanması sonucu membran depolarizasyonu, artmış intrasellüler kalsiyum düzeyi ve buna sekonder proteaz, lipaz, endonükleaz ve sitokin aktivasyonu, iskemik depolarizasyona sekonder yayılan depresyon ve intrasellüler kalsiyum artışı, glutamatın NMDA reseptörlerine bağlanarak sodyumun hücre içine girişini arttırması, anaerobik glikoz metabolizmasının doku nekrozu ile sonuçlanan asidoza yol açması, lökositler ve hücre yüzey adezyon molekülleri gibi inflamatuvar mekanizmaların aktivasyonu, serbest radikallerin aktivasyonu, sitotoksik ve vazojenik ödem şeklindedir (19).

2.3. SEREBROVASKÜLER ANATOMİ:

Beyin dokusunda arterlerin seyri yüzeysel (subaraknoid aralıkta seyredeler ve otonomik innervasyona sahiptirler) veya penetrandır (beyin dokusu içinde dikey veya yatay seyredeler). Her arterin sulama alanı ve bu alanlar arasında sınır (watershed) bölgeler vardır. Watershed bölgeler kan akımı azalmasına hassastır (17).

Serebral dolaşım, arkus aorta ve/veya dallarından ayrılan, iki karotis arterden oluşan ön sistem ile iki vertebral arterden oluşan arka sistemden sağlanır. Oksipital lob dışında kalan serebral hemisferlerin kan akımını, a.carotis interna (ICA) ve dalları sağlarken, oksipital lob ile talamusun ve infratentoriyal bölgede yer alan beyin sapı ve serebellumun kan akımını vertebral arter (VA) ve dalları sağlar. Supratentoriyal bölgeyi besleyen ICA, a.carotis communis'in (CCA) dalıdır. CCA solda doğrudan arkus aorta'nın dalı olarak çıkarken, sağda ise trunkus brakiosefalikusun bir dalıdır. Trunkus brakiosefalikus sternoklavikular bileşkede ikiye ayrılıp sağ subklavian arter ve sağ CCA'ı oluşturur. Vertebral arterler subklavian arterlerden köken alırlar. Sol subklavian arter arkus aortanın direk dalıdır.

İnternal Karotid Arter

CCA servikal bölgede dal vermeden dördüncü servikal vertebra düzeyine kadar yükseldikten sonra tiroid kıkırdağın üst sınırına yakın bölgede iki dala ayrılır. Bu dallardan biri olan ICA, boyunda dal vermeden kafa tabanında petröz kemikte bulunan karotis kanalına girer ve intrakraniyal bölgede kanaldan çıktıktan sonra dura materi delip kavernöz sinüse girer. Daha sonra kavernöz sinüsü oluşturan diğer yapıları delerek subaraknoid aralığa girer. Subaraknoid bölgede uç dallarına ayrılmadan önceki parçasına 'supraklinoid segment' adı verilir. Arter intrakavernöz bölge çıkışında oftalmik arteri daha sonra da anterior koroidal ve posterior komunikan arteri verir. Supraklinoid internal karotid arter, frontobazal bölgede a.cerebri anterior (ACA) ve a.cerebri media (MCA) olarak iki uçdala ayrılır. Servikal segment, petrozal segment, kavernöz segment ve serebral (supraklinoid) segment olmak üzere ICA 4 kısımda incelenir: .

1-Servikal segment: Ana karotid arterden karotid kanal girişine kadardır, dal vermez.

2-Petrozal segment: Temporal kemiğin petroz kısmı içindeki segmenttir. i- Karotikotimpanik arter: Timpanik kaviteyi besler. ii-Pterigoid arter: Pterigoid kanalı sular.

3-Kavernöz segment: Kavernöz sinüs içindeki segmenttir. Üç dal verir. i- Hipofizeal arter: Nörohipofizi besler. ii-Anterior menengial arter: Anterior fossa tabanını sular. iii- Oftalmik arter: Optik sinir, retina, frontal ve etmoidal sinüsleri besler. Bu segment içinde ICA 3, 4, 6. kraniyal sinir ve 5. kraniyal sinirin oftalmik ve maksiller dalları ile komşudur.

4-Serebral (Supraklinoid) segment: Kavernöz sinüs çıkışından optik kiazmanın lateralinde, ACA ve MCA dallarına ayrıldığı bifurkasyona kadar olan segmenttir. Üç dal verir. i- Superior hipofizeal arter: Optik kiazma, hipofizin anterior lobunu besler. ii- Posterior kommünikan arter (PCoA): İnternal kapsülün genu ve posterior bacağı ile talamusun anterioru, hipotalamus ve subtalamusu besler. Okülomotor sinirin hemen üzerinden ve arkasından geçerek a.cerebri posterior (PCA) ile anastomoz yapar. iii- Anterior koroidal arter: Optik traktus, lateral genikulat cisim, serebral pedinküller, pallidumun 2/3 mediali, unkus, amigdala, anterior hipokampal girus, lateral ventrikül temporal boynuzu ve koroid pleksusu besler. (17,21).

Ön Serebral Arter

Optik kiazmanın lateralinde ICA'dan ayrılarak interhemisferik fissüre ulaşır. Hemisferin medial yüzeyinden, korpus kallozumun genusu etrafında seyrederek perikallosal arter olarak devam eder. Her iki anterior serebral arter, interhemisferik bölgede anterior kommünikan arter (ACoA) ile bağlanırlar. Böylelikle sağ ve sol karotid sistem arasında önemli bir ilişki sağlanmış olur. ACA'nın ACoA'ye kadar olan parçasına A1 segmenti adı verilir. A1 segmenti bitiminde arter, korpus kallozum genu bölgesinde yukarı ve geriye kıvrılarak hemisferlerin iç yüzünde yer alır. Bu arterin major santral ve kortikal dalları şunlardır: (17,21).

1- Medial Striat Arter (Heubner'in Rekürren Arteri): Bu arter ACoA'nın çok yakınından (proksimalinde ve distalinde) 1-3 adet olarak ayrılır. Sulama alanı,

internal kapsülün ön bacağı ve genusu, kısmen kaudat nükleus başının bir kısmı, globus pallidus ve rostral putamen, kortikal olarak da girus rektus ve orbitofrontal korteksin posterior kısımlarıdır.

2- Medial Orbitofrontal Arter: ACoA'nın distalinden ayrılır. Frontal lobun orbital girusları ve kısmen septal alanları besler.

3- Frontopolar Arter: Frontal polun kanlanmasını sağlar.

4- Kallozomarginal Arter: ACA'nın major dalıdır. Superior frontal girusun posterior kısmı ve frontal lobun medial yüzünde presantral girusa kadar arteriyel dolaşımı sağlar.

5- Perikallosal Arter: ACA'nın terminal dalıdır, pariyetal lobun iç yüzü ile prekuneus bölgesini sular

Orta Serebral Arter

ICA'nın en kalın dalı olup, onun kafa içi uzantısı şeklinde düşünülmelidir. MCA insulanın yüzeyine ulaşmak üzere, frontal ve temporal lob arasında, lateral fissürde ilerler. MCA ana trunkusundan sayıları 6-12 arasında değişen lentikulostrat arterler çıkar ve n. lentiformis, caput n.caudatus'un dış bölümü, capsula interna ön bacağı ile dorsal parçalarını ve gl. pallidusun bir bölümünü sular. Bu arterin başlıca 4 segmenti vardır: M1 (sfenoidal) segment; M2 (insular) segment; M3 (operkular) segment; M4 (kortikal) segment. Arterin birinci parçası genellikle iki, bazen de üç veya çoklu uç dala ayrılarak sonlanır. Üst dal (superior divizyon); orbitofrontal, prefrontal, presantral (preRolandik), sentral, anterior ve posterior parietal bölgelere dal verir. Alt dal (inferior divizyon); anguler, temporo-oksipital, arka, orta, ön temporal ve temporopolar dalları ile adı geçen bölgeleri sular. Kortikal dallar, serebral hemisferlerin iç yüzü, frontal pol ve üst konveksitenin arka bölümleri dışında kalan tüm korteks bölgelerinin kanlanmasını sağlar. Kortikal arterlerden subkortikal ak maddeyi besleyen, uzunlukları 20 ile 50 mm. arasında olan end-arter özelliğindeki meduller perforan dallar çıkar (22,23).

Vertebral Arter

Vertebral arter subklavian arterden ayrıldıktan sonra 5. ve 6. servikal vertebraların transvers foraminaları içine girerek 1. servikal vertebraya kadar yükselir. Foramenler dışındaki parça 'V1', transvers foramenler içindeki parça 'V2' segmenti olarak adlandırılır. Arterin, atlas kemiği transvers forameni çıkışından foramen magnumun anterolateral bölümünde durayı delerek subaraknoid aralığa girene kadar olan parçası 'V3' segmenti adını alır. Subaraknoid aralığa girdikten sonra ('V4' segmenti) öne yukarı yönelerek bulbus ön yüzünde karşı taraftan gelen arter ile birleşerek baziler arteri oluşturur. Vertebral arterler birleşip basiller arteri oluşturmada önce 3 dal verir.

1-Posterior spinal arter: Bulbus ve spinal kordun posterior yüzünün dolaşımını sağlar.

2-Anterior spinal arter: Bulbus paramedian yapıları ile spinal kordun 2/3 ön kısmını besler.

3-Posterior inferior serebeller arter (PICA): Serebellumun inferior yüzü, 4. ventrikülün koroid pleksusu ve serebellar nükleusları besler. Bulbusun lateral bölümü buradan veya V4 segmenti distalinden çıkan perforan dallarla beslenir.

Baziller Arter (BA)

Ponsun ön yüzünde seyreder ve ikiye ayrılarak posterior serebral arterleri oluşturur. Baziller arterin kısa ve uzun sirkumfleksiye ve perforan dalları vardır.

Baziller arter aşağıdan yukarıya doğru 4 dal verir:

1- Anterior inferior serebellar arter (AICA): Serebellumun antero-inferior yüzünü, brakium pontisi, ponsun tegmentumunu ve üst medullayı besler.

2- Pontin arterler: Ponsun anterolateral ve posterolateral kısımlarını besler.

3- Superior serebellar arter (SCA): Serebellumun superior yüzü, brakium pontis, üst ponsun tegmentumu ve inferior kollikulusları besler.

4- Posterior serebral arter: Baziller arter genellikle her iki PCA'ları vererek

sonlanır. PCA çıkışından ACoP'e kadar olan parçası P1 segmenti olarak adlandırılır. Arter, perimezensefalik sisterna içinde arkaya yönelir ve tentoryumun mediyal kenarına komşu gittikten sonra PCA, supratentoriyal bölgeye geçerek anterior ve posterior temporal dallar ile kalkarin ve parietookipital dallarını verir (kuadrigeminal sisternaya kadar P2, sisterna içinde P3 ve sonrasında kortikal alanda P4 segment olarak adlandırılır). Kortikal dalları ile oksipital lob, temporal lobun inferomedial yüzü ve kaudal superior parietal lobülün dolaşımını sağlar. PCA ve ACoP'den ayrılan perforan arterler mezensefalon, talamus, serebral pedinkül ve mamiller cisimin kanlanmasını sağlar (16,17,20,21).

Willis Poligonu

Ön ve arka sistem arterleri beyin tabanında Willis poligonu olarak bilinen anastamozu oluşturup birbirlerini destekleyebilirler. Beyin kaidesinde sağ ve sol karotid sistemlerin, hem birbirleri ile hem de vertebrobasiller sistemle anastomoz yapması sonucu oluşan poligondur. Her iki ACA'nın ACoA ile ve her iki ICA'nın iki PCoA aracılığı ile PCA'ya bağlanması sonucu oluşur. Bu poligonu oluşturan arterlerden çıkan küçük damarlar beyin parankimi içine penetre olurlar. Bunlara perforan arterler denir. İki gruba ayrılır:

1- Anterior perforan arterler: ACA, ACoA ve MCA'nın proksimalinden çıkarlar. Sulama alanları bazal ganglia, optik kiazma, internal kapsül ve hipotalamustur.

2- Posterior perforan arterler: PCA ve PCoA'dan çıkarlar. Sulama alanı mesensefalonun ventrali, talamus, subtalamus ve hipotalamustur.

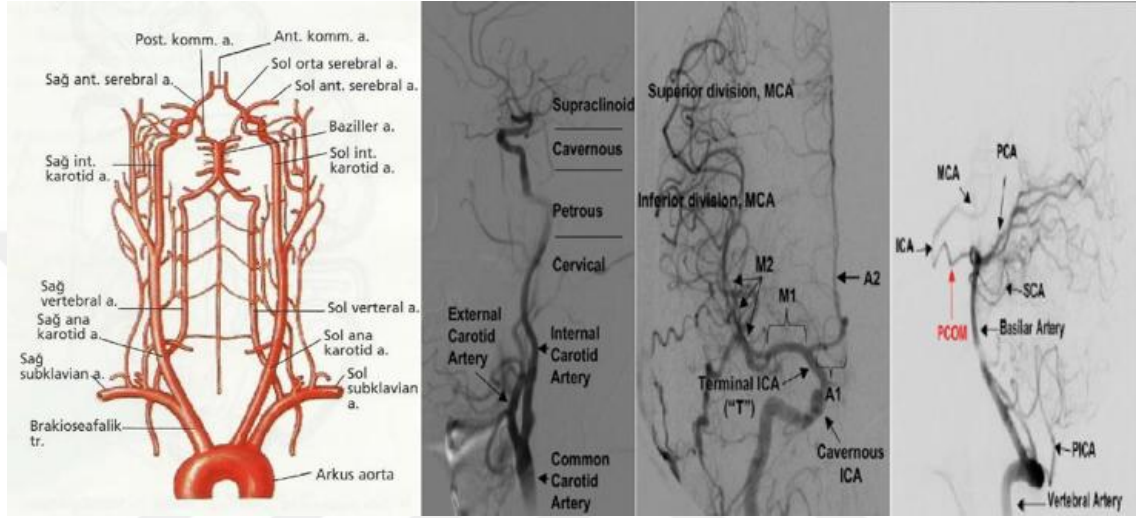
Arteriyel Anastomotik Bağlantılar

Bir arterde stenoz veya oklüzyon olması halinde o arterin sulama alanında sabit kan akımı bu bağlantılar yardımı ile sağlanabilir. Ancak bu kollateral dolaşım kişiler arasında çok farklılık gösterir. Beyinde başlıca üç grup anastomotik bağlantı vardır:

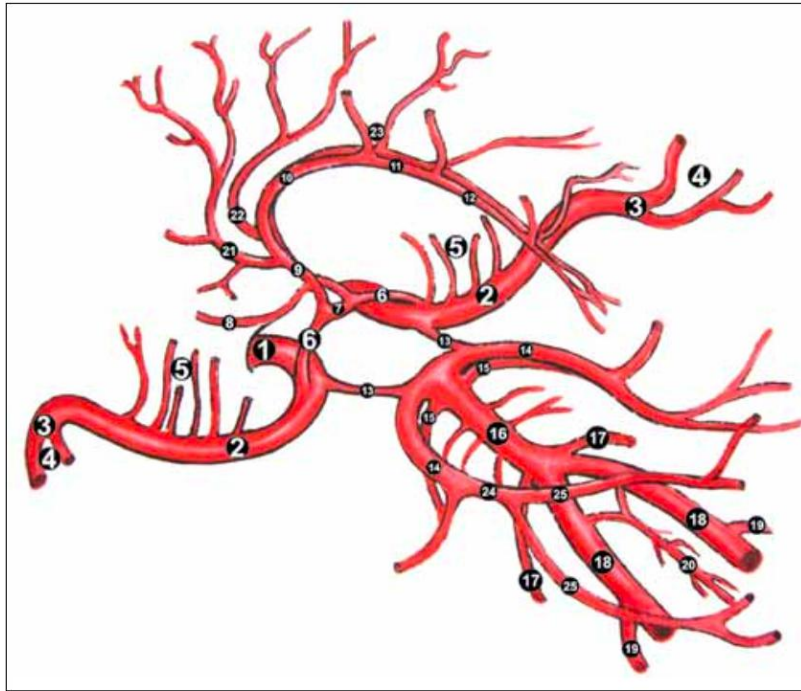
1- İntrakraniyal anastamozlar: Esas olarak Willis poligonunda ve ayrıca kortikal düzeyde, serebellumda SCA, AICA ve PICA arasında oluşur.

2- Ekstrakraniyal-intrakraniyal anastamozlar: İki gruptur: i-Eksternal karotid arter dalları ile oftalmik arter dalları arasında. ii-Eksternal karotid arterin menengial ve etmoidal dalları ile serebral arterlerin leptomeningial dalları arasında.

3- Ekstrakraniyal anastamozlar: Servikal bölgede, vertebral arter ile eksternal karotid arter arasında (24,25,26).



Şekil 1: Serebral arteriyel yapılar (17)



Şekil 1: 1- İnternal Karotid Arter, 2- Orta Serebral Arter – M1 Dalı, 3- Orta Serebral Arter Bifurkasyonu, 4- Orta Serebral Arter- M2 Dalı, 5- Lentikülo Striat Arterler, 6- Anterior Serebral Arter – A1 Dalı, 7- Anterior Komünikan Arter, 8- Frontopolar Arter, 9- Anterior Serebral Arter – A2 Dalı, 10- Anterior Serebral Arter – A3 Dalı, 11- Anterior Serebral Arter – A4 Dalı, 12- Anterior Serebral Arter – A5 Dalı, 13- Posterior Komünikan Arter, 14- Posterior Serebral Arter - P1 Dalı, 15- Superior Serebellar Arter, 16- Basiler Arter, 17- Anterior İnferior Serebellar Arter, 18- Vertebral Arter, 19- Posterior İnferior Serebellar Arter, 20- Anterior Spinal Arter, 21- Kallosomarginal Arter, 22- İnternal Frontal Arter, 23- Parasentral Arter, 24- Posterior Serebral Arter- P2 Dalı, 25- Posterior Serebral Arter- P3 Dalı.

Şekil 2: Willis poligonu (Doç. Dr. Ahmet Aciduman, 27)

2.4. İSKEMİK İNMEDE RİSK FAKTÖRLERİ

İnmeye neden olan risk faktörlerinin, bunların toplumdaki sıklıklarının belirlenmesi ve önlenmesi, toplum sağlığı ve koruyucu hekimlik açısından ciddi önem taşımaktadır. Risk faktörleri değişik mekanizmalarla inme oluşumuna yol açtıkları için birden fazla risk faktörü olan kişilerde inme riski de daha yüksektir. Risk faktörlerinin kontrolü ile inme insidansının azaldığı bilinmektedir. İskemik inme için risk faktörleri değiştirilebilen ve değiştirilemeyenler şeklinde gruplandırılmıştır. Değiştirilebilen risk faktörleri ise kesinleşmiş ve kesinleşmemiş (potansiyel) risk faktörleri olarak incelenmektedir (28).

Tablo 1. İskemik inme risk faktörlerinin sınıflandırılması

Değiştirilemeyen Risk Faktörleri	Değiştirilebilen Risk Faktörleri	
	a) Kesinleşmiş Faktörler	a) Potansiyel Faktörler
1. Yaş 2. Cinsiyet 3. Irk 4. Aile Öyküsü 5. Düşük Doğum Ağırlığı	1. Hipertansiyon 2. Diabetes Mellitus 3. Atriyal fibrilasyon 4. Diğer Kardiyak Durumlar 5. Dislipidemi 6. Sigara 7. Asemptomatik Karotis Stenoza 8. Orak Hücreli Anemi 9. Fiziksel inaktivite 10. Diyet ve beslenme 11. Obezite ve vücut yağ dağılımı 12. Postmenapozal Hormon Replasmanı 13. Oral Kontraseptifler	1. Alkol kullanımı 2. Migren 3. Metabolik Sendrom 4. Madde Bağımlılığı 5. Hiperhomosisteinemi 6. Uyku Bozuklukları 7. Lipoprotein(a) 8. Hiperkoagulabilite 9. İnflamasyon ve Enfeksiyon

2.4.1. Değiştirilemeyen Risk Faktörleri

A: Yaş: İnme için en önemli bağımsız risk faktörü yaşlanmadır. Elli beş yaş üzerinde her 10 yılda, inme riski, yaklaşık iki kat artış gösterir. Yaş artışı ile hem iskemik inme sıklığı hem de diğer risk faktörlerinden kardiyovasküler hastalıkların görülme sıklığı artmaktadır (29). Çocukluk çağında da inme gözlenir ancak oranı 100000’de 1-2.5 gibi çok düşüktür ve çoğunluğu %50-75 gibi bir oranda hemorajik inme olarak saptanır (30).

B: Cinsiyet: İnme, erkeklerde kadınlardan daha sık görülür. Erkeklerde kadınlara göre artan yaşla birlikte inme insidansı daha fazladır. 35-44 yaş ve seksenbeş yaş ve üzeri kadın cinsiyette yaşa bağlı inme insidansı erkeklere göre daha fazla olarak bildirilmiştir. Kadınlarda inme nedenli ölüm hızı daha yüksektir (31). Ayrıca ateroskleroz erkeklerde kadınlara göre 10-15 yıl daha erken meydana gelmektedir. (32)

C: Irk/Etnik Özellikler: İnme insidansı, siyah ırkta beyaz ırka göre daha yüksektir (%38). Bu durum, genetik faktörlerin yanı sıra hipertansiyon, obezite ve diyabet gibi risk faktörlerinin sıklığının, siyah ırkta daha fazla olması ile de ilişkilendirilmiştir. Çinliler ve Japonlar gibi Asyalı toplumlarda da inme insidansı yüksektir (33). Siyah ırk inmede mortalite açısından da beyaz ırka göre daha yüksek risk taşısa da, 85 yaş üstünde beyaz ırkta mortalite daha yüksektir (34)

D: Aile Öyküsü: Ailede, anne veya babada, inme öyküsü bulunması, artmış inme riski ile bağlantılıdır. Bu ilişkide, genetik risk faktörleri, ortak beslenme alışkanlıkları ve kültürel/sosyal yaşam koşullarının rol oynadığı düşünülmektedir. Aile öyküsü açısından risk taşıyan bireylerde daha erken yaşlarda inme görülme oranı normal popülasyona göre daha yüksek olarak bildirilmiştir (35,36). Ayrıca inme risk faktörü olabilecek kalıtsal hastalıklara örnek olarak, herediter dislipoproteinemiler, Ehlers-Danlos (tip IV) sendromu, Fabry hastalığı, Marfan sendromu, Osler- Weber-Rendu hastalığı, ailesel atriyal miksomalar, herediter kardiyomiyopatiler, herediter kardiyak iletim hastalıklarından bahsedilebilir (37).

2.4.2. Değiştirilebilir Risk Faktörleri

a. Kesinleşmiş Faktörler

A: Hipertansiyon (HT):

Hipertansiyon, hem iskemik hem de hemorajik inme için kesinleşmiş değiştirilebilir en önemli risk faktörüdür (38). Kan basıncı ve inme riski arasında güçlü, sürekli ve kademeli bir ilişki olup etiyolojik olarak da anlamlıdır (38). Hipertansif aralıkta olunmasa bile, inme riski ile kan basıncı artışı arasında ilişki gösterilmiştir. İnme riski, hipertansiflerde yani kan basıncı 140/90 mmHg ve üzerinde olanlarda 3–4 kat, pre-hipertansiyon (yüksek kan basıncına aday kişiler) grubunda yani kan basıncı 120–139/80–89 mmHg arasında olanlarda ise 1,5 kat artmıştır (39).

HT ateroskleroza neden olduğu gibi atriyal fibrilasyon oluşumu için de risk faktörü olması sebebiyle ikinci bir etkiyle inme olasılığını arttırabilmektedir (40).

HT yönetiminde, düzenli kan basıncı taramaları ve tedavide yaşam tarzı modifikasyonu ile farmakoterapi birlikte önerilmektedir. Sistolik kan basıncının <140 mmHg ve diastolik kan basıncının <90 mmHg'ya düşürülmesi, daha düşük inme ve kardiovasküler olay riski ile ilişkili olduğu için, HT mutlaka tedavi edilmelidir (38). Diabet veya böbrek yetmezliği olanlarda sistolik/diastolik kan basıncı hedefleri <130/80 mmHg şeklindedir (38). Kan basıncında 5–6 mmHg sistolik, 2–3 mmHg diastolik düşüş bile inme oranını %40 oranında azaltır (17). İzole sistolik hipertansiyonun (sistolik kan basıncı >160 mm Hg ve diastolik kan basıncı < 90 mm Hg) kontrol edilmesi de önemlidir. İnmeden primer ve sekonder korunmada, kullanılacak farklı antihipertansif ilaç gruplarının birbirlerine üstün olmadığı ve asıl kan basıncının düşürülmesinin mekanizmadan bağımsız olarak daha önemli olduğu gösterilmiştir (41).

B: Diabetes Mellitus (DM):

Çalışmalar, diabetin iskemik inme için çok güçlü bir risk faktörü olduğunu ve riski bağımsız olarak 2- 6 kata kadar çıkabileceğini göstermektedir (42).

DM, hem ateroskleroza artmış duyarlılığa neden olmakta hem de

hipertansiyon ve anormal lipid düzeyleri gibi proaterojenik faktörler için risk oluşturmaktadır (38). DM'li hastalarda; ayrıca HT, hiperlipidemi ve obezitenin de sık görülmesi nedeniyle inme riski artmaktadır. DM, inme vakalarının mortalite ve morbiditesini de artırmaktadır (43).

ACE inhibitörü veya ARB tedavisi ile sıkı hipertansiyon kontrolü ve dislipidemi tedavisini içeren kapsamlı bir program diabetlilerde inme riskini azaltır (44).

C: Atrial Fibrilasyon (AF):

Atrial fibrilasyon, en sık devamlı kardiyak aritmidir ve diğer faktörlerden bağımsız olarak 4-5 kat artmış iskemik inme riski ile ilişkilidir.

Elektrokardiyogramda (EKG) AF, büyüklüğü, şekli ve zamanlaması değişkenlik gösteren hızlı fibrilatuar dalgaların sabit P dalgalarının yerini almasıyla ve birlikte eğer atriyoventriküler iletim sağlamasa düzensiz, sıklıkla hızlı bir ventriküler yanıtla karakterizedir (45). Klinik olarak beş farklı tipe ayrılır (46); yeni tanı AF semptomların varlığından, şiddetinden, ve aritminin süresinden bağımsız olarak hastada ilk kez gösterilen AF'dir. Paroksizmal AF genellikle 48 saatte kendini sonlandıran paroksizmler iken persistan AF yedi günden uzun süren veya kardiyoversiyon ile sonlandırılması gereken AF epizodudur. Ritm kontrol stratejisi kararı alındığında 1 yıldır veya daha fazla süredir mevcut olan AF varlığında uzun süreli persistan AF olarak isimlendirilir. Kalıcı AF ise hasta ve doktoru tarafından aritminin varlığı kabullenilmiş, ritmi düzeltmeye yönelik tedavilerin denenmediği, hız düzenleyici veya komplikasyonları önlemeye yönelik tedavilerin başlandığı AF dir.

İleri yaşta en önemli kardiyemboli nedeni nonvalvüler atriyal fibrilasyondur (NVAF) (47). Kalp kapak patolojisi yokluğunda dahi, sol atriyal apendikte staz kaynaklı tromboemboli oluşumuna sebep olur. NVAF bütün iskemik inmelerin %15-25' inden sorumlu tutulmaktadır (48). Kardiyembolik inmelerin yaklaşık %50'si AF varlığında ortaya çıkar (49,50). Paroksizmal AF, kronik AF ile benzer tromboemboli riskine sahiptir (51). AF kaynaklı inmelerin mortalite ve morbiditesi daha yüksektir (52).

Genel popülasyonda AF prevalansı %1 iken, 65 yaş üzerinde bu oran %5,9'a çıkmaktadır, bu nedenle 65 yaş üstü nabız değerlendirmesi ve EKG ile AF taramaları primer koruma için çok önemli bir fırsat sağlar (53, 54).

AF ile ilişkili tromboemboli riski güncel uygulamada en sık CHA₂DS₂-VASc skorlama sistemi ile belirlenmektedir. (C: konjestif kalp yetersizliği/sol ventriküler disfonksiyon, H: hipertansiyon, A: ≥ 75 yaş [2 puan], D: diyabet, S: inme/GİA [2 puan], V: damar hastalığı, A: 65-74 yaş ve S: cinsiyet [kadın] bileşenlerinden oluşur.) Antitrombotik veya antikoagülan tedavi kararı alınırken, tromboemboli risk skorlama sonuçları ve verilecek tedavi altındaki her hasta için ayrı hesaplanan kanama oranları gözönünde bulundurulmalıdır.

D: Diğer Kardiyak Hastalıklar:

Kardiyak embolizm, iskemik inmelerin yaklaşık %20'sinde etiyolojiden sorumlu tutulmaktadır. Kriptojenik inmelerin %40'ının kardiyoembolik kaynaklı olduğu düşünülmektedir (55,56). Kardiyoembolik inmeler, diğer iskemik inme nedenleri ile kıyaslandığında daha ciddi başlangıç, ağır seyir ve 6. ayda daha fazla nörolojik defisit ile ilişkili olarak gözlenmiştir (57).

Atriyal aritmiler (atriyal fibrilasyon, flutter, hasta sinus sendromu gibi), sol atriyal trombüs, kardiyak tümörler, vejetasyonlar ve prostetik kalp kapakçığı gibi durumlar inme için yüksek risk oluşturmaktadır (55). Ayrıca dilate kardiomyopati, koroner arter hastalıkları, kalp kapak patolojileri, endokarditler de artmış iskemik inme riski ile ilişkilidir (58,59). AF, romatizmal stenoz birlikteliği tromboemboli riskini 18 kat artırır (60). Patent foramen ovale (PFO), atriyal septal defekt, atriyal septal anevrizma gibi konjenital kardiyak anomaliler, özellikle genç hastalarda, inme ile ilişkili olabilir (61,62). İleri yaşta görülen yoğun mitral anüler kalsifikasyonların da embolik olaylara yatkınlığı arttırabildiğini belirten çalışmalar mevcuttur (63).

E: Dislipidemi:

Epidemiyolojik çalışmaların çoğunda yüksek kolesterol düzeyleri ile artmış iskemik inme riski arasında bir ilişki bulunmaktadır (64). Yüksek serum düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL) düzeyleri, hem koroner hem de

serebrovasküler ateroskleroz üzerindeki etkisiyle, tromboembolik inme için risk faktörü oluşturmaktadır (65). Ekstrakraniyal Doppler ultrasonografi (USG) çalışmaları ile karotis arteri intima-media kalınlığı ile kolesterol seviyelerinin paralelliği gösterilmiştir (66). Northern Manhattan Stroke Study (NOMASS) çalışmasında yüksek serum yüksek dansiteli kolesterol (HDL) düzeylerinin iskemik inme için koruyucu olduğu gösterilmiştir (67). Yüksek trigliserid (TG) düzeylerinin iskemik inme için risk oluşturabileceği belirtilmektedir ancak bu konuda yapılan epidemiyolojik çalışmaların sonuçları çelişkilidir (38,68,).

F: Sigara:

Sigara kullanımının, diğer faktörlerden bağımsız olarak inme riskini yaklaşık olarak 2 katına çıkarttığı bildirilmiştir (66). Ayrıca prevalansı yüksek olması nedeniyle önemli bir risk faktörüdür.

Sigara, patolojisini farklı mekanizmalarla ortaya koymaktadır, aterosklerozu hızlandırır, oksidasyon mekanizmalarıyla ve hipertansiyona yol açarak damar direncini artırır. Ayrıca fibrinojen düzeyini artırarak trombosit agregasyonunu hızlandırır, hipervizkoziteye yol açar ve koagülabileiteyi artırır. (69).

Sigarayı bırakan insanların inme riskinin 5–10 yıl sonra sigara içmeyenlerle yaklaşık olarak aynı seviyeye inebileceği belirtilmiştir (69). Mevcut kullanıcıların sigarayı bırakması, içmeyenlerin sigaradan uzak durması önerilir. Sigarayı bırakmak için, nikotin replasmanı, çeşitli oral sigara bırakma ilaçlarının kullanılabileceği belirtilmiştir (70,71). Kanıtlar yeterli olmasa da çevresel tütün dumanı maruziyetinden kaçınmanın inme sıklığını azaltabileceği bildirilmektedir (72,73).

G: Asemptomatik Karotis Stenozu (AKS):

İleri yaş popülasyonda, altmış beş yaş üzerinde %50-75 oranında asemptomatik karotis stenozu erkeklerde %7-10, kadınlarda %5-7 sıklıkta bildirilmiştir. Darlıkları %75-99 arası olanlar ise erkeklerde %1,2 ve kadınlarda %1,1 oranında izlenmiştir (74). Asemptomatik karotis stenozu $\geq$ %50 olan kişilerde aynı tarafta inme riski %2-3 olarak saptanmıştır (75).

AKS olan hastalara medikal tedavi olarak ASA ve statin önerilmektedir. Hastalar diğer risk faktörleri açısından taranmalı ve uygun tedavi ile yaşam tarzı değişiklikleri uygulanmalıdır. Profilaktik endarterektomi cerrahi asemptomatik karotis stenozu %70 üzerinde bulunan hastalarda, morbidite ve mortalitenin %3'ün altında olduğu merkezlerde, komorbid durumlar, yaşam beklentisi, diğer faktörler de göz önünde bulundurularak düşünülebilir, ancak en iyi tıbbi tedavi seçeneği ile karşılaştırıldığında etkinliği kanıtlanmamıştır. Asemptomatik karotis stenozu için toplum taraması önerilmez (38).

H: Orak Hücreli Anemi:

Orak hücreli anemi, otozomal resesif geçişli kalıtsal bir hemoglobinopatidir. Prevalansı düşük bir hastalıktır, ancak inme riski 20 yaşına kadar yüksek olup %11 oranında gözlenir. Erken çocukluk döneminin en yüksek inme riskine sahip hastalıktır. Orak hücreli anemisi olan çocuklara 2-16 yaş arası yıllık transkraniyal Doppler USG ile tarama önerilir. Hemoglobin S düzeyini %30'un altına düşürecek şekilde yapılan transfüzyon tedavisinin inme riskinin azaltılmasında etkinliği kanıtlanmıştır (76).

I: Fiziksel İnaktivite:

Fiziksel inaktivite artmış inme riski ile ilişkilidir. Ayrıca kardiyovasküler mortalite ve morbidite riskini de arttırmaktadır. Physical Activity Guidelines for Americans 2008 verilerine göre fiziksel olarak aktif kişilerin, daha az aktif kişilere göre %25-30 oranında daha az inme riskine sahiptir ve erişkinler için haftada en az 150 dk orta derece veya 75 dk yoğun derecede aerobik fiziksel egzersiz önerilmektedir (77).

Fiziksel aktivite, plazma fibrinojen aktivitesi ve trombosit aktivasyonunun azalması, doku plazminojen aktivasyonu ve HDL düzeyini artırması gibi mekanizmalarla inme riskinin azalmasında rol oynamaktadır. Koruyucu etkide HT, DM ve kardiyovasküler hastalıkların risklerini kontrol altına almasının da etkili olduğu düşünülmektedir. (78)

J: Diyet ve Beslenme:

Kanıt dayalı epidemiyolojik araştırmalar ve randomize çalışmaların sonuçlarına göre, DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension/Hipertansiyonu Durdurmak için Beslenme Yaklaşımları) diyetine benzer şekilde sodyumdan fakir, sebze meyvelerden zengin bir beslenme tarzının inme riskini azaltabileceği bildirilmiştir The Dietary Guidelines for Americans raporlarına göre genel popülasyonda sodyum alımının <2.3 g/gün (100 mmol/d) potasyum alımının ise en az 4.7 g/gün (120 mmol/d) olması önerilmektedir (38).

K: Obezite ve Vücut Yağ Dağılımı:

Vücut kitle indeksi (body mass index; BMI), kg cinsinden vücut ağırlılığının, cm cinsinden boyun karesine bölünmesi ile elde edilir. BMI, 25-29,9 kg/m² arası aşırı kilolu, >30 kg/m² obez olarak sınıflandırılmaktadır (79). Bel evresinin erkeklerde 102 cm ve üzerinde, kadınlarda 88 cm ve üzerinde olması abdominal şişmanlık olarak tanımlanır. Abdominal obezite ve yüksek BMI, artmış inme riski ile ilişkilidir (80). Aşırı kilolu ve obez kişilerde kilo verilmesi ile kan basıncında azalma, serebrovasküler ve kardiovasküler olay riskinde azalma olduğu saptanmıştır. (38)

L: Postmenopozal Hormon Terapisi:

Postmenopozal dönemdeki ikincil korumada kullanılan hormon replasman tedavisinin iskemik inme riski üzerine etkisini araştıran WHI (Women's Health Initiative) randomize çalışmasında 55–79 yaş grubunda östrojen ve progesteron tedavisi alanlarla, plasebo alanlar karşılaştırılmış ve tedavi alan grupta kardiyovasküler olay ve iskemik inme riskinde anlamlı artış saptanmıştır (81). Östrojen ve/veya progesteron içeren hormon replasman tedavileri postmenopozal dönemde inme primer koruması için verilmemelidir (38).

M: Oral Kontraseptifler: Oral kontraseptif kullanımı ile inme arasında zayıf bir ilişki mevcuttur. Yaşlılarda, sigara içenlerde, hipertansiyon, DM, obezite, hiperkolesterolemi, protrombotik mutasyonlar gibi ek risk faktörlerinin olması durumlarında risk artmaktadır (38).

b. Potansiyel (iyi dökümente edilememiş) Değiştirilebilir Faktörler

A: Alkol Kullanımı:

Alkolün hafif ve orta düzeyde koruyucu olduğu, aşırı alkol tüketenlerde ise artmış iskemik inme riski olduğu düşünülmektedir ancak bu konuda prospektif randomize klinik çalışmalar yetersizdir. Aşırı alkol tüketen kişilerin danışman desteğiyle alkol kullanımlarının azaltılmaya veya bırakılmaya çalışılması, alkol kullanmayı tercih edecek kişilerin kullanımının en fazla erkekler için 2, gebe olmayan kadınlar için 1 kadeh olacak şekilde sınırlandırılması önerilmektedir (82).

B: Migren:

Özellikle auralı tip olmak üzere migrenin <55 yaş kadınlarda inme riski ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Ancak migren profilaksisinin inme riskini azaltabileceğini gösteren spesifik veriler yetersizdir.

C: Metabolik Sendrom:

Metabolik sendrom, abdominal obezite, artmış kan basıncı, hiperglisemi, hipertrigliseridemi ve azalmış yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol seviyesi kriterlerinden en az üçünün varlığı olarak tanımlanmaktadır. Metabolik sendromun bireysel bileşenlerinin artmış iskemik inme riski ile ilişkili olduğu ve uygun şekilde tedavi edilmeleri gerektiği bilinmektedir. Metabolik sendromlu kişiler bu bileşenlerden bağımsız olarak değerlendirildiğinde de, artmış iskemik inme riski ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (38).

D: Madde Bağımlılığı:

Kokain, eroin ve amfetaminlerin kullanımı inme riskini artırır. Bu ilaçlar, akut ve şiddetli KB yükselmesi, serebral vazospazm, vaskülit, infektif endokardit, embolizasyon, hemostatik ve hematolojik anormalliklere neden olabilir. Hastane tabanlı kesitsel çalışmaların verilerine göre amfetamin sadece hemorajik inmelerle, kokain ise hem hemorajik hem iskemik inmelerle ilişkili bulunmuştur (83,84).

E: Hiperhomosisteinemi:

Hiperhomosisteinemi artmış inme riski ile ilişkilidir. Ancak homosisteinin düşürülmesine yönelik kullanılan B vitamin komplekslerinin inme riskini azaltıcı etkinlikleri iyi belirlenememiştir (38).

F: Uyku Apne Sendromu:

İskemik inme risk faktörleri ve kardiovasküler olaylarla ilişkisi nedeniyle inme riskine bağımsız olarak katkıda bulunabileceği düşünülmekte ancak yeterli kanıt bulunmamaktadır.

G: Lipoprotein (a):

Lipoprotein (a) [Lp (a)], birbirlerine disülfid bağlarıyla bağlanmış apolipoprotein B-100 ve apoprotein (a)'yı içeren düşük yoğunluklu bir lipoprotein partikülüdür. Yapısı ve kimyasal özellikleri LDL'ye benzerdir. Popülasyona dayalı epidemiyolojik çalışmalarda, Lp (a)'nın artmış iskemik inme riski ile ilişkili olduğunu bulunmuştur (38). Lp (a) düzeyi yüksek olan hastalarda niasin kullanımı, iskemik inmenin önlenmesi için düşünülebilir, ancak etkinliği iyi belirlenmemiştir (38).

H: Hiperkoagülabilité:

Edinsel ve kalıtsal hiperkoagülabilité durumları (trombofililer) venöz tromboz ile ilişkilidir, ancak arteriyel serebral infarkt ile ilişkili olduğuna dair yeterli çalışma yoktur. Edinsel trombofililerden antifosfolipid antikorların varlığı, arteriyel tromboz ile yakın ilişkilidir. Herediter veya edinsel trombofilili asemptomatik hastalarda primer korunma için spesifik tedavilerin yararlılığı iyi belirlenmemiştir (38).

I: İnflamasyon ve Enfeksiyon:

İnflamasyon, aterosklerotik sürecin başlaması, ilerlemesi aşamalarında risk oluşturur (85). Fibrinojen, serum amiloid A, Lp-PLA2, interleukin-6, high sensitive CRP (hsCRP) gibi inflamasyonun serum belirteçleri, inme için risk belirteçleri olarak önerilmiştir (38).

2.5. AKUT İNMEDE GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

Bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans (MR) ve anjiyografileri ile USG gibi noninvazif görüntüleme yöntemleri, inme tanı ve tedavisi için çok önemli bir yere sahiptirler.

Kontrastsız BT, akut inme durumunda hemoraji/iskemi ayrımının yapılması ve iskemi durumunda erken infarkt bulguları ile iskeminin boyutu açısından değerlendirilerek akut tedavi kararı verilebilmesi için yeterli bir görüntüleme tekniğidir. BT’de gri-beyaz cevher ayrımının kaybolması, sulkuslarda silinme, oklüde olan arterde dansite artışı erken infarkt bulgularıdır. BT yaygın olması, hızlı sonuç vermesi ve maliyet açısından uygun olması gibi özellikler nedeniyle akut inmede sık kullanılır (86,87,88).

Akut iskemi gelişen hastalarda, dakikalar içinde yapılan DWI (Diffusion Weighted Image, DAG), akut infarkt için en sensitive (%88-100) ve spesifik (%95-100) görüntüleme yöntemidir. T1, T2, FLAIR gibi standart MR sekansları, akut iskemide görülen değişikliklere karşı göreceli olarak daha hassastırlar. MR, akut, küçük kortikal, küçük derin ve posterior fossaya ait infarktların tanınması, akut-kronik iskemi ayrımının yapılması, radyasyona maruziyetin olmaması gibi özellikleri ile BT’ye göre üstündür. Ekonomik yükünün daha fazla olması, tekniğin uzun sürmesi, hareket artefaktlarına daha açık olması ve kalp pili, metal implantlar gibi çekim için kontrendikasyon oluşturacak durumlar bulundurması da dezavantajları arasında sayılabilir (88).

Perfüzyon BT ve MR, parankimal görüntüleme ile birlikte iskemik penumbra hatlarının belirlenmesinde yardımcı yöntemlerdir (86,87).

BT anjiyografi (BTA), MR anjiyografi (MRA), ekstrakraniyal ve transkranial Doppler USG, akut subakut ve kronik dönemlerde intrakraniyal ve ekstrakraniyal vasküler yapının noninvazif olarak değerlendirilmesini sağlayan görüntüleme yöntemleridir. Dijital substraksiyon anjiyografi (DSA) vasküler ağacı görüntülemek için altın standart yöntemdir. Doppler USG yapılması kolay, ucuz ve sık kullanılan bir yöntemdir. Ancak değerlendirme, yapan kişiye bağlı olduğu için tarama testi olarak kullanılabilse de tanı için diğer yöntemlerle desteklenmelidir.

MRA intrakraniyal ve ekstrakraniyal damarları görüntülemek için sık kullanılan bir yöntemdir. İntrakraniyal vasküler yapının görüntülenmesi için birkaç teknik vardır: 2-boyutlu TOF (time-of-flight), 3-boyutlu TOF, MOTSA (multiple overlapping thin-slab acquisition) ve kontrastlı MRA. Kontrastsız TOF tekniklerinin, BTA veya DSA'ya kıyasla spesifitesi daha düşüktür, stenozlar için %60-85, oklüzyonlar için ise %80-90'dır. TOF MRA, akut proksimal büyük damar oklüzyonlarını tespit etmede faydalıdır, ancak distal veya dal oklüzyonlarını güvenilir bir şekilde tanımlayamaz. Ekstrakraniyal karotis problemlerin tespitinde ise 2-boyutlu ve 3-boyutlu TOF MRA kullanılabilir. Kontrastlı MRA tekniklerinin doğruluk oranı, kontrastsız tekniklere göre daha yüksektir ve DSA'ya kıyasla spesifite ve sensitivitesi sırasıyla %86-97 ve %62-91'dir. Karotis ve vertebral arterlerin kraniyoservikal disseksiyonları, sıklıkla MRA ile tespit edilebilir. MRA aynı zamanda arteriyel disseksiyon, fibromusküler displazi, venöz tromboz ve vaskülit gibi iskemik inme ve GİA'nın daha nadir görülen sebeplerinin tanınmasında yardımcıdır (88). BTA'nin kontrast madde gerektirmesi, radyasyon etkisi olması gibi dezavantajları mevcuttur ancak çok hızlı bir şekilde çekim yapılabilmesi önemli bir avantajdır. Plağın morfolojisini göstermek, endarterektomi gibi operasyonlardan önce çevre dokular ile arterlerin ilişkisini göstermek için elverişlidir. Medikal ve cerrahi endikasyonu belirleyen %70 ve üstü karotis stenozu için yapılan BTA'nin spesifitesi yüksek olup çoğu çalışmada %100'e yakındır (17).

2.6. İSKEMİK İNMEDE ETİYOLOJİK SINIFLAMA

İnme tanısı alan her hastada nedenlerin belirlenmesi, en muhtemel olanının saptanması, uygun tedavinin seçimi ve prognoz tayini açısından büyük önem taşımaktadır.

Doğru bir sınıflandırma yapılması klinik, genetik ve epidemiyolojik çalışmalar için uygun hasta topluluklarının seçilmesi ve inme patofizyolojisinin aydınlatılması bakımından kritik bir rol oynamaktadır.

İskemik inme tanı tekniklerindeki önemli teknolojik ilerlemelere rağmen, mevcut inme mekanizmaları ve etyoloji anlayışımız hastaların önemli bir bölümünde belirsizliğini korumaya devam etmektedir. İdeal bir iskemik inme sınıflaması, hem

muhtemel tüm altta yatan patolojileri birarada içermeli, hem de en muhtemel etiyolojik ve patofizyolojik mekanizmayı vurgulamalıdır (89).

İskemik inme sınıflandırmasına yönelik mevcut yaklaşımlar ya fenotipiktir ya da nedensel niteliktedir. Fenotipik alt tipler, ana etiyolojik gruplardaki anormal test bulgularının düzenlenmesine dayanılarak yapılır. Bu tür sınıflandırma sistemine örnek olarak Baltimore-Washington, Causative Classification of Stroke System (CCS) ve ASCO (Atherothrombosis, Small vessel disease, Cardiac causes, and Other uncommon causes) verilebilir. Nedensel alt tipin belirlenmesi, fenotipik sınıflandırmanın tersine, iskemik inme değerlendirmesinde bulguların özellikleri, vasküler risk faktörleri ve tanısal test sonuçları gibi pek çok farklı özelliği birleştirip karar vermeyi gerektiren bir süreçtir. TOAST (Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment System) ve Causative Classification of Stroke System (CCS) nedensel sistemlerin örneklerindendir (90-95).

Fenotip sınıflandırmaları, en muhtemel iskemik inme etyolojisini vurgulamaksızın, var olan altta yatan patolojileri tanımlamaya yöneliktir. Nedensel sınıflandırmalar ise en olası nedeni ortaya koymaya odaklanırken, diğer ilişkili hastalıkları ihmal eder. Bu iki farklı kavramın akılcı kullanımı klinik araştırmaların ve günlük klinik uygulamaların gelişmesine katkı sağlayabilir (89).

Sınıflama tarihçesine bakıldığında 1991’de, Oxfordshire Community Stroke Project (OCSP) çalışmasında kullanılmak üzere Bamford ve arkadaşları tarafından geliştirilen temel nörolojik bulgular değerlendirilerek, infarkt yeri ve genişliğini yansıtan subtiplerin belirlenmesine dayalı sınıflama yapılmıştır (96). Etiyolojiye yer vermeyen bu sınıflama ile iskemik inmeler 4 sub tipe ayrılır:

1-Total Anterior Sirkülasyon İnfarktları (TACI): MCA proksimal oklüzyonu veya ICA oklüzyonu sonucu gelişir.

2-Parsiyel Anterior Sirkülasyon İnfarktları (PACI): MCA dallarından birinin veya nadiren ACA’nın tıkanmasına bağlı bir infarkta işaret eder.

3-Posterior sirkülasyon infarktları (POCI): Vertebrobaziller sistemin suladığı oksipital loblar ile beyin sapı ve serebellum tutulumunu gösterir. Vertebrobaziller sistemi oluşturan arterlerin proksimal veya distal oklüzyonuna işaret eder.

4-Laküner infarktlar (LOCI): Laküner infarkt terimi, patolojik bir tanım olmasına karşın, sıklıkla küçük, derin, penetran arterlerin tutulumu sonucu oluşan küçük lezyonlara ait bir klinik kategori olarak kullanılır. Bu arterler, ana dallardan 90 derecelik bir açı ile çıkar ve hemisferin derin beyaz ve gri maddelerini (lentikülostriat arterler gibi) ve beyin sapını sularlar. Kollateral olanakları kötü olan bu arterlerden birinde kan akımının durması, o arterin sınırlı sulama alanında infarkta yol açar. Zamanla normal doku ile çevrelenmiş, içi sıvı dolu bir kavite oluşur. Lakün ismi bu görünüşü yansıtır. Laküner infarkt tanısının temelini, klinik olarak klasik laküner sendromlardan (saf motor inme, saf sensoriyal inme, sensorimotor inme, ataksik hemiparezi) birinin varlığı, bilgisayarlı beyin tomografisi / kraniyal manyetik rezonans (BT/MR) ile 15mm'den küçük, derin infarkt görülmesi veya incelemelerin negatif kalması ve diğer iskemik inme nedenlerinin (büyük arter ateroskleroza, kardiyak emboli kaynağı) dışlanması oluşturmaktadır (97).

2.6.1. TOAST Sınıflaması

Bu sınıflandırmaya göre hasta ilk değerlendirmede elde edilen muayene bulguları, kan sayımı, rutin biyokimyasal testler, EKG ve ekokardiyografi (EKO) gibi kardiyak değerlendirmeye yönelik testler, ekstrakraniyal arterlere yönelik Doppler USG bulguları ve beyin MR ve MRA bulguları ile bu gruplardan birine dahil edilir.

TOAST sınıflamasına göre iskemik inme olguları 5 ayrı grupta incelenir (TOAST, 1993) (95):

a) Büyük Arter Ateroskleroza

TOAST sınıflamasının en geniş alt grubudur. Hastayı bu kategoride değerlendirmek için infarkt bölgesini sulayan intrakraniyal veya ekstrakraniyal bir arterde saptanacak %50'den fazla (aterosklerotik) darlık olmalıdır. Genelde proksimal arterin %70 ve üzerindeki darlıkları söz konusudur. Yapılacak tetkiklerle diğer olası kardiyojenik emboli kaynakları dışlanmalıdır Bu olgularda iki mekanizma ile infarkt oluşabilir: 1) arterden artere emboli, 2) hemodinamik yetmezlik ile darlık distalinde watershed (sınır bölge) infarktlar veya bu iki durumun birlikteliği de söz konusu olabilir (98). Kortikal, subkortikal, beyin sapı veya serebellumda lezyonlar

oluşabilir. Oluşan lezyonların genişliği 1,5 cm'den daha büyüktür. Klinik tablo, tıkanan artere göre değişiklik gösterir, kortikal fonksiyon bozukluğu, beyin sapı ve serebellar disfonksiyon bulguları olabilir. Hastalarda geçici iskemik atak ve periferik arter hastalığı öyküsü veya bulgularının bulunması klinik tanıyı desteklemeye yardımcıdır. Muayenede, karotis üfürümü ve distal nabızların alınmaması ayırıcı tanıda önemlidir. (95).

b) Kardiyoembolizm

Kardiyoembolik inme tanısı için en az bir potansiyel kardiyak emboli kaynağı gösterilmelidir ve büyük arter aterosklerozu ekarte edilmelidir. Klinik tablo ve görüntüleme bulguları, büyük arter aterosklerozunda görülenlere benzerdir. Geçirilmiş sistemik emboli öyküsü, birden fazla vasküler sulama alanına ait kronik infarkt varlığı kardiyoembolik inmeyi destekleyen verilerdir. Kardiyak emboli etyolojisi, yüksek ve düşük riskli olmak üzere 2 farklı risk grubuna ayrılmıştır (Tablo 2) (95,99).

Tablo 2. Kardiyoembolik inme nedenleri ve risk düzeyleri

Yüksek Risk	Düşük Risk
Atriyal fibrilasyon	Patent foramen ovale
Atriyal fibrilasyon + Mitral stenoz	AF olmaksızın mitral stenoz
Hasta sinüs sendromu	Atriyal septal anevrizma
Sol atriyal trombüs	Sol atriyal türbülans (smoke)
Sol atriyal miksoma	Mitral anulus kalsifikasyonu
Mitral stenozu	Mitral valv prolapsusu
Mekanik protez kapakçık	Bioprotetik kalp kapakçığı
Sol ventriküler trombüs	Atriyal flutter
Sol ventriküler miksoma	Kalsifiye aort stenozu
Yeni geçirilmiş MI	Subaortik hipertrofik KMP
Dilate kardiyomiyopati	Konjestif kalp hastalığı
Akinetik sol ventrikül segmenti	Hipokinetik sol ventrikül segmenti
İnfektif endokardit	Nonbakteriyel trombotik endokardit
	MI (>4 hafta <6 ay)

c) Küçük Damar Hastalığı

Hastada klasik laküner sendromlardan (saf motor inme, saf sensoriyal inme, sensorimotor inme, ataksik hemiparezi) birisi olmalı ve serebral kortikal disfonksiyon olmamalıdır. Bu hastalarda DM ya da HT birlikteliği sık görülür ve tanıyı destekler. Radyolojik yöntemlerle lezyon ya hiç görülmez ya da BT/MR'da saptanan infarkt çapının 1,5 cm.'den küçük, klinikle uyumlu, olması gereklidir. Bu olgularda, emboliye yol açabilecek bir kalp hastalığı veya ipsilateral arterde %50'den fazla stenoza yol açan büyük damar hastalıkları ekarte edilmelidir (95).

d) Diğer Etiyolojiler

Bu kategori yukarıda bahsedilen majör inme etyolojisi grupları dışında kalan ve nadiren iskemik inmeye neden olan diğer hastalıkları kapsamaktadır. Arteriyel diseksiyon, nonaterosklerotik vaskülopatiler, vazospazm, sistemik hipotansiyon, hiperviskozite (polisitemi, disproteinemi, trombositoz), koagülopatiyeye neden olan durumlar, CADASIL (cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy), Moya Moya hastalığı, fibromusküler displazi bu alt grupta yer alır. Bu gruptaki hastalıkların birçoğu ender görülür ve spesifik testlerle (anjiyografik, hematolojik, genetik) tanının doğrulanmış olması gerekmektedir. Kardiyoembolizm ve geniş arter ateroskleroza ekarte edilmelidir (95,100).

e) Belirlenemeyen Etiyoloji (kriptojenik)

İskemik inme nedeninin bulunamadığı durumları kapsar. Etiyoloji ya ayrıntılı inceleme yapılmasına rağmen saptanamamıştır ya da aynı olayı açıklayabilecek birden fazla neden söz konusudur. İncelemeleri eksik, yetersiz kalan grup da bu kategoriye girer (95,101).

TOAST sınıflandırma sistemi tanısal araştırmaların kapsamlılık derecesini alt tiplendirmeye dahil eder; *olası* alt tip, ancak tanısal değerlendirmeler diğer etiyojileri dışlarsa konur. Eğer bir alt tipe ait delil varsa fakat diğer alt tipler için tanısal testler yapılmamışsa *mümkün* tanısı konur (91).

2.6.2. CCS Etiyolojik Sınıflandırma Sistemi

2007 yılında oluşturulmuş web tabanlı bir etiyolojik sınıflama sistemidir.

CCS programı hem nedensel hem de fenotipik alt tipleri belirlemede kullanılır. TOAST'ın 'nedeni belirlenemeyen etiyoloji' alt tipini azaltmayı, sınıflandırmayı etkileyebilecek kişisel faktörleri indirgemeyi hedeflemiştir (91).

CCS iskemik inmeyi, tıpkı TOAST sistemi gibi, 5 ana etiyolojik gruba ayırır. Fakat alt tiplerin tanımları TOAST'inkilerden biraz farklıdır: Büyük arter aterosklerozu, klinik olarak ilgili ekstrakraniyal veya intrakraniyal arterlerde aterosklerozdan kaynaklanan oklüzif veya stenotik (çapta %50'den fazla daralma veya %50'den az daralma ile birlikte plakta ülser ya da tromboz veya akut laküner infarktın olduğu bölgeyi besleyen penetran arterin orijininde protrude plak) vasküler hastalık olarak tanımlanır. Embolinin kardiyak kaynakları, nesnel bir %2'lik primer inme risk eşiği kullanılarak, yüksek ve düşük risk alt tiplerine ayrılır (59). Küçük damar hastalığı tanısı, bazal veya beyin sapı penetran arter bölgelerinde, penetran arterin çıktığı yerdeki ana arterde patoloji (örn. fokal aterom, ana damar diseksiyonu, vaskülit, vazospazm) olmadan, 20 mm'den daha küçük çaplı ve klinik olarak uyumlu tek bir akut infarkta ait görüntüleme bulgusu olduğunda düşünülür. CCS'de 'saptanan diğer nedenler' kategorisindeki hastalıklar ayrı bir grup olarak belirlenmiştir. Nedeni bilinmeyen grup, yeteri kadar araştırılmamış, sınıflandırılmamış (birden fazla etiyoloji) ve kriptojenik embolizm şeklinde incelenir (92,102).

CCS, hem nedensel ilişkiler arasındaki kesinliği belirler, hem de tanısal incelemelerin yeterliliğini veya kapsamını da göz önünde bulundurur. CCS'deki ana alt tipler nedensel kanıtın ağırlığına göre üç derecede tanımlanmıştır: 'bariz', 'olası' ve 'mümkün'. Bir etiyoloji, ancak yüksek inme riski taşıyan tek potansiyel mekanizma ise "bariz" tanımını alır (örn. atriyal fibrilasyon). Eğer inmenin nedeni düşük veya belirsiz risk taşıyan bir bozukluk ise (örn. PFO), mekanizma "mümkün" olarak sınıflandırılır. Birden fazla bariz etiyoloji varsa, "olası" inme mekanizması saptanır. Bunun için etiyolojilerden birini daha yüksek oranda inme sebebi yapabilecek klinik ve laboratuvar özelliklerin varlığına bakılır (91).

2.6.3. ASCO Etiyolojik Sınıflandırma Sistemi

ASCO, inme hastalarını etiyolojik karakteristiklerinin bileşimine göre sınıflandıran tipik bir fenotipik sistemdir (101). Alt tip tanımları subjektif kriterler ile birlikte uzman görüşüne dayanır ve diğer sistemlerinkinden biraz farklıdır. Aterotrombozun tanısı klinik olarak uyumlu arterde %70'ten fazla stenoz veya %70'ten az stenozla birlikte luminal tromboz veya aortik yayda hareketli trombus varsa düşünülür. Küçük damar hastalığının kesin tanısı için çapı 15 mm'den küçük bir infarktın gösterilmesiyle birlikte eski laküner infarkt varlığı veya yakın geçmişte tekrarlayan benzer geçici iskemik atakların varlığı gereklidir. Kardiyak emboli kaynakları, göreceli olarak değişik risk gruplarına ayrılır. Bu sistem iskemik inmeyi toplam 625 fenotipik kategoriye ayırır (91).

ASCO sisteminin en önemli özelliği alt tipleri tanısal değerlendirmenin kalitesine göre derecelendirmesidir. ASCO sistemine göre, büyük arter ateroskleroza, atriyal fibrilasyonu ve laküner infarktı olan bir hasta “büyük arter ateroskleroza + küçük damar hastalığı + kardiyak emboli” (ya da A1-S1-C1-O0) olarak sınıflandırılır (91,94).

ASCO sistemi, inme ile nedensel bağlantı gösterme zorunluluğu aramaksızın bazı inme özelliklerini [örn. lökoaraiozis- (beyaz cevher değişikliği), kronik mikrokranamalar, Virchow-Robin aralığı ve klinik olarak ilgisiz aterosklerotik hastalık] değerlendirmeye dahil eder. Bu durum çalışmalara dahil edilecek bazı alt grupların seçimini kolaylaştırmaktadır.

2.7. İNMEDE PROGNOSTİK ÖLÇEKLER

İnme geçiren hastaların klinik bulgularının geçerli bir ölçekle izlenmesi, araştırmalarda veya prospektif çalışmalarda ortak bir temel oluşturmaktadır. NİH İnme Skalası (National Institute of Health Stroke Scale, NIHSS) inme sonucu meydana gelen nörolojik defisitinin değerlendirilmesinde kullanılan bir skorum şeklidir. Her biri spesifik bir beceriyi puanlandıran 11 maddelik bir testtir. Bilinç düzeyi, konuşma, motor ve duyuşal muayeneler, görme alanı ve ataksi gibi parametreleri sistematik olarak sorgular. Her bir madde için, 0 normal durumu ifade ederken, puan yükseldikçe işğörmezlik derecesi artar. Tüm puanlar toplanarak

ulaşılan toplam skor 0 ile 42 arası değişmektedir. Toplam puan ne kadar yüksekse nörolojik defisit o kadar şiddetlidir. Son zamanlarda yaygın kullanılan akut inme tedavilerinde, tedavi öncesi inme şiddetini belirlemede, uygulama kararı aşamasında ve tedavi sonrası cevap değerlendirmede önemli bir yer almaktadır. Olguların nörolojik tablolarını değerlendirmek için son yıllarda geliştirilen ölçekler arasında NIHSS en güvenilir ve en geçerli skala olarak bilinmektedir (103). İskemik inme olgularında yaygın kullanım kazanmakla birlikte, hemorajik inmeli olgularda kullanımını sınırlıdır. Ayrıca farklı çalışmalarda, içeriğinin karışık olduğu ve arka sistem değerlendirmesinde yetersiz olduğu belirtilmektedir (104,105).

Tüm dünyada prognozu belirlemek için en sık kullanılan skarlama sistemleri Barthel Index(BI) ve Modified Rankin Scale (mRS) dir. mRS, inme veya başka bir nörolojik nedenle işgörmezlik gelişen hastalarda işgörmezlik ve bağımlılık derecesinin ölçümü amacıyla kullanılan bir testtir, 0-6 puan arasında değerlendirme yapılır. İki skarlama sistemini prognoz için karşılaştıran bir çalışmada, kötü prognoz için ikisinin de daha kullanışlı olduğu bildirilmiştir (106). mRS daha sık kullanılan global dizabilitiyi değerlendiren bir ölçektir ve yapılan çalışmalarda, mRS değerlendirilmesinde gözlemciler arasında değişkenlik saptanabilse de prognozu belirlemede geçerliliği ve güvenilirliği yüksek olup araştırmalarda kullanılması önerilmiştir (107).

2.8. İSKEMİK İNMEDE BİYOBELİRTEÇ KAVRAMI

Her yıl dünyada 15 milyondan fazla inme atağı gerçekleşmektedir. Bu nedenle, inme riski taşıyan bireyleri tanımlama ve inme geçiren hastalarda teşhis ve prognoz belirleme aşamalarında gelişimi sağlayacak yöntemlere ihtiyaç vardır. İnme riski ile inme ve nedenlerini saptayabilmek, inme şiddeti ve prognozunu öngörmek için belirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır ve kan temelli biyolojik belirteçler üzerinde çalışmalar sürmektedir. Belirtilen amaçlarla araştırmaları yapılan veya hala sürmekte olan moleküller, inme patofizyolojisine ait çeşitli proteinler, nükleik asitler ve lipidleri içerir. Günümüze kadar iskemik inme için çalışmaları olan kan temelli biyobelirteçlerden bazıları, BNP, D-dimer, fibrinojen, vWf, C-reaktif protein (CRP), prokalsitonin, matriks metalloproteinaz-9 (MMP-9), VCAM-1, S100 calcium binding protein B (S100B), GFAP, NSE şeklinde sıralanabilir. Kan

biyobelirteçlerinin iskemik inme yönetiminde rolü hala net değildir ve inme kliniğinin geliştirilmesi adına kan biyobelirteçleri ile ilgili çalışmalara ihtiyaç vardır (108).

2.9. NT-proBNP

B-tip natriüretik peptid (BNP), Bold ve arkadaşları tarafından keşfedilen natriüretik peptid (NP) ailesinden 32 aminoasitten oluşan bir peptid hormondur. İnsanda 3 tip natriüretik peptid tanımlanmıştır; A-tip natriüretik peptid (ANP) ve C-tip natriüretik peptid (CNP) ailenin diğer üyeleridirler. BNP ilk kez domuz beyninden izole edilmiş olup daha sonra kalp, akciğerler, böbrekler, aorta ve böbreküstü bezlerinde de üretildiği bulunmuştur. Kalpte atriyumlar ve ventriküllerde, özellikle ventriküllerde atriya göre daha yüksek konsantrasyonda bulunur (6). BNP'nin, hacim ve basınç artışına yanıt olarak diüretik, natriüretik ve vazodilatör etkiler ile ağırlıklı olarak ventriküllerden salınan bir nörohormon olduğu bilinmektedir (109,110). Natriüretik etki iki aşamalıdır, kısa dönemde proksimal tübülde uzun dönemde toplayıcı kanalların uzun çıkan kolunda sodyum reabsorpsiyonunu engelleyerek glomerüler filtrasyon hızını artırır.

BNP'yi kodlayan gen, kromozom 1'in kısa kolu üzerinde bulunur (1p36.2). Uyarıcı olması halinde gen transkripsiyonu ve hormon sentezi 1 saatten daha kısa sürede olacak şekilde, hızla yanıt verilir. ANP atriyumlarda salgı granüllerinde depolanırken BNP depolanmaz. Ancak BNP'nin 45 amino asitlik bir öncü peptid şeklinde depolandığına dair bazı kanıtlar da vardır. BNP'nin (ve dolayısıyla NT-proBNP'nin) salgılanmasındaki ana uyarıcı faktör kalp duvarının gerilmesi veya basıncının aşırı yüklenmesidir, diğer uyarıcılar içinde iskemi, hipoksi, endotelin1, anjiyotensin-II, interleukinler ve adrenerjik agonistler sayılabilir. Endojen inhibitörü yoktur, ancak HS-142-1 ve anantin gibi farmakolojik inhibitörleri mevcuttur.

BNP mRNA 134 amino asit uzunluğunda bir pre-pro-hormonu kodlar ve bu peptid nötral endopeptidaz (NEP) tarafından bölünerek 108 amino asitlik prohormon (pro-BNP) ve 26 amino asitlik sinyal peptid oluşturulur. Sekresyon döngüsünde, proBNP, corin isimli enzim tarafından biyolojik açıdan aktif 32 amino asitlik C-terminal parçasına (BNP) ve 76 amino asitlik N-terminal parçasına (NT-proBNP)

ayrılır. Yani, BNP ve NT-pro-BNP eşit molar oranlarda salgılanırlar. Natriüretik peptidler, natriüretik peptid reseptörü A (NPR-A) ve natriüretik peptid reseptörü B (NPR-B) adı verilen hücre yüzey reseptörlerine bağlanıp cGMP'yi ikincil mesajcı olarak kullanır ve biyolojik etkilerini bu şekilde meydana getirirler. BNP ve ANP daha çok NPR-A'ya bağlanırken CNP, NPR-B'ye bağlanır (111).

Dolaşımdaki natriüretik peptidler proksimal renal tübüllerde, vasküler endotelyumda, akciğerlerde ve kalpte NEP'lar tarafından parçalanır. NP'lerin reseptör aracılı endositozu ve parçalanması natriüretik peptid reseptörü C (NPR-C) olarak isimlendirilen reseptör aracılığı ile gerçekleşir. Bu reseptör, CNP ve ANP için BNP'ye kıyasla daha yüksek afiniteye sahiptir ve bu nedenle BNP'nin yarı ömrü dolaşımda göreceli olarak daha uzundur. NPR-C, genellikle BNP'nin arttığı hastalık durumlarında doymuştur ve böyle bir durumda NEP'lar parçalanma ve atılımda daha önemli bir role sahip olurlar. ANP, BNP ve NT-proBNP böbrekten atılır. BNP'nin plazmada yarılanma ömrü yaklaşık 20 dakika iken, NT-proBNP nötral endopeptidazlara dirençlidir, yarılanma ömrü 60-120 dakikadır (112,113).

BNP, biyoaktif bir peptiddir ve fizyolojik etkileri, sempatik sinir sistemi aktivitesinin ve renin-aldosteron üretiminin antagonizması, diürez, natriürez kan damarlarında vazodilatör ve antiproliferatif etki, endotelial permeabilite artışı, kardiyak ve vasküler remodeling inhibisyonu şeklindedir.

Klinik kullanım alanları şu şekilde özetlenebilir:

1. Dekompanse kalp yetmezliğinin teşhisi. Yüksek negatif prediktif değeri (NPV) (>%97), kalp yetmezliğinin hızlı bir şekilde ekarte edilmesini sağlar. Erişkinlerde akut kalp yetmezliği tanı ve yönetimi ile ilgili The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) tarafından 2014 yılında yayınlanan rehberde, kalp yetmezliğini ekarte etmek için tek NT-proBNP ölçümünü önerilmektedir. NT-proBNP 300 ng / L'den düşük veya BNP 100 ng / L'den düşük ise kalp yetmezliği dışlanabileceği belirtilmiştir.

2. Kalp yetmezliğinin şiddetini belirlemek. New York Heart Association (NYHA) kalp yetmezliği sınıflamasında, hastalık progresyonu ile BNP düzeyi artışı arasında ilişki mevcuttur.

3- Kalp yetmezliği tedavisinin izlenmesi. Natriüretik peptidlerin tedaviyi yönlendirmek için kullanılmasının, klinik öngörü ile kıyaslandığında daha iyi sonuçlar verdiğini gösteren kanıtlar vardır. Örneğin, BATTLESCARRED çalışmasının sonuçlarına göre 75 yaşın üzerindeki kalp yetmezliği olan hastalarda NT-proBNP rehberliğindeki tedavi stratejisinin, semptom merkezli stratejilere göre 2 yıla kadar daha iyi sonuçlar ortaya çıkardığı belirtilmiştir (114).

4- Akut koroner sendromlar gibi birçok kardiyovasküler hastalıkta risk değerlendirilmesi ve prognoz tayininde kullanılmaktadır. Yüksek plazma BNP konsantrasyonları, sadece kronik kalp yetmezliği veya akut miyokard infarktüsü olan hastalarda değil, atriyal fibrilasyonu gibi aritmileri olan hastalarda da görülür (115,116).

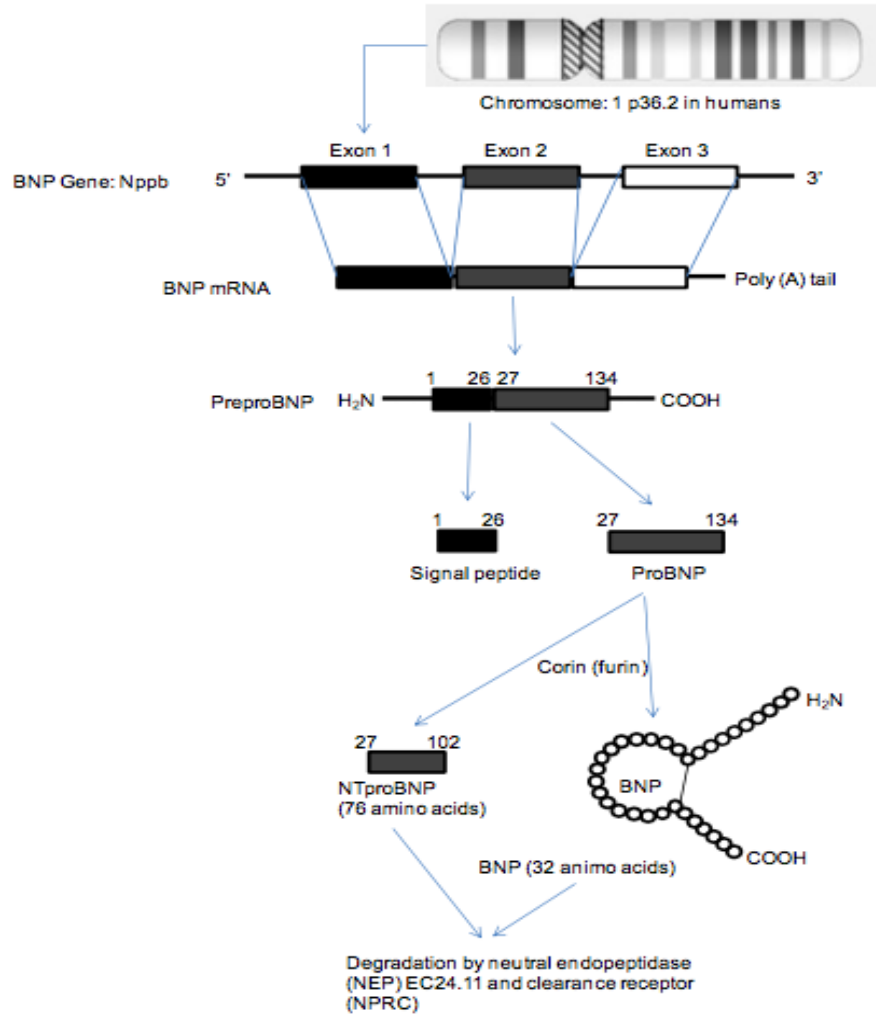
Kalp yetersizliği kliniğinde NT-proBNP için karar eşikleri <75 yaş için >125 ng / L, olarak belirtilmiştir. Ayrıca 0-18 yaş arasında, yaşa göre değişkenlik gösteren farklı referans değerler belirlenmiştir. NT-proBNP değerleri 125 ng / L (pg / mL) altında olması, kalp yetmezliği şüphesi olan hastalarda kalp fonksiyon bozukluğunu dışlamaktadır. Değerler 125 ng /L üzerinde ise kardiyak işlev bozukluğunu gösterebilir ve artmış kalp komplikasyonları (MI, kalp yetmezliği veya ölüm) ile ilişkili olabilir. Roche proBNP II analizi verilerine göre, kompanse kalp yetmezliği hastaları (n = 721) referans grupla (n = 2264) karşılaştırılırken, cut-off değerinin 125 ng / L olarak belirlenmesi durumunda, duyarlılık % 88, özgüllük %92, negatif prediktif değer %96,7 ve pozitif prediktif değer %80,6 olarak belirtilmiştir.

NT-proBNP serum veya plazmada ölçülür. Genel olarak, sarılık, hemoliz veya dislipidemi durumlarından etkilenmez. Yüksek dozda biyotin tedavisi alan hastalarda, son dozdan en az 8 saat sonra örnek alınmalıdır.

NT-proBNP/BNP konsantrasyonlarını etkilediği bildirilen bazı faktörler mevcuttur. Kardiyovasküler hastalıklardan miyokard infarktüsü, pulmoner emboli, kapak hastalığı, hipertansiyon, atriyal fibrilasyon, taşiaritmi gibi rahatsızlıklar, NT-proBNP / BNP salınımı için uyarıcıdır. Akut ve kronik renal yetmezlik tablolarının etkisi bilinmektedir, diğer faktörlerden bağımsız olarak GFR ve NT-proBNP/BNP konsantrasyonları arasında, orta derecede, ters ve anlamlı bir korelasyon

saptanmıştır. Epinefrin, norepinefrin, asetilkolin, vazopressin, glukokortikoidler, endotelin-1, anjiotensin-2 gibi nörohumoral ve endokrin faktörler natriüretik peptidlerin salınımını etkilemektedir. Endokrin bozukluklardan hiperaldosteronizm ve hipertiroidinin NT-proBNP ve BNP konsantrasyonlarını arttırdığı bildirilmiştir. İlaçlardan da diüretikler, ACE inhibitörleri, aldosteron antagonistleri, anjiyotensin-II reseptör inhibitörleri ve nitratlar NT-proBNP/BNP konsantrasyonlarının azalmasına neden olmaktadır. Egzersiz ile dolaşımdaki NT-proBNP/BNP konsantrasyonları artmaktadır. 10 atım/dakika artış şeklindeki nabız değişikliği ile BNP'de %9' luk bir azalma ve NT-proBNP'de %15' lik bir azalma gözlenecek şekilde ters yönde korelasyon saptanmıştır. TNF- α , interlökin-6 gibi inflamatuvar sitokinlerden etkilenme de bildirilmiş olup septik şok tablosunda artış gözlenmektedir. DM'nin de NT-proBNP/BNP'yi arttırdığı, sebebinin altta yatan kalp veya böbrek hastalığına bağlı olabileceği bildirilmiştir. NT-proBNP/BNP değerlerinin yaş, cinsiyet, VKİ, vücut sıcaklığı ve sirkadian ritimle de ilişkisi mevcut olup bireyler arası anlamlı derecede değişkenlik göstermektedir.

Bir çalışmada NT-proBNP'nin kalp yetmezliği için mortalite, morbidite ve hastaneye yatırılma tahmininde BNP'den çok daha üstün olduğu gösterilmişse de, her iki biyolojik belirteçin esasen aynı bilgiyi sağladığı kabul edilmektedir (117). Bu biyobelirteçler, daha önce de belirttiğimiz gibi birbirlerinin yerine kullanılabilirler ve eşdeğer oranlarda üretilip biyolojik olarak aktiftirler. Farklı oldukları noktalardan biri olarak, böbrek yetmezliğinin NT-proBNP üzerinde BNP'ye göre daha fazla etkiye sahip olduğu bildirilmiştir. Ayrıca NT-proBNP, BNP'den daha iyi in vitro stabiliteye sahipken BNP, camla enzim aktivasyonunun bir sonucu olarak cam şişelerde bozulur.



Şekil 3: BNP sentezi ve yapısı

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. HASTA SEÇİMİ

Bu çalışmada, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği'ne 1 Şubat 2017 - 30 Haziran 2017 tarihleri arasındaki beş aylık dönemde klinik ve radyolojik olarak iskemik inme tanısı alarak takip ve tedavi amacıyla yatırılan ve dışlama kriterlerini karşılayan 107 hasta ve alt grup analizinde kullanılmak üzere kontrol grubu olarak planlanan yaş ve cinsiyet dağılımı uyumlu 24 birey prospektif olarak değerlendirmeye alındı.

Çalışma dışı bırakılan hastalar:

-18 yaş altı hastalar

-Gebeler

-Semptomların başlangıcından itibaren 48 saatten fazla süre geçmiş olan hastalar

-Geçici iskemik atak tanısı alan hastalar

-İskemik inme alt tiplerinden küçük damar hastalığı, büyük arter ateroskleroza veya kardiyembolik inme sınıflamalarının dışında olan hastalar

-Konjestif kalp yetmezliği, dilate kardiyomiyopati, hipertrofik kardiyomiyopati hastaları ve intrakardiyak trombüsü olan hastalar

-Son 3 ay içerisinde akut miyokard infarktüsü ve/veya inme geçiren hastalar

-Kalp pili olan hastalar,

-Pulmoner emboli öyküsü olan hastalar

3.2. KLİNİK, LABORATUVAR VE RADYOLOJİK DEĞERLENDİRME

Değerlendirilen hastaların anamnezleri, fizik ve nörolojik muayene bulguları kaydedilip, tanı ve etiyolojiye yönelik tüm hastalara rutin hemogram ve biyokimyasal testler, beyin BT, kraniyal diffuzyon MR, transtorasik EKO, bilateral karotis-vertebral arter Doppler USG, kontrendikasyonu olmadığı sürece intrakraniyal-servikal MRA ve seçilmiş hastalara transözefageal EKO (TEE), vaskülitik tetkikler, trombofili paneli uygulandı.

Kategorik değişkenler cinsiyet, sigara, HT, DM, dislipidemi, vasküler olay [koroner arter hastalığı (KAH), periferik arter hastalığı (PAH)], GİA ya da inme öyküsü şeklinde belirlendi.

Sayısal değişkenler yaş, serum kreatinin klirensi, hemoglobin A1c (HbA1c), serum LDL, HDL, TG değerleri, sol atrium (LA) çapı, serum NT-proBNP değeri olarak belirlendi.

Sigara içimi, miktarı önemsizden yaşam boyu herhangi bir dönem sigara içimi durumunu kapsayacak şekilde kaydedildi.

HT, antihipertansif ilaç kullanımı öyküsü olan veya izlenen süre içinde tekrarlayan ölçümlerde arteriyal kan basıncının $\geq 140/90$ mmhg olması şeklinde tanımlandı.

DM, antidiabetik tedavi alan olgular ve/veya izlenen süre içinde açlık plazma glikozu ≥ 126 mg/dl veya 2. saat tokluk glikozu ≥ 200 mg/dl ve HbA1c ≥ 6.4 olan hastalar şeklinde tanımlandı.

Dislipidemi, statinler veya fibratlar gibi antihiperlipidemik tedavi alan olgular ve/veya LDL düzeyi ≥ 140 mg/dl, HDL düzeyi ≤ 40 mg/dl veya TG düzeyi ≥ 150 mg/dl olan hastalar olarak tanımlandı.

Vasküler olaylar, anamnez verilerine göre KAH veya PAH ile ilgili ilaç kullanımı, tıbbi işlem geçmişi veya ilgili görüntüleme bulgusu olan hastalar olarak belirlendi.

Transtorasik EKO sonuçlarına göre tüm hastaların LA çapı kaydedildi. Konjestif kalp yetmezliği, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) <%40 olan veya inme öncesi 6 ayda NYHA sınıflamasına göre sınıf II veya daha yüksek kategoriye girecek kalp yetmezliği semptomları bulunan hastalar olarak tanımlandı.

MR incelemeleri 3 Tesla alan gücüne sahip MR cihazı ile gerçekleştirildi. Diffüzyon ağırlıklı görüntülemelerde hiperintens görülen alanın boyutuna göre infarkt volümü açısından hastalar 3 grupta sınıflandırıldı: <1,5 cm olanlar küçük (K), serebral hemisferin 1/3'ünden büyük olanlar büyük (B), diğerleri orta (O). Beyin sapı ve serebellar infarktlar için alanın 1,5 cm den küçük veya büyük olmasına göre K ve O olacak şekilde 2 grup oluşturuldu.

Çalışmaya dahil edilen hastaların kalp ritmi, 12 derivasyonlu EKG, sürekli EKG monitörü ve 24 saatlik Holter EKG ile değerlendirildi. Elde edilen bulgulara göre 56 hasta sinüs ritmi (SR grubu), 24 hasta paroksizmal atriyal fibrilasyon (pAF grubu), 27 hasta kronik atriyal fibrilasyon (kAF grubu) olarak sınıflandırıldı.

Her hastanın ilk başvuru anındaki ve 3. ay nörolojik muayeneleri NIHSS kullanılarak kayıt edildi. Ayrıca hastaların inme öncesi (anamneze dayanarak), akut inme döneminde ve inme sonrası 3. ayda olacak şekilde mRS değerleri kaydedildi. mRS değerine göre ≤ 2 puan iyi prognoz, ≥ 3 puan kötü prognoz olarak belirlendi. Hastaların 9'u taburculuk sonrası takiplere devam etmediğinden 3.ay mRS skoru değerlendirmemize dahil edilmedi. Her hasta için hesaplanan CHA₂DS₂-VASc skorları kaydedildi.

Tüm hastalar OCSF çalışması ve TOAST kriterleri olmak üzere iki farklı sınıflama sistemine göre alt gruplara ayrılarak incelendi. TOAST sınıflamasına göre küçük damar hastalığı (KDH), büyük arter aterosklerozu (BAA) veya kardiyoembolik (KE) inme şeklinde 3 grup oluşturuldu, bu alt tiplere uymayan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. OCSF çalışmasına göre 4 grup oluşturuldu:

- 1.Total anterior sirkülasyon infarktları (TACI)
- 2.Parsiyel anterior sirkülasyon infarktları (PACI)
- 3.Posterior sirkülasyon infarktları (POCI)
- 4.Laküner infarktlar (LACI)

Hastaların iskemik inme tanısı almaları ve dışlama kriterlerini karşılamalarını takiben alınan venöz kan örnekleri 3000 rpm devirde 10 dakika santrifüj edilerek serum örnekleri elde edildi. NT-proBNP ölçümü, Hitachi Cobas 6000 isimli modüler analiz cihazında, ECLIA (electro-chemiluminescence sandwich immunoassay, Roche Diagnostics) yöntemi ile orijinal Roche kitleri kullanılarak gerçekleştirildi. NT-proBNP değerlerinin birimi pg/ml (pikogram/mililitre) olarak kaydedildi.

3.3. ETİK KURUL ONAYI

Bu çalışmanın etik kurul onayı Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi klinik araştırmalar etik kurulunun 19/06/2017 tarihli 2017/105 karar nolu yazısı ile alınmıştır.

3.4. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Bulguların istatistiksel analizleri için SPSS 24.0 istatistik paket programı kullanıldı. Verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar (frekans, yüzde, ortalama, standart sapma, medyan, IQR) ve normal dağılımın incelenmesi için Kolmogorov - Smirnov dağılım testi kullanıldı.

Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Pearson Ki-Kare testi ve Fisher Exact test kullanıldı. Niceliksel verilerin değerlendirilmeinde parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında iki grup durumunda, Mann Whitney U test, ikiden fazla grup varlığında Kruskal Wallis testi kullanıldı. Spearman korelasyon analizi verilerin birbiri ile ilişkisini değerlendirmek için kullanıldı. Sonuçlar %95 güvenirlilik aralığında, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen toplam 107 hastanın 63'ü kadın (%58,9), 44'ü (%41,1) erkekti. Hastaların yaş aralığı 36-99 yıl, yaş ortalamaları $68 \pm 15,22$ yıl olarak saptandı (Tablo 3).

Tablo 2: Yaş ve cinsiyete ilişkin tanımlayıcı istatistikler

		n	%	Ortalama	Standart Sapma
Cinsiyet	Kadın	63	58,9		
	Erkek	44	41,1		
Yaş				68 yıl	15,22 yıl

Değerlendirilen 107 hastanın 58'inde sigara öyküsü (%54,2), 68'inde HT (%63,6), 50'sinde DM (%46,7), 65'inde dislipidemi (%60,7), 17'sinde KAH (%15,9) 8'inde PAH (%8), 26'sında inme veya GİA öyküsü (%26) mevcuttu (Tablo 4).

OCSF çalışmasına göre inme alt tipleri belirlendiğinde hastaların 11'i TACI (%10,3), 41'i PACI (%38,3), 34'ü POCI (%31,8), 21'i LACI (%19,6) olarak gruplandırıldı (Tablo 4).

TOAST sınıflama sistemine göre hastaların 30'u KDH (%28), 20'si BAA (%18,7), 57'si KE (%53,3) olarak sınıflandırıldı (Tablo 4). Bu üç inme alt tipine girmeyen hastalar çalışma dışı bırakıldı.

İnfarkt büyüklüğüne göre sınıflandırmada, 32 infarkt boyutu küçük (%29,9), 53 infarkt boyutu orta (%49,5), 22 infarkt boyutu büyük (%20,6) olarak gruplandırıldı (Tablo 4).

EKG, EKG monitörü ve 24 saatlik Holter EKG verilerine göre hastaların 56'sı SR (%52,3), 24'ü pAF (%22,4), 27'si kAF (%25,3) olarak gruplandı (Tablo 4), hasta özelliklerinin dağılımı ve NT-proBNP değerleri ile ilişkisi bu 3 grupta ayrı ayrı incelendi.

SR grubundaki hastalarda DM oranı (p=0,016) ve sigara öyküsü (p=0,029), pAF ve kAF gruplarına göre yüksekti. HT, dislipidemi varlığı, inme/GİA, vasküler olay öyküsü ve cinsiyet faktörlerinin dağılımında, gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmedi. pAF ve kAF gruplarında KE inme oranı, SR grubuna göre yüksekti (p=0,000). SR grubunda olup TOAST'a göre KE inme sınıfında olan 7 hastanın 5'inde protez aort veya mitral kapak, 2'sinde de PFO mevcuttu. Bu hastalarda TEE ile intrakardiyak trombus, kitle varlığı dışlandı (Tablo 4).

Tablo 3: Çalışmaya alınan hastaların özellikleri-1

Değişkenler		Toplam		SR		pAF		kAF		p
		n=107		n=56		n=24		n=27		
		n	%	n	%	n	%	n	%	
Cinsiyet	Erkek	44	41,1%	18	32,1%	12	50,0%	14	51,9%	0,140
	Kadın	63	58,9%	38	67,9%	12	50,0%	13	48,1%	
Sigara	yok	49	45,8%	19	33,9%	13	54,2%	17	63,0%	0,029
	var	58	54,2%	37	66,1%*	11	45,8%	10	37,0%	
Hipertansiyon	yok	39	36,4%	22	39,3%	8	33,3%	9	33,3%	0,815
	var	68	63,6%	34	60,7%	16	66,7%	18	66,7%	
Diabetes Mellitus	yok	57	53,3%	23	41,1%	18	75,0%	16	59,3%	0,016
	var	50	46,7%	33	58,9%*	6	25,0%	11	40,7%	
Dislipidemi	yok	42	39,3%	18	32,1%	11	45,8%	13	48,1%	0,284
	var	65	60,7%	38	67,9%	13	54,2%	14	51,9%	
Vasküler olaylar	yok	85	79,4%	44	% 78,6	19	79,2%	22	% 81,5	0,953
	var	22	20,6%	12	% 21,4	5	20,8%	5	% 18,5	
İnme/GİA öyküsü	yok	81	75,7%	42	75,0%	16	66,7%	23	85,2%	0,301
	var	26	24,3%	14	25,0%	8	33,3%	4	14,8%	
OCSP sınıflaması	TACI	11	10,3%	5	8,9%	2	8,3%	4	14,8%	0,094
	PACI	41	38,3%	23	41,1%	10	41,7%	8	29,6%	
	POCI	34	31,8%	12	21,4%	9	37,5%	13	48,1%	
	LACI	21	19,6%	16	28,6%	3	12,5%	2	7,4%	
TOAST sınıflaması	KD	30	28,0%	29	51,8%	1	4,2%	0	0,0%	<0,001
	BD	20	18,7%	20	35,7%	0	0,0%	0	0,0%	
	KE	57	53,3%	7	12,5%	23	95,8%*	27	100,0%*	
İnfarkt büyüklüğü	K	32	29,9%	15	26,8%	9	37,5%	8	29,6%	0,455
	O	53	49,5%	32	57,1%	10	41,7%	11	40,7%	
	B	22	20,6%	9	16,1%	5	20,8%	8	29,6%	

Kısaltmalar: SR, sinüs ritmi; pAF, paroksizmal atriyal fibrilasyon; kAF, kronik atriyal fibrilasyon; OCSP, Oxfordshire Community Stroke Project; TACI, total anterior sirkülasyon infarktları; PACI, parsiyel anterior sirkülasyon infarktları; POCI, posterior sirkülasyon infarktları; LACI, laküner infarktlar; TOAST, Trial of Org 10172 in Acute StrokeTreatment; KD, küçük damar hastalığı; BAA, büyük arter aterosklerozi; KE, kardiyoembolik; K, küçük; O, orta; B, büyük; GİA, geçici iskemik atak. *İstatistiksel açıdan anlamlı fark oluşturan gruba işaret etmektedir.

SR grubunda yaş, pAF ve kAF olan hastalara göre düşüktü ($p=0,000$). HbA1c düzeyi ($p=0,016$), kreatinin klirensi ($p=0,001$) ve TG düzeyleri ($p=0,000$) SR grubunda, pAF ve kAF gruplarındaki hastalara göre yüksekti. SR grubundaki hastalarda LA çapı ($p=0,000$) ve CHA₂DS₂-VASc skoru ($p=0,036$), pAF ve kAF olan hastalara göre anlamlı olarak düşük bulundu (Tablo 5).

Tablo 4: Çalışmaya alınan hastaların özellikleri-2

	Toplam		SR		pAF		cAF		p
	n=107		n=56		n=24		n=27		
	Medyan	IQR	Medyan	IQR	Medyan	IQR	Medyan	IQR	
Yaş	68,0	(55-82)	59*	(51,25-68,75)	76	(65,5-84,75)	83	(71-86)	0,000
HbA1c	6,2	(5,6-7,3)	7	(5,675-8)	6	(5,325-6,175)	6	(5,7-6,4)	0,016
LDL	109,3	(90,5-135,2)	115	(96-142)	113	(77,75-140)	104	(73-111)	0,091
HDL	40,0	(33-48)	40	(33,25-49)	40	(34-44)	37	(31-48)	0,747
TG	121,5	(90-173)	143*	(106-215)	125	(98,25-169,25)	89	(70-116)	0,000
Kreatinin Klirens	77,1	(53,07-96,1)	90*	(67,9-103,1)	75	(43,9-87,41)	67	(36,5-77,6)	0,001
LA Çapı	40,0	(35-43)	37*	(34-41)	41	(35,5-44,75)	44	(42-48)	0,000
CHA ₂ DS ₂ -VASc Skoru	5,0	(4-6)	4*	(3-5)	5	(4-6)	5	(4-6)	0,036
Geliş NIHSS	5,0	(4-7)	5	(3-6)	7	(3,25-10)	5	(4-8)	0,136
NT-proBNP	394	(89-1270)	156	(72,4-403,0)	786	(121,5-1758,5)	1718	(535-2583)	0,000

Kısaltmalar: IQR, interquartile range; SR, sinüs ritmi; pAF, paroksizmal atriyal fibrilasyon; kAF, kronik atriyal fibrilasyon; HbA1c, Hemogloblin A1c; LDL, düşük dansiteli lipoprotein kolesterol; HDL, yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol; TG, trigliserid; LA, sol atriyum; NIHSS, National Institutes Health Stroke Score; NT-proBNP, N-terminal pro-B-tip natriüretik peptid. *İstatistiksel açıdan anlamlı fark oluşturan gruba işaret etmektedir.

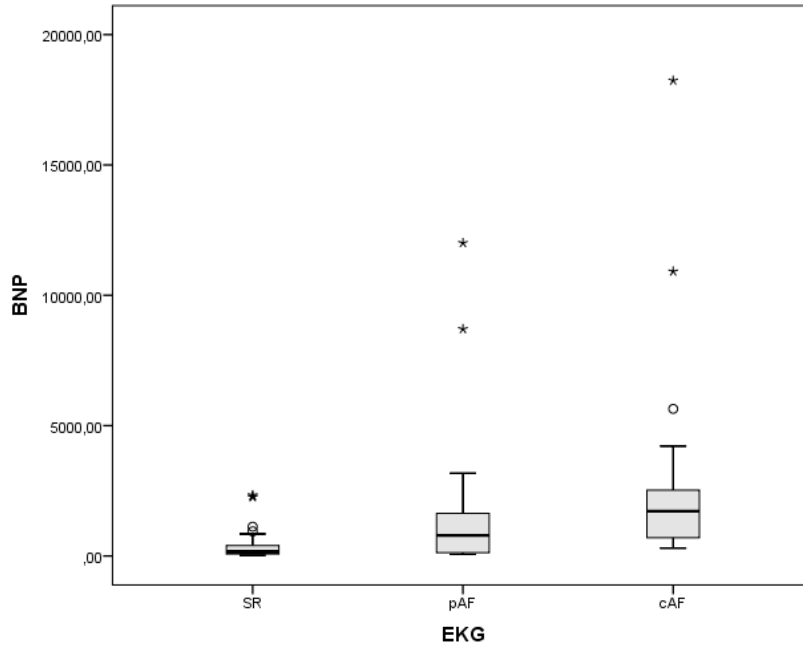
Akut dönemde inme ağırlığını saptayabilmek amacıyla kaydedilen NIHSS puanları ve mRS skorlarında, kardiyak ritm alt grupları birbirleri ile karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı, 3. ayda mRS skorları pAF ve kAF gruplarında SR grubundaki hastalara göre anlamlı olarak yüksekti ($p=0,005$) (Tablo 5,6).

Tablo 5: İnme ağırlığı ve prognozun kardiyak ritm alt gruplarına göre karşılaştırılması

		Toplam		SR		pAF		kAF		<i>P</i>
		n=107		n=56		n=24		n=27		
		n	%	n	%	n	%	n	%	
Geliş mRS	iyi	70	65,4%	41	73,2%	12	50,0%	17	63,0%	0,129
	kötü	37	34,6%	15	26,8%	12	50,0%	10	37,0%	
3.ay mRS	iyi	73	68,2%	46	82,1%	13	54,2%	14	51,9%	0,005
	kötü	34	31,8%	10	17,9%	11	45,8%	13	48,1%	

Kısaltmalar: SR, sinüs ritmi; pAF, paroksizmal atriyal fibrilasyon; kAF, kronik atriyal fibrilasyon; mRS, modifiye Rankin skalası.

SR grubundaki hastalarda NT-proBNP değerleri, pAF ve kAF gruplarına göre anlamlı olarak düşüktü ($p=0,000$) (Şekil 4). SR grubu ($n=56$), yaş ve cinsiyet dağılımı uyumlu ($p=0,528$) (Tablo 7,8) kontrol grubu ($n=24$) ile karşılaştırıldığında, NT-proBNP değerleri, anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,000$) (Şekil 5). AF'den bağımsız olarak akut iskemik inmeli hastalarda NT-proBNP değeri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu.



Kısaltmalar: NT-proBNP, N-terminal pro-B-tip natriüretik peptid; EKG, elektrokardiyografi; SR, sinüs ritmi; pAF, paroksizmal atriyal fibrilasyon; kAF, kronik atriyal fibrilasyon

Şekil 4: Kardiyak ritm alt gruplarına göre NT-proBNP değerleri

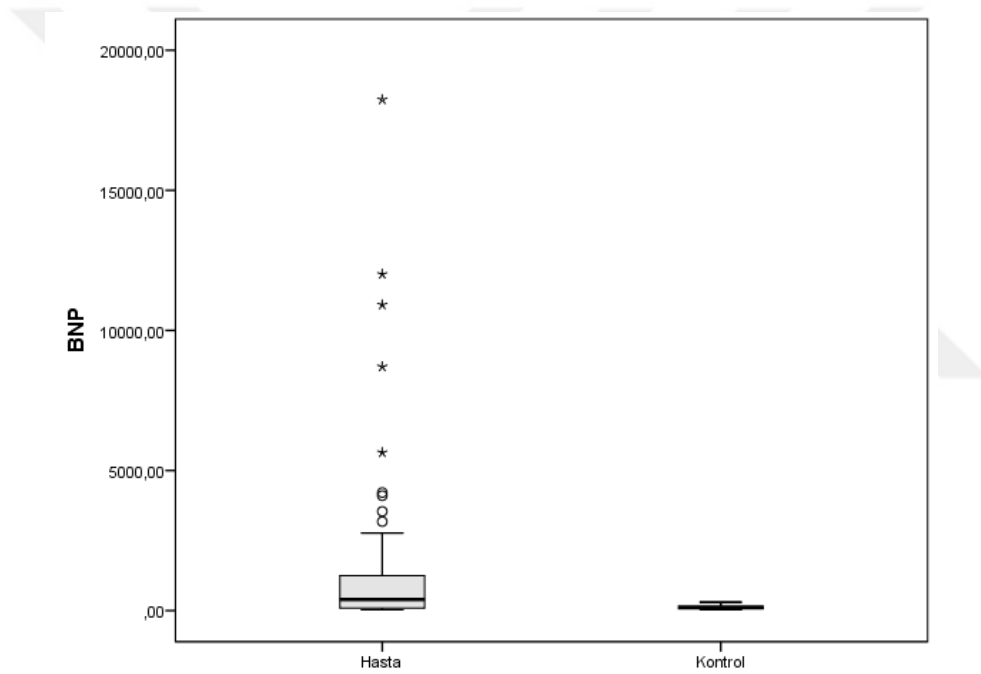
Tablo 6: SR grubu ve kontrol grubuna ait NT-proBNP değerleri ve yaş dağılımı

	Hasta		Kontrol		p
	Ort	SD	Ort	SD	
NT-proBNP	1256,025	2545,156	123,029	68,814	0,000
Yaş	68,070	15,226	64,330	18,502	0,528

Kısaltmalar: NT-proBNP, N-terminal pro-B-tip natriüretik peptid; Ort, ortalama; SD, standart sapma

Tablo 7: Hasta-kontrol grubu cinsiyet dağılımı

		Hasta		Kontrol		p
		n	%	n	%	
Cinsiyet	Erkek	44	% 41,1	12	% 50	0,427
	Kadın	63	% 58,9	12	% 50	



Kısaltmalar: BNP, B-tip natriüretik peptid

Şekil 5: SR grubu ve kontrol grubuna ait NT-proBNP değerleri

SR grubunda protez aort veya mitral kapak replasmanı olan 5, PFO saptanan 2 olgunun TOAST sınıflamasına göre KE inme grubuna dahil edilen 7 hastanın çalışma sonuçlarını etkileyebileceği düşüncesi ile bu 7 hastayı dışladığımızda (n=49) elde edilen NT-proBNP değerleri kontrol grubuna (n=24) göre yüksekti ancak aralarındaki fark anlamlı değildi. (p=0,103) (Tablo 9).

Tablo 8: KE olmayan SR grubu ve kontrol grubu NT-proBNP değerleri

		N	Ort	SD	p
NT-proBNP	KE olmayan SR grubu	51	379,334	551,050	0,103
	Kontrol	24	123,029	68,814	

Kısaltmalar: NT-proBNP, N-terminal pro-B-tip natriüretik peptid; SR, Sinüs ritmi; Ort, ortalama; SD, standart sapma; KE, kardiyoembolik

TOAST temelli belirlenen inme alt tiplerinden KE inme grubunda olmayan hastaların yani KDH ve BAA gruplarındaki tüm hastaların NT-proBNP değerleri, kontrol grubu NT-proBNP değerlerinden daha yüksekti ancak bu fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi ($p=0,080$) (Tablo 10).

Tablo 9: KDH ve BAA grupları ile kontrol grubu arası NT-proBNP karşılaştırması

		N	Ort	SD	p
NT-proBNP	KDH ve BAA	50	394,754	567,555	0,080
	Kontrol	24	123,029	68,814	

Kısaltmalar: NT-proBNP, N-terminal pro-B-tip natriüretik peptid; Ort, Ortalama; SD, Standart sapma; KDH, küçük damar hastalığı; BAA, büyük arter ateroskleroza; KE, kardiyoembolik.

Sigara kullanmayan hastaların NT-proBNP değerleri kullananlara göre anlamlı olarak yüksekti ($p=0,023$) (Tablo 11). NT-proBNP değerleri ile cinsiyet ($p=0,159$), HT ($p=0,826$), DM ($p=0,297$), dislipidemi ($p=0,162$), inme/GİA öyküsü ($p=0,954$) infarkt volümü ($p=0,451$) arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı (Tablo 12-17).

Tablo 10: NT-proBNP ile sigara ilişkisi

		N	Ort	SD	p
NT-proBNP	Yok	49	1529,826	2541,834	0,023
	Var	58	1024,710	2546,921	

Kısaltmalar: NT-proBNP, N-terminal pro-B-tip natriüretik peptid; Ort, ortalama; SD, standart sapma

Tablo 11: NT-proBNP ile cinsiyet ilişkisi

		N	Ort	SD	p
NT-proBNP	Erkek	44	1356,603	2249,453	0,159
	Kadın	63	1185,779	2748,346	

Kısaltmalar: NT-proBNP, N-terminal pro-B-tip natriüretik peptid; Ort, ortalama; SD, standart sapma.

Tablo 12: NT-proBNP ile HT ilişkisi

		N	Ort	SD	p
NT-proBNP	Yok	39	1377,941	2990,715	0,826
	Var	68	1186,102	2271,992	

Kısaltmalar: NT-proBNP, N-terminal pro-B-tip natriüretik peptid; HT, hipertansiyon; Ort, ortalama; SD, standart sapma.

Tablo 13: NT-proBNP ile DM ilişkisi

		N	Ort	Sd	p
NT-proBNP	Yok	57	1508,094	3131,314	0,297
	Var	50	968,665	1627,639	

Kısaltmalar: NT-proBNP, N-terminal pro-B-tip natriüretik peptid; DM, diabetes mellitus; Ort, ortalama; SD, standart sapma.

Tablo 14: NT-proBNP ile dislipidemi ilişkisi

		N	Ort	SD	p
NT-proBNP	Yok	42	1342,449	2291,631	0,162
	Var	65	1200,181	2712,293	

Kısaltmalar: NT-proBNP, N-terminal pro-B-tip natriüretik peptid; Ort, ortalama; SD, standart sapma

Tablo 15: NT-proBNP ile inme/GİA öyküsü ilişkisi

		N	Ort	SD	p
NT-proBNP	Yok	81	1267,243	2568,878	0,954
	Var	26	1221,075	2519,335	

Kısaltmalar: NT-proBNP, N-terminal pro-B-tip natriüretik peptid; GİA, geçici iskemik atak, Ort, ortalama; SD, standart sapma;

Tablo 16: NT-proBNP ile infarkt volüm ilişkisi

		N	Ort	SD	p
NT-proBNP	K	32	1424,132	3246,431	0,451
	O	53	1245,158	2556,158	
	B	22	1037,684	931,091	

Kısaltmalar: NT-proBNP, N-terminal pro-B-tip natriüretik peptid; Ort, ortalama; SD, standart sapma; K, küçük; O, orta; B, büyük.

OCSP çalışmasına göre belirlenen inme alt tiplerine ait NT-proBNP değerleri karşılaştırıldığında, LACI grubu değerleri, diğer gruplara göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p=0,011$) (Tablo 18).

Tablo 17: NT-proBNP ile OCSP temelli inme alt tipleri ilişkisi

		N	Ort	SD	p
NT-proBNP	TACI	11	1123,718	1013,411	0,011
	PACI	41	1274,457	2562,501	
	POCI	34	1803,450	3386,423	
	LACI	21	403,034	693,115	

Kısaltmalar: NT-proBNP, N-terminal pro-B-tip natriüretik peptid; Ort, ortalama; SD, standart sapma; OCSP, Oxfordshire Community Stroke Project; TACI, total anterior sirkülasyon infarktları; PACI, parsiyel anterior sirkülasyon infarktları; POCI, posterior sirkülasyon infarktları; LACI, laküner infarktlar.

TOAST'a göre belirlenen inme alt tiplerine ait NT-proBNP değerleri karşılaştırıldığında, KE inme grubu ortalaması, BAA ve KDH grupları değerleri göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0,000$) (Tablo 19).

Tablo 18: NT-proBNP ile TOAST temelli inme alt tipleri ilişkisi

		N	Ort	SD	p
NT-proBNP	KDH	30	347,372	473,392	0,000
	BDA	20	465,827	692,690	
	KE	57	2011,525	3276,652	

Kısaltmalar: NT-proBNP, N-terminal pro-B-tip natriüretik peptid; Ort, ortalama; SD, standart sapma; TOAST, Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment; KDH, küçük damar hastalığı; BAA, büyük arter aterosklerozu; KE, kardiyoembolik.

Yaş ($r=0,568$; $p=0,000$), LA çapı ($r=0,554$; $p=0,000$) ve CHA_2DS_2-VASc skoru ($r=0,317$; $p=0,001$) ile NT-proBNP düzeyleri arasında pozitif yönde anlamlı ilişki bulundu. Yaş, LA çapı ve CHA_2DS_2-VASc skoru arttıkça NT-proBNP artmaktaydı (Tablo 20).

LDL ($r=-0,448$; $p=0,000$), TG ($r=-0,363$; $p=0,000$) ve kreatinin klirensi ($r=-0,552$; $p=0,000$) ile NT-proBNP arasında, negatif yönde anlamlı ilişki bulundu. LDL, TG, kreatinin klirensi değerleri arttıkça NT-proBNP azalmaktaydı. HbA1c ($r=-0,146$; $p=0,133$) ve HDL ($r=-0,057$; $p=0,561$) ile NT-proBNP arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 20).

Tablo 19: NT-proBNP ile klinik ve labaratuvar özelliklerin ilişkisi (n=107)

		NT-proBNP
Yaş	r	0,568
	p	0,000
Geliş NIHSS	r	0,170
	p	0,080
LA Çapı	r	0,554
	p	0,000
HbA1c	r	-0,146
	p	0,133
LDL	r	-0,448
	p	0,000
HDL	r	-0,057
	p	0,561
TG	r	-0,363
	p	0,000
Kreatinin klirens	r	-0,552
	p	0,000
CHA ₂ DS ₂ -VASc skoru	r	0,317
	p	0,001
Geliş mRS	r	0,363
	p	0,000
3.ay mRS	r	0,321
	p	0,001

Kısaltmalar: NIHSS, National Institutes Health Stroke Score; LA, sol atriyum; HbA1c, Hemoglobin A1c; LDL, düşük dansiteli lipoprotein kolesterol; HDL, yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol; TG, trigliserid; NT-proBNP, N-terminal pro-B-tip natriüretik peptid; mRS, modifiye Rankin skalası.

Akut inme dönemindeki mRS skoru ile NT-proBNP arasında, pozitif yönde anlamlı ilişki bulundu. ($r=0,363$; $p=0,000$) (Tablo 20). Benzer anlamlı ilişki mRS skorları ≤ 2 puan iyi, ≥ 3 puan kötü şeklinde gruplandırılarak karşılaştırıldığında da mevcuttu ($p=0,006$) (Tablo 21). İnme akut döneminde mRS skoru arttıkça NT-proBNP artmaktaydı. Geliş NIHSS puanı ile NT-proBNP arasındaki istatistiksel açıdan anlamlı ilişki bulunmadı. ($r=0,170$; $p=0,080$) (Tablo 20). Geliş NIHSS puanları 0-6: iyi 7-15: orta 16-42: kötü şeklinde sınıflandırılıp karşılaştırıldığında, $\text{NIHSS} \geq 16$ olan hastaların NT-proBNP düzeyleri, diğer gruplara göre anlamlı olarak yüksekti. ($p=0,032$) (Tablo22).

Tablo 20: NT-proBNP ile geliş mRS skoru ilişkisi

		N	Ort	SD	p
NT-proBNP	İyi	70	1041,500	2572,199	0,006
	Kötü	37	1661,882	2476,639	

Kısaltmalar: NT-proBNP, N-terminal pro-B-tip natriüretik peptid; Ort, ortalama; SD, standart sapma; mRS, modifiye Rankin skalası.

Tablo 21: NT-proBNP ile geliş NIHSS puanı ilişkisi

	Geliş NIHSS	N	Ort	Sd	p
NT- proBNP	0-6	65	1101,499	2458,362	0,032
	7-15	36	1205,683	2265,443	
	16-42	6	3232,100	4362,596	

Kısaltmalar: NT-proBNP, N-terminal pro-B-tip natriüretik peptid; Ort, ortalama; SD, standart sapma; NIHSS, National Institutes Health Stroke Score.

Gruplarımız ayrı ayrı değerlendirildiğinde, SR ve pAF gruplarında NT-proBNP ile yaş ve LA çapı arasında anlamlı pozitif korelasyon vardı (Tablo 23). SR grubunda NT-proBNP ile CHA₂DS₂-VASc skoru arasında hafif anlamlı pozitif korelasyon vardı (p<0,05).

Tablo 22: Hasta özellikleri ile NT-proBNP ilişkileri (n=107)

		NT-proBNP		
		SR	pAF	kAF
Yaş	r	0,358	0,491	0,225
	p	0,004*	0,015*	0,259
Geliş NIHSS	r	0,006	0,336	-0,086
	p	0,963	0,108	0,670
LA Çapı	r	0,322	0,501	0,204
	p	0,016*	0,013*	0,306
HbA1c	r	-0,020	-0,118	0,030
	p	0,886	0,582	0,883
LDL	r	-0,330	-0,514	-0,425
	p	0,014*	0,010*	0,027*
HDL	r	0,131	0,044	-0,306
	p	0,336	0,836	0,121
TG	r	-0,214	-0,088	-0,094
	p	0,117	0,682	0,641
Kreatinin klirensi	r	-0,408	-0,649	-0,212
	p	0,002*	0,001*	0,289
CHA ₂ DS ₂ -VASc skoru	r	0,290	0,301	-0,129
	p	0,030*	0,153	0,521
Geliş mRS	r	0,224	0,462	0,205
	p	0,098	0,023*	0,305
3.ay mRS	r	0,345	0,077	0,019
	p	0,009*	0,719	0,926

Kısaltmalar: SR, sinüs ritmi; pAF, paroksizmal atriyal fibrilasyon; kAF, kronik atriyal fibrilasyon; NIHSS, National Institutes Health Stroke Score; LA, sol atriyum; HbA1c, Hemogloblin A1c; LDL, düşük dansiteli lipoprotein kolesterol; HDL, yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol; TG, trigliserid; NT-proBNP, N-terminal pro-B-tip natriüretik peptid; mRS, modifiye Rankin skalası. *İstatistiksel açıdan anlamlı fark oluşturan gruba işaret etmektedir.

Hastaların 3.ayda kaydedilen mRS skorlarına göre, kötü prognozluların NT-proBNP değerleri, iyi prognozlulara göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,002$) (Tablo 24). NT-proBNP ortalamalarının 3.ay mRS skoru ile ilişkisi, TOAST'a göre oluşturulan inme alt tiplerinde ayrı ayrı incelendiğinde KE grupta, NT-proBNP ile 3.ay mRS skoru arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($p=0,02$) (Tablo 25). KDH ve BAA grupları ile anlamlı ilişki yoktu ($p>0,05$).

Tablo 23: NT-proBNP ile 3.ay mRS skoru ilişkisi

		N	Ort	SD	p
NT-proBNP	İyi	73	1054,570	2543,606	0,002
	Kötü	34	1688,560	2531,559	

Kısaltmalar: NT-proBNP, N-terminal pro-B-tip natriüretik peptid; Ort, ortalama; SD, standart sapma; mRS, modifiye Rankin skalası.

Tablo 24: NT-proBNP ile 3. ay mRS skoru ilişkisinin TOAST'a göre inme alt tiplerinde incelenmesi

			NT-proBNP
KDH (n=30)	3.ay mRS	Pearson Correlation	0,176
		Sig. (2-tailed)	0,353
KE (n=57)	3.ay mRS	Pearson Correlation	0,491
		Sig. (2-tailed)	0,028
BAA (n=20)	3.ay mRS	Pearson Correlation	-0,048
		Sig. (2-tailed)	0,724

Kısaltmalar: NT-proBNP, N-terminal pro-B-tip natriüretik peptid; mRS, modifiye Rankin skalası; TOAST, Trial of Org 10172 in Acute StrokeTreatment; KDH, küçük damar hastalığı; BAA, büyük arter aterosklerozi; KE, kardiyoembolik.

5. TARTIŞMA

5.1. SONUÇLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

İnme, mortalite, morbidite ve sağlık harcamalarında ilk sıralarda yer alan önemli hastalıklardan biri olup, primer ve sekonder korunma alanının genişleyebilmesine için tüm yönleriyle daha iyi aydınlatılması, insan sağlığı ve ekonomi adına büyük önem taşır (13,118).

İnme tanısı ile inme riski ve nedenlerini saptayabilmek, inme şiddeti ve prognozunu öngörmek için belirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır ve kan temelli biyolojik belirteçler üzerinde çalışmalar giderek yaygınlaşmaktadır. Bu amaçla çalışmaları sürdürülen moleküllerden olan natriüretik peptidlerin, temel olarak atriyal ve ventriküler miyokarddan, bununla birlikte serebral iskemi durumlarında hipotalamus başta olmak üzere beyin dokusundan da salındığı bilinmektedir (119-123). Kardiyovasküler hastalıklarla güçlü bir şekilde ilişkili olduğu bilinen BNP'nin, inme alanındaki süregelmekte olan çalışmalara göre artmış BNP düzeylerinin, akut iskemik inme ile ilişkili olduğu ve inme sonrası uzun dönem mortaliteyi öngörmede kullanılabileceği belirtilmektedir (124-128). Çalışmamızda, akut iskemik inme hastalarında BNP düzeylerinin, bazı klinik ve radyolojik özelliklere göre alt tiplendirmeler yapılarak incelenmesi ve kısa dönem klinik sonuçlarla ilişkisinin araştırılması hedeflenmiştir.

Hastalara ait özelliklerden cinsiyet faktörü ele alındığında, birçok çalışmayla uyumlu olarak BNP değerlerinde anlamlı farklılık oluşturmadığı görülmüştür (129,130,131). Chaudhuri ve ark., plazma BNP düzeylerinin akut iskemik inme alt tipleri ve klinik sonuçları ile ilişkisini inceledikleri çalışmalarında, BNP düzeyi yüksek olan grupta %74 sıklıkla erkek hakimiyetinin olduğunu belirtmişlerse de kalp yetmezliği ile ilgili benzer cinsiyet seçiminin saptandığı çalışmalar örnek gösterilerek bu sonucu tartışmalı olarak değerlendirmişlerdir (130,132,133,134,135). Az sayıda çalışmada kadın cinsiyette daha yüksek BNP değerleri verilmiş ve natriüretik peptidlerin salınımı üzerindeki östrojenin uyarıcı, androjenin inhibe edici etkisi kaynaklı olabileceği yönünde görüş bildirmiştir (133,135).

Yaş ile BNP düzeyleri arasında, birçok çalışma ile uyumlu olarak pozitif yönde korelasyon saptanmıştır (129,130,133,136,137,138). Keyzer ve ark., yaş ve cinsiyete özgü normal BNP değeri aralığını araştırdıkları çalışmada, erkek ve kadınların ortalama BNP değerlerinin çeşitli yaş sınıflarında farklılık gösterdiğini belirtmişlerdir. Kadınların en genç yaş grubunda erkeklere göre biraz daha yüksek değerlere sahip oldukları, en yüksek BNP değerleri incelendiğinde erkek grubunun kadınlara göre daha yüksek oranda bulundukları belirtilmiştir. Bu farklılıkların istatistiksel olarak anlamlı olsa da klinikle zayıf ilişkili olduğunu belirterek hem erkeklerde hem de kadınlarda ortalama BNP'nin yaş arttıkça artıyor olmasını en önemli sonuç olarak vurgulamışlardır (139). Yaş ile BNP düzeyi arasındaki bu ilişkinin, yaş ile AF ve AF ile BNP arasındaki pozitif korelasyonlara bağlı olabileceği düşünülebilse de çalışmamızdaki SR alt grubunda da anlamlı olarak yaş arttıkça BNP'nin artıyor olması, yaşın BNP için bağımsız bir değişken olduğu bilgisini destekler.

Sigara içiminin plazma BNP düzeyine etkisi incelendiğinde, sigara kullanmayan hastaların BNP değerleri, kullananlara oranla yüksek bulunmuştur. Çalışmamızla benzer sonuçlar içeren çalışmalar olduğu gibi, eski içici olmanın sigara içme durumuna dahil edilmediği bazı çalışmalarda sigaranın BNP üzerinde anlamlı fark oluşturmadığına dair sonuçlar da mevcuttur (131,132,133). Farklılıklarda güncel sigara içimi durumunun etkili olup olmadığı araştırılabilir. Ayrıca çalışmamızdaki SR grubundaki hastaların, sigara kullanım oranlarının diğer gruplara göre yüksek olması ve NT-proBNP ortalamalarının pAF ve kAF gruplarına göre düşük olmasının sonuçta etkili olabileceği de düşünülmüştür.

Çalışmamızda birçok çalışmayla uyumlu olarak HT, DM, dislipidemi, inme/GİA öyküsü ile BNP değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (129,130,131,133). Az sayıda çalışmada yüksek BNP düzeyi hipertansiyonla ilişkilendirilmiştir (132). Kumar ve arkadaşlarının yakın tarihli hastalık sürelerine göre gruplara ayrılmış DM hastalarında plazma BNP düzeylerini değerlendirdikleri çalışmada, sadece 10 yıldan uzun süreli diabetik hastaların, sağlıklı kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek BNP düzeylerine sahip olduğu gözlenmiştir (140).

Renal disfonksiyon ile ilişkili olarak artmış vücut sıvısı hacmi ve buna bağlı artmış sol ventrikül duvar gerginliği mekanizmasıyla muhtemel nedensellik kurularak natriüretik peptidlerin düzeylerinde artış olduğu daha önceki çalışmalarda bildirilmiştir (117,130,131,141,142). Çalışmamızda da, benzer şekilde kreatininklirensi ile plazma BNP düzeyi arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Kardiyak ritme göre oluşturulmuş alt gruplarımız ayrı ayrı incelendiğinde SR ve pAF gruplarında anlamlı negatif korelasyon gözlenmiş olup kAF grubunda anlamlı ilişki bulunmamıştır. Bu durum renal disfonksiyonun BNP düzeylerini azaltıcı etkisinin, atriyal fibrilasyonun BNP düzeyini artırma etkisine kantitatif olarak benzer olduğunu düşündürebilir. Ve, renal yetmezliğin BNP düzeyi üzerindeki negative etkisinin, tek başına inme veya pAF atağı-inme birlikteliğinin BNP düzeylerini artırma etkisine göre, daha güçlü olduğu şeklinde yorumlanabilir.

OCSF çalışmasında kullanılan iskemik inme sınıflamasına göre belirlenen alt grupların BNP değerlerinin karşılaştırılmasında LACI grubundaki hastaların BNP değerleri diğer alt gruplara göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Menon ve ark. ait çalışmada aynı sınıflama sistemine göre yapılan alt tiplere ile TACI grubunda BNP değerlerinin diğer gruplara göre yüksek olduğu bildirilmiştir (137). LACI grubundaki daha düşük BNP düzeylerinin, bu gruptaki hastaların, çoğunlukla SR grubundan olmasına bağlı olabileceği düşünüldü.

TOAST iskemik inme sınıflamasına göre belirlenen alt tipleri, BNP düzeylerine göre karşılaştırıldığımızda diğer çalışmalara benzer şekilde kardiyembolik inme grubunu oluşturan hastaların BNP değerleri BAA ve KDH gruplarına göre anlamlı olarak yüksek bulundu (117,128,131,132,133,136,143,144).

Akut iskemik inme hastalarında sağlıklı kontrollere göre plazma BNP düzeylerinde anlamlı artış olduğu daha önce de çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir (128,133,145,146,147, 148). Bazı yayınlarda altta yatan kardiyovasküler hastalıkların sorumlu olabileceği belirtilmişse de mekanizması net olarak bilinmemektedir (131,132,149). Olası kardiyovasküler hastalıklara bağlı BNP artışından etkilenme durumunu ortadan kaldırabilmek için kardiomyopatilerin ve son 3 ayda MI geçirenlerin dışlandığı çalışma grubumuzda SR grubu BNP değerleri sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldı. SR grubunda BNP değeri anlamlı derecede yüksek bulundu.

SR grubundaki hastalarda HT, DM, dislipidemi ve inme/GİA öyküsü ile BNP düzeyi arasında da anlamlı ilişkili bulunmamıştı. Bu sonucun, diğer durumlardan bağımsız olarak akut iskemik inmede BNP düzeyinin yükseldiği bilgisini destekleyebileceği düşünüldü. Çalışmamızdaki SR grubundaki, 5'i protez aort veya mitral kapak, 2'si PFO olması ile TOAST'a göre KE inme grubuna dahil olan 7 hastanın dışlanması sonucunda, NT-proBNP değerleri kontrol grubuna göre yine yüksek olarak bulundu ancak fark anlamlı değildi. Ayrıca kardiyak nedenlerden bağımsız, akut iskemik inmede BNP artışı yönünde değerlendirme yapmak üzere, TOAST temelli inme alt tiplerinden KE inme grubunda olmayan hastalar, yani KDH ve BAA gruplarındaki tüm hastalar ile kontrol grubu karşılaştırıldı. BNP değerleri kontrol grubu ortalamalarından daha yüksek bulundu ancak istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmadı ($p=0,080$). Bu sonuçlar, akut iskemik inmede BNP artışının kardiyak sebeplerle ilişkisini desteklemekte olup kardiyak sebeplerden bağımsız olarak da akut iskemik inmede BNP düzeylerinin daha geniş çaplı homojen hasta grupları ile incelenmeye ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir. Bu görüşle ilgili mekanizma olarak, BNP üretimini uyaran akut dönemdeki katekolamin düzeyi değişikliklerine dikkat çekilmiş veya hipoksi ile indüklenebileceği yönünde görüşler bildirilmiştir (133,150,151,152).

Çalışmamızda pAF ve kAF grubunda BNP değerleri ortalamaları, SR alt grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Akut iskemik inmeli hastalarda, yüksek BNP düzeyleri, yeni AF'nin güçlü bir belirleyicisi olarak çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (138,150,153). Shiroto ve ark. 222 akut iskemik inme hastasını, SR, pAF ve kAF şeklinde 3 gruba ayırarak inceledikleri çalışmada ANP'nin de BNP kadar akut iskemik inme hastalarında pAF öngörmede değerli olduğu belirtilmiştir (130). BNP değeri pAF ve kAF'u öngörmede, bu sayede akut dönemde inme alt tipini belirlemeye yönelik tetkiklerin organizasyonunda ve tedavi kararında önemli olabilir. Akut dönemde bakılan BNP, iskemik inmede kardiyoembolizm alt tipini ve görece kötü prognozu tahmin ettirebilir (131,153,154,155). Bu durum kardiyoembolizm açısından ileri inceleme yapılacak hastaların erken seçimine ve tedavi stratejilerinin erkenden belirlenebilmesine katkı sağlayabilir. KE inmeleri önlemek için pAF tespiti kesinlikle önemlidir (156). İskemik inme hastalarında AF

araştırılması, tedavi değişikliği sebebi olacağından, inmenin sekonder korunması için son derece efektiftir (157,158).

AF'ü olan hastalardaki inme riskini saptayabilmek amacıyla kullanılan CHA₂DS₂-VASc skoru, SR alt grubu dahil çalışmamızdaki tüm hastalar için hesaplandı ve CHA₂DS₂-VASc skoru arttıkça plazma BNP düzeyinin de arttığı gözlemlendi. Alt grup analizlerinde SR grubunda da benzer pozitif korelasyon görülmüş olup kAF ve pAF alt gruplarında anlamlı ilişki saptanmadı. Daha önce CHADS₂'ın bileşenlerinin teker teker akut iskemik inmede kötü prognoz ile ilişkilendirildiği çalışmalar sonrasında, ilk kez Maruyama ve ark. bir skala olarak CHADS₂ skoru ile BNP düzeyleri arası ilişkiyi inceledikleri çalışmalarında, kAF'lu hastalarda BNP düzeyleri ile CHADS₂ skoru arasında pozitif korelasyon saptadıklarını bildirmişler ve bu ilişkiyi artmış kardiyak disfonksiyonu yansıtabileceği şeklinde yorumlamışlardır (131,159,160). Konjestif kalp yetmezliğinin dışlama kriteri olarak kabul edildiği çalışmamızda, kAF ve pAF alt gruplarında BNP ile CHA₂DS₂-VASc arasında anlamlı ilişki saptanmaması bu düşüncüyü destekleyebilir. SR grubunda ise DM, HT, vasküler olaylar, inme/GİA öyküsü ve cinsiyet ile BNP düzeyi arasında anlamlı ilişki saptanmamış olmasına rağmen, CHA₂DS₂-VASc skoru ile BNP arasındaki pozitif korelasyon, kardiyak disfonksiyon olmasa da yaşın bu ilişkide etkili olabileceğini veya diğer değişkenlerin istatistiksel olarak anlamlı olmayan etkilerinin sinerjistik etkileşimleri sonucu ortaya çıkabileceğini düşündürebilir. Wachter ve ark., natriüretik peptid düzeyleri ve kinetiklerinin pAF saptamadaki rolünü değerlendirmeyi amaçladıkları çalışmalarında, SR olup prospektif izlemde pAF saptanan hastaların CHA₂DS₂-VASc skorları ortalamalarının saptanmayanlara göre daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (138). Akut iskemik inme hastalarında yüksek CHA₂DS₂-VASc düzeyleri, öncelikli ve ileri kardiyak araştırma gerektirebilir.

Çalışmamızda, diğer çalışmalarla uyumlu olarak LA çapı ile BNP düzeyi arasında pozitif korelasyon saptandı (128,129,130,133,136). Angelantonio ve ark., inme ile BNP düzeyleri arası ilintiyi incelemek amacıyla 48 akut iskemik inme/GİA hastasını dahil ettikleri çalışmalarında, artmış BNP düzeylerinin, AF bulunmadığında dahi, temelde sol atriyum disfonksiyonunun bir göstergesi olabileceğini

belirtmişlerdir (129). Çalışmamızda, SR alt grubunda LA çapı ile BNP düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanmış olması, AF olmaksızın BNP ile sol atriyal disfonksiyon arası ilişkisinin varlığı düşüncesini desteklemektedir.

Çalışmamızda, her ne kadar volüm hesabı yapmamışsak da küçük, orta, büyük şeklinde yaptığımız gruplandırma ile infarktüs boyutu ile BNP düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Çalışmamızla benzer metodoloji ile hasta grupları almış olan Maruyama ve ark. ise infarktüs boyutu ile plazma BNP seviyeleri arasında anlamlı ilişki bildirmişlerdir. Bunu da, akut koroner vasküler olaylar ve bunların klinik seyirleri boyunca BNP'nin kardiyak disfonksiyon derecesini yansıtmaya ve prognozu öngörebilme fonksiyonuna benzer bir mekanizma veya artan infarkt boyutu ile akut dönemdeki noradrenalin salınımındaki artış açıklamaya çalışmışlardır (131,161). Hayvan çalışmalarında, orta serebral arter oklüzyonunu takiben 24 saat içinde farelerin beyin dokusunda BNP üretimi için mRNA ekspresyonunda artış gözlenmiştir (162). Vasküler ölümü öngörmede natriüretik peptid seviyelerinin çok etkin olduğu bildirilmiştir (163). Kim ve ark. direk infarkt volümünü hesapladıkları çalışmalarında, plazma BNP düzeyleri ile infarkt volümü arasında pozitif korelasyon saptamışlardır (133). Bu sonucun, plazma BNP düzeyinin hasarlanmış beyin dokusu kaynaklı olabileceğini ancak bu ilişkinin henüz yerleşmiş bir bilgi olmadığını belirtmişlerdir (129,147). Angelantonio ve ark., hastaları infarkt boyutuna göre lezyonu geniş bölgesel olanlar, laküner boyutta olanlar ve lezyon olmayanlar, şeklinde sınıflandırdıkları çalışmalarında, infarkt boyutu ile plazma BNP düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptamamışlardır (129). Çalışmalar arasında değişik sonuçlar elde edilmesinde, infarkt boyutu hesaplama ve sınıflama yöntemlerindeki farklılıklar, BNP düzeyi ve infarkt volümü ölçüm zamanları ile olay başlangıcı arasındaki sürenin homojenliği gibi faktörler etkili olabilir. Çalışmamızda, infarkt boyutu ile plazma BNP düzeyi arasında anlamlı ilişki saptanmaması, iskemik inme sonrası BNP artışının beyin parankimi kaynaklı olduğu görüşüne desteklememektedir.

İnme akut döneminde kaydedilen NIHSS puanı ile BNP düzeyi arası pozitif korelasyon birçok çalışmada vurgulanmıştır (133,137,164,165). Çalışmamızda, gelişmiş NIHSS puanları ile BNP arasında bazı çalışmalarda da bildirildiği gibi anlamlı korelasyon saptanmamıştır (110,131,166). Çakır ve ark., NIHSS skorlarını 0-6 puan

iyi prognoz, 7-15 orta derecede prognoz, 16-42 puan kötü prognoz şeklinde gruplandırmışlar ve NIHSS ile BNP düzeyleri arasında anlamlı korelasyon saptamadıklarını bildirmişlerdir (110). Çalışmamızda da benzer NIHSS gruplaması ile, NIHSS $\geq$ 16 olan hastaların BNP düzeyleri, <16 olanlara göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Maruyama ve ark. ise NIHSS ile BNP düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptamamışlar, olayın kardiyembolik olması veya infarkt volümünün NIHSS yüksekliğine göre BNP'yi daha çok etkileyebileceği şeklinde fikir bildirmişlerdir (131). Ayrıca çalışmamızda, inme şiddetini ölçen bir başka parametre olarak hastaneye başvuru sırasında kaydedilen mRS skoru yüksek olan hastaların plazma BNP düzeyleri, düşük mRS skorlu hastalara göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksekti.

Çalışmamızda, BNP'nin prognoz tayinindeki rolünü incelemek için değerlendirilen 3. ay mRS skoru ile BNP düzeyi arasında hafif anlamlı bir pozitif korelasyon saptandı, birçok çalışmayla uyumlu olarak, akut iskemik inmede yüksek BNP düzeyi, artmış 3. ay mRS skoru ile koreleydi (128,129,131,132,137,166). Çalışmamızda iyi prognoz mRS $\leq$ 2, kötü prognoz mRS $\geq$ 3 olarak tasarlandı ve hastaların inme öncesi mRS medyan değeri 0 idi. Rost ve arkadaşlarının 569 iskemik inmeli hastayı dahil ettikleri çalışmada, 6 aylık izlem sonrası BNP düzeyi ile klinik sonuçlar arasında anlamlı ilişki saptadıkları bildirilmiş ve bu sonucun kardiyembolik inme hastalarında geçerli olduğu belirtilip kardiembolik olmayan inme alt tiplerinde benzer anlamlı sonucun saptanmadığı vurgulanmıştır (136). Çalışmamızda da 3. ay mRS skoru, TOAST temelli oluşturulan inme alt tiplerinde ayrı ayrı analiz edildiğinde sadece KE grupta BNP ile 3. ay mRS arasında anlamlı bir ilişki olduğu görülmüştür. KDH ve BAA gruplarında BNP'nin prognostik değeri gösterilememiştir. Yakın tarihte Maruyama ve ark. tarafından NVAF hastalarında klinik sonuçların öngörülmesini sağlayabilecek değişkenlerin araştırıldığı 157 hastalık çalışmada 3. aydaki kötü klinik sonuçla anlamlı ilişkili olarak, sadece artmış BNP düzeyi ve inme anındaki NIHSS puanı yüksekliğini bildirmişlerdir (165).

5.2. ÇALIŞMAMIZIN ZAYIF VE GÜÇLÜ YÖNLERİ

Çalışmamızda venöz kan örneklerinin alınması inme başlangıcından itibaren 48 saat içerisinde yapılmıştır ancak bu süre içerisinde sirkadiyen ritm gözetilememiş, homojen bir zamanlamaya uyulmamıştır. İnme başlangıcına göre benzer zamansal farkla alınan örnekler, diurnal salınımın yaratacağı olası farklılıkları önleyebilir. NIHSS ve mRS gibi nörolojik muayene ve özürlülük skalaları tek nörolog tarafından değerlendirilmiştir, birden fazla nörolog tarafından değerlendirilmesi güvenilirliği arttırabilir. BNP değerini etkileyen bir faktör olan inflamasyona yönelik belirteçlerin de değerlendirmeye alınması, sonuçların daha doğru olmasını sağlayabilir. Çalışmamızda infarkt volümü küçük, orta, büyük şeklinde sınıflandırılarak değerlendirilmişti, direkt volüm hesabı ile daha farklı sonuçlar elde edilebilir. Hastaların yaş ve cinsiyet açısından homojen bir kontrol grubu ile karşılaştırılması, BNP düzeyini etkileyecek kardiyomiyopatilerin varlığının dışlama kriteri olması, tüm değişkenlerin BNP düzeyleri ile ilişkisinin kardiyak ritm alt tiplerine göre ayrı ayrı incelenmiş olması çalışmamızı güçlü kılmaktadır.

5.3. SONSÖZ

Akut inme tanısı konduktan sonra erken dönemde etiyolojik sınıflamayı ve prognozu öngörerek hastanın yönetiminin hızlı ve doğru şekilde planlanmasına katkıda bulunacak bir biobelirteç belirlemek konusunda çalışmalar süregelmektedir. NT-proBNP, henüz ileri incelemeler yapılmadan özellikle kardioembolik ve pAF grupları öngörmede ve prognozu tahmin etmede katkı sağlayacaktır.

6. SONUÇLAR

Çalışmamızdan elde edilen bulgular ışığında şu sonuçlara ulaşılmıştır

1. Akut iskemik inme hastalarında plazma BNP düzeyi sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede daha yüksektir. Akut iskemik inmede BNP artışı, nedenleri ve mekanizmasıyla araştırılmaya devam etmektedir.

2. Çalışmamızda kAF ve pAF hastalarında SR grubuna göre BNP daha yüksek bulundu. Akut dönemde bakılan BNP değeri, pAF araştırması açısından öncelikli hasta seçimi ve EKG Holter monitorizasyon süresi konularında klinisyene yol gösterici olabilir.

3. SR grubu BNP düzeylerinin, kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek bulunması, AF'dan bağımsız olarak akut iskemik inmede BNP artışını destekler. Çalışmamızda SR grubundaki protez mitral/aort kapak veya PFO nedeniyle kardiyoembolik inme grubunda olan 7 hastanın dışlanmasıyla SR grubu BNP düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek bulundu ancak aralarındaki fark anlamlı değildi. Kontrol grubuna göre daha yüksek bulunan BAA ve KDH gruplarının BNP düzeyleri, istatistiksel bakımdan anlamlı fark oluşturmadi.

4. TOAST sınıflamasına göre kardiyoembolik inme grubunda büyük arter aterosklerozu ve küçük damar hastalığı grubuna göre BNP daha yüksekti. İnmenin erken dönemde alt tiplerini belirleyebilmek, tedavi stratejisini erkenden oluşturabilmek için önemlidir. Kriptojenik inmelerde de yüksek BNP düzeyi, henüz teşhis edilmeyen kardiyoembolik bir neden düşündürüp, sekonder profilakside ilaç seçiminde yardımcı olabilir.

5. OSCP sınıflamasına göre LACI grubunda PACI, POCI, LOCI gruplarına göre BNP düzeyi daha düşüktü.

6. Geliş NIHSS, mRS skoru yüksek olan hastalarda BNP düzeyi, daha yüksektir. Akut dönemde saptanan yüksek BNP düzeyi, inmenin klinik şiddeti hakkında fikir verebilir.

7. Kardiyoembolik inme grubunda akut dönemde ölçülen BNP düzeyleri yüksek olan hastaların 3. ay mRS skoru da yüksek bulundu, bu durum kardiyoembolik inmelerde BNP'nin prognostik değeri olabileceğini düşündürmektedir.

8. İnfarkt volümü ile BNP düzeyleri arasında bir anlamlı ilişki saptanmadı. Direkt volüm ölçümü yapmamış olsa da, bizim verilerimiz iskemik inme sonrası BNP artışının beyin parankimi kaynaklı olmadığı yönünde bulundu.



7. KAYNAKLAR

- 1- Aho, K., Harmsen, S., Hataon, S. Marquardsen, J., Smirnow, V.E. Cerebrovascular disease in the community: results of a WHO collaborative study. Bull World Health Organ, 1980;58:113-130.
- 2- Karabudak R. Serebrovaskuler Hastalıklar In Gilroy J. Temel Nöroloji, 2002; 8: 225-272.
- 3- Saffe A.S, Davidenko J. Diagnos S Of Acute Myocardial İschemia And İnfarction İ n Cardiology, Ed; Crawford Mh, Dimarco Jp, Mosby, London; 2001: 137-8.
- 4- Unstable Angina And Non St Elevation Myocardial İnfarction: Acc/Aha 2002. Guideline Update For Management Of Patient With Jacc 2002; 40: 366-74.
- 5- Davidson N.C, Naas A.A, Hanson J.K, et al. Comparison Of Atrial Natriuretic Peptide, Bnp And N- Terminal Proatrial Natriuret C Peptide As İndicators Of Left Ventricular Systolic Dysfunction. Am J Cardiol 1996; 77:828-31.
- 6- De Bold AJ, Borenstein HB, Veress AT, Sonnenberg H. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. Life Sci 1981; 28:89-94.
- 7- Cerebrovascular Disorders. A Clinical and Research Classification. WHO Ofset Publ. No:43 Ceneva, 1978.
- 8- Sudlow CL, Warlow CP. Comparing Stroke Incidence Worldwide: What Makes Studies Comparable? 1996; 27: 550-558.
- 9- Balkan S, Topcuoğlu MA. İnme ve Hipertansiyon. Türkiye Klinikleri. 2004; 2 (1): 41-47.
- 10- Di Carlo A. Human and economic burden of stroke. Age Ageing 2009; 38 (1): 4-5.
- 11- Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, Anderson CS. Stroke epidemiology: a review of population-based studies of incidence, prevalence, and case-fatality in the late 20th century. Lancet Neurol 2003; 2 (1): 43-53.
- 12- Searles JW, Avodele L, Kuhlmann GL. Acute ischemic stroke. Decision Resources. Waltham, Massachusetts, USA: 2009.
- 13- Kumral E. İnme Epidemiyolojisi. ED. Balkan S. Serebrovasküler Hastalıklar 2005:39-56. Güneş Kitabevi.
- 14- European Registers of Stroke (EROS) Investigators. Incidence of stroke in Europe at the beginning of the 21st century. Stroke 2009;40(5):1557-63.
- 15- Gillum RF. Stroke mortality in blacks. Disturbing trends. Stroke. 1999; 30:1711-5.

- 16- Başarıcı İ, Süleymanlar G. Serebral Kan Akımı ve Serebral Metabolizma. Balkan S (Editör). Serebrovasküler Hastalıklar'da. Ankara: Güneş Kitabevi; 2009:17-28.
- 17- İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Ders Kitabı Öge E. Nöroloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2011; s239-243.
- 18- Heiss WD. The ischemic penumbra: how does tissue injury evolve? Ann N Y Acad Sci 2012; 1268:26-34
- 19- Yaka E, İnme Patofizyolojisi. Türkiye Klinikleri. 2011;4 (3) :7-11.
- 20- Kutluk K. İskemik inme. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2004:1-49.
- 21- Balkan S. Serebral Vasküler Anatomi. Balkan S (Editör). Serebrovasküler hastalıklar'da. Ankara: Güneş Kitabevi; 2009:1-8.
- 22- Sulter G, Steen C, De Keyser J. Use of the Barthel index and modified Rankin scale in acute stroke trials. Stroke 1999;30(8):1538-41.
- 23- Saatci I. İnmede görüntüleme yöntemleri. Balkan S. (Editör) Serebrovasküler hastalıklar'da. Ankara: Güneş Kitabevi; 2005:207-42.
- 24- Brott TG, Howard G, Roubin GS. Long-Term Results of Stenting versus Endarterectomy for Carotid-Artery Stenosis New England J Med. 2016 Mar 17;374(11):1021-31. doi: 10.1056/NEJMoa1505215. Epub 2016 Feb 18.
- 25- Mayor S. Carotid artery stenting is as effective as carotid endarterectomy, study shows. 2016 Feb 21; 352:i1068. doi: 10.1136/ bmj.i1068.
- 26- Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin- converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients: the Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators.N Engl J Med.2000;342:145–153.
- 27- Okten Aİ, Güzel A. Beynin Arteryel Anatomisi. Türk Nöroşirürji Dergisi 2012, Cilt: 22, Sayı: 3, 171-188.
- 28- Utku U, Çelik Y. İnmede etyoloji, sınıflandırma ve risk faktörleri. Balkan S (Editör). Serebrovasküler Hastalıklar'da. Ankara: Güneş Kitabevi; 2009:51-69.
- 29- Bogousslavsky J, Van Melle G, Regli F: The Lausanne Stroke. Registry: Analysis of 1000 consecutive patients with first stroke. Stroke.1998;19 :1083-1092.
- 30- Howard G, Wagenknecht LE, Cai J, Cooper L, Kraut MA, Toole JF. Cigarette smoking and other risk factors for silent cerebral infarction in the general population. Stroke 1998; 29:913-917.
- 31- Çoban O. Baykan S.(ed), Öge EA(ed). Serebrovasküler Hastalıklar. Nöroloji Nobel Tıp Kitabevi, 2011; 22. 1: 235-238.

- 32- Appelros P, Stegmayr B. and Terent A. Sex Differences in Stroke Epidemiology: A Systematic Review *Stroke* 2009; 40: 1082-1090.
- 33- Sacco RL, Boden-Albala B, Gan R, Chen X, Kargman DE, Shea S, Paik MC, Hauser WA. Stroke incidence among white, black, and Hispanic residents of an urban community: the Northern Manhattan Stroke Study. *Am J Epidemiol.* 1998; 147:259–268.
- 34- Virginia JH. The Current State and Future of Stroke: Reasons Underlying Racial Differences in Stroke Incidence and Mortality. *Stroke.* 2013; 44:126-8.
- 35- Jerrard-Dunne P, Cloud G, Hassan A, Marcus HS. Evaluating the genetic componenet of ischemic stroke subtypes. A family history study. *Stroke.* 2003; 142-144.
- 36- Goldstein et al. Guidelines for the Primary Prevention of Stroke. *Stroke.* 2011; 42: 517-584.
- 37- Biler J, Love BB. Vascular Disease of the Nervous System. In: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM; Marsden CD (eds). *Neurology in Clinical Practice.* 3 th ed. Vol 2. USA: Butterworth-Heinemann, 2000; 57;1125-66.
- 38- Meschia JF, Bushnellet C, Boden-Albala B, Braun LT, Bravata DM, Chaturvedi S, et al. Guidelines for the Primary Prevention of Stroke. A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014; DOI: 10.1161/STR.0000000000000046.
- 39- Lopez, AD., Mathers, CD., Ezzati, M., Jamison, DT, Murray, CJL., Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: Systematic analysis of population health data. *Lancet*, 367, 1747-1757, 2006.
- 40- Balkan S, Topcuoğlu MA. İnme ve Hipertansiyon. *Türkiye Klinikleri.* 2004; 2 (1): 41-47.
- 41- Balkan S. İskemik inmenin primer korunmasında iyi kanıtlanmış değiştirilebilir risk faktörleri, *Türkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics* 2012; 5(2) syf 1-6
- 42- US Preventive Services Task Force. *Guide to Clinical Preventive Services.* 2nd ed. Baltimore, Md: Williams & Wilkins; 1996.61.
- 43- Distribution and correlates of sonographically detected carotid artery disease in the Cardiovascular Health Study. The CHS Collaborative Research Group *Stroke.* 1992 Dec; 23(12):1752-60
- 44- Tuomilehto J, Rastenyte D. Diabetes and glucose intolerance as risk factors for stroke. *J Cardiovasc Risk.* 1999; 6:241–249

- 45- Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2006; 114(7):e257-354 doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.177292.
- 46- European Heart Rhythm A, European Association for Cardio- Thoracic S, Camm AJ, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace: European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology* 2010; 12(10):1360-420 doi: 10.1093/europace/euq350.
- 47- Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Chest* 2010; 137: 263-272.
- 48- Kannel WB, Benjamin EJ. Status of the epidemiology of atrial fibrillation. *Med Clin North Am.* 2008; 92:17–40.
- 49- Bogousslavsky J, Despland PA, Regli F. Asymptomatic tight stenosis of the internal carotid artery: long-term prognosis. *Neurology.* 1986; 36:861-3.
- 50- 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: 288-94.
- 51- Marini C, De Santis F, Sacco S, Russo T, Olivieri L, Totaro R, Carolei A. Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic stroke: results from a population-based study. *Stroke.* 2005; 36:1115–1119.
- 52- Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 1998; 98: 946–952.
- 53- Fitzmaurice DA, Hobbs FD, Jowett S, Mant J, Murray ET, Holder R, Raftery JP, Bryan S, Davies M, Lip GY, Allan TF. Screening versus routine practice in detection of atrial fibrillation in patients aged 65 or over: cluster randomised controlled trial. *BMJ.* 2007; 335:383.
- 54- American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics—2004 Update. Dallas, Tex: American Heart Association; 2003.
- 55- Doufekias E, Segal AZ, Kizer JR. Cardiogenic and aortogenic brain embolism. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 51:1049 –1059.

- 56- Arboix A, Oliveres M, Massons J, Pujades R, Garcia-Eroles L. Early differentiation of cardioembolic from atherothrombotic cerebral infarction: a multivariate analysis. *Eur J Neurol*. 1999; 6:677–683.
- 57- Pinto A, Tuttolomondo A, Di Raimondo D, Fernandez P, Licata G. Risk factors profile and clinical outcome of ischemic stroke patients admitted in a Department of Internal Medicine and classified by TOAST classification. *Int Angiol*. 2006; 25:261–267.
- 58- Eagle KA, Guyton RA, Davidoff R, Edwards FH, Ewy GA, Gardner TJ, Hart JC, Herrmann HC, Hillis LD, Hutter AM Jr, Lytle BW, Marlow RA, Nugent WC, Orszulak TA. ACC/AHA 2004 guideline update for coronary artery bypass graft surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1999 Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery). *Circulation*. 2004; 110:e340 – 437.
- 59- Hogue CW Jr, Murphy SF, Schechtman KB, Davila-Roman VG. Risk factors for early or delayed stroke after cardiac surgery. *Circulation*. 1999; 100:642–647.
- 60- Lip GY, Frison L, Halperin JL, et al. Comparative validation of a novel risk score for predicting bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation: the HAS-BLED (Hypertension, Abnormal Renal/Liver Function, Stroke, Bleeding History or Predisposition, Labile INR, Elderly, Drugs/Alcohol Concomitantly) score. *Journal of the American College of Cardiology* 2011;57(2):173-80 doi: 10.1016/j.jacc.2010.09.024.
- 61- Berthet K, Lavergne T, Cohen A, Guize L, Bousser MG, Le Heuzey JY, Amarenco P. Significant association of atrial vulnerability with atrial septal abnormalities in young patients with ischemic stroke of unknown cause. *Stroke*. 2000; 31:398–403.
- 62- Kizer JR, Devereux RB. Clinical practice. Patent foramen ovale in young adults with unexplained stroke. *N Engl J Med*. 2005;353: 2361–2372.
- 63- Benjamin EJ, Plehn JF, D’Agostino RB, Belanger AJ, Comai K, Fuller DL, Wolf PA, Levy D. Mitral annular calcification and the risk of stroke in an elderly cohort. *N Engl J Med*. 1992; 327:374–379.
- 64- Iso H, Jacobs DR Jr, Wentworth D, Neaton JD, Cohen JD. Serum cholesterol levels and six-year mortality from stroke in 350,977 men screened for the multiple risk factor intervention trial. *N Engl J Med*. 1989; 320:904 –910.
- 65- Benfante R, Yano K, Hwang LJ, Curb JD, Kagan A, Ross W. Elevated serum cholesterol is a risk factor for both coronary heart disease and thromboembolic stroke in Hawaiian Japanese men. Implications of shared risk. *Stroke* 1994;25(4):814-20.

- 66- Bogousslavsky J, Van Melle G, Regli F: The Lausanne Stroke. Registry: Analysis of 1000 consecutive patients with first stroke. *Stroke*.1998;19 :1083-1092.
- 67- Sacco RL, Benson RT, Kargman DE, Boden-Albala B, Tuck C, Lin IF, Cheng JF, Paik MC, Shea S, Berglund L. High-density lipoprotein cholesterol and ischemic stroke in the elderly: the Northern Manhattan Stroke Study. *JAMA*. 2001; 285:2729 –2735.
- 68- Soyama Y, Miura K, Morikawa Y, Nishijo M, Nakanishi Y, Naruse Y, Kagamimori S, Nakagawa H; Oyabe Study. High-density lipoprotein cholesterol and risk of stroke in Japanese men and women: the Oyabe Study. *Stroke*. 2003; 34:863– 868
- 69- Bruce Ovbiogek et al: Effect of smoking status on outcome after ischemic stroke. *Cerebrovascular D*. 2006; Vol 21: 260-65.
- 70- US Department of Health and Human Services. *The Health Consequences of Smoking: A Report of the Surgeon General*. Washington, DC: US Dept of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health; 2004.
- 71- Cahill K, Stead LF, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;CD006103.
- 72- Bonita R, Duncan J, Truelsen T, Jackson RT, Beaglehole R. Passive smoking as well as active smoking increases the risk of acute stroke. *Tob Control*. 1999; 8:156 –160.
- 73- Zhang X, Shu XO, Yang G, Li HL, Xiang YB, Gao YT, Li Q, Zheng W. Association of passive smoking by husbands with prevalence of stroke among Chinese women nonsmokers. *Am J Epidemiol*. 2005; 161:213–218.
- 74- Distribution and correlates of sonographically detected carotid artery disease in the Cardiovascular Health Study. The CHS Collaborative Research Group *Stroke*. 1992 Dec; 23(12):1752-60.
- 75- Chambers BR, Norris JW. Outcome in patients with asymptomatic neck bruits. *N Engl J Med*.1986; 315:860–865.
- 76- Ohene-Frempong K, Weiner SJ, Sleeper LA, Miller ST, Embury S, Moohr JW, Wethers DL, Pegelow CH, Gill FM. Cerebrovascular accidents in sickle cell disease: rates and risk factors. *Blood*. 1998; 91:288– 294.
- 77- *Physical Activity Guidelines Advisory Committee Report, 2008*. Washington, DC: US Dept of Health and Human Services; 2008. Available at: <http://www.health.gov/paguidelines/>. Accessed August 14, 2010.
- 78- Abbot RD, Rodriguez BL, Burchfield CM et al, Physical activity in older middle aged men and reduced risk of stroke: The Honolulu Heart Program. *Am J Epidemiol*.1994;139;881-893.

- 79- 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.
- 80- Suk SH, Sacco RL, Boden-Albala B, Cheun JF, Pittman JG, Elkind MS, Paik MC; Northern Manhattan Stroke Study. Abdominal obesity and risk of ischemic stroke: the Northern Manhattan Stroke Study. *Stroke* 2003; 34: 1586–1592.
- 81- Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288:321-333.
- 82- Elkind MS, Sciacca R, Boden-Albala B, Rundek T, Paik MC, Sacco RL. Moderate alcohol consumption reduces risk of ischemic stroke: the Northern Manhattan Study. *Stroke.* 2006; 37: 13–19.
- 83- Brust JC. *Neurological Aspects of Substance Abuse.* II ed. Philadelphia, PA: Butterworth-Heinemann; 2004.
- 84- Westover AN, McBride S, Haley RW. Stroke in young adults who abuse amphetamines or cocaine: a population-based study of hospitalized patients. *Arch Gen Psychiatry.* 2007; 64:495–502.
- 85- Libby P, Ridker PM. Inflammation and atherothrombosis: from population biology and bench research to clinical practice. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 48: A33–A46.
- 86- Men S, Kutluk K (Editör). *İskemik İnme’de Görüntüleme.* İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2004:95-134.
- 87- Saatci I. İnmede görüntüleme yöntemleri. Balkan S. (Editör) *Serebrovasküler hastalıklar’da.* Ankara: Güneş Kitabevi; 2005:207-42.
- 88- Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, Bruno A, Connors JJ, Demaerschalk BM, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2013 Mar; 44(3): 870-947.
- 89- Radu RA, Terecoasa EO, Bajenaru OA, Tiu C. Etiologic classification of ischemic stroke: Where do we stand? *Clinical Neurology and Neurosurgery* 159(2017) 93-106.
- 90- Ay H, Furie KL, Singhal A, Smith WS, Sorensen AG, Koroshetz WJ. An evidence-based causative classification system for acute ischemic stroke. *Ann Neurol* 2005; 58:688-97.
- 91- Hakan Ay; Etiologic Classification in Ischemic Stroke: *Turkish Journal of Neurology* 2011; 17:1-6.

- 92- Ay H, Benner T, Arsava EM, Furie KL, Singhal AB, Jensen MB, et al. A computerized algorithm for etiologic classification of ischemic stroke: the Causative Classification of Stroke system. *Stroke* 2007; 38:2979-84.
- 93- Johnson CJ, Kittner SJ, McCarter RJ, Sloan MA, Stern BJ, Buchholz D, et al. Interrater reliability of an etiologic classification of ischemic stroke. *Stroke* 1995; 26:46-51.
- 94- Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, Donnan GA, Hennerici MG. New approach to stroke subtyping: The A-S-C-O (phenotypic) classification of stroke. *Cerebrovasc Dis* 2009; 27:502-8.
- 95- Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 1993; 24:35.
- 96- Bamford J, Sandercock O, Dennis M et al. Classification and Natural History of Clinical Subtypes of Cerebral Infarction. *Lancet* 1991; 337:1521-1526.
- 97- Fisher CM. Lacunar Strokes and Infarcts; a Review *Neurology* 1982; 32; 871-876.
- 98- Rovira A, Grivé E, Alvarez-Sabin J. Distribution territories and causative mechanisms of ischemic stroke. *Eur Radiol* 2005; 15: 416-426.
- 99- Özeren A, Kutluk K (ed). Klinik yaklaşım ve sınıflama. İskemik inme. syf 61-73. Nobel Kitabevi. 2004.
- 100- Sacco, R.L., Benjamin, E.J., Broderick, J.P., Dyken, M.D. Easton, J.D., Feinberg, W.M. et al. Risk factor panel, American Heart Association Prevention Conference IV. *Stroke*, 28, 1507-1517, 1997.
- 101- Kutluk K. Alt tip özellikleri. İskemik inme. syf 75-84. Nobel Kitabevi. 2004.
- 102- Arsava EM, Ballabio E, Benner T, Cole JW, Delgado-Martinez MP, Dichgans M, et al. The Causative Classification of Stroke system: an international reliability and optimization study. *Neurology* 2010; 75:1277-84.
- 103- Hand B, Page SJ, White S. Stroke Survivors Scoring Zero on the NIH Stroke Scale Score Still Exhibit Significant Motor Impairment and Functional Limitation. *Stroke Res Treat*. 2014; 462681:1-6.
- 104- Lyden PD, Lu M, Levine SR, Brott TG, Broderick J. A modified National Institutes of Health Stroke Scale for use in stroke clinical trials: preliminary reliability and validity. NINDS r-tPA Stroke Study Group. *Stroke*. 2001 Jun; 32(6):1310-7.
- 105- Dewey HM, Donnan GA, Freeman EJ, Sharples CM, Macdonell RA, McNeil JJ, Thrift AG. Interrater reliability of the National Institutes of Health Stroke Scale: rating by neurologists and nurses in a community-based stroke incidence study. *Cerebrovasc Dis*. 1999 Nov-Dec; 9(6):323-7.

- 106- Sulter G, Steen C, De Keyser J. Use of the Barthel index and modified Rankin scale in acute stroke trials. *Stroke* 1999;30(8):1538-41.
- 107- Banks JL, Marotta CA. Outcomes validity and reliability of the modified Rankin scale: Implications for stroke clinical trials a literature review and synthesis. *Stroke* 2007;38(3):1091-6
- 108- Rothstein L, Jickling GC. Ischemic Stroke Biomarkers in Blood. *Biomark Med.* 2013 Feb; 7(1):37-47.
- 109- Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, et al. A new natri- uretic peptide in porcine brain. *Nature* 1988; 332:78-81.
- 110- Cakir Z, Saritas A, Emet M, et al. A prospective study of brain natriuretic peptide levels in three subgroups: stroke with hypertension, stroke without hypertension, and hy- pertension alone. *Ann Indian Acad Neurol* 2010; 13:47-51.
- 111- Corti R, Forkoul ME, Bodimon JJ. The Vulnerable Plaque And Acute Coronary Syndromes. *Am J Med* 2002; 113: 668-80.
- 112- Onat T, Emerk K, Sözmen EY. *Nsan Biyokimya*, Palme Yayıncılık 2002.
- 113- Fuster V, Lewis A.: Conner Memorial Lecture; Mechanisms Leading Myocardial Infarction: Insights From Studies Of Vascular Biology. *Circulat On* 1994; 90: 2126.
- 114- Lainchbury JG, Troughton RW, Strangman KM, Pilbrow A, Yandle TG, Hamid AK, Nicholls MG, Richards AM. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide-guided treatment for chronic heart failure: results from the BATTLESCARRED (NT-proBNP-Assisted Treatment To Lessen Serial Cardiac Readmissions and Death) trial. *J Am Coll Cardiol* 2009 Dec 29;55(1):53-60. doi: 10.1016/j.jacc.2009.02.095.
- 115- Bonow RO. New insight in to the cardiac natriuretic peptides. *Circulation.* 1996; 93:1946–50.
- 116- 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; 35:1256–62.
- 117- Masson S, Latini R, Anand IS, Vago T, Angelici L, Barlera S, Missov ED, Clerico A, Tognoni G, Cohn JN; Val-HeFT Investigators. Direct comparison of B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP in a large population of patients with chronic and symptomatic heart failure: the Valsartan Heart Failure (Val-HeFT) data. *Clin Chem.* 2006 Aug; 52(8):1528-38. Epub 2006 Jun 15.
- 118- Kumral K, Kumral E. Santral Sinir Sisteminin Damarsal Hastalıkları. *Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları.* No:72 İzmir. 1993: 1-446.

- 119- Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *N Engl J Med*. 1998; 339:321–328.
- 120- Nogami M, Shiga J, Takatsu A, Endo N, Ishiyama I. Immunohistochemistry of atrial natriuretic peptide in brain infarction. *Histochem J*. 2001; 33:87–90.
- 121- Giuffrida R, Bellomo M, Polizzi G, Malatino LS. Ischemia-induced changes in the immunoreactivity for endothelin and other vasoactive peptides in the brain of the mongolian gerbil. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1992; 20:S41–S44.
- 122- Yasue H, Yoshimura M, Sumida H, Kikuta K, Kugiyama K, Jougasaki M, Ogawa H, Okumura K, Mukoyama M, Nakao K. Localization and mechanism of secretion of B-type natriuretic peptide in comparison with those of A-type natriuretic peptide in normal subjects and patients with heart failure. *Circulation*. 1994; 90:195–203.
- 123- Takahashi K, Totsune K, Sone M, Ohneda M, Murakami O, Itoi K, Mouri T. Human brain natriuretic peptide like immunoreactivity in human brain. *Peptides*. 1992; 13:121–123.
- 124- Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, 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; 96:509-516.
- 125- Hasegawa K, Fujiwara H, Doyama K, et al. Ventricular expression of brain natriuretic peptide in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1993; 88:372-380.
- 126- Sakai K, Shibazaki K, Kimura K, et al. Brain natriuretic peptide as a predictor of cardioembolism in acute ischemic stroke patients: brain natriuretic peptide stroke prospective study. *Eur Neurol* 2013; 69:246-251.
- 127- Chen X, Zhan X, Chen M, 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.
- 128- Makikallio AM, Makikallio TH, Korpelainen JT, et al. Natriuretic peptides and mortality after stroke. *Stroke* 2005; 36:1016-1020.
- 129- Di Angelantonio E, De Castro S, Toni D, et al. Determinants of plasma levels of brain natriuretic peptide after acute ischemic stroke or TIA. *J Neurol Sci* 2007;260: 139-142.
- 130- Shiroto H, Tomita H, Hagii J, Metoki N, Fujita A, Kamada T, Takahashi K, Saito S, Sasaki S, Hitomi H, Seino S, Baba Y, Uchizawa T, Iwata M, Matsumoto S, Yasujima M, Okumura K. Impact of Atrial Natriuretic Peptide Value for Predicting Paroxysmal Atrial Fibrillation in Ischemic Stroke Patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2017 Apr;26(4):772-778. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.10.016. Epub 2016 Nov 18.

- 131- Maruyama K, Shiga T, Iijima M, Moriya S, Mizuno S, Toi S, Arai K, Ashihara K, Abe K, Uchiyama S: Brain natriuretic peptide in acute ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2014; 23:967–972.
- 132- Chaudhuri JR, Sharma VK, Mridula KR, Balaraju B, Bandaru VC. Association of plasma brain natriuretic peptide levels in acute ischemic stroke subtypes and outcome. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2015; 24:485–91.
- 133- Kim SH, Lee JY, Park SH, 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; 10:103-109.
- 134- Osca J, Quesada A, Arnau MA, et al. Brain natriuretic peptide. Diagnostic value in heart failure. *Rev Esp Car- diol* 2002; 55:7-15.
- 135- Balion CM, Santaguida P, McKelvie R, et al. Physiolog- ical, pathological, pharmacological, biochemical and he- matological factors affecting BNP and NT-proBNP. *Clin Biochem* 2008; 41:231-239.
- 136- Rost NS, Biffi A, Cloonan L, et al. Brain natriuretic pep- tide predicts functional outcome in ischemic stroke. *Stroke* 2012; 43:441-445.
- 137- Menon B, Ramalingam K, Jyoti Conjeevaram J, Munisusmitha K. Role of brain natriuretic peptide as a novel prognostic biomarker in acute ischemic stroke. *Ann Indian Acad Neurol*. 2016 Oct-Dec; 19(4): 462–466.
- 138- Wachter R, Lahno R, Haase B, et al. Natriuretic peptides for the detection of paroxysmal atrial fibrillation in pa- tients with cerebral ischemia—the Find-AF study. *PLoS One* 2012;7:e34351.
- 139- Keyzer JM, Hoffmann JJ, Ringoir L, Nabbe KC, Widdershoven JW, Pop VJ. Age- and gender-specific brain natriuretic peptide (BNP) reference ranges in primary care. *Clin Chem Lab Med*. 2014 Sep;52(9):1341-6. doi: 10.1515/cclm-2013-0791.
- 140- Kamakhya Kumar, Arunima Datta, Pramod Kumar, Anant Kumar, Arup Bandyopadhyay. “NT-pro-BNP in Diabetes Mellitus”. *Journal of Evolution of Medical and Dental Sciences* 2015; Vol. 4, Issue 50, June 22; Page: 8654-8660, DOI: 10.14260/jemds/2015/1252.
- 141- McCullough PA, Sandberg KR. B-type natriuretic peptide and renal disease. *Heart Fail Rev* 2003; 8:335–8.
- 142- Vickery S, Price CP, John RI, Abbas NA, Webb MC, Kempson ME, et al. B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP in patients with CKD: relationship to renal function and left ventricular hypertrophy. *Am J Kidney Dis* 2005;46: 610–20.
- 143- Llombart V, Antolin-Fontes A, Bustamante A, et al. B-type natriuretic peptides help in cardioembolic stroke diagnosis: pooled data meta-analysis. *Stroke* 2015; 46:1187-1195.

- 144- Yukiiri K, Hosomi N, Naya T, et al. Plasma brain natri- uretic peptide as a surrogate marker for cardioembolic stroke. *BMC Neurol* 2008; 8:45.
- 145- Shibozaki K, Kimura K, Okada Y, et al. Heart failure may be associated with the onset of ischemic stroke with atrial fibrillation: a brain natriuretic peptide study. *J Neurol Sci* 2009; 281:55-57.
- 146- Lynch JR, Blessing R, White WD, Grocott HP, Newman MF, Laskowitz DT. Novel diagnostic test for acute stroke. *Stroke* 2004; 35:57–63.
- 147- 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; 19:157–64.
- 148- Iltumur K, Karabulut A, Apak I, Aluclu U, Ariturk Z, Toprak N. Elevated plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels in acute ischemic stroke. *Am Heart J* 2006; 151:1115–22.
- 149- Myers MG, Norris JW, Hachinski VC, et al. Cardiac sequelae of acute stroke. *Stroke* 1982; 13:838-842.
- 150- Clerico A, Giannoni A, Vittorini S, et al. Thirty years of the heart as an endocrine organ: physiological role and clinical utility of cardiac natriuretic hormones. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2011;301:H12-20.
- 151- Shi H. Hypoxia inducible factor 1 as a therapeutic target in ischemic stroke. *Curr Med Chem* 2009; 16:4593-4600.
- 152- Weidemann A, Klanke B, Wagner M, et al. Hypoxia, via stabilization of the hypoxia-inducible factor HIF-1alpha, is a direct and sufficient stimulus for brain-type natri- uretic peptide induction. *Biochem J* 2008; 409:233-242.
- 153- Shibazaki K, Kimura K, Fujii S, et al. 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.
- 154- Grau AJ, Weimar C, Buggle F, et al. Risk factors, outcome, and treatment in subtypes of ischemic stroke: The Ger- man Stroke Data Bank. *Stroke* 2001; 32:2559-2566.
- 155- Montaner J, Perea-Gainza M, Delgado P, et al. Etiologic diagnosis of ischemic stroke subtypes with plasma bio- markers. *Stroke* 2008; 39:2280-2287.
- 156- Inoue H, Atarashi H, Okumura K, et al. Thromboembolic events in paroxysmal vs. permanent non-valvular atrial fibrillation. Subanalysis of the J-RHYTHM Registry. *Circ J* 2014; 78:2388-2393.
- 157- Hart RG, Halperin JL, Pearce LA, Anderson DC, Kronmal RA, et al. (2003) Lessons from the stroke prevention in atrial fibrillation trials. *Ann Intern Med* 138: 831–838. RG Hart JL Halperin LA Pearce DC Anderson RA Kronmal 2003 Lessons from the stroke prevention in atrial fibrillation trials. *Ann Intern Med* 138:831-838.

- 158- Crystal E, Connolly SJ (2004) Role of oral anticoagulation in management of atrial fibrillation. *Heart* 90: 813–817. E. CrystalSJ Connolly2004Role of oral anticoagulation in management of atrial fibrillation. *Heart*90813817.
- 159- Henon H, Godefroy O, Leys D, et al. Early predictors of death and disability after acute cerebral ischemic event. *Stroke* 1995; 26:392-398.
- 160- Weimar C, Ziegler A, König IR, et al. Predicting functional outcome and survival after acute ischemic stroke. *J Neurol* 2002; 249:888-895.
- 161- Morita E, Yasue H, Yoshimura M, et al. Increased plasma levels of brain natriuretic peptide in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1993; 88:82-91.
- 162- Brosnan MJ, Clark JS, Jeffs B, Negrin CD, Van Vooren P, Arribas SM, et al. Genes encoding atrial and brain natriuretic peptides as candidates for sensitivity to brain ischemia in stroke-prone hypertensive rats. *Hypertension*. 1999; 33: 290-7.
- 163- Greisenegger S, Segal HC, Burgess AI, Poole DL, Mehta Z, Rothwell PM. Biomarkers and mortality after transient ischemic attack and minor ischemic stroke: Population-based study. *Stroke*. 2015; 46:659–66.
- 164- 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; 31:1695–702.
- 165- Maruyama K, Uchiyama S, Shiga T, Iijima M, Ishizuka K, Hoshino T, Kitagawa K. Brain Natriuretic Peptide Is a Powerful Predictor of Outcome in Stroke Patients with Atrial Fibrillation. *Cerebrovasc Dis Extra*. 2017;7(1):35-43. doi: 10.1159/000457808. Epub 2017 Mar.
- 166- Giannakoulas G, Hatzitolios A, Karvounis H, Koliakos G, Charitandi A, Dimitroulas T, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels are elevated in patients with acute ischemic stroke. *Angiology* 2005; 56:723-30.

8. EKLER

TOAST SINIFLAMASI

(trial of ORG 10172 in acute stroke treatment classification)

- ☐ **Büyük arter aterosklerozu**
- ☐ **Kardiyak embolizm**
- ☐ **Küçük damar tıkanıklığı**
- ☐ **Saptanmış başka bir sebepten kaynaklanmış inme**
- ☐ **Nedeni belirlenemeyen inme**
 - ☐ **Nedeni belirlenemeyen grup**
 - ☐ **İki veya daha fazla potansiyel nedeni olan grup**
 - ☐ **Taniya yönelik araştırmaların yetersiz olduğu grup**

MODİFİYE RANKİN SKALASI

0 : Hiç semptom yok.

1: Belirgin sakatlık yok; semptomlara rağmen hasta günlük aktivitelerini ve görevlerini yerine getirebiliyor.

2: Hafif sakatlık; geçmişte yaptığı bütün olağan görev ve aktiviteleri yerine getiremiyor ama yardım almaksızın kendi işlerini yapabiliyor.

3: Orta derecede sakatlık; kendi işlerini görmek için kısmen yardıma ihtiyacı var, ama kendi başına yardımsız yürüyebiliyor.

4: Ağır sakatlık; yardımsız yürüyemiyor ve yardımsız bedensel ihtiyaçlarını karşılayamıyor.

5: Çok ağır sakatlık; yatağa bağımlı, inkontinans ve devamlı bakıma ve dikkate muhtaç.

6: Ölüm.