

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

**AKUT İSKEMİK İNME Lİ HASTALARDA PLAZMA BRAİN
NATRIURETİK PEPTİD (BNP) DÜZEYLERİ İLE HASTALIK
PROGNOZU ARASINDAKİ İLİŐKI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Saadet SAYAN

Tez yöneticisi: Doç. Dr. Dilcan KOTAN DÜNDAR

HAZİRAN-2015

TEZ ONAYI

‘Akut İskemik İnmeli Hastalarda Plazma BNP Düzeyleri İle Hastalık Prognozu Arasındaki İlişki’ isimli tez konusu SB. Sakarya Üniversitesi EAH. Etik Kurulu tarafından 11.09.13 tarih ve 16214662.0500.01.04/32 sayılı oturumda görüşülen tez teklifi kararı ve 15.04.15 tarihli düzeltme amaçlı teklif kararı ile etik kurallara uygun görüldü.

BEYAN

Bu çalışma SB. Sakarya Üniversitesi EAH. Etik Kurulu'ndan 11.09.13 tarih ve 16214662.0500.01.04/32 sayılı oturumda görüŖülen tez teklifi kararı ve 15.04.15 tarihli düzeltme amaçlı teklif kararı ile onay alınarak hazırlanmıştır. Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarımı ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Tarih: 20.04.15

Saadet SAYAN

İmza

ÖNSÖZ ve/veya TEŞEKKÜR

Tez konusu seçiminde, çalışmaların planlanması ve yürütülmesi, sonuçlarının değerlendirilmesi konusunda büyük katkı ve desteğini görmüş olduğum, uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalıştığım, çalışmaktan zevk aldığım, örnek kişiliğiyle bana her zaman yol gösteren, gerek mesleki gerekse sosyal anlamda her türlü desteğini esirgemeyen tez danışman hocam **Sayın Doç. Dr. Dilcan KOTAN DÜNDAR' a;**

Nöroloji uzmanlık eğitim sürem boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım anabilim dalı başkanımız **Sayın Prof. Dr. Ayhan BÖLÜK' e** ve tüm arkadaşlarıma,

Hayatımın her anında olduğu gibi asistanlık eğitim sürecinde de yanımda olan **Sevgili Aileme,**

teşekkür ederim.

Saygılarımla...

Dr. Saadet SAYAN

İÇİNDEKİLER

SAYFA NO

Onay.....	i
Beyan.....	ii
Teşekkürler.....	iii
Özet	iv
İngilizce Özet (Abstract)	v
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	iv
Tablolar.....	vi
Gafikler.....	vii
1. Giriş ve Amaç	1
2. Genel Bilgiler	4
2.1. Serebrovasküler Hastalıklar.....	4
2.1.1. Tanım.....	4
2.1.2. Epidemiyoloji.....	5
2.1.3. Risk faktörleri	6
2.1.3.1 Değişirilemez risk faktörleri.....	6
2.1.3.2 Değişirilebilir risk faktörleri.....	7
2.2. Serebral fizyoloji	12
2.2.1.Serebral metabolizma.....	12
2.2.2. İskemide vasküler otheregölasyon.....	13
2.3. Serebral İskeminin Patofizyolojisi.....	13
2.3.1. İskemik hücre ölüm mekanizmaları.....	14
2.4. Klinik.....	15
2.4.1. Serebral vaskülarite (karotis-vertebrobaziler sistem)	15
2.4.2. Klinik yansımalar.....	16
2.4.2.1 Bamfort sınıflandırmasına göre.....	16
2.4.2.2 TOAST sınıflandırmasına göre.....	17
2.5. Tanı.....	19
2.5.1. Kranyal görüntüleme yöntemleri.....	19

2.5.1.1 Bilgisayarlı tomografi.....	19
2.5.1.2 Diffüzyon Ağırlıklı Manyetik rezonans görüntüleme.....	23
2.6 İnme komplikasyonları.....	25
2.7. Prognoz.....	26
2.8. İskemik inmede biyobelirteçlerin kullanımı	28
3. Gereç ve Yöntem	33
3.1.Çalışma Grubu.....	33
3.2.İNme Tipinin Belirlenmesi.....	34
3.3.Yapılan İncelemeler.....	34
3.4 Radyolojik tetkikler.....	35
3.5 Biyokimyasal ölçümler.....	35
3.6 İstatiksel Değerlendirme.....	35
4. Bulgular	36
4.1.Klinik ve Demografik Özellikler.....	36
4.2.Biyokimyasal Parametreler.....	41
4.3.prognoz ve Mortalite.....	49
5. Tartışma.....	51
6. Kaynaklar.....	61
7. Ekler.....	74

TÜRKÇE ÖZET

Giriş: İnme günümüz koşullarında anamnez, nörolojik muayene ve görüntüleme yardımıyla tanı almaktadır. Görüntüleme olarak bilgisayarlı beyin tomografisi ve manyetik rezonans görüntülemesi kullanılmaktadır. Ancak lezyonun mevcut tekniklerle görüntülenebilir hale gelmesi zaman almakta ve tanıyı geciktirebilmektedir. İnme tanısı ve tiplendirmesinde bir biyobelirteç varlığının tespitine yönelik yoğun araştırmalar sürmektedir. Biz de bu çalışmamızda, iskemik inme hastalarında plazma brain natriüretik peptid (BNP) düzeyinin belirlenmesi, hastalık şiddeti, enfarkt volümü, prognoz, mortalite varlığı ile ilişkili olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

Gereç ve yöntemler: Çalışma SB. Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji bölümüne ardışık olarak kabul edilen 40 iskemik inme hastası ve 30 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Hastaların 22' si kadın (%55) , 18' i erkek (%45), yaş aralığı 45-75 yıl, yaş ortalaması $66,03 \pm 9,95$ yıl idi. Sağlıklı gönüllülerin 8' i erkek (%120) , 22' si kadın (%81,8), yaş aralığı 45-75 yıl yaş ortalaması $51,54 \pm 6,28$ yıl idi.

Hastalar ayrıntılı anamnez, nörolojik muayene değerlendirildi ve tanıları radyolojik inceleme ile doğrulandı. Tüm hastaların enfarkt volümleri spiral BT patch-work yardımıyla otomatik olarak ölçüldü. Hastaların ilk 24 saat ve 72. saatte venöz yolla alınan kan numunelerinden plazma BNP düzeylerine bakıldı. Ayrıca hastaların geliş, 24. sa, 72 saat ve 28. gün NIHSS değerlendirildi. İstatistiksel analiz için statistical package for social sciences for Windows 18,0' (SPSS 18.0 İnc) programı kullanıldı. Bağımsız iki grubun karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren veriler ANOVA testi, göstermeyen veriler Mann Whitney U testi, korelasyon analizleri için non parametrik Spearman testi kullanıldı. $p < 0,05$ düzeyindeki sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Sonuçlar: Plazma BNP düzey ortalaması ilk 24 saatte $284,16 \pm 382,79$, 72. saatte $273,78 \pm 451,91$ idi. Geliş NIHSS ortalama $10,37 \pm 9,09$, 24. saat NIHSS ortalaması $9,05 \pm 9,06$, 72.saat NIHSS' u ortalaması $8,65 \pm 8,874$, 28. gün NIHSS' u ortalaması $8,40 \pm 9,96$ olarak hesaplandı. Hastaların enfarkt volüm ortalaması $49,41 \pm 12,50$ idi.

Çalışmamızda plazma BNP düzeyleri ile hastalık şiddeti, prognoz ve mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu.

TARTIŞMA: Mevcut bulgularımız ışığında; plazma BNP düzeyinin mortal iskemik inme hastalarında daha yüksek olmasıyla, BNP' nin prognozu belirleyecek bir biyobelirteç olabileceğini ve klinik pratikte kolay uygulanabilir ucuz ve faydalı bir yöntem olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Akut iskemik inme, BNP, hastalık şiddeti, prognoz

İNGİLİZCE ÖZET (SUMMARY)

Introduction: Stroke is diagnosed by history, neurological examination and imaging in current conditions. Computed tomography and magnetic resonance imaging is used for imaging. However, the lesion can delay the diagnosis and take the time to become viewable by existing techniques. Intensive research in order to identify the presence of a biomarker for stroke diagnosis and typing is still continue. We aimed to investigate in this study the determination of plasma BNP levels in patients with ischemic stroke, whether the presence associated with disease severity, infarct volume, prognosis and mortality.

Material-methods: In this study, 40 acute ischemic stroke patients which were consecutively admitted to SB. Sakarya University Training and Research Hospital Neurology Department and 30 healthy volunteers were included. 22 of the patients were female (55%) and 18 men (45%), age range was 45-75 years, mean age was 66.03 ± 9.95 years. 8 of healthy volunteers were male (26.7%), 22 were female (73.3%), age range was 45-75 years, mean age was 51.54 ± 6.28 years.

Patients diagnosis was confirmed by detailed medical history, neurological examination and radiological evaluation. All patients infarct volumes were measured automatically with the aid of a spiral CT work-patch. Venous blood samples of patients were taken in the first 24 hours, 72 hours and plasma BNP levels were measured. In addition, NIHSS of the patient, were evaluated in the arrival, 24 h, 72 h and 28 days. For statistical analysis, statistical package for social sciences for Windows 18.0 (SPSS 18.0 inches) program was used. The comparison of two independent groups showing a normal distribution, used ANOVA test data and showing not normal distribution used Mann-Whitney U test data. The non-parametric the Spearman test was used for correlation analysis. $p < 0.05$ results were considered statistically significant at the 0.05 level.

Results: Plasma BNP level was 284.16 ± 382.79 for the first 24 hours, 273.78 ± 451.91 for 72 hours. Mean NIHSS was 10.37 ± 9.09 for arrival, 9.05 ± 9.06 for first 24 hours, 8.65 ± 8.874 for 72 hours, $8.40 \pm 9,96$ for 28 days, respectively. The patients mean infarct volume was $49,41 \pm 12,50$. In our study, we found a statistically significant relationship between plasma BNP levels and severity of the disease, prognosis and mortality.

Conclusion: In light of the current findings, plasma BNP levels are significantly higher in mortal ischemic stroke patients, we believe that BNP' s a biomarker, a useful method is cheap and easy, can be applied to determine the prognosis and clinical practice.

Keywords: Acute ischemic stroke, BNP, severity of disease, prognosis

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

- GİA** : Geçici iskemik atak
İSK : İntraserebral kanama
SAK : Subraknoid kanama
BT : Bilgisayarlı tomografi
TOAST: Trial of org 10172in acute stroke treatment
NP : Natriüretik peptid
ANP : Atriyal natriüretik peptid
BDH : Beyin damar hastalıkları
BNP : Beyin natriüretik peptid
CNP : C tipi natriüretik peptid
DNP : Dendroaspis natriüretik peptid
SKA : Serebral kan akımı
OEF : Oksijen ekstraksiyon fraksiyonu
HDL-K: High dansity lypoprotein collesterol
AF : Atriyal fibrilasyon
MI : Miyokard enfarktüsü
CRP : C reaktif protein
SAA : Serum amiloid A
a : arteria
ECA : Eksternal karotis arter
ICA : İnternal karotis arter
PCoA : Posteriyor komunikan arter
ACoA : Anteriyor komunikan arter
ACA : Anteriyor serebral arter
MCA : Medyal serebral arter
ASA : Anteriyor spinal arter
PSA : Posteriyor spinal arter
PICA : Posteriyor inferiyor serebellar arter

AİCA : Anteriyor inferiyor serebellar arter
SCA : Superiyor serebellar arter
PCA : Posteriyor serebral arter
EKG : Elektrokardiyografi
MRG : Manyetik rezonans görüntüleme
NRP : Natriüretik peptid reseptörü
NEP : Nötral endopeptidaz
OCSP : Oxfordshire community stroke Project
TACİ : Total anteriyor sirkülasyon enfarktları
PACİ : Parsiyel anteriyor sirkülasyon enfarktları
POCİ : Posteriyor sirkülasyon enfarktları
LACİ : Laküner enfarktları
SVH : Serebrovasküler hastalık
SPSS : Statistical package for social sciences for Windows 18
NIHSS :The National İnstitute of Health Stroke Scale
TFT : Troid fonksiyon bozukluğu
TG : Trigliserid
LDL-K: Low dansity lypoprotein collesterol
HDL-K: High dansity lypoprotein collesterol

TABLULAR

SAYFA NO:

Tablo 1: Beyin Damar Hastalıklarının (BDH) Klinik Sınıflaması.....	4
Tablo 2: Kalp Hastalıklarının Risk Grupları.....	9
Tablo 3: Yüksek ve Orta Derecede Riskli Kardiyak Emboli Kaynakları.....	18
Tablo 4: Akut İnme Hastada Tanı İncelemeleri.....	19
Tablo 5: İnme Komplikasyonları.....	26
Tablo 6: Natriüretik Peptidlerin Reseptör Afiniteleri.....	31
Tablo 7: Grupların Yaş ve Cinsiyete Göre Dağılımı.....	36
Tablo 8: Hasta ve Kontrol Gruplarının Demografik Özellikleri.....	37
Tablo 9: Hastalara Ait Bazı Demografik ve Laboratuvar Verileri 1.....	39
Tablo 10: Hastalara Ait Bazı Demografik ve Laboratuvar Verileri 2.....	40
Tablo 11: Hasta ve Kontrol Gruplarının Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırılması.....	41
Tablo 12: İlk 24 saat ve 72. saat Plazma BNP Düzeyleri ile Hasta ve Kontrol Grupları Arasındaki İlişki.....	42
Tablo 13: Hasta grubunda plazma BNP Düzeyleri ile Cinsiyet Arasındaki İlişki.....	43
Tablo 14: Hasta grubunda plazma BNP Düzeyleri ile Hipertansiyon Varlığı Arasındaki İlişki.....	43
Tablo 15: Hasta grubunda plazma BNP Düzeyleri ve Diyabet Varlığı Arasındaki İlişki.....	44
Tablo 16: Hasta grubunda plazma BNP Düzeyi ve HbA1c Yüksekliği Arasındaki İlişki.....	44
Tablo 17: Hasta grubunda ilk 24 saatteki Plazma BNP Düzeyi ile Ateroskleroz Varlığı Arasındaki İlişki.....	45
Tablo 18: Hasta grubunda ilk 24 saatteki Plazma BNP Düzeyleri ile Kardiyak Risk Değeri Arasındaki İlişki.....	45
Tablo 19: Hasta grubunda ilk 24 saatteki Plazma BNP Düzeyleri ile TOAST Sınıflaması Arasındaki İlişki.....	45
Tablo 20: Hasta grubunda ilk 24 saatteki Plazma BNP Düzeyleri ile Oxford Sınıflaması Arasındaki İlişki.....	46

Tablo 21: Hasta grubunda ilk 24 saatteki Plazma BNP Düzeyleri ve Enfarkt Volümü Arasındaki İlişki.....	46
Tablo 22: Hasta grubunda ilk 24 saatteki BNP Düzeyleri ile Geliş NIHSS değeri Arasındaki İlişki.....	47
Tablo 23: Hasta grubunda ilk 24 saatteki BNP Düzeyleri ile 24. saat NIHSS değeri ile Arasındaki İlişki.....	47
Tablo 24: Hasta grubunda ilk 24 saatteki BNP Düzeyleri ile 72. saat NIHSS değeri ile Arasındaki İlişki.....	48
Tablo 25: Hasta grubunda ilk 24 saatteki BNP Düzeyleri ile 28. Gün NIHSS değeri ile Arasındaki İlişki.....	48
Tablo 26: Sağ Kalan ve Mortal Hastaların Bazı Biyokimyasal Değerleri.....	49

RESİMLER-ŞEKİLLER

SAYFA NO:

Resim 1: Klasik bilgisayarlı tomografi.....20

Resim 2: Spiral bilgisayarlı tomografi.....21

Resim 3: Çok kesitli spiral bilgisayarlı tomografi.....21

Şekil 1: 1999-2007 Sonu Ve 2008 Başında Birleşmiş Milletlerde Serebrovasküler Hastalık Ve Kronik Alt Solunum Yolu Enfeksiyonlarına Bağlı Ölümler.....5

Şekil 2: Hasta Grubunun İlk 24 Saat Ve 72. Saat Plazma BNP Düzeylerinin Dağılımı.....42

1. GİRİŞ VE AMAÇLAR

İnme dünya genelinde oldukça sık görülen, ciddi mortalite ve morbiteye neden olan bir hastalık grubudur. Serebral yapıların kanlanması bozacak herhangi bir nedenle (homeostatik dengenin bozulması, serebral beslenmeyi sağlayan vasküler yapıda kısmi veya tam tıkanıklık) meydana gelebilir. Gözlenen nörolojik semptomların süresi göz önüne alındığında, semptomlar 24 saatten kısa sürdüğünde tanı 'geçici iskemik atak (GİA)' iken 24 saatten uzun sürmesi halinde 'inme' olacaktır [1].

İnme, dünya çapında ölüme sebep olan hastalıklar arasında, 2008' den itibaren üçüncü sıradan dördüncü sıraya gerilemiştir. Bu değişiklikte inmeye bağlı ölümlerin azalmış olması önemli yer tutmaktadır (2000 de 167.661 iken 2008 de 133.750) [2]. Ülkemizde Ünivar ve ark' nın, 2007 yılında yaptığı çalışmaya göre, inmeye bağlı mortalite oranı erkeklerde %15,5, kadınlarda %15,7' dir. Kentsel ve kırsal dağılımına bakıldığında, kentsel grupta 15-59 yaş arası erkeklerin %10,7' sinde, kadınların %7,3' ünde ölüm nedeni iken, 60 yaş üzerinde ise erkeklerin %20,8' inde, kadınların %20,2' sinde ölüm nedeni olarak görülmektedir. Kırsal grupta erkeklerin %14,5' unda, kadınların %16,2' sinde ölüm nedeni olmaktadır. Türkiye' de mortalite nedenleri içinde inme, %15' ile ikinci sırayı almaktadır. Morbidite nedenleri ele alındığında ise %5,9 ile sıralamada üçüncülüğü almaktadır.

İnme klinik bir sendrom olmasıyla farklı alt tiplere ayrılmaktadır. Tüm inmelerin; %80 (%70-85) ' ini beyin enfarktı (iskemi), %15 (%7-15) ' ini intraserebral kanama (İSK) , %5 (%2-8)' ini subaraknoid kanama (SAK) oluşturmaktadır [3]. 2000 yılında Özdemir ve ark' ın Türkiye' de yaptığı çalışmada, bu oran %29 hemorajik inme, %71 iskemik olarak belirtilmiştir.

Akut inme tanısında şüphesiz en önemli yardımcı bilgisayarlı tomografi (BT)' dir. Özellikle iskemi - hemoraji ayrımında kullanılan başlıca yöntemdir. İlk kez 1972' de kullanıma giren ardışık teknikli BT zaman içerisinde gelişim göstererek ilerleyen dönemlerde spiral BT ve çoklu dilimli (multislice) spiral BT olarak karşımıza çıkmıştır. Yine de akut serebral enfarktta BT bulguları yavaş yavaş ortaya çıkmakta

olup enfarkt sonrası ilk birkaç saatte olguların % 60' ında patoloji izlenmemektedir [4].

İnmenin mevcut klinik özelliklerinin yanı sıra bir de etyolojik özelliklerini içeren 1993 yılında yayınlanan TOAST 'Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment' sınıflandırması bulunmaktadır [5]. Buna göre sınıflama; geniş arter ateroskleroza, kardiyembolizm, küçük damar oklüzyonu (laküner enfarkt), diğer nedeni belirlenen etyolojiler, neden saptanamayanlar şeklindedir. Etiyolojinin belirlenmesi koruyucu tedavinin planlanmasında önem arz etmektedir.

İnme tedavisi iki alt gruptan oluşmaktadır. Birincisi akut tedavi diğeri koruyucu tedavi olarak belirtilebilir. Akut tedaviyi trombolitik ajanlar oluşturmaktayken, koruyucu tedaviyi aterotrombotik inme alt grubunda antiplatelet, kardiyembolik inme alt grubunda ise antikoagulan ajanlar oluşturmaktadır [6].

Natriüretik peptid (NP) kan basıncını, elektrolit dengesini ve sıvı volümünü regüle eden bir nörohormondur [7]. Günümüzde benzer biyokimyasal özelliklere sahip dört farklı natriüretik peptid tanımlanmıştır [8]. Bu natriüretik peptidler; atriyal natriüretik peptid (ANP), brain natriüretik peptid (BNP), C tipi natriüretik peptid (CNP) ve Dendroaspis natriüretik peptid (DNP)' dir [9].

ANP ve BNP peptid sentez ve salgılamasını uyaran temel mekanizma, kardiyak duvar gerginliğindeki değişimdir. Ayrıca aşırı hacim yüklenmesine ve artmış dolun basıncına cevap olarak da salgınır [10]. Kardiyak dokularda bulunmayan CNP' nin ise ilk olarak santral sinir sistemi ve vasküler dokularda sentezlendiği bulunmuştur [11]. DNP' nin ise insanda varlığı ile ilişkili kanıtlar çelişkili olarak kalmıştır [11],[12].

Natriüretik peptidlerin vücutta birçok fizyolojik etkileri vardır. Bunlar arasında, vazodilatasyon ve hipotansif etki, natriürez ve diürez, sempatik sinir sistemi ile renin-anjiyotensin- aldosteron sistemine etkileri, endotelin, sitokinler ve vazopressin gibi çeşitli hormonların inhibisyonu, ventriküler ve vasküler hipertrofidan sorumlu patofizyolojik mekanizmaların inhibisyonu gibi etkiler sayılabilir [13],[14].

Ortalama arter basıncı ile BNP seviyeleri arasındaki ilişkiye yönelik bir çalışma, esansiyel hipertansiyon hastalarında tansiyon arteryel değeri yükseldikçe BNP değerinin arttığını göstermiştir [15].

Akut iskemik inmenin otonomik fonksiyonlarda değişimlere yol açtığı gösterilmiştir [16]. İnme periyodunda, özellikle akut kan basıncı artışı iyi bir şekilde gösterilmiştir. Biyolojik özelliklerine dayanarak BNP' nin inmenin akut fazındaki hemodinamik regülasyonda önemli bir rolü olduğu düşünülmektedir [16] [17].

Son zamanlarda natriüretik peptid artışı ile iskemik inmenin akut fazı arasında ilişki olduğuna dair birçok çalışma yayınlanmıştır [18],[19],[20]. Benzer çalışmalarda plazma BNP düzeyi ile serebral iskemi ve nörolojik defisit gelişimi ilişkili bulunmuştur [21]. Başka bir çalışma da iskemik inme hastalarının özellikle kardiyembolik alt tipinde plazma BNP düzeyinin yaygın olarak yükseldiğini desteklemektedir [22].

Biz de bu çalışmada iskemik inme hastalarında plazma BNP düzeyinin belirleyerek, hastalık şiddeti, enfarkt volümü, hastalık prognozu ve mortalite varlığı ile ilişkili olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Serebrovasküler Hastalıklar

2.1.1 İnme:

Dünya sağlık örgütüne göre inme, ‘‘serebral fonksiyondaki fokal (bazen global) bozukluğa ilişkin, hızlı gelişen, 24 saatten fazla süren ya da vasküler kökenli bir neden dışında belirgin bir neden olmaksızın ölüme yol açan klinik belirtiler’’ olarak tanımlanmaktadır [1].

İnme, nörolojik hastalıklar içerisinde en sık hastaneye başvuru ve yatış nedenini oluşturan hastalık grubudur. İnsan ömrünün uzaması ile sıklığı artan bir hastalıktır. Erken tanı yöntemlerinin gelişmesiyle inme ünitelerinde yeni tedavi yöntemleri uygulanmakta ve böylece mümkün olan en az hasarla geri dönüş sağlanmakta olmasıyla acil hastalıkların içerisinde önemli bir yer almaktadır.

İnme klinik bir sendrom olmasıyla farklı alt tiplere ayrılmaktadır. Tüm inmelerin; %80 (%70-85) ‘ ini beyin enfarktı, %15 (%7-15) ’ ini intraserebral kanama (İSK) , %5(%2-8)’ ini subaraknoid kanama (SAK) oluşturmaktadır [3].

İnme beyin damar hastalıkları klinik sınıflandırılması içinde de önemli bir yer tutmaktadır. (tablo 1)

Tablo 1: Beyin Damar Hastalıklarının (BDH) Klinik Sınıflaması

A) Asemptomatik BDH.
B) Fokal Beyin Disfonksiyonu ile Giden BDH
1-Geçici iskemik ataklar (GİA)
2-İnme
a)İskemik inme (serebral enfarkt)
b)Kanayıcı inme (intraserebral kanama, subaraknoid kanama)
C) Vasküler Demans
D) Hipertansif Ensefelopati

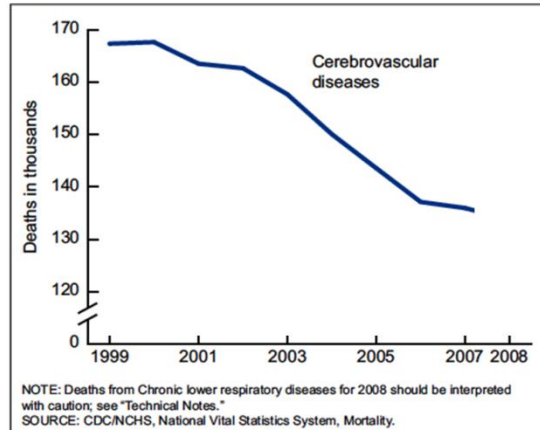
2.1.2. İnme Epidemiyolojisi

Hastalıkların yaygınlığı, mortalite ve morbiditesinin anlaşılmasında prevelans ve insidans çalışmaları dikkate alınmaktadır. İnsidans, belli bir zaman periyodunda ortaya çıkan yeni olguları tanımlarken prevelans, belli bir zaman periyodundaki tüm olguları tanımlamaktadır. İnme insidansı ve prevelansı; yaş, cinsiyet ve coğrafik konum arasında değişiklikler göstermektedir. Dünya genelinde inme; son elli yıldan bu yana üçüncü sıklıktaki ölüm sebebi olmasına rağmen, 2008'den itibaren ilk sırayı kalp hastalıkları, ikinci sırayı kanserler ve üçüncü sırayı da kronik alt solunum yolu hastalıkları olarak inme dördüncü sıraya gerilemiştir (**Şekil 1**). Bu değişikliğin nedeni inme tedavi ünitelerinin yaygınlaştırılması ve acil birimlerin eğitilmesidir [2].

ABD' de bir yılda her bin kişide iki yeni inme hastasının ortaya çıktığı görülmektedir (%0,2). Yaşlı popülasyonda bu oran binde dörde çıkmaktadır. Batı ülkelerinde inme prevalansı 8/1000, Japonya' da 20/1000' dir. Ülkemizde ise prevalansa yönelik kapsamlı veriler bulunmamaktadır [9].

İnmeli hastaların %20' si erken dönemde kaybedilmekte, %30' u bir yıl içinde hayatını kaybetmekte, sağ kalanların üçte biri ise günlük yaşamlarında başkalarının yardımına ihtiyaç duymaktadır [3].

Şekil 1: 1999-2007 Sonu Ve 2008 Başında Birleşmiş Milletlerde Serebrovasküler Hastalık Bağlı Ölümlerin Durumu



Nöroloji kliniği acil başvuruların %50' sini, kronik bakım servis başvurularının da %15' ini inme oluşturmaktadır [23]. İnme sakatlığa yol açan hastalıklar arasında birinci sırada yer alır. İskemik inmeler tüm inme vakalarının %85' ini oluştururken hemorajik inmeler %15' ini oluşturmaktadır [3]. İskemik inmelerin %27-43 ateroskleroza bağlıdır [24]. Ülkemizde Kumral ve ark' ın 1998 yılında Ege Üniversitesinde yaptığı çalışmada, tüm inmelerin %77' sinin iskemik olduğu, %37' sinin ateroskleroza bağlı olduğu bildirilmiştir. İskemik inmelerde ortalama yaş 63±12, hemorajik inmelerde ortalama yaş 59±12' dir [25]. Özdemir ve ark' ın 2000 yılında yaptığı çok merkezli çalışmaya göre ise, ülkemizdeki tüm inmelerin %71' i iskemik, %29' u hemorajik inme olduğu bildirilmiştir.

İnmelerin sadece %3-5' i 45 yaş altında gözlenmektedir. Daha önceki çalışmalara bakıldığında 55-64 yaşları arası yıllık inme insidansı 1,7 -3,6 /1000 kişi, 65-74 yaş arası 4,9-8,9/1000 kişi, 75 yaşından sonra 13,5-17,9/1000 kişi olduğu görülmektedir [30]. 55-64 yaş arası inme insidansı kadınlarda erkeklere oranla 2-3 kat az iken 85 yaşa yaklaştıkça bu oran azalmaktadır [9].

2.1.3 İskemik İnme Risk faktörleri:

İnmeyi bireysel, genetik ve çevresel birçok neden izole veya kombine olarak kolaylaştırabilmektedir. Bu kadar sık görülen, ciddi morbidite ve mortalite sebebi olan bir hastalık olan inmenin risk faktörlerinin bilinmesi ve öngörülebilmesi koruyucu tedavi açısından önem taşımaktadır.

Risk faktörleri değiştirilemez, değiştirilebilir ve potansiyel risk faktörleri olarak üç grupta incelenebilir.

2.1.3.1 Değiştirilemez risk faktörleri

2.1.3.1a) Yaş: En önemli risk faktörüdür [26]. Elli beş yaşından sonra inme riski, her dekatta iki kat artmaktadır [9].

2.1.3.1b) Cinsiyet: İnme insidensi erkeklerde 174/100.000 olup, kadınlarda 122/100 000'dir [27]. Bunun yanında inmeye bağlı ölümler kadınlarda daha fazladır [28].

2.1.3.1c) İrk: İnme insidansı, beyazlara göre Zenci, Çinli ve Japonlarda daha yüksektir [9].

2.1.3.1d) Genetik: Klinik takipler ve hayvan çalışması sonuçları genetik özellikler ve inme arasındaki ilişkiyi aydınlatacak ve tedaviye ışık tutacak düzeye ulaşamamıştır. Ancak ikizler üzerinde yapılan bir karşılaştırmada, inme riskinin tek yumurta ikizlerinde ayrı yumurta ikizlerine göre beş kat fazla olduğu görülmüştür [29],[30]. Bunun yanında, iskemik inme alt tipleriyle genetik yapıyı araştıran bir çalışmaya göre ise aile öyküsü büyük damar ateroskleroza ve küçük damar hastalığı için anlamlı bir risk faktörüken kardiyembolik ve nedeni belirlenemeyen inmelerde böyle bir korelasyon gözlenmemiştir [31].

2.1.3.2 Değiştirilebilir Risk Faktörleri

2.1.3.2a) Hipertansiyon: Toplumda prevalansı yüksek olan hipertansiyon, iskemik ve hemorajik inmelerde de en önemli risk faktörüdür. Hem sistolik hem diastolik kan basıncı yüksekliğinin iskemik inme insidansını arttırdığı gösterilmiştir. İzole sistolik hipertansiyon, özellikle yaşlılarda inme için önemli bir risk faktörüdür [32]. Yapılan bir meta-analiz çalışması sonucunda diastolik kan basıncında 5,8 mm Hg'lık bir düşmenin, inme riskini % 42 oranında azalttığını gösterilmiştir [33].

2.1.3.2b) Sigara: Sigara içenlerde içmeyenlere göre, iskemik inme için göreceli risk 1,8-6 olarak bulunmuştur. Ancak bırakıldıktan beş yıl sonra inme riski normal düzeye inmektedir [34]. Sigara dumanına maruz kalanlarda ise iskemik inme riskinin en az 1,2 kat artmış olduğunu bildirilmiştir [9].

2.1.3.2c) Diyabet: İnme hastalarında yapılan çeşitli çalışma ve araştırmalarla diyabetiklerdeki görece riskin 1,8-6 kat fazla olduğu görülmüştür. Diyabet ateroskleroza zemin hazırlamakta ve mevcut plağın büyümesini de

kolaylaştırmaktadır. İnsülin bağımlı diyabetiklerde, diğer aterosklerotik risk faktörleri, örneğin hipertansiyon ve hiperlipidemi daha sık bulunur [35].

2.1.3.2d) Dislipidemi: Aterosklerotik damar hastalığının sıklığı ve dislipidemi varlığı arasında sürekli ve kuvvetli bir ilişkinin mevcudiyeti, birçok çalışmada gösterilmiştir. Ekstrakraniyal dopler ultrasonografi yardımıyla yapılan çalışmalarda kolesterol seviyesi ile karotis intima ve media kalınlığı arasında paralellik gösterilmiştir. Honolulu Heart program çalışmasında kolesterol seviyesindeki artışın hem koroner arter hastalığı hem de tromboembolik inme riskini arttırdığı gösterilmiştir. İnme riski serum kolesterol düzeyleri 240–279 mg/dl iken 1,8 kat, 280 mg/dl ve üzerinde ise 2,6 kat artmış olarak bulunmuştur. Ateroskleroz gelişmesi için bağımsız bir risk faktörü de yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL-K) 35 mg/dl altında olmasıdır. 2001 yılında, 75 yaş ve üzeri bireylerde yapılan North Hern Manhattan Stroke çalışmasında, HDL-K nin 35mg/dl' nin üzerinde koruyucu etki oluşturduğu ve yüksek HDL-K seviyelerinin iskemik inme riskini azalttığı tespit edilmiştir. Lipid düşürücü ajan olan statinlerle yapılan çalışmalar, statin alan grupta iskemik inme riskinin % 32-50 oranında azaldığını göstermiştir [36].

2.1.3.2e) Atriyal Fibrilasyon (AF): İleri yaşla birlikte görülme sıklığı artan AF, iskemik inme için önemli bir risk faktörüdür. Bu durum hem valvüler hem de valvüler olmayan AF için geçerlidir. Valvüler olmayan AF' de inme daha ciddi bir risk faktörüdür [9].

2.1.3.2f) Asemptomatik Karotis Stenozu: 65 yaş üzeri erkeklerin %7–10' sinde, kadınların % 5–7' sinde, %50' den fazla asemptomatik karotis stenozu görülmektedir. Bu vakalarda yıllık lezyon tarafındaki inme riski % 1-2 oranında bulunmuştur. Asemptomatik karotis arter stenozu % 75' in altında olanlarda yıllık inme riski % 1,3 iken, % 75' in üzerinde olanlarda % 10,5' e çıkmaktadır [9],[37],[38].

1995 yılında yapılan Asymptomatic Carotis Atherosclerosis Study (ACAS), çalışmasına göre; asemptomatik karotis stenozu % 60' tan fazla olan olgulara

endarterektomi uygulanması sonrası beş yıllık takiplerinde lezyon tarafında inme riskinde % 53 oranında göreceli risk azalması izlenmiştir [39].

2.1.3.2g) Orak Hücreli Anemi: İnme orak hücreli anemi hastalarında sıkça görülür ve prevalansı 20 yaşına kadar % 11' dir. Orak hücreli anemili hastalarda, kan transfüzyonlarıyla inme riskinin yılda % 10' dan % 1' e gerilediği gösterilmiştir [9].

2.1.3.2h) Kalp Hastalıkları: İskemik inmelerin yaklaşık % 20' si kardiyak emboliye bağlı gelişir. Gençlerde bu oran % 35–40' lara kadar çıkartabilmektedir. Kalp hastalıkları inme riskini 2-4 kat artırmaktadır.

Kalp hastalıklarının inmeye eşlik etmesi yaş gruplarıyla farklılık göstermektedir. Gençlerde en önemli kardiyembolik kalp hastalıkları; AF' nin eşlik ettiği mitral kapak prolapsusu, Libman-Sack endokarditi, dilate kardiyomyopati, AF ile birlikte veya izole mitral stenoz, kapak replasmanı, infektif endokardit, izole veya interseptal anevrizma ile birlikte olan patent foramen ovale, kardiyak tümörler ve mitral regürjitasyonudur. Orta yaş ve üzerinde miyokard infarktüsü (MI) iken ileri yaşta ise valvüler olmayan AF' dir [9].

TOAST çalışmasında, kalp hastalıkları yüksek ve düşük riskli gruplar olarak tanımlanmıştır.

Tablo 2: Kalp Hastalıklarının Risk Grupları

<u>Yüksek riskli durumlar</u>	<u>Düşük riskli durumlar</u>
Mekanik protez kapak	Miyokard enfarktüsü(<6 ay)
Valvüler AF	Sol ventriküler anevrizma
Valvüler olmayan AF	Sol ventriküler hipokinezi
Miyokart enfarktüsü(<4 hafta)	Mitral stenoz
Sol ventriküler akinezi	Mitral anulus kalsifikasyonu
Enfektif endokardit	Biyoprotez kapak
Hasta sinüs sendromu	Lone AF

Dilate kardiyomiyopati	Konjestif kalp yetmezliği
Sol ventriküler trombüs	Atrial septal defekt
Sol atriyal trombüs	Atrial septal anevrizma
Sol atrial miksona	Patent foramen ovale
	Mitral valv prolapsusu
	Atrial flutter

Trombüs en sık akut MI' yı izleyen ilk 24 saatte gelişir. MI geçiren olgularda ilk 4 haftada embolik inme gelişme riski % 3 bulunmuştur. Framingham Heart çalışması, akut MI sonrası 6 yıl içerisinde inme gelişme riskinin erkeklerde % 8, kadınlarda % 11 olduğunu göstermiştir. Yaygın anterior MI' lar inmeye daha sık sebep olmaktadır. Enfektif endokarditli hastaların ise % 20-40' nda nörolojik komplikasyonlar gelişir ve bu komplikasyonların 2/3' ünü iskemik inmeler oluşturur. Mural trombüs oluşumu ve emboli riski ise en fazla dilate kardiyomiyopatilerde görülür.

2.1.3.3) Kesinleşmemiş risk faktörleri:

2.1.3.3a) Alkol: inme ile alkol tüketimi arasındaki ilişki doz bağımlıdır. Günde iki kadehe kadar alkol (12g alkol) tüketimiyle HDL-K artışı, trombosit agregasyonunda azalma, fibrinojen azalması gibi mekanizmalarla iskemik inme riskinin azaldığı öne sürülmektedir. Daha yüksek miktarlarda alkol kullanımı, hipertansiyon, hiperkoagülabilité ve kardiyak aritmilerde artışa yol açarak inme riskini arttırmaktadır [9]. Uzun süreli fazla alkol alımı durumunda hemorajik inme geçirme riski, içmeyenlere göre üç kat daha fazladır [35].

2.1.3.3b) Fiziksel inaktivite: Düzenli fiziksel aktivite kardiyovasküler olay gelişme sıklığını ve dolaylı yoldan inme riskini belirgin ölçüde azaltmaktadır. Bu yararı sağlayabilmesi için orta derecede bir fiziksel aktivitenin her gün yapılması ve her aktivitenin en az 30 dakika sürmesi gereklidir.

2.1.3.3c) Obezite: Vücut kitle indeksinin 30 kg/m^2 'nin üzerinde olması ile karakterize olan obezitenin tipi, özellikle santral obezite ve abdominal yağ birikimi önemli bir risk faktörü olduğu son çalışmalarda belirtilmiştir. Özellikle erkeklerde sık görülen abdominal obezite tek başına, indeksteki artışa paralel olarak inme riskini 1,75–2,37 kat arttırmaktadır [9]. Eşlik eden hipertansiyon, diyabet ve hiperlipidemi olması inme için risk faktörü kabul edilir.

2.1.3.3d) Hiperhomosisteinemi: Hiperhomosisteineminin aterosklerotik ve tromboembolik hastalıklarda yaygın, bağımsız ve modifiye edilebilir bir risk faktörü olduğu bilinmektedir. Bir meta-analize çalışmasına göre ise homosistein düzeyindeki $5 \mu\text{mol/L}$ düzeyindeki artış, inme riskinin artmasına neden olmaktadır [40]. Bu durum orta derecede yükseltilmiş plazma homosistein düzeyi, folik asit veya vitamin B12 desteği ile düzeltilebilir [41].

2.1.3.3e) Madde kullanımı ve bağımlılığı: Bu konuda yeterli çalışma bulunmamasına karşın madde kullanımı hemen her tip inmeye neden olabilmektedir. Ancak bazı çalışmalarda inme riskinin yaklaşık 7 kat arttığı bildirilmektedir [9]. Amfetamin, eroin gibi bağımlılık yapan, psikostimülan maddeler vaskülite yol açarak inmeye sebep olurlar. Kokain daha çok hemorajik inmeye, nadiren ise iskemik inme, kognitif bozulma ve beyin atrofisine neden olabilmektedir [42].

2.1.3.3f) Hormon Tedavisi: Framingham çalışmasında, hormon replasman tedavisi alan kadınlarda aterotrombotik inme riski 2,6 kat artmış olarak bulunsa da daha sonraki çalışmalarda bu doğrulanamamıştır [43].

2.1.3.3g) Oral Kontraseptif Kullanımı: Oral kontraseptifler, içerdikleri östrojen miktarı ile koagülasyon faktörleri ve trombositleri etkileyerek tromboz eğilimine neden olurlar. Yapılan çalışmalarda özellikle $50 \mu\text{g}$ östradiyol içeren ilaçların son zamanlarda kullanılan düşük östradiyollü kombine preparatlara oranla inme riski daha çok arttırdığı, ilacın bırakılması ile riskin azalacağı belirtilmektedir [44].

2.1.3.3h) Hiperkoagülabilité: Trombofililer (protein C ve S eksikliği, aktive protein C rezistansı, antitrombin III eksikliği ve protrombin 20210 mutasyonu) hiperkoagülabilitéye yol açarak öncelikle venöz trombozlara neden olmakla birlikte, iskemik inmelere de neden olabilirler. Fakat diğér risk faktörleri elimine edildiğinde, gerçek risk değeri kuşkuludur [9]. Hiperkoagülabilitéye yol açan antikardiyolipin antikör varlığı, dolaşan lupus antikoagülanları ve artmış trombosit agregasyonunda (von willebrand faktör, faktör VIII yüksekliği, fibrin, d-dimer) inmede risk faktörü olduğuna ilişkin çalışmalar olmakla birlikte ileri çalışmalara ihtiyaç vardır [45].

2.1.3.3i) Fibrinojen: Yüksek plazma fibrinojen düzeyi, inme gelişmesinde bağımsız bir risk faktörüdür [37].

2.1.3.3i) İnflamasyon: İskemik inmenin en önemli nedeni aterosklerozdur. Aterosklerozun, kronik bir inflamatuvar hastalık olduğu düşünölmektedir. Gerek intrasellöler adezyon moleküllerinin aterosklerozlu bölgelerde endotel tarafından eksprese edilmesi gerekse endarterektomi preparatlarında aktive T lenfositleri ve makrofajların bulunması, akut inflamatuvar cevabın plak destabilizasyonu ve semptomların ortaya çıkışını kolaylaştırdığını düşöndürmektedir. İskemik inme geçirenlerde akut faz reaktanı olan C-reaktif protein ve serum amiloid A yüksek olarak bulunmaktadır [9]. *Care* ve *Phycisians Health* çalışması aspirin ve pravastatinin C-reaktif proteini düşöürerek inme riskini azalttığını ortaya koymuştur [46]. Bu bulgular, infeksiyonun aterosklerozu hızlandırdığını veya uygun bir çevre hazırladığını desteklemektedir [47].

2.1.3.3j) Migren: *Phycisians Health Study* çalışmasında migrenin iskemik inmede risk faktörü olduğu ve auralı migrenlilerde bu oranın aurasız migrenlilere göre daha yüksek bulunduğu tespit edilmiştir [48].

2.2 Serebral Fizyoloji

2.2.1 Serebral metabolizma:

Serebral metabolik ihtiyaç, yeterli glukoz, oksijen içeren ve devamlılık gösteren kan akımı ile sağlanır. Serebral kan akım ihtiyacı 750-900 ml/dk' dir. Bu da kardiyak

debinin yaklaşık olarak %15-20' sini oluşturur [49]. Serebral kan akımı (SKA), 100 gr beyin dokusu için normalde ortalama 50 ml/dk' dır. SKA, gri cevherde ortalama 70-80 ml/100 g/dk iken beyaz cevherde 30 ml/100 g/dk' dır. Serebral korteksin oksijen ihtiyacı 6 ml/100 g/dk olup glukoz ihtiyacı ise 4,5-7 mg/dk' dır. Glukoz ve oksijen ihtiyacı istirahat halinde, tüm beyinde hemen hemen eşitlik gösterirken, hareket artışıyla birlikte korteksin ihtiyacı da artar. Serebral kan akımının bir bölgede yetersiz kalması halinde, yetersizliğin derecesi ve süresine bağlı olarak değişmekle birlikte, sözü geçen dokuda geri dönüşümlü veya geri dönüşümsüz iskemik hasar oluşur. İskemik dokuda serebral kan akımının 10-15 ml/100g/dk' nin altına düşmesi durumunda ise dokuda nekroz oluşur ve sonuç olarak fonksiyon kaybı geri dönüşümsüz bir hal alır [50].

2.2.2 İskemide vasküler otoregülasyon:

Serebral dokusunun her 100 gramına dakikada 50 ml kan akışı sağlanır ve bu doku dakikada 3,3 ml oksijen ve 5,5 mg glukoz tüketir. Serebral otoregülasyon, olarak adlandırılan bir mekanizma, kan basıncındaki değişikliklere karşın serebral kan akımının belli sınırlar içinde sabit tutulmasını sağlar. Serebral otoregülasyonun işlevselliği ortalama arteriyel basınç 70 - 160 mm Hg arasında olduğu sürece korunur [57]. Arteriyollerde basınç arttığında konstriksiyon gerçekleşir, düştüğünde ise dilatasyon izlenir. SKA azalmasına arteriyoller ilk etapta vazodilatasyon ile yanıt verir. Serebral perfüzyon basıncı, arteriyel kan basıncı ile intrakranyal basınç arasındaki farktır ve akut bir düşme durumunda beyin dokusu kendisini bu otoregülasyon ile korumaya çalışır. Başlangıçta vazodilatasyon ile bölgesel serebral kan volümünü artırılarak SKA sabit tutulur. SKA artmasına rağmen eğer perfüzyon basıncı düşmeye devam ederse bir süre sonra SKA düşer. Maksimal vazodilatasyon varlığında SKA düşmeye devam ederse dokunun metabolik gereksinimlerini karşılamak üzere kandan oksijen ekstraksiyon fraksiyonu artar. Perfüzyon basıncı düşüklüğünün devamı halinde metabolik ihtiyacı karşılanmayan doku ölür. Bu aşamadan sonra ekstraksiyon fraksiyonu da düşer [51],[52].

2.3 Serebral iskeminin patofizyolojisi:

İskemi, dokulara kan sağlayan damarların, bir pıhtı veya mekanik etkenle tıkanmasıyla doku beslenmesinin bozulmasıdır. Bu süreçte hücre ölümü, bir dizi hücrel ve moleküler olaylar zincirini tetikler ve dokuda enfarkt gelişir. Serebral kan akımındaki azalmanın en fazla olduğu alan, çekirdek (*core*) bölgesi ve iskemik bölgenin periferinde kollaterallerce kan akımı sağlanan alan ise penumbra olarak isimlendirilmektedir. Çekirdek bölgesinde hücreler dakikalar içinde geri dönüşümsüz olarak zedelenirler. Penumbra bölgesindeki orta veya hafif derecede iskemik kalmış beyin dokusundaki nöronlar, akut dönemde elektriksel olarak sessiz olmakla birlikte yapısal bütünlüklerini sürdürürler. Ancak iskeminin şiddet ve süresine bağlı olarak enfarkta doğru ilerleyen dinamik bir süreç barındırır [53], [54]. SKA' nın 2-3 saat süreyle normal değerlerin % 18-20' nin altına düşmesi enfarkt oluşumuna neden olmaktadır [55].

2.3.1 İskemik hücre ölüm mekanizmaları: Fokal iskemi oluştuğunda bazı hücreler eksitotoksik şişme, osmotik parçalanma ve nekroz ile hızla ölürken bazıları apoptotik mekanizmalarla daha yavaş ölmekte, diğerleri ise apoptoz ve nekroz karışımı özellikler göstermektedir [56],[57]. Nekrozda hücre ölümü fokal iskeminin başlangıcında azalan enerji kaynağına bağlı membran hasarı ve bunu takip eden iyon değişimleri ile hücrede şişme ve nükleer fragmantasyonla ortaya çıkar. Apoptoz ise yavaş gelişen, genetik kontrol altında oluşan programlanmış hücre ölümüdür, hücre kendi ölümünde aktif rol oynayan proteinleri sentez etmektedir. Apoptozun spesifik moleküler belirleyicisi olan kaspaz adı verilen proteolitik enzimler apoptotik hücre ölümünün oluşmasında önemli rol oynarlar [58]. İnmeye gelişen fizyopatolojik değişiklikler şöyle sıralanabilir:

- ✓ ATP sentezi ile ilgili iyon pompaları azalır.
- ✓ Hücrede membran depolarizasyonu oluşur.
- ✓ Hücre içine Na^+ ve Cl^- girişinde K^+ çıkışında artma olur.
- ✓ ATP/ADP oranı düşer. Voltaja bağlı Ca^{++} kanalları açılır.
- ✓ Eksitator transmitterlerin salgılanması hızlanır.
- ✓ Anaerobik solunum ve hücre içi laktik asidoz gelişir.
- ✓ N-Methyl-D-aspartate (NMDA) reseptörlerine bağlı Ca^{++} kanalları açılır.

- ✓ α -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionicacid (AMPA) reseptörleri stimüle olur.
- ✓ Endotel mediatörlerinin salgılanması artar.
- ✓ Litik enzimlerin aktivitesi artar [59].

2.4 İskemik İnme Kliniği

İnme kliniğinin daha iyi anlaşılabilmesi serebral vasküler anatominin göz önünde bulunmasını gerektirmektedir.

2.4.1 Serebral vaskülarite:

Beynin kanlanması; kökenini arkus aortadan alan iki internal karotid arter ve iki vertebral arter olmak üzere dört arteriyel trunkus aracılığı ile sağlamaktadır. Bu arterler karotis sistemi -anteriyor dolaşım, vertebrobaziler sistem - posteriyor dolaşım olarak iki grup halinde değerlendirilebilir.

Bu iki sistem Willis poligonu ile anastomoz oluşturmaktadır.

Bu poligonu oluşturan arterler;

- serebri anteriyor
- kommunikans anteriyor
- serebri media
- serebri posteriyor
- kommunikans posteriyor' dur.

Kommun karotid arter 4. servikal vertebra düzeyinde karotis eksterna (ECA) ve karotis interna (ICA) olmak üzere iki dala ayrılır. ICA, karotis kanalından kafa tabanına girer. Sırasıyla; oftalmik arter, posteriyor komünikan arter (PCoA), anteriyor komünikan arter (ACoA) dallarını vererek, serebri anteriyor (ACA) ve serebri media (MCA) adı verilen iki uç arter dalıyla sonlanır.

ACA, hemisferin iç yüzünü besleyen orbitofrontal, frontopolar, perikallosal, kallosomarginal olmak üzere uç dallara ayrılırken, ACA ve ACoA' dan da derin dallara perforan arterler çıkar.

MCA, internal karotid arterin en büyük dalını oluşturur. Superiyor divizyonu orbitofrontal, prefrontal, prerolandik (presantral), rolandik (santral), anterior ve posteriyor pariyetal dallarıyla sonlanırken, inferior divizyonu anguler, temporo-okspital, arka, orta, ön temporal ve temporopolar dallarıyla sonlanmaktadır. Kortikal arterlerden, subkortikal ak maddeyi sulayan uzunlukları 20-50 mm arasında uzanan perforan dallar çıkmaktadır.

Posteriyor sirkülasyon-vertebrobaziler sistem: İki vertebral arter ve bunlardan oluşturduğu baziller arter ve dallarından ibarettir. Vertebral arterler; subklavyan arterden kaynaklanır. Vertebral arterler; sırasıyla; anterior spinal arter (ASA), posteriyor spinal arter (PSA), posterior inferior serebellar arter (PICA) dallarını verdikten sonra birleşerek basiller arteri oluşturur. Baziller arter; anterior inferior serebellar arter (AICA), superior serebellar arter (SCA) dallarını verdikten sonra iki posterior serebral arter (PCA) olarak sonlanır. PCA proksimal parçasından talamoperforan, distal parçasından talamogenikülat ve posteriyor koroidal dallarını verdikten sonra posteriyor temporal arter ve internal oksipital arter olmak üzere başlıca iki dalı olarak sonlanmaktadır.

2.4.2 Klinik yansımalar:

2.4.2.1 Bamfort Sınıflandırmasına Göre:

2.4.2.1a) Total Anterior Sirkülasyon Enfarktları (TACI)

MCA' nın sulama alanının büyük bir kısmını etkileyen enfarktlardır. Bu olgularda klinik bulgular çeşitlidir. Akut gelişen duyu kusurunun eşlik ettiği ya da etmediği hemiparezi, sol hemisfer için afazi veya sağ hemisfer için ihmal gibi kortikal defisit ve homonim hemianopsi kliniğinde görülürler.

2.4.2.1b) Parsiyel Anteriyor Sirkülasyon Enfarktları (PACI):

MCA veya az da olsa ACA' nın tıkanması bağılı ortaya çıkan enfarktlardır. Bu enfarktarda, motor/duyusal bulgular, kortikal bulgular, hemianopsi komplekslerinden sadece ikisinin varlığı veya yeni gelişmiş izole kortikal disfonksiyon bulgusu veya motor/duyusal bulguların bir vücut yarısına lokalize olması şeklinde ortaya çıkar.

2.4.2.1c) Posteriyor Sirkülasyon Enfarktları (PCI):

Vertebrobaziller arter sisteminin enfarktı sonucu oluşan hemianopsi, beyinsapı bulguları ve serebellum bulgularının değişik kombinasyonları içerir.

2.4.2.1d) Laküner Enfarktlar (LI):

Laküner enfarktlar, kortikal bulgular ve hemianopsi olmaksızın, motor ve/veya duyusal bulguların yüz, kol ve bacağın hepsini veya en azından ikisini içerecek şekilde bulunmasıyla tanınır.

2.4.2.2 TOAST sınıflandırmasına göre:

2.4.2.2a) Geniş Arter Ateroskleroza:

Tüm iskemik inmelerin yaklaşık % 14–40' ını oluşturmaktadır [60],[61]. Major intrakranyal veya ekstrakranyal arterlerin tamamen veya kısmen aterosklerotik lezyonları sonucu oluşan enfarktlardır. Enfarkt aterom plağın lümeni daraltacak şekilde büyümesi ile veya trombüs-plak formasyonunun distal embolizasyonu (arterden artere emboli) sonucu gelişebilir.

Tanı, ateroskleroza bağılı olduğu düşünölen arteriyel daralma/tıkanmanın varlığının non-invaziv/invaziv yöntemlerle kanıtlanması ve diğeri inme sebeplerinin dışlanması ile konulmaktadır.

2.4.2.2b) Kardiyoembolizm:

Tüm iskemik inmelerin %15-20' sini oluştururken, genç inmelerin %35' inden sorumludur. Tanısı, kardiyak emboli kaynağının gösterilmesi, diğeri inme nedenlerinin dışlanmış olmasına bağılıdır. Başlıca kardiyoembolizm kaynakları;

valvüler olmayan AF, akut MI, geç dönemde MI, romatizmal kalp hastalığı, protez kalp kapakçığıdır. Ancak risk faktörleri yüksek ve orta risk grubu olarak iki ayrı kategoriye ayrılmıştır. (**Tablo 3**)

Tablo 3: Yüksek ve Orta Derecede Riskli Kardiyak Emboli Kaynakları

Yüksek riskli emboli kaynağı	Orta riskli emboli kaynağı
Mekanik protez kapakçık	Mitral kapakçık prolapsusu
Mitral stenoz ve AF	Mitral anulus kalsifikasyonu
AF- “lone”AF hariç-	AF olmaksızın mitral stenoz
Sol atriyum/atriyum apendiksinde trombüs	Sol atriyal türbülans (smoke)
Taze MI (< 4 hafta)	Atriyal septal anevrizma
Sol ventriküler trombüs	Patent foramen ovale
Dilate kardiyomyopati	Atriyal “flutter”
Akinetik sol ventrikül segmenti	“ Lone “ AF
Atriyal mikroma	Bioprotetik kalp kapakçığı
İnfektif endokardit	Hipokinetik sol ventrikül segmenti
	MI (> 4 hafta,<6 ay) Konjestif kalp yetmezliği
	Non-bakteriyel trombotik endokardit

2.4.2.2c) Küçük Damar Oklüzyonu (Laküner Enfarkt):

Tüm iskemik inmelerin yaklaşık %20 sini oluşturmaktadır. Penetran arterlerin oklüzyonuna bağlı olarak gelişen ve beynin derin bölgelerine ya da beyin sapına lokalize olabilen ve küçük iskemik lezyonlardır. Tanı klinik olarak laküner sendromlardan birinin varlığı, BT/MR ile 15 mm² den küçük, derin enfarktın görülmesi veya incelemenin yetersiz kalması, diğer iskemik inme nedenlerinin dışlanmış olması ile varılmaktadır.

2.4.2.2d) Diğer Nedeni Belirlenen Etyolojiler:

Tüm iskemik inmelerin % 5-10’ unu oluşturmaktadır [5],[62]. Bu grupta; diseksiyon, travma, santral sinir sisteminin primer ve sekonder vaskülitleri, konjenital damar hastalıkları, mitokondriyal bozukluklar, hiperviskozite tabloları, sistemik hipotansiyon ve vazospazm bulunmaktadır.

2.4.2.2e) Neden Saptanamayanlar:

İnmenin oldukça küçük bir grubunda neden saptanamaz. Yapılan araştırmalara rağmen nedeni saptanamamış olanlar veya birden fazla nedene sahip olan inmeler bu grubu oluşturmaktadır. Bu sınıflandırmaların ve klinik yansımalarının bilinmesi tanı ve lezyon lokalizasyonunun ön görülebilmesi açısından önem taşımaktadır.

2.5 Tanı

İskemik inme sıkça görülen ve acil bir tıbbi durumdur. Hastanın acile başvurduğunda yapılan tanısal değerlendirmeden elde edilecek bulgular hem hastanın prognozunu belirlemede hem de doğru tedavilerin başlatılmasında önemlidir (**Tablo 4**).

Anamnez ve nörolojik muayene aşamasından sonra en önemli basamak klinik ön tanıyı doğrulamak ve hemorajik inme ile iskemik inme arasında ayırıcı tanıyı yapmak ve lezyonu saptamaktır. Bu aşamada kranyal görüntülemeler özellikle de BBT ve diffüzyon ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleme (MRG) önem kazanmaktadır.

Tablo 4: Akut İnmeli Hastada Tanı İncelemeleri.

Kranyal BT
EKG
Akciğer grafisi
Tam kan sayımı
PT/aPTT/INR
Kan şekeri
BUN/kreatinin/elektrolitler
Sedimentasyon/CRP
Arter kan gazları
Gerekirse CK, CK-MB, Troponin T
Gerekirse BOS incelemesi

2.5.1 Kranyal Görüntüleme Yöntemleri

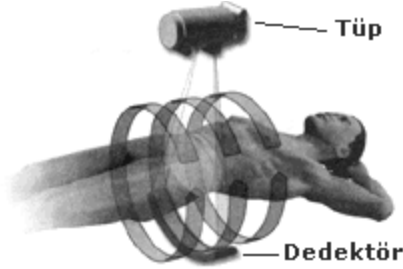
2.5.1.1 Bilgisayarlı Tomografi

BT nin 1972' de keşfinden beri beyin rutin görüntülemesi, 1989' da spiral BT ve 1991' de çoklu dilimli spiral BT uygulamaya sunulmuştur.

2.5.1.1a) Klasik Bilgisayarlı Tomografi

BT' de X ışınları veren bir tüp ile bu ışınları tutan dedektörler mevcuttur. Hasta ise bu ikisinin ortasındadır. Böylece X ışınları hastanın içinden geçtikten sonra dedektörler tutar. Vücut dokularının atomik yoğunlukları farklı olduğundan her bir dokunun tuttuğu X ışını da farklı olur ve böylece doku görüntüleri oluşturulur. Tüp ve dedektörler hasta etrafında 360 derece dönerek vücudun o bölümünün kesitini görüntüler.

Klasik tomografide bir kesitin görüntüsü alındıktan sonra masa biraz ileri doğru hareket ederek 5 mm aralar ile bir sonraki kesit alınır. Bu yöntemle inceleme hem zaman alıcıdır hem de solunum hareketlerine aşırı duyarlıdır, bundan dolayı da kalp damar incelemeleri için uygun değildir.

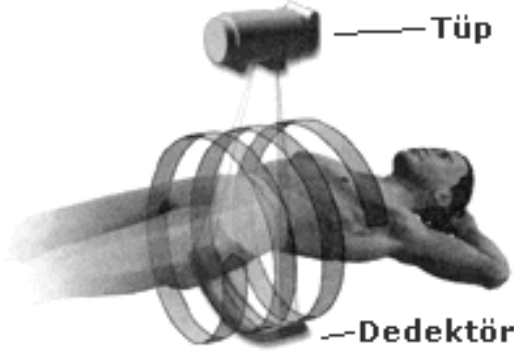


Resim 1: Klasik bilgisayarlı tomografi. Hasta, x ışınlarını veren tüp ile bu ışınları yakalayan dedektör arasındadır. Tüp ve dedektör bir tur döndükten sonra masa (dolayısı ile hasta) biraz ileri kayar ve işlem tekrarlanır.

2.5.1.1b) Spiral Bilgisayarlı Tomografi

Son yıllarda spiral Spiral BT çıkarılmıştır. Burada tüp ve dedektörler hasta etrafında sürekli dönerken, hastanın yattığı masa önceden belirlenmiş bir hızda sürekli hareket eder. Hastaya göre bu hareket spiral şeklinde olduğu için de spiral BT adını almıştır.

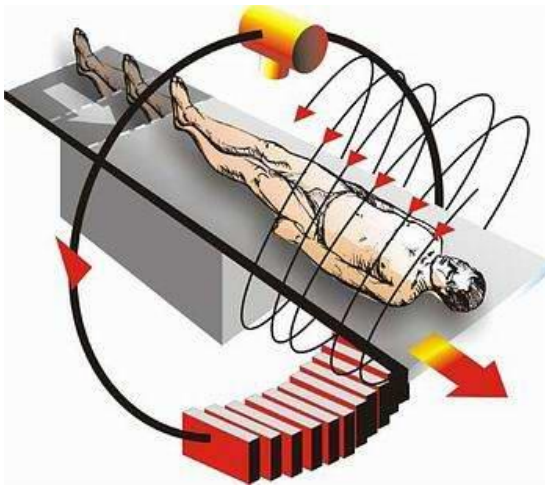
Bununla incelemeler çok kısa sürelerde yapılabilir hale gelmiştir. Ancak bu da hareketli bir organ olan kalbin görüntülenmesi için yeterli olmamıştır.



Resim 2: Spiral bilgisayarlı tomografi. Burada tüp ve dedektörler sürekli dönerken masa da sürekli kayar.

2.5.1.1c) Çok Kesitli Tomografi

Çok kesitli spiral BT' lerde daha ince ve birden fazla sıra halinde dedektör bulunur. Son teknolojik ilerlemeler ile tüp hareketi de hızlandırılmıştır. Önceleri 4 sıra halinde olan dedektörler, daha sonra 16 sıra haline getirilmiş, son çıkanlarda ise 64 sıralı olanları yapılmıştır. Böylelikle görüntülerin çözünürlüğü artmış ve 20 saniyenin altında nefes tutmayla yapılabilir hale gelmiştir.



Resim 3: Çok kesitli spiral bilgisayarlı tomografi.

Alberici ve ark. [63] ve Dorenbeck ve ark. [64] ince kesit spiral BT' nin ardışık BT' den daha üstün olduğunu göstermiştir. Bu çalışmalarda kafâ tabanı görüntüleri dışlanmıştır ve beynin tamamının spiral BT' deki görüntü kalitesi araştırılmamıştır. Jones ve ark. tarafından beynin ince kesit ardışık BT görüntü kalitesi kalın kesit ardışık BT ile karşılaştırılmıştır [65]. İnce kesit BT' nin daha az posterior fossa artefaktına neden olduğu sonucuna varılmıştır. M.V. Straten ve ark.' nın yaptığı çalışmada kafatası yakınındaki beyin dokusunun daha iyi gözlenmesi ve tüm görüntülerde iyileşmiş görüntü kalitesi bu çalışmada yeni bulgulardır. Kafâ tabanına ait görüntülerde artefakt azalmasının ince kesit spiral BT ile elde edilmesi önceki çalışmaları desteklemektedir [63],[64].

Çok kesitli BBT' nin avantajları:

- Damar hastalığı hakkında bilgi veren, hasta için zahmetli olmayan bir tanı yöntemidir.
- İşlem süresi kısadır, bir nefes tutma süresinde yapılabilir.

BBT, inme hastalarında rutin klinik uygulamada en sık başvuru görüntüleme yöntemi olmasında kısa sürede intrakranyal kanama varlığı ve erken enfarkt bulguları gibi iki önemli bilgiyi sağlaması yönüyle önem taşır. Özellikle trombolitik tedavi başlanması durumunda her iki bilgi de önemlidir [66].

Akut serebral enfarktta BBT bulguları yavaş yavaş ortaya çıkmakta olup enfarkt sonrası ilk birkaç saatte olguların % 60' unda patoloji izlenmemektedir [4]. Bu bulgular, gri beyaz cevher ayrımının bozulması ve ana arterlerde asimetrik hiperdansitedir. Normalde gri cevher yapıları beyaz cevhere göre daha yoğun izlenir.

BBT bulguları, 0-6 saat arası hiperakut dönemdeki erken sitotoksik ödemi temsil eder. Su içeriğindeki artışa bağlı gri cevher dansitesi azalarak beyaz cevher dansitesine yaklaşır, gri-beyaz cevher ayrımı kaybolur. Büyük arterlerde asimetrik hiperdansite BBT' nin en erken bulgularıdır ve arterin emboli veya trombüle tikanması sonucu oluşur. Sıklıkla hiperdens serebral arter görünümü, pıhtının lizisi ve damarın rekanalizasyonu sonucu bir hafta içinde kaybolur.

Hiperakut dönemi izleyen 6-48 saat arası akut dönemde, su içeriği giderek artarak önce sulkal silinme, daha sonra belirginliğinde azalması olarak karşımıza çıkar. 3-10 günlük dönemi kapsayan subakut dönemde maksimum ödem ve kitle etkisi görülür. Bu dönemde çoğu büyük damar enfarktı korteks ve beyaz cevheri kama şeklinde tutan düşük dansiteli alan olarak izlenir. Kitle etkisi başlangıçta artarken 7-10 günden sonra azalmaya başlar, maksimum dört haftada kaybolur. Subakut dönemde kan beyin bariyerinin azalmasına bağlı peteşiyal kanamalar ve giral ve yamalı formda parankimal kontrastlanma ortaya çıkar [67].

Enfarktn kitle etkisi azalırken özellikle korteksteeki dansitesi, heterojen hale gelir. Hipodens alanlar içinde izo-hiperdens bantlar ve nodüler lezyonlar belirlemeye başlar. Bu durum; ekstrasellüler mesafeye atılmış nekrotik materyalden, peteşiyal kanamadan, kapiller proliferasyondan ve bölgeye ilerleyen kapillerlerden, hücresel infiltrasyon nedeni ile artmış sellüleriteden kaynaklanır ve sislenme diye anılır [66]. Kronik dönemde kitle etkisi ve kontrastlanma ortadan kalkar, peteşiyal kanamalar rezorbe olur. Daha ileri dönemde ensefalomalazi, gliosis ve doku kaybına bağlı negatif kitle etkisi ortaya çıkacaktır [67].

2.5.1.2 Difüzyon Ağırlıklı MRG:

Difüzyon ağırlıklı MRG' nin en önemli ve en sık kullanım alanı iskemik inme görüntülemesidir. Difüzyon ağırlıklı MRG moleküllerin rutin olarak yaptığı gelişigüzel hareketine dayanır [68]. İskemide, difüzyondaki azalmanın intra ve ekstrasellüler mesafedeki sıvı dengesinin bozulmasına bağlı olduğu düşünülmüştür. İskemi sonrası hücre içine masif iyon ve su girişi olur (sitotoksik ödem) [69], intraselüler kompartmanın hacmi artarken ekstrasellüler kompartmanın hacmi azalır. Ekstrasellüler kompartmandaki bu değişiklik nedeniyle su moleküllerinin hareketi zorlaşır, yani difüzyon kısıtlanır. Enfarktn kronik döneminde ise hücre ölümü ve büzülmesi sonucu ekstrasellüler mesafe genişler, dolayısı ile su moleküllerinin hareketi kolaylaşır yani difüzyon artar.

Apparent Diffusion Coefficient (ADC), biyolojik yapılarda difüzyon katsayısı yerine kullanılan bir deyimdir. İskemik hasardan hemen sonra ADC azalmaya başlar. 1 - 4. günler arasında ADC' deki azalma maksimum olup % 30-60' ı bulabilirken 5 - 10. günlerde ADC azalması ilk günlerdekine göre daha hafiftir. Onuncu günden sonra ADC normal değere yaklaşır ve birinci aydan sonra ise normalden yüksektir [70]. Deneysel çalışmalarda iskemik hasarı izleyen birkaç dakika içerisinde tüm sekanslar normal iken ADC değerlerinde belirgin düşme olduğu saptanmıştır [71]. İskemi başlangıcından 2 saat sonra duyarlılığın %100' e yakın olduğu bildirilmektedir. İnmede difüzyon ağırlıklı MRG, duyarlılık ve özgüllüğü % 100' e yakın olan ve invaziv işlem gerektirmeyen bir güncel tekniktir [72].

İnmede tanı sonrasındaki aşama ise nedenin ortaya konulması, vasküler risk faktörlerinin saptanması ve ikincil koruyucu tedavilerinin belirlenmesine yöneliktir. İnme etyolojisini araştırmak amacıyla intrakranyal, ekstrakranyal vasküler ağı görüntülenmesi ve ayrıntılı kardiyak değerlendirmeler yapılmalıdır. Gerekli olgularda koagülopati ve hematolojik bozukluklar taranmalıdır [73].

Bilateral boyun renkli dopler USG inceleme ekstrakranyal karotis ve vertebral arterleri incelemek amacıyla yaygın kullanılan noninvaziv bir incelemedir. Karotis kommunis bifürkasyonu, karotis interna orijini ve vertebral arter orijini düzeyindeki aterosklerotik darlıkları veya tıkanmaları görüntüleyebilir. İntrakranyal arterler transkranyal dopler, transkranyal renkli dopler, MR anjiyografi, BT anjiyografi ve dijital substraksiyon anjiyografi (DSA) incelemeleri ile araştırılır.

DSA, ekstra ve intrakranyal damarların en ayrıntılı incelemesine olanak sağlaması yanında invaziv bir yöntem olmasıyla komplikasyon riski taşımakta ve endikasyonları sınırlanmaktadır [73].

Kalp hastalıkları ve kalp kaynaklı embolinin iskemik inmede önemli bir neden olması birçok hastada kardiyak görüntüleme incelemelerini gerektirir. Transtorasik veya transösefial ekokardiyografi bu amaçla en sık başvuru olan incelemelerdir [73].

Büyük arter ateroskerozu, küçük damar hastalığı, kardiyembolik nedenler ekarte edildikten sonra geriye iskemik inmenin az rastlanılan nedenleri kalmaktadır. Bu nedenler özellikle genç inme grubunda görece sık karşılaşılmaktadır. Hematolojik nedenler, aterosklerotik olmayan vasküler nedenler bu durumda incelenmesi gereken parametrelerdir.

İlk grubu oluşturan hematolojik nedenler tüm inmelerin %1' inden, genç inmelerin ise %4-17' sinden sorumludur. Hematolojik nedenler kendi içinde birincil ve ikincil olmak üzere iki alt gruba ayrılır.

Birincil nedenlerden en sık rastlanılanı, tromboza yatkınlık oluşturan hemostatik mekanizmalar olarak tanımlanan trombofililerdir. Kalıtsal olarak, Protein C,S, antitrombin 3 eksikliği, Faktör 5 Leiden mutasyonu-Protein C direnci, protrombin gen mutasyonu, disfibrinojenemi, edinsel olarak ise, lupus antikoagülanı(LA), antikardiyolipin (ACL), antikorlarına bağlı gelişebilen tablolardır. Bunun dışında kalıtsal+edinsel olan veya nedeni tam belirlenememiş olarak Faktör 8,9,11 yüksekliği bulunmaktadır [74].

İkincil nedenlerin içeriğinde, malignite, gebelik, post-partum dönem, oral kontraseptif kullanımı, polistemia vera, orak hücreli anemi, homosisteinemi öne çıkmaktadır.

Aterosklerotik olmayan vasküler nedenler arasında; diseksiyon, fibromusküler displazi, moyamoya hastalığı, CADASIL, Fabry hastalığı, herediter doku hastalığı, amiloid anjiyopati bulunmaktadır.

2.6 İnme Komplikasyonları:

İnme, akut ve kronik dönemlerde birçok komplikasyona yol açabilmektedir. Birçok farklı çalışma inme sonrası komplikasyon gelişiminin %40-96 arasında değiştiğini göstermiştir. Olası komplikasyonlar inme sonrası mortalite ve morbite riskinin

artmasına neden olmaktadır. Koruyucu önlemler ve başlanacak erken tedavi inme mortalitesinde ve dizabilite oranlarında azalma sağlayacaktır [75].

Hastalık şiddetine ve hastanın takip edildiği klinik koşullara göre komplikasyonların görülme sıklığı ve çeşitliliği de değişmektedir. Mevcut literatürlere göre inme ünitesinde yatan hastalarda daha çok aspirasyon, ağrı ve depresyon gibi komplikasyonlar gelişirken, genel yoğun bakım ünitelerinde izlenen hastalarda solunum sistemi enfeksiyonları gibi yaşamsal tehlike oluşturan komplikasyonlar gelişmektedir [75],[76].

Tablo 5: İnme Komplikasyonları

Nörolojik Komplikasyonlar	Sistemik Komplikasyonlar
Beyin ödemi ve transtentoryal herniasyon	Kardiyovasküler komplikasyonlar
Tekrarlayan inme	Pulmoner komplikasyonlar
Hemorajik transformasyon	Metabolik komplikasyonlar
Epileptik nöbet	Yüksek ateş
Hidrocefali	Enfeksiyonlar
Uyumsuz ADH salınımı	Gastrointestinal kanama
Konfüzyon	Venöz tromboembolizm
Depresyon	Bası yaraları
Anksiyete bozukluğu	Düşmeler
	Malnütrisyon
	Ağrı
	İdrar inkontinansı
	Fekal inkontinans ve/veya konstipasyon
	Bulantı – kusma
	Spastisite ve kontraktürler

2.7 Prognoz:

İskemik inmenin seyir ve prognozu ile ilgili literatürlerde, iskemik inmede ilk 30 gün içindeki ölüm oranlarının ABD’de %15-33 arasında değiştiği bildirilmektedir. Bu ilk otuz gün içindeki ölümlerin sıklığı dönemler bimodal dağılım göstermektedir. Ölümler 3-6 gün arasında genellikle transtentoryal herniasyona bağlı iken ikinci ve üçüncü haftalık periyotta sepsis, emboli ve pnömoni gibi yatağa bağımlı olmanın neden olduğu komplikasyonlara bağlı olarak gerçekleşmektedir [77].

Bir aylık periyotta bilinci açık olguların %96’ sının yaşadığı ancak komadaki olguların %30’ dan azının yaşadığı bildirilmiştir [78]. Çalışmalarda yıllık tahmin edilen ölüm oranı minör inme için %5, mayor inme için %8 olarak bulunmuştur [79]. Bunun yanında on yıllık sağ kalma oranı %35’ dir. Hastanın yaşı, lezyonun anatomik lokalizasyonu ve büyüklüğü, nörolojik defisit derecesi, beraberinde medikal hastalığın olması ya da altta yatan nedenler sonucu etkiler. Beyin sapı ve serebellar enfarktlı olguların uzun dönem prognozu, hemisferik enfarktlı olguların prognozundan daha iyi bulunmuştur. Bunun nedeni hemisferik enfarktlı olgularda, motor fonksiyon bozukluğunun yanı sıra duyu ve kognitif fonksiyonların da bozulmasıdır [80].

İnmeden sonraki dönem erken rekürrens riski en büyük olan dönemdir ve ilk 30 günde %3–10 arasındadır [79]. Erken inme rekürrensi nörolojik defisitleri artırarak mortalite ve hastanede kalma süresini artırır. İlk 30 gündeki rekürrens riski enfarkt subtiplerine göre farklılık gösterebilir, en büyük oran aterosklerotik enfarkttaki iken en düşük oran laküner enfarkttaki bulunmuştur [81]. Uzun dönem inme rekürrens oranları her yıl için yapılan farklı çalışmalarda % 4–14 olarak bulunmuştur. Bu oranlar minör inme için %6, mayor inme için %9 bulunmuştur [79], [82].

Uzun dönemde mortaliteyi etkileyen faktörler ise ileri yaş, cinsiyet, kalp hastalığı ve hipertansiyonun varlığının yanında hastaneden çıktıktan sonraki aktivite düzeyi olarak belirtilebilir [80]. Hastaneden çıktıktan sonra beş yıllık izlemlerde,

fonksiyonel açıdan bağımsızlık oranı %70 olarak bildirilmiştir. Beş yıllık izlemler sonucunda karotis alanı iskemisi olan olguların %40' ı, vertebrobaziler iskemisi olan olguların ise %50' sinin günlük yaşamlarını bağımsız olarak sürdürebildikleri görülmüştür [80].

İnmede prognozu belirleme isteği hastalık şiddetinin ölçülebilmesi ve değişiminin saptanabilmesini gerekli kılmıştır. Bu yüzden inme kliniği ile gelen hastalarda bazı ölçekler kullanılmaktadır. Bu ölçeklerden başlıcaları; İskandinav İnme Skalası, Kanada Nörolojik İnme Skalası, Avrupa İnme Skalası ve The National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS)' dir [83]. Mevcut ölçekler arasında NIHSS özellikle son yıllardaki tromboliz çalışmalarında kullanılmak için geliştirilmiş olmakla birlikte nörolojik defisitleri izlemek için uygulanan en güvenilir ve en geçerli ölçek olarak bilinmektedir [84].

2.8 İskemik İnmede Biyobelirteçlerin Kullanımı:

Natriüretik peptidler kan basıncını, elektrolit dengesini ve sıvı volümünü regüle eden bir nörohormonlardır [7].

Natriüretik peptidler vücutta birçok fizyolojik etkiye sahiptir. Bunlardan başlıcaları; vazodilatasyon ve hipotansif etki, natriürez ve diürez, sempatik sinir sistemi ile renin-anjiyotensin- aldosteron sistemine etkileri, endotelin, sitokinler ve vazopressin gibi çeşitli hormonların inhibisyonu, ventriküler ve vasküler hipertrofidan sorumlu patofizyolojik mekanizmaların inhibisyonu olarak sayılabilir [13],[14]. Günümüzde dört farklı natriüretik peptid tanımlanmıştır [8].

1) Atriyal Natriüretik Peptid (ANP): Bu peptid, başlıca kardiyak atriyalardan sentezlenen bir peptiddir [85]. Ancak son zamanlarda ANP' nin sadece atriyalardan değil, kalp yetmezliği olan hastalarda ventriküllerden de sentezlendiği ve salındığı gösterilmiştir [86].

ANP' nin natriürez, diürez, vazodilatasyon, renin-anjiotensin-aldosteron sistemi ve sempatik sinir sisteminin inhibisyonuna etkileri vardır [86]. ANP, glomerüler kapiller hidrostatik basınçta artışa neden olarak afferent arteriyoler dilatasyon ve efferent arteriyoler konstrüksiyon ile glomerüler filtrasyon hızında artmaya yol açar. ANP' nin indüklediği natriürez ve diürez, filtrasyon fraksiyonunda artış ve fraksiyonel sodyum reabsorbsiyonunda azalma nedeniyle olur. Mezengial hücre kasılmasının engellenmesi ise glomerüler yüzey alanını genişleterek geçirgenliği artırır.

B Tipi Natriüretik Peptid (BNP): Kalpte miyosit içinde sentez edilen pre-pro BNP 134 aminoasitten oluşur, bundan 26 aminoasitin ayrılmasıyla pro-BNP meydana gelir. Kana salınan pro-BNP, aktif formu olan BNP' ye ve inaktif formu olan NT-pro BNP' ye ayrılır. NT-pro-BNP' nin fonksiyonu tam olarak bilinmemektedir [87]. Normal bireylerde NT-pro-BNP ve BNP' nin plazma derişimleri benzerdir. BNP' nin yarı ömrü yaklaşık 22 dakika iken, NT-pro-BNP' nin yarı ömrü 120 dakikadır. NT-pro-BNP, ekzojen BNP verilmesinden etkilenmez [88]. BNP' nin granüllerde depolanması çok az olup, uyarı geldiğinde kısa sürede ve yüksek miktarda sentezlenir [89]. BNP sekresyonu oluşum mekanizmasına göre düzenlenir. Bu da BNP' nin çok küçük miktarlarda granüllerde depolandığı ve hücrelerin BNP geninin aktivasyonuna bağlı olduğu anlamına gelir. BNP geni hızla oluşur [8].

ANP ve BNP peptid sentez ve salgılaması için temel uyarıcı, kardiyak duvar gerginliğindeki değişimdir. Ayrıca aşırı hacim yüklenmesine ve artmış doluluk basıncına cevap olarak da salgınır [10]. Artmış duvar geriliminin pek çok kalp hastalığının ortak paydası olması nedeni ile dolaşımdaki BNP düzeyleri bu hastalıkların klinik göstergesi olarak kabul edilebilir. BNP' nin kan düzeyinin ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ile ters orantılı olduğu gösterilmiştir [90]. BNP ayrıca her iki saatte bir pulmoner kapiller uç basınç değişikliklerini yansıtabilmektedir [91]. Renin-anjiotensin-aldosteron sistemi, vazopressin ve sempatik sinir sistemi kan basıncını desteklerler. BNP ve onun fizyolojik benzerleri, aşırı su ve tuz tutulması veya kan basıncının artması durumunda bu sisteme zıt etki gösterirler. Santral sinir sisteminde ACTH salgınını inhibe eder, böbreklerde glomerüler filtrasyon hızını artırarak diürezis ve natriürezis sağlarlar. Aynı zamanda sistemik vasküler resistansı

ve plazma volümünü azaltarak kalbi akut volüm yüklenmesine karşı korurlar [87]. Ayrıca otokrin ve parakrin etkileri ile kalpte fibrozis ve hipertrofiyi inhibe ederler ve diyastolik fonksiyonu arttırlar [92].

2.8.1.3 C-tip natriüretik peptid (CNP):

CNP, beyin, kondrositler ve endotel hücrelerinden sentezlenmekte olan, otokrin ve/veya parakrin düzenlemelerle lokal etki gösteren bir nöropeptiddir [93]. Geni 2. kromozom üzerinde, çift ekzon içermektedir [94]. 126 aminoasitlik prepropeptiden sinyal peptidin ayrılmasıyla pro-CNP oluşur. Pro-CNP furin ile propeptid 50-51 ve CNP-53 olarak iki parçaya ayrılır. CNP-53 ise bilinmeyen bir enzim tarafından ayrıştırılarak CNP-22 oluşur [95]. Dolayısıyla 22 ve 53 aminoasitlik peptid formu olmak üzere iki CNP molekülü tanımlanmıştır. 22 aminoasitlik formu plazmada baskın olarak bulunur ve bu form daha etkin bir moleküldür [96].

Endotel kaynaklı CNP, kardiyovasküler sistem homeostazisinde önemli yer tutmaktadır [97],[98]. Direk kardiyak etkinliğini inotropik ve kronotropik özelliği ve aldosteron sentezi üzerinde azalma ile sağladığı düşünülmektedir [99].

2.8.1.4 Dendroaspis natriüretik peptid (DNP): Natriüretik peptid ailesinin son üyesi olan DNP, 38 aminoasitten oluşan ve bir yılan zehrinden izole edilen 38 aminoasitten oluşan bir peptiddir [100]. Hayvan çalışmalarında DNP' nin siklik guanilat siklaz üzerinden potent vazodilatatör etki gösterdiği bildirilmiştir [100]. DNP benzeri natriüretik peptidin immünreaktive göstererek kalp yetmezlikli olgularda yükseldiğini gösteren çalışmalar literatürde gözlenmektedir [101].

2.8.1.5 Natriüretik Peptidlerin Reseptörleri (NRP): Natriüretik peptidler hormonal ve parakrin özelliklerini NPR-A, NPR-B ve NPR- C olarak adlandırılan 3 farklı hücre yüzey reseptörüne bağlanarak gösterirler. NPR-A ve NPR-B benzer yapı ve fonksiyona sahipken NPR-C farklılık göstermektedir.

ANP ve BNP natriüretik peptidlerin fizyolojik etkilerinin ortaya çıkışında başlangıç rolü üstlenen reseptörlerdir. NPR-C ise dolaşımdaki natriüretik peptidlerin temizlenmesinden sorumlu olan reseptördür. ANP ve BNP, NPR-A' ya, CNP ise NPR-B' ye bağlanarak transmembran guanilat siklazı aktive eder [102]. Klirensten sorumlu olan NPR-C' nin ise guanliat siklaz özelliği yoktur [88],[103].

Natriüretik Peptidlerin Klirensi: Dolaşımdaki natriüretik peptid klirensi iki ayrı mekanizma ile gerçekleşmektedir [104]. Birincisi; özellikle böbrek proksimal tübül membranında yüksek düzeyde bulunmakla birlikte tüm vücutta yaygın olarak bulunan nötral endopeptidaz ile enzimatik yıkım iken ikincisi; NPR-C yardımıyla endositozdur [105],[106]. NPR-C özellikli yerleşim bölgeleri vasküler endotel hücreleri, düz kas hücreleri, kalp, adrenal bez ve böbrektir [107].

2.8.1.6 Natriüretik Peptidlerin Etkileri:

Kardiyovasküler sisteme etkileri: ANP ve BNP kardiyak gerilime yanıt olarak myositlerden, CNP ise sitokin ve asetilkolin gibi endotel bağımlı agonistlere yanıt olarak endotel hücrelerinden salınır [108]. Her üç natriüretik peptid potent sistemik kardiyovasküler etkilere sahiptir. Vazodilatasyon ve venöz dönüşte azalmaya yol açarak, kardiyak doluluk basıncını ve outputu azaltırlar [109]. CNP içlerinden en fazla anti-fibrotik özelliği olan natriüretik peptiddir.

Renal etkileri: NPR-A reseptörü üzerinden diürez, natriürez, vazodilatasyon ve renin-angiotensin-aldosteron sisteminde inhibisyona yol açarak kan basıncının azalmasını sağlarlar. [11],[110].

Merkezi sinir sistemi üzerindeki etkileri: Nöropeptidler ve reseptörleri santral sinir sisteminde önemli nöromodülatör işlevlerde fonksiyon göstermektedir [111]. Nöromodülasyon hipotalamo-hipofizo-adreno-kortikal sistem regülasyonu ile sağlanmaktadır. Sonuç olarak sıvı hemaostazisi yanında emosyonel davranışlar da bu düzenleme ile etkilenmektedir. Özellikle dikkat, anksiyete üzerindeki etkileri, stres hormonları ve otonomik sinir sistemi aktivasyonu ile sağlanmaktadır [111].

BNP, akut inmede sıklıkla yükselir [112] [113] [114]. İnme hastalarında mortalitenin ve miyokardiyal enfarktın bağımsız prediktörü olduğu gösterilmiştir [115]. Ortalama

arter basıncı ile BNP seviyeleri arasındaki bağlantıyı açıklamaya yönelik bir çalışmada, esansiyel hipertansiyon hastalarında tansiyon arteryel değeri yükseldikçe BNP değerinin artması önemli bir bulgudur [15].

Akut iskemik inmenin otonomik fonksiyonlarda değişimlere yol açtığı gösterilmiştir [16]. İnme periyodunda özellikle akut kan basıncı artışı iyi bir şekilde gösterilmiştir. Biyolojik özelliklerine dayanarak BNP' nin inmenin akut fazındaki hemodinamik regülasyonda önemli bir rolü olduğu düşünülmektedir [16],[17].

Akut inmede BNP artışı açıklamaya yönelik üç ana hipotez vardır. İlk açıklamaya göre inme hastalarında sıklıkla akut ya da kronik bir kalp yetmezliği olduğu ve BNP salınımını ventriküler disfonksiyonun reflekte ettiği yönündedir. İkinci açıklamaya göre BNP artışının nedenlerinden birisi olan ve inmede önemli nedenlerinden olan AF varlığıdır [116]. Son açıklama ise BNP' nin beyinden salınımı nedeniyledir.

3.GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1.Çalışma Grubu:

Bu prospektif çalışma, SB. Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji kliniğinde, Eylül 2013- Ocak 2014 tarihleri arasında, acil servise başvuran, klinik ve radyolojik olarak akut iskemik inme tanısı alan 40 hasta ile yapıldı (hasta grubu). Çalışmaya benzer yaş ve cinsten 30 sağlıklı birey kontrol grubu olarak dahil edildi. Her bir hastadan vasküler risk faktörleri açısından detaylı anamnez alındı. Akut iskemik inmenin etyolojisine yönelik için tüm hastalara kan biyokimyası, hemogram testleri, akciğer grafisi, elektrokardiyografi, transtorasik ekokardiyografi, bilateral karotis vertebral arter dopler ultrasonografi, BBT yapıldı. Klinik ve radyolojik olarak akut iskemik inme tanısı alan hastalar için, Ek-1' de gösterilen standart çalışma formu ve Ek-2' de gösterilen hasta bilgilendirilmiş onam formları dolduruldu. Ek-1 formunda, hastanın yaşı, cinsi, diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi gibi kronik hastalık öyküsü, soy geçmişinde ailede inme öyküsü varlığı kaydedildi. Her hastanın geliş tansiyon arteriyal değeri, kan şekeri, lipid profili, EKG, hastalık şiddetini belirten NIHSS değeri, enfarkt volümü kaydedildi. İnme ciddiyeti ve prognozunu belirten The National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) ise Ek-3' de gösterilen form ile değerlendirildi. Çalışma periyodu süresince intravenöz heparin uygulanmadı. Hiçbir hastaya doku plazminojen aktivatörü verilmedi. Tüm hastalara profilaktik dozda antiagregan tedavi uygulandı.

Çalışmaya dahil edilme ölçütleri şunlardı;

- 1- Akut iskemik inme geçirmek.
- 2- Semptomların başlangıcından itibaren ilk 24 saat içinde başvurmak.
- 3- 45-75 yaş arası olmak.

Çalışmadan dışlanma ölçütleri ise;

- ✓ Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı,
- ✓ Akciğer Kanseri,

- ✓ Tüberküloz,
- ✓ Miyokard Enfarktüsü,
- ✓ Kronik Böbrek Yetmezliği,
- ✓ Kalp Yetmezliği,
- ✓ Pulmoner Hipertansiyon,
- ✓ Pulmoner Emboli,
- ✓ Hormon Replasman Tedavisi öyküsü varlığı.

3.2. İnme Tipinin Belirlenmesi:

Akut iskemik inme hastaları OCSS ve TOAST sınıflamasına gruplandırıldı. Tüm hastalara TOSHIBA cihazı ile spiral – multislice (çoklu kesitli) BBT çekimleri yapıldı.

3.3.Yapılan İncelemeler:

Çalışmaya alınan tüm akut iskemik inme hastaları anamnez, özgeçmiş, nörolojik muayene bulguları ve yapılan tetkikler (transtorasik ekokardiyografi, bilateral karotis vertebral arter dopler ultrasonografi, BBT) ile değerlendirildi. İnmenin 1. ve 3. günlerinde hastalardan alınan venöz kan örnekleri ile plazma BNP düzeylerine bakıldı. Bu değerler 30 sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldı.

Çalışmaya alınan hastalar, yatışlarını takiben geliş, 24. saat, 72. saat, 28. günde NIHSS değeri (ek-3) ile nörolojik defisit şiddeti değerlendirildi.

Hastaların hastanede yattıkları süre içindeki 24 ve 72. saatteki plazma BNP düzeyleri, NIHSS ve enfarkt volümü ile ilişkilendirildi. Çalışmaya dahil edilen hastalarda NIHSS 36 puan üzerinden hesaplandı. İnme şiddeti değerlendirilmesi açısından hastalar NIHSS değerlerine göre 3 gruba ayrıldı:

- 1- NIHSS değeri 1-8 olanlar hafif nörolojik defisitli hastalar
- 2- NIHSS değeri 9-15 olanlar orta nörolojik defisitli hastalar

3- NIHSS değeri ≥ 16 olanlar ağır nörolojik defisitli hastalar olarak belirlendi.

3.4. Radyolojik Tetkikler:

BBT çekimleri Toshiba X Vision cihazı ile yapıldı. Ekokardiografi hewlett packard sonos 4500 ekokardiyografi cihazı ile yapıldı. Hastaların BBT' deki enfarkt volümleri work-pach yardımı ile otomatik olarak hesaplandı.

3.5.Biyokimyasal Ölçümler:

Hasta ve kontrol grubundan alınan kan örneklerinde rutin biyokimyasal testler, tam kan sayımı ve plazma BNP (Kemolusan Mikropati Koagulasyon Yöntemi İle Abbott Architect System I 1000 Module İle laborsan i STAT testi) çalışıldı ve sonuçlar pg/ml olarak hesaplandı.

3.6.İstatiksel Değerlendirme

Çalışmada elde edilen veriler değerlendirilirken, istatistiksel analiz için statistical package for social sciences for Windows 18,0' (SPSS 18.0 İnc) programı kullanıldı. Çalışma verilerini değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar (ortalama, standart sapma, frekans dağılımı, %) kullanıldı ve kategorik verilerin karşılaştırılmasında ANOVA, Fischer's testi kullanıldı. Nicel veriler analiz edilmeden önce Kolmogrow Simirow testi yardımıyla normal dağılım gösterip göstermediği test edildi. Bağımsız iki grubun karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren veriler ANOVA testi, göstermeyen veriler Mann Whitney U testi yardımıyla değerlendirildi. İkiden fazla grubun karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi kullanıldı. Korelasyon analizleri için non parametrik Spearman testi kullanıldı. $p < 0,05$ düzeyindeki sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bu çalışma SB. Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurul Başkanlığından onay alındıktan sonra Eylül 2013 - Ocak 2014 tarihleri arasında yapıldı.

4. BULGULAR

4.1 Klinik ve Demografik Özellikler

Çalışmamıza, dahil edilme kriterlerimize uyan 40 hasta alındı. Bunların 18' i erkek (%26.6), 22' si kadın (%73,4) idi. Kontrol grubunu oluşturan 30 olgunun 8' i erkek (%120) , 22' si kadın (%81,8) idi. İki grup arasında cins açısından anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0,05$) (**Tablo 7**) .

Hasta grubumuzun yaş ortalaması; $66,03\pm 9,95$, kontrol grubunun yaş ortalaması; $51,54\pm 6,28$ idi. İstatistiksel olarak yaş açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında farklılık anlamlı idi ($p<0,05$) (**Tablo 7**).

Tablo 7: Grupların Yaş ve Cinsiyete Göre Dağılımı

Karakteristik özellikler	Hasta grubu (n: 40) ortalama \pm SS	Kontrol grubu (n: 30) ortalama \pm SS	p değeri
Erkek	18 (%45)	8 (%26,6)	
Kadın	22 (%55)	22 (%73,4)	0,101**
Yaş	$65,4 \pm 9,95$	$30,7 \pm 6,28$	0,00*

*ANOVA

**Fischer testi

Hastalarımız kronik hastalıklarına göre incelendiğinde, 4 hastada (%10) ise herhangi bir kronik hastalık öyküsü yok idi. 10' unda diyabet (%25), 29' unda hipertansiyon (%72,5), 19' unda (%47,5) hiperlipidemi, 1'inde tiroid bozukluğu, 6' sında (%15) AF, 11' inde (%27,5) eskiye ait inme tespit edildi. İskemik inme öyküsü olan 11 hastadan 9' unun (% 22,5) bir kez, 1' inin (%2,5) iki kez, 1' inin de (%2,5) üç kez inme geçirdiği öğrenildi (**Tablo 10**).

Hastalarımız EKG ile incelendiğinde, 34' ünde (%85) normal sinüs ritmi, 6' sında (%15) AF tespit edildi. Hasta ve kontrol gruplarımız arasında AF varlığı yönüyle anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p<0,05$) (**Tablo 8**).

Tablo 8: Hasta ve Kontrol Gruplarının Demografik Özellikleri

	Hasta grubu	Kontrol grubu	p değeri
Diyabet	10 (%25)	0 (%0)	0,067**
Hipertansiyon	29 (%72,5)	2 (%3)	0,001*
Hiperlipide mi	19 (%47,5)	7 (%23)	0,353*
Troid bozukluğu	1(%2,5)	0 (%0)	0,605*
Atriyal fibrilasyon	6 (%15)	0 (%0)	0,176**
Geçirilmiş inme öyküsü	11 (%27,5)	0 (%0)	0,053**
Sigara içiği	12 (%23,1)	4 (% 13)	0,266*

*ANOVA

**Mann Whitney

Transtorasik ekokardiyografik incelemede hastalarımızın; 28' inde (%70) sol ventrikül hipertrofisi, 18' inde (%45) grade 1 diyastolik disfonksiyon, 17' sinde (%42,5) hafif mitral yetmezlik, 12' sinde (%30) sol atriyal genişleme, 11' inde (%27,5) hafif aort yetmezliği, 11' inde (%27,5) hafif triküspit yetmezlik, 7' sinde (%17,5) segmenter duvar hareket kusuru, 3' ünde (%7,5) pulmoner hipertansiyon, 3' ünde (%7,5) orta mitral yetmezlik, 2' sinde (%5) orta aort darlığı, 1' inde (%7,5) orta aort yetmezliği, 1' inde (%2,5) hafif aort darlığı, 1' inde (%2,5) ciddi aort darlığı tespit edildi.

Bilateral karotis vertebral arter dopler ultrasonografik incelenmesi hastaların 12' sinde (%30) normal, 15' inde (%37,5) anlamlı darlık oluşturmeyen aterosklerotik plak, 6' sında (%15) %50' nin altında darlık, 1' inde (%2,5) % 50-70 arasında darlık, 6' sında (%15) %70' in üzerinde darlık mevcut idi.

Hastalarımızın geliş NIHSS değeri ortalaması $10,37\pm 9,09$ olarak hesaplandı. Bunların 21' inin (%52,5) NIHSS değeri 8' in altında (hafif), 8' inin (%20) NIHSS' u 8-15 arasında (orta), 11' inin (%27,5) ise NIHSS' u 15' inin üzerinde (ağır) idi (tablo 9).

Hastalarımızın hastanede 24. saatteki NIHSS değeri ortalaması $9,05\pm 9,06$ olarak hesaplandı. Bunların 22' sinin (%55) NIHSS değeri 8' in altında (hafif), 7' sinin (%17,5) NIHSS değeri 8-15 arasında (orta), 11' inin (%27,5) NIHSS' u 15' in üzerinde (ağır) idi (tablo 9).

Hastalarımızın 72. saat NIHSS değeri ortalaması $8,65\pm 8,87$ olarak hesaplandı. Bunların 24' ünün (%60) NIHSS değeri 8' in altında (hafif), 6' sının (%15) NIHSS değeri 8-15 arasında (orta), 10' unun (%25) NIHSS değeri 15' in üzerinde (ağır) idi (tablo 9).

Hastalarımızın 28. gün NIHSS değeri ortalaması $8,40\pm 9,96$ olarak hesaplandı. Bunların 28' inin (%70) NIHSS değeri 8' in altında (hafif), 4' ünün (%10) NIHSS değeri 8-15 arasında (orta), 8' inin (%20) NIHSS değeri 15' in (ağır) üzerinde idi (tablo 9).

TABLO 9: Hastalara Ait Bazı Demografik ve Laboratuvar Verileri 1

HASTA NO	CİNS	NIHSS (geliş)	NIHSS (24.saat)	NIHSS (72.saat)	NIHSS (28.gün)
1	K	5	3	3	3
2	K	11	6	7	9
3	K	21	21	19	13
4	E	7	8	8	5
5	K	16	0	0	1
6	K	6	3	3	5
7	K	2	8	5	4
8	E	1	5	5	5
9	K	19	18	18	20
10	E	6	7	6	5
11	K	3	0	0	1
12	E	1	0	0	1
13	E	3	2	2	0
14	E	5	14	12	10
15	K	8	6	6	4
16	K	6	4	4	5
17	E	0	1	1	0
18	E	2	2	0	2
19	E	12	6	4	4
20	K	14	8	8	6
21	K	20	19	14	7
22	K	5	3	1	0
23	E	24	25	25	9
24	K	27	27	27	18
25	E	9	13	8	6
26	K	2	1	10	1
27	K	1	1	1	1
28	E	2	2	1	1
29	K	14	14	7	7
30	K	5	2	2	2
31	K	25	22	21	35
32	K	11	18	23	28
33	K	25	24	17	35
34	E	16	15	15	15
35	K	31	28	28	28
36	E	31	29	29	30
37	E	7	4	4	4
38	E	3	2	2	2
39	E	1	0	0	1
40	E	8	9	9	3

TABLO 10: Hastalara Ait Bazı Demografik ve Laboratuvar Verileri 2

HASTA NO	CİNS	YAŞ	NIHSS (geliş)	İlk 24sa plazma BNP düzeyi	72.sa plazma BNP düzeyi	Enfarkt VOLÜM cm ³
1	K	73	5	82,50	142,30	11,69
2	K	48	11	64,40	48,70	28,05
3	K	59	21	265,00	129,80	203,71
4	E	55	7	75,00	147,40	130,22
5	K	75	16	117,90	62,40	86,37
6	K	70	6	135,00	25,20	15,50
7	K	75	2	201,00	128,00	15,84
8	E	58	1	97,80	174,00	,49
9	K	49	19	77,30	220,30	157,04
10	E	75	6	101,90	91,30	16,69
11	K	75	3	85,00	46,60	,29
12	E	50	2	86,40	95,10	,09
13	E	65	2	1000,90	1807,90	,13
14	E	72	5	100,30	156,00	,73
15	K	75	8	63,40	83,40	1,30
16	K	66	6	81,00	38,00	,47
17	E	58	0	61,00	40,50	20,21
18	E	69	2	120,00	521,00	,39
19	E	64	12	68,20	51,60	2,81
20	K	75	14	265,20	126,70	21,39
21	K	48	20	247,20	151,70	2,13
22	K	65	5	81,20	59,40	2,47
23	E	75	24	50,40	142,30	32,42
24	K	69	27	225,00	53,20	60,79
25	E	56	9	102,50	10,00	2,40
26	K	59	2	773,40	555,80	5,23
27	K	75	1	118,90	34,60	,04
28	E	75	2	2097,30	1693,80	48,35
29	K	67	14	87,60	44,50	4,54
30	K	61	5	444,30	524,20	,30
31	K	75	25	290,00	99,30	171,43
32	K	69	11	639,00	327,00	159,51
33	K	63	25	414,30	122,20	318,66
34	E	60	16	302,00	298,00	267,99
35	K	61	31	177,00	266,00	81,85
36	E	74	31	521,70	206,50	26,86
37	E	74	7	444,30	244,00	75,68
38	E	65	3	1002,90	1810,90	,13
39	E	56	1	86,40	95,10	,09
40	E	75	8	112,10	77,70	2,10

4.2 Biyokimyasal Parametreler

TABLO 11: Hasta ve Kontrol Gruplarının Biyokimyasal Parametrelerinin Karşılaştırılması

Karakteristik özellikler	Hasta grubu (n: 40)	Kontrol grubu (n: 30)	p değeri
	ortalama ± SS	ortalama ± SS	
Hemoglobin	12,90±1,78	12,38±1,93	0,245*
Glukoz	129,47±58,01	94,03±21,43	0,000**
HbA1c	6,81±1,57	5,66±0,42	0,03**
Total Kolesterol	188,77±50,15	187,46±40,58	0,907*
Trigiserid	150,15±78,37	131,96±73,09	0,326*
LDL-K	132,67±43,45	115,80±46,13	0,122*
HDL-K	39,55±11,27	48,93±14,54	0,003*
BNP (ilk 24sa)	284,16±382,79	25,29±13,47	0,000 **
BNP (72.sa)	273,78±451,91	25,29±13,47	0,000**

*ANOVA

**Mann-Whitney U

Hasta grubumuzun hemoglobin değeri ortalaması 12,90±1,78 iken, kontrol grubumuzun 12,38±1,93 idi. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0,05$) (**Tablo 11**).

Hasta grubumuzun glukoz değeri ortalaması 129,47±58,01 iken kontrol grubumuzun 94,03±21,43 idi. İki grup arasında fark, istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,05$) (**Tablo 11**).

Hasta grubumuzun HbA1c değeri ortalaması 6,81±1,57 iken kontrol grubumuzun 5,66±0,42 idi. İki grup arasındaki fark, istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,05$) (**Tablo 11**).

Hasta grubumuzun total kolesterol değer ortalaması 188,77±50,15 iken kontrol grubumuzun 187,46±40,58 idi. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı (p>0,05) (**Tablo 11**).

Hasta grubumuzun trigliserid değer ortalaması 150,15±78,37 iken kontrol grubumuzun 131,96±73,09 idi. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı (p>0,05) (**Tablo 11**).

Hasta grubumuzun LDL değer ortalaması 132,67±43,45 iken kontrol grubumuzun 115,80±46,13 idi. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı (p>0,05) (**Tablo 11**).

Hasta grubumuzun HDL değer ortalaması 39,55±11,27 iken kontrol grubumuzun 48,93±14,54 idi. İki grup arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi (p<0,05) (**Tablo 11**).

Tablo 12: İlk 24 saat ve 72. saat Plazma BNP Düzeyi ile Hasta ve Kontrol Grupları Arasındaki İlişki

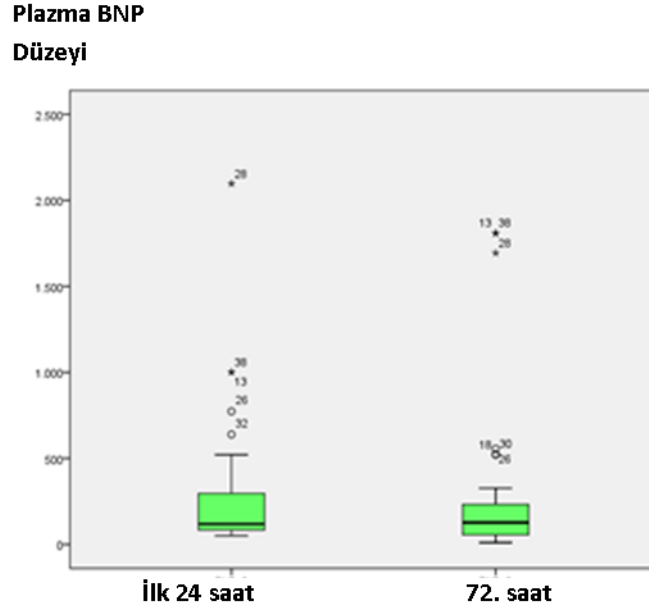
	Hasta grubu (n:40)	Kontrol grubu (n:30)	p değeri
	ortalama ± SS	ortalama ± SS	
BNP (ilk 24sa)	284,16±382,79	25,29±13,47	0,000**
BNP (72.sa)	273,78±451,91	25,29±13,47	0,000**

**Mann-Whitney U

Hasta grubumuzun ilk 24 saatteki plazma BNP düzey ortalaması 284,16±382,79 iken kontrol grubumuzun 25,29±13,47 idi. İki grup arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi (p<0,05) (**Tablo 12**) (**Şekil 2**).

Hasta grubumuzun 72. saat plazma BNP düzey ortalaması 273,78±451,91 iken kontrol grubumuzun 29,11±11,24 idi. İki grup arasında farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi (p<0,05) (**Tablo 12**) (**Şekil 2**).

Şekil 2: Hasta Grubunun İlk 24 saat ve 72. saat Plazma BNP Düzeylerinin Dağılımı



Tablo 13: Hasta ve kontrol gruplarında plazma BNP Düzeyleri ile Cinsiyet Arasındaki İlişki.

Plazma BNP düzeyleri	ERKEK (n:18)	KADIN (n:22)	p değeri
BNP (ilk 24 saat)	357,28±529,61	224,34±191,68	0,280*
BNP (72. saat)	425,67±630,01	149,51±148,39	0,053*

*ANOVA

Hastaların ilk 24 saat ve 72. saat plazma BNP düzeyleri ile cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p>0,05$) (**Tablo 13**).

Tablo 14: Hasta grubunda plazma BNP Düzeyleri ile Hipertansiyon Varlığı Arası İlişki.

	Hipertansiyon var (n:29)	Hipertansiyon yok (n:11)	p değeri
BNP (ilk 24 saat)	243,17±264,74	392,22±597,92	0,277*
BNP (72. sa)	276,2724± 449,47	267,2273± 480,38	0,956*

*ANOVA

Hastalarımızın plazma BNP düzeyleri ile hipertansiyon varlığı arasında, istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0,05$) (**Tablo 14**).

Tablo 15: Hasta grubunda plazma BNP Düzeyleri ve Diyabet Varlığı Arası İlişki.

Plazma BNP Düzeyi (ortalama \pm SS)	Diyabet var (n:10)	Diyabet yok (n:30)	p değeri
İlk 24 saat (pg/ml)	362,92 \pm 400,07	257,91 \pm 380,18	0,460*
72. saat (pg/ml)	491,16 \pm 709,51	201,32 \pm 310,96	0,079*

*ANOVA

Hastalarımızın plazma BNP düzeyleri ile diyabet varlığı arasında, istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0,05$) (**Tablo 15**).

Tablo 16: Hasta grubunda plazma BNP Düzeyi ve HbA1c Yüksekliği Arasındaki İlişki.

Plazma BNP Düzeyi (ortalama \pm SS)	HbA1c' si yüksek olan hastalar (n:19)	HbA1c normal olan hastalar (n:21)	p değeri
İlk 24 saat (pg/ml)	396,60 \pm 518,35	182,44 \pm 145,07	0,077*
72. saat (pg/ml)	417,99 \pm 614,16	143,30 \pm 145,39	0,054*

*ANOVA

Hastalarımızın plazma BNP düzeyleri ile HbA1c yüksekliği arasında, istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0,05$) (**Tablo 16**).

Tablo 17: Hasta grubunda Plazma BNP Düzeyi ile Ateroskleroz Varlığı Arasındaki İlişki

Plazma BNP Düzeyi (ortalama ± SS)	Ateroskleroz		p değeri
	Var (n:33) (ortalama ± SS)	Yok (n:7) (ortalama ± SS)	
İlk 24 saat (pg/ml)	459,74±733,16	246,92±263,87	0,185*
72. saat (pg/ml)	358,08±594,94	255,90± 425,03	0,593*

*ANOVA

Hastalarımızın 24. saat plazma BNP düzeyleri ile ateroskleroz varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p < 0,05$) (Tablo 17).

Tablo 18: Hasta grubunda Plazma BNP Düzeyleri ile Kardiyak Risk Değeri Arasındaki İlişki.

BNP Düzeyleri (ortalama ± SS)	Kardiyak risk (n:40)				P değeri
	Hafif/ (n:2) Belirlenemeyen	Orta (n:6)	Ciddi (n:5)	Yok (n:27)	
İlk 24 saat (pg/ml)	191,10±79,33	486,81±801,35	314,92±109,88	240,33±286,15	0,551*

*ANOVA

Hastalarımızın ilk 24 saat plazma BNP düzeyleri ile kardiyak risk varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p > 0,05$) (Tablo 18).

Tablo 19: Hasta grubunda Plazma BNP Düzeyleri ile TOAST Sınıflaması Arasındaki İlişki.

Plazma BNP Düzeyleri (ortalama ± SS)	TOAST (n:40)			P değeri	
	Geniş aterosklerotik (n:4)	Kardiyembolik (n:13)	Laküner (n:9) Diğer etyoloji (n:14)		
İlk 24 saat (pg/ml)	142,90±107,26	375,20±534,33	163,87±229,64	317,32±339,58	0,534*

*ANOVA

Hastalarımızın ilk 24 saatteki plazma BNP düzeyleri ile TOAST sınıflamasındaki gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0,05$) (**Tablo 19**).

Tablo 20: Hasta grubunda Plazma BNP Düzeyleri ile Oxford Sınıflaması Arasındaki İlişki.

Plazma BNP Düzeyleri (ortalama \pm SS)	Oxford sınıflaması (n:40)				P değeri
	Parsiyel ACI (n:22)	Total ACI (n:0)	Posterior CI (n:14)	Laküner (n:4)	
İlk 24 saat (pg/ml)	231,82 \pm 191,74	0	396,37 \pm 592,64	179,30 \pm 179,12	0,943*

*Kruskal Wallis

Hastalarımızın ilk 24 saatteki plazma BNP düzeyleri ile oxford sınıflamasındaki gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0,05$) (**Tablo 20**).

Tablo 21: Hasta grubunda Plazma BNP Düzeyleri ve Enfarkt Volümü Arasındaki İlişki.

HASTA	BNP (ilk 24saat) (ortalama \pm SS)	Enfarkt Volümü (ortalama \pm SS)	r	P değeri
Erkek (n:18)	357,28 \pm 191,68	34,88 \pm 15,90	0,003	0,999*
Kadın (n:22)	224,34 \pm 191,68	61,30 \pm 18,58	0,298	0,177*
Toplam (n:40)	284,16 \pm 382,79	49,41 \pm 12,50	0,163	0,316*

*Spearman korelasyon

Hastalarımızın ilk 24 saatteki plazma BNP düzeyleri ile enfarkt volümü arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmadı ($p>0,05$). Erkek ve kadın cinsten ilk 24 saatteki plazma plazma BNP düzeyleri ile enfarkt volümü arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmadı (sırasıyla; $p>0,05$, $p>0,05$). (**Tablo 21**).

Tablo 22: Hasta grubunda BNP Düzeyleri ile Geliş NIHSS değeri Arasındaki İlişki.

Plazma BNP düzeyi (ortalama ± SS)	NIHSS Değeri (geliş) (ortalama ± SS)			p değeri
	Hafif (n:23)	Orta (n:6)	Ağır (n:11)	
İlk 24 saat (pg/ml)	324,00±484,76	204,48±225,72	244,34±244,34	0,741*

*ANOVA

Geliş NIHSS değerine göre, hafif grup için ilk 24 saatteki ortalama plazma BNP düzeyi; 324,00±484,76 pg/ml, orta grup için ortalama plazma BNP düzeyi; 204,48±225,72 pg/ml, ağır grup için ortalama plazma BNP düzeyi; 244,34±244,34 pg/ml idi (**Tablo 22**). Geliş NIHSS değeri ile ilk 24 saatteki plazma BNP düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo 23: Hasta grubunda BNP Düzeyleri ile 24. saat NIHSS değeri ile Arasındaki İlişki.

Plazma BNP düzeyi (ortalama ± SS)	NIHSS Değeri (24.saat) (ortalama ± SS)			p değeri
	Hafif (n:25)	Orta (n:5)	Ağır (n:10)	
İlk 24 saat (pg/ml)	310,21±467,66	140,90±90,47	290,69±186,49	0,675*

*ANOVA

24. saat NIHSS değerine göre, hafif grup için ilk 24 saatteki ortalama plazma BNP düzeyi; 310,21±467,66 pg/ml, orta grup için ortalama plazma BNP düzeyi; 140,90±90,47 pg/ml, ağır grup için ortalama plazma BNP düzeyi; 290,69±186,49 pg/ml idi (**Tablo 23**). 24. saat NIHSS değeri ile 24. saatteki plazma BNP düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo 24: Hasta grubunda BNP Düzeyleri ile 72. saat NIHSS değeri ile Arasındaki İlişki.

Plazma BNP düzeyi (ortalama ± SS)	NIHSS Değeri (72.sa) (ortalama ± ss)			p değeri
	Hafif (n:28)	Orta (n:3)	Ağır (n:9)	
İlk 24 saat (pg/ml)	294,55±444,51	153,20±81,61	295,52±197,14	0,834*

*ANOVA

72. saat NIHSS değerine göre, hafif grup için ilk 24 saatteki ortalama plazma BNP düzeyi; 294,55±444,51 pg/ml, orta grup için ortalama plazma BNP düzeyi; 153,20±81,61 pg/ml, ağır grup için ortalama plazma BNP düzeyi; 295,52±197 pg/ml idi (**Tablo 24**). 72. saat NIHSS değeri ile ilk 24 saat plazma BNP düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo 25: Hasta grubunda BNP Düzeyleri ile 28. Gün NIHSS değeri ile Arasındaki İlişki.

Plazma BNP düzeyi (ortalama ± SS)	NIHSS Değeri (28.gün) (ortalama ± SS)			p değeri
	Hafif (n:31)	Orta (n:5)	Ağır (n:4)	
İlk 24 saat (pg/ml)	305,36±423,46	156,42±118,15	279,57±247,38	0,732*
72. saat (pg/ml)	300,32±509,43	154,96±90,20	216,62±117,39	0,732*

*ANOVA

28. gün NIHSS değerine göre, hafif grup için ortalama plazma BNP düzeyi; 305,36±423,46 pg/ml, orta grup için ortalama plazma BNP düzeyi; 156,42±118,15 pg/ml, ağır grup için ortalama plazma BNP düzeyi; 279,57±247,38 pg/ml idi (**Tablo 25**). 28. gün NIHSS değeri ile ilk 24 saat plazma BNP düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0,05$).

Sonuç olarak; akut iskemik inme hastalarımızda ilk 24 saat ve 72. saat plazma BNP değeri kontrol hastalarına göre anlamlı derecede yüksekti ($p<0,05$) .

4.3 PROGNOZ ve MORTALİTE

Çalışmamıza alınan hastaların 4' ü (%10) eks oldu, bunların 3' ü erkek, 1' i kadın idi. Sağ kalan 36 hastanın ise 15' i erkek, 21' i kadın idi. Sağ kalan ve mortal gruplar arasında cins, hipertansiyon, tiroid fonksiyon bozukluğu, hiperlipidemi, AF, geçirilmiş serebrovasküler hastalık varlığı ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0,05$) (**Tablo 26**).

Sağ kalan ve mortal gruplar arasında geliş glukoz değeri, diyastolik sistolik tansiyonu, enfarkt volümü, hemogloblin düzeyi, CRP düzeyi, HbA1c düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0,05$) (**Tablo 26**). Ancak yatış süresi açısından sağ kalan ve mortal gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,05$) (**Tablo 26**).

Tablo 26: Sağ Kalan ve Mortal Grupların Bazı Biyokimyasal Verileri

Parametre	Sağ kalan (n:36) Ortalama± SS	Mortal (n:4) Ortalama± SS	p değeri
Yaş	65,61±10,29	69,75±10,29	0,436*
BNP (ilk 24saat)	237,53±360,54	703,87±356,89	0,019*
BNP (72.saat)	195,21±292,50	980,90±957,09	0,047**
NIHSS değeri (geliş)	9,81±8,39	15,50±14,64	0,470**
NIHSS değeri (24.saat)	9,03±8,52	13,75±13,86	0,329*
NIHSS değeri (72. saat)	8,11±8,290	13,50±13,67	0,254*
NIHSS değeri (28.gün)	7,47±8,54	16,75±18,31	0,667**
Volüm (cm ³)	49,38±13,32	49,64±41,08	0,995*
Glukoz (geliş)	132,97±60,13	98,00±10,39	0,258*
Sistolik kan basıncı (geliş)	173,33±29,27	150,00±20,00	0,131*
Diyastolik kan basıncı (geliş)	90,28±14,63	77,50±9,57	0,098*

Hemoglobin	13,02±1,78	11,87±1,60	0,227*
CRP(mg/L)	27,39±4,56	31,27±47,19	0,3*
HbA1c	6,80±1,63	6,875±1,084	0,956*
Yatış süresi	9,83±9,78	39,25±23,28	0,005**

*ANOVA

**Kruskal Wallis

Sağ kalan ve mortal gruplar arasında 24. saat plazma BNP düzeyleri arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,05$) (**Tablo 26**).

Sağ kalan ve mortal gruplar arasında geliş, 24. saat, 72. saat ve 28. gün NIHSS değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0,05$) (**Tablo 26**).

Sağ kalan ve mortal gruplar arasında enfarkt lokalizasyon, TOAST, Oxford sınıflamasına göre ayrımı ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p>0,05$).

5. TARTIŞMA

Akut ve hızla ilerleyen bir olay olan inme, dünya genelinde oldukça sık görülen, ciddi mortalite ve morbiteye neden olan nörolojik bir hastalıktır. Ayrıca inme vakalarının beşte biri ölüm ile sonuçlanmaktadır [117]. İnmenin kısmen tedavi edilebilir bir hastalık olması insan bazlı inme çalışmalarında, iskemik penumbranın tanımlanması ve gösterilmesiyle ortaya koyulmuştur [118]. Tedavideki temel amaç bu nekroz çevresindeki penumbra alanını kurtarmaya yönelik olacaktır. Bu yüzden ne kadar hızlı tanı koyulabilirse, kurtarılabilir alan o kadar fazla olacak, mortalite ve morbite en aza inecektir.

İnme tanısında, alt tiplerine ayrılmasında görüntüleme yöntemleri önemli yer tutmakla birlikte belirli süre sonrasında ancak bizlere faydalı olabilmektedir. Buradaki kısıtlanma araştırmacılara biyobelirteçler gibi diğer olası hızlı tanı yöntemlerini düşündürmektedir. Çalışmamızda plazma BNP düzeyinin iskemik inme tanısında, özellikle kardiyembolik alt tipinde kullanılabilir bir biyobelirteç olma ihtimali ve eğer böyleyse de hastalık şiddeti ve prognozunun öngörülebilmesinde kullanılabilirliğini araştırdık.

İnme mortalitesi üzerinde Türkiye’ de sınırlı veriler olmakla beraber Ünivar ve ark’ ın 2007’ de yaptığı çalışmaya göre mortalite nedenleri içinde inme, %15’ ile ikinci sırayı almaktadır. Morbidite nedenleri ele alındığında ise %5,9 ile sıralamada üçüncülüğü almaktadır. Sakarya ilinde ise gerek inme prevalans ve insidansına yönelik gerekse inmenin mortalite üzerine etkisini gösteren herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.

2010 Birleşmiş Milletler verilerine göre yılda yaklaşık 50,000 kişinin ölümünden inme sorumludur [119]. Bu oran erkeklerdeki tüm ölümlerin %7’ sini, kadınlardaki tüm ölümlerin %10’ unu oluşturur. Shibazaki ve ark yaptığı çalışmada, inme olgularının % 6’ sının öldüğünü ve bunların yarısını kadın cinsi olduğunu bildirmiştir. Sağ kalanların yaş ortalaması $72,0 \pm 12,3$ iken ölenlerin yaş ortalaması $76,2 \pm 12,3$ olarak hesaplanmıştır. Bu iki grup arasında yaş ve cinsiyet açısından

anlamli bir iliŒi bulunmamıŒtır [18]. Bizim alıŒmamızdaki hastaların 4' ü (%10) öldü ve bunların 1' i kadın, 3' ü erkekti. Sağ kalan 36 hastanın ise 21' i kadın, 15' i erkekti. Sağ kalan hastaların yaŒ ortalaması $65,61 \pm 10,296$ iken ölen hastaların yaŒ ortalaması $69,75 \pm 10,296$ olarak hesaplandı. Bizim alıŒmamızda da literatürle benzer Œekilde sağ kalan ve ölen hastaların cinsiyet ve yaŒ aralığı arasında anlamli bir iliŒi bulunmadı ($p > 0,05$).

YaŒ, inmede en önemli risk faktörüdür [26]. Elli beŒ yaŒından sonra inme riski, her dekatta iki kat artmaktadır [9]. Tüm inmelerin %25' i, 65 yaŒından genç bireylerde görülür. İnme insidansı 40 yaŒ için yaklaşık % 0,05 iken, 70 yaŒ için yaklaşık %7' ye yükselir [120]. Shibazaki ve ark iskemik inme tanısı koydukları 335 hastanın yaŒ ortalamasını $72,3 \pm 12,3$ olarak bildirmiŒtir [18]. Rost ve ark' ının 569 inme hastası üzerindeki alıŒmasında yaŒ ortalaması $67,9 \pm 15$ olarak belirtilmiŒtir [121]. Bizim alıŒmamızda da yaŒ ortalaması literatür ile benzer Œekilde $66,03 \pm 9,95$ idi.

İNme insidansı erkek bireylerde daha yüksek iken inmeye bağlı ölümler kadınlarda daha sıktır [27],[28]. Rost ve ark' ı 569 inme hastası üzerindeki alıŒmalarında hastalarının %46' sını kadın, %54' ünü erkek olarak bildirilmiŒtir [121]. İltumur ve ark' ı yaptığı alıŒmada hastaların %64,9' un kadın, %35,1' ini erkek olarak bildirmiŒtir [122]. Bizim alıŒmamızda da %55 oranında kadın hakimiyeti görüldü. Bunun nedeni örneklem sayımızın küçüklüğü olabilir.

Kronik hastalık (hipertansiyon, diyabet, dislipidemi, AF) varlığı inme için risk faktörleri arasındadır. Kronik hastalıkların belirlenmesi, uygun tedavilerle hastalıkların kontrol altına alınmasını sağlayarak inme riskini azaltacağından bu durumların tespiti önemlidir. Literatürdeki inme olgularında kronik hastalık görülme sıklığıyla bizim bulgularımız uyumluydu.

İNme tanısı anamnez, nörolojik muayene ve görüntüleme yöntemleri ile koyulmaktadır. Kranyal görüntülemeler özellikle de BBT ve diffüzyon ağrıklı MRG önem kazanmaktadır. Akut enfarktta BBT bulguları yavaŒ yavaŒ ortaya ıkmakta ve enfarkt sonrası ilk 24 saatte olguların % 60' ında patoloji

izlenmemektedir [4]. BT' nin ilk kullanıma girmesi 1972' lere kadar dayanmaktayken zaman içerisindeki teknolojik gelişmeler mevcut ardışık görüntüleme teknikli BT' nin özelliklerini de geliştirmiş ve 1989' da spiral BT ve 1991' de de multislice spiral BBT kullanıma sunulmuştur. Yapılan çalışmalar multislice spiral BBT ile daha kısa sürede daha iyi görüntü kalitesi elde edilebildiğini, daha az kemik artefaktına neden olduğunu, üç boyutlu görüntü oluşturabilmesiyle volüm hesaplamalarının daha doğru yapılabilmesine olanak sağladığını göstermektedir [123],[64],[65]. Çalışmamızda spiral BT görüntüleme yöntemini kullanarak lezyon lokalizasyonu ve enfarkt volüm hesaplamalarının belirlenmesinde güvenilirliği arttırmayı amaçladık.

İskemi başlangıcından iki saat sonrasındaki diffüzyon ağırlıklı MRG duyarlılığının ise % 100' e yakın olduğu bildirilmektedir. İnsan çalışmalarında diffüzyon ağırlıklı MRG, duyarlılık ve özgüllüğü % 100' e yakın olan ve invaziv işlem gerektirmeyen bir teknik olarak tanımlanmaktadır [72]. Literatürler incelendiğinde diffüzyon ağırlıklı MRG ve multislice spiral BT' nin karşılaştırıldığı bir çalışma bulunmamaktadır. Biz de çalışmamızda diffüzyon ağırlıklı MRG' i kullanmadık.

Her ne kadar erken dönemde BBT hemoraji varlığı ya da yokluğu açısından yeterli bir görüntüleme yöntemi ise de gerek BBT, gerekse diffüzyon ağırlıklı MRG erken dönem lezyon varlığı, lokalizasyonu ve boyutunu göstermekte yetersiz kalabilmektedir.

İnme alt tiplerine günümüz şartlarında BBT, MR görüntülemesi, MR anjiyografi, EKG ve TTE yardımıyla karar verilmektedir [124]. Çoklu aşama içeren bu işlemler zaman almakta, inmenin tiplendirilmesini geciktirmekte ve zorlaştırmaktadır. Biz de çalışmamızda inme tiplendirmesini BBT, EKG, TEE yardımıyla yaptık. İnme alt tiplerinin belirlenmesi prognozun öngörülmesinde, taburculuk aşamasına ve tedavi stratejilerine karar verilmesinde, rekürrens önlenmesinde büyük önem taşımaktadır. İskemik inme TOAST sınıflandırmasına göre büyük damar hastalığı, kardiyoembolik inme, küçük damar hastalığı ve belirlenememiş veya nedeni bilinmeyen inme olarak

farklı alt gruplara ayrılmaktadır [5]. Bizde çalışmamızdaki hastaları TOAST sınıflandırmasına göre gruplara ayırdık.

BNP, NP ailesinin bir üyesidir [125],[126]. NP' ler esas olarak myokardiyal atriyum (ANP) ve miyokardiyal ventrikülden (BNP) sentezlenir [125],[126]. Ek olarak özellikle hipotalamus olmak üzere beyin dokusundan da [127] salgılandığı ve bu salınımın serebral iskemi ile uyarılabildiği bilinmektedir [128],[129]. Bu peptidler aynı zamanda kalbin otonomik regülasyonu üzerinde de etkin bir role sahiptir [130],[131]. BNP' nin parasempatik vagal nörotransmisyonun artırılması üzerindeki etkileri bilinmekle birlikte yüksek konsantrasyondaki BNP kalbi direkt uyararak otonomik kardiyak kontrolü bozmaktadır [130].

Son zamanlarda iskemik inmenin akut fazı ile natriüretik peptid artışı arasında ilişki olduğuna dair birçok çalışma yayınlanmıştır [18],[19],[20]. Benzer çalışmalarda plazma BNP düzeyi ile serebral iskemi ve nörolojik defisit gelişimi ilişkili bulunmuştur [21].

Akut iskemik inmede plazma BNP seviyesindeki artış mekanizması net olarak bilinmemekle birlikte bu konuda çeşitli hipotezler öne sürülmüştür. Birincisi akut iskemik inmede plazma BNP artışı, inmeye neden olan veya koinsidental olarak var olan ya da enfarktın sonucu olarak ortaya çıkan kardiyak hastalıklarla ilişkili olabileceği yönündedir [5]. İkincisi, olası kardiyak disfonksiyona bakılmaksızın akut iskemik inmede katekolamin değişikliğinin BNP sekresyonunu uyarabileceği yönünde iken ([125],[132],[133],[134],[135],[136],[137]) üçüncü olasılık ise akut iskemik inmede artan inflamatuvar belirteçlerin veya hipoksiye sekonder ortaya çıkan faktörlerin BNP sekresyonunu arttırabileceği yönündedir [137],[138],[139]. Bahsedilen mekanizmalar net olarak aydınlatılmamış hipotezler olarak varlığını sürdürmekteyken bizim çalışmamızda da ilk 24 saatteki ve 72. saat plazma BNP düzeyi inme grubunda kontrol grubuna oranla anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,05$). Böylece iskemik inmede plazma BNP düzey artışı yönündeki mevcut literatür desteklenmiş oldu.

Mevcut çalışmalara göre akut iskemik inme hastalarında plazma BNP seviyesi semptomların başlamasından sonra pik yapmaktadır [140]. Çalışmamızda ilk 24 saatteki plazma BNP düzeylerinde kontrol grubuna göre anlamlı artış varken, ilk 24 saat ve 72. saat plazma BNP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p<0,05$). Bu sonuç, plazma BNP düzeyinin olası progresif azalmasının ilk 72 saat içinde anlamlı olmadığı ve hastaların semptom başlangıcından itibaren ilk 72 saat içerisinde gelmiş olmasının iskemik inme ve plazma BNP düzeyi arasındaki ilişkinin saptanması için yeterli olacağı kanısını düşündürmektedir.

Başka bir çalışma kalp yetmezliği olmayan iskemik inme hastalarının özellikle kardiyembolik alt tipinde plazma BNP düzeyinin yaygın olarak yükseldiğini desteklemektedir [22]. Shibazaki ve ark' nın yaptığı çalışmada ilk 24 saatteki plazma BNP düzeyi kardiyembolik inmeli hastalarda büyük damar, küçük damar ve diğer inmelere oranla anlamlı derecede yüksek olduğu gösterilmiş ve böylece BNP düzeyinin 140.0 pg/ml' nin üzerinde olmasının kardiyembolik inmeyi kardiyembolik olmayan inmeden ayırmada kullanılabileceğini bildirilmiştir [124]. Kim ve ark' nın yaptığı çalışmada ilk 72 saatteki plazma BNP düzeyinin sırasıyla kardiyembolik, geniş damar aterosklerozu, küçük damar hastalığına bağlı inmelerde azalan oranda yükseldiğini göstermiştir [141]. Ayrıca Chen ve ark' nın yapmış olduğu çalışmada da ilk 72 saatteki plazma BNP düzeyi ile kardiyembolik inme arasında bir ilişki bulunmuştur [142]. Ancak burada gerek Shibazaki ve ark gerekse Kim ve ark' nın yaptığı çalışmalarda kalp yetmezliği olan olguların dışlanmamış olmasına dikkat edilmelidir. Chen ve ark' nın çalışmasında ise, KKY öyküsü dışlama kriterleri arasında iken dahil edilen hastaların detaylı TTE' den geçmemesi önceden tanı almamış KKY hastalarının dışlanmasını engellemiş olabileceğini ve buradaki anlamlı sonucu etkileyebileceğini bize düşündürmektedir. Rost ve ark' ın yaptığı çalışmada hastaneye başvuru sonrası ilk 48 saat içindeki plazma BNP düzeyi, kardiyembolik inmeyi tüm diğer kardiyembolik olmayan inme alt tipleri arasında kıyaslanmış ve anlamlı bir farklılık saptanmıştır [121]. Ancak burada da kardiyak, renal, pulmoner nedenli hastalıklara sahip bireyler dışlanmamıştır [121]. Çalışmamızda hastalarımızı TOAST sınıflandırmasına göre beş gruba ayırdığımızda

gruplar arasında plazma BNP düzeylerinde anlamlı bir farklılık bulunmadı. Örneklem haciminin küçüklüğü gözönüne alınarak, hastalarımızı kardiyembolik ve kardiyembolik olmayan olarak iki grup halinde incelediğimizde de gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı.

Çalışmalar göstermektedir ki plazma BNP düzeyi sadece iskemik inme tahmininde [143],[144] değil aynı zamanda inme sonrası erken dönem potansiyel tehlikelerin belirlenmesini de sağlamaktadır [140], [145]. Burada BNP artışında diğer faktörlerin etkisi üzerinde durulmaktadır. Bunlar arasında AF [146], hipertrofik kardiyomiyopati [147], diyaliz bağımlı böbrek yetmezliği [148], pulmoner embolizm [149], takotsubo kardiyomiyopati [150] bulunmaktadır. Bir diğer çalışmada ise kadın cinsiyet, ileri yaş, artmış dispne, diyabet, valvüler kalp hastalığı, düşük kalp hızı, LVEF \leq 45%, anormal EKG, yüksek plazma kreatinin, düşük plazma HbA1c, yüksek üre ve albümin düzeyinin plazma BNP düzeyi ile bağımsız olarak ilişkili olduğu çoklu lineer regresyon analizi ile gösterilmiştir [151]. Bizim çalışmamızda KKY, valvüler kalp hastalığı, KBY, PHT olan vakalar dışlandığından bu açıdan istatistiksel analiz yapılamadı. Ancak, cinsiyet, diyabet, hipertansiyon, HbA1c ile ilk 24 saat ve 72. saat plazma BNP düzeyi arasında da bir ilişki bulunmadı.

Chen ve ark.'ın yaptığı çalışmada geliş NIHSS değeri ve plazma BNP düzeyi arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur [142]. Başka bir çalışmada plazma BNP düzeyinin geliş NIHSS değeri prediktif olarak belirttiği gösterilmiştir [20],[152]. Shibasaki ve ark.'ın yaptığı çalışmada ilk 24 saatteki plazma BNP düzeyi ile geliş NIHSS arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Bizim çalışmamızda geliş NIHSS değeri ile plazma BNP düzeyi arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı. NIHSS değeri üç ayrı kategoriye ayrılarak (hafif \leq 8, orta 9-15, ciddi $>$ 15) incelendiğinde de istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı. Benzer şekilde ilk 24 saat ve 72. saat plazma BNP düzeyi ile 28. gün hastalık şiddeti arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p>0,05$).

Plazma BNP düzeyi ile enfarkt volümü arasındaki ilişkiyi literatürde yeterli ver bulunmamaktadır [113], [20]. Ancak Kim ve ark'ının yaptığı çalışmada enfarkt

volümü ve ilk 72 saatteki plazma BNP düzeyi arasında anlamlı bir pozitif korelasyon bulunmuştur (12). Benzer şekilde Chen ve ark' ın yaptığı çalışmada geniş enfarkt volümüne (>10cm³) sahip olgularla ilk 72 saatteki plazma BNP düzeyi arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur [142]. Bizim çalışmamızda hasta grubumuzun ilk 24 saat ve 72. saatteki plazma BNP düzeyi ile enfarkt volümü arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır. Literatürde pozitif korelasyonu gösteren çalışmalarda kardiyak yetmezliğe sahip olguların dahil edilmesi, bizim çalışmamızda ise dahil edilmemiş olması bu farklı sonuçlarla ilgili olabileceğini düşünmekteyiz.

Plazma BNP düzeyi kardiyak yetmezliği olan hastaların değerlendirilmesinde kullanılan bir parametredir [153]. BNP artışına neden olan diğer parametreler dışlama kriterleri içine alındı ve literatürden farklı olarak çalışmamızda kardiyak yetmezlik saptanan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Böylece akut iskemik inme grubundaki sonuçlarımız, kardiyak ikincil etkilenimden izole edilmiştir. Çalışmamızda bilinen yetmezlik öyküsü olmayan, incelemelerinde kardiyak yetmezlik saptanarak çalışmadan dışlanan hastalarımız diğer hastalara oranla yüksek plazma BNP seviyesine sahiplerdi. Yeterli sayı sağlanamadığı için bu grup ayrı bir istatistiksel değerlendirmeye alınmadı.

Özellikle kardiyembolik inmede, kalp yetmezliği önemli bir etken olması, çalışmamızda kardiyak yetmezliği olan olguların dışlanmasının istatistiksel sonuçları etkilemiş olabileceği düşünülmektedir. Çalışmamızın kardiyembolik inmede alt tipinde literatür ile uyumsuz bulguların varlığının bu hasta seçimi yaklaşımı ile açıklanabileceğini düşünmekteyiz.

Serebral kan akımı kardiyak yetmezlikte azalır [154]. Bu durum inme hastalarında enfarkt alanını genişleterek beyin ödemi artırır ve böylece daha ciddi bir klinik ortaya çıkarır. Bu düşünceye göre kardiyak yetmezliği olan hastalarda plazma BNP düzeyinin daha yüksek olması beklenir. Ancak ikincil olarak NIHSS değerinin yüksek olması öngörülebilir. BNP düzeyi ve hastaların klinik gidişi arasında kuvvetli bir ilişki bulunmaktadır. Bu yüzden, BNP seviyesi iskemik inme akut fazındaki hastaların kısa dönem ve uzun dönem prognozunu öngörülmesinde biyobelirteç

olarak kullanılabilir [142]. İnme hastalarında hastalık şiddeti ile plazma BNP düzeyi ile arasında anlamlı bir ilişki olduğu farklı birçok çalışmada gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda NIHSS değeri ile plazma BNP düzeyi arasında bir ilişki bulamadık. Bunun nedeni mevcut çalışmalarda kardiyak yetmezlikli olguların dahil edilmiş olması, yetmezliğin NIHSS değerini ve plazma BNP düzeyini lineer olarak aynı derecede etkilememesi olabilir.

Akut iskemik inmede stabil fazda BNP ölçümü kısa dönem hastane çıkış tahmininde kullanılabilir [145]. Ayrıca uzun dönem mortalite üzerinde de kuvvetli bir öngörü oluşturmaktadır [19]. Buradan anlaşılmaktadır ki, inme hastalarında plazma BNP artışı sadece kardiyoembolik etyolojiyi göstermekle kalmayıp, ölüm dahil uzun dönem kötü prognozun da bir göstergesi olabilmektedir [152], [155], [156] .

Bazı çalışmalarda artmış plazma BNP düzeyi inme sonrası mortalite ile ilişkili bulunmuştur [155], [156]. Yakın zamanda inmenin akut fazında plazma BNP artışı ve mortalite ilişkili bulunmuştur [19], [115]. Makikallio ve ark' ın yaptığı çalışmada başvuru anındaki plazma BNP düzeyinin ile inme sonrası mortalitede bir gösterge olduğu saptanmıştır [109]. Bu çalışmaya göre, plazma BNP düzeyinin 240 pg/mL olmasının hastane ölümlerinde bağımsız prediktif önemi olduğu ortaya konmuştur. Shibazaki ve ark' ı inme hastalarının hastane mortalite öngörüsünde plazma BNP düzeyini önemli bir parametre olarak bildirilmiştir [115]. Yine de mevcut veriler uzun dönem fonksiyonel iyileşmede bir belirteç olarak BNP' nin kullanılması tartışmalar barındırmaktadır [157], [121]. Diğer bazı çalışmalara göre plazma BNP seviyesi uzun dönem mortalitede prediktif öneme sahiptir [19]. Rost ve ark.' ın yaptığı çalışmada hastaneye yatış sonrası ilk 48 saatteki plazma BNP düzeyi ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur [121]. Yine Chen ve ark' ın yaptığı çalışmada ilk 72 saatteki plazma BNP düzeyi ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur [142]. Shibazaki ve ark' ın yaptığı çalışmada semptom başlangıcından itibaren ilk 24 saatteki plazma BNP düzeyi ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur [18]. Bizim çalışmamızda da inme hastalarımızın ilk 24 saat ve 72. saat plazma BNP düzeyleri ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki bulundu. Bizim çalışmamızda kardiyak yetmezliği olan hastalar dışlanmış olmasına rağmen benzer

şekilde bir istatistiksel olarak inme plazma BNP düzeyinin bağımsız bir prediktif değer taşıdığını göstermektedir.

Çalışmamızda plazma BNP düzeyinin ardışık iki ölçümü arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı. Bu bulgu semptom başlangıcından 24 saat, 48 saat ve 72 saat sonra başvuran olguların dahil edildiği farklı çalışmalarla mortalite plazma BNP düzeyi ilişkisi açısından benzerdi. Böylece ölçümün ilk 72 saat içinde yapılması durumunda, bu süreye kadar herhangi bir farklılık olmadığını göstermiş olmamız, bizim çalışmamız literatürde olmayan bir bilgiye ışık tutmuştur.

Yaptığımız çalışmada geliş, hastaneye yatış sonrası 24. saat, 72. saat. ve 28. gündeki hastalık şiddeti ile enfarkt volümü ve hastanede yatış süresi arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Enfarkt volümü ile plazma BNP düzeyleri arasında bir ilişki bulunmaması, hastalık şiddeti ile plazma BNP düzeyleri arasında bir korelasyonun olmamasıyla da uyumludur.

Sonuç olarak, bizim çalışmamız inmenin akut fazında plazma BNP seviyesinin arttığını desteklemektedir. Plazma BNP seviyesinin kardiyak yetmezliği olmayan olgularda dahi morbidite üzerinde kullanılabilecek bir biyobelirteç olmadığını göstermesi yönüyle çalışmamız mevcut literatürlerde olmayan bir bilgiyi ortaya çıkarmıştır. Ayrıca kardiyak yetmezliği olmayan olgularda mortalite tahmininde kullanılabilecek bir biyobelirteç olabileceğini göstermesi inme hastalarının kardiyak yetmezliği olsun olmasın hastane mortalitesinin öngörülmesinde bağımsız bir değişken olarak önem arz ettiğinin kanıtı olmaktadır. Çalışmamızda BNP düzeyleri ile enfarkt volümü arasında bir ilişki ortaya koyamadık. Bu bulgu sadece TOAST sınıflamasına göre değil, yüksek hastalık şiddetine bağlı beyin sapı gibi küçük hacimli enfarkt olanları ayrı değerlendirdiğimiz Oxford sınıflaması gruplamasında da benzer idi. Ancak burada çalışmamızın örneklem hacminin küçüklüğü literatür ile farklılığının bir nedeni olabileceği gibi kardiyak yetmezlikli inme olgularının dışlanmış olması da hem plazma BNP ortalamasını hem de enfarkt hacmi ortalamasını düşürerek bu sonuçta etkili olmuş olabilir.

Çalışmamız bazı sınırlamalara da takılmıştır. Bunlardan en önemlisi örneklem hacmimizin popülasyon ile kıyaslandığında küçük olmasıdır. Bu konuda en önemli faktör kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı varlığının dışlanma kriterleri içinde olması hasta teminimizi zorlaştırmıştır. Yine de çalışmaların geniş gruplar üzerinde yapılması halinde daha güvenilir istatistiksel verilerin elde edileceği düşünülmektedir. Ayrıca çalışmamızın ilerleyen günlerinde (72. saat sonrasında) plazma BNP düzeyine bakılmamış olması plazma BNP düzeyindeki düşmenin kaçınıcı günden itibaren anlamlı olduğu ya da plazma BNP düzeyi yüksekliğinin inme hastalarında kaç güne kadar anlamlı olduğu yönündeki soruların cevapsız kalmasına neden oldu.

İnme tanısı ve tiplendirmesinde uygulanabilecek bir biyobelirteç varlığı hem kolaylık hem de hızlı sonuç açısından üstünlük sağlayacaktır. Her iki amaç için kullanılacak tek bir biyobelirteç inme yaklaşımına pratik bir bakış açısı sunacaktır. Bu nedenle tüm dünyada buna yönelik yoğun uğraşlar sürmektedir. Biz de bu amaca yönelik belirlediğimiz bir parametre olan plazma BNP düzeyi ile mortaliteyi ve prognozu ilişkilendiren anlamlı sonuçlara ulaştık. Klinik pratikte bu biyobelirtecini kolay uygulanabilir ucuz ve faydalı bir yöntem olduğunu düşünmekteyiz. Daha geniş çalışma serileri ile BNP' nin inme hastalarının gelişinde prognozu belirleyen bir marker olduğunun gösterilebileceği kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR:

1. World Health Organization. (1978). A clinical and research classification Cerebrovascular Disorders. WHO Offset Publ, No:43, Ceneva.
2. Schwamm LH, Audebert HJ, Amarenco P, Chumbler NR, Frankel MR, George MG, Gorelick PB, Horton KB, Kasta M, Lackland DT, Levine SR, Meyer BC, Meyers PM, Patterson V, Stranne SK, White CJ. (2009). American heart association stroke council on epidemiology and prevention, interdisciplinary council on peripheral vascular disease, council on cardiovascular radiology and intervention. Recommendations for the implementation of telemedicine within stroke systems of care: A policy statement from the American Heart Association. Stroke, 40:2635-2660.
3. Öge E, Baykan B. (Eds), (2010). Serebrovasküler Hastalıklar içinde ITF Nöroloji. Nobel Tıp Kitabevi. s.235-258
4. Osborn AG. (1994). Diagnostic neuroradiology. Stroke, St Louis: Mosby.
5. Adams Jr HP, Bendixen BH, Kapelle J, Biller J, Love BB, Gordon DL Harold P, Eugene Marsh III E and the TOAST Investigators. (1993). Classification of subtypes of acute ischemic stroke: Definition for use in multicenter clinical trial. Stroke, 24:35-41.
6. Bahar S, Krespi Y. (Eds). (2005). İskemik inmede koruyucu tedavi. içinde Balkan S. (2005). Serebrovasküler hastalıklar:329-341.
7. Yordan T, Baydın A, Demircan S, Aygün D, Doğanay Z. (2004). B-tipi natriüretik peptidin kalp yetersizliğindeki yeri. O.M.Ü. Tıp Derg, 21(4):188-194.
8. Uçar F, Turhan S. (2005). Natriüretik peptidler. Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi, 62(1,2,3):49-54.
9. Utku U, Çelik Y. (2002). İnmede etyoloji, sınıflandırma ve risk faktörleri içinde Balkan S. (2002). Serebrovasküler hastalıklar. Güneş Kitabevi Yayınları, Ankara. s. 49-61.
10. Wu AHB, Murray S.A. (2004). Biological variation of the natriuretic peptides and their role in monitoring patients with heart failure. The European Journal of Heart Failure, 6:355-358.
11. Vanderheyden M, Bartunek J, Goethals M. (2004). Brain and other natriuretic peptides: Molecular aspects. The European Journal of Heart Failure, 6:261-268.

12. Richards AM, Lainchbury JG, Nicholis MG, Cameron AV, Yandle TG. (2002). Dendroaspis natriuretic peptide: Endogenous or dubious. *Lancet*, 359:5-6.
13. Clerico A, Lervasi G, Mariani G. (1999). Clinical Relevance of the measurement of cardiac natriuretic peptide hormones in humans. *Hum Metab Res*, 31:487-498.
14. Maisel A. (2001). B-type natriuretic peptide levels: A potential novel 'white count' for congestive heart failure. *J Cardiac Failure*, 7:183-193.
15. Athar M, Abdulla H, Sultana S, Favier A and Pero R. (1993). Free radicals and trace elements. *The journal of trace elements in experimental medicine*. 6:65-73.
16. Kochanek PM, Hallenbeck JM. (1992). Polymorfonuclear leukocytes and monocytes/macrophages in the pathogenesis of cerebral ischemia and stroke. *Stroke*, 23:1367-1379.
17. Çevik U. (1995). *Temel Patoloji*. Nobel Kitabevi, İstanbul, s. 705-735.
18. Shibazaki K, Kimura K, Okada Y, Iguchi Y, Uemura J, Terasawa Y. and Aoki J. (2009). Plasma Brain Natriuretic Peptide as an Independent Predictor of In-Hospital Mortality after Acute Ischemic Stroke. *Inter Med*, 48:1601-1606.
19. Jensen JK, Atar D, Kristensen SR, Mickley H, Januzzi JJ. (2009). Usefulness of natriuretic peptide testing for long-term risk assessment following acute ischemic stroke. *Am J Cardiol*, 104:287-291.
20. Di Angelantonio E, De Castro S, Toni D, Sacchetti ML, Biraschi F, Prencipe M, Fiorelli M. (2007). Determinants of plasma levels of brain natriuretic peptide after acute ischemic stroke or TIA. *J Neurol Sci*, 260:139-142.
21. Sviri GE, Shik V, Raz B, Soustiel JF. (2003). Role of brain natriuretic peptide in cerebral vasospasm. *Acta Neurochir*, 145:851-860.
22. Grewal J, Mc Kelvie R, Persson H, Tait P, Carlsson J, Swedberg K, Ostergren J, Lonn E. (2008). Usefulness of N-terminal pro-brain natriuretic peptide and brain natriuretic peptide to predict cardiovascular outcomes in patients with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction. *Am J Cardiol*, 102:733-737.
23. Waxman SG. (1999). *Correlative Neuroanatomy*. Lange Medical Books. 168-172.

24. Bogousslavsky J, Van Melle G, Regli F. (1998). The Lausanne Stroke Registry, Analysis of 1000 consecutive patients with first stroke. *Stroke*, 19:1083-1092.
25. Kumral E, Özkaya B, Sağduyu A, Şirin H, Vardarlı E, Pehlivan M. (1998). The Ege Stroke Registry, A hospital based study in the Aegian Region, İzmir, Turkey . Analysis of 2000 patients. *Cerebrovascular Dis*,8:278-288.
26. Sacco RL. (1995). Risk Factors and Outcomes for Ischemic Stroke. *Neurology*. 45(suppl 1): p.10-14.
27. Grond M, Stenzel C, Schmulling S, Rudolf J, Neveling M, Lechleuthner A, Schneweis, Heiss WD. (1998). Early intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke in a community-based approach. *Stroke*, 29:1544-1549.
28. Rodriguez BL, D'Agostino R, Abbott RD. (2002). Risk of hospitalized stroke in men enrolled in the Honolulu Heart Program and the Framingham Study. A comparison of incidence and risk factor effects. *Stroke*. 33:230-236.
29. Kiely DK, Wolf PA, Cupples LA, Beiser AS, Myers RH. (1993). Familial aggregation of stroke: the Framingham Study. *Stroke*, 24:1366-1371.
30. Brass LM, Isaacsohn JL, Merikangas KR, Robinette CD. (1992). A study of twins and stroke. *Stroke*, 23:221-223.
31. Jerrard-Dunne P, Cloud G, Hassan A, Markus HS. (2003). Evaluating the genetic component of ischemic stroke subtypes. A family history study. *Stroke*, 34:142-144.
32. Kutluk K. (2004). Risk Faktörleri ve Primer Korunma. Ed. Kutluk K. İskemik inme, Nobel tıp kitabevleri, İzmir, s.37-48.
33. Collins R, Peto R, Macmahon S, Herbert P, Fiebach N, Eberlein K. (1990). Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part 2: short term reduction in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet*, 335(8693):827-838.
34. Zaremba J, Losy J.(2004). Cytokines in clinical end experimental ischemic stroke. *Neurol Neurochir*, 38:57-62.
35. Kutluk K. (2004). Risk Faktörleri ve Primer Korunma. Ed. Kutluk K. İskemik inme, Nobel tıp kitabevleri, İzmir, s.37-49.
36. Plehn JF, David BR, Sacks FM, Rouleau JL, Pfeffer MA, Bernstein V, Cuddy TE, Moye AL, Piller YB, Rutherford JD, Simpson LM, Braunwold E. (1999).

Reduction of stroke incidence after myocardial infarction with pravastatin the cholesterol and recurrent events study. *Circulation*, 99:216-224.

37. Biler J, LB. (2000). Vascular Disease of the Nervous System, in *Neurology in Clinical Practice* 3 th ed. Vol 2. D.R. Bradley WG, Fenichel GM; Marsden CD (Editor). USA: Butterworth-Heinemann. p. 1125-1166.64.
38. L., R.P. (2000). Pathogenesis, classification, and epidemiology of cerebrovascular disease, in *Merrit's Neurology*. Lippincott Williams and Wilkins: USA. p. 217-229.
39. Walker MD, Marler JR, Goldstein M, Grady PA, Toole JF, Baker WH. Castaldo JE, Chambless LE, Moore WS, Robertson JT, Young B, Howard VJ, Purvis S, Vernon DD, Needham K, Beck P, Celani VJ, Sauerbeck L, von Rajcs JA, Atkins D. (1995). Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA*, 273:1421-1428.
40. Carol J. Boushey, Shirley A. A. Beresford,; Gilbert S. Omenn, Arno G. Motulsky. (1995). A quantitative assesment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease: Probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA*, 274:1049-1057.
41. Sarkar PK, Lambert LA. (2001). Etiology and treatment of hyper homocysteinemia causing ischemic stroke. *Int J. Clin. Pract.*, May. 55(4): 262 - 268.
42. Sloan MA, Kittner S, Price TR. (1998). Illicit drug associated ischemic stroke in Baltimore - Washington Young Stroke Study. *Neurology*. 50:1688-1693.
43. Petiti DB, Sidney S, Quesenberry CP Jr, Bernstein A. (1998). Ischemic stroke and use of estrogen and estrogen / progestogen as hormon replacement the rapy. *Stroke*, 29:23-28.
44. Petiti DB, Sidney S, Quesenberry CP Jr, Bernstein A, Ziel HK. (1996). Stroke in users of low-dose oral contraceptives. *N Eng J Med*, 334:8-15.
45. Khamasta MA, Cuadrado M, Mujic F, Taub NA, Hunt BJ, Hughes GR. (1995). The manegement of thrombosis in the antiphospolipit-antibody syndrome. *N Eng J med*, 332(15):993-997.
46. Plehn JF, David BR, Sacks FM, Rouleau JL, Pfeffer MA, Bernstein V, Cuddy TE, Moye AL, Piller YB, Rutherford JD, Simpson LM, Braunwold E. (1999). Reduction of stroke incidence after miyocardial infarction with pravastatin the cholesterol and recurrent events study. *Circulation*, 99:216-223.

47. Bradley WG , Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD. (2003). Santral Sinir Sisteminin Vasküler Hastalıkları in Neurology İn Clinical PraBBTice, K. S, (Editor) p. 215- 23.
48. Tay A. (2011). Akut iskemik inmede plazma myeloperoksidaz seviyeleri ve prognoz üzerine etkisi. Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Uzmanlık Tezi, Diyarbakır. (Danışman: Doç.Dr. Tamam Y.)
49. Balkan S. (2002). Serebrovasküler hastalıklar. Güneş Kitabevi Yayınları, Ankara.
50. Balkan S. (2000). Serebral Vasküler Anatomi. İç: Serebrovasküler Hastalıklar Güneş Kitabevi Yayınları, Ankara
51. Kutluk K. (2004). İskemik inme. Nobel tıp kitabevleri, İzmir, s:1-4
52. Marcus HS. (2004). Cerebral perfusion and stroke. J Neurosurg Psychiatry, 75(3):353-361.
53. Astrup J, Siesjö B, Symon L. (1981). Thresholds in cerebral ischemia-the ischemic penumbra. Stroke, 1981.12(6):723-725.
54. Furlan M, Marchal G. Viader F, Deerton JM, Baron JC. (1996). Spontaneous neurological recovery after stroke and the fate of the ischemic penumbra. Ann Neurol.,40(2):216-226.
55. Heis WD. (1992). Experimental evidence of ischemic thresholds and functional recovery. Stroke, 23(11):1668-1672.
56. Hirsch T, Marchetti P, Susin SA, Dallaporta B, Zamzami N, Marza I, Geuskens M, Kroemer G. (1997). The apoptosis-necrosis paradox. Apoptogenic proteases activated after mitochondrial permeability transition determine the mode of cell death Oncogene, 1997. 15(13):1573-1581.
57. Nicotera P, Leist M., Manzo L. (1999). Neuronal cell death: demise with different shapes. Trends Pharmacol Sci, 20(2):46-51.
58. Oge E. (2002). Klinik Nöroloji içinde Serebral vasküler anatomi. Balkan S. (Ed.) (2002). s.3-15.
59. Pulsinelli W. (1992). Pathophysiology of acute ischemic stroke. The Lancet 339:532-536.
60. Davis PA, Clarke W., Bendixen BH, Adams HP Jr, Woolson RF, Culebras A. (1996). Silent cerebral infarction in patients enrolled in the TOAST study. Neurology, 46(4): 942-948.

61. Sacco RL, Boden-Albala B, Gan R, Chen X, Kargman DE, Shea S, Paik MC, Hauser WA. (1998). Stroke incidence among white, black, and hispanic residents of an urban community. *Am JEpidemiol.*, 147(3):259-68.
62. Adams HP Jr, B.B., Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE 3rd. (1993). 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*, 24(1):35-41.
63. Alberico RA, Loud P, Pollina J, Greco W, Patel M, Klufas R. (2000). Thick-section reformatting of thinly collimated helical CT for reduction of skull base-related artifacts. *AJR Am J Roentgenol* 175(5):1361-1366.
64. Dorenbeck U, Finkenzeller T, Hill K, Feuerbach S, Link J. (2000). Volume-artifact reduction technique by spiral CT in the anterior, middle and posterior cranial fossa comparison with conventional cranial CT. *Rofo*, 172(4):342–345.
65. Jones TR, Kaplan RT, Lane B, Atlas SW, Rubin GD. (2001). Single-versus multi-detector row CT of the brain: quality assessment. *Radiology*, 219(3): 750–755.
66. SM. (2004). Görüntüleme içinde İskemik inme. Kutluk K. (Ed) (2004). Nobel tıp kitabevleri, İzmir, s.95-143.
67. FG. (2003). Kraniospinal Manyetik Rezonans, in Manyetik Rezonans Derneği Sempozyum Kitabı. Ei. (Ed) (2003). s.65-76.
68. Provenzale JR, Sorensen AG. (1999). Diffusion weighted MR imaging in acute stroke: Theoretic considerations and clinical applications. *AJR Am J Roentgenol*, 173(6):1459-1467.
69. Servick RJ, Kanda F, Mintorovitch J, Arieff AI, Kucharczyk J, Tsuruda JS, Norman D, Moseley ME. (1992). Cytotoxic brain edema: assesment with diffusion-weighted MR imaging. *Radiology*. 185(3):687-690.
70. Warach S, Gaa J, Siewart B, Wielopolski P, Edelman RR. (1995). Acute human stroke studied by whole brain echo planar diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Ann Neurol*, 37(2):231-241.
71. Moseley ME, Cohen Y, Kucharczyk J, Mintorovitch J, Asgari HS, Wendelndland MF, Tsuruda J, Norman D. (1990). Diffusion-weighted MR imaging of anisotropic water diffusion in cat central nervous system. *Radiology*, 176(2):439-445.
72. Sorensen AG, Wu O, Davis TL, Gonzalez RG, Koroshetz WJ, Reese TG, Rosen BR, Wedeen VJ, Weisskoff RM. (1999). Human acute cerebral

ischemia: detection of changes in water diffusion anisotropy by using MR imaging. *Radiology*, 212(3):785-792.

73. Krespi Y, Bahar SZ. (2004). İskemik Beyin Damar Hastalıklarında Tanı ve Tedavi Yaklaşımları, içinde İstanbul Tıp Fakültesi Temel ve Klinik Bilimler Ders Kitapları, s.261-277.
74. O'Neill BJ, Geis CC, Bogey RA, (2004) Stroke and neurodegenerative disorders.1. Acute stroke evaluation, management, risks, prevention and prognosis. *Arch Phys Med Rehabil*, 85:3-10.
75. Barnett HJM, Mohr J, Stein BM, Yatsu FM. (1998) , Pathophysiology, Diagnosis and Management in Medical complications of stroke. *Stroke*, s.1121-1122.
76. Karla L, Yu G, Wilson K, Roots P. (1995). Medical complications during stroke rehabilitation. *Stroke*, 26(6):990-995.
77. Silver FL, Norris JW, Lewis AJ, Hachinski VC. (1984). Early Mortality Followig Stroke:A Prospective Review. *Stroke*, 15(3):492-496.
78. Henon H Godefroy O Leys D, Mounier-Vehier F, Lucas C, Rondepierre P, Duhamel A, Pruvo JP. (1995). Early predictors of Death and disability after acute serebral iskemic event. *Stroke*, 26(3):392-398.
79. Sacco RL, Shi T., Zamanillo MC, Kargman DE. (1994). Predictors of mortality and recurrence after hospitalized cerebral infarction in an urban community: The Northern Manhattan Stroke Study. *Neurology*, 44(4):626-634.
80. Denis MS, Burn JP, Sandercock PA, Bamford JM, Wade DT, Warlow CP. (1993). Long Term Survival After First Ever Stroke The Oxfordshire Community Stroke Project. *Stroke*, 24(6): p. 796-800.
81. Wilterdink JL, Easton JD. (1992). Vascular event rates in patients with atherosclerotic cerebrovascular disease. *Arch Neurol.*, 49(8):857-863.
82. Brown RD, Whisnant JP, Sicks JD, O'Fallon WM, Wiebers DO. (1996)., Stroke incidence, prevalence and survival: Secular trends in Rochester, Minnesota, Through 1989. *Stroke*, 27(3):373-380.
83. Orgogozo JM, Dartigues JF. (1991). Methodology of clinical trials in acute cerebral ischemia. *Cerebrovascular Disease*,. 1: 100-111.

84. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. (1995). Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*, 335(24):1581-1587.
85. Wijeyaratne CN, Moulton PJ. (1993). The effect of alpha human atrial natriuretic peptide on plasma volume and vascular permeability in normotensive subjects. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 76(2):343-346.
86. Morita E, Y.H., Yoshimura M, Ogawa H, Jougasaki M, Matsumura T, Mukoyama M, Nakao K. (1993). Increased plasma levels of brain natriuretic peptide in patients with acute myocardial infarction. *Circulation*. 88(1):82-91.
87. Azzazy HM, Christenson RH. (2003). B-type natriuretic peptide: physiologic role and assay characteristics. *Heart Fail Rev*, 8(4):315-320.
88. De Denus S, Pharand C, Williamson DR. (2004). Brain natriuretic peptide in the management of heart failure. *Chest*, 125(2):652-68.
89. Sudoh T, Maekawa K, Kojima M, Minamino N, Kangawa K, Matsuo H. (1989). Cloning and sequence analysis of cDNA encoding a precursor for human brain natriuretic peptide. *Biochem Biophys Res Commun*, 159(3): 1427-1434.
90. Wei CM, Heublein DM, Perrella MA, Lerman A, Rodeheffer RJ, McGregor CG, Edwards WD, Schaff HV, Burnett JC Jr. (1993). Natriuretic peptide system in heart failure. *Circulation*, 1993. 88(3):1004-1009.
91. Kjaer A, Hesse B. (2001). Heart failure and neuroendocrine activation: diagnostic, prognostic and therapeutic perspectives. *Clin Physiol*, 21(6):661-672.
92. Shapiro BP, Chen HH, Burnett JC Jr, Redfield MM. (2003). Use of plasma brain natriuretic peptide concentration to aid in the diagnosis of heart failure. *Mayo Clin Proc*. 78(4):481-486.
93. Natalie G. Lumsden, Rayomand S. Khambata, and Adrian J. Hobbs. (2010). C-Type Natriuretic Peptide (CNP): Cardiovascular Roles And Potential As A Therapeutic Target. *Curr Pharm Des* 16(37): 4080–4088.
94. Ogawa Y, Nakao K, Nakagawa O. (1992). Human C-type natriuretic peptide. Characterization of the gene and peptide. *Hypertension*. Jun. 19(6 Pt 2):809–13.
95. Chengliang Wu, Faye Wu, Junliang Pan, John Morser, And Qingyu Wu. Furin-Mediated Processing Of Pro-C-Type Natriuretic Peptide. *The Journal Of Biological Chemistry*. Vol. 278, No. 28, Issue Of July 11, Pp. 25847–25852, 2003

96. Manoj Bohara, Yuki Kambe, Tetsuya Nagayama, Hiroshi Tokimura, Kazunori Arita and Atsuro Miyata.(2014). C-type natriuretic peptide modulates permeability of the blood–brain barrier. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* .34:589–596.
97. Chauhan SD, Nilsson H, Ahluwalia A, Hobbs AJ. (2003). Release of C-type natriuretic peptide accounts for the biological activity of endothelium-derived hyperpolarizing factor. *Proc Natl Acad Sci USA*, 100:1426–1431. [PubMed: 12552127]
98. Hobbs A, Foster P, Prescott C, Scotland R, Ahluwalia A. (2004) Natriuretic peptide receptor-C regulates coronary blood flow and prevents myocardial ischemia/reperfusion injury: novel cardioprotective role for endothelium-derived. *Circulation*. Sep 7;110(10):1231-5.
99. Su J, Scholz PM, Weiss HR. (2005). Differential effects of cGMP produced by soluble and particulate guanylyl cyclase on mouse ventricular myocytes. *Exp Biol Med (Maywood)* . Apr; 230(4): 242–50. [PubMed: 15792945]
100. Lisy O, Lainchbury JG, Leskinen H, Burnett JC. (2001). Therapeutic Actions of a New Synthetic Vasoactive and Natriuretic Peptide, Dendroaspis Natriuretic Peptide, in Experimental Severe Congestive Heart Failure Hypertension April (1090-94).
101. Schirger JA, Heublein DM, Chen HH, Lisy O, Jougasaki M, Wennberg PW, Burnett JC Jr. (1999). Presence of Dendroaspis natriuretic peptide-like immunoreactivity in human plasma and its increase during human heart failure. *Mayo Clin Proc*. Feb;74(2):126-30
102. Potter LR, Yoder AR, Flora DR, Antos LK, Dickey DM. (2009). Natriuretic peptides: their structures, receptors, physiologic functions and therapeutic applications. *Handb Exp Pharmacol*;(191):341-66. doi: 10.1007/978-3-540-68964-5_15.
103. McCullough PA, Kuncheria J, Mathur VS. (2004). Diagnostic and therapeutic utility of B-type natriuretic peptide in patients with renal insufficiency and decompensated heart failure. *Rev. Cardiovasc. Med.*, 5(1): 16-25.
104. Rademaker MT, Charles CJ, Kosoglou T, Protter AA, Espiner EA, Nicholls MG, Richards AM. (1997). Clearance receptors and endopeptidase: equal role in natriuretic peptide metabolism in heart failure. *the American Physiological Society*. 2373-79

105. Nakao K, Ogawa Y, Suga S, and Imura H. (1992). Molecular biology and biochemistry of the natriuretic peptide system. II. Natriuretic peptide receptors. *J. Hypertens.* 10: 1111–1114.
106. Kukkonen, P, Vuolteenaho O, and Ruskoaha H. (1992). Basal and volume expansion-stimulated plasma atrial natriuretic peptide concentrations and hemodynamics in conscious rats: effects of SCH 39370, an endopeptidase inhibitor, and C-ANF(4—23), a clearance receptor ligand. *Endocrinology* 130: 755–765.
107. Seymour, A.A., B. E.Abboa-Offei, P. L. Smith, P. D. Mathers, M. M. Asaad, and W. L. Rogers. Potentiation of natriuretic peptides by neutral endopeptidase inhibitors. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 22: 63–69, 1995.
108. Sarah Mangiafico, Lisa C. Costello-Boerrigter, Ingrid A. Andersen, Alessandro Cataliotti, And John C. Burnett Jr. (2013). Neutral Endopeptidase Inhibition And The Natriuretic Peptide System: An Evolving Strategy In Cardiovascular Therapeutics *European Heart Journal* 34, 886–893
109. Chen HH, Burnett JC Jr. (1998). C-type natriuretic peptide: the endothelial component of the natriuretic peptide system. *J Cardiovasc Pharmacol*;32(Suppl. 3):s22–S28.
110. Levin Er, Gardner Dg, Samson Wk. (1998). Natriuretic Peptides. *N Engl J Med* 339: 321-328.
111. Wiedemann K¹, Jahn H, Kellner M. (2000). Effects Of Natriuretic Peptides Upon Hypothalamo-Pituitary-Adrenocortical System Activity And Anxiety Behaviour. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*.108(1):5-13
112. Lynch JR, Blessing R, White WD, Grocott HP, Newman MF, Laskowitz DT. (2004). Novel diagnostic test for acute stroke. *Stroke*, 35:57-63.
113. Nakagawa K, Y.T., Seida M, Yamada S, Imae S, Tanaka Y, Yamamoto K, Ohno K. (2005). Plasma concentrations of brain natriuretic peptide in patients with acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Disease*, 19:157-164.
114. Iltumur K, Karabulut A, Apak I, Aluclu U, Ariturk Z, Toprak N. (2006). Elevated plasma N -terminal pro-brain natriuretic peptide levels in acute ischemic stroke. *Am Heart J*, 151:1115-1122.
115. Makikallio AM, Makikallio TH, Korpelainen JT, Vuolteenaho O, Tapanainen JM, Ylitalo K, Sotaniemi KA, Huikuri HV, Myllyla VV. (2005). Natriuretic peptides and mortality after stroke. *Stroke*, 36(5):1016-1020.

116. Inoue S, Murakami Y, Sano K, Katoh H, Shimada T. (2000). Atrium as a source of brain natriuretic polypeptide in patients with atrial fibrillation. *J Card Fail*, 6(2):92-96.
117. Townsend N, Wickramasinghe K, Bhatnagar P, Smolina K, Nichols M, Leal J, Luengo-Fernandez R, Rayner M. (2012). *Coronary heart disease statistics 2012 edition*, B.H. Foundation, London, p.72.
118. Traystman RJ, Kirsch JR, Koehler RC. (1991). Oxygen radical mechanisms of brain injury following ischemia and reperfusion. *J. Appl. Physiol.*, 71(4): 1185-1195.
119. Townsend N, Wickramasinghe K, Bhatnagar P, Smolina K, Nichols M, Leal J, Luengo-Fernandez R, Rayner M. (2012). *Coronary heart disease statistics 2012 edition*. British Heart Foundation, London, p.19.
120. Broderick J, Brott T, Kothari R, Miller R, Khoury J, Pancioli A, Gebel J, Mills D, Minneci L, Shukla R. (1998). The Greater Cincinnati/Northern Kentucky Stroke Study: Preliminary first-ever and total incidence rates of stroke among blacks. *Stroke*, Feb.29(2):415-421.
121. Rost NS, Biffi A, Chorba J, Kelly P, Greer D, Ellinor P, Furie KL. (2012). Brain Natriuretic Peptide Predicts Functional Outcome In Ischemic Stroke. *Stroke*, February 43(2):441-445.
122. Itumur K, Yavavli A, Apak I, Ariturk Z, Toprak N. (2006). Elevated plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels in acute ischemic stroke. *Am Heart J*, 151(5):1115-1122.
123. Alberico RA, Loud P, Pollina J, Greco W, Patel M, Klufas R. (2000). Thick-section reformatting of thinly collimated helical CT for reduction of skull base-related artifacts. *AJR Am J Roentgenol.*, 175(5):1361-1366
124. Shibasaki, Kimura K, Iguchi Y, Okada Y, Inoue T. (2009). Plasma Brain Natriuretic Peptide Can be a Biological Marker to Distinguish Cardioembolic Stroke from Other Stroke Types in Acute Ischemic Stroke. *Inter Med* 48(5):259-264.
125. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. (1998). Natriuretic peptides. *N Engl J Med*, 339(5):321-328.
126. Yasue H, Yoshimura M, Sumida H, Kikuta K, Kugiyama K, Jougasaki M, Ogawa H, Okumura K, Mukoyama M, Nakao K. (1994). 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*, 90(1):195-203.

127. Takahashi K, Totsune K, Sone M, Ohneda M, Murakami O, Itoi K, Mouri T. (1992). Human brain natriuretic peptide like immunoreactivity in human brain. *Peptides*, 13(1):121-123.
128. Nogami M, Shiga J., Takatsu A, Endo N, Ishiyama I. (2001). Immunohistochemistry of atrial natriuretic peptide in brain infarction. *Histochem J.*, 33(2):87-90.
129. Giuffrida R, B.M., Polizzi G, Malatino LS. (1992). Ischemia-induced changes in the immunoreactivity for endothelin and other vasoactive peptides in the brain of the mongolian gerbil. *J Cardiovasc Pharmacol*, 20(Suppl):41-44.
130. Herring N, Zaman JA, Paterson DJ. (2001). Natriuretic peptides like NO facilitate cardiac vagal transmission and bradycardia via a cGMP pathway. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 281(6):2318-2327.
131. Thomas CJ, Woods RL. (2003). Guanylyl cyclase receptors mediate cardiopulmonary vagal reflex actions of ANP. *Hypertension*, 41(2):279-285.
132. Schwarz S, Schwab S, Klinga K, Maser-Gluth C, Bettendorf M. (2003). Neuroendocrine changes in patients with acute space occupying ischaemic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 74(6):725-727.
133. Fassbender K, Schmidt R, Mossner R, Daffertshofer M, Hennerici M. (1994). Pattern of activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in acute stroke. Relation to acute confusional state, extent of brain damage, and clinical outcome. *Stroke*, 25(6):1105-1108.
134. Fujishima S, Abe I., Okada Y, Saku Y, Sadoshima S, Fujishima M. (1996). Serial changes in blood pressure and neurohormone levels after the onset of lacunar stroke. *Angiology*, 47(6):579-587.
135. Myers MG, Norris J, Hachniski VC, Sole MJ. (1981). Plasma norepinephrine in stroke. *Stroke*, 12(2):200-204.
136. Koenig M, Puttgen H, Prabhakaran V, Reich D, Stevens RD. (2007). B-type natriuretic peptide as a marker for heart failure in patients with acute stroke. *Intensive Care Med*, 33(9):1587-1593.
137. Clerico A, Giannoni A, Vittorini S, Passino C. (2011). Thirty years of the heart as an endocrine organ: physiological role and clinical utility of cardiac natriuretic hormones. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 301(1):12-20.
138. Shi H. (2009). Hypoxia inducible factor 1 as a therapeutic target in ischemic stroke. *Curr Med Chem*, 16(34):4593-4600.

139. Weidemann A, Klanke B, Wagner M, Volk T, Willam C, Wiesener MS, Eckardt KU, Warnecke C. (2008). Hypoxia, via stabilization of the hypoxia-inducible factor HIF-1alpha, is a direct and sufficient stimulus for brain-type natriuretic peptide induction. *Biochem J*, 409(1):233-242.
140. Jensen JK, Mickley H, Bak S, Korsholm L, Kristensen SR. (2006). Serial measurements of N-terminal pro-brain natriuretic peptide after acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis*, 22(5-6):439-444.
141. Kim SH, Lee JY, Park SH, Jang HC, Lim EJ, Chang SJ, Lee SS. (2013). Plasma B-type Natriuretic Peptide Level in Patients with Acute Cerebral Infarction according to Infarction Subtype and Infarction Volume. *Int. J. Med. Sci*, 10(1):103-109.
142. X. Chen, Zhan X, Chen M, Lei H, Wang Y, Wei D, Jiang X. (2012). The Prognostic Value of Combined NT-pro-BNP Levels and NIHSS Scores in Patients with Acute Ischemic Stroke. *Intern Med*, 51(20):2887-2892.
143. Bibbins-Domingo K, Gupta R, Na B, Wu AH, Schiller NB, Whooley MA. (2007). N-terminal fragment of the prohormone brain-type natriuretic peptide (NT-proBNP), cardiovascular events, and mortality in patients with stable coronary heart disease. *JAMA*, 297(2):169-176.
144. Omland T, S.M., Jablonski KA, Rice MM, Hsia J, Wergeland R, Landaas S, Rouleu JL, Domanski MJ, Hall C, Pfefer MA, Braunwald E, PEACE Investigators. (2007). Prognostic value of B-type natriuretic peptides in patients with stable coronary artery disease: the PEACE Trial. *J Am Coll Cardiol*, 50(3):205-214.
145. Sharma JC, Ananda K, Ross I, Hill R, Vassallo M. (2006). N-terminal proBrain natriuretic peptide levels predict short-term poststroke survival. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 15(3):121-127.
146. Shimizu H, Murakami Y, Inoue S, Ohta Y, Nakamura K, Katoh H, Sakne T, Takahashi N, Ohata S, Sugamori T, Ishibashi Y, Shimada T. (2002). High plasma brain natriuretic polypeptide level as a marker of risk for thromboembolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Stroke*, 33(4):1005-1010.
147. Murakami Y, Shimada T, Inoue S, Shimizu H, Ohta Y, Katoh H, Nakamura K, Ishibashi Y. (2002). New insights into the mechanism of the elevation of plasma brain natriuretic polypeptide levels in patients with left ventricular hypertrophy. *Can J Cardiol*, 18(12):1294-1300.
148. Buckley MG, Sethi D, Markandu ND, Sagnella GA, Singer DR, MacGregor GA. (1992). Plasma concentrations and comparisons of brain natriuretic peptide and atrial natriuretic peptide in normal subjects, cardiac transplant

recipients and patients with dialysis-independent or dialysis-dependent chronic renal failure. *Clin Sci (Lond)*, 83(4):437-444.

149. Kruger S, Graf J, Merx MW, Koch KC, Kunz D, Hanrath P, Janssens U. (2004). Brain natriuretic peptide predicts right heart failure in patients with acute pulmonary embolism. *Am Heart J*, 147(1):60-65.
150. Akashi YJ, Musha H, Nakazawa K, Miyake F. (2004). Plasma brain natriuretic peptide in takotsubo cardiomyopathy. *QJM*, 97(9):599-607.
151. Raymond I, Groenning BA, Hildebrandt PR, Nilsson JC, Baumann M, Trawinski J, Pedersen F. (2003). The influence of age, sex and other variables on the plasma level of N-terminal pro brain natriuretic peptide in a large sample of the general population. *Heart*, 89(7):745-751.
152. Montaner J, Perea-Gainza M, Delgado P, Ribo M, Chacon P, Rosell A, Quintana M, Palacios ME, Molina CA, Alvarez-Sabin J. (2008). Etiologic diagnosis of ischemic stroke subtypes with plasma biomarkers. *Stroke*, 39(9):2280-2287.
153. Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, Hisanaga T, Maeda Y, Fukai D, Ohnishi M, Sugimoto Y, Kinoshita M. (1997). 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*, 96(2):509-516.
154. Gruhn N, Laesen FS, Boesgaard S, Knudsen GM, Mortensen SA, Thomsen G, Aldershville J. (2001). Cerebral blood flow in patients with chronic heart failure before and after heart transplantation. *Stroke*, 32(11):2530-2533.
155. Grau AJ, Weimar C, Bugge F, Heinrich A, Goertler M, Neumaier S, Glahn J, Brandt T, Hacke W, Diener HC. (2001). Risk factors, outcome, and treatment in subtypes of ischemic stroke: The German stroke data bank. *Stroke*, 32(11):2559-2566.
156. Shibasaki K, Kimura K, Iguchi Y, Aoki J, Sakai K, Kobayashi K. (2011). Plasma brain natriuretic peptide predicts death during hospitalization in acute ischaemic stroke and transient ischaemic attack patients with atrial fibrillation. *Eur J Neurol*, 18(1):165-169.
157. Etgen T, Baum H, Sander K, Sander D. (2005). Cardiac troponins and n-terminal pro-brain natriuretic peptide in acute ischemic stroke do not relate to clinical prognosis. *Stroke*, 36(2):270-275.

EKLER

EK-1 STANDART ÇALIŞMA FORMU

HASTA ADI:

KODU:

YATIŞ TARİHİ:

YATIŞ GÜNÜ:

TC NO:

YAŞI:

CİNSİYETİ:

DOMİNANT EL:

İLETİŞİM NUMARASI:

SABİT: _____ CEP:

KRONİK HASTALIKLARI:

GELİŞ TA:

EKG:

BNP DÜZEYİ:

İLK 24 sa:

3.gün:

ENFARKT volümü:

BBT:

NIHSS değeri:

geliş:

24.sa:

3.gün:

28.gün:

GELİŞ GLUKOZ DÜZEYİ:

HBA1C:

CRP DÜZEYİ:

LDL-K:

HDL-K:

T. Kol:

TG:

TFT:

TSH: T3: T4:

EKO:

KAROTİS VERTEBRAL DOPPLER USG:

EK-2- GÖNÜLLÜ BİLGİLENDİRME FORMU (*Hekimin Açıklaması*)

Akut iskemik inmede hastalığın şiddeti ve enfarkt volümü ile BNP düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştırmak üzere bir çalışma yapmaktayız. Araştırmanın ismi “akut iskemik inmede hastalığın şiddeti ve enfarkt volümü ile BNP düzeyleri arasındaki ilişki” dir.

Sizin de bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz. Ancak hemen söyleyelim ki bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Araştırmaya davet edilmenizin nedeni iskemik inme geçirmiş olmanızdır. Biyokimya tetkiklerinde bakılan BNP ile inme geçirmediğiniz arasında ilişki olup olmadığını araştırmak istiyoruz. Bunun için sizden ayrıca kan alınmayacaktır. Bu çalışma sonuçları bize inme geçirmeden önce birtakım risk faktörlerini anlamamız ve koruyucu önlemler almamız açısından yardımcı olacaktır.

Yapılacak testlerin yol açabileceği olası sorunlar:

İskemik inme geçiren hastalar Acil polikliniği'ne getirildiğinde biyokimya tetkiki her zaman istenmektedir.

Kan alınması sırasında karşılaşılabileceğiniz sorunlar:

- 1-) Enjektör damara girdiği sırada çok az acı duyabilirsiniz.
- 2-) Sonrasında damar zedelenmesi nedeni ile cilt renginde değişiklik meydana gelebilir.

Yukarıda sayılanlar böylesi bir analizlerde yaşanabilecek potansiyel risklerdir. Ancak bunlardan en az oranda zarar görmeyi sağlamak için elimizden geleni yapacağız. Çalışmanın devamı sırasında ortaya çıkabilecek sorun ve riskler hastanın kendisine ya da sorumlusuna iletilecektir.

Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz Sağlık Bakanlığı Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği'nde Doç. Dr. Dilcan Kotan DÜNDAR veya onun görevlendireceği Dr. Saadet SAYAN tarafından muayene edilecek, muayene ve laboratuvar bulgular kaydedilecektir. Bu kayıtlar kimliğiniz belirtilmeden asistan eğitiminde veya bilimsel nitelikte yayınlarda kullanılabilir. Bu amaçların dışında bu kayıtlar kullanılmayacak ve başkalarına verilmeyecektir.

Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik

olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahiptir.

Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır. Çalışma ile ilgili herhangi bir soru ya da sorunuz olursa Doç. Dr. Dilcan Kotan DÜNDAR' dan bilgi alabilirsiniz.

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

Sayın Dr. Saadet Sayan tarafından Sağlık Bakanlığı Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği'nde tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya "katılımcı" (denek) olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. *(Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağına bilincindeyim)* Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Sağlık Bakanlığı Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği'nde Dr. Saadet Sayannolu telefonda arayabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakıma ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde "katılımcı" (denek) olarak yer alma kararımı aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza

yasal temsilci:

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

imza:

Görüşme tanığı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza:

Katılımcı ile görüşen hekim

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel.

İmza

EK-3 NIHSS (National Institutes Of Health Stroke Scale).

Bilinç düzeyi	Uyanık, tepkiler canlı	0
	Uykuya eğilimli, minör stimülasyonla uyandırılabilir, yanıt ya da tepki verebilir	1
	Stupor, uyandırılması için güçlü ya da ağırlı uyarı gerekiyor	2
	Koma, sadece refleks veya otonomik yanıt veriyor	3
Bilinç düzeyi sorgusu	Hastaya hangi ayda olduğumuz ve yaşı sorulur	
	Her ikisi de doğru	0
	Biri doğru	1
	Her ikisi de yanlış veya yanıt veremiyor	2
Bilinç düzeyi komutları	Hastadan gözlerini ve elini kapatması istenir	
	Her ikisi de doğru	0
	Biri doğru	1
	Her ikisi de yanlış veya yanıt veremiyor	2
En iyi dil	Standart resimleri adlandırır	
	Normal	0
	Hafif ya da orta derecede adlandırma hataları, kelime bulma hataları veya parafazi	1
	Broca veya wernicke afazisi	2
	Mutizm veya global afazi	3
En iyi görme	Eş zamanlı parmak hareketi ile her iki alanda en iyi görme test edilir	
	Normal	0
	asimetrik	1
	Tam hemianopi	2
	Kortikal körlük	3
En iyi sabit bakış	Ekstraoküler göz hareketleri	
	Normal	0

	Parsiyel bakış paralizisi	1
	Zorlu deviasyon, zorlu bakış paralizisi	2
Dizartri	Normal	0
	Kelimelerin normal ile hafif derecede bozulması, anlaşılabilir	1
	Ciddi anlaşılmaz artikülasyon	2
En iyi motor kol	Hasta kolunu dışa doğru 90 derece gerginlikte tutar	
	Kolu 90 derecede 10sn tutuyor	0
	Kolu 90 derecede 10 sn den az tutuyor	1
	Kolu 90 derecede tutamıyor, yer çekimini yenmekte zorlanıyor	2
	Kol düşüyor, yer çekimini yenemiyor	3
	Hiçbir hareket yok, tam pleji.	4
En iyi motor bacak	Hasta bacağına 30 derece 5 sn kaldırır	
	Bacak 30 derece pozisyonunda 5 sn tutulur.	0
	Bacak 30 derece pozisyonunda 5 sn nin altında tutuluyor.	1
	Bacak 30 derece pozisyonunda tutulamıyor, yer çekimini yenmekte zorlanıyor.	2
	Bacak yer çekimini yenemiyor.	3
	Hiçbir hareket yok.	4
Ekstremitte ataksisi	Parmak-burun, diz-topuk testi.	
	Yok	0
	Bir ekstremitede var	1
	İki ekstremitede var	2
Fasyal paralizisi	Normal	0
	Minimal	1
	Parsiyel	2
	tam	3
Duyusal	Duyu kaybı yok.	0
	Orta derecede duyu kaybı var.	1

	Ciddi veya tam duyu kaybı var.	2
İhmal	Yok	0
	Görsel, işitsel, dokunsal söndürme fenomeni.	1
	Şiddetli ile total duyu kaybı arasında, dokunulduğunun farkında değil.	2