

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**İNERATRİYAL SEPTAL ANEVİRİZMA İZLENEN
HASTALARDA NÖRON SPESİFİK ENOLAZ DÜZEYİ İLE
SUBKLİNİK NÖRON HASARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Ebru ŞAHİN
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Cansın TULUNAY KAYA**

ANKARA

2020

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**İTERATRİYAL SEPTAL ANEVİRİZMA İZLENEN
HASTALARDA NÖRON SPESİFİK ENOLAZ DÜZEYİ İLE
SUBKLİNİK NÖRON HASARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Ebru ŞAHİN
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Cansın TULUNAY KAYA**

ANKARA

2020

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TEZ SINAVI TUTANAĞI

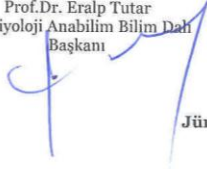
I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN	
Adı, Soyadı : Dr.Ebru Şahin	Tarih: 01/09/2020
Anabilim/Bilim Dalı : Kardiyoloji ABD	
Tez Danışmanı : Doç.Dr.D. Cansın Tulunay Kaya	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Tezin Başlığı : İnteratriyal Septal Anevrizma İzlenen Hastalarda Nöron Spesifik Enolaz Düzeyi ile Subklinik Nöron Hasarının Değerlendirilmesi	
Tezin Niteliği:	☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi ☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	☐ 1 ☒ 2 ☐ 3

III. KARAR
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak ☒ Kabulüne ☐ Reddine ☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine oy birliği / oy çokluğu ile karar verilmiştir.
IV. AÇIKLAMALAR
Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız

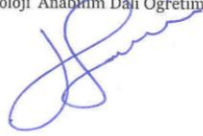
Jüri Başkanı

Unvanı, Adı, Soyadı
Prof.Dr. Eralp Tutar
Kardiyoloji Anabilim Bilim Dalı
Başkanı



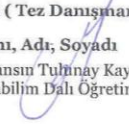
Jüri Üyesi

Unvanı, Adı, Soyadı
Doç.Dr. Levent Şahiner
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kardiyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi



Jüri Üyesi (Tez Danışmanı)

Unvanı, Adı, Soyadı
Doç.Dr.Cansın Tulunay Kaya
Kardiyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi



ÖNSÖZ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimim boyunca parçası olmaktan gurur duyduğum bir aile olarak gördüğüm; desteğini, ilgisini ve bilgisini bizlerden esirgemeyen, her durumda yanımda olduğunu hissettiren, başta Prof. Dr. Çetin Erol ve anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Eralp Tutar olmak üzere tüm anabilim dalı öğretim üyelerine mesleki gelişimimdeki bu basamakta sağladıkları katkılar için teşekkür ederim.

Hekimlik mesleğine olan saygısına, tıp etiğini özümsemiş tavırlarla mesleğini icra etmesine, hastalarına ve öğrencilerine olan hassasiyetine hayran olduğum; bilimsel bakış açısını, çalışkanlığını ve en önemlisi hayattaki duruşunu kendime örnek aldığım hocadan ziyade bir abla kadar yakın gördüğüm; kardiyoloji eğitimim boyunca rahatlıkla kapısını çalabildiğim ve tez sürecinde birlikte yol aldığım danışman hocam Doç. Dr. Cansın Tulunay Kaya'ya; çalışmanın tasarlanmasında ve geliştirilmesinde fikirlerini esirgemeyen Prof. Dr. Sadi Güleç ve Uzm. Dr. Nil Özyüncü'ye sonsuz teşekkür ederim.

Tez hasta verilerimin toplanması sürecinde bir gün bile of demeden yardım eden İbn-i Sina Hastanesi ekokardiyografi laboratuvarı çalışanları Selda Yıldırım, Filiz Erkek ve Ayten Soylu, Filiz Saraç ve Sevim Kıyak'a; çalışma serum örneklerimin büyük hassasiyetle çalışılmasını sağlayan fakültemiz Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Ebru Us'a ve mikrobiyoloji laboratuvarı çalışanı Semahat Özartam'a teşekkür ederim.

Asistanlığım boyunca birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım, yorgunluklarımızı, uykusuzluklarımızı ve mutluluklarımızı paylaştığımız ailenin en renkli üyeleri olan asistan arkadaşlarıma, hemşirelerimize ve personelimize sevgilerimi sunar, teşekkür ederim.

Son olarak varlığımın sebebi olan ve her anımda yanımda olarak desteklerini bir an olsun esirgemeyen canım aileme sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
TABLolar DİZİNİ	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Normal Septal Anatomi	3
2.2. Atriyal Septal Anevrizma	3
2.2.1. Atriyal Septal Anevrizma Tanımı.....	3
2.2.2. Atriyal Septal Anevrizma Prevalansı.....	4
2.2.3. Atriyal Septal Anevrizma Sınıflandırması.....	5
2.2.4. Atriyal Septal Anevrizmanın İlişkili Olduğu Durumlar	7
2.3. İnme.....	8
2.3.1. İnme Tanımı	8
2.3.2. İnme Prevalansı ve İnsidansı.....	8
2.3.3. İnme Sınıflaması.....	9
2.3.4. İnme Risk Faktörleri.....	9
2.3.5. Kardiyembolik İnme	10
2.4. Sessiz Serebral İskemi	12
2.4.1. Sessiz Serebral İskemi Tanımı	12
2.4.2. Sessiz Serebral İskemi Görüntüleme Yöntemleri ve Bulguları	13
2.4.3. Sessiz Serebral İskemi Prevalansı ve İnsidansı	13
2.4.4. Sessiz Serebral İskemi Risk Faktörleri	14
2.4.5. Sessiz Serebral İskemi ve Kardiyovasküler Hastalık İlişkisi	15
2.5. Nöron Spesifik Enolaz	17
2.5.1. Enolazın Biyokimyasal Yapısı.....	17
2.5.2. Nöron Spesifik Enolazın Klinik Önemi.....	18
2.5.3. Nöron Spesifik Enolaz Ölçüm Yöntemleri.....	19

3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	20
3.1. Hasta Seçimi	20
3.2. Ekokardiyografik Değerlendirme	21
3.3. Serum Belirteci NSE	23
3.4. Etik	24
3.5. İstatistik Analiz	24
4. BULGULAR.....	26
4.1. Demografik, Klinik ve Ekokardiyografik Özellikler	26
4.2. NSE Düzeyi ve Alt Gruplar Arasındaki İlişkiler	29
5. TARTIŞMA	38
6. SONUÇLAR	44
ÖZET.....	45
SUMMARY	47
KAYNAKLAR	49

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AF	: Atriyal Fibrilasyon
AKŞ	: Açlık Kan Şekeri
APUD	: Amin Prekürsör Alımı ve Dekarboksilasyonu Hücreleri
ASA	: Atriyal Septal Anevrizma
ASD	: Atriyal Septal Defekt
AY	: Aort Yetmezliği
BCH	: Beyaz Cevher Hasarı
BKİ	: Beden Kitle İndeksi
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CABG	: Koroner Arter Bypass Greft
cm	: santimetre
DM	: Diyabetes Mellitus
DWI	: Difüzyon Ağırlıklı MRI
ECLIA	: Elektrokemilüminesans İmmün Analiz
EIA	: Enzim İmmün Analiz
EKG	: Elektrokaryografi
ELISA	: Enzime Bağlı İmmünosorban Analiz
Hb	: Hemoglobin
HDL	: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
HL	: Hiperlipidemi
HT	: Hipertansiyon
IRMA	: İmmünoradyometrik Analiz
IVS	: İnterventriküler Septum
KBY	: Kronik Böbrek Yetmezliği
LA	: Sol Atriyum
LDL	: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
LVDSÇ	: Sol Ventrikül Diyastol Sonu Çapı
LVSSÇ	: Sol Ventrikül Sistol Sonu Çapı

MAK	: Mitral Annular Kalsifikasyon
MBP	: Miyelin Basic Protein
Mİ	: Miyokard İnfarktüs
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MVP	: Mitral Valv Prolapsusu
MPV	: Ortalama Trombosit Hacmi
MY	: Mitral Yetmezliği
NSE	: Nöron Spesifik Enolaz
NNE	: Non-nöronal Enolaz
PAB	: Pulmoner Arter Basıncı
PDA	: Patent Duktus Arteriyozus
PFO	: Patent Foramen Ovale
RIA	: Radyoimmün Analiz
SSİ	: Sessiz Serebral İskemi
SVO	: Serebrovasküler Olay
TAVİ	: Transkateter Aort Kapak İmplantasyonu
TEE	: Transözefagiyal Ekokardiyografi
TİA	: Transient İskemik Atak
TTE	: Transtorasik Ekokardiyografi
TY	: Triküspit Yetmezliği
vb	: ve benzeri
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. ASA Tabanı ve Protrüzyon Mesafelerinin TTE ile Ölçüm Tekniği	5
Şekil 2.2. Gama Enolazın Yapısı	18
Şekil 3.1. TTE’de Apikal Dört Boşluk Penceresinde ASA Görüntüsü	22
Şekil 3.2. NSE Kiti.....	23
Şekil 4.1. Kontrol Grubu ve ASA Grubu Arasındaki NSE Düzeylerinin Karşılaştırılması	28
Şekil 4.2. Gruplar arası NSE düzeyinin patolojik olma sıklığı	28
Şekil 4.3. NSE Düzeyi Patolojik Olan Olgularda MAK Görülme Oranı	36

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. Longhini ve arkadaşlarının ASA sınıflaması (27)	5
Tablo 2.2. Hanley ve arkadaşlarının ASA sınıflaması (23)	6
Tablo 2.3. Roudaut ve arkadaşlarının ASA sınıflaması (31)	6
Tablo 2.4. Olivares-Reyes ve arkadaşlarının ASA sınıflaması (24)	6
Tablo 4.1. Gruplara Göre Olguların Demografik ve Klinik Özellikleri.....	26
Tablo 4.2. Gruplara Göre Olguların Laboratuvar Ölçümleri	27
Tablo 4.3. Gruplara Göre Olguların EKO Bulguları.....	29
Tablo 4.4. Eşlik Eden Özellikler ve Gruplara Göre Olguların NSE Düzeyleri	30
Tablo 4.5. Eşlik Eden Özellikler ve Gruplara Göre NSE'nin Patolojik Düzeyde Olma Sıklığı Yönünden Olguların Frekans Dağılımı	31
Tablo 4.6. Tüm Olgular İçerisinde Demografik ve Klinik Özelliklere Göre NSE Düzeyleri.....	32
Tablo 4.7. Tüm Olgular İçerisinde Demografik, Laboratuvar Ölçümleri ve EKO Göstergeleri ile NSE Düzeyleri Arasındaki Korelasyon Katsayısı ve Önemlilik Düzeyleri.....	33
Tablo 4.8. Tüm Olgular İçerisinde Yaş ve Cinsiyet Gibi Biyolojik Faktörlerin Yanı Sıra NSE Ölçümlerindeki Değişim Üzerinde Etkili Olabileceği Düşünülen Diğer Olası Tüm Faktörlere Göre Düzeltme Yapıldığında ASA Varlığının NSE Üzerine Etkisi.....	34
Tablo 4.9. Tüm Olgular İçerisinde NSE Düzeyi Normal ve Patolojik Gruplara Göre Olguların Demografik ve Klinik Özellikleri, Laboratuvar Ölçümleri ve EKO Göstergeleri.....	35
Tablo 4.10. Tüm Olgular İçerisinde Yaş ve Cinsiyet Gibi Biyolojik Faktörlerin Yanı Sıra NSE'nin Patolojik Seyri Üzerinde Etkili Olabileceği Düşünülen Diğer Olası Tüm Faktörlere Göre Düzeltme Yapıldığında ASA Varlığının NSE Üzerine Etkisi.....	37

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Atrial septal anevrizma (ASA), interatriyal septumun kalınlaşması, doku fazlalığı veya sakküler deformitesi ile ilişkili; interatriyal septal dokunun artmış mobilitesi nedeniyle septumun sağ veya sol atriya ya da her ikisine birden protrude olmasıdır. ASA tanısı önceki yıllarda daha az koyulmasına rağmen transtorasik ekokardiyografi (TTE) ve transözefagial ekokardiyografinin (TEE) kullanımının yaygınlaşması ile daha sık tanı alır hale gelmiştir. ASA prevalansı TTE çalışmalarında %0,08-1,2 arasında, TEE çalışmalarında ise %2-10 arasında saptanırken, geniş otopsi serilerinde ise ASA prevalansı %1 olarak bildirilmiştir.(1-3)

ASA izole olabileceği gibi mitral valv prolapsusu (MVP), patent foramen ovale (PFO), atriyal septal defekt (ASD), ventriküler septal defekt (VSD), patent duktus arteriyozus (PDA), triküspit ve mitral kapak atrezileri, Ebstein anomalisi ve aritmiler ile birliktelik gösterebilmektedir.(1,4) ASA bir çok vakada asemptomatik seyreterse de tromboembolik inme, sistemik, pulmoner hipertansiyon, kardiyak aritmiler ve intrakardiyak trombus oluşumu gibi kazanılmış kalp hastalıkları ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.(5,6)

ASA ile inme, transient iskemik atak (TİA) ve sessiz serebral iskemide (SSİ) arasındaki ilişkiyi araştıran pek çok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda ASA ve serebral emboli arasındaki ilişkiyi açıklayan en olası mekanizma artmış trombojenite ve paradoksal emboli olarak saptanmıştır.(3,5,7,8)

İnmeler tüm dünyada mortalite nedenleri arasında kardiyovasküler hastalıklardan sonra ikinci sırada ve morbidite yönünden ise birinci sırada yer almaktadır. İskemik inmelerin %15-40'ını kardiyovasküler inmeler oluşturmaktadır.(9) SSİ, inme ve transient iskemik atak (TİA) öyküsü olmayan, nörolojik semptomları bulunmayan bireylerde görüntüleme yöntemleri ile saptanan iskemik lezyonlar olarak tanımlanmaktadır. Yapılan toplum temelli çalışmalarda her ne kadar adı sessiz serebral inme olsa da bu inme alt türünün adı kadar zararsız olmadığı uzun dönem takiplerde artmış inme riski, kognitif disfonksiyon, demans,

depresyon, Alzheimer gibi patolojilerle birliktelik gösterdiği ortaya koyulmuştur.(10–12) SSİ tanısı bilgisayarlı tomografi (BT) ve lezyonları saptamakta daha hassas olan manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile konulmaktadır. SSİ prevalansı görüntüleme tetkiklerinin kullanımının da artması ile yapılan çeşitli toplum temelli çalışmalarda %11 ile 35 arasında değişen oranlarda saptanmıştır. Tanıda esas olan görüntüleme tetkikleri olsa da nöron hasarını gösteren biyobelirteçler de tanı koymada yardımcı olabilir.(13)

Nöron spesifik enolaz (NSE) nöron hasarının erken dönem değerlendirilmesinde kullanılan bir biyobelirteçtir. NSE aynı zamanda ileri dönem nörolojik sonlanımla da ilişkilidir. Enolaz intrasitoplazmik glikolitik bir enzimdir ve alfa (α), beta (β), gama (γ) olarak adlandırılan üç alt birimi vardır. Nöronlar ve nöroendokrin hücrelere spesifik olan alt tip gama enolazdır. NSE vücut sıvılarında nöron hasarı sonrası yaklaşık 4-6 saatte saptanmaya başlar ve yarı ömrü 24 saattir. (14,15)

İnme, TİA ve SSİ ile NSE arasındaki ilişkiyi gösteren birçok çalışma bulunmaktadır. Kardiyak arrest, kalp yetmezliği, perkütan koroner girişimler ve kalp cerrahisi sonrası oluşabilecek nörobilişsel hasar veya nörolojik sonlanımlarla ilişkili yüksek prediktif değere sahip olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir.(14,16–20) Ancak daha önce ASA saptanan hastalarda SSİ ve NSE düzeyleri arasındaki ilişkiyi değerlendiren bir çalışma bulunmamaktadır.

Bu çalışmada TTE ile değerlendirilen, bilinen malignitesi, nörolojik hadisesi ve semptomu olmayan, ASA saptanan hastalarda serumda NSE düzeyi bakılarak olası sessiz serebral iskemi ve subklinik nöron hasarının değerlendirilmesi, ASA ve subklinik nöron hasarı arasındaki ilişkinin ortaya koyulması amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Normal Septal Anatomi

Atriyal septum; septum primum, septum sekundum ve atriyoventriküler kanal septumu olmak üzere üç bölümden oluşur. Sinüs venozus atriyal septumun gerçek bir komponenti olmayıp, atriyal iletişimin gerçekleştirebileceği birleşik bir yapıdır.(21) Septal defektler septumun hangi anatomik bölgesinde bulunduklarına göre isimlendirilirler.

Atriyumlar önce ortak bir boşluk olarak gelişir. Gebeliğin 28. Gününden itibaren atriyal çatıdan köken alan septum primum endokardiyal yastığa doğru göç eder. Bu gelişim sırasında septum primum ile endokardiyal yastık arasında kalan boşluk embriyonik ostium primum ve foramen primum olarak adlandırılır. Septum sekundum ise atriyal çatının katlantısıdır. Normal kalplerde ostium primum septum primumun mezenkimal hücreleri tarafından kapatılır. Gebeliğin ikinci ayında septum primum ve sekundum tek açıklık olarak foramen ovale kalacak şekilde birleşir.(21) Foramen ovalenin flebi septum sekundum , septum sekundumun sol atriyum tarafına birleşen septum primum ve atriyoventriküler kanal septumundan oluşur ve “fossa ovalis” olarak adlandırılır.(22)

2.2. Atriyal Septal Anevrizma

2.2.1. Atriyal Septal Anevrizma Tanımı

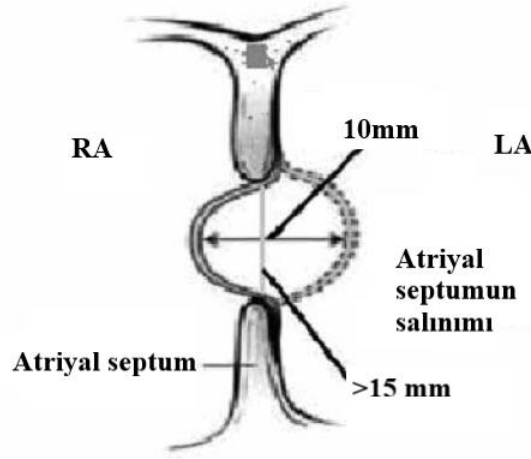
Atriyal septal anevrizma (ASA), interatriyal septumun kalınlaşması, doku fazlalığı veya sakküler deformitesi ile ilişkili; interatriyal septal dokunun artmış mobilitesi nedeniyle septumun sağ veya sol atriyuma ya da her ikisine birden protrude olmasıdır.(1,4) ASA ilk defa Lang ve Posselt tarafından 1934’te bildirilmiştir. Hanley ve arkadaşları ASA’nın tanımı için atriyal septumun 15 milimetre (mm)

bombeleşmesini ve anevrizmanın taban kısmının 15 mm'den büyük olmasını kabul etmişlerdir.(23) Pearson ve arkadaşları ise tanı kriteri olarak septumun en az 10 mm hareket etmesini ve taban çapının ise 15 mm'nin üzerinde olmasını kabul etmişlerdir.(2) Bu deformite genellikle interatriyal septumda lokalize ve fossa ovalis seviyesinde görülmekle birlikte nadiren tüm septumu da içerebilmekte; atriyumlar arası basınç farklılıklarından edinsel olarak oluşabildiği gibi fossa ovalis ya da tüm interatriyal septumun primer malformasyonu sonucunda da ortaya çıkabilmektedir.(6,23,24)

2.2.2. Atriyal Septal Anevrizma Prevalansı

Önceleri nadir bir durum olarak değerlendirilen ASA transtorasik ekokardiyografi (TTE) ve transözefagiyal ekokardiyografinin (TEE) kullanımının yaygınlaşması ile daha sık tanı koyulur hale gelmiştir. TTE ile ASA olgularının %47'sinin atlanmakta olup (7), TEE interatriyal septumun daha iyi değerlendirilmesine olanak sağlaması sebebiyle TTE'ye göre tanıda üstün olarak kabul edilmektedir.(5,7,25,26)

Prevalansı tanıda kullanılan yöntem (TTE veya TEE) ve boyut tanı kriterine(6mm (3,8), 8mm (27,28), 10mm (29,30) veya 15 mm (6,23)) bağlı olarak farklılık göstermektedir. Fakat genel olarak ASA prevalansı TTE çalışmalarında %0.08-1.2 arasında (3,28,31–33), TEE çalışmalarında ise %2-10 arasında saptanırken (2), geniş otopsi serilerinde ise ASA prevalansı %1 olarak bildirilmektedir.(1)



Şekil 2.1. ASA Tabanı ve Protrüzyon Mesafelerinin TTE ile Ölçüm Tekniği (34)

2.2.3. Atrial Septal Anevrizma Sınıflandırması

Longhini ve arkadaşları 1985 yılında 23 hastalık vaka serilerinde TTE ile ASA hareketlerini değerlendirerek 3 gruba ayrılarak sınıflandırmışlardır (Tablo 2.1).(27)

Tablo 2.1. Longhini ve arkadaşlarının ASA sınıflaması (27)

Tip 1	ASA diyastol süresince sağ atriya deviyedir, erken sistolde sol atriya doğru yönelirken, sistolün orta ve geç dönemlerinde inspiryum ve ekspiryum ile tekrar sağ atriya doğru hareketlenir.
Tip 2	Ekspiryum süresince ASA sadece sağa doğru deviyedir, sadece erken ventriküler sistolde inspiryum sırasında sol atriya doğru hareket gözlenir.
Tip 3	Kardiyorespiratuvar siklus boyunca ondulan hareketler yapmakla beraber ASA sadece sağ atriya içine deviyedir.

Hanley ve arkadaşları 1985'te yine iki boyutlu ekokardiyografik görüntüler ile 80 hastalık vaka serilerinde Longhini ve arkadaşlarının sınıflamasına benzer şekilde ASA'yı 3 grupta sınıflandırmıştır (Tablo 2.2).(23)

Tablo 2.2. Hanley ve arkadaşlarının ASA sınıflaması (23)

Tip 1A	ASA hareketsiz biçimde sağ atriya deviyedir.
Tip 1B	ASA genel olarak sağ atriya deviyeye olmakla beraber, inspiriyum süresince sol atriya doğru hızlı fazik bir hareket olmaktadır.
Tip 2	ASA genel olarak sol atriya deviyeye olmakla beraber sağ atriya doğru kısa süreli hareketler yapmaktadır.

Roudaut ve arkadaşları 1989'da ASA'yı bulunduğu yer ve hareketine göre 3 farklı grupta tanımlamıştır (Tablo 2.3).(31)

Tablo 2.3. Roudaut ve arkadaşlarının ASA sınıflaması (31)

Tip I	Sadece fossa ovaliste yer alır ve sadece sağ atriya deviyeye olur.
Tip II	Fossa ovalis ve atriya septum posteriyor kısmını içine alır ve sadece sağ atriya deviyeye olur.
Tip III	Tüm atriya septumu içerir ve sadece sol atriya deviyeye olur.

Pearson ve arkadaşları TEE ile yaptıkları çalışmalarında dominant olarak sağ atriya deviyeye olan fakat erken sistolde sol atriya hareketlenebilen , sola doğru hareketin ise inspiriyum ve valsava manevrası ile arttığı bir tip olan Tip 1C ASA'yı yeni bir sınıf olarak tanımlamıştır.(2)

Olivares- Reyes ve arkadaşları 205 kişilik vaka serileriyle 997 yılında mevcut sınıflamaları detaylandırarak, ASA'nın olası tüm hareketlerini içerecek şekilde bir sınıflama yapmıştır (Tablo 2.4). (24)

Tablo 2.4. Olivares-Reyes ve arkadaşlarının ASA sınıflaması (24)

Tip 1R	ASA kardiyorespiratuvar siklus boyunca orta hattan sağ atriya doğru protrüde olur.
Tip 2L	ASA kardiyorespiratuvar siklus boyunca orta hattan sol atriya doğru protrüde olur.
Tip 3RL	ASA'nın maksimal ekskürsyonu sağ atriya doğru iken, sol atriya doğru küçük salınımlar da yapmaktadır.
Tip 4LR	ASA'nın maksimal ekskürsyonu sağ atriya doğru iken, sol atriya doğru küçük salınımlar da yapmaktadır.
Tip 5	ASA hareketi kardiyorespiratuvar siklus boyunca sağ ve sol atriya doğru eşit miktarda ve her iki yönedir.

2.2.4. Atriyal Septal Anevrizmanın İlişkili Olduğu Durumlar

ASA izole olabileceği gibi birçok kalp hastalığı ile de birlikteliği gözlenmiştir. Bunların arasında mitral valv prolapsusu (MVP), patent foramen ovale (PFO), atriyal septal defekt (ASD), ventriküler septal defekt (VSD), patent duktus arteriyozus (PDA), triküspit ve mitral kapak atrezileri, Ebstein anomalisi ve aritmiler yer almaktadır.(4,5,24)

MVP ASA'ya sık eşlik eden durumlardan bir tanesidir.(26,27,35,36) Bu iki durumun birlikteliği bazı yazarlar tarafından benzer patogeneze bağlanmıştır. Bu patogeneze kalbin fibröz dokusunu içeren bir bağ dokusu patolojisi kaynaklı gevşeklik olarak açıklanmıştır.(26,29,35)

Gevşek ve mobilitesi fazla ASA'ların aritmileri arttırdığı ve bu durumlara eşlik ettiği düşünülmektedir.(37,38) ASA'sı olan erişkin hastalarda supraventriküler aritmi prevalansı % 40, atriyal fibrilasyon (AF) % 18, atriyal flutter % 4, atriyoventriküler nodal reentran taşikardi %8 ve diğer aritmiler %18 olarak bildirilmiştir.(39)

ASA aynı zamanda tromboembolik potansiyel taşıyan bir kardiyak patolojidir.(5,6,40,41) Serebrovasküler olay (SVO) geçiren hastalar üzerinde yapılan çalışmalarda ASA ile kardiyak kökenli emboli arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. ASA ve tromboemboli arasındaki bu ilişki eşlik eden PFO, ASD varlığı veya ASA üzerindeki fenestrasyonlara bağlı paradoks embolizm, anevrizma boynunda trombüs oluşumu ve aritmik hadiselerle ilgili artmış trombojenite gibi olası mekanizmalarla açıklanmıştır.(3,5,7,8,32,33,40,42)

2.3. İnme

2.3.1. İnme Tanımı

Dünya Sağlık Örgütüne (WHO) göre inme, vasküler nedenlere bağlı fokal serebral fonksiyon kaybına ait belirti ve bulguların hızlı yerleşmesi ile karakterize klinik bir sendromdur.(43)

2.3.2. İnme Prevelansı ve İnsidansı

İnme tüm dünyada mortalite nedenleri arasında kardiyovasküler hastalıklardan sonra ikinci sırada ve morbidite yönünden ise birinci sırada yer almaktadır.(44) Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ve diğer sanayileşmiş ülkelerde ise ölüm nedenleri içinde üçüncü sırada gelmektedir. Tüm inmelerin %87'si iskemik, geri kalan %13 hemorajik kökenli olarak değerlendirilmektedir.(9) Türkiye'de 1991-1995 yılları arasında yürütülen prospektif bir çalışmada ilk kez inme geçiren 2000 hastanın verileri değerlendirilmiş ve olguların %77'sinde iskemik inme, %19'unda primer intrakraniyal kanama ve %4'ünde subaraknoid kanama saptanmıştır.(45) Her yıl ABD'de 795.000'den fazla insan yeni veya tekrarlayan olmak üzere inme geçirmektedir. Tüm erkeklerin %2,7'sinin, tüm kadınların ise %2,6'sının inme geçirdiği tahmin edilmektedir. Sessiz Serebral İskemi (SSİ) prevelansının ise daha yüksek olduğu ve %6-28 arasında değişkenlik gösterdiği düşünülmektedir.(9) Dünya genelinde yapılan farklı çalışmalarda ilk kez inme geçirenlerde manyetik rezonans görüntülemeye (MRG) göre sensitivitesi daha düşük bir tetkik olan bilgisayarlı tomografi (BT) ile yapılan görüntülemelerde SSİ oranı ABD'de %24, Danimarka'da %29 ve İtalya'da %38 olarak saptanmıştır.(46)

2.3.3. İnme Sınıflaması

1991 yılında Bamford ve arkadaşları inme olgularında klinik bulgulara dayanarak bir sınıflama yapmışlardır(47):

1. Total anterior sirkülasyon infarktları
2. Parsiyel anterior sirkülasyon infarktları
3. Posterior sirkülasyon infarktları
4. Laküner infarktlar

Akut İnme Tedavisinde Org 10172 Çalışmasında (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment- TOAST) etiyoolojiyi temel alınarak iskemik inme 5 grupta sınıflandırılmıştır ve bu sınıflandırma etiyoolojiye yönelik yapılmış olan sınıflandırmalar içinde en sık kullanılanıdır. Bu 5 grup şu şekildedir (48):

1. Büyük arter aterosklerozuna bağlı trombozis veya embolizim
2. Kardiyoembolik inme
3. Küçük damar oklüzyonuna bağlı inme (laküner inme)
4. Bilinen başka bir sebepten kaynaklanan inme
5. Sebebi bilinmeyen (kriptojenik) inme

2.3.4. İnme Risk Faktörleri

Yaş, cinsiyet, ırk, aile öyküsü ve genetik faktörler inme için değiştirilemeyen risk faktörleridir. Hipertansiyon (HT), sigara, diyabetes mellitus (DM), glikoz intoleransı, hiperinsülinemi, dislipidemi, diyet ve beslenme alışkanlıkları, obezite, fiziksel inaktivite, metabolik sendrom, hiperkoagülabilité, kardiyovasküler hastalıklar,

AF, asemptomatik karotis stenozu, orak hücreli anemi, hiperhomosistinemi, postmenapozal hormon replasmanı ve alkol tüketimi değıştirilebilir inme risk faktörleri arasında yer almaktadır.(49)

2.3.5. Kardiyoembolik İnme

İskemik inmelerin %15-40'ını kardiyoembolik inmeler oluştururken, kriptojenik inmeler ise %30-40 oranında bu inmelerden sorumludur.(9,50,51) Kardiyovasküler kaynaklı emboli nedenleri yüksek risk ve düşük riskli olmak üzere şu şekilde gruplanmaktadır.(9)

Yüksek Emboli Potansiyeline Sahip Durumlar:

1. İntrakardiyak trombüs

a. Atriyal aritmiler

i. Valvüler atriyal fibrilasyon

ii. Nonvalvüler atriyal fibrilasyon

iii. Atriyal flutter

b. İskemik kalp hastalıkları

i. Yeni geçirilmiş miyokard infarktüs (Mİ)

ii. Sol ventrikül anevrizmasına sebep olan geçirilmiş Mİ

c. Noniskemik kardiyomiyopatiler

d. Prostetik kapak ve cihazlar

2. İnttrakardiyak vejetasyon

- a. Nativ kapak endokarditi
- b. Prostetik kapak endokarditi
- c. Nonvalvüler endokardit

3. İnttrakardiyak trombüs

- a. Miksoma
- b. Papiller fibroelastoma
- c. Diğer tümörler

4. Aortik aterom

- a. Tromboembolizm
- b. Kolestrol embolisi

Düşük Emboli Potansiyeline Sahip Durumlar:

1. İnttrakardiya trombüs oluşumu için potansiyel prekürsör durumlar

- a. Spontan eko kontrast (AF ile birliktelik göstermeyen)
- b. Kapatılmamış sol ventrikül anevrizması
- c. Mitral valv prolapsusu

2. İnttrakardiyak kalsifikasyonlar

- a. Mitral anüler kalsifikasyon

b. Kalsifik aort stenozu

3. Valvüler anomaliler

4. Septal defekt ve anomalileri

a. Patent foramen ovale

b. Atriyal septal anevrizma

c. Atriyal septal defekt

2.4. Sessiz Serebral İskemi

2.4.1. Sessiz Serebral İskemi Tanımı

SSİ, inme ve transient iskemik atak (TİA) öyküsü olmayan, nörolojik semptomları bulunmayan bireylerde görüntüleme yöntemleri ile saptanan iskemik lezyonlar olarak tanımlanmaktadır. SSİ ateroskleroz veya lipohyalinozis zemininde gelişen küçük damar hastalığı, hipertansiyona bağlı küçük hemorajik infarktlar veya serebrovasküler dolaşımdaki bir plak ya da kardiyovasküler nedenlere bağlı bir emboli sonucu oluşabilir. (10) İnme semptomları olmaksızın kranial görüntülemelerde saptanan bu lezyonlar, sessiz olarak tanımlansa da toplum temelli epidemiyolojik çalışmalar inme için risk oluşturduklarını, fark edilmeyen motor kayıp ve kognitif etkilenme, yürüme bozukluğu, psikiyatrik bozukluklar, depresyon, demans ile birlikte olduklarını göstermektedir. Bu nedenle bu lezyonların sessiz ya da zararsız olmadığı belirtilmiştir.(11,12)

Framingham Offspring çalışmasında SSİ ve beyaz cevher hasarı (BCH) inme için bağımsız risk faktörü olarak bulunurken yalnızca BCH vasküler risk faktörlerinden bağımsız ölüm, kognitif etkilenme ve inmeyle ilişkili bulunmuştur. SSİ daha çok mikrovasküler ya da embolik natürde vasküler etiyolojiyle ortaya çıkarken,

BCH gliozis, demiyelinizasyon, dejeneratif ve inflamatuvar değişiklikler, venöz hastalık gibi farklı etiyolojilere bağlı görülebilmektedir.(52) Rotterdam Scan çalışmasında ise SSİ varlığının diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak inme riskini 3 kat attırdığı gösterilmiştir.(12,53)

2.4.2. Sessiz Serebral İskemi Görüntüleme Yöntemleri ve Bulguları

SSİ %80-90 oranında subkortikal yerleşimlidir. Bu bölge korteksin hemen altında yer alan talamus, hipotalamus, serebellum ve beyin sapını içeren alandır ve yaygın olarak asemptomatik laküner infarktlar gözlenir.(54) SSİ'lar eşik boyutu ≥ 3 mm olan bir perforan arteriyolün besleme bölgesinde enfarktüs ile karakterizedirler. Bu enfarktlar BT görüntülerinde hipodens lezyonlar olarak görülürken, MRG'de T2 ağırlıklı görüntülerde hiperintens lezyonlar olarak görülebirlirler. Daha güçlü magnetler, daha ince kesitler ve modifiye edilmiş pulse sekanslar gibi MRG tekniklerindeki gelişmeler ile akut serebral iskeminin saptanmasında BT'ye göre MRG'yi daha duyarlı hale getirmiştir. Akut iskeminin saptanmasında difüzyon ağırlık MRG (DWI) ve kronik SSİ görüntülemesinde T2 ağırlıklı görüntüleme ve FLAIR görüntüleme olmak üzere SSİ saptamak için çeşitli MRG yöntemleri mevcuttur.(12)

2.4.3. Sessiz Serebral İskemi Prevalansı ve İnsidansı

Klinik semptom vermeyen sessiz serebral iskemiler ilk kez 1965'de Fisher tarafından tanımlanmıştır.(55) Yapılan çalışmalarda farklı prevalans değerleri ortaya koyulmuş olup bu farkın çalışmaların uygulandığı popülasyonun toplum temelli veya hastanede yatan bireylerden seçilmiş olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Özellikle yaş, cinsiyet ve hipertansiyon gibi risk faktörleri olan bireylerde SSİ prevalansının daha yüksek olması beklenmektedir.(13) Eski ve yeni çalışmalar arasındaki prevalans farkının bir diğer nedeni ise intakranial lezyonları saptamada kullanılan görüntüleme yöntemlerindeki gelişmeler olduğu düşünülmektedir. BT'ye göre lezyonları saptamada daha hassas bir yöntem olan MRG kullanımı ve zamanla

BT rezolüsyonunun geliştirilmesi SSİ'nin daha fazla saptanmasına neden olmaktadır.(12)

Toplum temelli iki çalışma olan ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) çalışması ve Kalp ve damar sağlığı çalışmasında (Cardiovascular Health Study) SSİ prevalansı %11 ve %28 olarak bulunmuştur.(56,57) Japonya'da yapılan sağlık taraması ücretini kendileri karşılayan bireylerden oluşan bir toplum temelli çalışmada ise SSİ prevalansı %11 olarak saptanmıştır.(13) Daha ileri yaş bireyleri içeren toplum temelli bir çalışma olan Rotterdam çalışmasında ise 60-64 yaş bireylerde SSİ prevalansı %8, 85-90 yaş arası bireylerde ise %35 olarak saptanmıştır. Yine bu çalışmada SSİ semptomatik infarktlardan 5 kat fazla olarak saptanmıştır. SSİ kadınlarda erkeklere göre daha fazla görülmüş olup, hipertansiyon SSİ için bağımsız risk faktörü olarak tespit edilmiştir. (13)

Rotterdam Scan çalışmasına katılan bireylerin ortalama 3.4 yıllık takip sürecinde SSİ insidansı 60-70 yaş grubunda %8 olup, daha yaşlı popülasyonda %22 olarak saptanmıştır. SSİ insidansı artan yaş ile ilişkili bulunurken cinsiyet farklılığının insidansı etkilemediği gözlenmiştir. Ayrıca bu çalışmada SSİ varlığının yeni SSİ gelişme ihtimalini 3 kat arttırdığı gözlenmiştir.(58)

2.4.4. Sessiz Serebral İskemi Risk Faktörleri

SSİ gelişiminde çevresel ve genetik faktörler rol oynar. Genetik ile ilgili çalışmalar az sayıda ve yetersizdir. Yapılan çalışmalarda en net ve önemli risk faktörü yaş olarak belirlenmiş ve ilerleyen yaşla SSİ görülme sıklığı arttığı kanıtlanmıştır. Diğer risk faktörleri ise cinsiyet, hipertansiyon, diyabetes mellitus, hiperlipidemi, sigara, alkol, karotis stenozu, koroner arter hastalığı, TİA, AF, periferik arter hastalıklarıdır. (12,13,56,58)

Çalışmalarda en önemli risk faktörü yaş olarak belirlenmiştir. Artan yaşla birlikte SSİ prevalansında da artış gözlenmektedir. Erkeklerde yaş artışı ile birlikte belirginleşen bir farklılıkla kadınlara göre daha fazla görülmektedir. Tüm yaş

gruplarında hipertansif bireylerde SSİ prevalansı artmış bulunurken bu fark genç yaş grubunda daha belirgindir.(11–13,58,59)

Hipertansiyon serebral vasküler dolaşımda küçük mikroanjiyopatiler yaparak SSİ'ye neden olmaktadır. Toplum temelli çalışmalarda hipertansiyon SSİ için bağımsız risk faktörtörü olarak tanımlanmaktadır.(58,60)

Diyabetes mellitus ile SSİ ilişkisinin incelendiği toplum kökenli çalışmaların 17 tanesinden 7'sinde glisemik kontrol bozukluğu ile SSİ arasında istatistiksel olarak anlamlı artış izlenirken, Rotterdam çalışmasında ise anlamlı farklılık bulunmamıştır.(58,60)

Karotis ve koroner arter hastalığının birlikteliği SSİ prevalansını tek tek bulundukları duruma göre anlamlı olarak artış gözlenmiştir.(60)

Sigara ve SSİ arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gösteren çok az çalışma mevcuttur. Bu durum sigaranın büyük damar ateroskleroza ile birlikte seyretmesi ile açıklanmaktadır. 1998 yılında Howard ve arkadaşları sigara ile SSİ arasındaki ilişkiyi sigara kullanımı ile karotis arter ateroskleroza ilişkisine paralel olarak değerlendirmiştir.(56,58)

2.4.5. Sessiz Serebral İskemi ve Kardiyovasküler Hastalık İlişkisi

SSİ ile AF, kardiyomiyopatiler, sol ventrikülde trombus, PFO gibi kardiyak hastalıklarla ve sol kalp kateterizasyonu, transkateter aort kapak implantasyonu (TAVI), koroner arter bypass greft (CABG) ameliyatı, pulmoner ven izolasyonu ve PFO kapama işlemleri ile ilişkilendirilmektedir. Kardiyembolik inme tüm inmelerin %15-40'ını oluşturur ve hastane içi mortalite oranı en yüksek olan inme sebebidir.

AF, sol atriyumda ve apendixte trombus oluşumuna neden olarak kardiyembolilere sebep olur. AF tüm kardiyembolilerin %45'ten fazlasından sorumludur.(61) AF paroksizmal veya kronik olmasından bağımsız inme insidansında

2 kat artışa neden olmaktadır. Framingham Offspring Çalışması SSİ ile AF arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gösterilmiştir. Bu çalışmada AF, HT'dan sonra SSİ için en yüksek riske sahip etken olarak bulunmuştur.(59) Bununla birlikte çalışmalarda AF ile kognitif fonksiyonlarda etkilenme, demans ve Alzheimer gelişimi arasında risk faktörlerinden bağımsız bir ilişki olduğu gösterilmiştir.(12)

Mİ sonrası meydana gelen sol ventrikülde trombüs oluşumu özellikle serebral dolaşım olmak üzere, sistemik dolaşıma tromboemboli riski taşır. Kalp yetmezliğinin de artmış tromboemboliler ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda bildirilen inme oranı yıllık %1,8 – 2,4 arasında değişmektedir. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu %20 altında olan ve nakil için değerlendirilen hastalarda yapılan bir çalışmada subklinik inmelerin, semptomatik inmelerden oran olarak çok daha yüksek olduğu bulunmuştur.(62) Dilate kardiyomiyopatilerde tromboemboliye yatkınlık gözlenmektedir, bu durum ise düşük debi ve dilate olan ventrikülde staz ve trombüs formasyonu oluşumuna yatkınlık olması ile açıklanmaktadır. Benzer mekanizma ile iskemik kardiyomiyopatilerde de tromboemboliye yatkınlık söz konusudur, bu mekanizmaya ek olarak ateroskleroz da SSİ için ek risk faktörü oluşturmaktadır.(12)

PFO ve inmelerin %30-40'ını oluşturan kriptojenik inmeler arasında ilişki olduğu düşünülmektedir. Çeşitli gözlemsel çalışmalarda kriptojenik inmeli hastalarda PFO görülme sıklığının artmış olduğu belirtilmiştir.(12) Tufts PFO araştırma kayıtlarında kriptojenik inme veya TİA öyküsü olan ve PFO bulunan hastaların kesitsel analizinde MRG'de %17 oranında SSİ saptanmıştır. Bu da PFO ile inme ve SSİ arasında ilişki olabileceğini göstermektedir.(63) PFO, SSİ ve inmeler arasındaki ilişki paradoksal emboli mekanizması ile açıklanmaktadır. PFO'lu hastalarda serebral embolinin diğer bir mekanizmalar ise trombüs oluşumuna yatkınlığı arttıran PFO'ya eşlik eden atriyal septal anevrizma bulunması veya atriyal aritminin eşlik etmesidir. ASA bulunan hastalarda anevrizma bölgesindeki fazla dokuda trombüs oluşumu gerçekleşmesi bunun da sağ sol şant aracılı embolize olması durumu söz konusudur. Vaka kontrol çalışmalarında da kriptojenik inme geçiren hastalarda PFO ve ASA prevalansının arttığı gösterilmiştir.(12,30)

2.5. Nöron Spesifik Enolaz

2.5.1. Enolazın Biyokimyasal Yapısı

“Fosfopiruvat hidrataz”, “2-fosfo-D-gliserat hidrolaz” veya “2-fosfo-D-gliserat hidrolizaz” olarak da bilinen enolaz; anaerobik glikoliz reaksiyonlar zincirinde yer alan, 2-fosfoglisarat (2PG) $\rightarrow$ fosfoenolpiruvat (PEP) dönüşümünü katalizleyen sitozolik bir enzimdir. Glikoliz veya fermentasyon yapabilen tüm doku ve organizmalarda bulunan enolaz; 1934 yılında Lohmann ve Meyerhof tarafından tanımlanmıştır.(14)

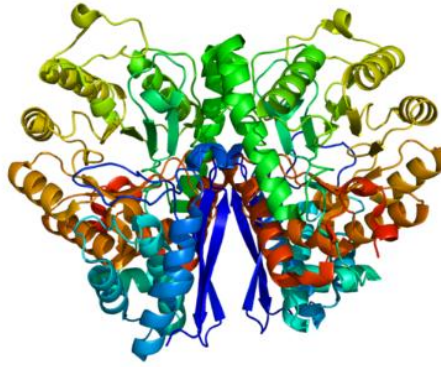
Enolazın insanlarda her biri ayrı bir gen (*ENO1*, *ENO3*, *ENO2*) tarafından kodlanan ve alfa (α), beta (β), gama (γ) olarak adlandırılan üç alt birimi vardır. Bu monomerler, bir araya gelerek $\alpha\alpha$, $\beta\beta$, $\gamma\gamma$ homodimerleri ile $\alpha\beta$ ve $\alpha\gamma$ heterodimerleri olmak üzere, biyokimyasal ve immünolojik olarak farklı, dokuya spesifik izozimleri oluşturabilirler. Enolazın organizmada dağılımı farklı olsa da; heterodimerlere göre homodimerler daha yaygın olarak bulunurlar.(14)

Tüm memeli dokularında bulunan alfa enolaz (izoenzim $\alpha\alpha$); beyindeki astrositler ve glial hücreler dahil, karaciğer, böbrek, dalak, adipoz gibi birçok doku tipinde yüksek oranda sentezlenmektedir. Doku gelişimi sırasında alfa enolaz; iskelet ve kalp kaslarında, beta enolaz ($\alpha\beta$ ve $\beta\beta$) izoenzimleriyle; nöronlar ile diffüz nöroendokrin sistem hücrelerinde de gama enolaz ($\alpha\gamma$ ve $\gamma\gamma$) izoenzimleriyle yer değiştirmektedir.

Bu nedenle gama enolaz NSE olarak adlandırılmakta ve diğer enolazlar ise nöronal olmayan enolaz (non-nöronal enolaz NNE) olarak adlandırılmaktadır.(14,15)

Gama enolazın (NSE) moleküler ağırlığı 78 kDa'dur, 433 amino asit uzunluğunda, en asidik enolaz izozimidir. NSE ilk kez 1965'te Moore ve McGregor tarafından “solubl serebral protein” olarak tanımlanmıştır.(64) Daha sonra yapılan çalışmalarda NSE'nin amin prekürsör alımı ve dekarboksilasyonu hücreleri (APUD)

olarak adlandırılan bağırsak, akciğer, tiroit, hipofiz ve pineal bez, adrenal medulla, pankreas ve Merkel hücreleri gibi periferik ve santral nöroendokrin hücrelerde bulunduğu gözlemlenmiştir. NSE purkinje hücreleri, projeksiyon nöronlar, duyu ve otonomik nöronlar gibi granül içeren bütün nöronal hücrelerde bulunur. Bununla birlikte eritrosit, trombosit, meme dokusu, prostat ve uterus gibi nöronal veya nöroendokrin olmayan hücre ve dokularda da bulunur. Ancak eritrosit, trombosit ve lenfositlerde daha yaygın olarak NNE bulunur.(14,15)



Şekil 2.2. Gama Enolazın Yapısı

2.5.2. Nöron Spesifik Enolazın Klinik Önemi

NSE merkezi ve periferik sinir sistemi nöronal hücrelerinde ve nöroendokrin hücrelerde fazla miktarda bulunmakta olup beyinin total çözünebilir proteininin %0,4-4'ünü oluşturur.(14,65) Sağlıklı bireylerde NSE büyük ölçüde nöronlarla sınırlı olup, bazal serum seviyeleri eritrositlerden kaynaklanmaktadır. Nöronal hücre hasarı, ölümü ve kan beyin bariyerinin bozulduğu durumlarda, NSE önce beyin omurilik sıvısına (BOS) ve ardından da kan dolaşımına geçmektedir. BOS ve serum NSE düzeyleri nöronal hasarın göstergesi olarak kullanılmaktadır.(66)

Çeşitli çalışmalarda iskemik inme sonrası NSE düzeyi ve nöronal hasar miktarı, infarkt volümü, inme ciddiyeti arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Ayrıca NSE düzeyinin inme sonrası ileri dönem fonksiyonel nörolojik sonuçları öngördürebileceğini düşünen çalışmalar da bulunmaktadır.(67,68)

NSE'nin biyolojik sıvılardaki yarı ömrü 24 saattir. NSE'nin vücut sıvılarında maximum düzeye ulaşması için geçen süre çalışmalarda nöron hasarına neden olan duruma da bağlı farklı olarak belirtilmiştir. Vücut sıvılarında tespit edilmeye 4-6. saatten başlayıp 24-48. saatte maximuma ulaştığı, 8-10-24-72. saatlerde düzeyinde değişiklikler olduğu gösterilmiştir.(14,66,69)

NSE, küçük hücre dışı akciğer kanseri, nöroblastoma, tiroidin medüller kanseri, pankreasın tümörlerinde tümör markerı olarak kullanılmaktadır. NSE düzeyi; tümör yükü, metastatik alan sayısı ve tedaviye yanıt ile ilişkilidir. NSE, tedavi etkinliğinin izlenmesinde kullanılan tek nöroendokrin tümör markerıdır. Ekstrasellüler sıvılarda yükselen NSE düzeyleri, kötü prognoz göstergesidir; tümör progresyonu veya rekürrense işaret edebilir. Kanserın uzak metastazlarla ilerleyen evreleri için tipik bir bulgu olup, ileri metastatik evrede olan hastalarda, en yüksek düzeylerde dir.(14,15)

2.5.3. Nöron Spesifik Enolaz Ölçüm Yöntemleri

NSE serebral hasarı takiben BOS ve kan dolaşımına salınır. NSE düzeyi genellikle serum örneklerinden çalışılmaktadır. Daha az sıklıkta olmak üzere BOS, idrar, plevral eksuda ve asit örnekleri de diğer çalışıldığı vücut sıvıları arasında yer almaktadır.(14)

NSE düzeyinin ölçümü günümüzde özellikle monoklonal antikorlar kullanılarak, radyoimmün analiz (*radioimmunoassay*; RIA), immünoradyometrik analiz (*immunoradiometric assay*; IRMA), enzim immün analiz (*enzyme immunoassay*; EIA), enzime bağlı immünosorban analiz (*enzyme linked immunosorbent assay*; ELISA) ve elektrokemilüminesans immün analiz (*electro-chemiluminescence immunoassay*; ECLIA) yöntemleri ile yapılmaktadır.(14)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi

Çalışmaya dahil edilcek hastalar Mart 2020 – Mayıs 2020 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbn-i Sina ve Cebeci Hastaneleri kardiyoloji polikliniklerine başvuran, TTE ile değerlendirilmesi planlanan 18 yaş ve üzerindeki çalışmaya katılmaya onay vermiş olan bireyle arasından seçildi. TTE değerlendirmesinde ASA saptanan 70 tane hasta vaka grubuna ve ASA saptanmayan 70 tane hasta kontrol grubuna alınmak üzere toplam 140 hasta çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya;

- Serebrovasküler olay (inme, TIA , SSI) öyküsü olan hastalar
- Beyin tümörü veya nöroendokrin tümörü olan hastalar
- Dejeneratif santral sinir sistemi hastalığı olan hastalar
- Yakın zamanda (6 ay içinde) kafa travması geçirmiş olan hastalar
- Yakın zamanda intrakranial müdahale yapılmış olan hastalar
- Aktif kanaması olan hastalar
- Antikoagülan kullanım ihtiyacı olan, artmış emboli riski taşıyan hastalar (AF, ciddi mitral darlığı, aort darlığı, protez kapak, intrakardiyak trombus vb)
- Yakın zamanda Mİ veya kararlı koroner arter hastalığı nedeni ile koroner arter girişimi öyküsü olan hastalar
- Yakın zamanda CABG ameliyatı öyküsü olan hastalar
- Yakın zamanda kardiyopulmoner resüstasyon öyküsü olan hastalar
- Kalp yetmezliği olan hastalar

- Ekokardiyografik değerlendirmede duvar hareket kusuru veya ventrikül anevrizması olan hastalar
- Konjenital kalp hastalığı olan hastalar
- Karaciğer hastalığı olan hastalar
- Renal yetmezliği olan (kreatinin >2 mg/dl), renal replasman tedavisi uygulanan hastalar
- Çalışmaya katılmaya onay vermeyen hastalar dahil edilmedi.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalara detaylı sistem sorgulaması, nörolojik muayene ve sistemik muayene yapıldı ve 12 derivasyon elektrokardiyografileri (EKG) ile değerlendirildiler.

Grup 1: ASA saptanmayan kontrol grubu

Grup 2: ASA saptanan vaka grubu

3.2. Ekokardiyografik Değerlendirme

Çalışmaya dahil edilecek hastalar önce TTE ile değerlendirildi. Hastaların istirahat esnasındaki ekokardiyografik incelemeleri General Electrics Vivid S5 cihazı ile, Amerikan Ekokardiyografi Derneği'nin kılavuzlarınca belirlenen şekilde gerçekleştirildi.(4,9,70)

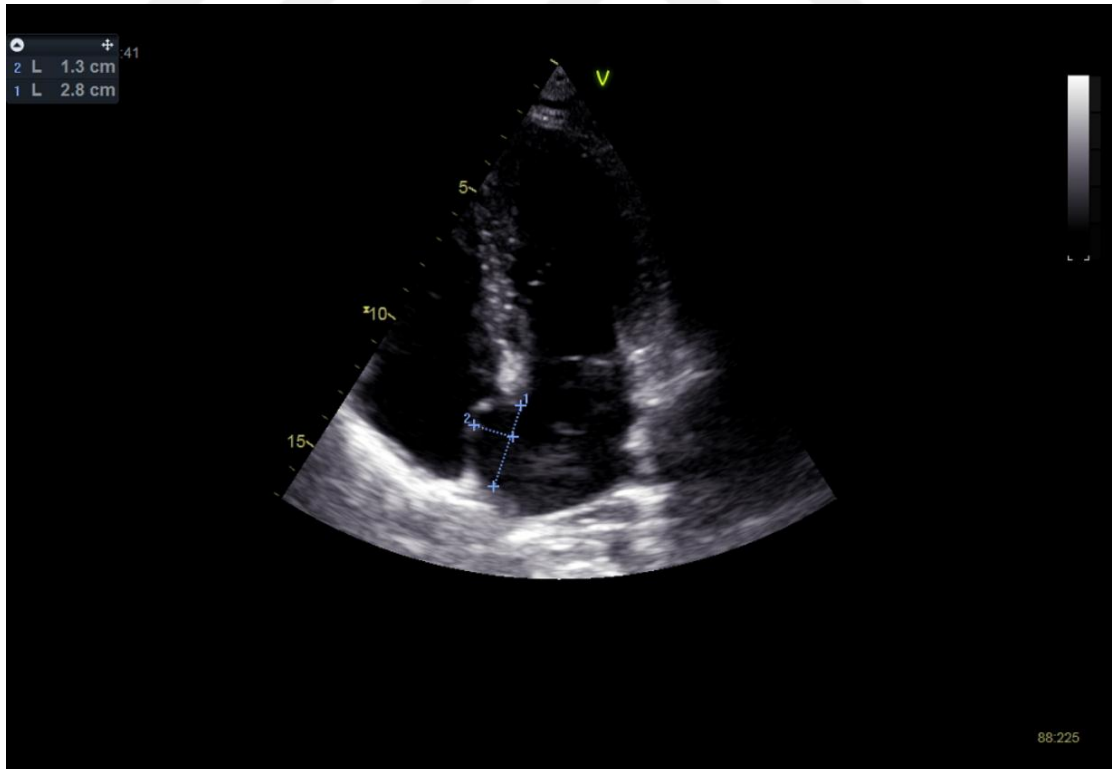
Sol atriyum, aort çapı, sol ventrikül sistol sonu ve diyastol sonu çapları parasternal uzun eksen M-mod görüntülerden ölçüldü. Eşlik eden diğer kapak patolojileri parasternal uzun eksen, apikal 4 ve 5 boşluk görüntülerden değerlendirildi. Kapak yetmezlikleri, regrgitan jetin uzunluğunun ve alanının hesaplanması ile semikantitatif şekilde yapıldı. Duvar hareketleri parasternal uzun ve kısa eksen, apikal 2 boşluk ve 4 boşluk, subkostal görüntüler kullanılarak değerlendirildi. Apikal 4

boşluk görüntülerde, triküspid yetmezlik akımı üzerinden, CW Doppler vasıtasıyla, modifiye Bernoulli denklemine göre, sistolik pulmoner arter basınçları hesaplandı:

$$\text{Sistolik pulmoner arter basıncı} = 4 V^2 + \text{sağ atrium basıncı}$$

Bu formülde; V değeri, CW Doppler vasıtasıyla alınan triküspid yetmezliğinin pik hızıdır. Sağ atrium basıncı ise, subkostal görüntüler kullanılarak vena cava inferior'un (VCI) genişliği ve solunumsal değişkenliği değerlendirilerek tahmin edildi.

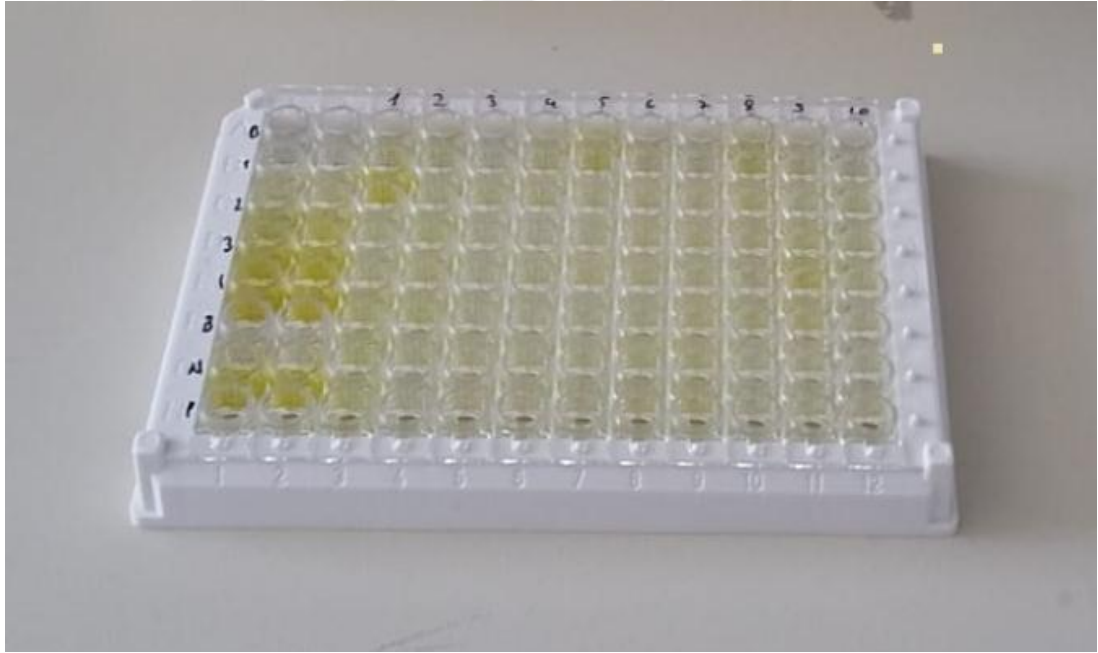
İnteratriyal septum apikal 4 boşluk ve subkostal görüntülerden değerlendirildi. Sağ sol şantın varlığını değerlendirmek için ise renkli doppler kullanıldı. Atriyal septal anevrizmanın tanısı Amerikan Ekokardiyografi Derneği'nin kılavuzlarınca belirlenen kriterlere göre koyuldu: Sağ ya da sol atriyuma olan ekskürsiyon hareketinin >10 mm ya da bilateral salınım hareketinin toplamının >15 mm olması ASA olarak kabul edildi.(4)



Şekil 3.1. TTE’de Apikal Dört Boşluk Penceresinde ASA Görüntüsü

3.3. Serum Belirteci NSE

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalardan venöz ponksiyon yoluyla kan alındı. Kanlar oda sıcaklığında 20 dakika bekletilip pıhtılaşmalarına izin verildikten sonra 800-1000 rpm'de 20 dakika boyunca santrifüj edildi. Ayrılan serumlar -20 C'de saklandı ve sonrasında toplu halde çalışıldı. NSE düzeyleri; NSE immünlüminometric assay test kiti (DiaMetra,İtalya) kullanılarak, üretici tarafından belirtilen prosedüre göre ELISA yöntemi ile tayin edildi. Serum örnekleri Ankara Üniveritesi Tıp Fakültesi İmmünoloji Laboratuvarında çalışıldı. Görünür şekilde hemoliz izlenen örnekler çalışılmaya dahil edilmedi. Üretici firma tarafından ölçülebilir NSE konsantrasyonu %95 güvenilirlik oranı ile 0,19 ng/ml ve normal serum NSE konsantrasyonu 0-12 ng/ml olarak belirtilmiştir. Kit için >12ng/ml değeri patolojik değer kabul edilmiştir.



Şekil 3.2. NSE Kiti

3.4. Etik

Çalışmamız, Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak düzenlenmiş olup çalışma protokolü Ankara Üniversitesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır. (Karar no: İ3-165-20). Çalışmaya katılan her hastadan bilgilendirilmiş gönüllü olur formu alınmıştır.

3.5. İstatistik Analiz

Verilerin istatistik analizi IBM SPSS Statistics 17.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) paket programında yapıldı. Sürekli sayısal değişkenlerin dağılımının normale yakın dağılıp dağılmadığı Kolmogorov-Smirnov testiyle incelenirken varyansların homojenliği varsayımının sağlanıp sağlanmadığı Levene testiyle araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler; sürekli sayısal değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma veya medyan (1.çeyrek–3.çeyrek) biçiminde ifade edilirken kategorik değişkenler olgu sayısı ve (%) şeklinde gösterildi.

Yapılan uyum iyiliği testleri sonucunda parametrik test istatistiği varsayımlarının sağlandığı sürekli sayısal değişkenler yönünden gruplar arasındaki farkların önemliliği Student's t testi ile parametrik test istatistiği varsayımlarının sağlanmadığı sürekli sayısal değişkenler ile sıralanabilir değişkenler yönünden gruplar arasındaki farkların önemliliği ise Mann Whitney U testi ile incelendi. 2x2'lik çapraz tablolarda gözelerin en az ¼'ünde beklenen frekansın 5'in altında olması durumunda söz konusu kategorik veriler Fisher'in kesin sonuçlu olasılık testiyle değerlendirilirken beklenen frekansın 5-25 arasında olduğu durumlarda Süreklilik Düzeltmeli Ki-Kare testi kullanılıp aksi durumlarda Pearson'un Ki-Kare testiyle inceleme yapıldı. NSE ölçümleri ile diğer sürekli sayısal ve sıralanabilir değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon olup olmadığı Spearman'ın sıra sayıları korelasyon testiyle araştırıldı.

Yaş ve cinsiyet gibi biyolojik faktörlerin yanı sıra NSE ölçümlerindeki değişimi tahmin etmede etkili olabileceği düşünülen diğer tüm olası faktörlere göre düzeltme

yapıldığında ASA'nın NSE ölçümlerindeki değişimi üzerinde anlamlı etkisinin olup olmadığı çoklu değişkenli doğrusal regresyon analizi ile değerlendirildi. Tek değişkenli istatistiksel analizler sonucunda $p < 0,10$ olarak saptanan değişkenler aday etkenler olarak regresyon modeline dahil edildiler. Her bir değişkene ait regresyon katsayısı, %95 güven aralığı ve t istatistikleri hesaplandı. NSE ölçümlerine ilişkin veriler normalden uzak dağılıma sahip olduklarından doğrusal regresyon analizinde logaritmik dönüşüm uygulandı.

NSE'nin patolojik seyrini tahmin etmede etkili olabileceği düşünülen olası tüm diğer faktörlerle beraber yaş ve cinsiyet gibi biyolojik faktörlere göre düzeltme yapıldığında ASA'nın anlamlı bir belirleyiciliğinin olup olmadığı ise çoklu değişkenli lojistik regresyon analizi ile incelendi. Tek değişkenli istatistiksel analizler sonucunda $p < 0,10$ olarak saptanan değişkenler aday etkenler olarak regresyon modeline dahil edildiler. Ayrıca, her bir değişkene ait odds oranı, %95 güven aralığı ve Wald istatistikleri hesaplandı.

Aksi belirtilmedikçe $p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Ancak olası tüm çoklu karşılaştırmalarda Tip I hatayı kontrol edebilmek için Bonferroni Düzeltmesi yapıldı.

4. BULGULAR

4.1. Demografik, Klinik ve Ekokardiyografik Özellikler

Çalışmaya yaşları 19-77 arası olan 70'i ASA grubuna , 70'i kontrol grubuna olmak üzere toplam 140 hasta dahil edildi. Hastaların 102'si kadın 48'i erkek olup cinsiyetler gruplar arasında eşit dağılmaktaydı. Kontrol grubundaki hastaların 24'ünde (%34,3) diyabetes mellitus (DM), 23'ünde (%32,9) HT, 8'inde (%14,3) hiperlipidemi (HL), 10'unda sigara içme öyküsü mevcuttu. ASA grubundaki hastaların 28'inde (%40) DM, 45'inde (%64,3) HT, 19'unda (%27,1) HL, 12'sinde (%17,1) sigara içme öyküsü mevcuttu. Tablo 4.1'de gruplara göre olguların demografik ve klinik özellikleri yönünden yapılan karşılaştırmalar yer almaktadır.

Kontrol grubuna göre ASA grubunun yaş ortalaması istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,041$). ASA grubunda HT öyküsü olanların oranı da istatistiksel anlamlı olarak daha fazla idi ($p<0,001$). Buna karşın HL öyküsü ASA grubunda istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktü ($p=0,032$). Kontrol ve ASA grupları arasında incelenen diğer özellikler yönünden ise istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir fark görülmedi ($p>0,05$).

Tablo 4.1. Gruplara Göre Olguların Demografik ve Klinik Özellikleri

	Kontrol grubu (n=70)	ASA grubu (n=70)	p-değeri
Yaş (yıl) *	50,9±11,6	55,4±14,0	0,041 †
Kadın faktör	51 (%72,9)	51 (%72,9)	N/A
Vücut ağırlığı (kg) *	73,8±12,1	75,6±13,8	0,413†
Boy uzunluğu (m) *	1,63±0,087	1,62±0,083	0,313†
BKİ (kg/m ²) *	27,7±4,7	28,8±5,1	0,189†
DM	24 (%34,3)	28 (%40,0)	0,484‡
HT	23 (%32,9)	45 (%64,3)	<0,001 ‡
Sigara öyküsü	10 (%14,3)	12 (%17,1)	0,816¶
HL	8 (%11,4)	19 (%27,1)	0,032 ¶
Aile öyküsü	3 (%4,3)	8 (%11,4)	0,209¶
KBY	1 (%1,4)	1 (%1,4)	N/A

* Tanımlayıcı istatistikler; ortalama ± standart sapma biçiminde gösterildi, † Student's t testi, ‡ Pearson'un χ^2 testi, ¶ Süreklilik düzeltilmeli χ^2 testi.

Kısaltmalar: BKİ, beden kitle indeksi; DM, diyabetes mellitus; HT, hipertansiyon; HL, hiperlipidemi; KBY, kronik böbrek yetmezliği.

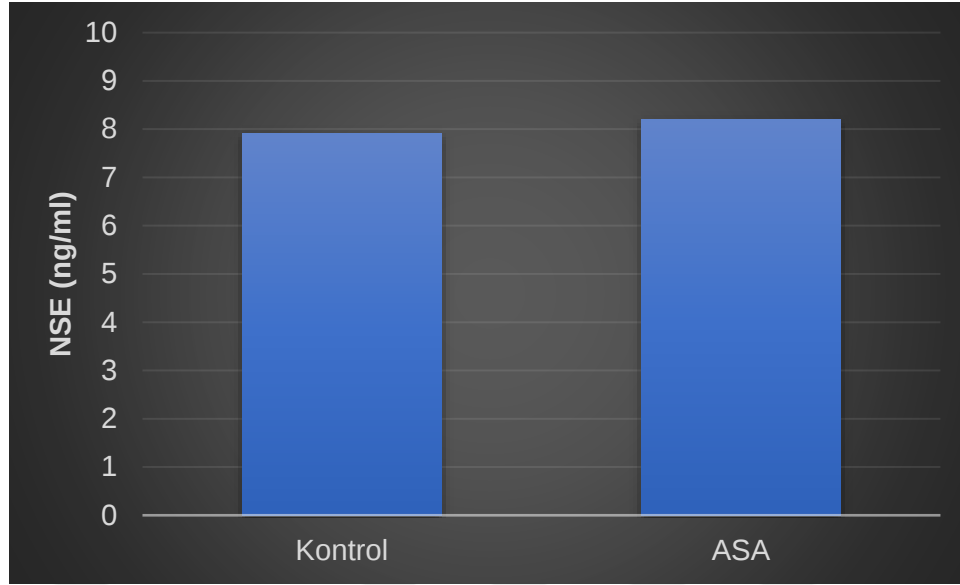
Tablo 4.2’de gruplara göre olguların laboratuvar ölçümleri yönünden yapılan karşılaştırmalar verilmiştir. Gruplar arasında biyokimyasal ölçümler yönünden istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir farklılık görülmedi ($p>0,05$). Kontrol grubuna göre ASA grubunun NSE düzeyi daha yüksek olmasına rağmen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,623$) (Şekil 4.1). Ayrıca, NSE’nin patolojik olma sıklığı yönünden de gruplar istatistiksel açıdan benzerdi ($p=0,816$) (Şekil 4.2).

Tablo 4.2. Gruplara Göre Olguların Laboratuvar Ölçümleri

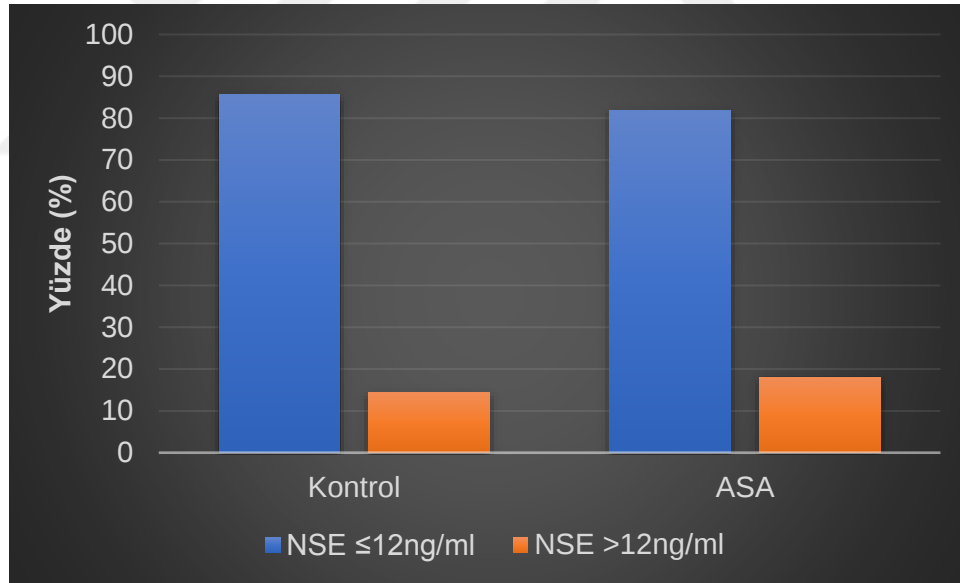
	Kontrol grubu (n=70)	ASA grubu (n=70)	p-değeri
WBC ($10^9/L$) *	6,7 (5,9-8,1)	6,6 (5,5-8,3)	0,798†
PLT ($10^9/L$) *	272,0 (216,2-307,7)	257,0 (216,0-295,0)	0,283†
Hb (g/dL) **	13,5±1,7	13,6±2,0	0,968‡
Nötrofil (%) **	57,9±7,2	57,9±9,1	0,972‡
Lenfosit (%) *	32,1 (27,2-36,1)	31,1 (25,9-35,6)	0,508†
MPV (fL) *	10,5 (9,7-11,1)	10,6 (9,8-11,3)	0,289†
Kreatinin (mg/dL)*	0,71 (0,63-0,85)	0,70 (0,60-0,84)	0,659†
BUN (mg/dL) *	13,0 (11,0-17,0)	15,0 (12,0-19,0)	0,103†
AKŞ (mg/dL) *	97,0 (90,0-111,2)	98,0 (87,0-131,0)	0,683†
Total Kolesterol (mg/dL) **	203,3±43,6	202,1±47,8	0,876‡
HDL (mg/dL) *	46,0 (41,7-54,0)	47,5 (38,7-57,0)	0,967†
LDL (mg/dL) **	127,4±35,1	119,8±46,3	0,276‡
TG (mg/dL) *	133,5 (87,5-192,2)	145,5 (107,0-212,7)	0,228†
NSE (ng/ml) *	7,9 (6,2-10,1)	8,2 (6,7-10,3)	0,623†
NSE >12 ng/ml	10 (%14,3)	12 (%18,1)	0,816¶

* Veriler; medyan (1.çeyrek-3.çeyrek) olarak ifade edildi, ** Tanımlayıcı istatistikler; ortalama ± standart sapma biçiminde gösterildi, † Mann Whitney U testi, ‡ Student’s t testi, ¶ Süreklilik düzeltmeli χ^2 testi.

Kısaltmalar: WBC, beyaz küre sayısı; PLT, platelet sayısı; Hb, hemoglobin; MPV, ortalama trombosit hacmi; BUN, kan üre nitrojeni; AKŞ, açlık kan şekeri; HDL, yüksek yoğunluklu lipoprotein; LDL, düşük yoğunluklu lipoprotein; TG, trigliserid; NSE, nöron spesifik enolaz.



Şekil 4.1. Kontrol Grubu ve ASA Grubu Arasındaki NSE Düzeylerinin Karşılaştırılması (Kontrol Grubu NSE Düzeyi:7,9 ng/ml , ASA Grubu NSE Düzeyi: 8,2 ng/ml, p=0,623)



Şekil 4.2. Gruplar arası NSE düzeyinin patolojik olma sıklığı (Kontrol grubunda %85,7 NSE ≤12ng/ml, %14,3 NSE>12ng/ml; ASA grubunda %81,9 NSE ≤12ng/ml, %18,1 NSE>12ng/ml, p=0,816)

Tablo 4.3'te ise gruplara göre olguların EKO bulguları yönünden yapılan karşılaştırmalar bulunmaktadır. Kontrol grubunda 1 hastada (%1,4) PFO, 2 hastada (%2,9) mitral annular kalsifikasyon (MAK), 3 hastada (%4,3) MVP saptandı. ASA

grubunda ise 6 hastada (%8,6) PFO, 4 hastada (%5,7) MAK ve 1 hastada (%1,4) MVP saptandı. Gruplar arasında PFO, MAK ve MVP görülme sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırası ile p değerleri p=0,116, p=0,681, p=0,620). Kontrol grubuna göre ASA grubunun IVS, LA, LVSSÇ ve PAB düzeyi istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptandı (p<0,05). Buna karşın gruplar arasında arka duvar, LVDSC, MY, TY, AY dereceleri açısından ise istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p>0,05).

Tablo 4.3. Gruplara Göre Olguların EKO Bulguları

	Kontrol grubu (n=70)	ASA grubu (n=70)	p-değeri
IVS kalınlığı (cm)*	1,0 (0,9-1,0)	1,0 (0,9-1,2)	0,031†
Arka duvar kalınlığı (cm)*	1,0 (0,9-1,0)	1,0 (0,9-1,1)	0,214†
LA çapı (cm)*	3,5 (3,3-3,7)	3,8 (3,5-4,1)	<0,001†
LVDSC (cm)*	4,7 (4,5-4,8)	4,7 (4,5-5,0)	0,192†
LVSSÇ (cm) *	2,5 (2,3-2,8)	2,7 (2,5-3,0)	0,015†
PAB (mmHg) *	25,0 (25,0-30,0)	30,0 (25,0-30,0)	<0,001†
MY			0,496‡
Hafif	70 (%100,0)	68 (%97,1)	
Orta	0 (%0,0)	2 (%2,9)	
TY			0,104†
Yok	3 (%4,3)	1 (%1,4)	
Hafif	67 (%95,7)	67 (%95,7)	
Orta	0 (%0,0)	2 (%2,9)	
AY			0,865¶
Yok	32 (%45,7)	31 (%44,3)	
Hafif	38 (%54,3)	39 (%55,7)	
MVP	3 (%4,3)	1 (%1,4)	0,620‡
MAK	2 (%2,9)	4 (%5,7)	0,681‡
PFO	1 (%1,4)	6 (%8,6)	0,116‡

* Tanımlayıcı istatistikler; medyan (1.çeyrek-3.çeyrek) biçiminde gösterildi, † Mann Whitney U testi, ‡ Fisher'in kesin sonuçlu olasılık testi, ¶ Pearson'un χ^2 testi.

Kısaltmalar: IVS, interventriküler septum; LA, sol atriyum; LVDSC, sol ventrikül diyastol sonu çapı; LVSSÇ, sol ventrikül sistol sonu çapı; PAB, pulmoner arter basıncı; MY, mitral yetmezliği; TY, triküspit yetmezliği; AY, aort yetmezliği; MVP, mitral valv prolapsusu; MAK, mitral annuler kalsifikasyon.

4.2. NSE Düzeyi ve Alt Gruplar Arasındaki İlişkiler

Kontrol grubu ve ASA grubu içerisinde HT, DM, HL, sigara, PFO öyküsü ve AY derecesine göre NSE düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı değişim görülmedi

($p>0,05$). MY ve TY dereceleri açısından olguların dağılımı istatistiksel kıyaslama açısından yeterli olmadığından sadece AY ile NSE arasındaki birliktelik incelenebildi.

Olgular eşlik eden durumlara ve AY derecesine göre tabakalara ayrıldığında (örneğin HT öyküsü olanlar içerisinde) kontrol ve ASA grupları arasında NSE düzeyleri yönünden yine istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir fark görülmedi ($p>0,05$). Benzer sonuçların DM öyküsü, HL öyküsü, sigara, PFO öyküsü ile AY derecesi için de geçerli olduğu görüldü. Tablo 4.4'te eşlik eden özellikler ve gruplara göre olguların NSE düzeyleri yönünden yapılan iki yönlü karşılaştırmalar yer almaktadır.

Tablo 4.4. Eşlik Eden Özellikler ve Gruplara Göre Olguların NSE Düzeyleri

	Kontrol grubu (n=70)	ASA grubu (n=70)	p-değeri †¶
HT			
Yok	8,1 (6,4-10,2)	7,7 (6,4-10,7)	0,868
Var	7,6 (5,8-10,0)	8,3 (6,7-10,4)	0,399
p-değeri †¶	0,528	0,718	
DM			
Yok	8,2 (6,0-10,5)	8,0 (6,7-10,0)	0,851
Var	7,6 (6,4-9,6)	8,2 (6,4-10,9)	0,515
p-değeri †¶	0,599	0,986	
Sigara öyküsü			
Yok	7,5 (6,1-9,8)	7,8 (6,6-10,1)	0,559
Var	10,0 (7,9-12,2)	9,0 (7,0-12,1)	0,674
p-değeri †¶	0,103	0,242	
HL			
Yok	8,2 (6,2-10,4)	8,5 (6,8-10,8)	0,453
Var	7,1 (6,0-8,3)	7,2 (5,9-9,4)	0,938
p-değeri †¶	0,314	0,107	
PFO			
Yok	8,0 (6,1-10,1)	8,2 (6,4-10,5)	0,694
Var	N/A	7,8 (6,8-9,6)	N/A
p-değeri †¶	N/A	0,830	
AY			
Yok	8,4 (6,2-11,2)	8,3 (6,9-10,1)	0,847
Hafif	7,4 (5,9-10,0)	7,7 (5,9-10,6)	0,632
p-değeri †¶	0,238	0,356	

Veriler; medyan (1.çeyrek-3.çeyrek) olarak ifade edildi, † Eşlik eden özellik sabit tutulduğunda kontrol ve ASA grupları arasında yapılan karşılaştırmalar, ‡ Gruplar içerisinde eşlik eden özelliklere göre yapılan karşılaştırmalar, ¶ Mann Whitney U testi, Bonferroni Düzeltmesine göre $p<0,025$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Kısaltmalar: HT, hipertansiyon; DM, diyabetes mellitus; HL, hiperlipidemi; PFO, patent foramen ovale; AY, aort yetmezliği.

Tablo 4.5’te ise eşlik eden özellikler ve gruplara göre NSE’nin patolojik düzeyde olma sıklığı yönünden olguların frekans dağılımı yer almaktadır. Kontrol ve ASA grubu içerisinde HT, DM, HPL, sigara, PFO öyküsü ve AY derecesine göre NSE’nin patolojik olma sıklığında da istatistiksel olarak anlamlı değişim görülmedi ($p>0,05$). Olgular eşlik eden hastalıklarına göre tabakalara ayrıldığında kontrol ve ASA grupları arasında NSE düzeyinin patolojik olma sıklığı açısından da istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir fark görülmedi ($p>0,05$).

Tablo 4.5. Eşlik Eden Özellikler ve Gruplara Göre NSE’nin Patolojik Düzeyde Olma Sıklığı Yönünden Olguların Frekans Dağılımı

	Kontrol grubu (n=70)	ASA grubu (n=70)	p-değeri †¶
HT			
<i>Yok</i>	6 (%12,8)	5 (%20,0)	0,497††
<i>Var</i>	4 (%17,4)	7 (%15,6)	>0,999††
p-değeri †¶	0,719††	0,744††	
DM			
<i>Yok</i>	7 (%15,2)	6 (%14,3)	>0,999‡‡
<i>Var</i>	3 (%12,5)	6 (%21,4)	0,480††
p-değeri †¶	>0,999††	0,524††	
Sigara öyküsü			
<i>Yok</i>	8 (%13,3)	9 (%15,5)	0,940‡‡
<i>Var</i>	2 (%20,0)	3 (%25,0)	>0,999††
p-değeri †¶	0,627††	0,419††	
HL			
<i>Yok</i>	10 (%16,1)	10 (%19,6)	0,815‡‡
<i>Var</i>	0 (%0,0)	2 (%10,5)	>0,999††
p-değeri †¶	0,591††	0,491††	
PFO			
<i>Yok</i>	10 (%14,5)	12 (%18,8)	0,670‡‡
<i>Var</i>	0 (%0,0)	0 (%0,0)	N/A
p-değeri †¶	>0,999††	0,581††	
AY			
<i>Yok</i>	7 (%21,9)	6 (%19,4)	>0,999‡‡
<i>Hafif</i>	3 (%7,9)	6 (%15,4)	0,481††
p-değeri †¶	0,169††	0,906‡‡	

† Eşlik eden özellik sabit tutulduğunda kontrol ve ASA grupları arasında yapılan karşılaştırmalar, ‡ Gruplar içerisinde eşlik eden özelliklere göre yapılan karşılaştırmalar, ¶ Bonferroni Düzeltmesine göre $p<0,025$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi, †† Fisher’in kesin sonuçlu olasılık testi, ‡‡ Süreklilik düzeltmeli χ^2 testi.

Kısaltmalar: HT, hipertansiyon; DM, diyabetes mellitus; HL, hiperlipidemi; PFO, patent foramen ovale; AY, aort yetmezliği.

Tüm olgular içerisinde cinsiyete, HT, DM, HPL, aile öyküsüne, PFO öyküsüne, AY yetmezlik derecesine, MVP ve MAK öyküsüne göre NSE düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir değişim görülmedi ($p>0,05$). Buna karşın sigara öyküsü olanlarda NSE düzeyi istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek idi ($p=0,038$). Tablo 4.6'da tüm olgular içerisinde demografik ve klinik özelliklere göre NSE düzeyleri yönünden yapılan karşılaştırmalar yer almaktadır.

Tablo 4.6. Tüm Olgular İçerisinde Demografik ve Klinik Özelliklere Göre NSE Düzeyleri

	n	NSE (ng/ml)	p-değeri †
Cinsiyet			0,311
<i>Erkek</i>	38	8,3 (6,5-12,3)	
<i>Kadın</i>	102	7,9 (6,3-10,1)	
HT			0,983
<i>Yok</i>	72	7,8 (6,4-10,2)	
<i>Var</i>	68	8,2 (6,3-10,2)	
DM			0,701
<i>Yok</i>	88	8,1 (6,2-10,2)	
<i>Var</i>	52	7,8 (6,4-10,1)	
Sigara öyküsü			0,038
<i>Yok</i>	118	7,7 (6,2-9,9)	
<i>Var</i>	22	9,5 (7,5-12,0)	
HL			0,080
<i>Yok</i>	113	8,4 (6,5-10,5)	
<i>Var</i>	27	7,2 (5,9-8,4)	
Aile öyküsü			0,493
<i>Yok</i>	129	7,9 (6,3-10,1)	
<i>Var</i>	11	9,1 (5,9-12,3)	
PFO			0,731
<i>Yok</i>	133	8,1 (6,3-10,2)	
<i>Var</i>	7	7,0 (6,7-8,9)	
AY			0,129
<i>Yok</i>	63	8,4 (6,7-11,0)	
<i>Hafif</i>	77	7,6 (5,9-10,0)	
MVP			0,985
<i>Yok</i>	136	8,0 (6,3-10,2)	
<i>Var</i>	4	8,4 (6,2-10,2)	
MAK			0,152
<i>Yok</i>	134	7,9 (6,3-10,1)	
<i>Var</i>	6	11,7 (6,9-17,2)	

Veriler; medyan (1.çeyrek-3.çeyrek) olarak ifade edildi, † Mann Whitney U testi.

Kısaltmalar: HT, hipertansiyon; DM, diyabetes mellitus; HL, hiperlipidemi; PFO, patent foramen ovale; AY, aort yetmezliği; MVP, mitral valv prolapsusu; MAK, mitral annular kalsifikasyon.

Tablo 4.7'de ise tüm olgular içerisinde demografik, laboratuvar ölçümleri ve EKO göstergeleri ile NSE düzeyleri arasındaki korelasyon katsayısı ve önemlilik

düzeyleri karşılaştırıldı. Söz konusu tabloda yer alan tüm özellikler ile NSE ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir korelasyon gözlenmedi ($p>0,05$).

Tablo 4.7. Tüm Olgular İçerisinde Demografik, Laboratuvar Ölçümleri ve EKO Göstergeleri ile NSE Düzeyleri Arasındaki Korelasyon Katsayısı ve Önemlilik Düzeyleri

	Korelasyon katsayısı	p-değeri †
Yaş	-0,008	0,926
BKİ	0,067	0,429
Total Kolesterol	0,060	0,482
HDL	0,048	0,577
LDL	0,062	0,465
TG	-0,033	0,699
IVS kalınlığı	0,004	0,958
Arka duvar kalınlığı	-0,041	0,633
LA çapı	-0,077	0,366
LVDSÇ	-0,068	0,426
LVSSÇ	-0,009	0,920
PAB	-0,045	0,600
MY	0,072	0,396
AY	-0,129	0,129

† Spearman'ın sıra sayıları korelasyon testi.

Kısaltmalar: BKİ, beden kitle indeksi; HDL, yüksek yoğunluklu lipoprotein; LDL, düşük yoğunluklu lipoprotein; TG, trigliserid; IVS, interventriküler septum; LA çapı, sol atriyum çapı; LVDSÇ, sol ventrikül diyastol sonu çapı; LVSSÇ, sol ventrikül sistol sonu çapı; PAB, pulmoner arter basıncı; MY, mitral yetmezliği; AY, aort yetmezliği.

Tablo 4.8'de tüm olgular içerisinde yaş ve cinsiyet gibi biyolojik faktörlerin yanı sıra NSE ölçümlerindeki değişim üzerinde etkili olabileceği düşünülen diğer olası tüm faktörlere göre düzeltme yapıldığında ASA varlığının NSE üzerine etkisi çoklu değişkenli doğrusal regresyon analizi ile araştırıldı. Yaş ve cinsiyet gibi biyolojik faktörlerin yanı sıra tek değişkenli istatistiksel analizler sonucunda $p<0,10$ olarak saptanan sigara öyküsü ve HL varlığına göre düzeltme yapıldığında ASA'nın NSE ölçümlerindeki değişim üzerinde istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir etkisi görülmedi [$B=0,068$; %95 Güven Aralığı: -0,089 – 0,225 ve $p=0,393$]. Buna karşın diğer faktörlerden bağımsız olarak erkeklerde [$B=0,207$; %95 Güven Aralığı: 0,028 – 0,386 ve $p=0,024$] NSE düzeyi artmaya devam ederken HL varlığı [$B=-0,243$; %95

Güven Aralığı: -0,453 – -0,033 ve $p=0,023$] ile NSE arasında ters yönlü birliktelik görülmeye devam etti.

Tablo 4.8. Tüm Olgular İçerisinde Yaş ve Cinsiyet Gibi Biyolojik Faktörlerin Yanı Sıra NSE Ölçümlerindeki Değişim Üzerinde Etkili Olabileceği Düşünülen Diğer Olası Tüm Faktörlere Göre Düzeltme Yapıldığında ASA Varlığının NSE Üzerine Etkisi

	Regresyon katsayısı	%95 Güven Aralığı		t	p-değeri
		Alt sınır	Üst sınır		
Yaş	0,0002	-0,006	0,006	0,057	0,954
Erkek faktör	0,207	0,028	0,386	2,285	0,024
Sigara öyküsü	0,101	-0,115	0,316	0,924	0,357
HL varlığı	-0,243	-0,453	-0,033	-2,293	0,023
ASA	0,068	-0,089	0,225	0,856	0,393

Kısaltmalar: HL varlığı, hiperlipidemi varlığı; ASA, atriyal septal anevrizma.

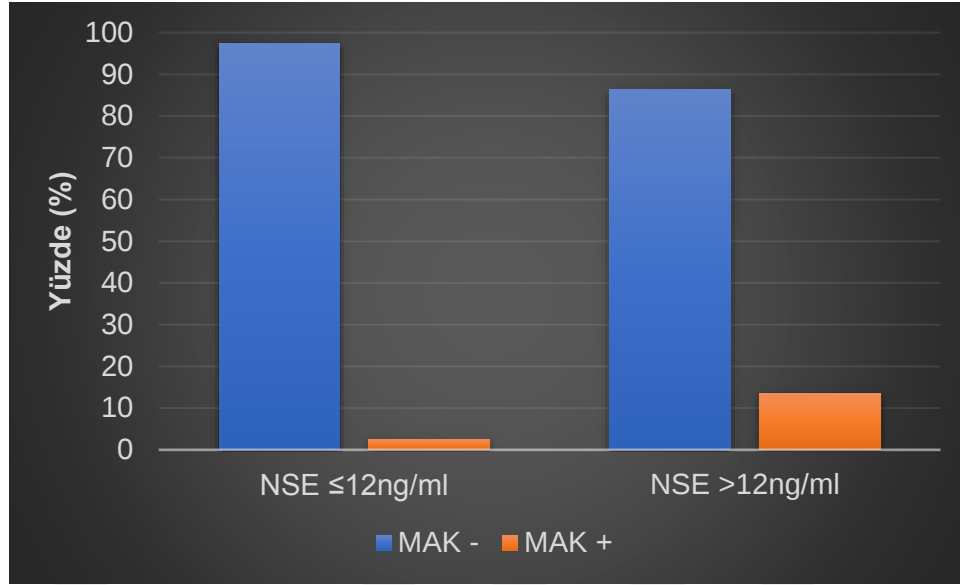
Tüm olgular içerisinde NSE düzeyi normal ve patolojik olan gruplara göre olguların demografik ve klinik özellikleri, laboratuvar ölçümleri ve EKO göstergeleri karşılaştırıldı (Tablo 4.9). NSE düzeyi normal olan grup ile patolojik olan grup arasında PAB düzeyleri ve MAK öyküsü hariç incelenen diğer tüm özellikler yönünden istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir fark görülmedi ($p>0,05$). Buna karşın NSE düzeyi patolojik olan olgularda MAK görülme oranı istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek idi ($p=0.050$) (Şekil 4.3). Ayrıca, PAB düzeyi de NSE düzeyi patolojik olanlarda istatistiksel anlamlı olarak daha düşük saptandı ($p=0.043$).

Tablo 4.9. Tüm Olgular İçerisinde NSE Düzeyi Normal ve Patolojik Gruplara Göre Olguların Demografik ve Klinik Özellikleri, Laboratuvar Ölçümleri ve EKO Göstergeleri

	Normal (n=118)	Patolojik (n=22)	p-değeri
Yaş (yıl) *	53,0±12,8	53,7±14,2	0,813†
Erkek faktör	29 (%24,6)	9 (%40,9)	0,187‡
BKİ (kg/m²) *	28,2±5,1	28,7±3,9	0,688†
DM	43 (%36,4)	9 (%40,9)	0,875‡
HT	57 (%48,3)	11 (%50,0)	>0,999‡
Sigara öyküsü	17 (%14,4)	5 (%22,7)	0,343¶
HL	25 (%21,2)	2 (%9,1)	0,247¶
Aile öyküsü	8 (%6,8)	3 (%13,6)	0,379¶
PFO	7 (%5,9)	0 (%0,0)	0,596¶
Total kolesterol *	200,9±45,7	212,4±45,1	0,280†
HDL (mg/dL) **	46,5 (40,0-55,0)	45,5 (39,7-58,2)	0,907\$
LDL (mg/dL) *	122,7±40,5	128,7±44,9	0,534†
TG (mg/dL) **	140,0 (98,5-197,5)	158,0 (98,7-225,7)	0,355\$
IVS kalınlığı (cm) **	1,0 (0,9-1,1)	1,0 (0,9-1,1)	0,675\$
Arka duvar kalınlığı (cm)**	1,0 (0,9-1,1)	0,9 (0,8-1,0)	0,073\$
LA çapı (cm)**	3,7 (3,4-4,0)	3,6 (3,4-3,8)	0,702\$
LVDSÇ (cm) **	4,7 (4,5-4,9)	4,8 (4,5-5,0)	0,399\$
LVSSÇ (cm) **	2,6 (2,4-2,8)	2,8 (2,4-3,1)	0,121\$
PAB (mmHg) **	30,0 (25,0-30,0)	25,0 (25,0-30,0)	0,043\$
Hafif MY	116 (%98,3)	22 (%100,0)	>0,999¶
Hafif AY	68 (%57,6)	9 (%40,9)	0,225‡
MVP	4 (%3,4)	0 (%0,0)	>0,999¶
MAK	3 (%2,5)	3 (%13,6)	0,050¶

* Tanımlayıcı istatistikler; ortalama ± standart sapma biçiminde gösterildi, ** Veriler; medyan (1,çeyrek-3,çeyrek) olarak ifade edildi, † Student's t testi, ‡ Süreklilik düzeltilmeli χ^2 testi, ¶ Fisher'in kesin sonuçlu olasılık testi, \$ Mann Whitney U testi,

Kısaltmalar: BKİ, beden kitle indeksi; DM, diyabetes mellitus; HT, hipertansiyon; HL, hiperlipidemi; PFO, patent foramen ovale; HDL, yüksek yoğunluklu lipoprotein; LDL, düşük yoğunluklu lipoprotein; TG, trigliserid; IVS, interventriküler septum; LA çapı, sol atriyum çapı; LVDSÇ, sol ventrikül diyastol sonu çapı; LVSSÇ, sol ventrikül sistol sonu çapı; PAB, pulmoner arter basıncı; MY, mitral yetmezliği; AY, aort yetmezliği; MVP, mitral valv prolapsusu; MAK, mitral annular kalsifikasyon.



Şekil 4.3. NSE Düzeyi Patolojik Olan Olgularda MAK Görülme Oranı (NSE >12 ng/ml, MAK+ grupta % 86.4, MAK- grupta % 13.6)

Tüm olgular içerisinde yaş ve cinsiyet gibi biyolojik faktörlerin yanı sıra NSE'nin patolojik seyri üzerinde etkili olabileceği düşünülen diğer olası tüm faktörlere göre düzeltme yapıldığında ASA varlığının NSE üzerine etkisi çoklu değişkenli lojistik regresyon analizi ile araştırıldı (Tablo 4.10). Yaş ve cinsiyet gibi biyolojik faktörlerin yanı sıra tek değişkenli istatistiksel analizler sonucunda $p < 0,10$ olarak saptanan arka duvar, PAB düzeyleri ve MAK öyküsüne göre düzeltme yapıldığında ASA'nın NSE'nin patolojik seyri üzerinde istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir belirleyiciliği yoktu [Odds oranı = 1,505; %95 Güven Aralığı: 0,541 – 4,192 ve $p = 0,434$]. Buna karşın diğer faktörlerden bağımsız olarak arka duvardaki her 0,1 cm azalma NSE'nin patolojik gözlenme ihtimalini istatistiksel anlamlı olarak 2,125 kat (%95 Güven Aralığı: 1,239 – 3,644) artırırken ($p = 0,006$), MAK varlığı ile beraber NSE'nin patolojik seyretme ihtimali de istatistiksel anlamlı olarak 14,786 kat (%95 Güven Aralığı: 1,970 – 110,979) arttığı gözlemlendi ($p = 0,009$).

Tablo 4.10. Tüm Olgular İçerisinde Yaş ve Cinsiyet Gibi Biyolojik Faktörlerin Yanı Sıra NSE'nin Patolojik Seyri Üzerinde Etkili Olabileceği Düşünülen Diğer Olası Tüm Faktörlere Göre Düzeltme Yapıldığında ASA Varlığının NSE Üzerine Etkisi

	Odds oranı	%95 Güven Aralığı		Wald	p-değeri
		<i>Alt sınır</i>	<i>Üst sınır</i>		
Yaş	1,020	0,980	1,063	0,944	0,331
Erkek faktör	2,953	0,998	8,734	3,829	0,050
Arka duvar kalınlığı (cm)*	2,125	1,239	3,644	7,500	0,006
PAB (mmHg)	0,946	0,892	1,003	3,414	0,065
MAK	14,786	1,970	110,979	6,861	0,009
ASA	1,505	0,541	4,192	0,613	0,434

* Arka duvar kalınlık düzeyindeki her 0.1 birimlik azalmanın etkisi

Kısaltmalar: PAB, pulmoner arter basıncı; MAK, mitral annuler kalsifikasyon; ASA, atriyal septal anevrizma

5. TARTIŞMA

SSİ, inme ve TİA öyküsü olmayan, nörolojik semptom tariflemeyen bireylerde kraniyal görüntüleme yöntemleri ile saptanan sessiz lezyonlardır. Bu lezyonların adı sessiz olsa da uzun dönem takiplerde inme sıklığını arttırmaları, kognitif fonksiyonlarda etkilenmeye neden olmaları, psikiyatrik bozukluklar, depresyon, demansa yatkınlık yaratmaları nedeniyle adları kadar sessiz ve zararsız lezyonlar olmadıkları görülmüştür.(10,11,71) Toplum temelli çalışmalarda SSİ'nin inme riskini 2-3 kat arttırdığı gösterilmiştir.(53,72) Kobayashi ve arkadaşlarının 933 nörolojik olarak sağlıklı hasta üzerinde yaptığı MRG çalışmasında ise SSİ'nin inme riskini 10 kat arttırdığı gösterilmiştir.(73) İnme tüm dünyada mortalite nedenleri arasında kardiyovasküler hastalıklardan sonra ikinci sırada ve morbidite yönünden ise birinci sırada yer almaktadır.(44) Sessiz nöronal hasar esas olarak görüntüleme yöntemleri ile tanı olsa da akut durumları saptamada çeşitli biyobelirteçler de kullanılmaktadır.(13,57,71,74) NSE, S100 β proteini, miyelin basic protein (MBP), soluuble trombomodulin nöronal ve glial hasarı gösteren sensitivitesi yüksek iki biyobelirteç olup, IL-6, TNF-alfa, IL1-beta gibi inflamatuvar sitokinler ve ICAM-1 gibi adezyon molekülleri de nöronal hasarı göstermede kullanılmaktadır.(75,76) NSE nöronal hasarı saptamda sensitif bir biyobelirteç olup, hasar sonrası 2-4 saat içinde serumda saptanabilir ve 3 güne kadar da serumda bulunmaya devam edebilir.(69,77,78)

İnmelerin yaklaşık %20'sinden kardiyoemboliler sorumludur. ASA kardiyoemboliler açısından düşük riskli grupta yer almaktadır; fakat eşlik eden aritmiler, diğer kardiyak patolojiler (PFO, ASD, MVP vb) ve risk faktörleri ile birlikte ASA'ya bağlı kardiyoemboli sıklığı da artmaktadır.(4,5) Kardiyopulmoner bypass, kardiyak arrest, koroner artere invaziv girişim, AF ablasyonu ve kalp yetmezliği gibi kardiyoembolik olaylarla sessiz nöronal hasarın ilişkisini NSE aracılı değerlendiren çalışmalar mevcuttur.(17–20,79–83) ASA ile inme ve SSİ ilişkisini gösteren çalışmalar bulunmakla birlikte bunlar görüntüleme temelli çalışmalar olup ASA ve nöronal hasar ilişkisini biyobelirteçler aracılığı ile değerlendiren bir çalışma bulunmamaktadır. (2,12,30,40,84) Çalışmamız kesitsel bir çalışma olup son 72 saat

içinde ASA varlığı tekrarlayan mikroembolilere neden olmuş ise bunun yaratacağı sessiz serebral iskemiyi görüntüleme tetkiklerinden maliyet olarak daha ucuz ve kolay ulaşılabilir bir tetkik olan NSE biyobelirteci aracılığı ile değerlendirmesi amaçlanarak tasarlandı. Çalışmamıza kardiyoloji polikliniğine başvurmuş ve bilinen nörolojik öyküsü ve şikayeti olmayan, TTE ile değerlendirilen 70 tane ASA saptanan ve 70 tane ASA saptanmayan hasta üzerinde yapıldı. ASA'ya bağlı SSİ varlığını NSE biyobelirteci aracılığı ile değerlendirmek üzere hastaların serum örnekleri alındı; NSE nöronal hasara sensitif olsa da spesifik olmadığı için serumda NSE düzeyini yükseltecek ek durumları olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmamızda TTE'de ASA saptanan hastalarda NSE değeri kontrol grubuna göre daha yüksek saptansa da istatistiksel olarak bu fark anlamlı bulunmamıştır ($p=0,623$). Ayrıca gruplar arasında NSE'nin patolojik saptanma sıklığı arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,816$). Çalışmaya AF tanısı, iskemik kardiyovasküler hastalığı veya kardiyomiyopatisi, ventrikül anevrizması, prostetik kapak ve ciddi kapak darlığı olan hastalar gibi yüksek kardiyembolik risk taşıyan hastalar dahil edilmemiştir. ASA'sı olan grup ve kontrol grubu arasındaki NSE düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmaması izole ASA'nın kardiyemboli açısından düşük riskli bir patoloji olduğunu desteklemektedir.(9) Özyüncü ve arkadaşları (19) tarafından kalp yetmezliğinin protombotik bir süreç olduğu, özellikle akut dekompanse dönemin koagülasyon süreçlerini tetikleyeceği hipotezi ile düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği hastalarında akut dekompanse dönemlerinde hastane yatışı ve taburculuk öncesi kompanse dönemlerinde yeni gelişimli SSİ'yi değerlendirmede NSE kullanılmıştır. Çalışmaya 147 hasta dahil edilmiş olup, bunların 43'ünde (%29) NSE yüksek saptanmıştır.(19) NSE'nin akut hadise sonrası serumda tespit süresi 2-4 saat arası olup yaklaşık 3 güne kadar pozitif olarak saptanmaktadır.(69) Çalışma örneklemimiz Özyüncü ve arkadaşlarının çalışmasındaki gibi kesitsel olarak değerlendirilmiştir. SSİ varlığını saptamada kullanılan biyobelirteç olan NSE akut olayların tanısını koymada sensitiftir. ASA'sı olan hastalarla kontrol grubu arasında NSE yüksekliği açısından anlamlı fark bulunmaması kan örneği alındığı süreçte akut nöronal hasar olmadığını göstermiş olup, kronik süreç hakkında bilgi vermemektedir. ASA ve SSİ arasındaki ilişkiyi daha

iyi değerlendirmek için kraniyal görüntüleme yöntemlerinin de çalışmaya dahil edilmesi faydalı olacaktır.

Toplum temelli çalışmalarda ileri yaş ve HT, SSİ için bağımsız ve kuvvetli risk faktörü olarak saptanmıştır.(13,56,57,60) Vermeer ve arkadaşları (13) tarafından yürütülen Rotterdam Scan çalışmasında çalışmaya alınan hastaların yaşları 60-90 arasında olup 60-64 yaş arasında SSİ %8, 65-69 yaş grubunda SSİ %13, 70-79 yaş grubunda %20'den fazla, 80 ve üzeri yaş grubunda ise SSİ %35 oranında görülmüştür. SSİ risk faktörleri üzerine yapılmış olan çalışmalarda genel olarak cinsiyetle arasında belirgin ilişki saptanmamıştır. Rotterdam Scan çalışmasında kadın cinsiyetle SSİ prevalansında artış görülmüş olup; HT, DM, sigara gibi risk faktörleri ile düzeltildiğinde cinsiyet yine SSİ prevalansı ve insidansı açısından istatistiksel olarak anlamsız olarak değerlendirilmiştir.(13,58,60) Hipertansiyon ve SSİ ilişkisi üzerine yapılmış olan 20 çalışmanın 18'inde HT ve SSİ arasında kuvvetli ilişki saptanmıştır. Yapılan çalışmaların çoğunda sigara ve SSİ arasında anlamlı bir ilişki görülmemiştir. Rotterdam Scan çalışmasında sigara ve semptomatik inme arasında ilişki gözlenmiştir; fakat 20 paket/yıl gibi kuvvetli sigara içiciliğinde bile SSİ prevalansında artış görülmemiştir. Sigara daha çok büyük damar aterosklerozu ile ilişkilendirilmiştir. SSİ ve diyabet ilişkisini değerlendiren çalışmaların az bir kısmında kötü glikemik kontrolle SSİ sıklığında artış saptanırken, Rotterdam Scan çalışmasında DM ve SSİ arasında ilişki saptanmamıştır.(13,60) Bokura ve arkadaşlarının (85) metabolik sendrom ve SSİ ilişkisini değerlendirdikleri çalışmada $BMI \geq 25$ kg/m² olmasının SSİ riskini arttırdığı görülmüş, diğer çalışmalarda metabolik sendrom, obezite ve SSİ arasında belirgin bir ilişki görülmemiştir.(60) Çalışmamızda ASA grubunda kontrol grubuna göre yaş ortalaması ve HT öyküsü istatistiksel olarak anlamlı şekilde fazlaydı ($p=0,041$, $p<0,001$). ASA grubunda ortalama yaş 55.4, kontrol grubundayla 50.9'du. Gruplar arasında HT, HL, DM, BKİ sigara içiciliği öyküsüne göre NSE düzeyleri ve NSE'nin patolojik olma sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p>0,05$). ASA varlığından bağımsız tüm olgular değerlendirildiğinde de yaş, cinsiyet, BKİ, HT, HL, DM öyküsü ile NSE düzeyi ve SSİ arasında anlamlı ilişki gözlenmedi ($p>0,05$). Buna karşın yine ASA varlığından bağımsız olarak tüm olgular içinde sigara öyküsü olanlarda NSE düzeyi istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p=0,038$). SSİ

için kuvvetli risk faktörü sayılan yaş ve HT ile ASA varlığının birlikteliğinde SSİ belirteci olarak kullanılan NSE değerlerinde istatistiksel anlamlı fark olmayışı hasta sayısı azlığı, çalışmaya dahil edilen hastaların diğer çalışmalardaki hastalara kıyasla daha düşük riskli sayılan 50-55 yaş grubundan olması ve kan örneğinin alınma zamanının akut nöron hasarı dönemine denk gelmemesiyle ilişkili olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda kontrol grubunda 1 hastada, ASA grubunda 6 hastada olmak üzere TTE incelemesinde PFO saptandı. PFO varlığının iskemik inmelerin %30-40'ını oluşturan kriptojenik inmelerin meydana gelmesini arttırdığı düşünülmektedir. Gözlemsel çalışmalarda kriptojenik inme öyküsü olan bireylerde PFO görülme sıklığının arttığı bildirilmiştir.(8,84) Serebral emboli ve PFO arasındaki bu ilişki venöz embolilerin PFO aracılığı ile sağ-sol şant, paradoksal emboli mekanizması ile açıklanmaktadır. Bu teori Clergeau ve arkadaşları (86) tarafından pulmoner embolili hastalarda yapılan PFO ve SSİ ilişkisini değerlendiren prospektif MRG çalışmasıyla desteklenmiştir. Çalışmada pulmoner embolili hastalarda PFO varlığı ve yokluğun SSİ prevalansı karşılaştırıldığında PFO bulunanlarda SSİ prevalansının istatistiksel anlamlı düzeyde arttığı görülmüştür ($p=0.003$). (86) PFO ile serebral emboli arasındaki ilişkiyi açıklayan diğer bir mekanizma ise PFO ve ASA birlikteliğinde artmış interatriyal dokunun trombüs oluşumunu artırması ve bunun PFO aracılığı ile paradoksal emboli ile sonuçlanmasıdır.(8) Bu teori vaka kontrol çalışmalarında kriptojenik inmeli hastalarda PFO ve ASA birlikteliği prevalansının artması ile desteklenmektedir.(30,84) Çalışmamızda ASA ve kontrol grubu arasında PFO sayısı açısından istatistiksel anlamlı fark görülmedi. PFO saptanan hastalarda ASA eşlik etmesinden bağımsız olarak NSE düzeyinde istatistiksel anlamlı bir değişim saptanmadı. ASA grubu ve kontrol grubu PFO bulunması ve NSE düzeyindeki değişim açısından karşılaştırıldığında ise yine benzer şekilde NSE düzeyinde istatistiksel anlamlı bir değişim izlenmedi. Bu sonuçlar çalışmadaki hasta sayısının artırılması, PFO varlığını değerlendirmek için TEE incelemesi kullanılması ve SSİ değerlendirilmesinde NSE'ye ek olarak kraniyal görüntüleme yöntemlerinin çalışmaya dahil edilmesi ile ASA, PFO ve SSİ arasındaki ilişki daha iyi değerlendirileceğini düşündürmektedir.

MVP ASA'ya sık eşlik eden durumlardan bir tanesidir. Çalışmalarda bu birliktelik kalbin fibröz dokusunu içeren bir bağ doku patolojisine bağlı gevşeklik kaynaklı olarak açıklanmaktadır. (26,27,35) Çalışmamızda kontrol grubunda 3, ASA grubunda 1 tane olmak üzere toplam 4 hastada MVP saptanmıştır ve gruplar arası dağılımı istatistiksel anlamlı fark görülmemiştir ($p=0.620$).

Çalışmamızda kontrol grubunda 2, ASA grubunda 4 olmak üzere toplam 6 hastada MAK saptanmış olup gruplar arası dağılımı istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.681$). Tüm olgular ASA varlığından bağımsız olarak NSE normal ve patolojik olarak ayrıldığında NSE düzeyi patolojik olan olgularda ($NSE>12\text{ng/ml}$) MAK görülme oranı istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p=0.050$). MAK mitral kapağın kronik dejenerasyonu sonucu fibröz yapı üzerinde kalsiyum ve lipit birikimi ile ortaya çıkmaktadır. Genellikle yaşlanma ile birlikte insidental olarak saptansa da ateroskleroz, mineral metabolizmasındaki değişiklikler ve artmış mekanik stres MAK oluşmasında altta yatan mekanizmalardır.(87) MAK varlığı artmış iskemik inme riski ile ilişkilidir. Framingham kohortundan (88) 1159 hastanın sekiz yıl takibi sırasında MAK, diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak 2.1 göreceli inme riski ile ilişkilendirilmiştir (CI 1.24-3.57). Strong Heart çalışmasında da (89) benzer şekilde MAK inme için bağımsız risk faktörü olarak değerlendirilmiştir. Kardiyovasküler Sağlık çalışmasının(90) alt grup analizinde MAK SSİ ile ilişkili olarak bulunmuştur. MAK ve kardiyoemboli arasındaki ilişkinin mekanizması net olarak bilinmemekle birlikte kalsifik anülüs üzerinde trombüs oluşumu ve bunun embolizasyonu ve kalsifik emboliler üzerinde durulan mekanizmalardır.(91–93) Çalışma verilerimizdeki NSE'nin patolojik düzeyde saptandığı grupta MAK görülme sıklığının istatistiksel anlamlı olarak artmış bulunması MAK'ın artmış SSİ ve inme riski ile ilişkili olduğunu desteklemektedir.

NSE akut nöron hasarını göstermede yararlı bir biyobelirteç olup, kronik süreç hakkında bilgi vermemektedir. Çalışmamızda SSİ'yi değerlendirmek için görüntüleme yöntemleri olmaksızın NSE kullanılmış olup ve NSE'nin normal sınırlarda tespit edilmesi örnek alındığı dönemde akut hasar olmadığını göstermektedir, kronik süreç hakkında bilgi vermemektedir. Çalışmaya alınan hastalarda akut ya da kronik nöron hasarı objektif bir yöntemle değerlendirilmemiş olup, kraniyal görüntüleme

yöntemlerinin çalışmaya dahil edilmesi, NSE'nin sessiz nöron hasarını saptamadaki gücünün daha doğru değerlendirilmesini sağlayacaktır.

Çalışmaya dahil edilen hasta sayısının az olması inme ve SSİ riskini arttırdığı bilinen yaş, HT öyküsü, PFO ve MAK varlığı gibi durumların istatistiksel olarak yeterli değerlendirilememesine neden olmuştur. Çalışmanın daha büyük hasta gruplarında, nöronal hasarın varlığı ve büyüklüğü MRG kullanılarak değerlendirilmesi ile yürütülmesi daha iyi sonuçlar verecektir.



6. SONUÇLAR

- ASA ve subklinik nöron hasarı ilişkisinin NSE biyobelirteci kullanılarak değerlendirildiği bu çalışmamızda ASA varlığında NSE aracılığı ile istatistiksel anlamlı SSİ saptanmadı.

- SSİ için bağımsız risk faktörü olan yaş ve hipertansiyon, ASA ile birlikteliğinde SSİ riskinde artışa sebep olan PFO ile NSE aracılı SSİ ilişkisi değerlendirildiğinde bu durumların varlığında serum NSE düzeyinde artış olmadığı gözlemlendi.

- ASA varlığından bağımsız olarak sigara içiciliğinin serum NSE düzeyini arttırdığı görüldü.

- Hastalar ASA varlığından bağımsız NSE düzeyi normal ve patolojik olarak ayrıldığında serum NSE düzeyi yüksek olan grupta MAK görülme sıklığının arttığı, MAK varlığı ile NSE'nin patolojik düzeyde saptanma olasılığının 14,7 kat arttığı gözlemlendi.

ÖZET

GİRİŞ

Atrial septal anevrizma (ASA), interatriyal septumun kalınlaşması, doku fazlalığı veya sakküler deformitesi ile ilişkili; interatriyal septal dokunun artmış mobilitesi nedeniyle septumun sağ veya sol atriyuma ya da her ikisine birden protrude olmasıdır. ASA inmelerin ortalama %20'sinden sorumlu olan kardiyembolik inmelerin düşük riskli sebeplerinden bir tanesidir. Serebral emboliler her zaman semptomatik seyretmemektedir. Klinik olarak asemptomatik, sessiz olup esas olarak görüntüleme yöntemleri ile tanı alan serebral hasar sessiz serebral iskemi (SSİ) olarak isimlendirilmektedir. SSİ artmış inme riski, kognitif disfonksiyon, demans, depresyon, Alzheimer gibi patolojilerle ilişkilendirilmiştir. Nöron hasarı akut dönemde nöron spesifik enolaz (NSE), S100 β proteini, miyelin basic protein (MBP), soluble trombomodulin gibi biyobelirteçlerle de saptanabilmektedir. Bu çalışmada TTE ile değerlendirilen, bilinen malignitesi, nörolojik hadisesi ve semptomu olmayan, ASA saptanan hastalarda serumda NSE düzeyi bakılarak olası sessiz serebral iskemi ve subklinik nöron hasarının değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya kardiyoloji polikliniğine başvuran ve TTE ile değerlendirilen hastalardan vaka grubu olarak ASA saptanan 70 hasta ve kontrol grubu olarak ASA saptanmayan 70 hasta alındı. Tüm hastaların alınan serum örneklerinden ELİSA yöntemi ile NSE düzeyi çalışıldı.

BULGULAR

TTE'de ASA saptanan hastalarda NSE değeri kontrol grubuna göre daha yüksek saptansa da istatistiksel olarak bu fark anlamlı bulunmadı (ASA grubu NSE 8,2 ng/ml, kontrol grubu NSE 7,9 ng/ml, $p=0,623$). Gruplar arasında HT, HL, DM, sigara içiciliği öyküsüne göre NSE düzeyleri ve NSE'nin patolojik olma sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p>0,05$). ASA varlığından bağımsız olarak tüm olgular

içinde sigara öyküsü olanlarda NSE düzeyi istatistiksel anlamli olarak daha yüksek bulundu ($p=0,038$). Tüm olgular ASA varlığından bağımsız olarak NSE normal ve patolojik olarak ayrıldığında NSE düzeyi patolojik olan olgularda ($NSE>12\text{ng/ml}$) MAK görülme oranı istatistiksel anlamli olarak daha yüksek bulundu ($p=0.050$).

SONUÇ

ASA ve subklinik nöron hasarı ilişkisinin NSE biyobelirteci kullanılarak değerlendirildiği bu çalışmamızda ASA varlığında akut SSİ, subklinik nöron hasarı saptanmamıştır.

Anahtar Kelimeler: Atriyal Septal Anevrizma, Nöron Spesifik Enolaz, Sessiz Serebral İskemi

SUMMARY

INTRODUCTION

Atrial septal aneurysm (ASA) is associated with thickening of the interatrial septum, tissue excess or saccular deformity; due to the increased mobility of the interatrial septal tissue, the septum protrudes into the right or left atrium or both. ASA is one of the low-risk causes of cardioembolic strokes which constitute around 20% of total strokes. Cerebral embolism is not always symptomatic. Cerebral damage that is clinically asymptomatic, silent and mainly diagnosed with imaging methods is called silent cerebral ischemia (SSI). SSI has been associated with pathologies such as the increased risk of stroke, cognitive dysfunction, dementia, depression, and Alzheimer's. Neuron damage can also be detected in the acute phase with biomarkers such as neuron specific enolase (NSE), S100 β protein, myelin basic protein (MBP), soluble thrombomodulin. In this study, it was aimed to evaluate possible silent cerebral ischemia and subclinical neuron damage by examining the serum NSE levels of patients without known malignancy, neurological events, and symptoms; in whom ASA was detected via the TTE examination.

METHODS

70 patients with ASA as case group and 70 patients without ASA as control group were included in the study. NSE level was studied from serum samples of all patients by the ELISA method.

RESULTS

Although the NSE value was higher in patients with ASA detected in TTE compared to the control group, this difference was not statistically significant (ASA group: NSE 8.2 ng / ml, control group: NSE 7.9 ng / ml, $p = 0.623$). Between the groups, no statistically significant difference was observed in NSE levels and frequency of NSE being pathological ($p > 0.05$) according to HT, HL, DM and smoking history. Regardless of the presence of ASA, the NSE level was found to be statistically

higher in all patients with a history of smoking ($p = 0.038$). When all cases were separated as NSE normal and pathological, regardless of the presence of ASA, the incidence of MAC was statistically higher in cases with pathological NSE ($\text{NSE} > 12\text{ng} / \text{ml}$) ($p = 0.050$).

CONCLUSION

In this study, where the association of ASA and subclinical neuron damage was assessed using the NSE biomarker, acute SSI and subclinical neuron damage were not observed in the presence of ASA.

Key Words: Atrial Septal Aneurysm, Neuron-Specific Enolase, Silent Cerebral Ischemia

KAYNAKLAR

1. Silver MD, Dorsey JS. Aneurysms of the septum primum in adults. Archives Pathology & Laboratory Medicine. 1978;102(2):62–5.
2. Pearson AC, Nagelhout D, Castello R, Gomez CR, Labovitz AJ. Atrial septal aneurysm and stroke: A transesophageal echocardiographic study. Journal of the American College of Cardiology. 1991;18(5):1223–9.
3. Gallet B, Malergue MC, Adams C, Saudemont JP, Collot AM, MC Druon, Hiltgen M. Atrial septal aneurysm - a potential cause of systemic embolism. An echocardiographic study. British Heart Journal. 1985;53(3):292–7.
4. Silvestry FE, Cohen MS, Armsby LB, Burkule NJ, Fleishman CE, Hijazi ZM, Lang R, Rome J, Wang Y. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of Atrial Septal Defect and Patent Foramen Ovale: From the American Society of Echocardiography and Society for Cardiac Angiography and Interventions. Journal of the American Society of Echocardiography. 2015;28(8):910–58.
5. Jatav R, Kumbhare M, Surender T, Rachan C, Krishna T. Atrial septal aneurysm in adult patients: spectrum of clinical, echocardiographic presentation and to propose a new classification on the basis of trans-thoracic-two-dimensional echocardiography. International Journal of Research in Medical Sciences. 2014;2(2):708.
6. Hanrath P, Vogel P, Meinertz T. Improved morphologic characterization of atrial septal aneurysm by transesophageal echocardiography: Relation to cerebrovascular events. Journal of the American College of Cardiology. 1990;16(4):1000–9.
7. Mügge A, Daniel WG, Angermann C, Spes C, Khandheria BK, Kronzon I, Freedberg RS, Keren A, Dennig K, Engberding R, Sutherland GR, Vered Z, Erbel R, Visser CA, Lindert O, Hausmann D, Wenzlaff P. Atrial Septal Aneurysm in Adult Patients. Circulation. 1995;91:2785–92.
8. Cabanes L, Mas JL, Cohen A, Amarenco P, Cabanes PA, Oubary P, Chedru F, Guérin F, Bousser M G, Recondo J. Atrial septal aneurysm and patent foramen ovale as risk factors for cryptogenic stroke in patients less than 55 years of age: A study using transesophageal echocardiography. Stroke. 1993;24(12):1865–73.

9. Saric M, Armour AC, Arnaout MS, Chaudhry FA, Grimm RA, Kronzon I, Landeck B F, Maganti K, Michelena H I, Tolstrup K. Guidelines for the Use of Echocardiography in the Evaluation of a Cardiac Source of Embolism. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2016;29(1):1–42.
10. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJ, Culebras A, Elkind M, George M G, Hamdan A D, Higashida R T, Hoh B L, Janis L S, Kase C S, Kleindorfer D O, Lee J M, Moseley M E, Peterson E D, Turan T N, Valderrama A L, Vinerts H V. An updated definition of stroke for the 21st century: A statement for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association. *Stroke*. 2013;44(7):2064–89.
11. Smith EE, Saposnik G, Biessels GJ, Doubal FN, Fornage M, Gorelick PB. Prevention of Stroke in Patients with Silent Cerebrovascular Disease: A Scientific Statement for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2017;48(2):e44–71.
12. Hassell MEC, Nijveldt R, Roos YBW, Majoie CBL, Hamon M, Piek JJ, Delevi R. Silent cerebral infarcts associated with cardiac disease and procedures. *Nature Reviews Cardiology*. 2013;10(12):696–706.
13. Vermeer SE, Koudstaal PJ, Oudkerk M, Hofman A, Breteler MMB. Prevalence and risk factors of silent brain infarcts in the population-based Rotterdam scan study. *Stroke*. 2002;33(1):21–5.
14. Isgrò MA, Bottoni P, Scatena R. Neuron-specific enolase as a biomarker: Biochemical and clinical aspects. In: *Advances in Experimental Medicine and Biology*. Springer New York LLC, 2015:125–43.
15. Vizin T, Kos J. Gamma-enolase: A well-known tumour marker, with a less-known role in cancer. *Radiology and Oncology*. Association of Radiology and Oncology; 2015;49(3):217–26.
16. Wunderlich MT, Ebert AD, Kratz T, Goertler M, Jost S, Herrmann M. Early neurobehavioral outcome after stroke is related to release of neurobiochemical markers of brain damage. *Stroke*. 1999;30(6):1190–5.
17. Herrmann M, Ebert AD, Galazky I, Wunderlich MT, Kunz WS, Huth C. Neurobehavioral outcome prediction after cardiac surgery: Role of neurobiochemical markers of damage to neuronal and glial brain tissue. *Stroke*.

2000;31(3):645–50.

18. Rosén H, Sunnerhagen KS, Herlitz J, Blomstrand C, Rosengren L. Serum levels of the brain-derived proteins S-100 and NSE predict long-term outcome after cardiac arrest. *Resuscitation*. 2001;49(2):183–91.
19. Ozyuncu N, Gulec S, Kaya CT, Goksuluk H, Tan TS, Vurgun VK, Us E, Erol C. Relation of Acute Decompensated Heart Failure to Silent Cerebral Infarcts in Patients With Reduced Left Ventricular Ejection Fraction. *The American Journal of Cardiology*. 2019;123(11):1835–9.
20. Goksuluk H, Gulec S, Ozcan OU, Gerege M, Vurgun VK, Ozyuncu N, Erol C. Usefulness of Neuron-Specific Enolase to Detect Silent Neuronal Ischemia after Percutaneous Coronary Intervention. *The American Journal of Cardiology*. 2016;117(12):1917–20.
21. Anderson RH, Brown NA, Webb S. Development and structure of the atrial septum. *Heart*. 2002;88(1):104–10.
22. Lai W W, Mertens L L, Geva T, Cohen M S. Echocardiography in pediatric and congenital heart disease : from fetus to adult. Wiley-Blackwell; 2012.
23. Hanley PC, Tajik AJ, Hynes JK, Edwards WD, Reeder GS, Hagler DJ, Sevard JB. Diagnosis and classification of atrial septal aneurysm by two-dimensional echocardiography: Report of 80 consecutive cases. *Journal of the American College of Cardiology*. 1985;6(6):1370–82.
24. Olivares-Reyes A, Chan S, Lazar EJ, Bandlamudi K, Narla V, Ong K. Atrial septal aneurysm: A new classification in two hundred five adults. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 1997;10(6):644–56.
25. Wilson JH, Lever HM, Moodie DS. Aneurysm of the interatrial septum. *Cleveland Clinic Quarterly*. 1986;53(1):105–8.
26. Iliceto S, Papa A, Sorino M, Rizzon P. Combined atrial septal aneurysm and mitral valve prolapse: Detection by two-dimensional echocardiography. *The American Journal of Cardiology*. 1984;54(8):1151–3.
27. Longhini C, Brunazzi MC, Musacci G, Caneva M, Bandello A, Bolomini L, Barbiero M, Toselli T, Barbarasi F. Atrial septal aneurysm: Echopolycardiographic study. *The American Journal of Cardiology*. 1985;56(10):653–6.

28. Katayama H, Mitamura H, Mitani K, Nakagawa S, Ui S, Kimura M. Incidence of atrial septal aneurys: Echocardiographic and pathologic analysis. *Journal of Cardiology*. 1990;20(2):411–21.
29. Rahko PS, Xu Q Bin. Increased prevalence of atrial septal aneurysm in mitral valve prolapse. *The American Journal of Cardiology*. 1990;66(2):235–7.
30. Mas JL, Arquizan C, Lamy C, Zuber M, Cabanes L, Derumeaux G, Coste J. Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both. *The New England Journal of Medicine*. 2001;345(24):1740–6.
31. Roudaut R, Gosse P, Chague F, Dehant P, Choussat A, Dallochio M. Clinical and Echocardiographic Features of the Aneurysm of the Atrial Septum in Infants and Adults: Experience With 44 Cases. *Echocardiography*. 1989;6(4):357–63.
32. Belkin RN, Hurwitz BJ, Kisslo J. Atrial septal aneurysm: Association with cerebrovascular and peripheral embolic events. *Stroke*. 1987;18(5):856–62.
33. Zabalgaitia-Reyes M, Herrera C, Gandhi DK, Mehlman DJ, McPherson DD, Talano J V. A possible mechanism for neurologic ischemic events in patients with atrial septal aneurysm. *The American Journal of Cardiology*. 1990;66(7):761–4.
34. Uzun M, Baysan O, Ulusoy E, Erinc K, Yokuşoğlu M, Kılıçaslan F, Kırılmaz A, Köz C, Genç C, Karaeren H, Işık E. İnteratriyal septal anevrizmalı erişkin hastalarımızın transözefageal ekokardiyografik inceleme sonuçları. *Gülhane Tıp Dergisi*. 2006;48:83-86
35. Roberts WC. Aneurysm (redundancy) of the atrial septum (fossa ovale membrane) and prolapse (redundancy) of the mitral valve. *The American Journal of Cardiology*. 1984;54(8):1153–4.
36. Barbosa MM, Pena JLB, Motta MMS, Fortes PRL. Aneurysms of the atrial septum diagnosed by echocardiography and their associated cardiac abnormalities. *International Journal of Cardiology*. 1990;29(1):71–8.
37. Rice MJ, McDonald RW, Reller MD. Fetal atrial septal aneurysm: A cause of fetal atrial arrhythmias. *Journal of the American College of Cardiology*. 1988;12(5):1292–7.

38. Ong LS, Nanda NC, Falkoff MD, Serge Barold S. Interatrial septal aneurysm, systolic click and atrial tachyarrhythmia-A new syndrome? *Ultrasound in Medicine and Biology*. 1982;8(6):691–3.
39. Deveci OS, Aytemir K, Okutucu S, Tulumen E, Aksoy H, Kaya EB, Evranos B, Kabakçı G, Tokgozoglul L, Oto A, Ozkutlu H. Evaluation of the relationship between atrial septal aneurysm and cardiac arrhythmias via P-wave dispersion and signal-averaged P-wave duration. *The Annals of Noninvasive Electrocardiology*. 2010;15(2):157–64.
40. Franke A, Hanrath P. The role of atrial septal abnormalities in cryptogenic stroke - Still questionable? *European Heart Journal*. 2001;22(3):198–200.
41. Yetkin E, Atalay H, Ileri M. Atrial septal aneurysm: Prevalence and covariates in adults. *International Journal of Cardiology*. 2016;223:656–9.
42. Janion M, Kurzawski J, Sielski J, Ciuraszkiewicz K, Sadowski M, Radomska E. Dispersion of P wave duration and P wave vector in patients with atrial septal aneurysm. *Europace*. 2007;9(7):471–4.
43. Organization WH. Cerebrovascular disorders: a clinical and research classification, 1978.
44. Mathers C. The global burden of disease: 2004 update, 2008.
45. Arsava EM, Öztürk V, Kutluk K, Uzuner N. Iskemik inme tanisi: Türk beyin damar hastalıkları derneği inme Tanı Ve Tedavi kılavuzu - 2015. *Türk Beyin Damar Hastalıkları Dergisi*. 2015;21(2):80–4.
46. Kumral K, Kumral E. Santral sinir sisteminin damarsal hastalıkları, 1993.
47. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Warlow C, Burn J. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *Lancet*. 1991;337(8756):1521–6.
48. Love BB, Bendixen BH. Classification of subtype of acute ischemic stroke definitions for use in a multicenter clinical trial. *Stroke*. 1993;24(1):35–41.
49. Guzik A, Bushnell C. Stroke Epidemiology and Risk Factor Management. *Continuum Lifelong Learning in Neurology*. 2017;23: 15–39.
50. Strandberg M, Marttila RJ, Helenius H, Hartiala J. Transoesophageal echocardiography in selecting patients for anticoagulation after ischaemic stroke or transient ischaemic attack. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and*

Psychiatry. 2002;73(1):29–33.

51. Cryptogenic Stroke Initiative | American Stroke Association.
52. Shea S, Di Tullio M. Atrial fibrillation, silent cerebral ischemia, and cognitive function. *Journal of the American College of Cardiology*. Elsevier. 2013;62:1998–9.
53. Vermeer SE, Hollander M, Van Dijk EJ, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MMB. Silent brain infarcts and white matter lesions increase stroke risk in the general population: The Rotterdam Scan Study. *Stroke*. 2003;34(5):1126–9.
54. Arboix A, Martí-Vilaita JL. Lacunar stroke. *Expert Review of Neurotherapeutics*. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2009;9:179–96.
55. Fisher CM. Lacunes: Small, deep cerebral infarcts. *Neurology*. 1965;15(8):774–774.
56. Howard G, Wagenknecht LE, Cai J, Cooper L, Kraut MA, Toole JF. Cigarette Smoking and Other Risk Factors for Silent Cerebral Infarction in the General Population. *Stroke*. 1998;29(5):913–7.
57. Price TR, Manolio TA, Kronmal RA, Kittner SJ, Yue NC, Robbins J, Culver A, O'Leary D H. Silent brain infarction on magnetic resonance imaging and neurological abnormalities in community-dwelling older adults: The Cardiovascular Health Study. *Stroke*. 1997;28(6):1158–64.
58. Vermeer SE, Den Heijer T, Koudstaal PJ, Oudkerk M, Hofman A, Breteler MMB. Incidence and risk factors of silent brain infarcts in the population-based Rotterdam Scan Study. *Stroke*. 2003;34(2):392–6.
59. Das RR, Seshadri S, Beiser AS, Kelly-Hayes M, Au R, Himali JJ, Kase C S, Benjamin E J, Polak J F, O'Donnell C J, Yoshita M, D'Agostino R B, DeCarli C, Wolf P A. Prevalence and correlates of silent cerebral infarcts in the framingham offspring study. *Stroke*. 2008;39(11):2929–35.
60. Fanning JP, Wong AA, Fraser JF. The epidemiology of silent brain infarction: A systematic review of population-based cohorts. *BMC Medicine*. 2014;12(1):119.
61. Kelley RE, Minagar A. Cardioembolic stroke: An update. *Southern Medical Journal*. *Southern Medical Journal*. 2003;96:343–9.

62. Siachos T, Vanbakel A, Feldman DS, Uber W, Simpson KN, Pereira NL. Silent strokes in patients with heart failure. *Journal of Cardiac Failure*. 2005;11(7):485–9.
63. Kitsios GD, Lasker A, Singh J, Thaler DE. Recurrent stroke on imaging and presumed paradoxical embolism: A cross-sectional analysis. *Neurology*. 2012;78(13):993–7.
64. Moore BW, McGregor D. Chromatographic soluble of brain and liver. *Journal of Biological Chemistry*. 1965;240(4):1647–53.
65. Marangos PJ, Schmechel DE. Neuron Specific Enolase, A Clinically Useful Marker for Neurons and Neuroendocrine Cells. *Annual Review of Neuroscience*. 1987;10(1):269–95.
66. Kawata K, Liu CY, Merkel SF, Ramirez SH, Tierney RT, Langford D. Blood biomarkers for brain injury: What are we measuring? *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2016;68:460–73.
67. Oh SH, Lee JG, Na SJ, Park JH, Choi YC, Kim WJ. Prediction of early clinical severity and extent of neuronal damage in anterior-circulation infarction using the initial serum neuron-specific enolase level. *Archives of Neurology*. 2003;60(1):37–41.
68. Wunderlich MT, Lins H, Skalej M, Wallesch CW, Goertler M. Neuron-specific enolase and tau protein as neurobiochemical markers of neuronal damage are related to early clinical course and long-term outcome in acute ischemic stroke. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2006;108(6):558–63.
69. Anand N, Stead LG. Neuron-specific enolase as a marker for acute ischemic stroke: A systematic review. *Cerebrovascular Diseases*. 2005;20(4):213–9.
70. Mitchell C, Rahko PS, Blauwet LA, Canaday B, Finstuen JA, Foster MC, Horton K, Ogunyankin K O, Palma R A, Velazquez E J. Guidelines for Performing a Comprehensive Transthoracic Echocardiographic Examination in Adults: Recommendations from the American Society of Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2018;32:1–64.
71. Vermeer SE, Prins ND, Den Heijer T, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MMB. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *The New England Journal of Medicine*. 2003;348(13):1215–22.

72. Bryan RN, Wells SW, Miller TJ, Elster AD, Jungreis CA, Poirier VC, Lind B, Manolio T. Infarctlike lesions in the brain: Prevalence and anatomic characteristics at MR imaging of the elderly - Data from the Cardiovascular Health Study. *Radiology*. 1997;202(1):47–54.
73. Kobayashi S, Okada K, Koide H, Bokura H, Yamaguchi S. Subcortical silent brain infarction as a risk factor for clinical stroke. *Stroke*. 1997;28(10):1932–9.
74. Gupta A, Giambrone AE, Gialdini G, Finn C, Delgado D, Gutierrez J, Wright C, Beiser A S, Seshadri S, Pandya A, Kamel H. Silent Brain Infarction and Risk of Future Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*. 2016;47(3):719–25.
75. Laskowitz DT, Grocott H, Hsia A, Copeland KR. Serum markers of cerebral ischemia. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 1998;7(4):234–41.
76. Jauch EC, Lindsell C, Broderick J, Fagan SC, Tilley BC, Levine SR. Association of serial biochemical markers with acute ischemic stroke: The National Institute of Neurological Disorders and Stroke recombinant tissue plasminogen activator Stroke Study. *Stroke*. 2006;37(10):2508–13.
77. Barone FC, Clark RK, Price WJ, White RF, Feuerstein GZ, Storer BL, Ohlstein E H. Neuron-specific enolase increases in cerebral and systemic circulation following focal ischemia. *Brain Research*. 1993;623(1):77–82.
78. Stevens H, Jakobs C, De Jager AEJ, Cunningham RT, Korf J. Neurone-specific enolase and N-acetyl-aspartate as potential peripheral markers of ischaemic stroke. *European Journal of Clinical Investigation*. 1999;29(1):6–11.
79. Herrmann M, Ebert AD, Galazky I, Wunderlich MT, Kunz S, Huth C. Role of Neurobiochemical Markers of Damage to Neuronal and Glial. *Stroke*. 2011;645–50.
80. Aykan AÇ, Gökdeniz T, Bektaş H, Boyacı F, Gül I, Hatem E, Kalaycıoğlu E, Turan T, Çevirme D, Çelik Ş. Assessment of Silent Neuronal Injury Following Coronary Angiography and Intervention in Patients with Acute Coronary Syndrome. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2016;22(1):52–9.
81. Baranyi A, Rothenhäusler HB. The impact of S100b and persistent high levels of neuron-specific enolase on cognitive performance in elderly patients after cardiopulmonary bypass. *Brain Injury*. 2013;27(4):417–24.

82. Tiainen M, Roine RO, Pettilä V, Takkunen O. Serum Neuron-Specific Enolase and S-100B Protein in Cardiac Arrest Patients Treated with Hypothermia. *Stroke*. 2003;34(12):2881–6.
83. Acibuca A, Vurgun VK, Gerede DM, Altin AT, Gul IS, Candemir B, et al. Serum neuron-specific enolase, a marker of neuronal injury, increases after catheter ablation of atrial fibrillation. *Journal of International Medical Research*. 2018;46(11):4518–26.
84. Overell JR, Bone I, Lees KR. Interatrial septal abnormalities and stroke: A meta-analysis of case-control studies. *Neurology*. 2000;55(8):1172–9.
85. Bokura H, Yamaguchi S, Iijima K, Nagai A, Oguro H. Metabolic syndrome is associated with silent ischemic brain lesions. *Stroke*. 2008;39(5):1607–9.
86. Clergeau MR, Hameon M, Morello R, Saloux E, Viader F, Hamon M. Silent cerebral infarcts in patients with pulmonary embolism and a patent foramen ovale: A prospective diffusion-weighted mri study. *Stroke*. 2009;40(12):3758–62.
87. Arboix A, Alio J. Acute Cardioembolic Cerebral Infarction: Answers to Clinical Questions. *Current Cardiology Reviews*. 2012;8(1):54–67.
88. Benjamin E J, Plehn J F, D'agostino R B, Belanger A J, Comai K, Fuller D L, Wolf P A, Levy D. Mitral Annular Calcification and the Risk of Stroke in an Elderly Cohort. *The New England Journal of Medicine*. 1992;327(6):374–9.
89. Kizer J R, Wiebers D O, Whisnant J P, Galloway J M, Welty T K, Lee E T, Best L G, Resnick H E, Roman M J, Devereux R B. Mitral annular calcification, aortic valve sclerosis, and incident stroke in adults free of clinical cardiovascular disease: The strong heart study. *Stroke*. 2005;36(12):2533–7.
90. Rodriguez CJ, Bartz TM, Longstreth WT, Kizer JR, Barasch E, Lloyd-Jones DM, Gottdiener JS. Association of annular calcification and aortic valve sclerosis with brain findings on magnetic resonance imaging in community dwelling older adults: The cardiovascular health study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;57(21):2172–80.
91. Eicher JC, Soto FX, Denadai L, Ressencourt O, Falcon-Eicher S, Giroud M, Louis P, Wolf J E. Possible association of thrombotic, nonbacterial vegetations of the mitral ring - Mitral annular calcium and stroke. *The American Journal of Cardiology*. 1997;79(12):1712–5.

92. Walker BS, Shah LM, Osborn AG. Calcified cerebral emboli, a “do not miss” imaging diagnosis: 22 New cases and review of the literature. *American Journal of Neuroradiology*. 2014;35(8):1515–9.
93. Shohat-Zabarski R, Paz R, Adler Y, Vaturi M, Jortner R, Sagie A. Mitral annulus calcification with a mobile component as a possible source of embolism. *The American Journal of Geriatric Cardiology*. 2001;10(4):196–8.

