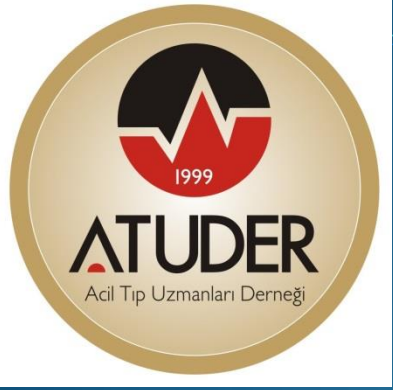




Akut İskemik İnmede Biyomarkırlar

Uzm. Dr. Bora ÇEKMEN

Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Acil Tıp Kliniği



GİRİŞ

- Bu konuda inme hastalarının değerlendirilmesinde kan biyomarkırlarının rolü yanı sıra araştırma altındaki daha umut verici belirteçler değerlendirilecektir.

Examples of blood biomarkers studied in stroke

Markers of cardiac function
Brain natriuretic peptide
Troponin
Markers of coagulation function
Activated protein C resistance
Alpha-2 antiplasmin
Antithrombin III
Beta-thromboglobulin
D-dimer
Fibrinogen
Fibrinopeptide A
Plasminogen activator
Prothrombin fragment 1.2
Thrombin/antithrombin complexes
Thrombomodulin
Von Willebrand factor
Markers of endothelial function/atherosclerotic plaque
Endothelin-1
Homocysteine
Lipoprotein associated phospholipase A2
Pregnancy associated plasma protein A
Markers of inflammation
Adiponectin
Cellular fibronectin
C-reactive protein
Ferritin
Interleukins
Matrix metalloproteinases
Monocyte chemoattractant protein
Procalcitonin
Serum amyloid A
Tumor necrosis factor alpha
Vascular cell adhesion molecule
Markers of neuronal/glia injury
B-type neurotrophic growth factor
Glial fibrillary acidic protein
Myelin basic protein
Neuron specific enolase
N-methyl-D-aspartate receptor subunit
PARK7
S100 calcium binding protein B
Tau
Visinin-like protein 1
Markers of physiologic stress
Copeptin
Cortisol

GENEL DEĞERLENDİRMELER

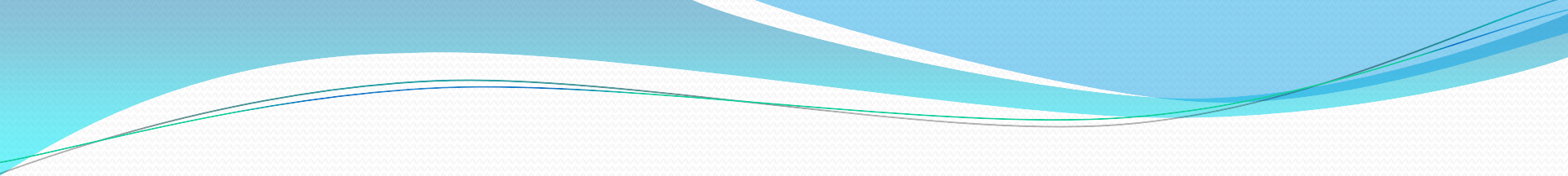
- Troponin gibi kardiyak biyomarkırlar miyokardiyal iskeminin değerlendirilmesinde ve yönetiminde ıgır açmıştır.
- Buna rağmen biyomarkırların inmede rolü sınırlı kalmaktadır.

İnme için ideal biyomarkırlar ;

- hızlı ölçülebilir, güvenilir olmalı,
- tanıya, alt tiplerinin belirlemeye,
- mekanizmaya,
- sonuç ya da tedaviye yanıtın öngörülmesine yardımcı olmalıdır.

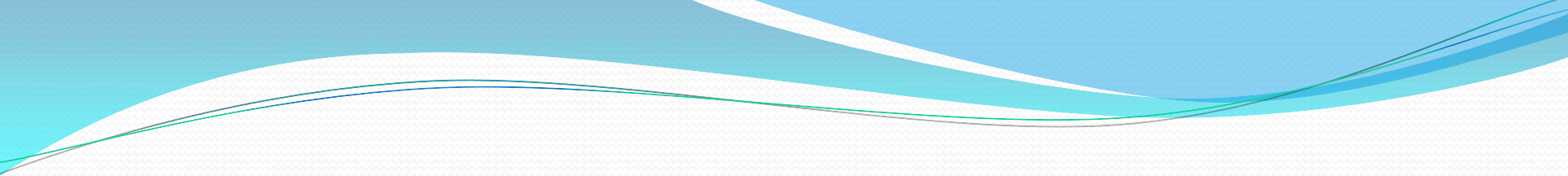
- Bugüne kadar ki biyomarkırlar inme tanısı için yeterli duyarlılık ve özgüllükten yoksundur.*
- Biyomarkır panelleri için ümit verici çalışmalar olsa da, klinik kullanım için yeterli doğruluğu gösterememektedirler.

* Whiteley W, Tseng MC, Sandercock P. Blood biomarkers in the diagnosis of ischemic stroke: a systematic review. Stroke 2008; 39:2902.



Bulgulara ek olarak biyomarkırlar inme mekanizmasının tanımlanmasında yardımcı olabilir.

- Kardiyoembolizm(BNP),
- Karotis ateroskleroza(CRP),
- Kanserde hiperkoagulobilitate(D-dimer),
- Büyük arter ateroskleroza(Lp-PLA₂) gibi.

- 
- Markırlar inmeli hastalarda erken komplikasyon riskini tahmin edebilir, yakından izleme ve erken müdahaleye izin verir.
 - Ancak bunların geleneksel risk değerlendirmesine ne kadar katkı sağlayacağı belirsizliğini korumaktadır.

BRAIN NATRIURETIC PEPTIDE (BNP)

- BNP, B tip Natriüretik Peptid olarak da adlandırılan, başlangıçta beyinde tespit edilen fakat primer olarak kalpten salınan bir nörohormondur.
- BNP artmış duvar gerilimi veya volüm yüklenmesine cevap olarak kardiyak ventriküllerden salınır.

- Kriptojenik inme varlığında BNP ölçümü kardiyoembolik kaynağı değerlendirmek için (paroksismal atrial fibrilasyon dahil) yararlı olmaktadır. Fakat optimal bir cut-off değeri belirlenememiştir.
- Yüksek BNP düzeyleri kardiyak değerlendirme ihtiyacını büyük ölçüde göstermektedir.

BNP ve kardiyembolik inme

- Gözlemsel çalışmaların sonuçları* ve sistematik derleme ve meta-analizler **, kardiyembolik inmeli hastaların belirlenmesinde BNP ölçümünün yararlı olduğunu düşündürmektedir.
- Artmış plazma BNP düzeyleri iki önemli sebep olan kalp yetmezliği hem de atriyal fibrilasyon ile ilişkilidir.
- Yine okkült AF'yi belirlemede ek yarar sağlayabilir.

* Shimizu H, Murakami Y, Inoue S, et al. High plasma brain natriuretic polypeptide level as a marker of risk for thromboembolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation. Stroke 2002; 33:1005.

** Llombart V, Antolin-Fontes A, Bustamante A, et al. B-type natriuretic peptides help in cardioembolic stroke diagnosis: pooled data meta-analysis. Stroke 2015; 46:1187.

Etiologic Diagnosis of Ischemic Stroke Subtypes With Plasma Biomarkers

Joan Montaner, MD, PhD; Mila Perea-Gainza, MD; Pilar Delgado, MD, PhD; Marc Ribó, MD, PhD; Pilar Chacón, MD, PhD; Anna Rosell, PhD; Manolo Quintana; Mauricio E. Palacios, MD; Carlos A. Molina, MD, PhD; José Alvarez-Sabín, MD, PhD

Background and Purpose—Because there is no biologic marker offering precise information about stroke etiology, many patients receive a diagnosis of undetermined stroke even after all available diagnostic tests are done, precluding correct treatment.

Methods—To examine the diagnostic value of a panel of biochemical markers to differentiate stroke etiologies, consecutive acute stroke patients were prospectively evaluated. Brain computed tomography, ultrasonography, cardiac evaluations, and other tests were done to identify an etiologic diagnosis according to TOAST classification. Blood samples were drawn on Emergency Department arrival (<24 hours) to test selected biomarkers: C-reactive protein, D-dimer, soluble receptor for advanced glycation end products, matrix metalloproteinase-9, S-100b, brain natriuretic peptide (BNP), neurotrophin-3, caspase-3, chimerin, and secretagogin (assayed by ELISA).

Results—Of 707 ischemic stroke patients included, 36.6% were cardioembolic, 21.4% atherothrombotic, 18.1% lacunar, and 23.9% of undetermined origin. High levels of BNP, soluble receptor for advanced glycation end products, and D-dimer ($P<0.0001$) were observed in patients with cardioembolic stroke. Independent predictors (odds ratios with CIs are given) of cardioembolic stroke were as follows: atrial fibrillation 15.3 (8.4–27.7, $P<0.001$); other embolic cardiopathies 14.7 (4.7–46, $P<0.001$); total anterior circulation infarction 4 (2.3–6.8, $P<0.001$); BNP >76 pg/mL 2.3 (1.4–3.7, $P=0.001$); and D-dimer >0.96 $\mu\text{g/mL}$ 2.2 (1.4–3.7, $P=0.001$). Even among patients with transient symptoms ($n=155$), a high BNP level identified cardioembolic etiology (6.7, 2.4–18.9; $P<0.001$). A model combining clinical and biochemical data had a sensitivity of 66.5% and a specificity of 91.3% for predicting cardioembolism.

Conclusions—Using a combination of biomarkers may be a feasible strategy to improve the diagnosis of cardioembolic stroke in the acute phase, thus rapidly guiding other diagnostic tests and accelerating the start of optimal secondary prevention. (*Stroke*. 2008;39:2280–2287.)

707 iskemik inme veya TİA hastasında, kardiyoembolik mekanizmanın bağımsız belirleyicisi olarak plasma BNP düzeyi >76 pg/mL olarak belirlenmiş. (odds ratio 2.3, 95% CI 1.4-3.7). Duyarlılık %72 ve özgüllük %68.

Brain natriuretic peptide as a predictor of delayed atrial fibrillation after ischaemic stroke and transient ischaemic attack

Y. Okada^a, K. Shibazaki^b, K. Kimura^b, Y. Iguchi^b and T. Miki^c

^aDepartment of Neurology, Matsuyama red-cross hospital, Matsuyama, Ehime; ^bDepartment of Stroke Medicine, Kawasaki Medical School, Kurashiki, Okayama; and ^cDepartment of Geriatric Medicine, Ehime University, Toon, Ehime, Japan

Keywords:

atrial fibrillation,
biomarkers, brain
natriuretic peptide,
embolism, ischaemic
stroke

Received 25 April 2009
Accepted 31 August 2009

Background and purpose: We investigated whether the brain natriuretic peptide (BNP) level can serve as a predictive biological marker of delayed atrial fibrillation (AF).

Methods: Two hundred and thirty seven consecutive patients admitted to our institution with acute ischaemic stroke or transient ischaemic attack (TIA) within 24 h of onset were enrolled. The patients were classified according to the presence or absence of AF upon admission [AF and sinus rhythm (SR) groups]. The SR group was subdivided based on the development of AF after admission (new- and non-AF groups). We compared the characteristics between the AF and SR groups, and between the new- and non-AF groups. The factors associated with new-AF were investigated by multivariate logistic regression analysis.

Results: Amongst the enrolled patients, 72 (30.4%) had AF upon admission (AF group), and 13 (5.5%) developed AF thereafter (new-AF group). The plasma BNP level was significantly higher in the AF, than in the SR group (401.7 vs. 92.1 pg/ml, $P < 0.001$). Moreover, the plasma BNP level was significantly higher in the new-, than in the non-AF group (184.7 vs. 84.1 pg/ml, $P < 0.001$). The optimal cutoff BNP level required to distinguish new-, from non-AF groups was 85.0 pg/ml, and the sensitivity and specificity was 83.3% and 76.2%, respectively. On multivariate logistic regression analysis, plasma BNP level > 85.0 pg/ml (odds ratio, 7.20; 95% confidence interval, 1.71 to 30.43, $P = 0.007$) was an independent factor associated with new-AF. **Conclusion:** High plasma BNP level should be a strong predictor of delayed AF after ischaemic stroke or TIA.

İskemik inme ve TİA tanılı 237 hasta içeren çalışmada, kabul anında ölçülen plasma BNP seviyeleri AF li hastalarda sinüs ritmindeki hastalara kıyasla anlamlı düzeyde yüksek bulundu (402 karşı 92 pg/mL, sırasıyla). Başlangıçta sinüs ritmi tespit edilen hastalar için cut-off plasma BNP düzeyi ≥ 85 pg/mL olup, duyarlılık %83 ve özgüllük %76.

BNP ve İnme Riski

Journal of the American College of Cardiology
© 2013 by the American College of Cardiology Foundation
Published by Elsevier Inc.

Vol. 61, No. 22, 2013
ISSN 0735-1097/\$36.00
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2012.11.082>

N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide for Risk Assessment in Patients With Atrial Fibrillation

Insights From the ARISTOTLE Trial (Apixaban for the
Prevention of Stroke in Subjects With Atrial Fibrillation)

Ziad Hijazi, MD,*† Lars Wallentin, MD, PhD,* Agneta Siegbahn, MD, PhD,*†
Ulrika Andersson, MSc,* Christina Christersson, MD, PhD,*† Justin Ezekowitz, MBChB, MSc,§
Bernard J. Gersh, MD,|| Michael Hanna, MD,¶ Stefan Hohnloser, MD,# John Horowitz, MD,**
Kurt Huber, MD,†† Elaine M. Hylek, MD, MPH,‡‡ Renato D. Lopes, MD, PhD,§§
John J. V. McMurray, MD,||| Christopher B. Granger, MD§§

*Uppsala, Sweden; Albert, Edmonton, Canada; Rochester, Minnesota; Princeton, New Jersey;
Frankfurt, Germany; Adelaide, South Australia, Australia; Vienna, Austria; Boston, Massachusetts;
Durham, North Carolina; and Glasgow, United Kingdom*

ARISTOTLE çalışmasında 14892 örneğin dahil edildiği çalışmada, warfarin veya apiksaban kullanan hastalar randomize olarak alınmış, >1250 ng/L üzerinde NT-proBNP düzeyi olan hastalarda yıllık stroke riski %2, ≤363 ng/L olanlarda yıllık risk %0,7 olarak tespit edilmiş. CHA₂DS₂-Vasc skoruna NT-proBNP eklenmesiyle embolik olayların tahmini anlamlı derecede düzeldiği gösterilmiştir.

- RE-LY çalışmasında da benzer sonuçlar elde edilmiştir.*
- Bu çalışmaların ışığında ek olarak, inme öyküsü olmayan hastalarda BNP düzeylerine göre tedavi değiştirmek için stratejiler değerlendirilmemiştir.
- Ancak, düşük riskli olmasına rağmen oral antikoagülan kullanan AF hastalarında BNP düzeyini göz önünde bulundurmak mantıklı görünmektedir.

* [Hijazi Z, Oldgren J, Andersson U, et al. Cardiac biomarkers are associated with an increased risk of stroke and death in patients with atrial fibrillation: a Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy \(RE-LY\) substudy. Circulation 2012; 125:1605.](#)

CRP

- Genel olarak injury, enfeksiyon veya inflamasyona cevap olarak artmakla birlikte,
- Kardiyovasküler hastalıkların prediktörü ve altta yatan sistemik aterosklerozun göstergesi olduğu büyük çalışmalarla desteklenmiştir.

CRP ve karotis aterosklerozu

C-Reactive Protein Is an Independent Predictor of the Rate of Increase in Early Carotid Atherosclerosis

Hiroyuki Hashimoto, MD; Kazuo Kitagawa, MD, PhD; Hidetaka Hougaku, MD, PhD;
Yoshiomi Shimizu, MD; Manabu Sakaguchi, MD; Yoji Nagai, MD, PhD;
Shigeru Iyama, MPharm; Hachiro Yamanishi, BE; Masayasu Matsumoto, MD, PhD; Masatsugu Hori, MD, PhD

Background—An elevated plasma concentration of high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) is a strong predictor of cardiovascular events. However, there have been no longitudinal studies of the relations between development of atherosclerotic lesions and hs-CRP concentrations. Furthermore, it remains unknown whether increased hs-CRP concentrations result in the development of atherosclerosis.

Methods and Results—The study included 179 outpatients 40 to 79 years of age who were treated at our institute for traditional risk factors for cardiovascular disease. The patients had no evidence of advanced carotid atherosclerosis at the time of baseline examination. Patients underwent repeated ultrasonographic evaluation of the carotid arteries for 35 ± 10 months. Blood samples were collected for hs-CRP measurements. Based on focal intima-media thickening ≥ 1.1 mm representing plaque, plaque number (PN) and plaque score (PS; the sum of all plaque thicknesses) were calculated. The development of atherosclerosis was estimated by the formula $\Delta\text{value}/\text{year} = (\text{last value} - \text{baseline value})/\text{number of follow-up years}$. Multivariate linear regression analysis revealed that the log-transformed value for hs-CRP concentration was not related to baseline PN or PS but was related to $\Delta\text{PN}/\text{year}$ and $\Delta\text{PS}/\text{year}$ ($\beta = 0.29$ and 0.30 ; $P < 0.001$ for both) independently of the effect of traditional risk factors.

Conclusions—During the early stages of carotid atherosclerosis, the hs-CRP concentration is a marker of carotid atherosclerotic activity rather than extent of atherosclerosis. (*Circulation*. 2001;104:63-67.)

Uzun dönemde yapılan 179 hastalık bir çalışma, CRP' nin erken evre karotis aterosklerozunun gelişmesi ve hızını belirlemede bağımsız bir prediktör olduğunu göstermiştir. Buna karşın CRP konsantrasyonu aterosklerozun boyutu ve karotis darlığının derecesini bu derece gösterememektedir.

- Genel olarak mevcut veriler CRP ölçümünün ilk veya tekrarlayan inme ve gelecek inme riskini tahmin etmede yetersiz olduğu görülmektedir.*
- Küçük çalışmalarda, artmış CRP düzeyleri inme sonrası mortalite ve kötü fonksiyonel taburculuk ile ilişkili bulunmuştur.
- Ancak CRP ile morbidite arasındaki ilişki ölçüm zamanlamasına göre değişebileceği görülüyor. Bu sınırlamalar göz önüne alındığında, inme sonucu tahmininde CRP ölçümü tavsiye edilemez.

* Emerging Risk Factors Collaboration, Kaptoge S, Di Angelantonio E, et al. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. Lancet 2010; 375:132.

D-DIMER

- Klinik pratikte, D-dimer düzeyleri derin ven trombozu ve pulmoner emboli hastalarını belirlemek için kullanılan tanı algoritmaları içine dahil edilmiştir.
- Kriptojenik inme olgularında D-dimer ölçümü kansere bağlı hiperkoagülopati olasılığını değerlendirmede faydalı olmuştur. Ancak cut-off değeri hala belirlenememiştir.

D-dimer ve inme mekanizması

- Nispeten seyrek olmakla birlikte kanserle ilişkili hiperkoagulabilite önemli bir inme mekanizmasıdır.
- Akut iskemik inme tanılı 707 hastanın dahil edildiği bir çalışmada, kardiyembolik inme hastalarında aterosklerotik, laküner ve sınıflandırılmayanlara kıyasla D-dimer düzeyleri anlamlı derecede yüksek bulundu.*
- Bu bulgular eşliğinde, D-dimer düzeyinin kardiyembolik olup olmadığını ayırt etmede yeteneği sınırlıdır.

* [Montaner J, Perea-Gainza M, Delgado P, et al. Etiologic diagnosis of ischemic stroke subtypes with plasma biomarkers. Stroke 2008; 39:2280.](#)

D-dimer ve sonlanım

- İnmede progresyon ve rekürrens, artmış trombin üretimi ve fibrin oluşumu ile ilişkilendirilmiştir.
- Bu da D-dimer düzeylerinin yüksek risk altındaki hastaların belirlenmesine yardımcı olabileceğini düşündürmektedir.
- 2 çalışmada(54 ve 153 hasta) artmış D-dimer düzeyleri ile MRG' de progresif inme veya tekrarlayan iskemik lezyonlar arasında ilişkili bulunmuştur.*,**

* Barber M, Langhorne P, Rumley A, et al. Hemostatic function and progressing ischemic stroke: D-dimer predicts early clinical progression. *Stroke* 2004; 35:1421.

** Kang DW, Yoo SH, Chun S, et al. Inflammatory and hemostatic biomarkers associated with early recurrent ischemic lesions in acute ischemic stroke. *Stroke* 2009; 40:1653.

FİBRİNOJEN

- Fibrinojen fibrin pıhtısı formasyonu için temel prekürsördür.
- Artmış fibrinojen düzeylerinin inme riski, inme şiddeti ve inme sonrası kötü sonlanımla ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Fibrinojen ve inme riski

- Prospektif 31 çalışmayı içeren meta-analizde, inme ve kardiyovasküler hastalık öyküsü olmayan 150,000 hastanın verisi incelenmiş, fibrinojenin inme riski ile orta derecede ilişkili saptanmıştır.
- Her 1g/L fibrinojen artışında risk oranı 2,06 olarak belirlendi (95% CI 1.83-2.33). Fibrinojen ve inme riski arasındaki ilişki genç hastaların dahil edilmesiyle daha güçlüydü.

Plasma Fibrinogen Level and the Risk of Major Cardiovascular Diseases and Nonvascular Mortality

An Individual Participant Meta-analysis

Fibrinogen Studies Collaboration*

MANY PROSPECTIVE EPIDEMIOLOGICAL studies have reported positive associations between the risk of coronary heart disease (CHD) and plasma fibrinogen levels.¹⁻³⁷ Fibrinogen is the major coagulation protein in blood by mass, the precursor of fibrin, and an important determinant of blood viscosity and platelet aggregation.³⁸⁻⁴¹ Because fibrinogen levels can be reduced considerably by lifestyle interventions that also affect levels of established risk factors (such as regular exercise, smoking cessation, and moderate alcohol consumption), there is interest in the possibility that measurement (or modification) of fibrinogen may help in disease prediction or prevention.^{38-40,42} A meta-analysis of published data from 18 such studies, involving about 4000 CHD cases, indicated a relative risk of 1.8 (95% confidence interval [CI], 1.6-2.0) per 1-g/L increase in plasma fibrinogen level.⁴³ However, such analyses are not able to provide detailed assessments of the nature of any independent association of fibrinogen level with CHD or with other vascular and nonvascular outcomes.⁴³⁻⁴⁵

This meta-analysis differs from previous analyses in several ways that should increase its reliability and scientific value. First, it is large and comprehensive: the data comprise 6944 first nonfatal myocardial infarction (MI) or stroke events and 13 210 deaths (cause-

Context Plasma fibrinogen levels may be associated with the risk of coronary heart disease (CHD) and stroke.

Objective To assess the relationships of fibrinogen levels with risk of major vascular and with risk of nonvascular outcomes based on individual participant data.

Data Sources Relevant studies were identified by computer-assisted searches, hand searches of reference lists, and personal communication with relevant investigators.

Study Selection All identified prospective studies were included with information available on baseline fibrinogen levels and details of subsequent major vascular morbidity and/or cause-specific mortality during at least 1 year of follow-up. Studies were excluded if they recruited participants on the basis of having had a previous history of cardiovascular disease; participants with known preexisting CHD or stroke were excluded.

Data Extraction Individual records were provided on each of 154 211 participants in 31 prospective studies. During 1.38 million person-years of follow-up, there were 6944 first nonfatal myocardial infarctions or stroke events and 13 210 deaths. Cause-specific mortality was generally available. Analyses involved proportional hazards modeling with adjustment for confounding by known cardiovascular risk factors and for regression dilution bias.

Data Synthesis Within each age group considered (40-59, 60-69, and ≥70 years), there was an approximately log-linear association with usual fibrinogen level for the risk of any CHD, any stroke, other vascular (eg, non-CHD, nonstroke) mortality, and nonvascular mortality. There was no evidence of a threshold within the range of usual fibrinogen level studied at any age. The age- and sex-adjusted hazard ratio per 1-g/L increase in usual fibrinogen level for CHD was 2.42 (95% confidence interval [CI], 2.24-2.60); stroke, 2.06 (95% CI, 1.83-2.33); other vascular mortality, 2.76 (95% CI, 2.28-3.35); and nonvascular mortality, 2.03 (95% CI, 1.90-2.18). The hazard ratios for CHD and stroke were reduced to about 1.8 after further adjustment for measured values of several established vascular risk factors. In a subset of 7011 participants with available C-reactive protein values, the findings for CHD were essentially unchanged following additional adjustment for C-reactive protein. The associations of fibrinogen level with CHD or stroke did not differ substantially according to sex, smoking, blood pressure, blood lipid levels, or several features of study design.

Conclusions In this large individual participant meta-analysis, moderately strong associations were found between usual plasma fibrinogen level and the risks of CHD, stroke, other vascular mortality, and nonvascular mortality in a wide range of circumstances in healthy middle-aged adults. Assessment of any causal relevance of elevated fibrinogen levels to disease requires additional research.

JAMA. 2005;294:1799-1809

www.jama.com

*The Authors/Writing Committee, Authors/Members, and Other Members of the Fibrinogen Studies Collaboration are listed at the end of this article. Corresponding Author: John Danesh, DPhil, Department of Public Health and Primary Care, Institute of Public Health, University of Cambridge, Strangeways Site, Wolf's Causeway, Cambridge CB1 8RN, UK (john.danesh@phpc.cam.ac.uk).

©2005 American Medical Association. All rights reserved.

(Reprinted with Corrections) JAMA, October 12, 2005—Vol 294, No. 14 1799

Fibrinojen ve sonlanım

- Fibrinojen düzeyleri inme sonrası kötü sonlanım ile ilişkilidir.
- Ancak alışıl gelmiş klinik prediktörlere katkısı belirsizliğini korumakta, hasta yönetimini değiştirmesi mümkün görünmemektedir.

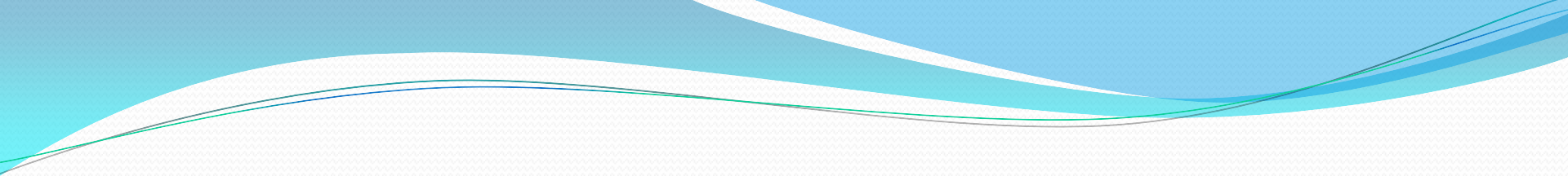
- Akut iskemik inme 900 hastanın değerlendirildiği bir raporda, fibrinojen düzeyleri >3.5 g/L olması bir yıllık mortalite ile bağımsız ilişkili bulundu(odds ratio 1.69, 95% CI 1.12-2.55)*
- 465 hastanın dahil olduğu NINDS tPA çalışmasında, trombolitikten sonraki 24 saatte fibrinojen düzeyi yüksek seyreden hastaların 90 günlük mortalite riskinde artış gözlenmiştir.**

*Turaj W, Słowik A, Dziedzic T, et al. Increased plasma fibrinogen predicts one-year mortality in patients with acute ischemic stroke. J Neurol Sci 2006; 246:13.

**Tanne D, Macko RF, Lin Y, et al. Hemostatic activation and outcome after recombinant tissue plasminogen activator therapy for acute ischemic stroke. Stroke 2006; 37:1798.

LIPOPROTEIN-ASSOCIATED PHOSPHOLIPASE A2 (LP-PLA2)

- Lp-PLA₂, lökositlerden salgılanan bir enzimdir ve LDL metabolizmasında yer alan proinflamatuvar bir mediatördür.
- Aterosklerotik plak inflamasyonu ve instabilitesini gösteren vasküler spesifik iflamatuvar bir biyomarkırdır.

- 
- Lp-PLA₂, mass ve aktivite düzeyi serum veya plazmada ölçülebilir.
 - Lp-PLA₂ mass uzun dönem kardiyovasküler risk tahmini için kullanılmaktadır. Ancak inme için pratikte yaygın kullanımı yoktur.

Lp-PLA2 ve inme mekanizması



Lipoprotein-associated phospholipase A₂ and risk of coronary disease, stroke, and mortality: collaborative analysis of 32 prospective studies

The Lp-PLA₂ Studies Collaboration*

Summary

Background Lipoprotein-associated phospholipase A₂ (Lp-PLA₂), an inflammatory enzyme expressed in atherosclerotic plaques, is a therapeutic target being assessed in trials of vascular disease prevention. We investigated associations of circulating Lp-PLA₂ mass and activity with risk of coronary heart disease, stroke, and mortality under different circumstances.

Methods With use of individual records from 79 036 participants in 32 prospective studies (yielding 17 722 incident fatal or non-fatal outcomes during 474 976 person-years at risk), we did a meta-analysis of within-study regressions to calculate risk ratios (RRs) per 1 SD higher value of Lp-PLA₂ or other risk factor. The primary outcome was coronary heart disease.

Findings Lp-PLA₂ activity and mass were associated with each other ($r=0.51$, 95% CI 0.47–0.56) and proatherogenic lipids. We noted roughly log-linear associations of Lp-PLA₂ activity and mass with risk of coronary heart disease and vascular death. RRs, adjusted for conventional risk factors, were: 1.10 (95% CI 1.05–1.16) with Lp-PLA₂ activity and 1.11 (1.07–1.16) with Lp-PLA₂ mass for coronary heart disease; 1.08 (0.97–1.20) and 1.14 (1.02–1.27) for ischaemic stroke; 1.16 (1.09–1.24) and 1.13 (1.05–1.22) for vascular mortality; and 1.10 (1.04–1.17) and 1.10 (1.03–1.18) for non-vascular mortality, respectively. RRs with Lp-PLA₂ did not differ significantly in people with and without initial stable vascular disease, apart from for vascular death with Lp-PLA₂ mass. Adjusted RRs for coronary heart disease were 1.10 (1.02–1.18) with non-HDL cholesterol and 1.10 (1.00–1.21) with systolic blood pressure.

Interpretation Lp-PLA₂ activity and mass each show continuous associations with risk of coronary heart disease, similar in magnitude to that with non-HDL cholesterol or systolic blood pressure in this population. Associations of Lp-PLA₂ mass and activity are not exclusive to vascular outcomes, and the vascular associations depend at least partly on lipids.

Lancet 2010; 375: 1536–44

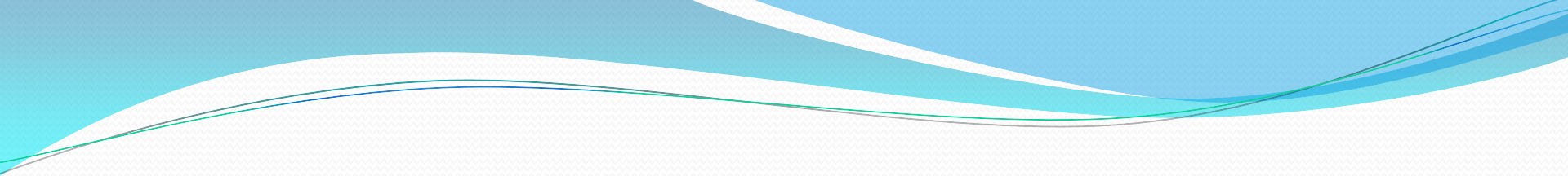
See Comment page 1498

* Members listed at end of paper

Correspondence to:

Lp-PLA₂ Studies Collaboration
Coordinating Centre,
Department of Public Health and
Primary Care, University of
Cambridge, Strangeways
Research Laboratory, Cambridge
CB1 8RN, UK
lsc@phpc.cam.ac.uk

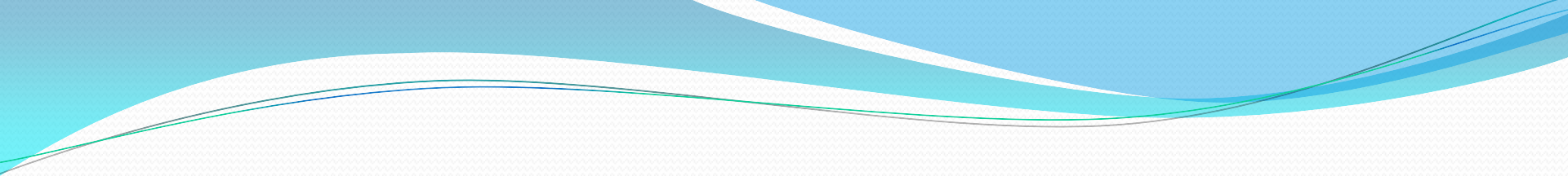
32 prospektif çalışmanın dahil edildiği 79,036 hasta içeren bir meta-analizde, Lp-PLA₂ mass ve aktivite yüksekliği diğer vasküler riskler dışlandıktan sonra iskemik inme riskinde artışla ilişkili bulunmuştur.

- 
- Diğer bir çok benzer çalışmada aterosklerotik inme ile ilişkili olduğu gözlemlenmiştir.
 - Bu bulgular doğrultusunda primer koruma stratejileri uygulamada Lp-PLA2 düzeyi potansiyel olarak faydalı görülmüştür.
 - İnme için orta riskli durumlarda antiplatelet ve statin kullanılması tartışmalıdır. Bu konu da faydalı olabileceği düşünülmektedir.

NÖRON SPESİFİK ENOLAZ

- NSE, nöronal hasar sonrası salınan bir enzimdir ve serebral infarkt da içeren beyin hasarı için bir markır olarak araştırılmıştır.
- 597 hastayı içeren 12 çalışmanın sistematik olarak gözden geçirilmesi sonucunda NSE ölçümü akut iskemik inme tanısı için sınırlı değere sahip olmasına rağmen yüksek serum NSE düzeyleri inmeli hastalarda kontrollerle karşılaştırıldığında infarkt hacmi ve nörolojik defisiti derecesi ile ilişkilidir.*

*Anand N, Stead LG. Neuron-specific enolase as a marker for acute ischemic stroke: a systematic review. Cerebrovasc Dis 2005; 20:213.



NSE' nin

- beyin hasarı sonrası sistemik dolaşıma gecikmeli salınması,
- çok geç yükselmesi,
- serebral infakta spesifik olmaması klinik kullanımdaki dezavantajlarıdır.

SELÜLER FİBRONEKTİN

- c-Fn esas olarak endotelyal hücreler, özellikle de vasküler endotel tarafından üretilen bir glikoproteindir.
- Prospektif çalışmalarda tedavi öncesi yüksek c-Fn düzeylerinin trombolitik tedavi alan iskemik inmelerde hemorajik transformasyon riskini tahmin etmede faydalı olduğu gösterilmiştir.*
- Ancak, tromboliz kararı vermeden önce kullanılacak kadar hızlı bir tahlil değildir.

* Castellanos M, Leira R, Serena J, et al. Plasma cellular-fibronectin concentration predicts hemorrhagic transformation after thrombolytic therapy in acute ischemic stroke. Stroke 2004; 35:1671.

COPEPTIN

- Copeptin, pro-arginin vasopresinin C-terminal kısmından oluşan bir peptiddir.
- Artan copeptin düzeyleri geçici iskemik atak ve iskemik inme sonrası tekrarlayan serebrovasküler ve diğer vasküler olayların tahmininde yararlı olabilir.*
- Birçok prospektif kohort çalışmasında, copeptin iskemik inme sonrası fonksiyonel sonlanım ve mortalitenin bağımsız bir belirleyicisi oldu.**
- İnme sonrası komplikasyonlarda ve özellikle enfeksiyonlarda markır olarak düşünülebilir.***

*Greisenegger S, Segal HC, Burgess AI, et al. Copeptin and Long-Term Risk of Recurrent Vascular Events After Transient Ischemic Attack and Ischemic Stroke: Population-Based Study. *Stroke* 2015; 46:3117.

**De Marchis GM, Katan M, Weck A, et al. Copeptin adds prognostic information after ischemic stroke: results from the CoRisk study. *Neurology* 2013; 80:1278.

***Fluri F, Morgenthaler NG, Mueller B, et al. Copeptin, procalcitonin and routine inflammatory markers-predictors of infection after stroke. *PLoS One* 2012; 7:e48309.

GLİAL FİBRİLER ASİDİK PROTEİN

- GFAP ağırlıklı olarak astrositler tarafından üretilir, inme veya diğer beyin hasarını takiben kana salınır.
- Çeşitli çalışmalarda GFAP düzeyleri, iskemik inme ile karşılaştırıldığında intraserebral kanamada anlamlı düzeyde yüksek olduğu gösterilmiştir.
- Özellikle erken ölçüldüğünde (semptomlar başladıktan sonraki iki ila altı saat), inme subtipini belirlemede rolü olduğunu düşündürmektedir.*
- Ancak bu bulgular klinik kullanım için sınırlıdır.

*Foerch C, Curdt I, Yan B, et al. Serum glial fibrillary acidic protein as a biomarker for intracerebral haemorrhage in patients with acute stroke. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2006; 77:181.

MATRIX METALLOPROTEİNAZ 9

- MMP 9 serebral kan damarlarını çevreleyen bazal laminanın temel bileşenini yıkan bir proteolitik enzimdir.
- Akut iskemik inme tanılı 3289 hasta içeren 22 çalışmanın dahil olduğu sistematik bir derlemede, yüksek MMP 9 seviyeleri daha yüksek inme şiddeti, büyük infarkt alanı ve kötü fonksiyonel sonlanım ile korele olduğu gösterilmiştir.*

*Ramos-Fernandez M, Bellolio MF, Stead LG. Matrix metalloproteinase-9 as a marker for acute ischemic stroke: a systematic review. J Stroke Cerebrovasc Dis 2011; 20:47.

S100 KALSİYUM BAĞLAYICI PROTEİN B

- S100B bir astroglial proteindir, serebral hasar ve kan-beyin bariyerinin bozulmasının bir göstergesi olarak incelenmiştir.
- Küçük tek merkezli bir çalışmada, S100B nin çoklu ölçümleri, ağır seyir, daha büyük infarkt hacmi ve kötü sonlanım ile ilişkili bulunmuştur.*
- Yine başka bir çalışmada trombolitik sonrası hemorajik transformasyonu tahmin etmede önemli bir prediktör olduğu gösterilmiştir.

*Foerch C, Singer OC, Neumann-Haefelin T, et al. Evaluation of serum S100B as a surrogate marker for long-term outcome and infarct volume in acute middle cerebral artery infarction. Arch Neurol 2005; 62:1130.

**Foerch C, Wunderlich MT, Dvorak F, et al. Elevated serum S100B levels indicate a higher risk of hemorrhagic transformation after thrombolytic therapy in acute stroke. Stroke 2007; 38:2491.

Examples of potential uses of blood biomarkers in stroke

Potential use	Biomarkers
Prediction of stroke risk	BNP, Lp-PLA2, fibrinogen
Determination of stroke mechanism	BNP, d-dimer
Diagnosis of cerebral vein thrombosis	D-dimer
Prediction of infarct volume	NSE, S100B
Prediction of stroke outcome	BNP, copeptin, fibrinogen, MMP9
Estimating risk of in-hospital complications	Copeptin
Determining response to therapy	BNP, c-Fn, fibrinogen, MMP9

BNP: brain natriuretic protein; c-Fn: cellular fibronectin; Lp-PLA2: lipoprotein-associated phospholipase A2; NSE: neuron-specific enolase; MMP9: matrix metalloproteinase 9; S100B: S100 calcium binding protein B.

Okmeydanı E.A.H. Acil Tıp Kliniği

