

# İskemik İnmede Serum Beyin Natriüretik Peptit Düzeyi ve Mikroproteinüri

## Brain Natriuretic Peptide Level and Microproteinuria in Patients with Ischemic Stroke

Hızır ULVİ,<sup>a</sup>  
İlker BEBEK,<sup>a</sup>  
Recep DEMİR,<sup>a</sup>  
Lütfü ÖZEL,<sup>a</sup>  
Musa DÜDÜKÇÜ,<sup>b</sup>  
Recep AYGÜL<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Nefroloji AD,  
<sup>b</sup>Biyokimya AD,  
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Erzurum

Geliş Tarihi/Received: 08.02.2012  
Kabul Tarihi/Accepted: 10.09.2012

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Hızır ULVİ  
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Nefroloji AD, Erzurum,  
TÜRKİYE/TURKEY  
hizirulvi@yahoo.com

**ÖZET Amaç:** Bu çalışmada, akut serebral iskemili hastalarda serum beyin natriüretik peptid (BNP) seviyesi ve 24 saatlik idrarda mikroprotein seviyesi ölçüldü. BNP ve mikroproteinüri seviyeleri ile kraniyal tomografide infarkt hacmi, infarkt yerleşimi ve prognozla ilişki araştırıldı. Ayrıca çalışmaya alınan olguların tümünde hipertansiyon, diabetes mellitus, hiperkolesterolemi, sigara, alkol kullanımı, atrial fibrilasyon ve obezite ile serum BNP ve mikroproteinüri seviyeleri arasındaki ilişki araştırıldı. **Gereç ve Yöntemler:** Çalışmaya 60 inmeli hasta ve 30 sağlıklı kontrol alındı. Bireylerde BAP ve mikroproteinüri seviyeleri çalışıldı. İnfarkt volümü bilgisayarlı tomografi (BT) çekilerek Cavalieri metodu ile hesaplandı. **Bulgular:** Hasta grubunda ortalama BNP seviyesi 415,17±507,36 pg/ml iken, kontrol grubunda 22,0±78 pg/ml idi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0,001). Hasta grubunda ortalama proteinüri seviyesi 197,35±175,04 pg/dl, kontrol grubunda 23,17±12,97 mg/dl saptandı ve fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0,001). Hasta grubunda BNP düzeyleri ile mikroproteinüri düzeyleri arasında pozitif korelasyon tespit edildi (r=0,39, p<0,001). BNP seviyesi ile Kraniyal BT'de infarkt hacmi arasında (r=0,36, p=0,003) ve BNP ve proteinüri seviyeleri ile kötü prognoz arasında pozitif korelasyon bulundu (p=0,004, p=0,005). İskemik inme alt grupları, BNP ve proteinüri düzeyleri açısından karşılaştırıldıklarında, anlamlı fark tespit edildi (p=0,001, p=0,016). Hasta ve kontrol grubu risk faktörleri açısından karşılaştırıldığında; kolesterol, sigara kullanımı, atriyal fibrilasyon ve trigliserid istatistiksel olarak anlamlı (p<0,001, p<0,001, p<0,001, p=0,027), cinsiyet, hipertansiyon, alkol kullanımı ve obezite istatistiksel olarak anlamlı değildi. **Sonuç:** Elde edilen sonuçlar, akut serebral iskemili hastalarda serum BNP ve mikroproteinüri seviyelerinin yüksek olduğunu göstermiştir. BNP ve infarkt hacmi arasında bulunan pozitif korelasyon infarkt alanının BNP kaynağı olabileceğini, BNP ve mikroproteinüri seviyeleri ile kötü prognoz arasında bulunan pozitif korelasyon, bu parametrelerin prognostik gösterge olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Natriüretik peptid, beyin; inme, felç

**ABSTRACT Objective:** In this study, serum brain natriuretic peptide (BNP) level and microproteinuria level in 24 hour-collected urine were measured in patients with acute cerebral ischemia. The relation between BNP and microproteinuria levels with cranial computerized tomographic (CT) infarct volume, infarct location and their relation with prognosis were investigated. **Material and Methods:** We studied 60 patients and 30 controls. Plasma BNP levels and microproteinuria were measured. CT was performed to calculate the infarct volume using the Cavalieri method. **Results:** The average BNP and proteinuria levels were 415.17±507.36 pg/ml, and 197.35±175.04pg/dl in the study group, 22.0±78 pg/ml and 23.17±12.97 mg/dl in control group respectively, and the differences were statistically significant difference (p<0.001). There was statistically significant positive correlation between BNP and proteinuria levels (r=0.39, p<0.001). While the average BNP and proteinuria levels were 590.08±547.05 pg/ml and 265.96±224.29 pg/dl respectively in worse prognosis group; the average BNP and proteinuria levels were 272.06±429.56 pg/ml and 141.21±90.23 mg/dl respectively in the group with favorable prognosis, and the differences were statistically significant (p=0.004, p=0.005). A positive correlation was found between infarct size in cranial CT and BNP as well as proteinuria levels (r=0.36, p=0.003 and r=0.28, p=0.028, respectively). **Conclusion:** Our results have shown that serum BNP and microproteinuria levels were high in patients with acute cerebral infarct. The positive correlation between BNP levels and infarct volume may suggest considering whether the infarct area may be the source of BNP, and the positive correlation of both of these parameters with worse prognosis may be used as a prognostic indicator.

**Key Words:** Natriuretic peptide, brain; stroke

doi: 10.5336/medsci.2012-28589

Copyright © 2013 by Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2013;33(2):366-73

**B**eyine gelen kan akımının travma dışı bir nedenle kısa veya uzun süreli olarak yetersizliği, ya da bir beyin damarının yırtılması sonucu ortaya çıkan iskemik veya hemorajik beyin hastalıklarına inme denilmektedir.<sup>1</sup> Bütün dünyada en sık ölüm sebebi olan ilk dört hastalık içinde yer alan inme, Amerika Birleşik Devletleri'nde, kalp hastalıkları ve kanserden sonra ölüm sebepleri arasında üçüncü, sakatlık/özürlülük yapmada birinci sebep olup, endüstrileşmiş toplumlarda hastane başvurularında ve sağlık harcamalarında önemli yer tutan hastalık grubudur.<sup>2-4</sup>

Beyin natriüretik peptitin (BNP) ana kaynağı ventriküller olup, diastol sonu basınç ve hacim artışına bağlı olarak ventrikül kasından sentezlenir.<sup>5</sup> BNP'nin biyolojik etkileri; natriürez, diürez, vazodilatasyon, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi ve sempatik sinir sistemi inhibisyonudur. Damar içi volüme etkileri gösterilmiştir. Biyolojik özelliklerine dayanılarak BNP'nin, strok akut fazındaki hemodinamik regülasyonda önemli bir rolü olduğu düşünülmektedir.<sup>6-8</sup> Son yıllarda BNP düzeylerinin inme alttıplerinin belirlenmesine katkıda bulunduğu atriyal fibrilasyonla (AF) ilişkili iskemik inme ve geçici iskemik ataklarda sol ventrikül trombusunun bir belirteci olabileceği, atriyal fibrilasyonun kardiyak iskeminin, kalp yetersizliğinin prediktörü olabileceği, intravenöz doku tipi plasminojen aktivatör (IV-t-PA) tedavisinden sonra rekanalizasyon hakkında fikir verebileceği, inmenin şiddeti, prognozu, mortalitesi, sekelle sonuçlanması ve hastanede kalış süresi konusunda gösterge olabileceği ileri sürülmektedir.<sup>9-22</sup>

Esansiyel hipertansiyonlu hastalarda mikroalbüminüri araştırılmasının, yaygın vasküler hasarın erken göstergesi olarak kullanılabilmesi ileri sürülmüştür.<sup>23,24</sup> Mikroalbüminürinin yaygın ateroskleroz belirtisi olabileceği yolunda görüşler destek kazanmaktadır.<sup>25</sup> Vasküler hastalık ve albümin ekskresyonu arasında birçok kardiyovasküler risk faktöründen daha sıkı bir ilişki bulunmuştur.<sup>26</sup> Proteinüri ve kardiyovasküler hastalık arasındaki önemli ilişkinin olduğu, endotelial disfonksiyonuna, Von Willebrand faktör salınımını artırarak mikrotrombüs oluşumuna, artmış intravasküler koagülasyona ve perfüzyon bozulması yol açtığı bildirilmiştir.<sup>23,27</sup>

Biz bu çalışmada, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Kliniği'ne yatırılan iskemik inmeli hastalarda, 24 saatlik idrarda mikroproteinüri ve serum BNP seviyelerinin iskemik inmedeki önemini araştırdık.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Kliniği'nde Nisan 2005-Ocak 2006 tarihleri arasında akut iskemik inme tanısı alan 60 hasta ile yaş ve cinsiyet yönünden uyumlu 30 sağlıklı birey çalışmaya alınmıştır. Çalışmaya başlamadan önce Atatürk Üniversitesi insan etik kurulundan 01.04.2005 tarih ve B30.2.ATA.0.01.00/25 sayı ile etik kurul onayı ve çalışmaya katılan tüm gönüllülerden olur formu alındı. Renal, hepatik, hematolojik, malign, enfeksiyöz hastalığı olanlar, diabetes mellitus öyküsü ya da latent diyabeti düşündürecek yeni laboratuvar bulguları olanlar, proteinüriye neden olacak ilaç kullananlar, üriner enfeksiyonu olanlar, anormal protein tablosu oluşturan sistemik bir hastalığı olanlar (multipl myelom vb.), hipoproteinemi olanlar, subaraknoid kanama, intraserebral kanama, hipotiroidi, epilepsi hastalıkları olanlar, iskemik kalp hastalığı öyküsü olanlar, kalp yetmezliği ve daha önce iskemik inme geçirme öyküsü olanlar çalışma kapsamına alınmadı.

Anamnez, klinik muayene, kraniyal bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme (MRG), akciğer grafisi, elektrokardiyogram, hemogram ve biyokimyasal tetkikler standart protokol tanı için uygulandı. Hastaların 1. ve 3. günlerde çekilen kraniyal BT veya MRG sonuçlarına göre iskemik inme subtipleri Oxfordshire Community Stroke Project (OCSP) çalışmasında olduğu gibi, 4 grupta sınıflandırıldı. Trial of Org. 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) sınıflamasına göre etiyolojik alt gruplara ayrıldı.<sup>28</sup> Prognozu belirlemek üzere iskemik inmenin 1. ve 10. günlerinde hastaların nörolojik muayenelerine göre NIHSS (The National Institute of Health Stroke Scale) ile skorlama yapıldı. NIHSS skorundaki 3 puan ve üzerindeki artışlar progresyon olarak değerlendirildi.

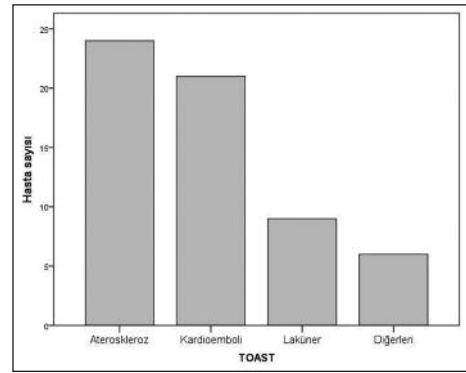
İdrarda proteinüri düzeyini saptamak üzere inmenin ilk üç günü içinde 24 saatlik idrarda protein düzeyi saptandı. İdrarda proteinüri çalışması ama-

cıyla 24 saatlik idrar toplandı. Toplanan idrarda proteinüri spektrofotometrik yöntemle otoanalizörde çalışıldı.<sup>25</sup> BNP seviyeleri, inmeden sonraki ilk 24 saatlik sürede heparinli hemogram tüpüne alınan 1cc kandan floresans immünoassay yöntemiyle tespit edildi. İnmenin subakut evresindeki BNP seviyelerini araştırmak üzere inmeden 3 hafta sonra tekrar BNP seviyelerine bakıldı.<sup>6</sup>

İstatistiksel analizde kategorik değişkenlerin analizi ki-kare (gerektiğinde Fisher'in kesin ki-kare testi) testi ile, hasta ve kontrol grubunun ve prognozu iyi ve kötü olanların BNP, proteinüri ortalamaları bağımsız gruplarda t testi ile akut ve subakut BNP ortalamaları bağımlı gruplarda t testi ile, alt grupların BNP ve proteinüri karşılaştırmaları Kruskal-Wallis testi, ileri ikili grup karşılaştırmaları Mann-Whitney testi ile, korelasyon analizleri Pearson korelasyon analizi ile yapıldı.  $p < 0,05$  olması durumunda aradaki istatistiksel fark önemli kabul edildi. Bonferroni düzeltmesine göre p anlamlılık düzeyi ( $\alpha/k=0,05/6$ )  $< 0,008$  alındı.

## BULGULAR

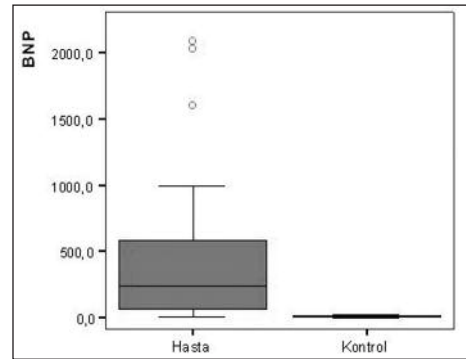
Serebrovasküler hastalık (SVH) ve kontrol grubu yaş ve cins yönünden uyumlu idi ( $68,5 \pm 14,2$ 'ye karşılık  $60,2 \pm 12,4$ ). İskemik inme alt gruplarına göre hastalar gruplandırıldıklarında; 24 olgu ateroskleroz (%40), 21 olgu kardiyemboli (%35), 9 olgu laküner sendrom (%15), 6 olgu da diğerleri (%10) grubunda yer aldı (Şekil 1). Hasta grubunda ortalama BNP seviyesi  $415,17 \pm 507,36$  pg/ml iken, kontrol grubunda  $22,0 \pm 78$  pg/ml idi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p < 0,001$ ). Hasta grubunda ortalama proteinüri seviyesi  $197,35 \pm 175,04$  pg/dl, kontrol grubunda  $23,17 \pm 12,97$  mg/dl saptandı ve fark istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p < 0,001$ ) (Tablo 1) (Şekil 2, 3). İskemik inme alt grupları, BNP ve proteinüri düzeyleri açısından karşılaştırıldıklarında anlamlı fark tespit edildi ( $p < 0,001$ ,  $p = 0,016$ ) (Tablo 2). Önemli fark bulunan karşılaştırmalar: BNP için ateroskleroz ile kardiyemboli, ateroskleroz ile laküner infarkt, kardiyemboli ile laküner infarkt, proteinüri için kardiyemboli ile laküner infarkt arasında idi. Hasta ve kontrol grupları arasında risk faktörleri karşılaştırıldığında; cinsiyet, tansiyon, alkol ve obezite



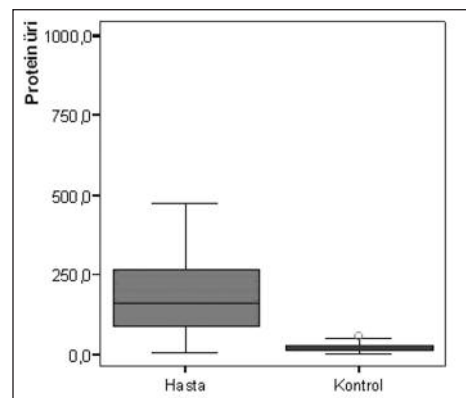
ŞEKİL 1: İskemik inme alt gruplarına göre hastaların dağılımı.  
TOAST: Trial of Org. 10172 in Acute Stroke Treatment.

**TABLO 1:** Hasta ve kontrol gruplarının BNP ve mikroproteinüri düzeyleri açısından karşılaştırılması.

Gruplar	BNP ort±SD	Proteinüri ort±SD	p <
Hasta (n=60)	415,17±507,36	197,35±175,04	0,001
Kontrol (n=30)	22,0±32,78	23,17±12,97	0,001



ŞEKİL 2: Hasta ve kontrol gruplarının BNP düzeyleriyle karşılaştırılması.  
BNP: Beyin natriüretik peptid.



ŞEKİL 3: Hasta ve kontrol gruplarının proteinüri düzeyleriyle karşılaştırılması.

**TABLO 2:** İskemik inme alt gruplarının BNP ve Proteinüri düzeylerinin karşılaştırılması.

	BNP			p	Proteinüri			p
	Min	Max	Median		Min	Max	Median	
Ateroskleroz	6,6	2080,0	164,5	<0,001	33,0	300,0	154,0	0,016
Kardioemboli	46,2	2220,0	561,0		52,0	1007,0	225,0	
Laküner	5,0	196,0	58,0		8,0	294,0	77,0	
Diğerleri	90,4	793,0	283,5		57,0	944,0	111,0	

Bonferroni düzeltmesine göre  
p anlamlılık düzeyi <0,008 alındı.  
Önemli fark bulunan karşılaştırmalar:  
Ateroskleroz ile kardioemboli,  
Ateroskleroz ile laküner, kardioemboli ile laküner, laküner ile diğerleri

BNP: Beyin natriüretik peptit, Min: Minimum, Max: Maksimum.

açısından herhangi fark tespit edilemedi ( $p>0,05$ ). Kolesterol, sigara, atriyal fibrilasyon ve trigliserit açısından ise istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ,  $p=0,027$ ) (Tablo 3).

Hasta grubunda BNP düzeyleri ile mikroproteinüri düzeyleri arasında pozitif yönde korelasyon tespit edildi ( $r=0,39$ ,  $p<0,001$ ). Hasta grubunda BNP'nin akut ve subakut evredeki seviyeleri karşı-

laştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı azalma tespit edildi ( $p=0,001$ ) (Tablo 4). Hasta grubunda hipertansiyonu olan ve olmayanlarda BNP ve mikroproteinüri düzeylerini karşılaştırdığımızda, istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilemedi ( $p>0,05$ ). Hasta grubunda BNP ve mikroproteinüri seviyelerinin iyi ve kötü prognozlularda karşılaştırılması incelendiğinde; hem BNP, hem de mikrop-

**TABLO 3:** Hasta ve kontrol grubunun bazı parametrelere göre karşılaştırılması.

		Hasta		Kontrol		Toplam	p
		Sayı	%	Sayı	%		
Cinsiyet	Erkek	26	66,7	13	33,3	39	1.000
	Kadın	34	66,7	17	33,3	51	
Hipertansiyon	Var	31	60,8	20	39,2	51	0.176
	Yok	29	74,4	10	25,6	39	
Kolesterol	Var	20	100,0	0	0,0	20	<0.001
	Yok	40	57,1	30	42,9	70	
Trigliserid	Var	10	100,0	0	,0	10	0.027*
	Yok	50	62,5	30	37,5	80	
Sigara	İçiyor	21	100,0	0	0,0	21	<0.001
	İçmiyor	39	56,5	30	43,5	69	
Alkol	İçiyor	3	100,0	0	0,0	3	0.548
	İçmiyor	57	65,5	30	34,5	87	
AF	Var	21	100,0	0	0,0	21	<0.001
	Yok	39	56,5	30	43,5	69	
Obezite	Var	37	75,5	12	24,5	49	0.052
	Yok	23	56,1	18	43,9	41	
BNP	Normal	22	44,0	28	56,0	50	<0.001
	Yüksek	38	95,0	2	5,0	40	
Proteinüri	Yok	1	4,2	23	95,8	24	<0.001
	Var	56	88,9	7	11,1	63	

\*. Fisher'in kesin ki-kare testi.

**TABLO 4:** BNP'nin akut ve subakut evrelerdeki seviyelerinin karşılaştırılması.

	Prognoz				p
	İyi (n=33)		Kötü (n=27)		
	Ort.	S.D.	Ort.	S.D.	
BNP	272,06	429,56	590,08	547,05	0,014
Proteinüri	141,21	90,23	265,96	224,99	0,005

**TABLO 5:** Prognozla BNP ve proteinüri düzeylerinin karşılaştırılması.

	BNP (n=20)		p
	Ort.	S.D.	
Akut	548,70	543,33	
Subakut	143,31	143,44	0,001

roteinüri seviyeleri kötü prognozlu hastalarda, iyi prognozlulara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $p=0,004$ ,  $p=0,005$ ) (Tablo 5). Hasta grubunda BNP ve mikroproteinüri seviyeleri ile infarkt volümünün karşılaştırılması yapıldı. İnfarkt volümü arttıkça BNP seviyesi de artmaktayken, ( $r=0,36$ ,  $p=0,003$ ), infarkt volümü ile proteinüri arasında anlamlı bir korelasyon bulunamadı ( $p>0,05$ ). Atriyal fibrilasyonu olan ve olmayan hastalardaki BNP seviyeleri karşılaştırıldığında, atriyal fibrilasyonun kendisinin BNP seviyesi üzerine anlamlı bir değişiklik yapmadığı saptandı ( $p>0,05$ ).

## TARTIŞMA

Natriüretik peptid ailesi dört adet benzer fakat genel olarak farklı peptitlerden oluşur; (ANP, BNP, CNP, DNP).<sup>30</sup> BNP'nin, inme akut fazındaki hemodinamik regülasyonda önemli bir rolü olduğu düşünülmektedir.<sup>6-8</sup> İnme'nin akut fazındaki BNP seviyeleri ile ortalama arteriyel kan basınçları (MAP) arasındaki zayıf fakat pozitif bağlantı, BNP seviyelerinde yükselmenin artmış MAP ile bağlantılı olduğunu desteklemektedir. İnme atağını takiben akut kan basıncı artışı iyi olarak dökümanite edilmiştir. Bu, kan basıncı artışının inmenin bir sonucu olarak veya hastaneye yatışın stresi olarak, sempatik sinir sisteminin artmış aktivitesi ya da artmış intrakranial basınca karşı verilen fizyolojik bir yanıtın so-

nucu olarak gerçekleştiği gibi değişik düşünceler mevcuttur.<sup>30,31</sup> Bizim çalışmamızda da BNP seviyelerinin yüksek olduğu akut iskemik inme hastalarında MAP değerleri, BNP seviyesi düşük olanlara göre bariz yüksek bulunmuştur. BNP seviyeleri ile MAP arasında korelasyon saptanmıştır ( $p<0,001$ ).

Son yıllarda BNP düzeylerinin inme alttiplelerinin belirlenmesine katkıda bulunduğu (9-12) gösterilmiştir. Nakagawa ve ark.nın yaptığı çalışmada, geniş infarkt sahasına sahip 13 hastanın ortalama BNP seviyesi  $90,8\pm 73,2$  pg/ml ve küçük infarkt sahasına sahip 48 hastanın ortalama BNP seviyesi  $50,3\pm 37,4$  pg/ml saptanmış olup, geniş infarkt sahasına sahip iskemik inme hastalarının BNP seviyeleri, küçük olanlara göre bariz yüksek saptanmıştır ( $p<0,001$ ).<sup>32</sup> Buna dayanarak, beyindeki infarkt alanının BNP'nin potansiyel bir kaynağı olabileceği düşünülmüştür. Bizim yaptığımız çalışmada da infarkt sahası ile BNP seviyeleri karşılaştırılmış ve büyük infarkt sahasına sahip iskemik inme hastalarındaki BNP seviyeleri, küçük infarkt sahasına sahip iskemik inme hastalarındaki BNP seviyelerine göre bariz yüksek bulunmuştur ( $p=0,003$ ). İn-farkt volümü ile BNP düzeyleri pozitif lineer korelasyon gözlenmiştir ( $r=0,36$ ,  $p=0,03$ ).

Nakagawa ve ark. yaptıkları çalışmada AF'li iskemik inme hastalarında BNP'nin hemodinamik etkilerine bakıldığında, AF'nin kendisinin plazma BNP konsantrasyonlarında patolojik bir yükselmeye neden olduğu söylenmiştir.<sup>32</sup> AF hastalarındaki BNP yükselmesinin mekanizması hala tam olarak açıklanamamıştır. Son yıllarda yapılan bir çalışmada AF hastalarında artmış BNP seviyeleri, eşlik eden kardiyak değişimlere (azalmış sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonuna ve artmış sol atrial volüme) bağlanmıştır. BNP2'nin AF ile ilişkili iskemik SVH ve geçici iskemik ataklarda sol ventrikül trombusunun bir belirtici olabileceği, atriyal fibrilasyonun kardiyak iskeminin, kalp yetersizliğinin prediktörü olabileceği bildirilmiştir.<sup>13-18</sup> Bizim çalışmamızda ise AF'li ve AF'siz iskemik inme hastalarında plazma BNP seviyelerine bakıldı ve AF'li hastalarda AF'siz hastalara göre BNP seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. AF'ye eşlik eden kardiyak patolojilerle ilişkili BNP seviyelerinde değişiklikler olabilir ( $p<0,001$ ).

Makikallio ve ark.nın yaptıkları çalışmada, inmenin akut fazındaki artmış BNP seviyeleri gelecekte artmış mortaliteyi belirlemektedir.<sup>33</sup> Yüksek plazma BNP seviyeleri inmeden sonraki mortaliteyi diğer risk faktörlerinden daha iyi göstermektedir. Yüksek natriüretik peptid seviyesine sahip hastalar 4 kat daha fazla ölüm riskiyle karşı karşıyadır. Yapılan çalışmada natriüretik peptid ölçümlerinin inme hastalarında risk sınıflamasında kullanılabileceği araştırılmış ve artmış natriüretik peptid seviyelerinin inmeden sonraki artmış ölüm riskini belirlemede kullanılabileceği ileri sürülmüştür.<sup>33</sup> BNP'nin IV-t-PA tedavisinden sonra rekanalizasyon hakkında fikir verebileceği inmenin şiddeti, prognozu, mortalitesi, sekelle sonuçlanması ve hastanede kalış süresi konusunda gösterge olabileceği gösterilmiştir.<sup>19-22</sup> Bizim çalışmamızda da plazma BNP seviyeleri ile artmış mortalite arasında pozitif korelasyonun mevcut olduğu gözlenmiştir. Eksitus olan 6 hastanın ortalama BNP seviyesi  $782,32 \pm 138,78$  pg/dl olup, mortalite saptanan olgularda BNP seviyelerinin diğer hastalara göre bariz yüksek olduğu görülmüştür. Çalışmamızda BNP'nin risk faktörü olarak kullanılıp kullanılmayacağına bakıldığında; hasta grubundaki ortalama plazma BNP seviyesi  $415,17 \pm 507,36$  pg/ml, kontrol grubunun ortalama plazma BNP seviyesi ise  $22,0 \pm 32,78$  pg/ml olarak tespit edilmiştir. Bu bulgular BNP'nin akut iskemik strok hastalarında risk faktörü olarak kullanılabileceğini göstermiştir ( $p < 0,001$ ). Ayrıca Sviri ve ark.nın yapmış oldukları bir çalışmada, yüksek plazma BNP konsantrasyonları ile serebral iskemik gelişimi ve nörolojik defisitlerle ilişki kurulmuştur.<sup>34</sup> Hastalara uygulanan İskandinav inme skalası, Glaskow koma skalası ve modifiye Rankin skalası sonrası natriüretik peptid seviyeleri ile nörolojik defisitler arasında güçlü bir korelasyon saptanmıştır.<sup>34</sup> Bizim yaptığımız çalışmada da plazma BNP seviyeleri ile gelişen nörodefisit miktarı arasında kuvvetli bir ilişki saptanmıştır. Hasta grubuna yatışında ve 10. günde uygulanan NIHSS skalasındaki değişikliklere dayanarak, iyi prognozlu hasta grubunun ortalama plazma BNP seviyesi  $272,06 \pm 429,56$  pg/ml, kötü prognozlu hasta grubunun ortalama plazma BNP seviyesi  $590,08 \pm 547,05$  pg/ml saptanmıştır. Bu da bize BNP'nin prognostik gösterge olabileceğini göstermektedir ( $p = 0,004$ ).

Esansiyel hipertansiyonlu hastalarda mikroalbuminüri araştırılmasının, yaygın vasküler hasarın erken göstergesi olarak kullanılabileceği ileri sürülmüştür.<sup>23,24</sup> Mikroalbuminürinin yaygın ateroskleroz belirtisi olabileceği yolunda görüşler destek kazanmaktadır.<sup>25</sup> Vasküler hastalık ve albumin ekskresyonu arasında birçok kardiyovasküler risk faktöründen daha sıkı bir ilişki bulunmuştur.<sup>26</sup> Proteinüri ve kardiyovasküler hastalık arasında önemli ilişki olduğu, endotelial disfonksiyona, Von Willebrand faktör salınımını arttırarak mikrotrombüs oluşumuna, artmış intravasküler koagülasyona ve perfüzyon bozulması yol açtığı bildirilmiştir.<sup>23,27</sup> Mikroalbuminürinin son zamanlarda yaşlılarda artmış mortalite riski ile birlikte bulunduğu ve diyabetik olmayanlarda da iskemik kalp hastalığı ve periferik damar hastalığı ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir.<sup>35</sup> Woo ve ark.nın prospektif olarak yaptığı bir çalışmada; mikroalbuminürinin erkeklerde inme için bir risk faktörü olduğu bildirilmiş, kısıtlı bir vaka kontrol çalışmasında da mikroalbuminürinin inme riskini 13 kat arttırdığı gözlenmiştir.<sup>36</sup> Otuz dört kadın ve 26 erkek olgunun katıldığı bizim çalışmamızda ise, her iki cins ile proteinüri seviyeleri arasında anlamlı bir fark tespit edilemedi.

Akut iskemik inmelerin en önemli nedeni aterosklerotik olaydır. Beyin ve boyun damarlarındaki aterosklerotik süreçlerin sonucunda gelişen trombüs ve embolilerin damarları tıkanması sonucu serebral infarktler gelişmektedir. Aterotromboembolizm, ileri yaş grubunda ortaya çıkan iskemik inmelerin önde gelen nedeni olduğu bilinmektedir. Ateroskleroz inflamatuvar bir süreç olup, hastalarda veya risk altındaki kişilerde kronik, hafif yoğunluklu inflamasyonun bulunduğu kabul edilmektedir. Bu inflamasyonu yansıtan proteinüri yüksekliği ile inmeyi de içeren vasküler olaylar arasında ilişki bulunmaktadır. Aterosklerotik süreçte arter duvarında meydana gelen en erken değişiklik ise intima-media kalınlığı artışıdır. Mykkanen ve ark.nın yaptığı çalışmada ateroskleroz için de proteinürinin bir gösterge olduğu iddia edilmiş ve mikroalbuminüri ile karotis arteri intima-media kalınlığı arasında yüksek düzeyde anlamlı bir ilişki bulunduğu bildirilmiştir.<sup>37</sup> Bu bulgunun, mikroalbuminürinin karotis arteri aterosklerozunda erken bir gösterge olabileceği bilgisinin yanı sıra, mikroalbuminüri ile

aterotrombotik inme mekanizması arasında bir bağlantı olabileceği ileri sürülmüştür.<sup>37</sup> Bizim çalışmamızda karotis arter Doppleri sonrası aterosklerotik damar hastalığı tespit edilen grubun proteinüri seviyesi ile diğer hasta grupları karşılaştırıldığında, aterosklerotik hastalık olan hastalardaki proteinüri seviyelerinde diğer gruplara göre özel bir ilişki bulunamadı.

Abuleo'nun yaptığı, 84 olgu ve 30 kontrol hastasının dahil edildiği çalışmada artmış protein ekskresyonunun kötü prognostik gösterge olarak kullanılabileceği ve diyabeti olmayan hastalarda inme geçirme açısından risk faktörü olarak kabul edilebileceği belirtilmiştir.<sup>38</sup> Bizim çalışmamızda, başlangıçta ve 10. günde yapılan NIHSS skorlamasındaki değişimlere dayanarak, kötü prognoz gösteren hastalardaki proteinüri seviyesi ortalama 265,96±224,99 mg/dl, iyi prognoz gösteren hastalardaki proteinüri seviyesi ortalama 141,21±90,23 mg/dl saptanmış olup, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,005).

Franke ve ark.nın yaptığı bir başka çalışmada, yine mikroalbuminüri olan hastaların inme ge-

çirme riskinin arttığını ve proteinüri hastaların proteinüri derecesi ile mortalite arasında korelasyon bulunduğu saptanmıştır.<sup>39</sup> Bizim çalışma grubumuzda yattığı sürede eksitus olan 6 olgu mevcuttu. Bu olgulardaki proteinüri seviyesi 558,96±421,03 mg/dl saptanmış olup, proteinüri seviyesi ile mortalite arasında pozitif yönde korelasyon tespit edildi (p=0,005).

Sonuç olarak, gerek literatürdeki çalışmalar ve gerekse bizim çalışmamız göstermiştir ki, mikroproteinüri akut iskemik inme oluşumunda risk faktörü olarak gösterilebilir. Dolayısıyla iskemik inmede primer ve sekonder korumada bilinen diğer risk faktörlerinin yanında mikroproteinüri de göz önünde bulundurulmalıdır. Henüz BNP'nin fizyolojik etkileri ve iskemik inmede BNP seviyelerindeki yükselmenin nedeni tam olarak bilinmemektedir. BNP ve infarkt hacmi arasında bulunan pozitif korelasyon, infarkt alanının BNP kaynağı olabileceğini, BNP seviyeleri ile kötü prognoz arasında bulunan pozitif korelasyon, BNP'nin prognostik gösterge olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

## KAYNAKLAR

- Simon RP, Aminoff MJ, Greenberg DA. Stroke. Clinical Neurology. 8<sup>th</sup> ed. USA: Mc Graw Hill Co; 2012. p.379-417.
- Adams RD, Victor M, Ropper AH. Cerebrovascular diseases. Principles of Neurology. 9<sup>th</sup> ed. USA: Mc Graw Hill Co; 2009. 746-846.
- Rowland LP. Vascular diseases. In Merritt's Textbook of Neurology. 12<sup>th</sup> ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 2010. 250-63.
- Biller J, Love BB, Schneck MJ. Ischemic cerebrovascular disease. In: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J, eds. Bradley's Neurology in Clinical Practice. Washington: 6<sup>th</sup> ed., Saunders-Elsevier Inc, 2012. p.1003-54.
- Maeda K, Tsutamoto 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(5):825-32.
- Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. N Engl J Med 1998;339(5): 321-8.
- Bonow RO. New insight in to the cardiac natriuretic peptides. Circulation 1996;93(11): 1946-50.
- 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(5): 1256-62.
- Montaner J, Perea-Gainza M, Delgado P, Ribó M, Chacón P, Rosell A, et al. Etiologic diagnosis of ischemic stroke subtypes with plasma biomarkers. Stroke 2008;39(8):2280-7.
- Kavalci C, Genchallac H, Durukan P, Cevik Y. Value of biomarker-based diagnostic test in differential diagnosis of hemorrhagic-ischemic stroke. Bratisl Lek Listy 2011;112(7): 398-401.
- Shibazaki K, Kimura K, Iguchi Y, Okada Y, Inoue T. Plasma brain natriuretic peptide can be a biological marker to distinguish cardioembolic stroke from other stroke types in acute ischemic stroke. Intern Med 2009;48(5): 259-64.
- Shibazaki K, Kimura K, Iguchi Y, Aoki J, Sakai K, Kobayashi K. Differences in brain natriuretic peptide value between transient ischemic attack and stroke patients with atrial fibrillation. Eur Neurol 2011;66(5):271-6.
- Okada Y, Shibazaki K, Kimura K, Matsumoto N, Iguchi Y, Aoki J, et al. Brain natriuretic peptide is a marker associated with thrombus in stroke patients with atrial fibrillation. J Neurol Sci 2011;301(1-2):86-9.
- Okada Y, Shibazaki K, Kimura K, Iguchi Y, Miki T. Brain natriuretic peptide as a predictor of delayed atrial fibrillation after ischaemic stroke and transient ischaemic attack. Eur J Neurol 2010;17(2):326-31.
- Rodríguez-Yáñez M, Sobrino T, Blanco M, de la Ossa NP, Brea D, Rodríguez-González R, et al. High serum levels of pro-brain natriuretic peptide (pro BNP) identify cardioembolic origin in undetermined stroke. Dis Markers 2009; 26(4):189-95.
- Shibazaki K, Kimura K, Okada Y, Iguchi Y, Terasawa Y, Aoki J. Heart failure may be associated with the onset of ischemic stroke with atrial fibrillation: a brain natriuretic peptide study. J Neurol Sci 2009;281(1-2):55-7.
- Francis CK, Kuo YH, Azzam I, Selim S, Patel N, Beri R, et al. Brain natriuretic peptide and biomarkers of myocardial ischemia increase after defibrillation threshold testing. Pacing Clin Electrophysiol 2012;35(3):314-9.

18. Kurt M, Tanboga IH, Aksakal E, Kaya A, Isik T, Ekinçi M, et al. Relation of left ventricular end-diastolic pressure and N-terminal pro-brain natriuretic peptide level with left atrial deformation parameters. *Eur J Echocardiogr* 2011; 13(8):57-63.
19. Kimura K, Shibazaki K, Iguchi Y, Aoki J, Sakai K, Sakamoto Y, et al. The combination of elevated BNP and AF as a predictor of no early recanalization after IV-t-PA in acute ischemic stroke. *Neurol Sci* 2010;290(1-2):37-40.
20. Rost NS, Biffi A, Cloonan L, Chorba J, Kelly P, Greer D, et al. Brain natriuretic peptide predicts functional outcome in ischemic stroke. *Stroke* 2012;43(2):441-5.
21. Shibazaki K, Kimura K, Okada Y, Iguchi Y, Uemura J, Terasawa Y, et al. Plasma brain natriuretic peptide as an independent predictor of in-hospital mortality after acute ischemic stroke. *Intern Med* 2009;48(18):1601-6.
22. Tomita H, Metoki N, Saitoh G, Ashitate T, Echizen T, Katoh C, et al. Elevated plasma brain natriuretic peptide levels independent of heart disease in acute ischemic stroke: correlation with stroke severity. *Hypertens Res* 2008;31(9):1695-702.
23. Deckert T, Feldt-Rasmussen B, Borch-Johnsen K, Jensen T, Kofoed-Enevoldsen A. Albuminuria reflects widespread vascular damage. The Steno hypothesis. *Diabetologia* 1989;32(4):219-26.
24. Feldt-Rasmussen B. Increased transcapillary escape rate of albumin in type-1 (insulin dependent) diabetic patients with microalbuminuria. *Diabetologia* 1986;29(5):282-6.
25. Yudkin JS, Forrester RD, Jackson CA. Microalbuminuria as predictor of vascular disease in nondiabetic subjects. *Lancet* 1988;2(8610):530-3.
26. Fuller JH, Shipley MJ, Rose G, Jarrett RJ, Keen H. Mortality from coronary heart disease and stroke in relation to degree of glycaemia: The Whitehall Study. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983;287(6396):867-70.
27. Knobl P, Schenthoner G, Schnack C, Pietschmann P, Griesmacher A. Thrombotic factors are related to urinary albumin excretion in type 1 and type 2 diabetic patients. *Diabetologia* 1993;36(10):1045-50.
28. Utku U, Çelik Y. Strokta etyoloji, sınıflandırma ve risk faktörleri. Balkan S, editör. *Serebrovasküler Hastalıklar*. 2. Baskı. Ankara: Güneş Kitabevi; 2005. p.57-71.
29. Suttner SW, Boldt J. Natriuretic peptide system: physiology and clinical utility. *Curr Opin Crit Care* 2004;10(5):336-41.
30. Carberg C, Asplund K, Hagg E. Factors influencing admission blood pressure levels in patients with acute stroke. *Stroke* 1991;22(4):527-30.
31. Barron SA, Ragovski Z, Hemli J. Autonomic consequences of cerebral hemisphere infarction. *Stroke* 1994;25(1):113-16.
32. Nakagawa K, Yamaguchi T, Seida M, Yamada S, Imae S, Tanaka Y, et al. Plasma concentrations of Brain natriuretic peptide in patients with acute ischemic stroke. *Cerebrovascular Diseases* 2005;19(3):157-64.
33. Makikallio AM, Makikallio TH, Korpelainen T, Vuolteenaho O, Tapanainen JM, Ylitalo K, et al. Natriuretic peptides and mortality after stroke. *Stroke* 2005;36(5):1016-20.
34. Sviri GE, Shik V, Raz B, Soustiel JF. Role of brain natriuretic peptide in cerebral vasospasm. *Acta Neurochir (Wien)* 2003; 145(10): 851-60.
35. Rosangluaia SS, Sevita K. Proteinuria in essential hypertension. *Indian J Med Res* 1991; 94(5):50-4.
36. Woo J, Lau E, Kay R, Lam CW, Cheung CK, Swaminathan R, et al. A case control study of some hematological and biochemical variables in acute stroke and their prognostic value. *Neuroepidemiology* 1990;9(6):315-20.
37. Mykkanen L, Zaccaro DJ, O'Leary DH, Haward G, Robbins DC, Haffner SM. Microalbuminuria and carotid artery intima-media thickness in nondiabetic and NIDDM subjects: The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Stroke* 1997;28(9):1710-6.
38. Abuelo JG. Proteinuria: diagnostic principles and procedures. *Ann Int Med* 1983;98(2):186-91.
39. Franke CL, de Jonge J, van Swieten JC, Op de Coul AA, van Gijn J. Intracerebral hematomas during anticoagulant treatment. *Stroke* 1990;21(5):726-30.