T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI

HİPERTANSİF SEREBROVASKÜLER OLAY İLE BNP (BRAİN NATRİÜRETİK PEPTİD) ARASINDAKİ İLİŞKİ

Arş. Gör. Dr. Ayhan SARITAŞ

Tez Yöneticisi
Doç. Dr. Şahin ASLAN

Uzmanlık Tezi

ERZURUM 2009

İÇİNDEKİLER

İçindekiler I

Onay II

Teşekkür III

Özet IV

Abstract VI

1. Giriş ve Amaç 1

2. Genel Bilgiler

2.1. Natriüretik Peptidler 4

2.1.1 Brain Natriüretik Peptid'in Kimyasal Yapısı ve Özellikleri 6

2.1.2. Brain Natriüretik Peptid'in Dolaşıma Salgılanması 6

2.1.3. Brain Natriüretik Peptid'in Fizyolojik Etkileri 7

2.1.4. Kardiyak Natriüretik Peptidlerin Klinik Kullanımı 9

2.2. Strok

2.2.1. Tanım 12

2.2.2. Sınıflandırma 12

2.2.3. Beyin Kan Dolaşımı 14

2.2.4. İskemik Strokta Zamansal Profil 14

2.2.5 Epidemiyoloji, İnsidans, Mortalite 15

2.2.6. Risk Faktörleri 17

3. Materyal ve Metod 18

4. Bulgular 20

5. Tartışma 32

6. Sonuçlar 36

7. Kaynaklar 37

8. Ekler

Ek – 1 Çalışma Protokolü

ONAY

‘‘Hipertansif serebrovasküler olay ile BNP (Brain Natriüretik Peptid) arasındaki ilişki’’ isimli çalışmamız Acil Tıp Anabilim Dalı’nın 25 Kasım 2006 tarih ve 277 sayılı yazısı, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu’nun 25 Aralık 2006 tarih ve 91 sayılı kararı ile Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Kurulu’nun 27 Aralık 2006 tarih ve 1866 sayılı kararı ile Doç. Dr. Şahin ASLAN denetiminde Arş. Gör. Dr. Ayhan SARITAŞ tarafından tez olarak çalışılması uygun görülmüştür.

TEŞEKKÜR

Emeklerinden dolayı sevgili hocalarım Doç. Dr. Şahin ASLAN, Yrd. Doç. Dr. Zeynep GÖKCAN ÇAKIR, Yrd. Doç. Dr. Mücahit EMET ile tüm acil servis gönüllüsü sevgili mesai arkadaşlarıma desteklerinden dolayı teşekkür ederim.

Tezimin her aşamasında benden yardımlarını esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. Fuat GÜNDOĞDU'ya ve istatistik çalışmalarındaki yardımlarından dolayı Yrd. Doç. Dr. Hamit ACEMOĞLU'na sonsuz sevgi ve saygılarımı sunarım.

Unutamayacağım sevgili annem, babam ve kardeşlerime sonsuz sevgiler…

Dr. Ayhan SARITAŞ

Erzurum – 2009

HİPERTANSİF SEREBROVASKÜLER OLAY İLE BNP (BRAİN NATRİÜRETİK PEPTİD) ARASINDAKİ İLİŞKİ

ÖZET

Brain Natriüretik Peptid (BNP), volüm ve basınç yüküne yanıt olarak kardiyak ventriküllerden salgılanan peptid yapısında bir nörohormondur. Son yıllarda yapılan çalışmalar göstermektedir ki plazma BNP düzeyi kardiyovasküler hastalıklarda özellikle de kalp yetersizliği ve akut koroner sendromun tanı ve tedavisinde kullanışlıdır.

Çalışmamızda serebrovasküler hastalık (SVH) gelişen hastalarda yükselmiş BNP değerlerinin hipertansiyondan bağımsız olup olmadığını, ayrıca hipertansif hastalarda SVH gelişme riski açısından plazma BNP düzeyinin kullanılabilirliğini araştırmayı amaçlamaktayız.

Çalışmaya Acil Servise olay başlangıcından itibaren ilk 4-12 saat içinde başvuran hipertansif SVH gelişen 30 olgu (1. grup), normotansif olup SVH gelişen 30 olgu (2. grup) ile hipertansif olupta SVH gelişmemiş 20 olgu (3. grup) alındı. Hastalar elektrokardiyografik, ekokardiyografik, bilgisayarlı beyin tomografisi, BNP düzeyleri açısından değerlendirildi. İstatistiksel yöntem olarak pearson ve spearman korelasyon analizi, Kruskal-Wallis, t testi, ki-kare testleri kullanıldı. $P<0.05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Çalışmaya %58.8'i kadın olan hastalar dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 60.7±14.1 yıl idi. Ekokardiyografik parametreler açısından üç grup arasında anlamlı fark yoktu. 1. gruptaki hastaların ortalama BNP değerleri diğer iki gruptakilere nazaran yüksekti. Yaş ve ortalama arteryel basınç ile BNP düzeyi arasında anlamlı pozitif korelasyon vardı. Glaskow Koma Skoru (GKS) ile BNP seviyesi arasında anlamlı negatif korelasyon vardı. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ile BNP düzeyi arasında ise sınırda anlamlı negatif korelasyon vardı. 1. gruptaki hastalara ait klinik parametrelerle BNP seviyesi arasında anlamlı korelasyon olmaz iken, 2. grupta yaş ve kan üre azotu (BUN) değerleri ile BNP seviyesi arasında anlamlı pozitif korelasyon, GKS ile negatif korelasyon tespit edilmiştir. 3. gruptaki hastalarda ise sadece yaş ile BNP seviyesi arasında anlamlı pozitif korelasyon bulunmuştur.

Sonuç olarak BNP düzeyleri hipertansiyondan ve SVH'dan etkilenmektedir. Tek başına SVH veya HT hastası olmasından çok ikisinin birlikte olduğu durumlarda plazma BNP düzeylerinde daha belirgin yükselme görülmektedir.

Anahtar kelimeler: Brain natriüretik peptid, hipertansiyon, serebrovasküler hastalık

RELATIONSHIP BETWEEN CEREBROVASCULER EVENTS AND BRAIN NATRIURETIC PEPTIDE (BNP)

ABSTRACT

Brain natriuretic peptide (BNP) is a neurohormone produced mainly by ventricular myocytes in response to increased end-diastolic pressure, or volume, of the ventricles. It was shown in recent studies that plasma BNP level was useful for prognosis and treatment of cardiovascular diseases, namely in heart failure and acute coroner syndrome.

We aimed to investigate whether elevated plasma BNP levels correlate with hypertension (HT) in patients with cerebrovasculer diseases (CVD) or not. Also we aimed to evaluate the use of plasma BNP levels for predicting CVD risk in hypertensive patients.

All the patients included in the study entered emergency department in 4-12 hours after the development of CVD and/or hypertensive symptoms. They were divided into three subgroups. First group included patients with a history of HT who developed CVD (30 cases). Second group included patients who developed CVD without any history of HT (30 cases). Finally, the third group consisted of the patients with a history of HT but not CVD (20 cases). All the patients were evaluated by means of electrocardiography, echocardiography, computerized brain tomography and BNP level. Pearson and spearman correlation analyze, Kruskal-Wallis, t test and Chi-square tests were used as statistical methods. $P<0.05$ was considered to be statistical significant.

Patients with a female rate of %58.8 were included in the study. An average age of patients was 60.7±14.1 years. There were no significant differences between three groups by means of the echocardiographic parameters. An average BNP level in the first group was higher than the other groups. There was a significant positive correlation between the age and average arterial pressure with BNP levels, but a negative correlation was present between Glasgow Coma Score (GCS) with BNP levels. A negative correlation between left ventricular ejection fraction with BNP levels were observed, however this correlation could not reach to significance. Relationship between BNP levels and clinical parameters for each group were as follows: there was no correlation between BNP levels and clinical parameters in the first group; a positive

correlation between age and Blood Urea Nitrogen (BUN) with BNP levels, and a negative correlation between GCS with BNP levels were found in the second group; finally a significant positive correlation between BNP levels with age was observed in the third group.

As a result, BNP level is affected by both HT and CVD, seperately. More avowed elevation of plasma BNP levels were seen in patients that suffer both CVD and HT than patients that experience only one of them.

Key words: Brain natriuretic peptide, hypertension, cerebrovasculer disease

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Serebrovasküler hastalık (SVH)'lar terimi beynin bir bölgesinin geçici veya kalıcı olarak, iskemi veya kanama nedeniyle etkilendiği ve/veya beyni besleyen damarların patolojik bir süreç ile doğrudan tutulduğu tüm hastalıkları kapsar [1].

İnme sözcüğü strok, serebral vasküler aksedan, sözcükleriyle eş anlamlı olarak kullanılmaktadır [2].

Patolojik süreç; lümenin emboli veya trombüs ile tıkanması, damarların rüptürü, damar duvarının herhangi bir lezyonu veya permeabilite değişiklikleri, vizkozite artışı veya kan içeriğindeki diğer değişiklikler sonucu oluşur. Patolojik süreç sadece tromboz, emboli, diseksiyon veya damarların rüptürü sonucu olarak düşünülmemeli, bunun yanında ateroskleroz, hipertansif arteriosklerotik değişiklikler, arterit, anevrizmal dilatasyon ve gelişimsel malformasyonların da patolojideki rolü akılda tutulmalıdır [3]. Strok, dünyada üçüncü ölüm nedeni, sakatlık/özürlülük yapmada birinci olup, endüstrileşmiş toplumlarda hastane başvurularında ve sağlık harcamalarında önemli bir yer tutan hastalık grubudur [4].

SVH'lar yüksek mortalite ve morbiditesinden dolayı, önemli bir sağlık sorunu olmasının yanında çok büyük sosyal ve ekonomik sorun olma özelliği de taşımaktadır. Bu bakımdan hastalık nedenlerinin saptanması, özellikle de risk faktörlerinin giderilmesi koruyucu tedavi yönünden büyük önem taşımaktadır [5].

Strokların etyolojisinde yaş, cinsiyet, ailesel faktörler, ırk, geçirilmiş strok, jeografik lokalizasyon, iklim ve sıcaklık, sosyoekonomik faktörler gibi kontrol edilemeyen risk faktörlerinin yanında; hipertansiyon, kalp hastalıkları, diabetes mellitus, geçici iskemik atak (GİA), yükselmiş hematokrit, yükselmiş kan kolesterol ve lipitleri, sigara içme, alkol, oral kontraseptif kullanımı, yetersiz fiziksel aktivite, obezite gibi kontrol edilebilen risk faktörleride rol oynar [6].

Hipertansiyon, aterosklerotik SVH için primer tedavi edilebilen risk faktörüdür. Diğer vasküler alanlardaki aterosklerotik hastalığın bulgusu olarak, semptomatik koroner arter hastalığı veya intermittant kladikasyoyu içeren hastalarda iskemik strok riskinin artabileceği belirtilmiştir. Ayrıca serebrovasküler ateroskleroz koroner arter hastalığının da bir göstergesidir. Strokun insidansı ilerleyen yaş ile hızlı bir şekilde artar. Bu da yaşlı kadınların bulunduğu geniş popülasyonlarda yüksek sayılardaki fatal

strokları kısmen açıklar. Ayrıca strokun insidansı, her dekatta erkekler arasında kadınlara göre daha yüksektir [7].

Strokun akut fazı esnasında arteryel kan basıncı sıklıkla yükselmiştir. Bunun nedeni serebral kan akımının düzenlenmesinde bozulma, hastaneye yatışın neden olduğu stres artışı ya da intrakraniyel basınç artışı olabilir. İnmenin akut evresi sırasında arteryel kan basıncının sıklıkla yüksek bulunmasına karşın, hipertansiyon öyküsü hastaların yalnızca üçte birinde bulunmaktadır [8]. Yapılan geniş kapsamlı, çok merkezli çalışmalarda hem sistolik hem de diyastolik kan basıncı düzeyi ile inme sıklığı arasında pozitif ve sürekli bir ilişki vardır [9, 10]. Diyastolik kan basıncında 5 mmHg ve sistolik kan basıncında 12 mmHg'lık azalma ile inme sıklığında %34 azalma sağlanmaktadır [11].

Diüretik, natriüretik ve vazodilatör etkileri olan BNP volüm ve basınç yüküne yanıt olarak kardiyak ventriküllerden salgılanan peptid yapısında bir nörohormondur. Son yıllarda yapılan çalışmalarda plazmada ölçülen BNP düzeyinin kardiyovasküler hastalıklarda özellikle de kalp yetersizliği ve akut koroner sendromun tanı ve tedavisinde önemli bir yeri olduğu ortaya konmuştur [12].

İskemik stroku takiben hastalarda kan basıncı yüksekliği ve kardiyak anormalliklerinin olduğu bilinmektedir. Oluşan kardiyovasküler değişiklikler sonucu üretilen BNP'nin hemodinami üzerinde önemli rol aldığı düşünülmektedir [13].

Subaraknoid hemoraji sonrası da serum BNP seviyesi yükselebilmektedir. Subaraknoid hemoraji sonrası yükselmiş BNP seviyeleri myokardiyal nekroz, pulmoner ödem ve sol ventrikül sistolik ve diyastolik disfonksiyonu ile ilişkili olduğu görülmüştür. Bu bulgular subaraknoid hemoraji sonrası BNP'nin sistemik dolaşıma katıldığı hipotezini desteklemektedir [14]. Hipertansif hastalardaki plazma BNP seviyelerindeki artış sol ventrikül hipertrofisiyle ilişkilidir [15].

Literatürde serebrovasküler olaylarda (SVO=SVH) ve hipertansiyonda plazma BNP seviyesinin yükseldiğini gösteren birçok çalışma mevcut olmasına karşın, hipertansif SVO'lu hastalar ve normotansif SVO'lu hastalar ile hipertansif olupta SVO gelişmemiş hastalardaki plazma BNP seviyelerinin karşılaştırılmasıyla ilgili yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır. Biz bu çalışmamızda SVO gelişen hastalarda yükselmiş plazma BNP değerlerinin hipertansiyondan bağımsız olup olmadığını, ayrıca

hipertansif hastalarda SVH gelişme riski açısından plazma BNP düzeyinin kullanılabilirliğini araştırmayı amaçlamaktayız.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. NATRİÜRETİK PEPTİDLER

Domuz beyninden 1980'li yıllarda izole edilen BNP, natriüretik peptid ailesinin bir üyesidir. Diğer üyeler atriyal natriüretik peptid (ANP), C-tipi natriüretik peptid (CNP) ve Dendroaspis natriüretik peptid (DNP)'dir. Herbiri prohormon olarak sentezlenir. Birtakım işlemlerden geçerek sistin köprüsü ile birbirine bağlanan farklı sayı ve dizilimde aminoasit içeren olgun hormon haline dönüşürler. Bunlardan ANP ve BNP sirkülasyona salınan kardiyak hormonlar olarak bilinmektedir. CNP daha çok lokal hormon olarak görev yapar ve en çok santral sinir sistemi ile vasküler endotel yapısında bulunmaktadır. Dendroaspis natriüretik peptid ise son yıllarda insan plazmasından ve atriyal miyokarddan izole edilmiş olup insanlardaki fonksiyonu tam olarak bilinmemektedir [16, 17].

ANP depo granülleri içinde bulunur ve egzersiz gibi minör bir uyaranla bile kan dolaşımına salınabilmektedir. BNP'nin ise çok azı depo granüllerinde bulunur. Salınım kontrolü ANP'de olduğu gibi depo granüllerden kana verilme aşamasında değildir. BNP'nin sentezi genomik kontrol ile olmaktadır. Sentez için en önemli uyaran basınç ve volüm yükünün oluşturduğu miyosit gerilimidir [18]. Uyarı geldiğinde hızlı dönüşümlü TATTTAT (T: timin, A: adenin nükleotidi) nükleik asit dizilimine sahip olan gen sayesinde BNP, basınç ve volüm yükü ile orantılı olarak patlamalar şeklinde sentezlenir [19]. Bu nedenle BNP'nin plazma düzeyinin artması için belli bir süre gerekmektedir. Ayrıca kalp hızı artışı, glukokortikoidler, tiroid hormonları, endotelin-I ve anjiyotensin-II de BNP sentezini uyarabilmektedir. BNP parçalanmaya ANP'den daha dayanıklı olup, plazma yarılanma ömrü de daha uzundur (yaklaşık 18-22 dk). BNP reseptör aracılığı ile hücre zarından granüller halinde alınıp sitoplazmada parçalanarak (endostoz) veya böbrek ve damar endotelinde bulunan çinko içeren endopeptidazlarla yıkılarak plazmadan temizlenir [20].

ANP; başlıca sağ atriyumda depolanır ve atriyum basıncında bir artışa cevaben salınır. ANP'nin vazodilatasyon ve natriürezis yapıcı etkileri vardır. Renin-angiotensin-aldosteron sisteminin (RAAS), adrenerjik sisteminin ve arginin vasopressin'in su-tuz tutucu etkilerine karşı çalışır [21]. ANP, böbreklerde, glomerüller ve kollektor duktuslar üzerine etkili olup, glomerüllerde efferent arteriyollerde vazokonstriksiyon ve afferent arteriyollerde vazodilatasyon yaparak glomerüler filtrasyon hızını arttırır. Kollektör

duktuslarda ise sodyum reabsorpsiyonunu azaltarak, sodyum atılmasını arttırır. Ayrıca, renin ve aldosteron sekresyonunu da inhibe eder [17, 22].

CNP; daha çok damar sisteminde bulunur, fizyolojik rolü henüz tam olarak bilinmemesine rağmen endotel hücrelerinden salgılanan bir hormon olduğu düşünülmektedir. RAAS'ın yanında düzenleyici rolünün olduğu düşünülmektedir [23].

BNP; depolanma yeri atriyum ve ventrikül olan ANP'den farklı olarak BNP' nin ana kaynağı sadece ventriküllerdir. Diyastol sonu basınç ve hacim artışına bağlı olarak ventrikül kası tarafından sentezlenir [24]. Tüm natriüretik peptidlere özgün 17 aminoasitlik tek halka içeren ve toplam 32 aminoasitten oluşan bir polipeptiddir. Ventriküllerde bulunan miyositler ilk olarak pre-pro BNP adında 134 aminoasitten oluşan peptidi sentezler. Pre-pro BNP isimli peptid daha sonra proteazlar tarafından parçalanarak 108 aminoasit içeren proBNP adlı peptid yapıya dönüşür. Daha sonra proBNP de yine proteazlar tarafından parçalanarak bir ucu 1-76 aminoasitten oluşan peptid N-terminal pro BNP adını alır ve diğer ucu ise 32 aminoasitten oluşan peptid C-terminal BNP olarak adlandırılır. BNP-32 ya da sadece BNP olarak adlandırılan hormon biyolojik olarak aktif olup, biyolojik yarılanma süresi 20 dakikadır [17, 25].

Bugüne kadar, natriüretik peptidlere ait üç reseptör (A, B ve C reseptörleri) bulunmuştur. Bunlardan A ve B reseptörleri, peptidlerin vazodilatör ve natriüretik etkilerine aracılık etmektedir. C tipi reseptör ise, nötral endopeptidaz ile birlikte, bir temizleme reseptörü olarak görev yapmakta ve natriüretik peptidlerin düzeylerinin belirlenmesinde rol almaktadır [26].

BNP'nin böbrekler ve renin–aldosteron üzerine olan etkileri ANP'ninkine benzerdir. Kalp yetersizliğinde, plazmada dolaşan ANP ve BNP düzeyleri artar, atriyumlardaki ANP miktarı aynı kalır, fakat BNP miktarı 10 misli, CNP miktarı da 2-3 misli artar. Kalp yetersizliği bulunan hastalarda, ANP, BNP ve CNP'nin ventriküllerdeki miktarları daha çok artar. Aynı zamanda plazmadaki yüksek natriüretik peptid düzeylerinin önemli bir kısmı, ventriküllerde yapılan natriüretik hormonlara (BNP) aittir [17, 22, 25].

BNP vazodilatasyon ve natriürezis yaparken [27, 28] renin-anjiotensin sistemini de inhibe eder. BNP değeri cinsiyet, yaş, renal fonksiyonlar, geniş sol ventrikül çapı, atriyal fibrilasyon, akut koroner sendrom ve yüksek pulmoner basınç ile ilişkilidir [29-34].

2.1.1 Brain Natriüretik Peptid'in Kimyasal Yapısı ve Özellikleri

İnsan BNP geni 1. kromozomun üzerine kodlanmıştır. 108 aminoasit içerir ve proBNP olarak adlandırılan prohormon şeklinde sentez edilir. Ventriküllerde bulunan miyositler tarafından ilk olarak pre-proBNP olarak adlandırılan 134 aminoasitten oluşan peptid sentezlenir. Prepro BNP isimli peptid daha sonra proteazlar tarafından parçalanarak 108 aminoasit içeren proBNP adlı peptid ve 26 aminoasit içeren sinyal peptidi meydana gelir. Daha sonra 108 aminoasit içeren proBNP de in vitro yapılan çalışmalar sonucunda bir proteaz olan furin tarafından parçalanarak bir ucu 1-76 aminoasitten oluşan ve N-terminal pro BNP olarak adlandırılan diğer ucu ise 32 aminoasitten oluşan C-terminal BNP olarak adlandırılan iki ayrı peptid yapı meydana gelir [25, 35].

2.1.2. Brain Natriüretik Peptid'in Dolaşıma Salgılanması

Kardiyak miyositler, dolaşımda bulunan BNP'nin en önemli kaynağıdır. Son zamanlarda kardiyak fibroblastların da BNP yapımında rol aldığı gösterilmiştir. Kardiyak duvar gerilimi arttığı zaman BNP sentez ve sekresyonunun arttığı gösterilmiştir. Ayrıca son zamanlarda yapılan invitro çalışmalar da diğer nörohormonların (guanil siklaz reseptörleri, iki tipi olup NPR-A ve NPR-B), BNP sentez ve salınımda muhtemelen düzenleyici rol oynadığı yönünde yeni görüşler ortaya çıkarmıştır [25].

Kalp yetersizliğinde dolaşıma salınan nörohormononlardan, ANP, BNP ve CNP ayrı ayrı genlerle kodlanırlar. Ayrıca her birinin dokuya özgül dağılımı, regülasyonu ve biyolojik aktivitesi bulunmaktadır. Bu natriüretik peptidler, sağ atriyal basıncı, sistemik vasküler direnci, aldosteron salgılanışı, sempatik sinirlerin uyarılışını ve hücrelerin hipertrofisini azalttıkları ve sodyum atılımını artırdıkları için kontregülatuar olarak kabul edilirler. Bu peptidler volüm yüklenmesinde ve hipertansiyonda esas defans araçlarıdır ve prohormon olarak sentezlenirler. C-terminal endokrinolojik olarak aktif peptidler ve onların N-terminal prohormon parçaları plazmada bulunur. Natritiretik peptidler ventriküler disfonksiyonda maksimum aktive olurlar. Bununla birlikte natriüretik peptidler renal yetersizlik, pulmoner hipertansiyon, atriyal hipertansiyon ve karaciğer sirozunda da artarlar [36, 37].

BNP ölçümünün yatakbaşı mümkün olması nedeniyle acil serviste ve yatan hasta takibinde oldukça kolaylık sağlamaktadır [38].

BNP, volüm hemostazında anahtar rol oynayan bir nörohormondur [37]. Semptomatik ve asemptomatik hastalarda ventriküler disfonksiyonun hassas bir göstergesidir ve yükseklik değeri disfonksiyonun ciddiyeti ile ilişkilidir [39, 40]. Sınır yüksekliği (cut off) 100 pg/ml'dir [18].

Dolaşımdaki natriüretik peptidlerin klirensi, reseptör aracılıklı bağlanma, enzimlerle parçalanma ve idrara atılması yoluyla olmaktadır. Bununla birlikte ANP ve BNP'nin major klirensi, klirens reseptör (C-Tip reseptör) ve nötral endopeptidazlarla enzimatik yıkılması yoluyla olur [17, 41].

2.1.3. Brain Natriüretik Peptid'in Fizyolojik Etkileri

BNP'nin A tipi reseptörlere bağlanarak, intrasellüler siklik guanil-mono-fosfat (c-GMP) artışına yol açtığı gösterilmiştir. Böylece biyolojik etkileri diürezis, vazodilatasyon, renin ve aldosteron yapımının inhibisyonu, kardiyak ve vasküler miyosit growth faktör yapımını azalttığı gösterilmiştir [21, 24, 25].

Vasküler düz kas hücreleri, endoteliyal hücreler, medüller toplayıcı kanal hücreleri, akciğerler, böbrekler, adrenal bez, karaciğer ve bağırsaklar gibi birçok organda spesifik natriüretik peptid bağlanma bölgeleri rapor edilmiştir. Natriüretik peptidlerin birçok biyolojik fonksiyonları guanilat siklazın aktive olmasıyla artan intraselüler guanozin 3-5 monofosfat (c-GMP) mediyatörlüğüyle oluşur [17, 26].

Natriüretik peptidler kardiyovasküler sistemin birçok bölgesinde geniş bir biyolojik etki alanı gösterir. ANP'nin etki alanı BNP'ninkilerle çok benzerdir. Bu natriüretik peptidlerin salınımını arttıran faktörler çok çeşitlidir:

*Kardiyak hastalıklar (Kalp yetmezliği, miyokard iskemisi, hipertansiyon, sol ventrikül hipertrofisi)

*Diğer hastalıklar (Septik şok, akut ve kronik renal yetmezlik ve pulmoner hipertansiyon)

*Nörohumoral ve diğer endokrin faktörler (Epinefrin, norepinefrin, asetilkolin, vasopressin, glukokortikoidler, endotelin-1, anjiotensin-2)

*İnflamatuvar sitokinler (TNF-α, Interlökin-6)

*Diğer faktörler (Yaş, sirkadian varyasyon, egzersiz, vücut sıcaklığı)

Her iki peptid venöz kapasiteyi arttırır, vasküler tonusu azaltır ve birçok hormonal sistemi inaktive eder (örn: RAAS, endotelinler, sitokinler ve vazopressin) [17, 41].

ANP ve BNP'nin en önemli özelliklerinden birisi kardiyak preloadı refleks taşikardi oluşturmadan azaltmasıdır. Bu azaltma muhtemelen vagal stimulusla, santral sinir sisteminden sempatik uyarımın supresyonuyla ve otonomik sinir uçlarından katekolamin salınımının azalması yoluyla olmaktadır [42].

Bu vasküler özelliklere ek olarak natriüretik peptidler, renal hemodinamiye ve fonksiyonlara direk etkilidirler. Natriüretik peptidlerin etkisiyle oluşan glomerül kapillerindeki artmış basınç ve buna sekonder gelişen artmış glomerüler filtrasyon; afferent arteriyollerdeki vazodilatasyonun ve efferent arteriyollerdeki vazokonstrüksiyonun bir sonucudur [43]. Natriüretik peptidlerin aynı zamanda tubullerde sodyum ve su dengesine natriürez ve diürezle sonuçlanan direkt bir etkisinin olduğuda görülmektedir. Bu özelliklerinin net etkisi natriürez, diürez ve dengeli arteryel ve venöz yataklarda vazodilatasyondur. Ek olarak koroner ve diğer arterlerde de direkt vazodilatatör etkiye sahiptir. Natriüretik peptidler ayrıca kalpte ve diğer organ sistemlerinde antimitojenik etkiye sahiptirler ve vasküler hücre proliferasyonunu inhibe eder [44, 45].

BNP santral ve periferik sinir sistemini etkileyerek sıvı-elektrolit dengesini düzenler. BNP'nin diüretik, natriüretik ve vazodilatör etkileri vardır. Diürez ve natriürez renal hemodinamiyi etkileyerek ya da direkt tübüler etki ile olur [26]. Afferent arteriyolar dilatasyon ve efferent arteriyolar vazokonstrüksiyon ile glomerül filtrasyon hızını artırır. Proksimal tübüldeki anjiyotensin-II aracılığı ile olan su ve sodyum reabsorbsiyonunu, toplayıcı kanalda da vazopressin'in etkisini bloke ederek natriürez ve diürezi artırır. Vasküler düz kasta relaksasyon yaparak arteryel ve venöz dilatasyona neden olur. Bunun sonucunda ard ve ön yük azalır [46]. Miyositlerde relaksasyona neden olur. Ayrıca miyokard'da fibrotik ve proliferatif süreci önler [46-48]. Vazodilatör etkisi ile periferik vasküler direnci azaltarak kardiyak debiyi artırır, doluş basınçlarını ve pulmoner kapiller uç basıncını (PCW) azaltır. Antimitojenik etkilerinden dolayı ateroskleroz, hipertansiyon, restenoz gibi damar duvarını etkileyen patolojilerde proliferasyonu modüle edici etkisi olduğuna inanılmaktadır. Ayrıca BNP santral ve periferik sempatik sinir sistemini inhibe eder [49], vagal tonusu artırır, renin-aldosteron salınımını önler, endotelin-I ve anjiyotensin-II'nin etkilerini bloke eder [50].

Kardiyovasküler fizyolojideki rolleri ve eşsiz özelliklerinden dolayı BNP hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği (KKY) ve akut koroner sendromlar gibi

kardiyovasküler durumlarda diagnostik ve prognostik marker olarak kullanılmaya başlanmıştır. Bu hastalıklarda ortak son yol sol ventrikül disfonksiyonudur. Sol ventrikül disfonksiyonu da miyokardiyal apopitozise, fibrozise ve yeniden yapılanmaya giden nörohumoral aktivasyonla sonuçlanır. Natriüretik peptidler içinde BNP, kardiyak disfonksiyonunun en sensitif ve spesifik indikatörü olarak görülmektedir [51].

BNP; kan basıncı yükselmesi ve damar içi hacmi artışına cevap olarak ventriküllerden salınan endojen kardiyak nörohormondur [52].

BNP'nin yüksek plazma konsantrasyonları sadece kronik kalp hastalığı veya akut miyokard infarktı geçiren hastalarda değil, aynı zamanda esansiyel hipertansiyonlu ve atriyal fibrilasyon gibi aritmili hastalarda da tespit edilir [53, 54].

Akut iskemik strokun otonomik fonksiyonlarda değişimlere yol açtığı gösterilmiştir. Örneğin kardiyak aritmileri ve miyokard hasarını arttırır [55, 56]. Strok periyodunda akut kan basıncı artışı iyi bir şekilde gösterilmiştir. Biyolojik özelliklerine dayanılarak BNP'nin strokun akut fazındaki hemodinamik regülasyonda önemli bir rolü olduğu düşünülmektedir [56, 57]. Strokun akut fazındaki kan basıncı artışının nedenine bakacak olursak; strok oluşumunun bir sonucu olarak, hastaneye yatışının stresi olarak, sempatik sinir sisteminin artmış aktivitesi ya da artmış intrakranyal basınca karşı verilen fizyolojik bir yanıtın sonucu olarak gerçekleştiği düşünülmektedir [58, 59].

Akut kan basıncı artışı nasıl oluyor da kalpten BNP üretiminin artmasına katkıda bulunuyor? Karşılaştırılabilir kanıtlar destekliyor ki; akut strok hastaları miyokardiyal nekroz ve aritmiyide içeren çeşitli kardiyak anormallikler geliştirebiliyorlar [55, 56]. Bu kardiyak değişiklikler kalpten artmış BNP üretimiyle bağlantılı olabilir. Ortalama arter basıncı (OAB) ile BNP seviyeleri arasındaki bağlantıyı açıklamak için yapılan çalışmada, esansiyel hipertansiyon hastalarında tansiyon arteryel değeri yükseldikçe BNP değerinin artması bizim için önemli bir bulgudur [60].

İnfarkt sahasının büyüklüğüne göre BNP seviyelerinin karşılaştırıldığı bir başka çalışmada, infarkt alanı büyüdükçe serum BNP seviyelerindeki artışın gösterilmesi, infarkt alanınında BNP'nin potansiyel kaynağı olabileceğini düşündürmüştür [56].

2.1.4. Kardiyak Natriüretik Peptidlerin Klinik Kullanımı

Kardiyovasküler fizyolojideki rolleri ve önemli özelliklerinden dolayı kardiyak natriüretik peptidler hipertansiyon, KKY ve akut koroner sendrom gibi kardiyovasküler durumlarda diagnostik ve prognostik marker olarak kullanılmaya başlanmıştır. Sol

ventriküler disfonksiyonda, miyokardiyal apopitozise, fibrozise ve remodelinge yol açan nörohumoral aktivasyonla sonuçlanır. Natriüretik peptidler içinde BNP kardiyak disfonksiyonun en sensitif ve spesifik indikatörü olarak görülmektedir [51].

Son 10 yılda yapılan birçok klinik ve deneysel çalışmalar, kan BNP seviyesiyle sol ventriküler disfonksiyonun ciddiyeti arasında yakın korelasyon olduğunu göstermiştir [18, 61]. BNP'nin kantitatif ölçümü kalp yetmezliğinin derecesini belirlemede objektif bir indikatördür. New York Kalp cemiyeti sınıflamasına göre sınıf 1'den 4'e ortalama plazma BNP konsantrasyonu progresif olarak artmaktadır [18].

BNP, KKY'de oldukça yüksek spesifite ve sensitivite gösterir [62]. Birçok çalışmada, kronik kalp yetersizliğindeki sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun (LVEF) değerlendirmesinde BNP'nin, ANP'den daha üstün olduğu gösterilmiştir [24, 63]

BNP'nin plazma konsantrasyonu miyokardiyal infarktüs, dilate kardiyomiyopati ve valvuler kalp hastalıklı hastalarda sol ventrikül diyastol sonu çapı (LVEDD) ve sol ventrikül sistol sonu çapı (LVESD) ile doğru orantılı iken LVEF ile ters orantılıdır [64, 65]. KKY olan hastalarda tedaviyi takiben LVEF'nin artması ve LVEDD ile LVESD'nin azalması sonucu plazma BNP düzeyi azalır. Bu sonuç plazma BNP konsantrasyonunun kardiyovasküler hastalığı olan yaşlı hastalarda sol ventrikül fonksiyon bozukluğunun hassas bir göstergesi olduğunu bize gösterir [64, 66-68].

BNP, kalp yetmezliği dışındaki nedenlerden dolayı da artmaktadır. Plazma BNP seviyelerinin yaş, cinsiyet ve renal bozukluklarında etkilediğine dair bazı kanıtlar vardır. Kronik renal yetmezliği olan hastalarda kalp yetmezliği tanısında kafa karıştırıcı en önemli faktör olduğu bilinmektedir. Bundan dolayı Mc Cullough ve ark. bariz bir şekilde glomerüler filtrasyonu azalmış hastalarda ve hemodiyaliz olan hastalarda 200 pg/ml gibi yükselmiş BNP değerinin kalp yetmezliği açısından göz önüne alınmasını önermişlerdir [61].

Plazma BNP düzeyleri, böbrek yetersizliğinde prediyaliz aşamasına gelindiği geç dönemlerde ve diyaliz yapılan hastaların hemen hepsinde artar. Bu artıştan BNP'nin klirens reseptörlerinin down regülasyonuna bağlı renal atılımda azalma ve artmış intravasküler volüme sekonder olarak sentezdeki artış sorumludur. Akut miyokard infarktüsünde (AMI) hem BNP hem de N-BNP düzeyleri artar. AMI'dan 2-4 gün sonra artan BNP düzeyleri kalbin yeniden biçimlenme (remodeling) süreciyle ilişkilidir ve LV disfonksiyonu gelişimi ve mortalite için güçlü bir prediktördür [69].

Mc Loan ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada ise yoğun bakım ünitesinde yapılan BNP ölçümlerinde, yaşlı ve kadın hastalarda, genç ve erkek hastalardan 3 kat yüksek BNP seviyesi ölçmüşlerdir [70].

Yapılan birçok çalışmada BNP'nin prognostik değeri gösterilmiştir ve şuan iyi olarak bilinmektedir ki kalp yetmezlikli ve akut koroner sendromlu hastalarda BNP'nin yüksek konsantrasyonları, artmış mortaliteyle ilişkilidir [71, 72].

BNP'nin prognostik öneminin yanında ilaç tedavisinin ve etkilerinin kontrolünde de kullanım alanı vardır. BNP'nin tanıda ve risk sınıflamasında önemli bir marker olarak tespit edilmesinden sonra akut koroner sendromlarda ve kalp yetmezliğinde ilaç dozlarının ve tedavinin takibinde kullanılabileceği bildirilmiştir. İlaç tedavisinin başarısının değerlendirilmesinde BNP'nin yararlı olabileceği bildirilmiştir. Bununla birlikte BNP kılavuzluğunda ilaç tedavisini destekleyecek yeni prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır [73].

Natriüretik peptidlerin terapötik kullanımına dair bilgiler sınırlıdır. Son yıllarda kalp yetmezlikli hastalar, ACE inhibitörleri, anjiotensin II reseptör antagonistleri, aldosteron antagonistleri gibi renin-anjiotensin-aldosteron sistemini inhibe eden ve vazodilatasyona yol açan, natriürez ve diürezi arttıran ilaçlarla ya da β-adrenerjik reseptörleri bloke ederek nörohumoral artmış aktiviteyi baskılayan ilaçlarla tedavi edilmektedir. ANP ve BNP'nin bahsedilen yararlı etkilerinden dolayı son yıllarda sentetik insan BNP'si dekompanse kalp yetmezlikli hastalarda kısa dönem infüzyonla kullanılmıştır ve kardiyak dekompansasyonu ve artmış volüme bağlı semptomları iyileştirmiştir [74].

BNP ve N-BNP uygun maliyetle, doğru ve hızlı bir şekilde ölçülebildiği takdirde önemli tanısal ve prognostik bilgiler sağlar. Acil servis, yoğun bakım ünitesi ve poliklinik koşullarında 15 dakika içinde BNP ölçümü yapılabilmektedir. Plazma BNP düzeyi, sol ventrikül kompliyansının azalmasına bağlı olarak yaşla birlikte artmaktadır. Ortalama BNP düzeyleri 55-64 yaş arasında 26.2±1.8 pg/ml, 65-74 yaş arasında 31.0±2.4 pg/ml, 75 yaş üzerinde ise 63.7±6.0 pg/ml olarak bulunmuştur. Kalp yetersizliği bulunan kadınlarda BNP düzeyleri aynı yaş grubundaki erkeklere göre daha yüksektir [75].

2.2. STROK

2.2.1. Tanım

Strok; serebral kan damarlarının hastalığı neticesinde beyin içinde hemoraji veya iskeminin meydana geldiği, fokal veya global nörolojik semptomların ani başlangıcı olarak tarif edilmiştir [76]. Strok; saniyeler içinde ani veya dakikalar içinde hızlı-akut başlangıçlı vasküler kökenli ve 24 saatten uzun süren nörolojik bulgu ve belirtilerin oluşturduğu bir klinik sendromdur [77]. Strok, yetişkinlerde ölümün üçüncü, iş görmezliğin ise en önde gelen nedenidir [78]. Strok uzun süreli hospitalizasyona ve sakatlığa yol açan en yaygın nörolojik sebeplerden biridir. Normal insan beyninin görevini yapabilmesi ve işlevine devam edebilmesi için kandan devamlı olarak bazı maddeleri alması gerekir. Bu maddelerin başında oksijen (O_2) ve glukoz gelir [79]. İskemi bir dokuda metabolizmanın devam etmesi için gerekli O_2 ve glukoz girdisinin azalması veya kesilmesi olayıdır [80]. Kan dolaşımı 30 saniye kesilirse iskemi gelişir ve metabolizma bozulur. Bir dakika sonra nöron fonksiyonu durabilir; beş dakikadan uzun süren doku anoksisi serebral enfarktüse giden irreversibl olaylar zincirini harekete geçirir [81].

2.2.2. Sınıflandırma

Strok etyolojisine yönelik ilk sınıflandırmalar, genellikle lezyonun patolojisine göre yapılmış ve tüm stroklar, iskemik ve hemorajik olmak üzere iki ana gruba ayrılmıştır. Daha sonraki çalışmalarda ise, ileri nöroradyolojik, kardiyolojik, hematolojik ve biyokimyasal tetkiklerin kullanılmasıyla, lezyonun patolojisi ile birlikte, lezyon lokalizasyonu ve oluş mekanizması göz önüne alınarak sınıflandırmalar yapılmıştır. Buna göre yapılan strok sınıflandırmalarında, çeşitli toplumlarda bazı alt gruplar daha sık gözlenmekle birlikte benzer değerler elde edilmiştir. Başlıca strok alt gruplarının sıklıklarında iskemik inmeler tüm SVH'ların %60-80'ini oluşturur [82]. İskemik inmeler gelişmiş ülkelerde ölüme ve iş görmezliğe en sık neden olan erişkin nörolojik hastalığıdır. İskemik stroklar, intrakraniyal veya ekstrakraniyal arterlerden kaynaklanan tromboembolizm (arter-arter embolisi), kalp kaynaklı embolizm, hiperkoagülabilite durumları, beynin küçük penetran arterlerinin tıkanıklıkları, ateroskleroz dışı vaskülopatiler sonucunda oluşur. Hemorajik inme ise primer intraserebral kanama (ICH) (%10-15) ve subaraknoid kanama (SAK) (%3-10) olarak ikiye ayrılabilir. SVH'ların %3 kadarı ise sınıflandırılamamaktadır [4, 78, 82].

SVH'lar zamansal profile göre; iyiye gidiş, kötüleşme, stabil strok şeklinde sınıflandırılabilir [83].

Strok kaynaklandığı damara göre sınıflandırılırsa [84];

A.Arteriyel Strok

I.İskemik Strok %85-88 (%72)

1.Geçici iskemik ataklar (GİA) %5

a.Transiskemik atak (TİA)

b.Reversibl iskemik nörolojik defisit (RİND)

2.İnfarkt

II.Hemorajik Strok %11-14 (%13)

B.Venöz Strok %1-0.5

I.Yüzeyel kortikal ven trombozu

II.Sinüs trombozu

III.Derin ven trombozu

İskemik inmeler etyolojik olarak, "Trial of Org 10172 in Acutestroke Treatment" (TOAST) tarafından aşağıdaki gibi sınıflandırılmıştır [82]:

1.Geniş arter aterosklerozu (tromboz veya emboli)

2.Kardiyoembolizm

3.Küçük damar oklüzyonu (lakün)

4.Diğer belirlenen nedenlere bağlı iskemik inme

5.Nedeni belirlenemeyen iskemik inme

a.Birden fazla açıklayıcı nedene bağlı iskemik inme

b.Yeterli inceleme yapılmış ancak neden saptanamamış inme

c.Yetersiz inceleme

İskemik inmeler Oxfordshire Community Stroke Project kriterlerine göre, klinik bulgular ve görüntüleme bulguları açısından şu şekilde sınıflandırılmıştır [82]:

1.Total anterior sirkülasyon infarktları

2.Parsiyel anterior sirkülasyon infarktları

3.Posterior sirkülasyon infarktları

4.Laküner infarktlar

2.2.3. Beyin Kan Dolaşımı

Kalp debisinin beşte birini alan beyin dokusundan dakikada yaklaşık 800 ml kan geçer. Beyin a. karotis interna ve a. vertebralis ile bunların oluşturduğu sirkulus arteriosus serebri'den (Willis Poligonun'dan) çıkan arterler tarafından beslenir [85].

Karotis sistemi; frontal ve parietal lobların dış ve medial yüzlerini, frontal lobun orbital yüzünü, temporal lobun üst yüzünü kanlandırır. Perforan dalları ise; kapsüla interna, bazal ganglionların büyük bir kısmını, talamusun ön kısmını ve optik radyasyonun büyük kısmını kanlandırır.

Vertebro-baziler sistem; beyin sapını, serebellumu, temporal lobun alt yüzünü, oksipital lobun dış ve medial yüzünü kanlandırır. Perforan dalları ise talamusun arka kısmını, optik radyasyonun bir kısmını kanlandırır [86, 87].

Willis poligonu her insanda aynı morfolojik yapıda olmayabilir. %20 oranında konjenital olarak bu yapının bozulduğu saptanmıştır [86, 88].

Beyin arterlerinin seyri superfisiyal veya penetrandır. Superfisiyal olanlar pia-araknoid arasındaki subaraknoid aralıkta seyreden internal karotid ve vertebrobaziller sistem arterleri ve dallarıdır. Bu arterlerin otonomik afferentleri vardır ve penetran arterler için gerekli ve yeterli perfüzyonu sağlarlar. Penetran arterioller korteks ve beyaz cevherde vertikal ve horizontal seyrederek bölgesel otoregülasyonu sağlarlar. Her majör arterin sulama alanı belirlidir ve bu alanlar arasında border zone'ları (watershed area) vardır. Bu arterlerden birinin akut oklüzyonu bu alanı hemen etkiler ve bazen de bu etkilenme irreversibl olur [89]. Kan basıncındaki 60-140 mm/Hg arasındaki değişikliklerde beyin kan dolaşımı, bir otoregülasyon mekanizmasıyla bundan etkilenmez. Kronik hipertansiyonlu bireylerde otoregülasyon üst sınırı 200 mm/Hg'ya kadar çıkabilir. Ancak otoregülasyonun alt sınırı altında ve üst sınırı üstündeki basınçlardan beyin hızla etkilenir [90].

2.2.4. İskemik Strokta Zamansal Profil

İskemik strokun başlangıcından klinik tablonun yerleşmesine kadar geçen süredeki değişimlere zamansal profil denir [77]. Zamansal profil iyileşme ve kötüleşme olarak ikiye ayrılır. Bu iskemik strokun önemli bir özelliğidir. İyileşme GİA'larda görülür [91]. İster okluzif, isterse nonokluzif durumlar sonucu oluşan iskemik bir tablo nekrozlu serebral bir infarkta ve dolayısıyla kalıcı klinik nörolojik semptomlara yol açabileceği gibi, bazen iskemik durum serebral bir nekroza yol açmadan sadece

metabolik bir yetersizliğe neden olabilmektedir. Geçici iskemik serebral bozukluklar birkaç saniye, dakika, saat, gün veya en fazla 3 hafta devam edip sonra tamamen ve hiçbir iz bırakmadan düzelen klinik semptomlara yol açan bir tablodur. GİA'lar ortaya çıkan nörolojik semptomların kalış süresine göre farklı deyimlerle tanımlanırlar. Nörolojik semptomlar bir saat kadar sürüp sonra kayboluyorsa TİA, 24 saatte düzeliyorsa Cerebral Ischemic Transient Signs (CITS), 48-72 saat kalıyorsa Reversible Ischemic Neurologic Deficite (RIND), 21 gün devam edip kayboluyorsa Prolonged RIND (PRIND) olarak tanımlanır. Bunların yerine daha kolay olmak üzere 24 saatten fazla kalıp düzelen tabloya kaç günde düzelirse düzelsin uzun TİA ifadesini kullanabiliriz. GİA'ların %2-60 arasında değişen oranlarda infarktlara dönüştüğü bildirilmektedir. GİA'ların %4.5'i ilk ay, %11.6'sı ilk yıl, %6.7'si 5 yıl içinde infarkta dönüşmekte. Tüm GİA'ların %90 kadarı karotis, %7'si vertebrobaziler ve %3'ü ise her iki sistemde olmaktadır.

Gelişen bir serebral infarkt klinik özelliklerine göre 4 tipte olabilir [84]:

1-Asemptomatik İnfarkt: Başka bir nedenle veya tesadüfen yapılan kontrol sırasında bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT) veya magnetik rezonans görüntülemede (MRG) fark edilen ve hiçbir nörolojik semptom vermeyen infarktır. Bu tip infarkt, küçük bir lakün veya piramidal aksonlara denk gelmeyen daha geniş bir infarkttır. Altta yatan neden genellikle atrial fibrilasyon (AF) veya karotis interna aterom plaklarıdır.

2-Düzelen-İyileşen İnfarkt: İnfarkta ilişkin oluşan nörolojik bulguların gittikçe düzelmesidir. Bu düzelme günler veya 2-3 hafta içinde olursa da tam iyileşme söz konusu olmaz ve en hafif şekli ile gerileyen hemiparezi tarafında beceriksizlik sekel olarak kalır. Olguların 1/4'ü bu tiptedir.

3-Kötüleşen İnfarkt: Klinik tablonun kötüleşmesi karotis sistem infarktında ilk 18-24, vertebrobaziller sistem infarktında ise genellikle ilk 72 saat içinde olur.

4-Tamamlanmış (Stable) İnfarkt: Nörolojik bulguları ilk 72 saat içinde değişmeyen klinik durumlar için kullanılan bir tanımlamadır.

2.2.5 Epidemiyoloji, İnsidans, Mortalite

Strok; dünya ölüm istatistiklerinde kalp hastalıkları ve kanserden sonra üçüncü sırada yer almasından dolayı bir temel halk sağlığı problemidir. Strok; nörolojik hastalıklar içinde yüksek oranda görülür. Amerika Birleşik Devlet'lerindeki yetişkinlerin en yaygın nörolojik hastalığıdır. Strok hem sağlık bakımından hem de

üretkenlikteki kayıplar bakımından aşırı maliyetlere neden olup, sıklıkla sakat bırakıcı bir hastalıklar grubudur [76].

İnmenin epidemiyolojisini araştırırken coğrafya, toplumların kendine ait özellikleri (yaş, cinsiyet, ırk gibi) önem kazanmaktadır. Epidemiyolojik araştırmalarda, hastalığın ne oranda ölüme yol açtığı, insidans ve prevalansı ve inmenin tiplerinin frekansının değerlendirilmesi gerekmektedir. Ülkeden ülkeye değişmekle birlikte, 40-69 yaş arası SVO'dan dolayı ölüm oranı erkeklerde 40-250/100 000, kadınlarda ise 20-160/100000'dir. Doğu Avrupa ülkelerinde ve Japonya'da bu oranlar (100/100 000'den yüksektir) artmaktadır. Kuzey İskandinav ülkeleri, Hollanda, ABD, Kanada ve İsviçre'de oranlar 100/100 000'nin altında olup diğer bölgelere göre daha düşüktür [4].

Serebral enfarktlara bağlı ölüm oranı son otuz yılda %30 oranında azalma göstermiştir [92]. Gelişmekte olan ülkelerde iskemik strokdan dolayı ölüm oranı artarken, gelişmiş ülkelerde azalmıştır [93]. İskemik strok tüm etnik gruplarda yaygın bir şekilde meydana gelir. İskemik strok Avrupa kökenli Amerika'lılara göre Afrika kökenli Amerika'lılarda daha yüksek orandadır. Amerikalı zencilerde, beyazlara göre ölüm her iki cinsiyette de 2.5 kat daha fazladır [94].

Yapılan popülasyon tabanlı çalışmalarda iskemik inme insidansı %0.63-0.8 arası, primer intraserebral kanama %0.4-0.53 arası, subaraknoid kanama %0.2-0.43 arası ve %0.2-1.4'ünde bir neden ortaya konamamıştır.

Yaşa spesifik inme insidansının, dekad artışı ile progressif bir şekilde yükseldiği gösterilmiştir. Örneğin 45 yaş altı kişilerde inmenin oranı 0.1-0.3/1000 kişi/yıl; 75-84 yaş arası 12.0-20.0/1000 kişi/yıl olarak değişmektedir. Yaşa bağlı en fazla inme oranı Japonya'da, Rusya'da ve Ukrayna'da gözlenmektedir. Yaş standardizasyonu yapıldıktan sonra 55 ve üstü yaşlarda total inme insidansı 4.2-6.5/1000 kişi/yıl olarak görülmektedir. Erkeklerde inmeden etkilenme ortalama yaşı 70'ler olup, kadınlarda 75'dir. İnmenin yarısından fazlası 75 yaş üzerinde olmaktadır [95]. Öteki inme tiplerine göre subaraknoid kanamanın oranı yaş ile daha az artar. SAK'a 35 yaştan öncesi inmelerin %50'sinde rastlanırken, 45 yaştan sonra %10'dan daha az rastlanır [4].

Serebral infarkt insidansında ve ölüm oranlarında, özellikle başta HT olmak üzere düzeltilebilir risk faktörlerinin bilinmesi, görüntüleme yöntemleri ile erken ve doğru tanı koyma avantajları olması, strok ünitelerinin devreye girmesi ve yeni tedavi olanaklarının kullanılması sayesinde azalma olmuştur. Her ne kadar her iki cins ve tüm

yaş gruplarında serebral infarkt insidansında azalma olduğu bildirilmişse de özellikle 80 yaş üzeri popülasyonda yüksek insidans saptanmıştır [5, 96].

2.2.6. Risk Faktörleri

Risk faktörlerinin kombinasyonunun bir bireydeki varlığı inmenin mutlaka gelişeceği anlamına gelmez. Aksine, bilinen risk faktörlerinin yokluğunda bir inmenin oluşabilme olasılığı tartışmasız bir durumdur. Bu nedenle risk faktörlerini düşürmek veya kaldırabilmek, inmenin önlenmesinde bir adımdır ve kişiler için bir bilinçlendirmedir [4].

Serebrovasküler hastalığın önlenmesi, ölüm ve sakatlığı azaltmada tıbbi ve cerrahi tedaviden olasılıkla daha etkilidir. Önleyici tedavi risk faktörlerinin belirlenmesine ve bunların düzeltilmesine bağlıdır [97].

Son yıllarda inmeye bağlı mortalitede belirgin azalma görülmesinde risk faktörleri ile mücadelenin önemli rol oynadığı, özellikle hipertansiyonun kontrol altına alınmasının hem inme sıklığında hem de hastalık şiddetinde azalmaya yol açtığı bildirilmektedir. Bu nedenle geniş epidemiyolojik çalışmalar yapılarak toplumda sık görülen risk faktörlerinin belirlenmesi veya henüz bilinmeyen risk faktörlerinin ortaya konması, o toplumda alınacak koruyucu önlemler açısından son derece önemlidir [98].

Hipertansiyon, yaştan sonra strok için en önemli risk faktörüdür. Strok riski kan basıncı ile doğru orantılı olarak artmaktadır. Artmış kan basıncı aterosklerozu hızlandırarak ve küçük damar hastalığına neden olarak strok riskini arttırmaktadır [99]. Hipertansiyon varlığında iskemik inme sıklığı 4 kat artar. İnmelerin yaklaşık %60'ı hipertansiyona bağlanabilir [1]. Yapılan çalışmalar diastolik kan basıncındaki 5-6 mmHg azalmanın strok riskini %42 azalttığını göstermiştir [82].

İskemik strokların %20'si kardiyak embolizme bağlıdır. Gençlerde ise, kriptojenik strokların %40'ında potansiyel kardiyak emboli kaynağı mevcuttur. Gençlerde en sık emboli kaynağı olan kalp hastalıkları; AF, mitral stenoz, kapak replasmanları, infektif endokardit, patent foramen ovale, kardiyak tümörler, mitral valv prolapsusu, dilate kardiyomiyopatilerdir. Orta yaş ve üzerinde ise en sık görülen kardiyoemboli sebebi MI'dır. İleri yaşta en önemli kardiyoemboli nedeni nonvalvüler atrial fibrilasyondur (NVAF)'dur [82].

Kardiyoembolik inmelerin yaklaşık yarısı AF'li hastalarda ortaya çıkmaktadır. AF inme riskini bağımsız olarak 3-5 kat arttırır [1].

3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Kasım 2006- Kasım 2007 tarihleri arasında, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı bünyesinde yapıldı. Çalışmaya Acil Servise olay başlangıcından itibaren ilk 4-12 saat içinde başvuran hipertansif SVO gelişen 30 olgu, normotansif SVO gelişen 30 olgu ile hipertansiyon varlığında SVO gelişmemiş 20 olguluk hasta grupları alındı.

Konjestif kalp yetmezliği, kronik kor pulmonale, ciddi kalp kapak hastalığı, kronik renal yetmezlik, akut renal yetmezlik, karaciğer yetmezliği, diabetes mellitus, AF ve geçirilmiş SVO gibi BNP değerini etkileyen sistemik hastalıkları olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Bu tez protokolü yerel etik kurul tarafından onaylandı. Her hastadan çalışmayı kabul ettiğine dair bilgilendirilmiş olur formu alındı.

Olgularda ilk önce demografik veriler kaydedildi; anamnezde özellikle kardiyovasküler hastalıkları olmak üzere sistemik hastalıkları, ilaçlar, sigara ve obezite sorgulandı, olayın başlangıç zamanı araştırılarak kaydedildi.

Bu çalışmada her hastaya hemogram (hemoglobin, hematokrit, beyaz küre, trombosit), elektrokardiyografi, PA Akciğer grafisi, bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT), glukoz, kan üre nitrojeni (BUN), kreatinin, sodyum, potasyum ve BNP gibi laboratuvar çalışmaları yapıldı. Tüm hastaların sol ventrikül fonksiyonlarının değerlendirilmesi için transtorasik ekokardiyografileri (TTE) yapıldı.

Çalışmaya alınan olguların TTE kayıtları Vingmed sistem V (GE, Norway) ekokardiyografi aygıtı ile 2.5 MHz prob kullanılarak elde edildi. TTE çalışması hasta sol yan yatar pozisyonunda iken yeterli solunum esnasında yapıldı. LVEDD, LVESD ve LVEF parasternal uzun aks penceresinden Teichholz metodu ile ölçüldü. Ölçümler Amerikan ekokardiyografi cemiyetinin önerilerine uygun olarak yapıldı [100-102].

BNP seviyeleri ise total kandan 1cc kanı heparinli hemogram tüpüne alarak floresans immünoassay yöntemiyle strok başlangıcından sonraki ilk 4-12 saatlik sürede tespit edildi.

İstatistiksel değerlendirme SPSS 15.0 paket bilgisayar programı kullanılarak yapıldı. Veriler sayı, yüzde, ortalama ve standart sapma olarak verildi. Sürekli değişkenleri için hasta grupları arasındaki ortalama farkın analizinde Kruskal-Wallis ve

t testi, kategorik değişkenlerin analizinde ki-kare testi, BNP ile diğer klinik parametreler arasında pearson ve spearman korelasyon analizi yapıldı. $P < 0.05$ olması durumunda aradaki fark önemli kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 47'si (%58.8) kadın 33'ü (%41.3) erkek olmak üzere toplam 80 hasta alındı. Hastalar üç grup halinde incelendi; 1. grup: Hipertansiyon hikayesi olup SVO gelişen 30 (%37.5) hasta, 2. grup: Normotansif olup SVO gelişen 30 (%37.5) hasta, 3. grup: Sadece hipertansiyonu olan 20 (%25) hasta. Çalışmaya alınan tüm hastaların demografik ve temel klinik özellikleri tablo 1'de verilmiştir. Hasta gruplarına göre demografik ve klinik özellikler ise tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 1. Hastaların Demografik Ve Temel Klinik Özellikleri

		N veya Ortalama	% veya SS
Cinsiyet	Kadın	47	58.8
	Erkek	33	41.3
Hasta grupları	1. Grup	30	37.5
	2. Grup	30	37.5
	3. Grup	20	25.0
Sigara	İçmiyor	71	88.8
	İçiyor	9	11.3
Bilgisayarlı Beyin Tomografisi	Kanama yok	43	53.8
	Kanama var	37	46.3
Yaş (yıl)		60.7	14.1
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)		174.4	33.3
Diyastolik Kan Basıncı (mmHg)		103.1	18.5
Ortalama Arteryel Basınç (mmHg)		126.9	21.8
Kan üre azotu (BUN)		16.8	6.0
Kreatinin		0.8	0.3
Brain natriüretik peptid		116.8	173.5
Sol Ventrikül End-Diyastolik Çapı (mm)		42.1	5.6
Sol Ventrikül End-Sistolik Çapı (mm)		29.4	5.6
Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu (%)		62.6	6.6
Vücut Kitle İndeksi		26.8	3.7
Glaskow Koma Skoru (3-15 puan)		13.6	2.7

Tablo 2. Hasta Gruplarına Göre Demografik Ve Klinik Özellikler

		Hasta Grupları			
		1. Grup	2. Grup	3. Grup	
		N (%) veya Ort±SS	N (%) veya Ort±SS	N (%) veya Ort±SS	p
Yaş (yıl)		68.0±11.2	57.2±15.7	55.0±11.2	<0.05
Cinsiyet	Kadın	20 (42.6)	16 (34.0)	11 (23.4)	0.5
	Erkek	10 (30.3)	14 (42.4)	9 (27.3)	
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)		182.1±30.9	150.8±26.5	198.5±22.2	<0.001
Diyastolik Kan Basıncı (mmHg)		106.5±18.0	91.6±14.6	115.5±14.7	<0.001
Ortalama Arteryel Basınç (mmHg)		131.6±19.9	111.3±17.0	143.2±15.3	<0.001
Kan üre azotu (BUN)		17.2±4.5	16.7±7.6	16.4±5.3	0.4
Kreatinin		0.9±0.4	0.8±0.2	0.9±0.2	0.2
Brain natriüretik peptid (pg/ml)		168.8±223.9	85.0±75.1	84.8±178.3	<0.05
Sol Ventrikül End-Diyastolik Çapı (mm)		42.4±6.1	42.3±5.6	41.2±5.1	0.7
Sol Ventrikül End-Sistolik Çapı (mm)		29.9±5.6	30.2±6.2	27.5±4.1	0.2
Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu (%)		61.4±6.4	62.7±7.8	64.4±4.4	0.2
Vücut Kitle İndeksi		26.5±3.9	26.0±3.5	28.3±3.6	0.07
Glaskow Koma Skoru (3-15 puan)		12.9±2.8	13.3±3.1	15.0±0.0	<0.001

1. Yaş

Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması 60.7±14.1 yıl idi. Hasta gruplarına göre yaş ortalamaları karşılaştırıldığında, birinci grupta 68.0±11.2 yıl ikinci grupta 57.2±15.7 yıl üçüncü grupta 55.0±11.2 yıl idi. Hasta gruplarının yaşa göre dağılımları tablo 3'de verilmiştir. Üç grup arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0.05$).

Tablo 3. Hasta Gruplarının Yaşa Göre Karşılaştırılması

	Hasta Grupları			
	1. Grup	2. Grup	3. Grup	
	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	p
Yaş (yıl)	68.0±11.2	57.2±15.7	55.0±11.2	<0.05

2. Cinsiyet

Çalışmaya alınan hastaların 47'si (%58.8) kadın, 33'ü (%41.3) erkeklerden oluşmakta idi. Hasta gruplarının cinsiyete göre dağılımları tablo 4'de verilmiştir. Buna göre üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0.5).

Tablo 4. Hasta Gruplarının Cinsiyete Göre Dağılımı

		Hasta Grupları			
		1. Grup	2. Grup	3. Grup	
		N (%)	N (%)	N (%)	p
Cinsiyet	Kadın	20 (42.6)	16 (34.0)	11 (23.4)	0.5
	Erkek	10 (30.3)	14 (42.4)	9 (27.3)	

3. Sigara

Çalışmaya alınan hastaların 71'i (%88.8) sigara içmiyor iken 9'u (%11.3) sigara kullanmakta idi. Hasta gruplarının sigara içme durumuna göre dağılımları tablo 5'de verilmiştir. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0.5).

Tablo 5. Hasta Gruplarının Sigara İçme Durumuna Göre Dağılımı

		Hasta Grupları			
		1. Grup	2. Grup	3. Grup	
		N (%)	N (%)	N (%)	p
Sigara	İçmiyor	26 (36.6)	28 (39.4)	17 (23.9)	0.5
	İçiyor	4 (44.4)	2 (22.2)	3 (33.3)	

4. Bilgisayarlı Beyin Tomografisi

Çalışmaya alınan tüm hastalara BBT ile değerlendirilmiş olup 43'ünde (%53.8) kanama yok iken 37'sinde (%46.3) kanama tespit edilmiştir. Strok gelişen hastaların BBT'leri kanama olup olmaması açısından karşılaştırıldığında 23'ünde (%38) kanama yok iken 37 (%62) hastada kanama vardı.

5. Transtorasik Ekokardiyografi

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalara TTE yapılmış ve ekokardiyografide LVESD, LVEDD ve LVEF ölçülerek kaydedilmiştir. Tüm hastalar dikkate alındığında LVEDD değerleri minimum 26 mm, maksimum 55 mm, ortalama LVEDD 42.1±5.6 mm idi. LVESD değerleri minimum 19 mm, maksimum 50 mm, ortalama LVESD 29.4±5.6 mm idi. LVEF değerleri ise minimum %43, maksimum %80, ortalama LVEF %62.6±6.6 idi (Tablo 6). Hasta gruplarının ekokardiyografik parametrelere göre karşılaştırılması tablo 7'de verilmiştir. Ekokardiyografik parametreler açısından üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Tablo 6: Transtorasik Ekokardiyografi Bulguları

	N	Minimum	Maksimum	Ortalama	SS
LVEDD (mm)	80	26	55	42.1	5.6
LVESD (mm)	80	19	50	29.4	5.6
LVEF (%)	80	43	80	62.6	6.6

LVEDD: Sol ventrikül diyastol sonu çapı, *LVESD:* Sol ventrikül sistol sonu çapı, *LVEF:* Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu

Tablo 7. Hasta Gruplarının Transtorasik Ekokardiyografik Parametrelere Göre Karşılaştırılması

	Hasta Grupları			
	1. Grup	2. Grup	3. Grup	
	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	p
LVEDD (mm)	42.4±6.1	42.3±5.6	41.2±5.1	0.7
LVESD (mm)	29.9±5.6	30.2±6.2	27.5±4.1	0.2
LVEF (%)	61.4±6.4	62.7±7.8	64.4±4.4	0.2

LVEDD: Sol ventrikül diyastol sonu çapı, *LVESD:* Sol ventrikül sistol sonu çapı, *LVEF:* Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu

6. Vücut Kitle İndeksi

Çalışmaya alınan hastaların ortalama vücut kitle indeksi (VKİ) 26.8±3.7 idi. Hasta gruplarının VKİ açısından karışılaştırılması tablo 8'de gösterilmiş olup üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0.07). VKİ ile plazma BNP düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon yoktu (p=0.9).

Tablo 8. Hasta Gruplarının Vücut Kitle İndeksine Göre Karşılaştırılması

	Hasta Grupları			
	1. Grup	2. Grup	3. Grup	
	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	p
Vücut Kitle İndeksi	26.5±3.9	26.0±3.5	28.3±3.6	0.07

7. Kan Basıncı

Çalışmaya alınan tüm hastaların acil servise başvurdukları sırada ölçülen kan basınçları sistolik kan basıncı (SKB) ve diyastolik kan basıncına (DKB) göre ayrı ayrı değerlendirildiğinde ortalama SKB=174±33 mmHg, ortalama DKB=103±18 mmHg olarak bulunmuştur. Ortalama arteryal basınçları (OAB=MAP:(2xDKB+SKB)/3) ise 126.9±21.8 mmHg idi. OAB, SKB ve DKB değerleri hasta grupları arasında karşılaştırıldığında her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (tablo 9).

Tablo 9. Hasta Gruplarının Kan Basıncına Göre Karşılaştırılması

	Hasta Grupları			
	1. Grup	2. Grup	3. Grup	
	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	p
SKB (mmHg)	182.1±30.9	150.8±26.5	198.5±22.2	<0.001
DKB (mmHg)	106.5±18.0	91.6±14.6	115.5±14.7	<0.001
OAB (mmHg)	131.7±20.0	111.3±17.0	143.6±15.3	<0.001

SKB: Sistolik kan basıncı, *DKB:* Diyastolik kan basıncı, *OAB:* Ortalama arteryal basınç

8. BNP

Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama BNP değerleri 116.8 ±173.5 pg/ml olarak bulunmuştur. Hasta gruplarının BNP değerlerine göre karşılaştırılması tablo 10'da verilmiştir. 1.gruptaki hastaların ortalama BNP değerleri diğer iki gruptakilere nazaran belirgin olarak yüksekti. BNP açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0.05$).

Tablo 10. Hasta Gruplarının BNP Değerlerine Göre Karşılaştırılması

	Hasta Grupları			
	1.Grup	2.Grup	3.Grup	
	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	p
BNP(pg/ml)	168.8±223.9	85.0±75.1	84.8±178.3	<0.05

BNP düzeyinin cinsiyetlere göre durumu tablo 11'de gösterilmiştir. Buna göre erkek ve kadın arasında BNP düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.8$).

Tablo 11: Cinsiyetler Arasındaki BNP Düzeyi

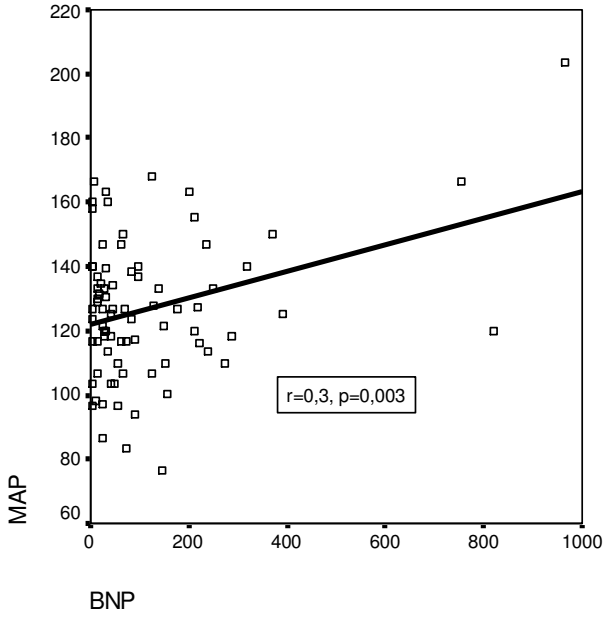
	Cinsiyet	N (%)	Ort±SS	p
BNP(pg/ml)	Kadın	47 (60)	113.92±143.79	0.8
	Erkek	32 (41)	121.03±212.11	

Çalışmaya alınan tüm hastaların BNP ile yaş, GKS, LVEF gibi klinik parametrelerin Pearson korelasyon analizi tablo 12'de gösterilmiştir. Buna göre yaş ile BNP düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif bir korelasyon vardı ($r=0.53$ $p<0.001$). OAB ile BNP seviyesi arasında ise pozitif bir korelasyon mevcuttu ($r=0.33$ $p<0.05$). OAB ile BNP seviyesi arasındaki ilişki grafik 1'de gösterilmiştir. GKS ile BNP seviyesi arasında istatistiksel olarak anlamlı olan negatif bir korelasyon tespit edilmiştir ($r=-0.3$ $p<0.05$) (grafik 2). LVEF ile BNP düzeyi arasında ise istatistiksel olarak sınırda anlamlı olan negatif bir korelasyon vardı ($r=-0.22$ $p=0.054$). LVEDD ve LVESD ile BNP düzeyleri arasındaki korelasyon ise istatistiksel olarak anlamlı değildi.

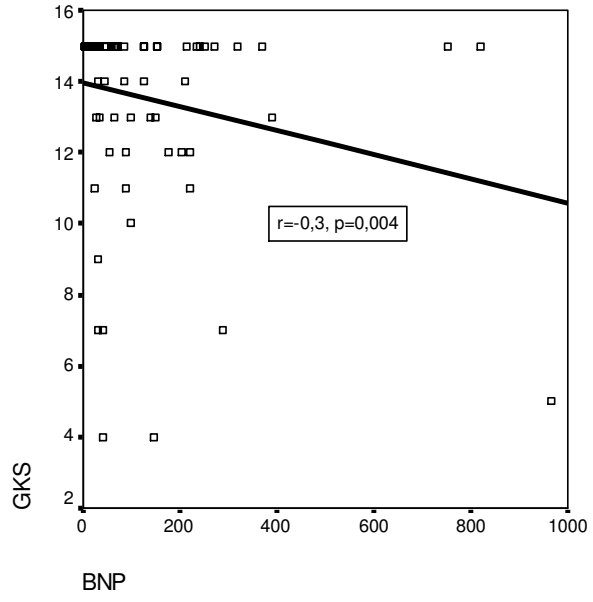
Tablo 12: BNP İle Klinik Parametrelerin Pearson Korelasyon Analizi

	BNP	
	r	p
Glaskow Koma Skoru	-0.32	<0.05
Yaş	0.52	<0.001
Sistolik Kan Basıncı	0.08	0.5
Diyastolik Kan Basıncı	0.05	0.7
Ortalama Arteryel Basınç	0.33	<0.05
Kan üre azotu (BUN)	0.42	<0.001
Kreatinin	-0.02	0.9
Sol Ventrikül Diyastol Sonu Çapı	0.17	0.1
Sol Ventrikül Sistol Sonu Çapı	0.13	0.3
Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu	-0.22	0.054
Vücut Kitle İndeksi	0.01	0.9

Grafik 1: MAP İle BNP Arasındaki Pozitif Korelasyon



Grafik 2: GKS İle BNP Arasındaki Negatif Korelasyon

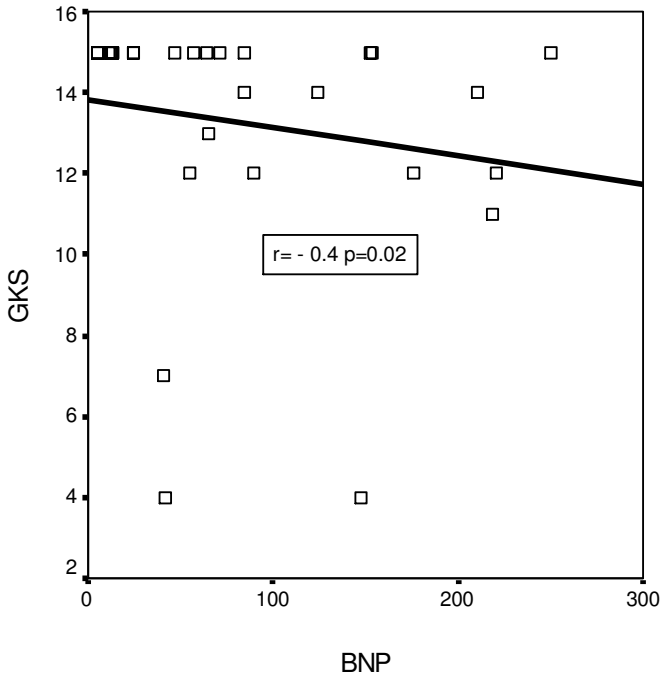


BNP seviyesi ile klinik parametrelerin hasta gruplarına göre ayrı ayrı Spearman korelasyon analizi tablo 13'de verilmiştir. Buna göre 1. gruptaki hastalara ait klinik parametrelerle BNP seviyesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olmaz iken 2. grupta GKS, yaş ve BUN değerleri ile BNP seviyesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon tespit edilmiştir. 3. gruptaki hastalarda ise sadece yaş ile BNP seviyesi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif bir korelasyon bulunmuştur ($r=0.68$ $p<0.001$). 2. gruptaki hastalara ait BNP seviyesi ile GKS değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif bir korelasyon vardı ($r=-0.42$ $p<0.05$) (grafik 3). 2. gruptaki hastalara ait BNP seviyesi ile yaş arasındaki istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon grafik 4'de gösterilmiştir ($r=0.61$ $p<0.001$). 2. gruptaki hastalara ait BNP seviyesi ile BUN değeri arasındaki istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon ise grafik 5'de gösterilmiştir ($r=0.49$ $p<0.05$).

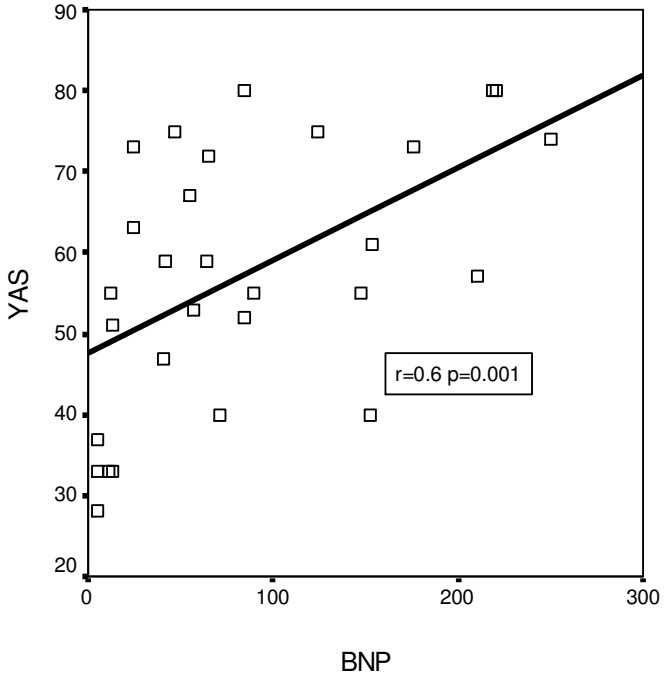
Tablo 13: BNP İle Klinik Parametrelerin Hasta Gruplarına Göre Spearman Korelasyon Analizi

	BNP					
	1. Grup		2. Grup		3. Grup	
	r	p	r	p	r	p
Glaskow Koma Skoru	-0.03	0.9	- 0.42	<0.05		
Yaş	0.18	0.3	0.61	<0.001	0.68	<0.001
Sistolik Kan Basıncı	0.11	0.6	0.27	0.2	0.29	0.2
Diyastolik Kan Basıncı	0.16	0.4	0.15	0.4	0.16	0.5
Ortalama Arteryel Basınç	0.1	0.6	0.24	0.2	0.24	0.3
Kan üre azotu (BUN)	0.19	0.3	0.49	<0.05	0.34	0.1
Kreatinin	0.11	0.6	-0.23	0.2	0.08	0.7
Sol Ventrikül Diyastol Sonu Çapı	0.27	0.2	-0.15	0.4	0.41	0.07
Sol Ventrikül Sistol Sonu Çapı	0.21	0.3	-0.1	0.6	0.14	0.5
Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyon	-0.08	0.7	-0.13	0.5	-0.27	0.2
Vücut Kitle İndeksi	0.01	0.9	0.03	0.9	0.42	0.07

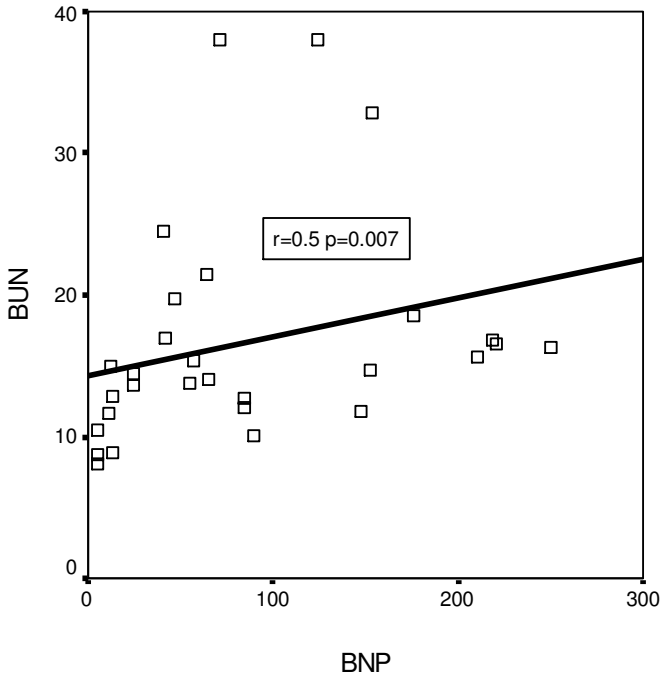
Grafik 3: İkinci Gruptaki Hastaların GKS'ları İle BNP Seviyeleri Arasındaki Korelasyon



Grafik 4: İkinci Gruptaki Hastaların Yaşları İle BNP Seviyeleri Arasındaki Korelasyon



Grafik 5: İkinci Gruptaki Hastaların BUN Değerleri İle BNP Seviyeleri Arasındaki Korelasyon



9. Glaskow Koma Skoru

Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama GKS değerleri 13.6±2.7 idi. Hasta gruplarının GKS değerlerine göre karşılaştırılması tablo 14'de verilmiş olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir ($p<0.001$).

Tablo 14. Hasta Gruplarının GKS Değerlerine Göre Karşılaştırılması

	Hasta Grupları			
	1. Grup	2. Grup	3. Grup	
	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	p
Glaskow Koma Skoru (3-15)	12.9±2.8	13.3±3.1	15.0±0.0	<0.001

5. TARTIŞMA

Natriüretik peptit ailesi 4 adet benzer fakat genel olarak farklı peptitlerden oluşur: ANP, BNP, CNP ve DNP. Kalpten major iki natriüretik peptit salgılanır: ANP, BNP. ANP ve BNP'nin her ikisi de atrial ve ventriküler kasılmaya cevap olarak salgılanırlar ve dengelenmiş vazodilatasyona, natriürezise, sempatik sistemin ve renin-anjiotensin-aldosteron aksının inhibisyonuna neden olurlar [103].

BNP'nin biyolojik etkileri gereği yüksek plazma konsantrasyonları, sadece kronik kalp hastalığı veya AMI geçiren hastalarda değil, aynı zamanda esansiyel hipertansiyonlu ve AF gibi aritmili hastalarda da tespit edilmiştir [53, 54]. Akut iskemik strokun otonomik fonksiyonlarda değişimlere yol açtığı gösterilmiştir. Örneğin kardiyak aritmileri artırır ve miyokardiyal hasarı artırır [55, 56]. Strokun akut fazında BNP'nin hemodinamik regülasyonda önemli bir rolü olduğu düşünülmektedir [56, 57]. Dışlama kriterleri olan konjestif kalp yetmezliği, kronik kor pulmonale, ciddi kalp kapak hastalığı, kronik renal yetmezlik, akut renal yetmezlik, karaciğer yetmezliği, diabetes mellitus, AF ve geçirilmiş SVO gibi plazma BNP düzeyini etkileyen sistemik hastalıkları mevcut hastaların çalışmaya dahil edilmemesi bizim araştırmamızı değerli kılmaktadır.

Çalışmamızda olduğu gibi strokun akut fazındaki BNP seviyeleri ile OAB arasındaki zayıf fakat pozitif bağlantı, BNP seviyelerinde yükselmenin artmış OAB ile bağlantılı olduğunu desteklemektedir. Strok atağını takiben akut kan basıncı artışı pek çok çalışmada dökümante edilmiştir. Bu kan basıncı artışının nedeni tartışmalıdır; strokun bir sonucu olarak veya hastaneye yatışın stresi olarak, sempatik sinir sisteminin artmış aktivitesi ya da artmış intrakraniyel basınca karşı verilen fizyolojik bir yanıtın sonucu olarak gerçekleştiği gibi farklı düşünceler mevcuttur [58, 59]. Akut kan basıncı artışı nasıl oluyor da kalpden BNP üretiminin artışına katkıda bulunuyor? Karşılaştırılabilir kanıtlar desteklemektedir ki, akut strok hastaları miyokardiyal nekroz ve aritmiyi de içeren çeşitli kardiyak anormallikler geliştirebilmektedir [55, 56].

OAB ve BNP seviyeleri arasındaki bağlantıyı açıklamak için esansiyel hipertansiyonlu hastalarda tansiyon değeri yükseldiğinde BNP değeri incelenebilir. Nakagawa ve ark.'nın yaptıkları çalışmada başlangıçta ICH hastaları AF'si olmayan iskemik strok hastalarından daha yüksek OAB değerine sahip olmalarına rağmen BNP

seviyeleri ICH hastalarında AF'si olmayan iskemik strok hastalarınınki kadar yüksek saptanmıştır. Yine aynı çalışmada AF'siz iskemik strok hastalarında başlangıçtaki BNP seviyeleri, OAB değerleri ile zayıf da olsa pozitif bir korelasyon göstermektedir. OAB değerlerindeki düşme spontan rezolüsyonla açıklanabilirse de bu bulgular akut fazda kan basıncı değişikliklerine BNP'nin etkilerini desteklemektedir [13]. Wei ve ark.'nın yaptıkları çalışmada plazma BNP düzeyi ile sistolik kan basıncı arasında pozitif korelasyon tespit etmişlerdir [15]. Bizim çalışmamızda ise hipertansiyon hikayesi olan SVH'lı hastalar ile hipertansiyon hikayesi olmayan SVH'lı hastalardaki plazma BNP seviyeleri ile OAB arasında herhangi bir korelasyon bulunamamıştır. Aynı şekilde sadece hipertansiyon hikayesi olan hastalarda plazma BNP seviyesi ile OAB arasında da korelasyon bulunamamıştır. Fakat tüm hastalar dikkate alındığında plazma BNP seviyesi ile OAB arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon tespit edilmiştir. Bu sonuçlara göre yükselmiş OAB'nin kardiyak duvar gerilimini, basınç ve volüm yükünü artırmasına paralel olarak plazma BNP düzeylerinin yükseldiğini söyleyebiliriz.

Estrada ve ark. ile Eguchi ve ark.'nın yaptıkları çalışmalarda, strokun akut fazında plazma BNP seviyeleri yükselmektedir. Plazma BNP seviyeleri ile kan basıncı seviyeleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır [104, 105]. Poyee ve ark.'nın SAK'lı hastalarda yaptıkları bir başka çalışmada da, hipertansiyon hikayesi olan hastalardaki plazma BNP düzeyini hipertansiyon hikayesi olmayan hastalara göre daha yüksek tespit etmişlerdir [14]. Biz de çalışmamızda hipertansiyon hikayesi olan SVH'lı hastalardaki plazma BNP seviyesini normotansif SVH'lı hastalardaki plazma BNP seviyesinden daha yüksek bulduk. Bu da göstermektedir ki, SVH'dan bağımsız olarak HT plazma BNP düzeylerini yükseltmektedir.

Natriüretik peptitlerin prognostik değeri kalp yetmezliği ve akut koroner sendromlu hastalar ile genel populasyonda daha önceden gösterilmiştir [39, 71, 106-111]. Makikallio ve ark.'nın yaptıkları çalışmada, strokun akut fazındaki artmış BNP seviyelerinin gelecekte artmış mortaliteyi gösterdiğini belirtmişlerdir. Yüksek plazma BNP seviyeleri strokdan sonraki mortaliteyi diğer risk faktörlerinden daha iyi göstermektedir. Plazma natriüretik peptit konsantrasyonları, takiplerinde hayatlarını kaybeden strok hastaları arasında yaşayanlara nazaran önemli derecede yüksek olduğunu, yüksek natriüretik peptit seviyesine sahip hastaların da 4 kat daha fazla ölüm riskiyle karşı karşıya kaldıklarını rapor etmektedirler. Fakat natriüretik peptit seviyesi

ile GKS arasında anlamlı bir korelasyon belirtmemektedirler. Yapılan çalışmada natriüretik peptid ölçümlerinin strok hastalarında risk sınıflamasında kullanılabileceği araştırılmış ve sonuçta artmış natriüretik peptid seviyelerinin stroktan sonraki artmış ölüm riskini belirlemede kullanılabileceğini göstermişlerdir [112]. Nihai olarak stroklu hastalarda natriüretik peptit ölçümlerinin önemli bir prognostik faktör olduğu söylenebilir. Sviri ve ark.'nın yapmış oldukları bir çalışmada da, yüksek plazma BNP konsantrasyonları ile serebral iskemi gelişimi ve nörolojik defisitlerle ilişki kurulmuştur. Hastalara uygulanan İskandinav strok skalası, Glaskow koma skalası ve modifiye rankin skalası sonrası natriüretik peptit seviyeleri ile nörolojik defisitler arasında güçlü bir korelasyon saptanmıştır [113]. Bizim çalışmamızda GKS ile plazma BNP düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon vardır. Fakat hastaların mortalite ve morbiditesi çalışmamızda incelenmediği için stroklu hastaların prognozu ile plazma BNP düzeyi arasında korelasyon olup olmadığı hakkında net yorum yapamamaktayız. Plazma BNP düzeyinin strok hastalarının başvuru sırasındaki genel klinik durumlarının ağırlığı hakkında daha doğru yorum yapabilmemize katkı sağlayacağını düşünmekteyiz. Buradan da stroklu hastalarda başvuru esnasında belirlenen plazma BNP seviyeleri ne kadar yüksek ise hastaların genel klinik durumlarının da bununla paralel olarak o kadar ağır seyredebileceği sonucu çıkarılabilir.

Kjaer ve ark.'nın yapmış oldukları çalışmada LVEF ile BNP düzeyi arasında negatif bir korelasyon tespit etmişlerdir [114]. Wei ve ark.'nın yaptıkları çalışmada da LVEF ile plazma BNP düzeyi arasında negatif korelasyon bulmuşlardır [15]. Bizim çalışmamızda ise kısmen benzer olarak LVEF ile plazma BNP düzeyi arasında sınırda anlamlı negatif bir korelasyonun olduğu ve LVEF azaldıkça BNP'nin arttığı tespit edildi. Sonuçta LVEF'nin azalması ventrikül duvar gerilimini artırmaktadır, buna paralel olarak plazma BNP seviyelerinin yükselmesi de aşikardır.

Mayer ve ark.'nın fonksiyonel mitral regürjitasyonu olan kalp yetersizlikli hastalarda BNP düzeyini araştırdıkları bir başka çalışmada ise hastalarda LVEF, sol atriyal genişlik, LVESD, LVEDD, sol ventrikül arka duvar kalınlığı ve septum kalınlığına bakıldığını ve sonuçta LVESD ve LVEDD ile plazma BNP düzeyi arasında pozitif bir korelasyonun varlığını rapor etmektedirler [115]. Biz yaptığımız çalışmada BNP ile strok arasındaki ilişkiyi daha doğru değerlendirebilmek için sol ventrikül fonksiyonları normal sınırlarda olan hastaları çalışmamıza dahil ettik. Bu yüzden bizim

çalışmamızda LVEDD ve LVESD ile plazma BNP düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır.

Plazma BNP düzeyi, sol ventrikül kompliyansının azalmasına bağlı olarak yaşla birlikte artmaktadır. Ortalama BNP düzeyleri 55-64 yaş arasında 26.2±1.8 pg/ml, 65-74 yaş arasında 31.0±2.4 pg/ml, 75 yaş üzerinde ise 63.7±6.0 pg/ml olarak bildirilmiştir. Kalp yetersizliği bulunan kadınlarda BNP düzeyi aynı yaş grubundaki erkeklere göre daha yüksektir [12]. Suzuki ve ark.'nın yaptıkları çalışmada hem normotansif hem de hipertansif hasta gruplarında plazma BNP düzeyi ile yaş arasında pozitif korelasyon bulmuşlardır [116]. Biz de çalışmamızda tüm hasta gruplarında plazma BNP düzeyi ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon bulduk. Hipertansiyon hikayesi olan SVH'lı hastalarda yaş ile plazma BNP düzeyi arasında anlamlı korelasyon yoktu. Hipertansiyon hikayesi olmayan SVH'lı hastalar ile sadece hipertansiyonu olan hastalarda ise yaş ile plazma BNP düzeyi arasında anlamlı pozitif korelasyon vardı. Bu sonuç literatürle uyumlu bir şekilde yaşla birlikte sol ventrikül kompliyansının azalmasına paralel olarak plazma BNP düzeyinin artmasını desteklemektedir.

Çalışmamızda sınırlandırıcı bazı durumlar mevcuttur. Hastaların HT hikayesinin kaç yıldır olduğu, mortalite ve morbiditeleri incelenmemiştir. Yaş ortalaması açısından gruplar homojen değildir. SVH çalışılırken kanama ve infarkt olarak ayrım yapılmamıştır. Ayrıca kanama ve infarkt alanının büyüklüğü de çalışmamızda dikkate alınmamıştır. Bunlar verilerimizi etkileyebilir.

6. SONUÇLAR

Hipertansiyon hikayesi olan SVH gelişmiş hastalardaki plazma BNP düzeyi hipertansiyon hikayesi olmayan SVH gelişen hastalar ile SVH gelişmemiş hipertansiyon hastalarındaki plazma BNP düzeyinden daha yüksekti. Bu da bize BNP yüksekliğinde tek başına SVH veya HT hastası olmasından çok ikisinin birlikte olduğu durumlarda BNP düzeylerinde daha belirgin yükselme olduğunu ve hipertansiyonun end organ hasarı meydana getirebilecek seviyelerde olduğunda da plazma BNP düzeylerininin daha belirgin olarak etkilendiğini göstermektedir. Hipertansiyon hikayesi olmayan SVH gelişen hastalardaki plazma BNP düzeyleri ile sadece hipertansiyonu olan hastalardaki plazma BNP düzeylerinin birbirine yakın olması ve hipertansiyon hikayesi olan SVH gelişmiş hastalardaki kadar yükselmemesi de bunu doğrulamaktadır.

OAB değeri ile plazma BNP düzeyi arasında pozitif bir korelasyon mevcut olmakla birlikte hipertansiyon hikayesi olan SVH'lı hastaların daha yüksek plazma BNP düzeyleri ve OAB değeri daha yüksek olan sadece hipertansiyonu olan hasta grubunda ise daha düşük plazma BNP düzeylerinin olması yukarıdaki sonuçları desteklemektedir.

Yaş ile plazma BNP düzeyi arasındaki pozitif korelasyon yaşla birlikte kalbin kompliyansının azaldığının ve eşlik eden HT ile end organ hasarlarının bu durumu daha da güçlendirdiğini göstermektedir.

LVEDD ve LVESD ile plazma BNP düzeyi arasındaki korelasyon istatistiksel olarak anlamlı değildi. LVEF ile plazma BNP düzeyi arasında ise istatistiksel olarak sınırda anlamlı negatif korelasyon mevcuttu. Bunun nedeni olarak çalışmaya alınan hastaların sol ventrikül çaplarının ve ejeksiyon fraksiyonlarının normal sınırlar içerisinde olmasına bağlamaktayız.

KAYNAKLAR

1. Çoban O, Beyin Damar Hastalıklarında Tanımlar, Sınıflama, Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri. İn: Öge E, Nöroloji. İstanbul Tıp Fakültesi Temel ve Klinik Bilimler Ders Kitapları. Nobel Tıp Kitapevleri 2004; 20: 193.
2. Kumral K,Kumral E. Santral Sinir Sisteminin Damarsal Hastalıkları. 1993; 9-11.
3. Adams RD, Victor M, Ropper AH. Pricciples of Neurology Cerebrovascular Disease,7th ed.USA. Mc Graw Hill Co 2002; 34: 777-873.
4. Kumral E, Balkır K. İnme Epidemiyolojisi. İn: Balkan S. Serebrovasküler Hastalıklar 2002; 4: 38-46.
5. Oğul E. Beyin Damarı Hastalıkları. Klinik Nöroloji. 2002; 1: 1.
6. Dyken ML, Wolf PA, Barnett HJM et al. Risk factors in stroke. A statement for physicians by subcommitte on risk factors and stroke of the stroke council. Stroke 1984; 15: 1105-1111.
7. Adams HP, Biller J. Ischemic cerebrovascular disease. In Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM (eds). Neurology in Clinical practise, Washington: 2th ed, Buttesworth-heiemann Company 1996; 993-1031.
8. Chalmers J, Macmahon S, Anderson C et al. Clinician's manuel on blood pressure and stroke prevention. 2000; 2nd ed.: 45.
9. MacMahon S, Peto R, Cutler J et al. Bood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part I. Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected fort he regression dilution bias. Lancet 1990; 335: 765-774.
10. Eastern Stroke and Coronary Heart Disease Collaborative Researc Group. Blood pressure, cholesterol and stroke in Eastern Asia. Lancet 1998; 352: 1801-1807.
11. UKTIA Study Group: The United Kingdom transient ischaemic attack (UKTIA) aspirin trial: Final results. J Neurol Neurosurg Psychiatr 1991; 54: 1044-1054.
12. Duygu H, Türk U, Zoghi M, Nalbantgil S. Plazma B-tipi natriüretik peptid düzeylerinin kardiyovasküler hastalıklardaki yeri ve önemi. Anadolu Kardiyoloji Dergisi 2005; 5: 305-311.
13. Nakagawa K, Yamaguchi T, Seida M et al. Plasma concentrations of brain natriuretic peptide in patients with acute ischemic stroke. Cerebrovasc Dis 2005; 19: 157-164.

14. Tung PP, Olmsted E, Kopelnik A et al. Plasma B-Type Natriuretic Peptide Levels Are Associated With Early Cardiac Dysfunction After Subarachnoid Hemorrhage. Stroke 2005; 36: 1567-1569.
15. Wei T, Zeng C, Chen L et al. Bedside tests of B-type natriuretic peptide in the diagnosis of left ventricular diastolic dysfunction in hypertensive patients. Eur J Heart Fail 2005; 7: 75-79.
16. Cheung BM, Kumana CR. Natriuretic peptides-relevance in cardiac disease. JAMA 1998; 280: 1983-1984.
17. Stein BC, Levine RI. Natriuretic peptides: Physiology, therapeutic potential, and risk stratification in ishemic heart disease. Am Heart J 1998; 135: 914-923.
18. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM et al. Breathing Not Properly Multinational Study Investigators. Rapid measurament of B-Type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. N Engl J Med 2002: 347; 161-167.
19. Yoshimura M, Yasue H, Okamura K et al. Different secretion pattern of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in patients with conjestive heart failure. Circulation 1993; 87: 464-469.
20. Davidson NC, Naas AA, Hanson JK et al. Comparison of atrial natriuretic peptide, BNP and N-terminal proatrial natriuretic peptide as indicators of left ventricular systolic dysfunction. Am J Cardiol 1996; 77: 828-831.
21. Takemura G, Fujifara H, Horike K et al. Ventricular expression of atrial natriuretic polypeptide and its relations with the hemodynamics and histology in dilated human hearts. Circulation 1989; 80: 1137-1147.
22. Talwar S, Downie PF, Ng LL, Squire IB. Twards a blood test for heart failure: The potential use of circulating natriuretic peptides. Br J Clin Pharmacol 2000; 50: 15-20.
23. Davidson NC, Barr CS, Struthers AD. C-type natriuretic peptide. Circulation 1996; 59: 1155-1159.
24. Maeda K, Tsutamota T, Wada A, Hisanaga T, Kinoshita M. Plasma brain natriuretic peptide as a biochemical marker of high left ventricular end diastolic pressure in patient with symptomatic heart failure. Am Heart J 1998; 135: 825-832.

25. Nagagawa O, Ogawa Y, Itoh H et al. Rapid transcriptional activation and early mRNA turnover of BNP in cardiocyte hypertrophy: Evidence of BNP as an 'emergency' cardiac hormone against ventricular overload. J Clin Invest 1995; 96: 1280-1287.

26. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. N Engl J Med 1998; 339: 321-328.

27. Holmes SJ, Espiner EA, Richards AM et al. Renal, endocrine, and hemodynamic effects of human brain natriuretic peptide in normal man. J Clin Endocrinol Metab 1993; 76: 91-96.

28. Yoshimura M, Yasue H, Morita E et al. Hemodynamic, renal, and hormonal responses to brain natriuretic peptide infusion in patients with congestive heart failure. Circulation 1991; 84: 1581-1588.

29. Beck-da-Silva L, de Bold A, Fraser M et al. Brain natriuretic peptide predicts successful cardioversion in patients with atrial fibrillation and maintenance of sinus rhythm. Can J Cardiol 2004; 20: 1245-1248.

30. Schwam E. B-type natriuretic peptide for diagnosis of heart failure in emergency department patients: a critical appraisal. Acad Emerg Med 2004; 11: 686-691.

31. Bertinchant JP. Brain natriuretic peptide (BNP) and N-terminal-pro BNP in chronic haemodialysed renal failure. Arch Mal Coeur Vaiss 2004; 97: 881-888.

32. Osca J, Quesada A, Arnau MA et al. Brain natriuretic peptide. Diagnostic value in heart failure. Rev Esp Cardiol 2002; 55: 7-15.

33. Choi EY, Kwon lIM, Yoon YW, Kim D, Kim HS. Assessment of extent of myocardial ischemia in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome using serum B-type natriuretic peptide level. Yonsei Med J 2004; 45: 255-262.

34. Watanabe M, Murakami M, Furukawa H et al. Decreased plasma brain natriuretic peptide levels after a successful maze procedure. J Heart Valve Dis 2003; 12: 287-291.

35. Hunt PJ, Richards AM, Nicholls MG et al. Immunoreactive amino-terminal-pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP): A new marker of cardiac impairment. Clin Endocrinol 1997; 47: 287-296.

36. Mair J, Friedl W, Thomas S, Puschendorf B. Natriuretic peptides in assessment of left-ventricular dysfunction. Scand J Clin Lab Invest Suppl 1999; 230: 132-142.

37. McCullough PA, Sandberg KR. Sorting out the evidence on natriuretic peptides. Rev Cardiovasc Med 2003; 14: 13-19.

38. Safley DM, McCullough PA. The emerging role of brain natriuretic peptide in the management of acute and chronic heart failure in outpatients. Heart Fail Monit 2003; 4: 13-20.

39. Cowie MR, Mendez GF. BNP and congestive heart failure. Prog Cardiovasc Dis 2002; 44: 293-321.

40. Meune C, Fulla Y, Martins E et al. B-type natriuretic peptide for the diagnostic and prognostic assessment in cardiology. Its interest and perspectives of application. Presse Med 2003; 32: 181-185.

41. Baughman KL. B-Type natriuretic peptide – a window to the heart. N Engl J Med 2002: 347; 158-159.

42. Schultz HD, Gardner DG, Deschepper CF et al. Vagal C-fiber blockade abolishes sympathetic inhibition by atrial natriuretic factor. Am J Physiol 1988; 155: 6-13.

43. Marin-Grez M, Fleming JT, Steinhausen M. Atrial natriuretic peptide causes pre-glomerular vasodilatation and post-glomerular vasoconstriction in rat kidney. Nature 1986; 324: 473-476.

44. Barr CS, Rhodes P, Struthers AD. C-Type natriuretic peptide. Peptides. 1996; 17: 1243-1251.

45. Hunt PJ, Richards AM, Espiner EA et al. Bioactivity and metabolizm of C-Type natriuretic peptide in normal man. J Clin Endocrinol metab 1994; 78: 428-435.

46. Richards AM, McDonald D, Fitzpatrick MA et al. Atrial natriuretic hormone has biological effects in man at physiological plasma concentrations. J Clin Endocrinol Metab 1988; 67: 1134-1139.

47. Cao L, Gardner DG. Natriuretic peptides inhibit DNA synthesis in cardiac fibroblasts. Hypertension 1995; 25: 227-234.

48. Itıh H, Pratt RE, Dzau VJ. Atrial natriuretic polypeptide inhibits hypertrophy of vascular smooth muscle cells. J Clin Invest 1990; 86: 1690-1697.

49. Dloras JS. Sympathoinhibitory effects of atrial natriuretic factor in normal humans. Circulation1990; 81: 1860-1873.
50. Burnett JC Jr, Granger JP, Opgenorth TJ. Effects of synthetic atrial natriuretic factor on renal function and renin release. Am J Physiol 1984; 247: 863-866.
51. Mark DB, Folker GM. B-Type natriuretic peptide –a biomarker for all seasons. N Engl J Med 2004; 350: 718-720.
52. Burger AJ, Burger MR. Nesiritide: past, present and future. Minerva Cardioangiol 2005; 53: 509-522.
53. Bonow RO. New insight in to the cardiac natriuretic peptides. Circulation 1996; 93: 1946-1950.
54. Rossi A, Enriquez-Sarano M, Burnett JC Jr, Lerman A, Abel MD, Seward JB. Natriuretic peptide levels in atrial fibrillation. A prospective hormonal and doppler-echocardiographic study. J Am Coll Cardiol 2000; 35: 1256-1262.
55. Myers MG, Norris JW, Hachinski VC, Weingert ME, Sole MJ. Cardiac sequalae of acute stroke. Stroke 1982; 13: 838-842.
56. Oppenheimer SM, Lima J. Neurology and the heart. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1998; 64: 289-297.
57. Britton M, Carlsson A,de Faire U. Blood pressure course in patients with acute stroke and matched controls. Stroke 1986; 17: 861-864.
58. Carberg C, Asplund K, Hagg E. Factors influencing admission blood pressure levels in patients with acute stroke. Stroke 1991; 22: 527-530.
59. Barron SA, Ragovski Z, Hemli J. Autonomic consequences of cerebral hemisphere infarction. Stroke 1994; 25: 113-116.
60. Brosnan MJ, Clark JS, Jeffs B et al. Genes encoding atrial and brain natriuretic peptides as candidates for sensitivity to brain ischemia in stroke-prone hypertansive rats. Hypertension 1999; 33: 290-297.
61. McCullough PA, Duc P, Omland T et al. B-Type natriuretic peptide and renal function in the diagnosis of heart failure: an analysis from the Breathing Not Properly Multinational Study. Am J Kidney Dis 2003; 41: 571-579.
62. Kruger S, Hoffmann R, Graf J et al. Brain natriuretic Peptide. Diagnostic and prognostic value in chronic heart failure. Med Klin (Munich) 2003; 98: 562-567.

63. Lee SC, Stevens TL, Sandberg SM et al. The potential of brain natriuretic peptide as a biomarker for New York Heart Association class during the outpatient treatment of heart failure. J Card Fail 2002; 8: 149-154.

64. Yamada Y, Goto J, Yokota M. Brain natriuretic peptide is a sensitive indicator of impaired left-ventricular function in elderly patients with cardiovascular disease. Cardiology 1997; 88: 401-407.

65. Groenning BA, Nilsson JC, Sondergaard L et al. Evaluation of impaired left ventricular ejection fraction and increased dimensions by multiple neurohumoral plasma concentrations. Eur J Heart Fail 2001; 3: 699-708.

66. Tsutamoto T, Horie M. Plasma brain natriuretic peptide as a useful biochemical marker of congestive heart failure. Nippon Rinsho 2003; 61: 782-788.

67. Mariano-Goulart D, Eberle MC, Boudousq V et al. Major increase in brain natriuretic peptide indicates right ventricular systolic dysfunction in patients with heart failure. Eur J Heart Fail 2003; 5: 481-488.

68. Hervas I, Osca J, Perez-Pastor JL et al. A. Radioimmunometric assay of natriuretic peptide type-B (BNP) in heart failure. Nucl Med Commun 2003; 24: 61-69.

69. Omland T, Bonarjee WS, Lie RT et al. Neurohumoral measurements as indicators of long term prognosis after acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1995; 76: 230-235.

70. McLoan AS, Huang SJ, Nalos M et al. The confoinding effects of age gender, serum creatinine and electrolyte concentrations in critically ill patients. Crit Care Med 2003; 31: 2611-2618.

71. Richards AM, Nicholls MG, Espiner EA et al. B-Type natriuretic peptide and ejection fraction for prognosis after miyocardial infarction. Circulation 2003; 107: 2786-2792.

72. De Lamos JA, Morrow DA, Bontloy JH et al. The prognostic value of B-Type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 2001; 345: 1014-1021.

73. Thoroughton RW, Frampton CM, Yandle TG et al. Treatment of hearth failure gulded by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. Lancet 2000;355:1126-1130.

74. Colucci W, Elkayam U, Horton DP et al. For the nesiritide study group. Intravenous nesiritide, a natriuretic peptide, in the threatment of decompensated congestive heart failure. N Engl J Med 2000; 343: 246-253.

75. Maisel AS. B-type natriuretic peptide (BNP) levels: diagnostic and therapeutic potential. Rev Cardiovasc Med 2001; 2: 13-18.

76. Sacco RL, Tatemichi TK, Brust JCM. Vascular diseases In Rowland LP (ed). Merritt's Textbook of Neurology. New York: A Waverly Company, 9 th ed. 1995; 227-255.

77. Kumral K, Kumral E. Santral Sinir Sisteminin Damarsal Hastalıkları, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayın No: 72, İzmir,1993; 1-179.

78. Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Selekler K, (ed). İn: Santral Sinir Sisteminin Vasküler Hastalıkları. Neurology In Clinical Practice 2003; 24: 215-238.

79. Akçasu A, Aksoy F, Baguéna J. İçinde: Türk Tabibler Birliği "Serebrovasküler Hastalıklar Sempozyumu". İstanbul: Tarık Tüzmen Basımevi 1974; 176.

80. Kumral K, Özdamar N. Nöroloji-Nöroşirurji, Ege Üniversitesi Basımevi, İzmir, 1987; 155.

81. Canda MŞ. Nöropatoloji, İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi 1992; 77-83.

82. Utku U, Çelik Y. Strokta Etyoloji, Sınıflandırma ve Risk Faktörleri. İn: Balkan S. Serebrovasküler Hastalıklar 2002; 49-58.

83. Whisnant JP, Bernstein EF, Cooper ES et al. Classification of cerebrovascular diseases III. Special report from the national institute of neurological disorders and stroke. Stroke 1990: 21; 637-676.

84. Özdemir G. Serebrovasküler Hastalıklardan Stroka Yaklaşım. İn: Türkiye Klinikleri Nöroloji, Serebrovasküler Hastalıklar Özel Sayısı 2004; 1: 1-14.

85. Taner D. Fonksiyonel Nöroanatomi, OTDÜ Geliştirme Vakfı Yayıncılık ve İletişim A.Ş-Metu Press Yayınları, Birinci Baskı. 1998; 286-288.

86. Aktin E. Serebrovasküler Hastalıklar. Nöroloji. İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Ders Kitapları, Cilt 4 1981; 85-117.

87. Kumral K. Serebrovasküler Hastalıklar. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi yayınları no: 103. 1975; 9: 109-124. .

88. Meritt HH. (çev. ed.: Doğulu S, Gökalp H, Akpınar Ş). Nöroloji. Ankara:1975; 149: 561-563.

89. Balkan S. Serebral Vasküler Anatomi. İn: Serebrovasküler Hastalıklar 2002; 1-14.

90. Dere F. M.S.S.'nin Kan Dolaşımı. İn: Nöroanatomi Fonksiyonel Nöroloji Atlası ve Ders Kitabı Cilt III. 2000; 5: 431-456.

91. Ertekin C. Nörolojide Fizyopatoloji ve Tedavi, İzmir: Taş Kitapçılık 1987; 625-778.

92. Herbert M, Murray G. Cerebrovascular Disease type spesific mortality. Stroke 1982; 13: 810-817.

93. Bonita R, Steward A, Beaglehole R. International trends in stroke mortality:1970-1985. Stroke 1990; 21: 989-992.

94. Adams HP, Bousser MG, Castel JP, Dalal MP. World Health Organization: Stroke 1989. Recommendations on stroke prevention, diagnosis and therapy. Stroke 1989; 20: 1407-1431.

95. Kumral E. Serebrovasküler Hastalıkların Epidemiyolojisi. İn: Türkiye Klinikleri Nöroloji. Serebrovasküler Hastalıklar Özel Sayısı 2004; 1: 15-21.

96. Michael G, Jack P, Whisnant MD et al. The declining incidence of stroke. N Eng J 1979; 9: 449-452.

97. Bozbuğa N. Serebrovasküler Hastalıklar. İn: Lindsay, Bone, Callander. Çeviri; Bozbuğa M. Resimli Açıklamaları ile Nöroloji ve Nöroşirurji 2000; 236-268.

98. Jamrozik K, Broodhurst RJ, Anderson CS, Stewardt-Wynne EG. The Role of Lifestyle Factors in the Etilogy of stroke. Stroke 1994; 25: 9-51.

99. Biller J, Love BB. Vascular Disease of the Nervosus System. İn: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD. Neurology in Clinical Practice. Third ed. Vol 2 USA: Butterworth-Heinemann 2000; 57: 1125-1166.

100. Oh JK, Seward JB, Tajik AJ. In the echo manual. Comprehensive examination according to the referral diagnosis. Philadelphia: Second Edition. Wolters Kluwer Company 1999; 251-256.

101. Henry WL, De Maria A, Gramuak R. Report of the american society of echocardiography committe on nomenclature and standarts in two dimensional echocardiography. Circulation 1980; 62: 212-218.

102. Schiller NB, Shah PM, Crawford M et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. J Am Soc Echocardiography 1989; 2: 358-267.

103. Stefan W. Suttner and Joachim Boldt. Natriuretic peptide system: physiology and clinical utility. Curr Opin Crit Care 2004; 10: 336-341.

104. Estrada V, Tellez MJ, Moya J, Fernandez-Durango R, Egido J, Cruz AF. High plasma levels of endothelin-1 and atrial natriuretic peptide in patients with acute istroke. Am J Hypertens 1994; 7: 1085-1089.

105. Eguchi K, Kario K, Shimada K, Mori T, Nii T, Ibaragi K. Cirkadien variation of blood pressure and neurohumoral factors during the acute phase of stroke. Clin Exp Hypertens 2002; 24: 109-114. .

106. Anand IS, Fisher LD, Chiang YT et al. Changes in brain natriuretic peptide and norepinephrine over time and mortality and morbidity in the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). Circulation 2003; 107: 1278–1283.

107. Jernberg T, Stridsberg M, Venge P, Lindahl B. N-terminal pro brain natriuretic peptide on admission for early risk stratification of patients with chest pain and no ST-segment elevation. J Am Coll Card 2002; 40: 437–445.

108. Morrow DA, de Lemos JA, Sabatine MS et al. Evaluation of B-type natriuretic peptide for risk assessment in unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: B-type natriuretic peptide and prognosis in TACTICS-TIMI 18. J Am Coll Cardiol 2003; 41: 1264–1272.

109. McDonagh TA, Cunningham AD, Morrison CE et al. Left ventricular dysfunction, natriuretic peptides, and mortality in urban population. Heart 2001; 86: 21–26.

110. Wallen T, Landahl S, Hedner T, Nakao K, Saito Y. Brain natriuretic peptide predicts mortality in the elderly. Heart 1997; 77: 264–267.

111. Wang TJ, Larson MG, Levy D et al. Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death. N Engl J Med 2004; 350: 655–663.

112. Makikallio AM, Makikallio TH, Korpelainen T et al. Natriuretic Peptides and Mortality After Stroke. Stroke 2005; 36: 1016-1020. .

113. Sviri GE, Shik V, Raz B, Soustiel JF. Role of brain natriuretic peptide in cerebral vasospasm. Acta Neurochir 2003; 145: 851-860.

114. Kjaer A, Hildebrandt P, Appel J et al. Neurohormones as markers of rightand left-sided cardiac dimensions and function in patients with untreated chronic heart failure. Int J Cardiol 2005; 99: 301-306.

115. Mayer SA, De Lemos JA, Murphy SA et al. Comparison of B-type natriuretic peptide levels in patients with heart failure with versus without mitral regurgitation. Am J Cardiol 2004; 93: 1002-1006.

116. Suzuki M, Hamada M, Yamamoto K, Kazatani Y,Hiwada K. Brain Natriuretic Peptide as a Risk Marker for Incident Hypertensive Cardiovascular Events. Hypertens Res 2002; 25: 669-676.