

# PERBEDAAN KADAR *N-TERMINAL PRO BRAIN NATRIURETIC PEPTIDE* PLASMA BERDASARKAN LUARAN FUNGSIONAL STROKE ISKEMIK AKUT

## THE DIFFERENCES IN PLASMA LEVEL *N-TERMINAL PRO-BRAIN NATRIURETIC PEPTIDE* BASED ON ISCHEMIC STROKE FUNCTIONAL OUTCOME

Gunawan Septa Dinata,\* Syarif Indra\*

### ABSTRACT

**Introduction:** Brain natriuretic peptide (BNP) is neurohormone as cardiac natriuretic hormone, has an effect on systemic vascular system when ischemic stroke occur. BNP is secreted by myocardial and causes vasodilatation, natriuresis and diuresis. Increase myocardial wall pressure triggers pre-proBNP synthesis in myocardial. Pre-proBNP then was divided into an active form (BNP<sub>1-32</sub>) and inactive amino-terminal fragmen (NT-proBNP).

**Objective:** To evaluate the differences of plasma N-terminal pro brain natriuretic peptide (NT-proBNP) levels in acute stroke ischemic based on functional outcome of acute ishemic stroke patient.

**Methods:** This is an observational study that was conducted at neurology ward of M. Djamil Padang Hospital for acute stroke ischemic patients. The sample was selected by consecutive sampling method. Functional outcome was assessed by Modified Rankin Scale (mRS). Plasma NT-proBNP levels were analyzed by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).

**Results:** The mean level of plasma NT-proBNP of acute ischemic stroke patient was 287.8±84.2 pg/mL. Data was analyzed using Kruskal Wallis and the result showed that there is a significant differences in plasma NT-proBNP (<72 hours) levels based on functional outcome of acute ischemic stroke, p value <0.05 (p=0.018).

**Discussion:** There is an differences in acute phase of NTproBNP plasma level with functional outcome ischaemic stroke.

**Keywords:** BNP, functional outcome, NT-proBNP

### ABSTRAK

**Pendahuluan:** Brain natriuretic peptide (BNP) merupakan neurohormone sebagai cardiac natriuretic hormone, memiliki efek pada sistem vaskular sistemik saat terjadi stroke iskemik. BNP disekresikan langsung oleh miokardial yang menyebabkan vasodilatasi, natriuresis dan diuresis. Peningkatan tekanan dinding miokardial memicu sintesis dari pre-proBNP di miokardial. Kemudian, pre-proBNP menjadi bentuk aktif (BNP<sub>1-32</sub>) dan fragmen amino-terminal inaktif (NTproBNP).

**Tujuan:** Tujuan penelitian melihat perbedaan kadar *N-terminal pro brain natriuretic peptide* (NT-proBNP) plasma pada stroke iskemik akut berdasarkan luaran fungsional penderita stroke iskemik.

**Metode:** Penelitian ini adalah penelitian observasional, dilakukan di bangsal saraf Rumah Sakit M. Djamil Padang pada penderita stroke iskemik akut. Sampel dipilih dengan metode konsekutif. Kadar NT-proBNP plasma dianalisis dengan teknik *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA). Luarannya fungsional dinilai dengan *Modified Rankin Scale* (mRS).

**Hasil :** Didapatkan rerata kadar plasma NT-proBNP pada stroke iskemik fase akut adalah 287,8±84,2 pg/mL. Analisis data dengan uji Kruskal Wallis menggambarkan terdapat perbedaan yang pasca kadar plasma NT-proBNP (<72 jam) berdasarkan luaran fungsional stroke iskemik dengan p<0,05 (p=0,018).

**Diskusi:** Terdapat perbedaan bermakna pada kadar NTproBNP plasma berdasarkan luaran fungsional stroke iskemik akut.

**Kata kunci:** BNP, luaran fungsional, NT-proBNP

\*Bagian Neurologi FK Universitas Andalas/RSUP Dr.M.Djamil Padang. **Korespondensi:** indrasyarifneuro@gmail.com.

### PENDAHULUAN

*Brain natriuretic peptide* (BNP) merupakan neurohormone yang disintesis oleh miosit jantung dalam waktu yang singkat dan dalam jumlah yang besar.<sup>1</sup> Peningkatan yang pasca juga ditemukan pada penderita dengan stroke iskemik.<sup>2</sup> Miokardial

ventrikel adalah tempat produksi BNP dalam keadaan fisiologis. Stimulus utama sintesis dan sekresi BNP karena regangan miosit jantung.<sup>3</sup> Adanya keadaan dengan peningkatan volume cairan atau tekanan darah berlebihan, yang mengakibatkan peningkatan tekanan dinding miokardial akan memicu sintesis pre-proBNP di miokardial.<sup>4</sup> Kemudian, pre-proBNP

tersebut akan terbagi menjadi fragmen amino-terminal inaktif *N-terminal pro BNP* (NTproBNP). Pelepasan BNP mengakibatkan peningkatan relaksasi miokardial dan membantu peran regulator yang penting dalam merespon peningkatan akut volume ventrikel, dengan menyebabkan efek yang berlawanan terhadap sistem renin-angiotensin-aldosteron.<sup>5</sup>

Stroke iskemik terjadi akibat adanya gangguan atau menurunnya aliran darah ke otak secara signifikan yang mengarah terjadinya perubahan metabolisme dan molekuler yang menyebabkan gangguan fungsional dan kerusakan morfologis.<sup>6</sup> *Cerebral blood flow* (aliran darah otak) yaitu 50-60mL/100 gram/menit pada keadaan normal. Penurunan aliran darah otak di bawah 20mL/100 gram/menit akan menyebabkan gangguan elektrik. Penurunan aliran darah otak di bawah 10mL/100gram/menit akan menyebabkan kerusakan yang ireversibel.<sup>7</sup>

Perbaikan klinis pasca stroke sangat dipengaruhi oleh derajat keparahan stroke. Keparahannya stroke berbeda pada setiap individu. Pada penelitian Hsieh, pada 24.000 penderita stroke di Taiwan kembali dirawat di rumah sakit setelah satu tahun serangan stroke iskemik. Penelitian ini menunjukkan derajat keparahan stroke iskemik berkorelasi positif dengan angka kejadian rawatan berulang.<sup>8</sup> Keparahannya akan berhubungan dengan luas lesi, usia, faktor risiko dan berbagai faktor komorbiditas lainnya, yang akan mempengaruhi luaran fungsional pada penderita tersebut.<sup>9</sup> Prediktor terbaik untuk prognosis pasca stroke adalah keparahan yang dapat dinilai dengan menggunakan (NIHSS), sedangkan luaran fungsional pada stroke dinilai dengan menggunakan *Modified Rankin Scale* (mRs) dan *Barthel Index* (BI).<sup>10</sup>

Prognosis stroke iskemik dapat ditentukan menggunakan pemeriksaan *neuroimaging* dan pemeriksaan laboratorium. Salah satu pemeriksaan laboratorium yang dapat digunakan adalah pemeriksaan penanda biokimia, dimana selain digunakan untuk mendiagnosis stroke juga digunakan untuk menentukan prognosis stroke.<sup>11</sup> Penanda biokimia yang ideal pada stroke memiliki kriteria spesifik untuk otak, dapat dideteksi dalam

darah penderita pada stroke akut, timbul dini dalam beberapa jam setelah serangan, kadar puncak mencerminkan luasnya kerusakan otak dan dapat mendeteksi prognosis penyakit.<sup>12</sup>

*N-terminal pro BNP* adalah salah satu penanda biokimia yang diduga dapat memprediksi keparahan dan prognosis pascastroke.<sup>13</sup> Pada keadaan normal, BNP dan NTproBNP memiliki konsentrasi yang hampir sama dalam plasma. NT-proBNP mempunyai waktu paruh lebih lama daripada BNP.<sup>14</sup> Pada beberapa tahun terakhir telah dilakukan penelitian terhadap NT-proBNP dan BNP selama fase akut stroke, dimana ditemukan adanya hubungan antara tingginya kadar NTpro-BNP dengan keparahan stroke dan mortalitas pascastroke.<sup>13,15</sup>

Pemeriksaan kadar BNP dan NTpro-BNP mempunyai peranan penting sebagai penanda untuk luaran klinis penderita.<sup>13</sup> He MF, juga mendapatkan hubungan kadar plasma NT-proBNP dengan kejadian stroke iskemik.<sup>16</sup> Peningkatan kadar NT-proBNP memiliki hubungan kuat dengan luaran klinis yang buruk pada penderita stroke iskemik. Peningkatan usia dan keparahan stroke juga menurunkan kemungkinan luaran fungsional yang baik pada penderita stroke iskemik.<sup>13</sup> Sebuah penelitian menunjukkan bahwa BNP dapat memprediksikan mortalitas jangka panjang dan luaran fungsional yang buruk.<sup>1</sup>

Penelitian Menon menunjukkan bahwa kadar BNP plasma meningkat secara signifikan pada stroke iskemik, kadar BNP plasma juga berkorelasi positif dengan luas daerah infark otak, berkorelasi positif dengan NIHSS dan berkorelasi positif terhadap keparahan stroke pada fase akut.<sup>1</sup> Chaudhuri menyatakan bahwa kadar BNP >300pg/mL dan skor NIHSS >12 dihubungkan dengan mortalitas yang tinggi dalam perawatan.<sup>17</sup> Sementara itu didapatkan hasil yang berbeda pada penelitian Lee, dimana tidak didapatkan hubungan NT-proBNP dengan luaran fungsional pada stroke iskemik.<sup>18</sup>

Penelitian Fernandez menyatakan konsentrasi proBNP  $\geq 340$ pg/mL didapatkan outcome yang baik setelah 3 bulan.<sup>19</sup> Penelitian Yang menyatakan kadar NT-proBNP  $\leq 142$ pg/mL mempunyai kemampuan bertahan lebih baik pada 6 bulan pascastroke.<sup>13</sup>

Dari semua gambaran tersebut, maka dilakukan penelitian untuk mencari apakah terdapat hubungan antara kadar plasma *N-terminal pro Brain Natriuretic Peptide* (awitan < 72 jam) dengan *outcome* fungsional pasien stroke iskemik.

**METODE**

Penelitian ini bersifat observasional dengan desain potong lintang analitik, dilaksanakan, di rawat inap bagian saraf RS DR. M. Djamil Padang serta Laboratorium Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Andalas. Penelitian dilaksanakan selama 9 (sembilan) bulan, mulai dari bulan September 2017 sampai Juni 2018. Sampel penelitian yaitu semua penderita stroke iskemik fase akut yang dirawat di Bagian / SMF Ilmu Penyakit Saraf RS DR M Djamil Padang yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi berjumlah 48 subjek (24 perempuan dan 24 laki-laki). Kriteria inklusi pada penelitian ini yaitu penderita stroke iskemik serangan pertama kali yang didiagnosis berdasarkan anamnesis, pemeriksaan neurologis, dan algoritma Skor Gajah Mada dan CT scan kepala, datang dalam 72 jam awitan. Kriteria eksklusi yaitu penderita dengan riwayat *congestive heart failure* (CHF), *current* infark miokard, menderita infeksi bakteri, SIRS, dan sepsis, dan juga menderita gangguan fungsi ginjal (kreatinin > 1,5 mg/dl).

Pengukuran kadar proBNP dilakukan pada pasien yang memenuhi kriteria inklusi saat datang ke Rumah Sakit. Sampel darah vena subjek diambil sebanyak 5 cc, kemudian dilakukan pemeriksaan di laboratorium Biomedik FK Unand menggunakan teknik dan uji lanjut *post-hoc*. Plasma dianalisis dengan teknik *enzyme* (ELISA). Perhitungan nilai *Modified Rankin Scale* (mRS) dilakukan oleh peneliti pada hari ke 30 dari awitan penyakit pasien. Penelitian ini telah memperoleh izin dari Komite Etika Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Andalas dengan nomor 096/KEP/FK/2018.

Analisis statistik dilakukan secara komputerisasi menggunakan IBM SPSS statistics versi 23.0 for windows. Analisis komparatif menggunakan uji *Kruskal Wallis* dan uji lanjut *post-hoc*. Hasil dikatakan bermakna secara statistik jika nilai  $p < 0,05$ .

**HASIL**

Penelitian ini mendapatkan, dari 48 subjek penderita stroke iskemik ditemukan jumlah sama antara jumlah subjek perempuan dan laki-laki (Tabel 1), dengan rerata umur 62,4±9,1 tahun. Rerata kadar NT-proBNP pada kelompok stroke dengan luaran fungsional ringan adalah 261,3±89,7pg/mL, pada kelompok luaran fungsional sedang adalah 256±88,6pg/mL, dan pada kelompok luaran fungsional berat adalah 326±69,1pg/mL. Terdapat perbedaan antara kadar NT-proBNP plasma dengan luaran fungsional stroke iskemik (Tabel 2).

**Tabel 1. Karakteristik Subjek dan Hasil Penelitian (n=48)**

Variabel	n (%)	Rerata
<b>Jenis Kelamin</b>		
•Laki-laki	24 (50%)	
•Perempuan	24 (50%)	
<b>Riwayat Hipertensi</b>		
•Ya	32 (66,7%)	
•Tidak	16 (33,3%)	
<b>Riwayat DM</b>		
•Ya	10 (20,8%)	
•Tidak	38 (79,2%)	
<b>NIHSS</b>		
•Ringan	11 (22,9%)	
•Sedang	22 (45,8%)	
•Berat	15 (31,2%)	
<b>mRS</b>		
•Ringan	11 (22,9%)	
•Sedang	16 (33,3%)	
•Berat	21 (43,8%)	
<b>Kadar Plasma NT-proBNP</b>		287.8880

mRS: *Modified Rankin Scale*; NIHSS: *National Institute of Health Stroke Scale*; NT-proBNP: *n-terminal pro brain natriuretic peptide*.

**Tabel 2. Perbedaan Kadar NT-proBNP berdasarkan Derajat mRS (n=48)**

mRS	Kadar NT-Pro BNP (Rerata±SD)	p*
Ringan	261,31±80,72	
Sedang	256,01±88,65	0,018
Berat	326,09±69,15	

\*uji *Kruskal Wallis*; mRS: *Modified Rankin Scale*; NT-proBNP: *n-terminal pro brain natriuretic peptide*

Analisis statistik dilanjutkan pada analisis *post hoc* untuk melihat perbedaan kadar NT-proBNP pada masing-masing derajat luaran fungsional.

Pada analisis *Post hoc* bonferroni didapatkan perbedaan yang bermakna antara kadar plasma NT-proBNP dengan luaran fungsional derajat sedang dibandingkan berat dengan nilai  $p=0,030$  ( $p<0,05$ ) (tabel 3).

304 (48%).<sup>2</sup> Pada penelitian Maruyama dari 157 penderita, 55,4% adalah laki-laki.<sup>20</sup> Pada penelitian He FM, untuk penelitian kasus LAA dan SAO ditemukan subjek laki-laki hampir sama banyak dengan perempuan. Untuk kasus LAA, 53,4% subjek

**Tabel 3. Hasil Analisis Perbedaan Derajat mRS terhadap NT-proBNP (n=48)**

Luaran Fungsional	Perbedaan Rerata	IK 95%		p*
		Minimum	Maksimum	
Sedang Vs Ringan	- 5,30824	-81,9722	71,3558	1,000
Ringan Vs Berat	- 64,78173	-137,6326	8,0692	0,96
Sedang Vs Berat	-70,08997*	-135,0427	-5,1373	0,030

\*Uji *post hoc* Bonferroni; mRs: *Modified Rankin Scale*; NT-proBNP : *n-terminal pro brain natriuretic peptide*; IK: interval kepercayaan.

## PEMBAHASAN

Pada penelitian ini, usia rerata subjek penelitian adalah  $62,4\pm 9,1$  tahun (39-87 tahun). Usia rerata penelitian ini lebih muda, jika dibandingkan dengan penelitian Maruyama, dan He MF. Pada penelitian Maruyama didapatkan usia rerata subjek  $76,3\pm 10,2$  tahun.<sup>20</sup> Pada penelitian He MF, usia rerata subjek untuk kasus *Large-Artery Atherosclerosis* (LAA) adalah  $67,1\pm 12,5$  tahun. Usia rerata subjek untuk kasus *Small Artery Occlusion* (SAO) adalah  $68,3\pm 8,5$  tahun dan untuk kasus *cardioemboli* (CE) adalah  $75,9\pm 11,7$  tahun. Penelitian ini dilakukan pada 258 koresponden.<sup>16</sup> Selain itu, pada penelitian Yang dan Chang, didapatkan rerata usia yang sama. Pada penelitian Yang, usia rerata subjek penelitian adalah  $62,5\pm 10,8$  tahun.<sup>13</sup> Usia rerata subjek pada penelitian Chang adalah 61 tahun.<sup>21</sup>

Perbedaan yang ditemukan pada usia rerata subjek penelitian ini disebabkan oleh kondisi geografis, ras dan gaya hidup. Hal tersebut dapat mempengaruhi proses aterosklerosis dari masing-masing individu, sehingga terjadi perbedaan terhadap usia awitan terjadinya stroke iskemik.<sup>9</sup>

Berdasarkan jenis kelamin, didapatkan jumlah yang sama antara laki-laki dan perempuan. Pada penelitian ini, jumlah subjek laki-laki adalah 24 penderita (50%) dan subjek perempuan adalah 24 penderita (50%). Hasil ini berbeda dengan penelitian yang telah dilakukan sebelumnya. Menon melakukan penelitian terhadap 634 penderita dengan jumlah subjek laki-laki 304 (52%) dan perempuan

adalah laki-laki. Pada kasus SAO, 52,9% subjek adalah perempuan.<sup>16</sup> Dari 3216 penderita yang diteliti oleh Yang, 2048 laki-laki dan 1168 penderita adalah perempuan.<sup>13</sup> Dari 217 penderita yang diteliti Chang, 69,1% penderita adalah laki-laki dan 30,9% penderita adalah perempuan.<sup>21</sup> Perbedaan insiden ini dipengaruhi juga oleh karakteristik individu pada etnis tertentu. Disamping itu adanya hubungan efek protektif dari hormon estrogen dan pengaruh dari hormon seksual terhadap terjadinya stroke.<sup>22</sup>

Berdasarkan faktor risiko yang dimiliki oleh subjek penelitian, hipertensi merupakan faktor risiko yang lebih banyak dibandingkan dengan diabetes melitus. Didapatkan penderita yang memiliki faktor risiko hipertensi sebanyak 32 orang (66,7%) dan yang memiliki faktor risiko diabetes melitus sebanyak 10 orang (20,8%).

Berdasarkan skoring mRS didapatkan lebih banyak subjek yang memiliki luaran fungsional yang berat. Dimana luaran fungsional ringan sebanyak 11 orang (22,9%), sedang sebanyak 16 orang (33,3%) dan berat sebanyak 21 orang (43,8%). Pada penelitian ini didapatkan kadar rerata Nt-proBNP plasma adalah  $287,8\pm 84,2$ pg/mL dengan nilai minimum 158,10 pg/mL dan nilai maksimum 407,91pg/mL. Dimana kadar ini secara nyata meningkat sesuai dengan standar yang ditetapkan pada *Guideline* kadar BNP plasma dan NTproBNP plasma, dimana pada usia dewasa hampir 90% mempunyai kadar BNP plasma  $<20$ pg/mL dan NTproBNP plasma  $\leq 75$ pg/mL.<sup>23</sup>

Pada penelitian ini dicari hubungan antara kadar plasma NT-proBNP fase akut (NT-proBNP <72jam) dengan luaran stroke iskemik (NT-proBNP bulan -I). Pada penelitian ini didapatkan kadar rerata NT-proBNP plasma pada kelompok dengan luaran fungsional ringan adalah  $261,3 \pm 89,7$  pg/mL, pada kelompok luaran fungsional sedang adalah  $256 \pm 88,6$  pg/mL dan pada kelompok luaran fungsional berat adalah  $326 \pm 69,1$  pg/mL. Pada analisis statistik dengan uji Kruskal Wallis, didapatkan nilai  $p < 0,05$  ( $p = 0,026$ ). Dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna antara kadar NT-proBNP dengan luaran fungsional stroke iskemik (awitan bulan-I) antara luaran fungsional sedang dibandingkan dengan luaran fungsional berat. Hasil ini serupa dengan penelitian menon, chauduri dan Nigro, dimana didapatkan kadar BNP lebih tinggi pada penderita dengan luaran fungsional yang buruk setelah hari ke-90.<sup>1,17,24</sup> Tu WJ mendapatkan bahwa peningkatan kadar NT-proBNP dapat memprediksi keparahan stroke, progresivitas klinis dan luaran pascastroke.<sup>15</sup> Sedangkan pada penelitian Yang, digambarkan penderita dengan kadar NT-proBNP  $\leq 142$  pg/mL (diukur pada stroke akut) mempunyai kemampuan bertahan lebih baik di 6 bulan pertama pascastroke. Kadar NT-proBNP adalah prediktor bebas dari mortalitas pada 6 bulan pertama.<sup>13</sup>

Untuk prognosis pascastroke, peningkatan kadar BNP merupakan prediktor luaran yang buruk pada 90 hari pascastroke. Pada penelitian Chang didapatkan bahwa penanda biokimia NT-proBNP memprediksikan luaran fungsional dan mortalitas pada 90 hari pascastroke lebih efisien daripada skor NIHSS.<sup>21</sup> Di lain pihak, pada penelitian yang dilakukan Naveen, didapatkan peningkatan kadar NT-proBNP berhubungan dengan luasnya infark yang terjadi yang mengarah pada skor NIHSS yang lebih tinggi.<sup>25</sup>

Terdapat beberapa keterbatasan dalam penelitian ini. Penelitian ini merupakan penelitian potong lintang dengan mengukur kadar plasma Nt-proBNP pada satu kali pengukuran, sehingga kadar puncak tidak dapat diketahui. Penelitian ini tidak menilai faktor-faktor lain yang dapat berpengaruh

terhadap kadar NT-proBNP dan luaran fungsional stroke seperti kelainan jantung, infeksi saat perawatan, dan kelainan ginjal yang turut dapat mempengaruhi kadar plasma Nt-proBNP. Selain itu, penelitian ini tidak melakukan analisis statistik terhadap variabel perancu seperti usia, jenis kelamin, hipertensi dan diabetes melitus.

## KESIMPULAN

Terdapat perbedaan yang bermakna pada kadar NT-proBNP plasma berdasarkan luaran fungsional stroke iskemik akut. Diperlukan penelitian lebih lanjut dengan jumlah sampel yang lebih besar dengan menganalisis variabel lain seperti gangguan jantung, gangguan ginjal dan infeksi yang bisa mempengaruhi kadar plasma NT-proBNP dan keparahan stroke. Selanjutnya diperlukan penelitian lebih lanjut dengan metode kontrol kasus dan kohort untuk mengetahui kadar NT-proBNP populasi umum yang sehat, membandingkan kadar plasma NT-proBNP dan juga dilakukan dalam beberapa kali pengukuran, terutama pada hari ke-3, ke 5 dan ke 7 sehingga dapat mengetahui kadar puncak NT-proBNP pada stroke iskemik.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih kepada bagian neurologi Rumah Sakit M Djamil Padang dan kepada bapak pembimbing atas arahan dan sarannya, serta tak lupa pula terima kasih kepada semua pihak yang telah memberikan motivasi, bimbingan, dan bantuan kepada penulis dalam menyelesaikan tulisan ini.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Sayan S, Kotan D. Levels of brain natriuretic peptide as a marker for the diagnosis and prognosis of acute ischemic stroke. *Arch Med Sci Atheroscler Dis.* 2016;1(1):e16-e22.
2. Menon B, Ramalingam K, Conjeevaram J, Munisumitha K. Role of brain natriuretic peptide as a novel prognostic biomarker in acute ischemic stroke. *Ann Indian Acad Neurol.* 2016;19(4):462-6.
3. Fu S, Ping P, Wang F, Luo L. Synthesis, secretion, function, metabolism and application of natriuretic peptides in heart failure. *J Biol Eng.* 2018;12:2.
4. Zachariah JP, Aliku T, Scheel A, Hasan BS, Lwabi P, Sable C, et al. Amino Terminal pro-brain natriuretic peptide in children with latent rheumatic heart disease. *Ann Pediatr Cardiol.* 2016;9(2):120-5.

5. Volpe M, Carnovali M, Mastromarino V. The natriuretic peptides system in the pathophysiology of heart failure: from molecular basis to treatment. *Clin Sci*. 2016;130,57-77.
6. Heiss WD. The Pathophysiology of Ischemic Stroke Studied by Radionuclide Imaging. *J Neurol Neuromed*, 2016;1(8):22-8
7. Semplicini A, Calo L. Administering antihypertensive drugs after acute ischemic stroke: Timing is everything. *CMAJ*, 2015;172 (5):625-6.
8. Hsieh CY, Lin H J, Hu Y H, Sung SF. Stroke severity may predict causes of readmission within one year in patients with first ischemic stroke event. *J Neurol Sci*, 2017;372: 21-7.
9. Backer A, Boers AM, Bot JCJ, Berkhemer OA, Lingsma HF, Yoo AJ, et al. Association of ischemic lesion volume with functional outcome in patients with acute ischemic stroke. *Stroke*. 2017;48:1233-40.
10. Altunayoglu Vildan, Gunduz A, Karaca Yunus, Alioglu Zekeriya, Mentese Ahmet, Murat Topbas. Diagnostic significance of ischemia-modified albumin, s100b, and neuron-specific enolase in acute ischemic stroke. *JAEM*, 2014;13: 112-7.
11. Glushakova OY, Glushakov AV, Miller ER, Valadka AB, Hayes RL. Biomarkers for acute diagnosis and management of stroke in neurointensive care units. *Brain circ*, 2016, 2(1),28-47.
12. Stanca DM, Marginean IC, Soritau O, Muresanu DF. Plasmatic markers for early diagnostic and treatment decisions in ischemic stroke. *J Med Life*, 2015;8:21-5
13. Yang J, Zhong C, Wang A, Xu T, Bu X, Peng Y, dkk. Association between increased N-terminal pro-brain natriuretic peptide level and poor clinical outcomes after acute ischemic stroke. *J Neurol Sci*, 2017;383:5-10.
14. Shiba A, Kurata H, Sasaki H, Naoe M, Kunitomo K, Yamakami A. N-terminal Pro-brain Natriuretic Peptide level a Prognostic Predictor in Elderly Patients in a Convalescent Rehabilitation Ward. *Prog.Rehabil.Med*, 2017;2:1-11.
15. Tu WJ, Ma GZ, Ni Y, Hu XS, Luo DZ, Zeng XW, dkk. Coceptin and NT-proBNP for prediction of all-cause and cardiovascular death in ischemic stroke. *Neurology*, 2017;88:1-7.
16. He MF, Cai WD, Zhao M, Jiang C, Qin FZ, Zhou JY, dkk. A new algorithm for suspected stroke patient management with NT-proBNP POCT platform in the emergency department: A new algorithm for suspected stroke patient. *Hkj*, 2018;25(1):12-9.
17. Chaudhuri JR, Sharma VK, Mridula KR, Balaraju B, Bandaru V. Association of plasma brain natriuretic peptide levels in acute ischemic stroke subtype and outcome. *J. stroke Cerebrovasc.Dis*, 2015;24:485-91
18. Lee SJ, Lee DG, Lim DS, Hong S, Park JS. Difference in the prognostic significance of N-terminal Pro-B-type natriuretic peptide between cardioembolic and noncardioembolic ischemic strokes. *Hindawi*, 2015:1-5.
19. Fernandez-Sussavila, Rodriguez YM, Dopico LA, Arias S, Santamaria M, Avila GP, et al. Heads and tails of natriuretic peptides: neuroprotective role of brain natriuretic peptide. [J Am Heart Assoc](#), 2017;6(12):7329-39.
20. Maruyama K, Uchiyama S, Shiga T, Iijima M, Ishizuka K, Hoshino T, dkk. Brain Natriuretic Peptide Is a Powerful Predictor of Outcome in Stroke Patients with Atrial Fibrillation. *Cerebrovasc Dis Extra*, 2017;7:35-43.
21. Chang L, Yan H, Li H, Song Z, Gui Y, Yan Z, dkk. N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels as a predictor of functional outcomes in patients with ischemic stroke. *Neuroreport*, 2014;25:985-90.
22. Girijala RL, Sohrabji F, Bush RL. Sex differences in stroke: Review of current knowledge and evidence. *Vasc Med*, 2017;22(2):135-45.
23. Gaggin HK, Januzzi JL. Cardiac biomarkers and heart failure. *American college of cardiology*, 2015:1-14
24. Nigro N, Wildi K, Mueller C, Schuetz P, Mueller B, Fluri F, et al. BNP but not s-ctn is associated with cardioembolic aetiology and predicts short and long term prognosis after cerebrovascular events. *Plus One*, 2014; 9(7):2704-14.
25. Naveen V, Vengamma B, Mohan A, Vanajaksamma V. N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels and short term prognosis in acute ischemic stroke. *Ann Indian Acad Neurol*, 2015;18(4):435-40.