

Akut İskemik İnmeli Olgularda Troponin Düzeyleri ve Elektrokardiyografik Değişikliklerin İncelenmesi

Examination Of Troponin Levels and Electrocardiographic Changes in Patients with Acute Ischemic Stroke

Sinan YILDIRIM¹, Mehmet Tayfun KAŞIKCI²

¹Mehmet Akif ERSOY Devlet Hastanesi Acil Servis, Çanakkale

²Mehmet Akif ERSOY Devlet Hastanesi Nöroloji Kliniği, Çanakkale

Öz

İnme Dünya'da ölüm nedenleri arasında ikinci sırada yer almakta olup çoğunlukla iskemik nedenlidir. Akut iskemik inmeli hastalarda kardiyak troponinler primer kardiyak hasar olmaksızın yükselebilir. İnme hastalarında atrial fibrilasyon (AF), QT uzaması ve AV blokları ile hayatı tehdit eden ventriküler aritmiler gibi farklı EKG bulgularının görülebileceği bilinmektedir. P dalga dispersiyonu (Pdis) idiyopatik paroksizmal atrial fibrilasyonlu hastalarda belirgin olarak daha yüksektir. Akut iskemik inmeli hastalarda QTc uzaması ve QT dispersiyonunun (QTdis) görülebildiği bildirilmiştir. Çalışmamızda kardiyak belirteçlerin ve EKG bulgularının akut iskemik inme hastalığındaki rolünü hastaların laboratuvar bulguları ve demografik verilerini kontrol grubu ile karşılaştırarak inceledik. Hasta bilgilerinin elde edilmesinde geçmiş 1 yıllık zaman aralığında hastane otomasyon sistemi ve hasta dosyaları kullanıldı. 18 yaş üstü akut iskemik inme tanısı nörolojik muayene ve görüntüleme tetkikleri ile konulmuş, özgeçmişinde bilinen iskemik kalp hastalığı, ritim bozuklukları, yapısal kalp hastalıkları, eski inme öyküsü, hipertansiyon, diyabetes mellitus, anemi, kronik karaciğer hastalığı, kronik böbrek yetmezliği, hipo-hipertroidi, romatizmal hastalık olmayan 97 hasta çalışmaya dahil edildi. Akut iskemik inmesi olmayan ve hasta grubu ile aynı kriterlere sahip 110 olgu kontrol grubu olarak alındı. Olguların EKG, beyaz küre, glukoz, üre, kreatinin, sodyum, potasyum, kalsiyum ve kardiyak troponin T (hs-cTnT) değerleri incelendi. Akut iskemik inme hastalarının hs-cTnT değerleri, P dispersiyonu, QT dispersiyonu ve QTc dispersiyonu ölçümleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p < 0.001$). Hs-cTnT değerinin diğer parametrelerden bağımsız olarak anlamlılık kazandığı görüldü ($p = 0.001$). Akut iskemik inme ile hastaneye başvuran hastalarda hs-cTnT yüksekliğinin, Pdis, QTdis ve QTc dispersiyonundan daha değerli bir belirteç olduğu sonucuna vardık.

Anahtar Kelimeler: Akut iskemik inme, High sensitif troponin, P dispersiyonu, QT-QTc dispersiyonu

Giriş

İnme, yıllık yaklaşık 5.5 milyon ölüm oranı ile dünya çapında ikinci önde gelen ölüm nedeni olup serebrovasküler hastalık kaynaklı ani başlangıçlı, nörolojik bir sendromdur. İnmelerin büyük bölümü (>% 75) iskemik nedenlidir (1,2).

Kardiyak hasarın spesifik biyobelirteci olan kardiyak troponinlerin akut iskemik inmeli hastalarda yüksekliğinin patofizyolojisi henüz tam

Abstract

Stroke ranks second among the causes of death in the world and is mostly for ischemic reasons. In patients with acute ischemic stroke, cardiac troponins may increase without primary cardiac damage. It is known that different ECG findings such as atrial fibrillation (AF), QT prolongation and AV blocks and life-threatening ventricular arrhythmias can be seen in stroke patients. P wave dispersion (Pdis) is significantly higher in patients with idiopathic paroxysmal atrial fibrillation. QTc prolongation and QT dispersion (QTdis) have been reported in patients with acute ischemic stroke. In our study, we examined the role of cardiac markers and ECG findings in acute ischemic stroke disease by comparing patients' laboratory findings and demographic data with the control group. Hospital automation system and patient files were used to obtain patient information over the past 1 year period. Patients with acute ischemic stroke diagnosis above 18 years of age, diagnosed with neurological examination and imaging tests, without of known history of ischemic heart disease, rhythm disorders, structural heart diseases, previous stroke history, hypertension, diabetes mellitus, anemia, chronic liver disease, chronic kidney failure, hypo-hypertrophy, and rheumatic disease were included in the study. 110 cases without acute ischemic stroke and with the same criteria as the patient group were included as the control group. ECG, white blood cell, glucose, urea, creatinine, sodium, potassium, calcium and cardiac troponin T (hs-cTnT) values of the cases were examined. The hs-cTnT values, P dispersion, QT dispersion and QTc dispersion measurements of the acute ischemic stroke patients were statistically significantly higher than those of the control group ($p < 0.001$). It was determined that Hs-cTnT value had significance independently from other parameters ($p = 0.001$). We concluded that increased hs-cTnT value is a more valuable marker than Pdis, QTdis and QTc dispersion in patients admitted to the hospital with acute ischemic stroke.

Keywords: Acute ischemic stroke, High sensitive troponin, P dispersion, QT-QTc dispersion

olarak aydınlatılmamış olup prognoz üzerine olan etkisi tartışmalıdır (3).

Yapısal kalp hastalıkları ve kardiyak aritmilerin inme etiyojisinde önemli olduğu bilinmekte olup atriyal fibrilasyon en sık inme nedenlerindedir. Standart Elektrokardiyografi (EKG) ile saptanamadığında dahi etiyojide atrial fibrilasyon olasılığı vardır ve tanı için daha fazla incelemeye ihtiyaç duyulmaktadır (4).

İnme hastalarında atrial fibrilasyon (AF), QT uzaması ve AV blokları ile hayatı tehdit eden ventriküler aritmiler gibi farklı EKG bulgularının görülebileceği bilinmektedir. Beynin frontal lob, insüler korteks, amigdala, hipotalamus gibi bölümlerinin kalp ritminin düzenlenmesinde sempatik ve parasempatik sistem yoluyla önemli rol oynaması nedeniyle bu bölgeleri etkileyen lezyonların daha fazla kardiyak semptom ve bulguya neden olduğu bilinmektedir (5).

ORCID No
Mehmet Tayfun KAŞIKCI 0000-0001-7256-6191
Sinan YILDIRIM 0000-0001-8191-168X

Başvuru Tarihi / Received: 18.07.2020
Kabul Tarihi / Accepted : 28.07.2020

Adres / Correspondence : Mehmet Tayfun KAŞIKCI
Mehmet Akif Ersoy Devlet Hastanesi, Çanakkale

e-posta/ e-mail : dr_mtayfun@yahoo.com

P dalga dispersiyonu (Pdis), EKG'deki maksimum ve minimum P dalga süreleri arasındaki fark olarak tanımlanır. Pdis idiyopatik paroksizmal atrial fibrilasyonlu hastalarda belirgin olarak daha yüksektir. Akut iskemik inmeli hastada ilk başvuru EKG'si sinüs ritminde olan hastanın 24 saatte kaydedilen EKG'de Pdis saptanmasının paroksizmal AF ve tekrarlayan inme riskini tespit etmek için kullanılabilirliği belirtilmektedir (6,7).

Akut iskemik inmeli hastalarda QTC uzaması ve QT dispersiyonunun (QTdis) görülebildiği, bildirilmiştir. QT dispersiyonu (QTdis), ventriküler repolarizasyonun heterojenitesinin dolaylı olarak EKG 'ye yansıyan ölçüsü olarak önerilmekte olup akut inmede prediktif değeri tartışmalıdır. Mevcut veriler, inmenin muhtemelen artmış QTdis ile ilişkili olduğunu göstermektedir.(8). QTdis akut nörolojik olayları takiben fonksiyonel seyir ve mortalite için bağımsız bir öngörücü olup alta yatan kalp hastalığının yanı sıra nörolojik hasarı da yansıtır. (9). Akut inme geçiren ve kardiyovasküler hastalığı olmayan hastalarda QTdis ilk 24 saatte kontrol grubuna göre artmıştır. Bu bulgu lokalizasyon veya inme tipi yerine lezyonun büyüklüğü ile ilişkili gibi görünse de, 72 saat sonra spesifik lezyon lokalizasyonu da QTdis'i etkileyebilir (10).

Biz çalışmamızda kardiyak belirteçlerden troponinin ve EKG bulgularının akut iskemik inme hastalığındaki rolünü hastaların laboratuvar bulguları ve demografik verileri ile birlikte inceledik.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamız için Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi'nden etik kurul onayı alınmıştır (01.07.2020/09). Hasta bilgilerinin elde edilmesinde hastane otomasyon sistemi ve hasta dosyaları kullanıldı, geçmiş 1 yıllık zaman aralığındaki kayıtlar incelendi.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri;

•18 yaş üstü akut iskemik inme tanısı nörolojik muayene, bilgisayarlı tomografi ve difüzyon MR ile konulan hastalar,

•Hasta dosyası, EKG kayıtları ve laboratuvar tetkiklerine tam olarak ulaşılan hastalar,

•Özgeçmişinde bilinen iskemik kalp hastalığı, her türlü ritim bozuklukları, yapısal kalp hastalıkları, eski inme öyküsü, hipertansiyon, diyabet, anemi, kronik karaciğer hastalığı, kronik böbrek yetmezliği, hipo-hipertroidi, romatizmal hastalık olmayan hastalar,

•EKG'si sinüs ritminde olan, QT uzaması başta olmak üzere EKG'de değişikliğe yol açabilecek ilaç kullanmayan hastalar,

•Laboratuvar sonuçlarında karaciğer, böbrek fonksiyon testleri ve kan elektrolitleri normal sınırlarda olan hastalar,

Çalışmaya dahil edilme kriterlerini taşımayan hastalar ise çalışma dışında bırakıldı.

Tüm kriterleri karşılayan 97 inme hastasının yanında akut iskemik inmesi olmayan ve hasta grubu ile aynı kriterlere sahip 110 kontrol grubu olgu olmak üzere 207 kişinin verileri kaydedildi. 25 mm/sn kağıt hızında ve 10 mm/mV kalibrasyonda alınan standart 12 derivasyonlu EKG'ler bilgisayar ortamına aktarıldı. Ölçümler iki bağımsız araştırmacı tarafından ayrı ayrı hesaplanarak ortalama değerler kullanıldı. Hastaların acil servise başvuru anındaki beyaz küre, glukoz, üre, kreatinin, sodyum, potasyum, kalsiyum ve kardiyak troponin T (hs-cTnT) değerleri alındı. Hs-cTnT ölçümleri UniCel DxI 800 Immunoassay System immunoserolojik analiz cihazı ile yapıldı (referans aralığı 0-11.6 pg/ml).

Hastaların difüzyon MR sonuçları bir radyoloji uzmanı ve bir nöroloji uzmanı tarafından yorumlandı. Hasta dosyalarındaki özgeçmiş bilgileri ve kullandığı ilaçlar hastane otomasyon sisteminden ve eczane kayıtlarından kontrol edildi.

Veriler SPSS 20.0 paket programına kaydedildi. Sürekli değişkenlerden normal dağılım gösterenler ortalama \pm standart sapma, normal dağılım göstermeyenler ortanca (minimum-maksimum); kategorik değişkenler ise sayı ve yüzdeler ile ifade edildi. Sürekli değişkenlerde grupların ortalamaları arasındaki farkın anlamlılığı; normal dağılım göstermeyen gruplarda Mann Whitney-U testi, normal dağılım gösteren gruplarda ise Student t-testi kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki farkın anlamlılığını test etmek için Pearson ki-kare ve uygun olduğu durumlarda Fisher Kesin Testi (Fisher's Exact Test) kullanıldı. Tek değişkenli test sonucunda p değeri <0.001 olan değişkenler için Multipl Lojistik Regresyon analizi yapıldı. Akut iskemik inme hastalarında istatistiksel olarak anlamlı bulunan hs-cTnT değerinin optimal cut-off değerini belirlemek için ROC analizi yapıldı. P'nin 0.05'den küçük olduğu değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmada yer alan 207 olgunun 97 (%46.9)'si kadındı. Yaş ortalaması 66.48 \pm 10.08 dağılım aralığı 36-91 idi. 97 (% 46.9) kişi iskemik inme grubu, 110 (% 53.1) kişi ise kontrol grubunda yer aldı. Kontrol grubu yaş ve cinsiyet bakımından hasta grubu ile benzer özelliklere sahipti. Dışlanma kriterleri hem hasta hem de kontrol grubunda uygulandığından yaş, cinsiyet, hematoloji ve biyokimyasal parametreler arasında anlamlı bir fark tespit edilmedi (Tablo 1).

Akut iskemik inme hastalarının hs-cTnT değerleri, P dispersiyonu, QT dispersiyonu ve QTC dispersiyonu ölçümleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (p<0.001) (Tablo 1).

Tablo 1. Akut İskemik İnme Hastalığının Tanısında Etkili Olan Faktörlerin Karşılaştırılması

		İnme grubu (n=97) sayı/yüzde ortalama/standart sapma	Kontrol (n=110) sayı/yüzde ortalama/standart sapma	p değeri
Cinsiyet	Kadın (n=102)	46	56	0.359*
	Erkek (n=105)	51	54	
Yaş		67.97±12.04	65.17±18.04	0.501**
Beyaz küre		11474.09±4462.19	10821.00±3858.64	0.379**
Glukoz		131.40±39.59	129.14±36.31	0.870**
Üre		37.69±9.34	36.80±11.03	0.540**
Kreatinin		0.95±0.32	0.86±0.33	0.057**
Sodyum		132.18±6.13	131.98±6.95	0.699**
Potasyum		4.77±0.76	4.80±0.76	0.773**
Kalsiyum		11.08±1.75	11.18±1.70	0.663**
Hs-cTnT (pg/ml)		56.83±62.37	33.08±20.81	<0.001**
P dis (ms)		43.69±3.06	42.15±4.81	<0.001**
QT dis (ms)		52.59±3.50	50.81±5.01	<0.001**
QTc dis (ms)		61.62±3.37	59.65±5.19	<0.001**

* Ki-kare, ** Mann Whitney u testi, Hs-cTnT: High-sensitif troponin T, Pdis: P dispersiyonu, QTdis: QT dispersiyonu, QTcdis: QTc dispersiyonu

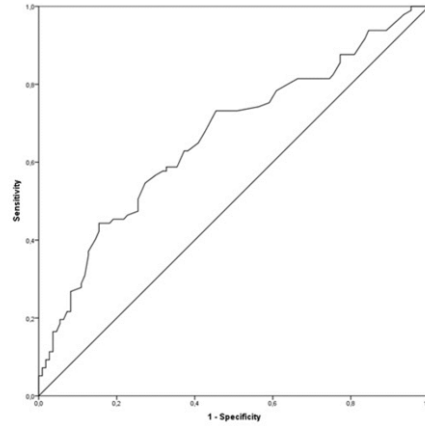
hs-cTnT değerleri, P dispersiyonu, QT dispersiyonu ve QTc dispersiyonu ölçümleri kendi arasında karşılaştırıldığında hs-cTnT değerinin diğer parametrelerden bağımsız olarak anlamlılık kazandığı görüldü (p=0.001) (Tablo 2).

Tablo 2. Çoklu Değişkenli Lojistik Regresyon Analizine Göre Akut İskemik İnme Hastaları ile kontrol grubu hastaları Ayırt Etmede Etkili Olabilecek Olası Tüm Risk Faktörlerinin Birlikte Etkilerinin İncelenmesi

Değişkenler	Odds Oranı	%95 Güven Aralığı		Wald	p-değeri
		Alt Sınır	Üst Sınır		
Hs-cTnT	1.024	1.010	1.037	11.543	0.001
P dis	1.019	0.907	1.144	0.097	0.756
QT dis	0.981	0.796	1.209	0.032	0.857
QTc dis	1.123	0.895	1.410	1.005	0.316

Hs-cTnT: High-sensitif troponin T, Pdis: P dispersiyonu, QTdis: QT dispersiyonu, QTcdis: QTc dispersiyonu

Diğer parametrelerde anlamlı fark olmadığından hs-cTnT değerinin gerçek bir tanısal belirteç olup olmadığını saptamak amacıyla ROC analizi yapıldı (Şekil 1). Hesaplanan en iyi kesim noktası olan 29.5 seviyesine göre hs-cTnT değerinin tanısal performans değerleri tablo 3'de özetlendi. 29.5 cut-off değerine göre hs-cTnT değerinin inme hastalığını tespit etmekteki doğruluk oranı %63.3 bulundu (Tablo 3).



Şekil 1. Akut İskemik İnme Hastaları İle Kontrol Grubunun Karşılaştırıldığı Troponin (Hs-cTnT) Ölçümlerine İlişkin ROC Eğrisi

Tablo 3. Akut İskemik İnme Hastaları İle Kontrol Grubu Hastaları Ayırt Etmede Hs-cTnT Ölçümlerinin ROC Analizi Sonuçları Ve Tanısal Performans Düzeyleri

Göstergeler	Tanımlar	Hs-cTnT
Eğri Altında Kalan Alan		0.665
%95 Güven Aralığı		0.590-0.739
Standart Sapma		0.038
En İyi Kesim Noktası		>29.5
Olgu Sayısı	N	207
Duyarlılık	GP/(GP+YN)	71/97 (%73.2)
Seçicilik	GN/(GN+YP)	60/110 (%54.5)
PTD	GP/(GP+YP)	71/121 (%58.7)
NTD	GN/(YN+GN)	60/86 (%69.8)
Doğruluk	(GP+GN)/(N)	131/207 (%63.3)

P dispersiyonu, QT dispersiyonu ve QTc dispersiyonu ölçümleri hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olmasına rağmen multiple lojistik regresyon analizi yapıldığında sadece yüksek hs-cTnT değerlerinin tanısal belirteç olarak anlamlı olduğu tespit edildi.

Tartışma

İskemik inme ile hastaneye başvuran hastalarda hs-cTnT yüksekliğinin, Pdis, QTdis ve QTc dispersiyonundan daha değerli bir belirteç olduğu sonucuna vardık.

Kardiyak fonksiyonların kontrolünün katekolamin ilişkili semptomimetik etki ve vagal stimülasyon ilişkili parasempatometik etkiye bağlı olduğu düşünülmektedir. Elektrokardiyografide otonom sistem değişikliklerinin bulguları aritmiler ve repolarizasyon değişiklikleri olarak ortaya çıkmaktadır. Akut iskemik inme sonrasında ortaya çıkan aritmiler, kardiyovasküler disfonksiyon, iskemik kalp hasarı veya ani ölüm gibi komplikasyonların nedeni olabilir. İnme sonrası sıklıkla karşılaşılan elektrokardiyogram

değişiklikleri ve kardiyak aritmilerin intrakardiyak sempatik aktivitenin artmasından kaynaklandığı, insular korteks (özellikle sağ) ve subkortikal bağlantılarının hemisferik inme sonrasında kardiyak aritmilerin oluşumunda rol aldığı bilinmektedir. Bu ayrıca inme hastalarında uzun dönemde ölümün kardiyak nedenlerindedir. (11,12).

Pdis düzeyinin paroksizmal atrial fibrilasyon için bağımsız bir prediktör değerine sahip olduğu ifade edilmektedir (7). Akut iskemik inmede Pdis ile ilgili yapılan çalışmalarda yüksek Pdis değerinin iskemik inme için anlamlı bir belirteç olabileceği ifade edilmekte olup çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar da bununla paralellik göstermektedir (13).

Literatüre bakıldığında akut iskemik inme hastalarında yüksek QTdis ve QTcdis değerlerinin hastalığın tanısı ve prognozunda etkili bir parametre olabileceğini destekleyen yayınlar bulunmaktadır (10, 14, 15). Bizim çalışmamızda literatür ile uyumlu şekilde QTdis ve QTcdis değerlerinin akut iskemik inmeli hastalarda anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edildi.

Kandaki kardiyak troponin seviyesi, akut koroner olayların önemli biyobelirteçlerindedir. Ancak eşzamanlı olarak miyokardiyal hasar olmadan akut iskemik inmede de kardiyak troponin yükselebilir (16). Son yıllarda yapılan çalışmalarda, yüksek troponin düzeylerinin akut iskemik inmeli hastalarda koroner aterosklerotik plakların belirteci olabileceği bildirilmiştir. Genel olarak katekolamin salınımına bağlı gelişen otonomik disfonksiyonun kardiyak bozulmaya neden olduğu değerlendirilmektedir (17-19). Troponin yükselmesi ile akut iskemik inme arasındaki ilişkiyi değerlendiren başka bir çalışmaya göre ise akut iskemik inme hastalarında troponin I seviyesinin bir kalp hastalığından bağımsız olarak görülebileceği, ancak genellikle 2 ng/mL'den yüksek troponin I seviyeleri saptandığında koroner arter hastalığının kapsamlı olarak değerlendirmesi önerilmektedir (20). Yüksek troponin seviyelerinin inme ağırlığı ile ilişkili olduğunu ve kötü prognoza işaret edebileceğini düşündüren bir çalışmada akut iskemik inmeli hastalarda rutin tetkiklere serum troponin tetkikinin eklenmesinin faydalı olabileceği ifade edilmiştir (21). Kardiyak patolojileri dışladığımız çalışmamızda troponin (hs-cTnT) düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunması literatür ile uyumlu olarak değerlendirildi.

Son zamanlarda yüksek duyarlılığa sahip hs-cTnT testinin geliştirilmesi, çok düşük seviyelerde cTnT'nin saptanmasına olanak tanımaktadır. Hs-cTnT testinin kullanılması, akut miyokard enfarktüsü şüphesi olan hastalarda genel tanısal doğruluğu arttırırken, negatif sonuç ise yüksek negatif prediktif değere sahiptir (22). Bizim diğer çalışmalardan farklı olarak değerlendirdiğimiz hs-cTnT değeri beklentilerimize paralel olarak kontrol

grubu ile kıyaslandığında anlamlı düzeyde yüksek bulundu.

Sonuç olarak akut iskemik inme ile başvuran hastalarda yapısal ve iskemik kalp hastalıkları ile her türlü ritim bozukluğu dışlansa da yüksek hs-cTnT değerleri ve EKG değişiklikleri görülebilir. Kardiyak etkilenmeyi gösteren bu belirteçleri kendi aralarında değerlendirdiğimizde hs-cTnT değerinin akut iskemik inme hastalığında tanısal bir belirteç olarak kullanılabilmesi ancak hs-cTnT, Pdis, QTdis ve QTcdis değerleri ile ilgili daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç olduğu sonucuna vardık. Çalışmanın tek merkezli ve geriye dönük olarak yapılmış olması, inme hastalarının takiplerindeki EKG parametreleri ve hs-cTnT değerlerinin değişimine bakılmamasının önemli kısıtlılıklar olduğunu değerlendirmekteyiz.

Etik Kurul Onayı: Çalışma için Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi'nden etik kurul onayı alınmıştır (01.07.2020/09).

Kaynaklar

1. Bevers MB, Kimberly WT. Critical Care Management of Acute Ischemic Stroke. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2017;19(6):41.
2. Donkor ES. Stroke in the 21st Century: A Snapshot of the Burden, Epidemiology, and Quality of Life. *Stroke Res Treat.* 2018; 2018: 3238165.
3. Fan Y, Jiang M, Gong D, Man C, Chen Y. Cardiac troponin for predicting all-cause mortality in patients with acute ischemic stroke: a meta-analysis. *Bioscience reports.* 2018;38(2).
4. Jauch EC, Saver JL, Adams Jr HP, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2013;44(3):870-947.
5. Oppenheimer S. Cerebrogenic cardiac arrhythmias: cortical lateralization and clinical significance. *Clin Auton Res.* 2006;16:6-11.
6. Dilaveris PE, Gialafos EJ, Sideris SK, et al. Simple electrocardiographic markers for the prediction of paroxysmal idiopathic atrial fibrillation. *Am Heart J.* 1998;135(5):733-8.
7. Dogan U, Dogan EA, Tekinalp M, et al. P-wave dispersion for predicting paroxysmal atrial fibrillation in acute ischemic stroke. *Int J Med Sci.* 2012;9(1):108.
8. Lederman YS, Balucani C, Lazar J, Steinberg L, Gugger J, Levine SR. Relationship between QT interval dispersion in acute stroke and stroke prognosis: a systematic review. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2014;23(10):2467-78.
9. Lazar J, Manzella S, Moonjelly J, Wirkowski E, Cohen TJ. The prognostic value of QT dispersion in patients presenting with acute neurological events. *J Invasive Cardiol.* 2003;15(1):31-5.
10. Afsar N, Fak AS, Metzger JT, Van Melle G, Kappenberger L, Bogousslavsky J. Acute stroke increases QT dispersion in patients without known cardiac diseases. *Arch Neurol.* 2003;60(3):346-50.
11. Oppenheimer SM. Neurogenic cardiac effects of cerebrovascular disease. *Curr Opin Neurol.* 1994;7(1):20-4.
12. Caplan LR, Gijn JV. Cardiac and Autonomic Manifestations of Stroke. *Stroke Synd.* 2012:294-305.
13. Acampa M, Lazzerini PE, Guideri F, Tassi R, Cartocci A, Martini G. P Wave Dispersion and Silent Atrial Fibrillation in Cryptogenic Stroke: The Pathogenic Role of Inflammation. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets.* 2019;19(3):249-252.

14. Eckardt M, Gerlach L, Welter F. Prolongation of the frequency-corrected QT dispersion following cerebral strokes with involvement of the insula of Reil. *European Neurol.* 1999;42(4):190-3.
15. Lazar J, Busch D, Wirkowski E, Clark LT, Saliccioli L. Changes in QT dispersion after thrombolysis for stroke. *Int J Card.* 2008;125(2):258-62.
16. Barber M, Morton JJ, Macfarlane PW, et al. Elevated troponin levels are associated with sympathoadrenal activation in acute ischaemic stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2007; 23(4): 260266.
17. Bowman H, Liao J. Relative Lack of Culprit and Obstructive Coronary Lesions in Patients With Acute Ischemic Stroke and Elevated Cardiac Troponin. *Circulation.* 2016;133(13):1228-9.
18. Chang A, Ricci B, Mac Grory B, et al. Cardiac biomarkers predict large vessel occlusion in patients with ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2019;28(6):1726-31.
19. Yoshimura S, Toyoda K, Ohara T, et al. Takotsubo cardiomyopathy in acute ischemic stroke. *Ann Neurol.* 2008;64(5):547-54.
20. VanHouten J, Fricker G, Collins B, Bhatia R, Ellis C, Schrag M. Circulating troponin I level in patients with acute ischemic stroke. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2018;18(6):32.
21. Mercimek TO, Çelebi LG, Gökyiğit M. Akut İskemik İnme ve Serum Troponin I İlişkisi. *Türkiye Klini Nörol Derg.* 2014;9(2):60-6.
22. Xu RY, Zhu XF, Yang Y, Ye P. High-sensitive cardiac troponin T. *Journal of geriatric cardiology: JGC.* 2013;10(1):102-9.