

BEYİN DAMAR HASTALIKLARI DERGİSİ

Cilt: 2 Sayı: 1 Haziran 1996

İÇİNDEKİLER

Subkortikal Agrafler ve Lezyon Lokalizasyonları	1
Mustafa BAKAR, İbrahim BORA, Mehmet ZARİFOĞLU Faruk TURAN, Erhan OĞUL	
Psikozu Taklit Eden Sağ Frontal Lob Kanaması	5
Orhan DENİZ, İbrahim İYİGÜN, Salim DEĞİRMENCI, M. Malik ÇELİKTAŞ, İ. Yalçın YILIKOĞLU	
Wernicke Afazisinde Lezyon Lokalizasyonu	9
Ali ÖZEREN, Rasim EFE, Yakup SARICA, Hülya MAVİ	
Akut Strokta A Fibrinolitik Sistem ve Hiperglisemi Arasındaki İlişki	13
Şerefür ÖZTÜRK, William FEINBERG, Denise BRUCK	
Dopamin Agonistleriyle Tedavinin Afazinin Düzeltme Sürecine Etkisi	19
Emre KUMRAL, Dilek EVYAPAN, Hadiye ŞİRİN	
Mitral Kapak Hastalığı ve Sistemik Lupus Eritematozusa Sekonder Gelişen Bir Serebrovasküler Hastalık Olgusu	25
Meral MİRZA, Ali ÜNAL, Abdullah TALASLIOĞLU, Aysun AKBOYRAZ, Yahya KARAMAN, Petek KARAGÖZ	
Migrenli Hastalarda Sosyodemografik Değerlendirme	29
Gönül ÇAKMAK, Vildan YAYLA, Adnan MUHAN, Mehmet GÜLERSÖNMEZ, İsmail APAK	
Akut Serebrovasküler Olaylarda Beyin Haritalama ile Lezyon Lokalizasyonu	33
Özcan ERTÜRK, Levent UÇKARDEŞLER, Kayhan ALTINTAŞ, Atilla NUTKI, H. Barış DİREN	
Hemisferik Karotid Sistem TIA'larında Etyoloji	37
M. Akif TOPÇUOĞLU, Hakan AY, Kaan KAYAHAN, Okay SARIBAŞ	
Deneyisel Subaraknoid Kanama Sonrası Serebral Arteriyel Vazospazma Karşı Deferroxamine'in Etkisi	43
Mustafa AKGÜN, H. Murat GÖKSEL, Orhan SOLAK, Zehra AKGÜN	
İskemik Serebrovasküler Olaylarda Kalp Kapak veya Annulus Kalsifikasyonunun Rolü	49
M. Akif TOPÇUOĞLU, Hakan AY, Lale S. TOKGÖZOĞLU, Kaan KAYAHAN, Adnan ABACIÇ, Okay SARIBAŞ	
Gençlerde İnme Nedeni Olarak Servikosefalik Arter Diseksiyonu	55
Sibel TEKİN, Canan Aykut BİNGÖL, Sevinç AKTAN	
Yenidoğan Sıçanlarda Hipoksik-İskemik Beyin Harabiyetinde Deksametazonun Nöron Koruyucu Etkisinin Araştırılması	63
Tülin ALKAN, Nevzat KAHVECİ, Zeynep KAHVECİ, Kasım ÖZLÜK	
Post-İskemik Beyin Harabiyetinin Azaltılmasında Allopurinol'ün Etkinliği	69
Nebahat TAŞDEMİR, Abdurrahman ŞERMET, Basra DENİZ, Mehmet GÜLERSÖNMEZ, Cemil TÜMER	

SUBKORTİKAL AGRAFİLER VE LEZYON LOKALİZASYONLARI

Mustafa BAKAR, İbrahim BORA, Mehmet ZARİFOĞLU
Faruk TURAN, Erhan OĞUL

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji AD., Bursa

ÖZET

Agrafi, sonradan gelişen beyin lezyonları sonucu ortaya çıkan yazı yazma bozukluğudur. Genel olarak kortikal lezyonlar sonucu oluşur, ancak son zamanlarda bazal ganglia, internal kapsül ve talamus gibi subkortikal bölge lezyonlarına da bağlı olabildiği gösterilmiştir. Bu çalışmada subkortikal bölge lezyonuna bağlı değişik örnekte yazı bozuklukları olan 24 olgu incelendi. Sonuç olarak agraфинin subkortikal lezyonlarla da ortaya çıkabileceği saptandı. Anahtar Sözcükler: Agrafi, Subkortikal lezyon.

LESION LOCALISATION IN SUBCORTICAL AGRAPHIA

Agraphia is a disturbances depending on acquired cerebral lesions. Generally it develop with cortical lesion, but recently showed that it can be develop with subcortical lesions on basal ganglia, internal capsule and thalamus. In this study we analysed 24 cases who have various disturbances of agraphia with subcortical lesion. We concluded that agraphia may became with subcortical lesion.

Key Words: Agraphia, Subcortical lesion.

GİRİŞ

Agrafi, sonradan oluşan lezyonlar sonucu ortaya çıkan yazı yazma yeteneğinin bozukluğudur(1). Pür agrafi ile ilgili olan kortikal alan dominant hemisferde ikinci frontal konvolusyonda lokalize olan ve Exner tarafından tanımlanmış olan alandır(2). Daha sonraki çalışmalarda superior parietal lobul, posterior perisilvian alanlar ve subkortikal yapıların da agrafiye yol açabileceği bildirilmiştir(3-6). Agraфiler afazilerle yakın ilişkili olup sıklıkla birçok etkilenen lisan komponentidirler(2). Yazı fonksiyonu çeşitli lisan ve motor komponentlerden oluşan motor ve visuospanyal yetenekler arasında etkileşimin görüldüğü kompleks bir fonksiyondur(7). İşitilen veya okunan sözcükler önce dekode edilerek leksikal yetenek ile anlaşılır hale geldikten sonra gerekli yazılı cevabın verilmesi amacıyla motor merkezlere iletilir. Yazı bozuklukları heceleme bozukluğu, harflerin morfoloji bozukluğu ve sayfa üzerindeki yerleşim yani spasyal bozukluklar şeklinde olabilir(8). Beyin damar hastalıkları afaziye dolayısıyla agrafiye yol açan en önemli etyolojik faktördür(1).

Bu çalışmada subkortikal bölgede lezyon sonucu afazi ve agrafisi olan olgularda lezyon lokalizasyonu ile agraфilerin özellikleri arasındaki ilişkilerin incelenmesi amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Kliniğine subkortikal strok nedeniyle getirilen 11 i kadın, 13 ü erkek 24 olguda yapıldı. Olguların hepsinde sağ el dominant idi. Sol elini

kullanan hastalar çalışmaya alınmadı. Tüm olgulara beyin damar hastalığına yol açan etyolojiyi araştırmak amacıyla kliniğe ilk kabul edildiğinde Bilgisayarlı Tomografileri(BT) çekildi. BT de kortikal yerleşimli lezyonu olan olgularla beyin damar hastalığı dışındaki etyolojisi olan olgular çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya sadece subkortikal lezyonu olan olgular alındı ve subkortikal bölge terimi ile nukleus kaudatus, talamus, putamen, internal kapsülün ön ve arka bacakları ile periventriküler ak cevher ifade edildi. Tüm olgulara şuur düzeyleri test yapmaya elverdiği günlerde konuşma, anlama, okuma, tekrarlama, isimlendirme, spontan ve dikte yazma ve kopya etme fonksiyonlarını içeren standart afazi testi uygulandı. Afazi testlerine göre olgular Tutuk (Broca, transkortikal motor), Akıcı (Wernicke, transkortikal sensoriel) ve global olarak sınıflandırıldı. Motor güç kaybı nedeniyle sağ eli ile yazamayan olgulara sol elleri ile yazı yazdırıldı. Olguların lezyon lokalizasyonları ve agraфik özellikleri Tablo 1 de özetlendi.

SONUÇLAR

Çalışmaya yaşları 29 ile 68 arasında 13ü erkek (Yaş ort. 48.2), 9 u kadın(Yaş ort. 51.1) olan 24 olgu alındı. Olguların tümünde sağ el dominant ve ortalama eğitimi 5.8 yıl idi. BT de tüm olgularda sol hemisferin subkortikal bölgesinde lokalize lezyonlar mevcuttu. Bu olguların 9 unda talamik hematom, ikisinde sol talamik infarkt, 1 olguda talamik +putaminal hematom, 4 olguda putaminal ve periventriküler ak cevhere yayılımı olan hematom, 5 olguda putaminal infarkt, 3

olguda da nukleus kaudatusda infarkt mevcuttu. Afazi tipi olarak 9 olguda akıcı, 3 olguda global, ve 12 olguda tutuk afazi tespit edildi. Global afazik olguların tümü ile akıcı afazisi olan 4 olgu ve tutuk afazisi olan 3 olguda yazılı ifade elde edilemedi. Bu olgular sol elleri ile de yazı yazmada başarısız idiler. Yazı üretimi olmayan global afazik ve hemiplejik olgular dışındaki tüm olgularda motor güç kaybı ile izah edilemeyecek düzeyde agrafi tespit edildi.

operkülüm lezyonlarında görülen agrafi türüdür (7-11). Afazik agrafilere, özellikle kortikal lezyonlar sonucu oluşan agrafilere önceki çalışmamızın konusu idi. Agrafilere afazilerle birlikte olduğunda aynı afazi türünün konuşma özelliklerini yansıtır (9). Önceki çalışmamızda agrafi oranı tutuk afazilerde % 92.8 iken akıcı afazilerde % 62.5 olarak saptanmıştır. Yazı özelliği tutuk afazilerde harflerin deformasyonu, beceriksiz, kısa ve eklerden yoksun kelimeler, agramatik ve literal paragraftır. Akıcı afazilerde

Tablo 1. Olguların BT ve Agrafi özellikleri

No	Yaş-Cins	Afazi Tipi	BT bulguları	Yazı bozukluğu
1	65-K	Akıcı	Talamik hematoma	Hiç yazamadı
2	68-E	Akıcı	Talamik+Put. hem.	Hiç Yazamadı
3	53-K	Akıcı	Talamik infarkt	Harf deforme, literal paragrafi
4	40-K	Global	Talamik hematoma	Hiç yazamadı
5	45-E	Global	Talamik hematoma	Hiç yazamadı
6	30-E	Akıcı	Talamik hematoma	Harfler deforme
7	48-K	Akıcı	Talamik hematoma	Hiç yazamadı
8	56-K	Akıcı	Talamik hematoma	Hiç yazamadı
9	62-E	Akıcı	Talamik hematoma	Literal paragrafi, tekrar heceleri
10	61-E	Tutuk	Talamik hematoma	Harf deforme, Literal paragrafi
11	56-K	Tutuk	Talamik infarkt	Hiç yazamadı
12	29-K	Tutuk	Putaminal hematoma	Harf deforme, Literal paragrafi
13	60-K	Tutuk	Putaminal hematoma	Hiç yazamadı
14	60-E	Akıcı	Putaminal infarkt	Harf deforme, Literal paragrafi
15	30-E	Global	Putaminal infarkt	Hiç yazamadı
16	30-K	Tutuk	N. Kaudatusda infarkt	Harf deforme, Paragrafik
17	30-E	Akıcı	Putaminal hematoma	Harf deforme, Paragrafik
18	63-K	Tutuk	Putaminal infarkt	Harf deforme, Paragrafik
19	56-E	Tutuk	Talamik hematoma	Hiç yazamadı
20	46-E	Tutuk	N. Kaudatusda infarkt	Harf deforme, Paragrafik
21	62-K	Tutuk	N. Kaudatusda infarkt	Harf deforme, Paragrafik
22	54-E	Tutuk	Putaminal infarkt	Harf deforme, Paragrafik
23	32-E	Tutuk	Putaminal hematoma	Harf deforme, Paragrafik
24	52-E	Tutuk	Putaminal infarkt	Harf Deforme, Paragrafik

TARTIŞMA

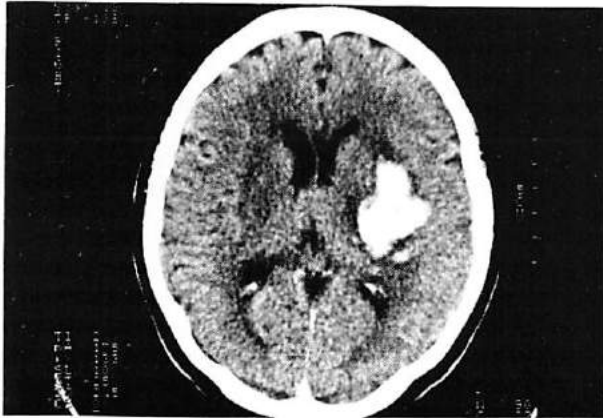
Beyin lezyonları sonucu oluşan yazı bozukluğu olan agrafi için çok sayıda sınıflama yapılmış, 1979 da Marcie ve Hecaen tarafından yapılan sınıflama en çok kabul gören sınıflamadır(9)

Buna göre agrafilere afazik, apraksik, spasyal agrafilere ve pür agrafi olarak 4'e ayrılır. Afazik agrafide tutuk ve akıcı afazilerin konuşma özelliklerine büyük ölçüde uyum gösteren literal ve verbal paragraflar ve agramatizm'le karakterli olan yazma bozuklukları gözlenir. Apraksik agrafi farklı apraksi türleri ile birlikte görülen harflerin morfolojilerindeki bozuklukların belirgin olduğu bir agrafi türüdür. Sağ hemisfer parietal lob lezyonlarında spasyal agrafi görülür. Bu form genellikle ihmal sendromları ile birlikte olup, düz çizgi üzerinde yazmada güçlük ile belirlidir. İzole agrafi Exner alanı olarak bilinen frontal

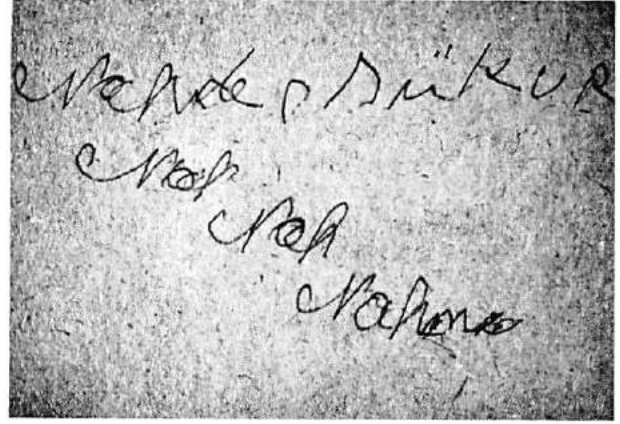
ise yazı agramatik, nispeten iyi şekilli, tekrar heceleri sık, semantik paragrafi, neolojistik jargon ve paragramatik cümlelerden ibarettir (3,9,11,12,13). Yazma bozukluğu özellikle kortikal lisan alanlarının lezyonlarına eşlik etmekte ise de subkortikal yerleşimli lezyonlar ile birlikte de görülebilir(3,6,9). Karaman ve ark. nın çalışmasında subkortikal lezyonu olan olgularda agrafi % 7.7 olarak bulunmuştur(7). Bizim çalışmamızda sadece subkortikal lezyonu olan olgularda agrafilere incelenmiştir. Sadece subkortikal lezyonlarla agrafisi olan olguların 10 unun(% 41.6) sol el ile dahi yazı yazamadıkları saptandı. Ortaya çıkan yazı yazma yeteneği bozukluklarının parezi derecesi ile korele olmadığı gözlemlendi. Hiç yazı yazamayan olgularda lezyonun genellikle (% 80) talamik bölgede lokalize olduğu, geriye kalan olgularda da putaminal bölgede lezyonların olduğu ve bu iki alanın yazıda kritik

alanlar olabileceği düşünöldü. Hiç yazı yazamayan 10 olgudan 8 inde etyolojik faktör hematoma iken 2 olguda infarkt idi. Bu durum hematomun kitle etkisi ile konneksiyonları keserek yazıyı daha çok bozduğunu düşöndürmüştür. Yazı yazabilen 14 olgudan 4 ünde talamik(3 ü hematoma, 1 i infarkt), 7 olguda putaminal(4 ü infarkt, 3 ü hematoma),(Resim 1,2) geriye kalan 3 olguda da internal kapsül ön bacağı ve nukleus kaudatusda iskemik lezyonlar saptandı(Resim 3,4). Yazı bozukluğunun niteliği göz önüne alındığında tüm olgularda harflerde deformasyon, literal ve verbal paragrafler gözlenmiştir. Yazı bozuklukları afazi tipi ile de karşılaştırıldığında hiç yazı yazamayan olguların 4 ünde akıcı, 3 ünde tutuk ve 3 olguda da global afazi olduğu gözlendi. Özellikle akıcı örnekte afazilerde gözlenen yazı bozuklukları ve hiç yazı ortaya konamaması (motor güç kaybı dikkate alınmadığında) talamusun ve ona komşu internal kapsül oluşumlarının yazı yazma fonksiyonunda önemli rolü olduğunu düşöndürmektedir. Diğer taraftan çalışmamızda yazı yazabilen olgularda agrafler, en sıklıkla putamen ve internal kapsül lezyonlarında görölmüştür. Bu durum ilk kez Tanrıdağ ve ark. tarafından ifade edilen kapsülputaminal bölge lezyonlarının agraflere yol açtığı tezi ile uyumludur(14).

Sonuç olarak agraflerin sadece kortikal lezyonlarla değil aynı zamanda subkortikal lezyonlarla da ortaya çıkabileceği, talamik lezyonların yazıda ağır defisitlere, kapsülputaminal lezyonlarında belirgin agrafler kusurlara yol açtığı saptanmıştır.



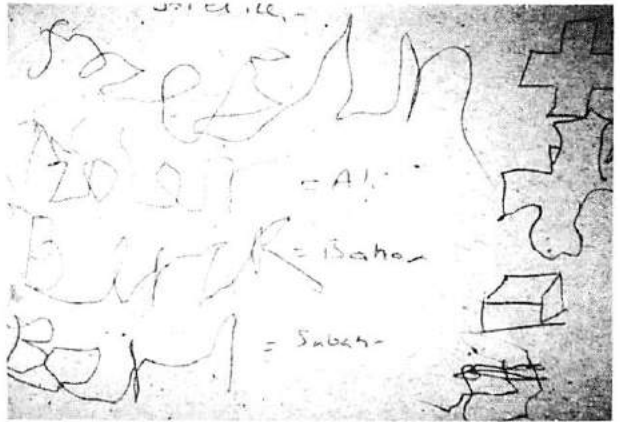
Resim 1. Putaminal hematoma olan olgunun BT görünümü.



Resim 2. Putaminal hematoma olan olgunun yazı örneği.



Resim 3. Internal kapsül ön bacağı ve periventriküler beyaz cevherde iskemik alanı olan olgunun BT görünümü.



Resim 4. Internal kapsül ön bacağı iskemisi olan olgunun yazı örneği.

KAYNAKLAR

- 1- Kirshner HS. Alexias and agraphias: Disorders of reading and writing. In Behavioral neurology :A practical Approachs. Churchill Livingstone, New York, 1986.
- 2- Leischner A. The Agraphias. In Disorders of speech perception and symbolic behaviour. Vinken PJ, Bruyn GW(Eds)

Amsterdam, North Holland, 1969.

3- Roeltgen DP. Agraphia. In Heilman KM, Valenstein E(Eds) Clinical Neuropsychology. New York, Oxford University Press, 1993.

4- Basso A, Taborelli A, Vignolo CA. Dissociated disorders of speaking and writing in aphasia. J. Neurol, Neurosurg, Psychiatry 1978;41:456-463.

5- Benson DF. Aphasia, Alexia, Agraphia. New York Churchill Livingstone, 1979.

6- Kertesz A, Latham N, Mc Cobe P. Subcortical Agraphia. Neurology 1990;40:172.

7- Karaman Y, Talaslıoğlu A, Ersoy AO, Mirza M. Serebral lezyonlarda agrafi özellikleri. Yeni tıp dergisi 11(2):10-14,1994.

8- Alexia and Agraphia. In Topics in Behavioral neurology and neuropsychology. Hier DB, Gorelick PB, Schindler AG. London Butterworths, 1987.

9- Marcie P, Hecaen H. Agraphia:Written disorders associated

with unilateral cortical lesions. In Heilman KM, Valenstein E (Eds)Clinical Neuropsychology. New York, Oxford University Press 1979.

10-Laine TN, Martilla RJ, Pure agraphia. A case study. Neuropsychologia 1981;19:311-316.

11-Lorch MP. Disorders of writing and spelling. In Kirshner HS Eds. Handbook of neurological speech and language disorders. Marcel Dekker Inc. New York, 1994.

12-Kaplan E. Aphasia and related disorders. In Sarno MT Eds. Acquired Aphasia. New York Academic Press Inc. 1991.

13-Frederici AD, Schoenle PW, Goodglass H. Mechanism underlying writing and speech in aphasia. Brain Lang. 1981;13:212-222.

14-Tanrıdag O, Kirshner HS. Aphasia and agraphia in lesions of the posterior internal capsule and putamen. Neurology 1985;35:1797-1801.

PSİKOZU TAKLİT EDEN SAĞ FRONTAL LOB KANAMASI*

Orhan DENİZ, İbrahim İYİĞÜN, Salim DEĞİRMENÇİ,
M. Malik ÇELİKTAŞ, İ. Yalçın YILIKOĞLU

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji AD., Erzurum

ÖZET

Yirmisekiz yaşında erkek bir hasta kliniğimize yatırılmadan 12 gün önce, ilgisizlik, durgunluk, işe gitmeme, kulağına ses gelme şikayetlerinden dolayı şizofreniform psikoz tanısı almış ve haloperidol tedavisine (20 mg/gün) alınmış. Bu tedaviden fayda görmeyen hasta babası tarafından kliniğimize getirildi. Fizik ve nörolojik muayene, sağda papilla stazi ve sol tarafta babinski müspetliği dışında normaldi. Beyin tomografisi sağ frontal lobta büyük bir hematoma belirledi. Hastanın psikişik bulguları, hematomun 4 hafta içinde kısmi rezolüsyonundan sonra belirgin düzelme gösterdi. Tanımlanan olgu, akut mental durum değişikliklerinin incelenmesinde tam bir nörolojik muayenenin önemini bir kez daha hatırlatmaktadır.

Anahtar Sözcükler: Frontal lob kanaması, psikoz

A FRONTAL LOB HEMORRHAGE SIMULATING PSYCHOSIS

Twelve days before admission to our clinic, a 28-year old male was diagnosed as schizofreniform psychosis because of complaints including apathy, insensitivity, strange sounds coming to his ears, not going to work. A regime of haloperidol (20 mg/day) was started. The patient who did not benefit from that therapy, was brought by his father to our clinic. Physical and neurological examination was normal, with the exception of papilloedema on the right and Babinsky's sign on the left side. Computed tomography of brain revealed a large haematoma in the right frontal lobe. After partly resolution of haematoma during 4 weeks, his psychological complaints disappeared. The case described reminds the importance of a complete neurological examination in the evolution of acute mental status changes.

Key Words: Frontal lobe hemorrhage, psychosis

GİRİŞ

Serebrovasküler hastalıklarla (SVH) depresyon birlikteliği Kraepelin'in devrinden beri bilinmektedir(1). Delüzyonal semptomlar sağ hemisfer infarktı ile birlikte görülmüştür(2). Ayrıca, delüzyonal süreçlerle ilgisi kurulabilen akut konfüzyonel durumlar da SVH'la birlikte rapor edilmiştir(3). Paranoid hallüsinasyonlarla kendini gösteren sağ hemisfer infarktına sahip 2 olgu literatürde bildirilmiştir (4,5). Ancak psikotik semptomlarla SVH birlikteliği nadir rapor edilmiş bir konudur(6).

OLGU

Yedi yıldır migreni olan, son üç aydır zaman zaman Na naproksen kullanan 28 yaşında erkek bir hastanın, servisimize yatırılmadan 12 gün önce işe gitmeme, kulağına ses gelme yakınmaları olmuş. Babasına göre, hastanın performansında, mizacında ve düşünce içeriğinde belirgin değişiklikler oluşmuş.

Hasta, psikiyatriste götürülmüş. Mental durum muayenesi, paranoid fikirler, işitsel hallüsinasyonlar, ilgi kaybı, künt affekt ve desoriyantasyon belirlemiş. Fizik muayene, rutin biyokimyasal testler ve EEG normalmiş. Bunun üzerine hastaya şizofreniform psikoz tanısı konmuş. Haloperidol (20 mg/gün) başlanmış.

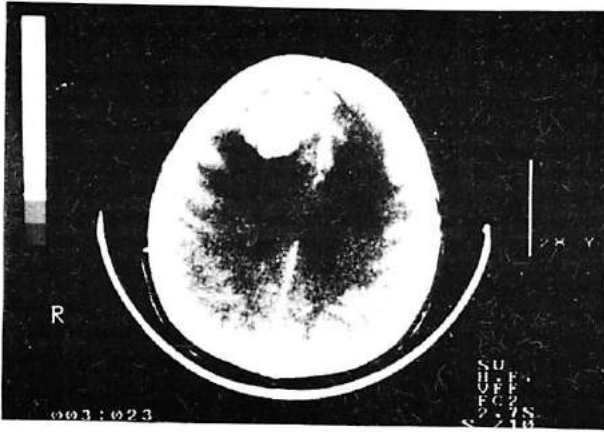
Hastanın mental durumunda biraz düzelme olmuş, ama bu düzelme yüz güldürücü değilmiş. Bundan dolayı hasta hastalığını kabul etmemesine rağmen babasının zoruyla nöroloji servisine getirilmiş.

Kliniğimize kabul sırasında, hastanın mental durum muayenesi, zaman ve yere desoriyantasyonu olan, yorgun ve bakımsız bir hasta belirledi. Hastanın düşünce akışı yavaşlamış ve düşünce içeriği fakirleşmişti. İlgisi azalmış, perseküsyon hezeyanları vardı. Ancak hasta ayrıntılı bilgi vermiyordu. Bir görüşmede işitsel ve görsel hallüsinasyonlar inkar ediliyor, bir başka görüşmede ise onların varlığı kabul ediliyordu. Gösterilen 3 objeden 1'i 3 dakika sonra hatırlanıyor ve son üç cumhurbaşkanının ismi hasta tarafından biliniyordu. Fizik ve tam bir nörolojik muayene sağda papilla stazi ve sol tarafta babinski müspetliği dışında normaldi. Rutin hematolojik ve biyokimyasal testler patoloji göstermedi. Tekrarlanan EEG normaldi. Aynı gün çekilen beyin tomografisi, orta hat yapılarına hafif şift etkisi yapmış, etrafı ödemli büyük bir sağ frontal lob hematomunun varlığını belirledi (Resim 1) Hasta yakınlarının kabul etmemesi üzerine planlanan anjiyografi iptal edildi. Dört hafta içinde, hematomun kısmi resorbsiyonundan sonra, hastanın psikişik şikayetlerinde belirgin düzelme oldu ve hasta haliyle taburcu edildi.

Yazışma Adresi: Y. Doç. Dr. Orhan DENİZ Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı 252-40 ERZURUM

* XXXI. Türkiye Nöroloji Kongresinde poster olarak sunulmuştur.

Geliş Tarihi: 14 Ocak 1995



Resim 1: Beyin tomografisi orta hat yapılarına hafif shift etkisi yapmış etrafı ödemli büyük bir sağ frontal lob hematomaunun varlığını belirledi.

TARTIŞMA

Düşünce bozukluğu ile ilgili semptomlar, normal fizik ve nörolojik muayene, nöroleptik tedaviye yanıt ilk planda organik bir hastalık şüphesini ortadan kaldırılabılır. Ancak papilla stazı, frontal lob lezyonu bulguları, patolojik refleksler, psikiyatrik görünümüne hastalıkların altında organik bir nedenin yatabileceğinin uyarıcı delilleridir. Beynin bir akut fokal yıkımında salt organik belirtiler mi ortaya çıkar? Bir inmede nöropsikiyatrik ve psikolojik bozukluklar görülemez mi? Nihayet organik defisitler ve ruhsal bozukluklar birlikte bulunamaz mı? Gerçekte bir inmede depresyon ile mizaç, davranış ve bilişsel bozuklukların gelişebileceği son yıllara dek gözlerden kaçmış ve dolayısıyla ihmale uğramıştır.

Robinson ve Szetela sol hemisfer kökenli inmeli ve sol hemisfer travması olan hastalarda depresyon sıklığı ve şiddeti ile ilgili bir çalışmada travmatik gruptaki olguların %20'sinde depresyon gözlemlerine rağmen inmeli hastaların %60'ında depresyon gözlemlenmiştir(7). Aynı çalışmacılar, sol hemisfer infarktli hastalarda sağ hemisfer infarktli hastalara göre daha fazla depresyon görülebileceğini savunmuşlardır. Sinyor ve ark. da sol ve sağ hemisfer lezyonlu hastalarda frontal polya yakınlık ve depresyonun ağırlığı arasında linier bir ilişkinin bulunduğunu vurgulamışlardır(8).

Pakalnis ve ark. posterior sağ hemisfer inmelerinin ajite psikozla kendisini gösterebileceğini ileri sürmüşlerdir(9). SVH'la psikoz birlikteliği ise nadir rapor edilmiştir(6). Psikoz, daha çok beyinde akut lokalize değişikliklere yol açan beyin tümörü veya epilepsi olgularında rapor edilmiştir. Davison ve Bagley temporal lob kitleleriyle psikoz arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyonun

varlığına işaret etmişlerdir(9). Frontal lob tümörleri ise anlamlı düzeyde korelasyon göstermezler. Tarihsel olarak temporal lob, davranışsal semptomlara yol açan hastalıkların önde gelen lobu olmuştur. Gibbs ve Gibbs midtemporal spike odaklı 296 hastanın %03'ünde, anterior temporal lob odaklı 169 hastanın %10'unda psikoz belirlediler(11). Gerçi bizim hastamızda EEG normaldi. Ancak, temporal lob aktivitesinin standard EEG teknikleriyle ölçmenin güçlüğü burada hatırlanmalıdır. Temporal loba bitişik frontal hematomun varlığı ve temporal loba ilımlı etkisi, bu hastada temporal lob epilepsisinin ekarte edilmesini güçleştirmektedir.

Temporal patoloji ile psikoz birlikteliğine daha fazla ilgi yoğunlaşmış olmasına rağmen, son yıllarda fonksiyonel beyin görüntüleme çalışmaları şizofreniklerde frontal lob anormallikleri kaydetti. Buchsbaum, şizofrenik hastaların frontal lob PET çalışmalarını gözden geçirdi ve azalmış frontal lob fonksiyon bulgularının geniş bir dökümünü verdi(12). Diğer bir çalışma şizofreniklerde azalmış metabolik iktiviteye sahip sol prefrontal bölgede spesifik bir alan belirledi(13).

Massif frontal lob lezyonlarının sessiz kalabileceği ve/veya davranışta binor değişikliklere yol açabileceği dikkate alınması gereken bir konudur. Hastamızda ortaya çıkan psikotik belirtileri açıklamak için bazı fizyolojik ve elektriksel yorumlar yapılabilir. Diffüz sağ serebral iskemi, parankimal kompresyon ve destrüksiyon psikotik semptomlarla ilişkilendirilebilecek fizyolojik değişikliklerdir. Bu değişikliklere bağlı epileptik fokusun gelişme olasılığında ayrıca düşünülmelidir. Ancak, lezyonun lokalizasyonu, ayrıca klinik bulgular (otomatizmin, ayrı epizodların ve iktal/postiktal konfüzyonun olmayışı) kompleks parsiyel nöbet tanısını olası yapmamaktadır. Şüphesiz bu hastanın psikotik tablosunun, sağ prefrontal korteksin metabolik fonksiyonunun lokal değişikliklerinden kaynaklanmış olabileceği en akla yatkın açıklama olur.

Sonuç olarak, olgumuz frontal lob hematomlarının hastalarda psikotik değişikliklere yol açabileceğini ve pişşik şikayetlerle başvuran hastalarda tam bir nörolojik muayenenin (fundoskopik muayene dahil) önemini bir kez daha hatırlatmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Kraepelin E. Psychiatrie, ein Lehrbuch der Psychiatrie, Leipzig 1904. (Translated by AR Diefendorf as Clinical Psychiatry) New York: Mac Millan 1951.
2. Levine DN, Grek A. The anatomic basis of delusions after right cerebral infarction. Neurology 34:577-82, 1984

3. Mesulam M, Waxman SC, Geschwind N et al. Acute confusional states with right cerebral artery infarctions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 39: 84-9, 1976
4. Price BH, Mesulam M. Psychiatric manifestations of right hemisphere infarctions. *J nerv Ment Dis* 173: 610-4, 1985
5. Peroutka SJ, Sohmer BH, Kumar AJ, et al. Hallucinations and delusions following a right temporoparietooccipital infarction. *The Johns Hopkins Med Jour* 151:181-5, 1982
6. Berthier M, Starkstein S. Acute atypical psychosis following right hemisphere stroke. *Acta Neurol Belg* 87: 125-31, 1987
7. Robinson RG, Lipsey JR, Price TR. Diagnosis and clinical management of post-stroke depression. *Psychosomatics* 26:769-78, 1985
8. Sinyor D, Jacque P, Kaloupek DG, et al. Post-stroke depression and lesion location and attempted replication. *Brain* 109: 536-40, 1986
9. Pakalnis A, Drake ME, Kellum TB. Right parietooccipital lacunar infarction with agitation, hallucinations, and delusions. *Psychosomatics*, 28: 95-96, 1987
10. Davison K, Bagley CR. Schizophrenia - like psychoses associated with organic disorders of the central nervous system. In: Herrington RN, ed, *Current problems in neuropsychiatry*. Kent, Headley, 1969
11. Gibbs FA, Gibbs EL. *Atlas of electroencephalography*, vol 2: *Epilepsy* Cambridge, Mass: Addison Wesley Press, 1962
12. Buchsbaum MS. Positron emission tomography and regional brain metabolism in schizophrenia research. In: Volkow ND, Wolf AP, eds. *Positron emission tomography in schizophrenia research*, vol 33. Washington, American Psychiatry Press. 1991
13. Cohen RM, Semple WE, Gross M. Dysfunction in a prefrontal substrate of sustained attention in schizophrenia. *Life Sci* 20: 31-9, 1987

Türk Nöroloji Derneği

Bakırköy Ruh ve Sinir
Hastalıkları Hastanesi

32. ULUSAL NÖROLOJİ KONGRESİ

13-18 Ekim 1996
Askeri Müze Kültür Sitesi, Harbiye/İSTANBUL

ONURSAL BAŞKANLAR

Dr. Yıldırım AKTUNA (Sağlık Bakanı)
Prof. Dr. Kaynak SELEKLER (Türk Nöroloji Derneği Başkanı)

KONGRE BAŞKANI

Doç. Dr. Dursun KIRBAŞ

YABANCI KONUŞMACILAR

- Dr. Milne ANDERSON
- Prof. Dr. Guiliano AVANZINI
- Prof. Dr. James CORBETT
- Prof. Dr. Jean-Marc ORGOGOZO

KURSLAR

- Nörooftalmotoloji
- Nöroloji bilimlerde araştırma metodolojisi ve makale yazma tekniği

KONULAR

- Epilepsi
- Hareket Bozuklukları
- Nöromusküler Hastalıklar
- Nörolojik Rehabilitasyon
- MSS Enfeksiyonları
- Serebrovasküler Hastalıklar
- Multipl Skleroz

MEZUNİYET SONRASI EĞİTİM (MSE) KURSU

- Baş Ağrısı
- Serebrovasküler Hastalıklar
- Hareket Bozuklukları
- Epilepsi

SABAH KONUŞMALARI

Serbest Radikaller/Beynin Yaşlanması/Bilişsel İşlevler

*Kongre ve kapsamındaki kurslar, TTB-STE komisyonu tarafından kredilendirilmiştir.

Yazışma adresi: Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi
III. Nöroloji Kliniği, Bakırköy/İstanbul
Tel: (212) 543 65 65 (santral)
Tel/Fax: (212) 571 24 51 (direkt)

Sosyal program: İDOL Seyahat Acentası,
Ebehanım Sk. No: 8, Kat: 3 80090 Gümüşsuyu/İstanbul
Tel: (212) 293 52 83 - 84
Faks: (212) 244 50 90

Bildiri ve rezervasyon için başvuru tarihi: 30 Haziran 1996

WERNICKE AFAZİSİNDE LEZYON LOKALİZASYONU (*)

Ali ÖZEREN, Rasim EFE, Yakup SARICA, Hülya MAVİ

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji AD., Adana

ÖZET

Sol hemisferik inme ile ortaya çıkan Wernicke afazisi olan olguların BT ile saptanan lezyon lokalizasyonları araştırılmıştır. 20 olgunun 15'inde (% 75), beklendiği şekilde 'posterior' lezyonlar saptanmıştır. Klasik verilerin tersine, 3 olguda 'derin', 2 olguda ise 'anterior-posterior' lezyonlar tesbit edilmiştir. Wernicke afazisinin sıklıkla, posterior hemisferik lezyonlarla görüldüğü, bununla birlikte daha az oranda derin ve anterior-posterior lezyonlarla da ortaya çıkabildiği sonucuna varılmıştır. Wernicke afazisinin ayırıcı tanısında bu lokalizasyon farklılıkları göz önünde tutulmalıdır.

Anahtar Sözcükler: Afazi, Lokalizasyon

LESION LOCALIZATION IN WERNICKE'S APHASIA

Twenty patients with Wernicke's aphasia and left-sided cerebrovascular disease were examined by an aphasia test in correlation with CT-scan between 12th to 15th days after the onset of stroke. Of the 20 patients, 15 (75 %) had 'posterior' lesions. In contrast to classical data, there were 'deep' lesions in 3 cases and 'anterior-posterior' lesions in 2. Our data suggest that Wernicke's aphasia is usually seen with left hemispheric posterior lesions. However, it can occur with lesions of deep and anterior-posterior areas in left hemisphere. These differences of localization must be kept in mind in differential diagnosis of Wernicke's aphasia.

Key Words: Aphasia, Localisation

GİRİŞ

Wernicke afazisinde "birinci temporal korteks girusunun kaybı bellekten bütün isimlerin silinmesine neden olur. Hasta ne söylenenleri tekrarlayabilir ne de anlar. Konuşma tamamen anlamsız, tamamen yabancı bir dil gibidir. Anlamadaki bozukluğa bağlı olarak, konuşmanın üretiminde de afazik semptomlar olabilir" (Wernicke 1874). Kendi adı ile anılan afazi tipi için 1874'de Wernicke'nin yaptığı klinik ve lezyon tarifi ile ilgili bu klasik veriler geçerliliğini hala sürdürmektedir (1-3). Bununla birlikte, lezyon modelinde yeni görüntüleme yöntemleriyle elde edilen veriler klasik kavramların kısmen de olsa değişmesine yol açmıştır. Bu duruma en sıklıkla klasik afazi tiplerinde görülen 'beklenmedik' lezyon lokalizasyonları ve derin subkortikal yapıları tutan lezyonlarla ortaya çıkan afaziler yol açmıştır (4-12).

Bu çalışmada klinik tablo olarak iyi bilinen bir klasik afazi tipi olan Wernicke afazisinde BT ile saptanan lezyon lokalizasyonları araştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

İlk kez inme geçiren, BT'de sol hemisfer lezyonu saptanan ve afazi testi ile Wernicke afazisi tanınan 20 olgunun lezyon lokalizasyonları araştırılmıştır. Yaş ortalaması 61.1 ± 10.2 (29-72) olan olguların 13'ü erkek, 7'si kadındır. 14 olguda iskemik serebral infarkt, 6'sında intraserebral hemoraji tanınmıştır. En az ilkökul mezunu olan olguların ortalama eğitim süresi 6.6 ± 2.5 yıldır ve tümünde el baskınlığı sağdadır. Geçirilmiş inme

öyküsü olan, BT'si normal olan ya da o anki klinik tablodan sorumlu vasküler lezyon dışında lezyonları bulunan olgular ile afazi testinin yapılmasını engelleyen bilinç bozukluğu ve genel durumu bozan sistemik hastalığı olan olgular çalışmadan dışlanmışlardır.

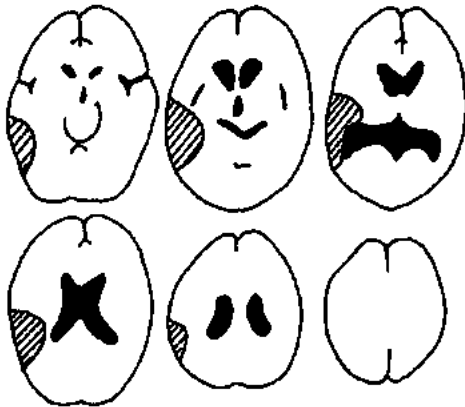
Hastalığın 12-15. günlerinde afazi testi uygulanmıştır. Afazi testinde spontan ve otomatik konuşma, anlama, tekrarlama, isimlendirme ve yazma fonksiyonları değerlendirilmiştir. Boston Tanısal Afazi Testi (BDAE) ve Mayo Afazi Testlerinden uyarlanan Gülhane Afazi Testinin (10,13) bir modifikasyonu uygulanmıştır. Test formu toplam yedi sayfadan ibaret olup, motor konuşmanın test edildiği bölümde konuşmanın akıcılığı, artikülasyonu ve konuşmanın içerdiği özellikler (tutukluk, perseverasyon gibi) değerlendirilmektedir. Duyarak anlama bölümünde basit ve kompleks emirler ile doğru-yanlış emirlerin anlaşılması test edilmektedir. Okuma ve okuduğunu anlama bölümlerinde ise hastadan kartlar üzerinde yazılı ifadeleri okuması istenmekte, ayrıca üzerinde değişik emirler yazılı kartlarda yazılanları yapması istenmektedir. Tekrarlama bölümünde yüksek sesle söylenen sözcüklerin tekrar edilmesi istenmekte, isimlendirme testinde ise kartlar üzerindeki resimlerin ve renklerin isimleri sorulmaktadır (14). Afazi testinde akıcı ve engelsiz konuşma, duyarak ve okuyarak anlamada belirgin etkilenme, isimlendirme, tekrarlama ve yazı yazma bozukluğu saptanan olgular Wernicke afazisi olarak tanımlanmıştır. (3,10).

BT çekimleri ilk nörolojik değerlendirmeden sonraki 7-10. günlerinde yapılmıştır. Gerek görülen olgularda BT çekimleri tekrarlanmıştır. Olguların BT kesitleri, afazi patternleri bilinmeksizin değerlendirilmiştir. BT'de lezyonlar 'anterior-posterior', 'anterior', 'posterior', ve 'derin' olarak sınıflandırılmıştır (15); 1) Anterior-posterior lezyonlar: Broca ve Wernicke alanlarını ve Sylvian fissürün çevre yapılarını içine alan, geniş kortiko-subkortikal lezyonlar. 2) Anterior lezyonlar: Broca alanını tutan, buna karşın Wernicke alanını ve parietal alanları etkilemeyen kortikal lezyonlar. 3) Posterior lezyonlar: Wernicke alanını etkileyen, Broca alanını etkilemeyen lezyonlar. 4) Derin lezyonlar: Hemisferin derin yapılarına sınırlı, korteksi etkilemeyen lezyonlar.

BULGULAR

Olguların tümünde akıcı konuşma ve diğer lisan modalitelerinde belirgin etkilenme ile karakterize Wernicke afazisi saptanmıştır. 20 olgunun 14'ünde akıcı agrami saptanmış, 5 olgunun yazı örnekleri ise belirli bir kategoride sınıflandırılmamıştır.

BT'de 15 olguda (% 75) beklendiği şekilde Wernicke alanını içine alan 'posterior' lezyonlar gözlenmiştir. Buna karşın, 3 olguda (% 15) 'derin' ve 2 olguda (% 10) 'anterior-posterior' lezyonlar saptanmıştır. Resim 1, 2 ve 3'de bu gruplarda yer alan olgu örneklerinin şematik BT bulguları ve afazi paternleri gösterilmiştir.

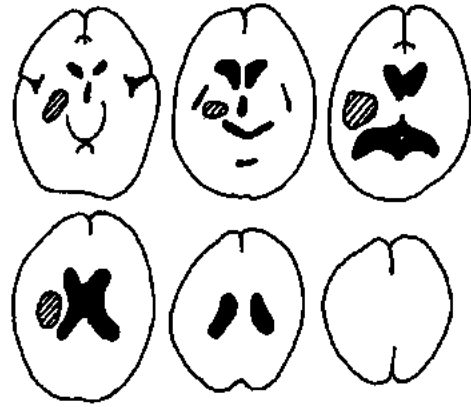


Lisan modalitesi

A. Konuşma akıcılığı	Akıcı-parafazik-anlaşılmaz (%)
B. Duyarak anlama	6.2
C. Okuduğunu anlama	0
D. Tekrarlama	10.5
E. İsimlendirme	5.0

Resim 1. 'Posterior' lezyonlu bir olgunun BT ve afazi testi bulguları.

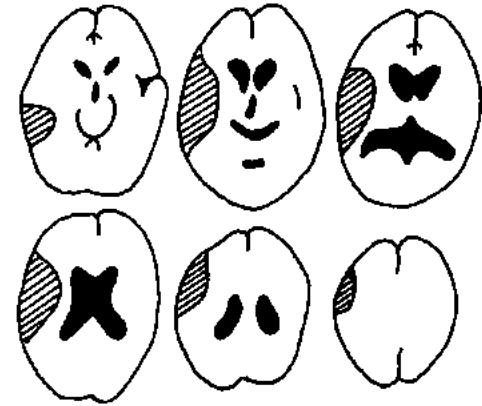
Beyin Damar Hastalıkları Dergisi 1995, 2:9-12



Lisan modalitesi

A. Konuşma akıcılığı	Akıcı-parafazik-anlaşılmaz (%)
B. Duyarak anlama	6.2
C. Okuduğunu anlama	14.2
D. Tekrarlama	5.2
E. İsimlendirme	5.0

Resim 2. 'Derin' lezyonlu bir olgunun BT ve afazi testi bulguları.



Lisan modalitesi

A. Konuşma akıcılığı	Akıcı-parafazik-anlaşılmaz (%)
B. Duyarak anlama	6.2
C. Okuduğunu anlama	0
D. Tekrarlama	5.2
E. İsimlendirme	5.0

Resim 3. 'Anterior-posterior' lezyonlu bir olgunun BT ve afazi testi bulguları.

Tablo 1. Wernicke afazisinde lezyon lokalizasyonları.

LEZYON LOKALİZASYONU	HASTA SAYISI (%)
POSTERİOR	15 (75)
DERİN	3 (15)
ANTERİOR-POSTERİOR	2 (10)

TARTIŞMA

Wernicke afazisi klasik olarak sol temporal lobda 22. alan lezyonları ile ortaya çıkar (2,3). Çalışmamızda da, beklendiği şekilde Wernicke afazisinin gelişiminden sıklıkla, 22. alanı etkileyen posterior kortikal lezyonların sorumlu oldukları görülmüştür. Ancak klasik bilgilere uygun olan bu olgular, tüm olguların % 75'ini oluşturmuşlardır. Geri kalan 5 olguda (% 25) ise Wernicke afazisi için 'beklenmedik' lezyon lokalizasyonları görülmüştür. Bu olguların 3'ünde derin, 2'sinde ise anterior-posterior lezyon saptanmıştır.

Afazilerin lezyon lokalizasyonlarını geniş bir seride inceleyen Basso ve ark (6), hemen tüm afazi tipleri için geçerli olan 'beklenmedik' lezyon lokalizasyonlarına vurgu yapmışlardır. Yazarlar BT ile inceledikleri 267 olgunun analizinde klasik lisan alanlarını tutan lezyonlarla afazi görülmeyebildiğini, bu alanları tutmayan lezyonlarla afazi görülebildiğini, Wernicke alanını içine almayan lezyonlarla global afazi ortaya çıkabildiğini, Wernicke alanı ile birlikte komşu yapıları da etkileyen geniş lezyonlarla Wernicke afazisinin, anterior lezyonlarla akıcı, posterior lezyonlarla ise tutuk afazilerin ortaya çıkabildiğini göstermişlerdir. Wernicke afazisi ile ilgili olarak bu atipik lezyon lokalizasyonları başka yazarlar tarafından da bildirilmiştir (7,8,11,16-18). Mazzochi ve Vignolo'nun (17) tanımladığı 13 Wernicke afazili olgunun birinde anterior-posterior lezyon görülmüştür. Ülkemizde Bakar'ın (18) çalışmasında 10 Wernicke afazili olgudan 6'sında beklenmedik lezyon lokalizasyonları saptanmıştır. Bu olguların üçünde derin, 2'sinde anterior-posterior lezyonlar saptanmıştır. Birinde ise küçük parietal laküner infarkt Wernicke afazisine yol açmıştır. Özeren'in (11) çalışmasında ise Wernicke afazili 5 olgunun birinde derin, diğerlerinde ise Wernicke 22. alanını etkilemeyen posterior lezyonlar saptanmıştır. Bu literatür verileri ve serimizdeki 5 olguda saptanan lezyon lokalizasyonları nedeniyle, Wernicke afazisinin daha az sıklıkta derin (kapsulostriatal) ve anterior-posterior lezyonlarla da ortaya çıkabildiği sonucuna varılmıştır.

'Beklenmedik' lokalizasyonlardaki lezyonlarla Wernicke afazisinin ortaya çıkışı, özellikle kapsulostriatal lezyonlar için geçerli olmak üzere, diasizis (uzak fonksiyonel depresyon) kavramı ile kısmen açıklanabilir. İlk kez von Monakow'un 1905'de tanımladığı bu kavram, lezyondan etkilenen alandan gelen inputların kesilmesi ile ortaya çıkan, bu alana uzak ancak bu alanla sinaptik ilişki halindeki beyin bölgelerinde fonksiyonun geçici olarak deprese oluşunu açıklar (19). Positron Emission Tomography (PET) ve Single Photon Emission Computerized Tomography (SPECT) çalışmalarından elde edilen

veriler afazilerdeki diasizis etkisini ortaya koymada önemli katkılar sağlayabilmektedir (20,21).

Subkortikal lisan fonksiyonlarının işleyişini açıklamak amacıyla değişik kuramsal modeller önerilmiştir (22,23). 1950'li yıllardan itibaren önerilen ilk modellerde talamusun genel dikkat mekanizmaları ile ilişkili olarak, lisanı yönelik dikkat mekanizmaları ve lisanın kortikal alanlar arasındaki integrasyonundaki önemine dikkat çekilerek talamik etkilenme ön planda tartışılmıştır (23). Diğer subkortikal yapıları da içine alan Crosson'un (22) kuramsal modelinde ise kortiko-striato-pallido-talamo-kortikal devrenin lisan fonksiyonlarında önemli olduğu vurgulanmıştır. Bu motor devrede kaudat çekirdeğe ve putamene ön ve arka kortikal alanlardan gelen projeksiyonlar, daha sonra globus pallidusa ve ventral anterior (VA) talamusa giderler. VA talamus ise bu lifleri frontal kortekse geri gönderir. VA talamus aynı zamanda retiküler aktivatör sistem aracılığı ile anterior lisan korteksini de aktive etmektedir. Kaudat çekirdek kortikal lisan alanlarından gelen inhibitör inputlar sonucu söz diziminin kontrolünü yapmaktadır. Buna göre kaudat çekirdeği ya da kapsula internanın ön bacağı tutan lezyonlar tutuk, diğer kapsulostriatal yapılarıdaki lezyonlar ise akıcı tipte afazilere yol açacaktır.

Lisan yeteneği açısından bireyler arasındaki farklılıklar, beklenmedik lezyon lokalizasyonlarının olası bir açıklaması olabilir. Gerçekten de, elektriksel stimülasyon ile yapılan beyrin haritalandırılması çalışmalarında lisanın serebral organizasyonunda bireyler arasında oldukça önemli farklılıklar bulunduğu gösterilmiştir (24). Stimülasyon modelinde anlama fonksiyonu için Wernicke alanına gereksinim yoktur ve perisilvian korteksin farklı bölgelerinin uyarılması ile çok değişik lisan bozuklukları ortaya çıkabilmektedir (25). Dominant hemisferde Wernicke ve Broca alanlarının elektriksel stimülasyonunun olguların önemli bir bölümünde lisan bozukluğuna yol açmadığı ya da sadece hafif düzeyde lisan bozukluklarının geliştiği gösterilmiştir (26). Sadece Wernicke ve Broca alanları ile ilgili bu verilerin klasik 'lezyon modeli' çalışmalarının sonuçları ile uyum sağlamadığı ise açıktır. Bu verilerin ışığında, lisanın organizasyonunda bireyler arasında görülen farklılıklar, çalışmamızda açıklanması en güç gibi görünen anterior-posterior yerleşimli lezyonlarla ortaya çıkan Wernicke afazisini açıklayabilir.

Özetle, çalışmamızda Wernicke afazisinin sıklıkla, 22. alanı tutan, posterior kortikal lezyonlarla görüldüğü, bununla birlikte daha az oranda derin ve anterior-posterior lezyonlarla da ortaya çıkabildiği sonucuna varılmıştır. Wernicke afazisinin ayırıcı tanısında bu lokalizasyon

farklılıkları göz önünde tutulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Kirshner HS. Wernicke's aphasia. In: Kirshner HS, Freeman FR eds. *The Neurology of Aphasia*. Lisse: Swets and Zeitlinger B.V., 1982, pp. 71-78.
2. Albert ML, Helm-Estabrooks N. Diagnosis and treatment of aphasia, Part 1. *JAMA* 1988;259:1043-1047.
3. Damasio AR. Signs of aphasia. Sarno MT ed. *Acquired Aphasia*. San Diego, Academic Press, Inc., 1991:27-43.
4. Alexander MP, LoVerne SR. Aphasia after left hemispheric intracerebral hemorrhage. *Neurology* 1980;30:1193-1202.
5. Naeser MA, Alexander MP, Helm-Estabrooks N, Levine HL, Laughlin SA, Geschwind N. Aphasia with predominantly subcortical lesion sites. *Arch Neurol* 1982;39:2-14.
6. Basso A, Lecours AR, Moraschini S, Vanier M. Anatomoclinical correlations of the aphasias as defined through computerized tomography: Exceptions. *Brain Lang* 1985;26:201-229.
7. Demeurisse G, Capon A, Verhas M. Prognostic value of computed tomography in aphasic stroke patients. *Eur Neurol* 1985;24:134-139.
8. Demeurisse G, Capon A, Verhas M, Attig E. Pathogenesis of aphasia in deep seated lesions: Likely role of cortical diaschisis. *Eur Neurol* 1990;30:67-74.
9. Vignolo LA, Boccardi E, Caverni L. Unexpected CT-findings in global aphasia. *Cortex* 1986;22:55-69.
10. Tanrıdağ O. Afazi. Genişletilmiş 2. Baskı. Ankara, GATA Basımevi, 1993.
11. Özeren A, Sarıca Y, Efe R. Capsulostriatal aphasias. *Can J Neurol Sci* 1993;20 (Supplement 4):4-03-21.
12. Özeren A, Sarıca Y, Efe R. Thalamic aphasia syndrome. *Acta Neurol Belg* 1994;94:205-208.
13. Tanrıdağ O. Afazide test uygulaması ve çeşitli laboratuvar araştırma yöntemlerinin lokalizasyon değeri. Uzmanlık Tezi.

GATA Nöroloji Kliniği, Ankara, 1982.

14. Özeren A. Afazide test uygulaması ve bilgisayarlı tomografi (BT) ve EEG'nin lokalizasyon değeri. Uzmanlık Tezi. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, İzmir, 1988.
15. Scarpa M, Colombo A, Sorgato P, De Renzi E. The incidence of aphasia and global aphasia in left brain-damaged patients. *Cortex* 1987;23:331-336.
16. Weiller C, Ringelstein EB, Reiche W, Thron A, Buell U. The large striatocapsular infarct. A clinical and pathophysiological entity. *Arch Neurol* 1990;47:1085-1091.
17. Mazzocchi F, Vignolo L. Localization of lesions in aphasia: clinical CT scan correlation in stroke patients. *Cortex* 1979;15:627-654.
18. Bakar M. Afazili hastalarda komptürize tomografi ile lezyon lokalizasyonu ve afazi tipi ilişkisinin incelenmesi. Uzmanlık Tezi. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Bursa, 1988.
19. Feeney DM, Baron J. Diaschisis. *Stroke* 1986;17:817-830.
20. Metter EJ. Neuroanatomy and physiology of aphasia: evidence from positron emission tomography. *Aphasiology* 1987;1:3-33.
21. Kutluk K, Çakmur R, Baklan B, Durak H, Tekinsoy B, Kut Ö. Afazide strüktürel ve fonksiyonel lezyon arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi. *Beyin Damar Hastalıkları Dergisi* 1995;1:13-19.
22. Crosson B. Subcortical functions in language: a working model. *Brain Lang* 1985;25:257-292.
23. Crosson B. *Subcortical Functions in Language and Memory*. New York, The Guilford Press, 1992.
24. Ojemann GA. Individual variability in cortical localization of language. *J Neurosurg* 1979;50:164-169.
25. Black PMcL, Black SE, Droge JA. Three models of human language. *Neurosurgery* 1986;19:308-315.
26. Abou-Khalil B. Insight into language mechanisms derived from the evaluation of epilepsy. In: Kirshner HS ed. *Handbook of Neurological Speech and Language Disorders*. New York, Marcel Dekker, Inc., 1991:213-275.

AKUT STROKTA FİBRİNOLİTİK SİSTEM VE HİPERGLİSEMİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

Şerefnur ÖZTÜRK, William FEINBERG, Denise BRUCK

Ankara Numune Hastanesi Nöroloji Kliniği, Ankara

ÖZET

Yüksek kan glukozunun strok için risk faktörü olduğu bilinmektedir, ayrıca serebral iskemide hipergliseminin kötü prognozla birlikte olduğu gösterilmiştir.

Hiperglisemi ve/veya diabetin akut strokta fibrinolitik sistem üzerinde etkisinin olup olmadığını araştırmak için, akut iskemik strokun ilk haftasında bulunan 68 hastada plazminojen aktivatör inhibitörü (PAI-1), (PAI-1) antijen seviyesini, doku plazminojen aktivatör (tPA) aktivitesini ve tPA antijen seviyesini ölçtük. Antijen seviyeleri ELISA yöntemi ile, aktivite ölçümleri ise kromojenik yöntemle yapıldı.

Diabetik olan hastalarla diabetik olmayanlar karşılaştırıldığında, tPA aktivitesi ve antijen seviyesi, PAI-1 aktivitesi ve antijen seviyesi yönünden fark bulunmadı. PAI-1 antijen seviyesi kan glukoz düzeyi 160 mg/dL üzerinde olan hastalarda (ortalama= 5,7±1,6 ng/ml), kan glukozu 160 mg /dL nin altında olanlara göre (ortalama= 2,7±0,4 ng/ml) belirgin olarak yüksek bulundu (p=0,032). PAI-1 aktivitesi, tPA aktivitesi, tPA antijen seviyesi için gruplar arasında fark bulunmadı. Sonuç olarak, akut iskemik stroku izleyerek oluşan hiperglisemi PAI-1 antijen seviyesinde yükseklikle birlikte bulundu. Bulgularımız, yüksek PAI-1 antijen seviyesinin fibrinolitik aktivitenin bozulmasıyla birlikte olduğunu ve poststrok hiperglisemi gelişen hastalarda bu durumun da prognozu kötüleştirebileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Sözcükler: İskemik strok, diabetes mellitus, fibrinolitik aktivite, PAI-1, tPA

THE RELATION BETWEEN HYPERGLYCEMIA AND FIBRINOLYTIC SYSTEM IN ACUTE STROKE

High blood glucose is a risk factor for stroke, and is associated with poor outcome when it occurs in acute cerebral ischemia. To determine whether hyperglycemia and / or diabetes has an effect on the fibrinolytic system in patients with acute stroke, we measured plasminogen activator inhibitor (PAI) activity, PAI-1 antigen, and tissue type plasminogen activator (tPA) antigen and activity in 68 patients within one week of acute ischemic stroke. Antigen levels were measured using commercially available ELISA assays, and activity was measured using chromogenic methods. No statistical differences were found between diabetics and nondiabetics for both tPA activity, antigen levels and PAI activity, antigen levels. PAI-1 antigen levels were higher in those with random blood sugar (RBS)>160 mg/dL (n=10, 5.7±1.6) vs those with RBS <160mg/dL (n=17, 2.7±0.4) (p= 0.032). No statistically significant differences were detected between the groups for PAI activity, tPA activity or tPA antigen. Hyperglycemia following an acute ischemic stroke is associated with elevated levels were a consequence of the stroke, or if they were present prior to the event. However, the impaired fibrinolytic activity in these patients may contribute to a worse outcome.

Key Words: Ischemic stroke, diabetes mellitus, fibrinolytic activity, PAI-1, tPA

GİRİŞ

Strok ve kan glukozu arasındaki ilişki değişik açılardan araştırılmıştır. Hipergliseminin strokta kötü prognozla birlikte olduğu bildirilmiştir (1-5). Diabetik hastalarda bazı koagülasyon anormallikleri bilinmektedir (6,7). Kan glukoz seviyesi ile koagülasyon marker'ları arasında ilişki, kardiovasküler hastalıklarda gösterilmiştir, fakat strokta bu durum araştırılmamıştır.

Akut iskemik strokta fibrin oluşumu, fibrinolizis ve platelet aktivasyonu birlikte aktive olan süreçlerdir ve bu süreçler arasındaki denge strokun progresyonunu ve prognozunu belirleyebilir.

Fibrinolizisin spesifik aktivatör ve inhibitörlerinden olan tissue plazminojen aktivatör (tPA) ve plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1)'in antijen ve aktivitelerinin diabetik olan ve olmayan strok hastalarında, kan glukoz düzeyi ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

SOS : Sodium Dodecyl Sulphate
PAI : Plazminojen Aktivatör İnhibitörü
tPA : Doku Plazminojen Aktivatörü
RBS : Random Blood Sugar
TKŞ : Tokluk Kan Şekeri
DM : Diabetes Mellitus
UPA : Uriner tip Plazminojen Aktivatörü

GEREÇ VE YÖNTEM

Şubat 1994- mayıs 1994 tarihleri arasında Arizona Üniversitesi Sağlık Bilimleri Merkezi, Nöroloji Ünitesine kabul edilen akut strok hastaları çalışmaya alındı. Hastaların çalışmaya alınma kriterleri ;

- 1- Akut strokun ilk haftasında olmaları,
- 2- Üç ay içinde herhangi bir cerrahi girişim, travma geçirmemiş olmaları,
- 3- Son üç ay içinde strok veya MI geçirmemiş olmaları,

- 4- Anjina pectoris ve diğer ağrılı durumların olmaması,
- 5- Hepatik, bilier, enfeksiyöz ve malign bir hastalığın olmaması,
- 6- Eşlik eden eski bir hematolojik hastalığın olmaması,
- 7- Son üç günde anjiyografi gibi intravenöz bir girişim yapılmamış olması,
- 8- BT de hemorajik strok bulgusu olmaması olarak belirlendi.

Hastaların strok semptomları klinik muayeneyle tesbit edildi ve her hastanın BT ve/veya NMR ile tetkiki yapıldı.

Her hastanın rutin kan biokimyasal tetkiki, EKG, karotis doppler USG, ekokardiografi tetkiki yapıldı. Geçmiş medikal öykü, ilaç, sigara, alkol, kahve alışkanlığı kaydedildi. Çalışma sırasında hastanın almakta olduğu antikoagülan ve antiplatelet medikasyon belirlendi.

tPA antijen, tPA aktivitesi, PAI-1 antijen ve aktivite düzeyi çalışılmak üzere her hastanın saat 8-11 arası kan örnekleri alındı. 21 G kelepçe iğne ile minimum turnike basıncında antecubital vene girildikten sonra stazı önlemek için hemen turnike gevşetildi, ilk 4-5 ml kan boşaltıldı.

tPA antijen, PAI antijen, PAI aktivitesi için; 0.5 ml sitrat antikoagülanı (% 3.8) içeren plastik tübe 1:9 oranında kan alındı, +40°C de 3000 x g de 10 dakika santrifüj edildi, üst kısım -400°C de saklandı.

tPA aktivitesi için ; 0.5 ml asetik a. içeren tübe 3 ml kan alındı. Bu kan, 0.3 ml sitrat antikoagülanı içeren tübe boşaltıldı. Buzda taşınan örnekler 3000 x g de 10 dakika santrifüj edildi, üst kısım % 20 lik asetik a. içeren tüplere konup -400°C de saklandı. tPA antijen ve PAI-1 antijen düzeylerini ölçmek için ELISA tekniği kullanıldı. tPA aktivite ölçümü için spectrolize fibrin tPA Assay, PAI-1 aktivite ölçümü için spectrolize fibrin PAI-Assay kullanıldı.

Hastalarda ilk yedi gün 12 saat açlık sonrası elde edilen açlık kan şekeri için 110 mg /dl, tokluk kan şekeri için 160 mg/dl sınır olarak alındı.

İstatistik değerlendirme için unpaired student's t - test kullanıldı. Anlamlılık sınırı p<0,05 kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya katılan 68 hastanın yaş ortalaması 68,7±12 bulundu. Hastaların 18'i diabetik, 50' si non-diabetik olarak tespit edildi. PAI-1 aktivitesi 68 hastada, PAI-1 antijen seviyesi 47 hastada, tPA aktivitesi 22 hastada ve tPA antijen seviyesi 65 hastada çalışılmıştır. Daha sonra kan şekeri seviyesine göre de alt gruplara ayrılan hastalara ait değerler tablo 1 - 2 de gösterildi.

Tablo I: Diabetik ve non diabetik hastalarda PAI-1 aktivite ve antijen, değerleri ve karşılaştırılması

PAI-1 Akt	n	Ortalama	SD	SE	p
Diabetik	18	13,79	19,73	4,65	0,168
Non diabetik	50	9,56	6,09	0,86	

PAI-1 Ag	n	Ortalama	SD	SE	p
Diabetik	12	5,11	5,14	1,48	0,137
Non diabetik	35	3,44	2,59	0,43	

tPA Akt	n	Ortalama	SD	SE	p
Diabetik	4	1,49	0,97	0,48	0,759
Non diabetik	18	2,17	0,79	0,18	

tPA Ag	n	Ortalama	SD	SE	p
Diabetik	15	8,93	5,14	1,32	0,137
Non diabetik	50	12,65	6,70	0,95	

Tablo II. Diabet dikkate alınmaksızın tokluk kan şekeri (TKŞ) ile PAI-1 aktivitesi ve antijen seviyesi, tPA aktivitesi ve antijen seviyeleri arasındaki ilişki.

PAI-1 Akt	n	Ortalama	SE	p
TKŞ < 160	24	8,60	1,10	0,101
TKŞ ≥ 160	15	10,0	5,3	

PAI-1 Ag	n	Ortalama	SE	p
TKŞ < 160	17	2,7	0,4	0,032
TKŞ ≥ 160	10	5,7	1,6	

tPA Akt	n	Ortalama	SE	p
TKŞ < 160	11	1,22	0,23	0,734
TKŞ ≥ 160	2	2,16	0,74	

tPA Ag	n	Ortalama	SE	p
TKŞ < 160	22	12,75	1,55	0,825
TKŞ ≥ 160	13	10,96	1,83	

TARTIŞMA

Akut iskemik strok, faal bir fibrin formasyonu ve platelet aktivasyonu ile karakterizedir. Endojen fibrinolizis aktive olsa da başlangıçta denge fibrin formasyonuna doğru kaymıştır. Fibrinolizis ise spesifik aktivatör ve inhibitörlerin arasındaki dengeye bağlı olarak hızlanır veya engellenir. Kanın fibrinolitik kapasitesinin azalması tPA seviyesinin azalmasına veya PAI seviyesinin artmasına bağlıdır. Fibrinolitik aktivite primer olarak plazminojenin plazmine çevrilmesine bağlıdır (8,9). Birkaç aktivatör ortaya çıkarılmış olsa da tissue-type plazminojen aktivatörün (tPA) primer önemde olduğu görülmektedir. tPA, endotelial hücrelerde sentezlenir ve sirkülasyona salınır. Sirkülasyonda yaklaşık 5 dakika kadar kısa bir yarı ömrü vardır, fakat fibrine bağlı tPA nedeniyle tPA aktivitesinin ömrü daha uzundur (10). tPA, tip 1 plazminojen aktivatör inhibitör

(PAI-1) ve alfa 2 plazmin inhibitörü içeren bazı spesifik inhibitörler tarafından regüle edilir (11).

Endotelial hücre tipi PAI-1, endotelial hücreler tarafından (12), kültürde hepatositler tarafından (13), bazı hepatom hücre dizileri ve granüloza hücreleri tarafından sentezlenir (14). Endotelial hücre ortamı ve plateletler PAI-1'in hem aktif hem de inaktif (latent) formlarını içerir (15). PAI-1 endotelial hücre kültüründe aktif formda sentezlenir. İki yolla inaktive edilir. İnaktif form, tPA veya uPA'yı inhibe etmez ve bunlarla kompleks oluşturmaz. Bu inaktif form invitro olarak SDS, üre, guanidin HCl ile aktive edilebilir. PAI-1 aktivitesi H₂O₂ ve diğer oksidantlarla oksidasyona karşı hassastır (16).

Koagülasyon ve fibrinolizisde rol oynayan faktörlerin çeşitli metabolik durumlarla ilişkisi gösterilmiştir. Fibrinojenin FVII (17), glukoz (18,19), kolesterol (17,19,20), kolesterol/HDL-C (21), trigliserid (20), kan basıncı (18,19), vücut ağırlığı (19,22,23), yaş (19,22-24), sigara içimi (18,19,22,24) ile, FVII nin glukoz (6,21), kolesterol (17,25), trigliserid (21,25,26), kan basıncı, vücut ağırlığı (21) ve yaş (27) ile, PAI-1'in glukoz (28,20), insulin (20,29), kolesterol (20), trigliserid (20,28,30), diastolik kan basıncı (20), vücut ağırlığı (28) ve yaş (30) ile korelasyonu bildirilmiştir.

Diabetes mellitusun yüksek vasküler hastalık insidansı ile birlikte olduğu bilinir ve koagülasyonun değişik fazlarına (fluid faz) ait çeşitli çalışmalar diabetin hiperkoagülabilité durumu ile birlikte olduğunu ileri sürmüştür (31,32). PAI-1 aktivitesi, plazma kolesterol ve trigliserid konsantrasyonları, diabeti olan hastalarda ve kontrollerde karşılaştırılmıştır. insulin, glukoz, kolesterol ve trigliserid seviyeleri diabetiklerde belirgin olarak yüksekken, gruplar arasında PAI aktivitesi için belirgin olarak fark bulunmamıştır (33). PAI-1 aktivitesinin insulin bağımlı olmayan diabetik kişilerde yüksek olduğuna dair raporlar vardır (34-36). Başka bir çalışmada ise PAI-1 ve tPA aktivitesinde, tip 1 diabetli, kan glukozu regüle hastalarla kontroller arasında fark bulunmamıştır (37).

Ho ve ark. diabetiklerde insulin, glukoz, kolesterol, trigliserid düzeylerini kontrollerden belirgin olarak yüksek bulmuşlar, fakat batı ülkelerinden gelen diğer raporların tersine (34,38) diabetli hastalarda PAI-1 aktivitesinde belirgin bir yükselme bulamamışlardır (33). PAI-1 aktivitesinin diabetiklerde bulunan genel patolojik değişikliklerden etkilenmediği izlenmiştir (33). Bu durum diğer çalışmalarla uyumlu değildir (29,39) ve Çinlilerde PAI aktivitesinin neden insulin ve diğer bağlantılı faktörlerle etkilenmediği açıklanamamıştır. PAI aktivitesi üzerine etkisi olan birçok etken vardır, insulin faktörlerden sadece biridir. PAI aktivitesini etkileyen diğer faktörler PAI degradasyon hızı, PAI sekresyonu, lokal pH

değeri ve ısıdır (40). Bu faktörler ise çok az çalışılmıştır. Diabetiklerde fibrinolitik sistemin daha bir komplike olduğu ve ileri araştırmalara ihtiyaç olduğu ileri sürülmüştür (33).

PAI-1 antijen seviyesini diabetiklerde ve non-diabetiklerde farklı bulmayan bir çalışmada (41), bu durumun artmış PAI-1 aktivitesinin molekül sayısının artmasına değil, spesifik aktivite artmasına bağlı olduğu ileri sürülmüş, PAI-1 antijen seviyesinde paralel bir artış olmaksızın PAI-1 aktivitesinde artış için başka bir açıklamanın da PAI-1 den başka inhibitörlerin varlığı (a2-antiplasmin, C1 esterase inhibitör) olduğu düşünülmüştür (42,43). PAI-1 serbest ve kompleks formlarına ek olarak, plazmada latent formda da bulunabilir (11). Bu molekül aktif forma immunolojik olarak benzer fakat, fosfolipidler (44) kimyasal denatüranlarla (15) negatif olarak yüklenerek aktive edilebilse de, doğal durumunda antiaktivatör etkisi yoktur. Diabetik hastalarda, non-diabetiklerle karşılaştırılınca PAI-1 aktivitesinin artmış, fakat antijen seviyesinin artmamış olması, diabetiklerde latent PAI-1'in aktif formdan daha fazla oranda olmasıyla açıklanabileceği ileri sürülmüştür. Bu durumda, latent formun aktif forma dönüştürülmesinin artışıyla veya alternatif olarak, PAI-1'in endotelial hücrelerden aktif formda salınıp inaktive edilmesiyle (45,46) diabetiklerde de aktif formun latent forma dönüştürülmesinin azalmış olabileceği düşünülmüştür (41).

Biz hastalarımızda, diabetik olanlar ve olmayanlar arasında tPA aktivitesi ve antijen seviyesi, PAI-1 aktivitesi ve antijen seviyelerinde fark bulamadık.

Diabetik hastalarda gözlenen koagülasyon - fibrinolizis değişikliklerinin, diabetin genel patolojisine mi, hiperlipidemisinin etkisine mi bağlı olduğu açık değildir. Diabetik hastalarda insulinin fibrinolitik marker'lar üzerine etkisi ile ilgili araştırmalar giderek artmaktadır. Insulinin risk faktörlerinin altında yatan faktör olduğu ileri sürülmüştür (47,48). PAI-1 ve Insulin arasında pozitif korelasyon gözlenmiş (29) ve doğrulanmıştır (20,27,51). insulinin invitro olarak PAI-1 sentezini stimüle ettiği fakat infüze edildiği zaman etki etmediği bildirilmiştir (50).

PAI-1 sentez edilen hücreler üzerine insulinin direkt etkisi gösterildiğinden (51) hiperinsulinemiye bağlı PAI-1 seviyelerindeki yükselmenin koroner arter hastalığında patojenik rol oynadığı ileri sürülmüştür (50). Koroner arter hastalarının kontrollerden daha yüksek C- peptid, PAI-1 ve trigliserid düzeylerine sahip olduğu bulunmuştur (52). Açlık (29), diyet (50) veya biquanidin metformin verilmesi sonucu olan insulinde azalmanın PAI-1 seviyelerinde paralel bir azalma oluşturduğu gösterilmiştir. Bundan dolayı insulinin PAI-1 sentez eden hücreleri

(hepatositler, trombositler ve endotelial hücreler) hiperinsulinemik durumlarda plazma PAI-1 konsantrasyonlarında yükselmeden sorumlu olabileceği ileri sürülmüştür (52).

Insulinin PAI-1 sentez eden hücreler üzerine etkisi gösterildiğinden, insulin C peptid ve PAI-1'in belirgin bir korelasyon gösterdiği bir çalışmada, insulinin aterogenesizi hızlandıracak şekilde fibrinolizis üzerinde etkisi olduğu ileri sürülmüştür (52).

Insulinin fibrinolitik aktiviteyi artırdığı söylenmektedir, ancak diabetiklere tek bir insulin enjeksiyonundan sonra (53) bifazik cevap gözlenmiştir; fibrinolitik aktivitede başlangıç bir azalma ve bunu takiben hipoglisemi oluşmasına sekonder bir artış (29).

Normal kişilerde insulin enjeksiyonu kan glukoz seviyesi 30-40 mg/dL ye düşüncüye kadar, fibrinolitik aktiviteyi artırmamıştır (54). Bundan dolayı insulin enjeksiyonunu takiben oluşan fibrinolitik aktivitede artış, insulinin kendisine değil oluşturduğu hipoglisemiye bağlanmıştır. Bu düşüncüye destekler şekilde, Verstrack ve ark da, klorpropamid enjeksiyonunu takiben oluşan hipoglisemi nedeniyle fibrinolitik aktivitenin arttığını gözlemişlerdir (55). Biz de hastalarımızın tokluk kan glukozu ile PAI-1 antijen seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki bulduk. tPA aktivitesi, tPA antijen seviyesi, PAI-1 aktivitesi arasında benzer ilişkiyi bulamadık.

PAI-1 aktivitesinin plazma insulin, kolesterol, trigliserid veya glukoz seviyesindeki yükselmelerden etkilenmediği gözlenmiştir. Çinli diabetiklerde PAI-1 aktivitesinin diabetiklerde bulunan genel patolojik değişikliklerden etkilenmediği belirlenmiştir.

Bu bulgular plazma insulin konsantrasyonlarındaki değişikliklerin, fizyolojik sınırlar içinde olsa bile PAI seviyelerinde fibrinolitik sistemi etkilediğini göstermektedir. insulinin PAI'nın sentezi, salınımı veya biyolojik aktivitesi üzerine mi etkili olduğu henüz açık değildir.

Bir çalışmada PAI-1 ile C peptid arasındaki korelasyon insulin için bulunandan daha belirgindir. Böylece plazma C peptid seviyelerinin PAI-1 sentezi koroner arter hastalığı şiddeti için daha iyi bir indikatör olduğu kanıtlanmıştır (52). Deneyisel kanıtların temel alınarak hiperinsulineminin koroner arter hastalığı risklerini artıran bir seri olayın oluşumunda "risk faktörleri için risk faktörü" olarak santral ve etyolojik bir rol oynadığı postüle edilmiştir (56). Aynı mekanizma kan basıncı disregülasyonu ve lipoprotein anormalliklerini ilgilendirmektedir (57), hatta sigara içimi nedeniyle olan risklerin bile insulin aracılığıyla olabileceği ileri sürülmüştür. Bu çalışmanın verileri, hiperinsulineminin aterogenezisi hızlandırmasında, fibrinolitik

sistemin disregülasyonunu doğrulamaktadır (52).

PAI-1 seviyelerinin plazma insulin seviyesi ile korele olduğunu gösteren Landin ve arkadaşları (58) bu durumun aynı zamanda hipertansif hastalarda daha da belirgin olduğunu ileri sürmüşlerdir. Aynı çalışmada PAI-1 ile açlık plazma glukozu arasında da korelasyon bulunmuştur. Daha önce de PAI-1 ile insulin seviyeleri arasında aşırı kilolu ve abdominal obeziteli kadınlarda korelasyon gösterilmiştir. Hastalarda insulin rezistansının periferik dokuda geliştiği fakat karaciğerde rezistans olmadığı (59) bildirilmiştir. Bu çalışmada insulin rezistansının, hepatositlerde PAI-1 sentez ve/veya salınımını stimule etme yeteneğini kapsamadığını doğruladığı gözlenmiştir. Bununla beraber, koagülasyon anormalliklerinin, artmış glisemiye sekonder olup olmadığı açık değildir. FVII, diabetli hastalarda yüksek rapor edildiğinden (60), hipergliseminin hem diabetiklerde hem de normal kişilerde etkisini değerlendirmek için yapılan bir çalışmada, hiperglisemi oluşturulması hem diabetiklerde hem de normal kontrollerde FVII seviyesini yükseltirken, diabetik hastalarda normoglisemi sağlandığında FVII değerlerinin normal seviyeye indiği görülmüş ve sonuçların FVII'nin sirküle eden kan glukozundan etkilendiği belirtilerek, DM'lu hastalarda hipergliseminin koagülasyon anormallikleri oluşturmadaki rolünün önemini vurgulamışlardır. FVII ile plazma glukoz seviyesi arasında normal kişilerde de benzer korelasyon bulunmuştur (61).

Glukoz, arteriel duvarın endotelial hücreleri için toksik bir ajandır (62). Bu nedenle vasküler lezyondan doku tromboplastin salınımı, FVII yi aktive edebilir (6). Bu çalışma diabetiklerdeki koagülasyon anormalliklerini doğrularken hipergliseminin kendisinin bu fenomeni oluşturduğunu ileri sürmektedir (6). Koagülasyon ve fibrinolizisin insulinle oluşturulmuş akut hipoglisemiye cevabının değerlendirildiği bir çalışmada, hipoglisemiye belirgin fibrinolitik sistem aktivasyonu cevabı gösterilmiştir (7).

Akut iskemik strokta hipergliseminin prognozu kötüleştirici etkisi çeşitli çalışmalarla bildirilmiştir (1-5). Diabet varlığına bakılmaksızın hiperglisemi ve serebral infarkt genişliği akut dönemde belirgin olarak korele bulunmuştur. Infarkt büyüklüğü nörolojik prognozla ilgilidir. Akut iskemik strokta fibrinolitik sürecin hiperglisemi nedeniyle PAI-1 tarafına kayması hiperglisemi ile kötü prognoz birlikteliğini açıklayan bir başka mekanizma olabilir. Diabet varlığına bakılmaksızın poststrok dönemde hipergliseminin düzeltilmesi fibrinolitik aktiviteyi arttırarak oluşabilecek serebral hasarı azaltıp, strok prognozunu etkileyebilir.

KAYNAKLAR

1. Pulsinelli WA, Woldman S, Rowlinson D, Plum F. Moderate hyperglycemia augments ischaemic brain damage. A neuropathologic study in the rat. *Neurology* 1982; 32: 1239-1246
2. Candelise L, Londu G, Orazio EN, et al. Prognostic significance of hyperglycemia in acute stroke. *Arch Neurol* 1985; 42: 661-663
3. Pulsinelli WA, Levy DE, Sigsbee B, et al. Increased damage after ischaemic stroke in patients with or without established DM. *Am J Med* 1983; 74: 540-544
4. Öztürk Ş, Duman T, Gürçay S. The relationship between early fatality and stress hyperglycemia in acute stroke. In *Hemostasis and Stroke*. Edited by Kessler CM, Rosengart A. Florida. CRC Press. 1994; p 99-102
5. Gray CS, Fremmen JM, Alberti KGMM, Bates D. Diabetes mellitus and early mortality from stroke. *Br Med J* 1985; 291: 1349-1350
6. Ceriello A, Giugliano D, Quatraro A, et al. Blood glucose may condition factor VII levels in diabetics and normal subjects. *Diabetologia* 1988; 31: 889-891
7. Wiecek I, Pell AC, Mc Iver B, et al. Coagulation and fibrinolytic systems in type I diabetes: effects of venous occlusion and insulin-induced hypoglycaemia. *Clin Sci* 1993; 84: 79-86
8. Erickson LA, Shleeter RR, NYT, Loscutoff DJ. The fibrinolytic system of the vascular wall. *Clin Haematol* 1985; 14: 513-530
9. Francis CW, Morder VJ. Concepts of clot lysis. *Ann Rev Med* 1986; 37: 187-204
10. Clause LH, Camp PC. The regulation of hemostasis: the protein C system. *N Engl J Med* 1986; 314: 1298-1304
11. Sprengers ED, Kluft C. Plasminogen activator inhibitors. *Blood* 1987; 69: 381-387
12. Van Mourik JA, Lawrence DA, Loscutoff DJ. Purification of an inhibitor of plasminogen activator (antiactivator) synthesized by endothelial cells. *J Biol Chem* 1984; 259: 14914
13. Sprengers ED, Princen HMG, Kooistra T, et al. Inhibition of plasminogen activators by conditioned medium of human hepatocytes and hepatoma cell line Hep G2. *J Clin Med* 1985; 105: 751
14. Ny T, Bjersing L, Hsuek AJW, Loscutoff DJ. Cultured granulosa cells produce two plasminogen activators and an antiactivator, each regulated differently by gonadotropins. *Endocrinology* 1985; 116: 1666
15. Hekman CM, Loscutoff DJ. Endothelial cells produce a latent inhibitor of plasminogen activators that can be activated by denaturants. *J Biol Chem* 1985; 260: 11581
16. Lawrence D, Curriden S, Loscutoff DJ. Selective inactivation of the rapidly acting plasminogen activator inhibitor (PAI) by mild oxidation. *Thromb Haemost* 1985; 54: 229
17. Meade TW, Mellows S, Brozovic M, et al. Haemostatic function and ischaemic heart disease: Principal results of the Northwick Park Heart Study. *Lancet* 1986; 2: 533-537
18. Kannel WB, Wolf PA, Castelli WP, et al. Fibrinogen and risk of cardiovascular disease. The Framingham Study. *JAMA* 1987; 258: 1183-1186
19. Ernst E. Plasma fibrinogen - An independent cardiovascular risk factor. *J Int Med* 1990; 227: 365-372
20. Landon K, Tengbarn L, Smuth U. Elevated fibrinogen and plasminogen activator inhibitor (PAI-1) and hypertension one related to metabolic risk factors for cardiovascular disease. *J Int Med* 1990; 227: 273-278
21. Balleisen L, Assmann G, Boziley J et al. Epidemiological study on factor VII, factor VIII and fibrinogen in an industrial population II. Baseline data on the relation to blood pressure, blood glucose, uric acid, and lipid fractions. *Thromb Haemost* 1985; 54: 721-723
22. Lee AS, Smith WCS, Lowe GDO, et al. plasma fibrinogen and coronary risk factor. The Scottish Heart Health Study. *J Clin Epidemiol* 1990; 43: 913-119
23. Meade TW, Choerobarti R, Haines AP et al. Characteristics affecting fibrinolytic activity and plasma fibrinogen concentrations. *Br Med J* 1979; 1: 153-156
24. Balleisen L, Assmann G, Bailej J, Epping PH et al. Epidemiological study on factor VII factor VIII and fibrinogen in an industrial population I - Baseline data on the relation to age, gender, body-weight, smoking, alcohol, pill-using and menopause. *Thromb Haemost* 1985; 54: 475-479
25. Heller RF, Meade TW, Haines AP et al. Inter-relationships between factor VII, serum testosterone and plasma lipoproteins. *Thromb Res* 1982; 28: 423-425
26. Skartliyen AH, Lyberg-Beckmann S, Holme I et al. Effect of alteration in triglyceride levels on factor VII-phospholipid complexes in plasma. *Arteriosclerosis* 1989; 9: 798-801
27. Brozovic M, Stirling Y, Horrieks C et al. Factor VII in an industrial population. *Br J Haematol* 1974; 28: 381-391
28. Hamstern A, Faire U, Walldius G et al. Plasminogen activator inhibitor in plasma; risk factor for recurrent myocardial infarction. *Lancet* 1987; 2: 3-8
29. Vague P, Juhan - Vague I, Ailland MF et al. Correlation between blood fibrinolytic activity, plasminogen activator inhibitor level, plasma insulin level and relative body weight in normal and obese subjects metabolism. *Metabolism* 1986; 35: 250-253
30. Metha J, Metha P, Lawson D, Saldeen T. Plasma tissue plasminogen activator inhibitor levels in coronary artery disease: Correlation with age and serum triglyceride concentrations. *J Am Coll Cardiol* 1987; 9: 263-268
31. Jones RL, Peterson CH. The fluid phase of coagulation and the accelerated atherosclerosis of diabetes mellitus. *Diabetes* 1981; 30(suppl): 33-38
32. Osterman H, Loo J van de. Factors of the hemostatic system in diabetic patients. A survey of controlled study. *Haemostasis* 1986; 16: 386-416
33. Ho HC, Jap TS. Relationship of plasminogen activator inhibitor with plasma insulin, glucose triglyceride and cholesterol in Chinese patients with diabetes. *Thromb Res* 1993; 69: 271-277
34. Juhan -Vague I, Roul C, Allesu MC. Increased plasminogen activator inhibitor relationship with plasma insulin. *Thromb Haemost* 1989; 61: 370-373
35. Auwerx J, Bouillon R, collen D et al. Tissue plasminogen activator antigen and plasminogen activator inhibitor in diabetes mellitus. *Arteriosclerosis* 1988; 8: 68-72
36. Garcia Frade LJ, De La Calle H, Torrado MC et al. Hyperfibrinolysis associated with vasculopathy in non insulin dependent diabetes mellitus. *Thrombin Res* 1990; 59: 51-59
37. Vikari AM, Vignani D'Angelo S, Testa S et al. Normal tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor activity in plasma from patients with type I diabetes mellitus. *Horm Metab Res* 1992; 24(11): 516-519
38. Garcia Frade LJ, De La Calle H, Atova I et al. Diabetes mellitus as a hypercoagulable state: its relationship with fibrin fragments and vascular damage. *Thrombin Res* 1987; 47: 533-540
39. Juhan -Vague I, Vague P, Alessi MC et al. Relationship between plasma insulin triglyceride body mass index and plasminogen activator inhibitor I. *Diab Metab* 1987; 13: 331-336
40. Chan CW, Hoagland FT. Pulmonary thrombo embolism and venous thrombosis in Chinese. *Clin Orthop* 1980; 150: 253-260
41. Gray PP, Patterson DHL, Yudkin JS. Plasminogen activator inhibitor activity in diabetic and non diabetic survivors of myocardial infarction. *Arterioscl and Thromb* 1993; 13: 415-420
42. Kuruthof EKO, Tran-thang C, Ransijn A. Demonstration of a fast acting inhibitor of plasminogen activator in human plasma. *Blood* 1984; 64: 907-913
43. Lucore CL, Sobel BE. Interactions of tissue plasminogen activator with plasma inhibitors and their pharmacologic complications. *Circulations* 1988; 77: 660-669
44. Lambers JW, Cammenya JM, Konig BW et al. Activation of human endothelial cell type plasminogen activator inhibitor by negatively changed phospholipids. *J Biol Chem* 1987; 262: 17492-17496

45. Kooistra T, Sprengers ED, Van Hirtberg WM. Rapid inactivation of the plasminogen activator inhibitor upon secretion from cultured human endothelial cells. *J Biochem* 1986;239:497-503
46. Levin EG, Santell L. Conversion of the active to latent plasminogen activator inhibitor from human endothelial cells. *Blood* 1987;70:1090-1098
47. Modan M, Halkin H, Lusky A et al. Hyperinsulinemia in characterized by jointly disturbed plasma VLDL, LDL and HDL levels. *Arteriosclerosis* 1988;8:227-236
48. Ravaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1596-1607
49. Juhan-Vague I, Roul C, Alessi MC et al. Increased plasma activator inhibitor activity in non insulin diabetic patients-relationship with plasma insulin. *Thromb Haemost* 1989 ; 61: 370 - 373
50. Juhan-Vague F, Alessi MC. Increased plasma plasminogen activator inhibitor I levels ; a possible link between insulin resistance and atherothrombosis. *Diabetographia* 1991;34:457-462
51. Alessi MC, Juhan-Vague F, Kooistra T, Declercq PJ et al. Insulin stimulates the synthesis of plasminogen activator inhibitor I by the human hepatocellular cell line hep G2. *Thromb Haemost* 1988;60:491-494
52. Negri M, Sherban I, Amgions P et al. Interrelation between angiographic severity of coronary artery disease and plasma levels of insulin, C-peptid and plasminogen activator inhibitor I. *Am J Cardiol* 1993;72:397-401
53. Fearnley CR, Vincent CT, Chakrabasti R. Reduction of blood fibrinolytic activity in diabetes mellitus by insulin. *Lancet* 1959;2:1067
54. Hedlin AM. Insulin and blood fibrinolytic activity. *Thromb Haemost* 1973;29:291-293
55. Verstraete M, Amery A, Maest H et al. Influence of chlorpromide and glucose on fibrinolytic activity . *J lab Clin Med* 1963;1:926-934
56. Manolio TA, Savage PJ, Burke GL et al. Correlates of fasting insulin levels in young adults ; the cardia study. *J Clin Epidemiol* 1991;44:571-578
57. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595
58. Landin K, Tenborg L, Smith U. Elevated fibrinogen and plasminogen activator inhibitor (PAI-1) in hypertension are related to metabolic risk factors for cardiovascular disease. *J Int Med* 1990;227:273-278
59. Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R et al. Insulin resistance in essential hypertension. *N Eng J Med* 1987;317:350-357
60. Fuller JH, Keen H, Jarrret RJ et al. Haemostatic variables associated with diabetes mellitus and its complications. *Br Med J* 1979;2:964-966
61. Balleisen L, Assmann G, Bailey J, Epping PH et al. Epidemiological study on factor VII, factor VIII and fibrinogen in an industrial population. Baseline data on the relation to blood pressure , blood glucose, uric acid and lipid fractions . *Thromb haemost* 1985;54:721-723
62. Stout RW. Insulin and atheroma on update . *Lancet* 1987;2:1077-1078

DOPAMİN AGONİSTLERİYLE TEDAVİNİN AFAZİNİN DÜZELME SÜRECİNE ETKİSİ

Emre KUMRAL, Dilek EVYAPAN, Hadiye ŞİRİN

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji AD., İzmir

ÖZET

Bu çalışmada, serebral hemisferik infarkta bağlı afazi bulunan 41 olgulu bir grupta, dopamin agonistleriyle tedavinin afazinin düzelme süresi üzerindeki etkisi araştırılmış, sonuçlar önceki bildiriler eşliğinde tartışılmıştır.
Anahtar Sözcükler: Dopamin Agonistleri, Afazi

THE EFFECT OF DOPAMINE AGONIST THERAPY ON THE RECOVERY OF APHASIA

In this study, the effect of the dopamine agonist therapy on the recovery of aphasia has been investigated in a group of 41 cases with aphasia due to cerebral hemispheric infarct and results have been compared with the other reports.

Key Words: Dopamin Agonists, Aphasias

GİRİŞ

Lisan bozuklukları, serebrovasküler hastalıkların sık rastlanan bir sekolidir. Bu bozukluklara davranışsal yaklaşım yanında, son yıllarda farmakoterapinin de umut verici olduğundan söz edilmektedir.

Afazinin ortaya çıkışına ait değişik teoriler, tedavide farklı maddelerin kullanımına yol açmıştır. Deney hayvanlarında serebral kortikal infarktı izleyerek beyinsapında ve subkortekste kateşolamin konsantrasyonlarının azaldığı gösterilmiştir (3, 10). Unilateral kortikal infarktı izleyerek, akut evreden sonra da ipsilateral korteks ve beyinsapındaki norepinefrin konsantrasyonlarının ve ipsilateral beyinsapındaki dopamin konsantrasyonunun düşüşü sürmektedir (6). Bu gözlemlerden yola çıkılarak, yine deney hayvanlarında inmenin motor ve vizüel belirtilerinin rehabilitasyonu için çeşitli ajanlar kullanılmıştır. Örneğin, postsinaptik bölgede norepinefrin ve dopamin etkisini güçlendiren d-amfetaminle motor fonksiyonlarda düzelme olurken, haloperidolle bu etkinin bloke olduğu gözlenmiştir (10). Eğer inmeden düzelmede endojen ve ekzojen kateşolaminler önemli bir rol oynuyorsa, lisan bozukluklarında da bu nörotransmitterlerde bir azalma söz konusu olabileceği, böylece afazi tedavisinde de kateşolaminler üzerinden yaklaşımın akla uygun olduğu düşünülebilir. Bu noktadan yola çıkılarak afazide de birçok ilaç denenmiştir. Ancak bu denemelerin literatürde olgu bildirimlerine ya da küçük hasta gruplarına sınırlı kaldığı görülmektedir.

Bu çalışmada, klinik pratikte hastalar için bir sorun oluşturduğu görülen lisan bozukluklarına bir yaklaşım oluşturmak amacıyla, geniş bir grup afazik hastaya dopamin agonistleriyle kontrollü bir tedavi uygulanmış ve sonuçlar önceki bildiriler eşliğinde yorumlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya yalnızca serebral hemisferik infarktı bulunan 41 afazik hasta (26 erkek, 15 kadın) alınmıştır. Hastaların tümü sağ el kullanımına sahiptir ve infarktlar sol hemisfere lokalizedir. Hastaların hiçbirinde nöroleptik ilaç kullanımı söz konusu değildir. Ortalama yaş tüm grupta 60.48(35-82 yaş arası)dir. Hastalar 11'i ilaçsız kontrol grubu (9 erkek, 2 kadın, 39-72 yaş arası, ortalama yaş 52.81), 15'i bromokriptin grubu (7 erkek, 8 kadın, 56-75 yaş arası, ortalama yaş 64.60), 15'i ise lisurid grubu (10 erkek, 5 kadın, 35-82 yaş arası, ortalama yaş 61.93) olmak üzere ayrılmaktadır. Kontrol grubunda 10 tutuk afazi ve 1 akıcı afazi olgusu, bromokriptin grubunda 10 tutuk afazi ve 5 akıcı afazi olgusu, lisurid grubunda ise 11 tutuk afazi ve 4 akıcı afazi olgusu bulunmaktadır.

Her bir gruptaki olguların cinsiyetleri, yaşları, yıl olarak öğrenim düzeyleri, afazi tipleri, Barthel Günlük Aktivite indeksleri (12) ve kullanılan antihipertansif ilaç türleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Yıl olarak ortalama öğrenim düzeyi ilaçsız kontrol grubunda 7.18 (0-15 yıl arası), bromokriptin grubunda 6.86 (0-15 yıl arası), lisurid grubunda 7.20 (0-15 yıl arası)dir. Ortalama Barthel Günlük Aktivite indeksi ilaçsız kontrol grubunda 10.27 (0-20 arası), bromokriptin grubunda 10.40 (0-20 arası), lisurid grubunda 10.93 (0-20 arası)tür. İlaçsız kontrol grubundaki hastaların 7'si, bromokriptin grubundaki hastaların 11'i, lisurid grubundaki hastaların 12'si hipertansiyon nedeniyle ACE inhibitörleri, kalsiyum antagonistleri ya da bunların kombinasyonlarıyla tedavi görmektedir.

Olguların tümüne akut dönemde (inme başlangıcından itibaren ilk bir hafta içinde) Gülhane Afazi Testi uygulanmış (11), ardından 30 mg/gün bromokriptin ya da 1 mg/gün lisurid tedavisine başlanmıştır. Yedi günlük bir

kullanımdan sonra afazi testi yinelenmiş ve bundan sonra ilaç uygulaması kesilmiştir. İlaç etkisinin ortadan kalkması için 7 günlük bir aradan sonra afazi testi yeniden uygulanmış ve ilaç uygulamasına yeniden başlanmıştır. Bunu izleyerek ise, ilaç uygulamasının başlangıcından itibaren ortalama 44.77 günde (20.-61. günler arası) kontrol değerlendirmesi yapılmıştır.

Afazi testinin alt grupları ve puanlama düzeni şöyledir:

1. KONUŞMA AKICILIĞI: Maksimal 6 puan
2. ANLAMA FONKSİYONU:
 - A) Duyarak Anlama: Maksimal 9 puan
 - B) Doğru - yanlış Sorularının Anlaşılması: Maksimal 5 puan
 - C) Kompleks Soruların Anlaşılması: Maksimal 6 puan
3. OKUMA: Maksimal 9 puan
4. OKUDUĞUNU ANLAMA: Maksimal 9 puan
5. KARŞILAŞTIRMA: Maksimal 6 puan
6. TEKRARLAMA: Maksimal 19 puan
7. ADLANDIRMA:
 - A) Resim Adlandırma: Maksimal 7 puan
 - B) Renk Adlandırma: Maksimal 6 puan
8. YAZMA FONKSİYONU:
 - A) Spontan Yazma: Maksimal 4 puan
 - B) Dikte Edileni Yazma: Maksimal 4 puan
 - C) Kopya Etme: Maksimal 4 puan

BULGULAR

İlaçsız grup, bromokriptin grubu ve lisurid grubundaki olguların afazi alt testlerinde 1. gün, 7. gün, 14. gün ve kontrol değerlendirmesi sırasında elde edilen test sonuçlarının her bir grup için ortalamaları Tablo 2'de gösterilmiştir.

Her bir gruptaki olguların afazi alt testlerine ait akut dönemdeki değerlendirme skorları, dördüncü (kontrol) değerlendirme skorundan çıkarılarak elde edilen farklar Student t testiyle karşılaştırıldığında, gruplar arasında düzelme açısından istatistik olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$). İlaçların kesilmesiyle lisan performansında olası olarak ortaya çıkabilecek bir kötüleşmeyi saptamak için, ikinci ve üçüncü testlerin skorları arasındaki farklar da karşılaştırıldığında gruplar arasında yine anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

TARTIŞMA

Klinik pratikte serebrovasküler hastalıkların bir sekeli olarak lisan bozukluklarıyla sıklıkla karşılaşılmasına karşın, birçok olguda tedavi yeteriz kalmaktadır. Hayvan deneyleriyle inme sonrasında beyin kateşolamin düzeylerinde bir azalma gösterildikten sonra (3, 10), benzer çalışmalar insanlarda da denenmiştir. Meyer ve

ark.(1973), serebral kortikal infarktlar sonrasında serebrospinal sıvıda kateşolamin konsantrasyonlarının azaldığını bulmuşlardır (6). Bu teorik görüşler ve ampirik spekülasyonlar, afazik hastalarda bu transmitterlerin güçlendirilmesi ya da artırılması aracılığıyla tedavi yaklaşımının söz konusu olabileceğini düşündürmüştür.

Birçok çalışmada dopaminin rolü ele alınmıştır. Albert ve ark.(1988), inmeye bağlı transkortikal motor afazi bulunan bir hastada dopamin agonisti bromokriptinin, konuşma akıcılığını düzelttiğini ileri sürmüşlerdir (1). Bunun gibi bromokriptinden yarar gören ya da görmeyen başka olgu bildirimleri de vardır.

Literatürde en geniş çalışma olarak Sabe ve ark.(1992)'nin tutuk afazili olgularda prospektif bromokriptin denemesi görülmektedir (9). Burada yedi olgu bulunmaktadır ve ilaç verilen dönemlerde olguların lisan performansının düzeldiği, ilaç azaltıldığında ya da kesildiğinde kötüleşme ortaya çıktığı belirtilmektedir. Ancak burada kontrol olgularının yokluğu ve sayı azlığı yine de bu sonuçların genellenmesini engellemektedir.

Bromokriptinin etkisini açıklamak için bazı mekanizmalar ileri sürülmüştür. Frontal lobların ventral tegmental alandan dopaminerjik projeksiyonlar aldığı ve frontal iskemik lezyonlarda dopaminerjik depleksiyonun tutuk afazilerden sorumlu bir mekanizma olabileceği düşünülmüştür (1, 9). Dopaminerjik yollar aynı zamanda lisan akıcılığının uyanıklık, dikkat ve intansiyonel yönlerinde de önemli bir rol oynayabilir (5, 7, 8, 13).

Otoradyografik çalışmalarla beyindeki dopamin reseptörlerinin dağılımı ortaya konabilmektedir. Kortikal asosiasyon alanlarındaki D2-dopamin reseptörlerinin dağılımı üzerine fazla çalışılmamış olmakla birlikte, akinetik mutizmde ve organik abuliada D2 reseptör agonistlerinin olumlu etkisi, bu reseptörlerin uyarılmasına bağlanmaktadır (2, 4). İnsan frontal korteksinde bazı diğer beyin alanlarına göre D2-dopamin reseptör yoğunluğunun oldukça düşük olduğu gösterilmiştir. Örneğin reseptörlerin 1/3'ü oksipital ve temporal giruslarda, 1/12'si kaudat nükleustadır (4). Oksipital ve temporal loblardaki yoğunluk, akıcı afazilerin de dopamin agonistleriyle tedavisi için bir umut oluşturabilir. Ancak literatürde bu konuda yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır.

Bildirilen olguların ve çalışmaların kontrol grubundan yoksunluğunu ve olguların sayısındaki azlığı göz önüne alarak, geniş bir afazik hasta grubunda kontrollü ve prospektif olarak yürüttüğümüz bu çalışmada dopamin agonistlerinin etkisi ilaçsız kontrol grubuyla

Tablo 1: İlaçsız grup, bromokriptin grubu ve lisurid grubu olgularının cinsiyet, yaş, yıl olarak öğrenim düzeyleri, afazi tipleri, Barthel Günlük Aktivite İndeksleri ve kullanılan antihipertansif ilaçlar (ACE: angiotensin converting enzim inhibitörü, KA: kalsiyum antagonisti, AHT: antihipertansif).

İLAÇSIZ GRUP						BROMOKRIPTİN GRUBU						LİSURİD GRUBU					
Cinsiyet	Yaş	Öğrenim	Afazi Tipi	Barthel İndeksi	AHT İlaç	Cinsiyet	Yaş	Öğrenim	Afazi Tipi	Barthel İndeksi	AHT İlaç	Cinsiyet	Yaş	Öğrenim	Afazi Tipi	Barthel İndeksi	AHT İlaç
E	64	0	Tutuk	9	ACE	K	69	0	Tutuk	3	ACE,KA	E	80	5	Akıcı	20	-
E	44	15	Tutuk	20	ACE	K	67	5	Tutuk	4	ACE,KA	E	58	11	Tutuk	10	ACE
K	50	5	Tutuk	0	ACE,KA	K	64	5	Akıcı	20	KA	E	71	8	Akıcı	20	ACE
E	39	8	Tutuk	20	-	E	64	8	Akıcı	20	-	E	62	5	Tutuk	9	KA
E	54	0	Tutuk	7	KA	E	72	15	Tutuk	12	KA	E	38	5	Tutuk	4	ACE,KA
K	72	5	Tutuk	0	-	K	70	5	Tutuk	9	ACE	E	55	5	Akıcı	20	ACE
E	58	0	Tutuk	4	ACE,KA	E	68	11	Tutuk	10	-	K	70	0	Tutuk	8	KA
E	43	5	Tutuk	6	KA	E	59	8	Akıcı	20	ACE	K	82	5	Tutuk	14	-
E	54	11	Tutuk	9	ACE	K	63	0	Tutuk	0	ACE,KA	K	77	8	Tutuk	9	ACE,KA
E	50	15	Akıcı	20	-	K	57	5	Akıcı	18	-	E	44	15	Tutuk	7	KA
E	53	15	Tutuk	18	-	E	58	5	Akıcı	20	-	E	35	11	Akıcı	20	-
						K	59	5	Tutuk	6	ACE	E	61	15	Tutuk	5	ACE,KA
						E	56	15	Tutuk	10	ACE	E	60	15	Tutuk	3	KA
						E	75	8	Tutuk	0	ACE,KA	K	71	0	Tutuk	6	KA
						K	68	8	Tutuk	4	KA	K	65	0	Tutuk	9	ACE

Dopamin agonistleriyle tedavinin afazının düzelme sürecine etkisi.

Tablo II: İlaçsız grup, bromokriptin grubu ve lisurid grubu olgularının afazi alt testlerinde 1., 7., 14. günlerde ve kontrol değerlendirmesi sırasında elde edilen test sonuçlarının ortalamaları

MAKSİMAL PUAN	AFAZİ ALT TESTİ	İLAÇSIZ GRUP				BROMOKRIPTİN GRUBU				LİSURİD GRUBU			
		1. Gün	7. Gün	14. Gün	K	1. Gün	7. Gün	14. Gün	K	1. Gün	7. Gün	14. Gün	K
6	Konuşma Akıcılığı	1.5	1.5	2.0	1.5	1.4	1.4	1.5	2.1	1.2	1.3	1.3	1.7
9	Duyarak Anlama	4.3	5.1	5.6	6.6	4.7	5.1	5.4	7.1	3.3	4.6	4.7	6.7
5	Doğru-yanlış Soruları	2.1	2.5	2.6	3.1	1.5	1.8	1.7	2.7	0.9	1.3	1.7	2.7
6	Kompleks Sorular	2.2	2.7	3.1	3.2	1.7	2.1	2.1	2.8	0.7	0.7	1.1	2.2
9	Okuma	4.0	4.0	4.0	4.4	2.3	2.9	3.3	4.4	1.3	2.4	2.5	3.7
9	Okuduğunu Anlama	3.0	4.0	4.5	5.0	0.8	1.4	1.1	3.5	0.0	0.2	0.2	2.5
6	Karşılaştırma	3.0	3.2	3.6	3.8	1.4	2.4	2.0	3.3	0.2	2.2	2.3	3.9
19	Tekrarlama	9.9	10.6	11.6	12.6	7.8	8.1	8.1	10.3	1.7	3.9	4.0	6.9
7	Resim Adlandırma	3.2	3.	3.9	4.0	1.5	2.5	2.5	3.5	0.9	1.9	1.7	3.9
6	Renk Adlandırma	2.1	2.6	3.2	3.1	1.1	1.9	2.4	3.2	0.8	1.7	1.7	3.1
4	Spontan Yazma	1.5	1.6	2.1	2.1	1.7	1.8	1.9	2.5	0.8	1.1	1.8	2.7
4	Dikte Edileni Yazma	1.3	1.9	2.0	2.0	1.5	1.6	1.6	1.7	0.8	1.3	1.5	2.2
4	Kopya Etme	1.9	2.1	2.3	2.5	1.7	2.2	2.1	2.5	1.5	1.8	1.9	2.9

karşılaştırılmıştır. Ayrıca lisan performansında farklı dopamin agonistlerinin etkinliğini araştırmak amacıyla önceden uygulanmamış olan lisurid de kullanılmıştır. Ancak sonuçtaki düzelme ve ilaç kesilmesine bağlı kötüleşme beklentisi açısından bu üç grup arasında anlamlı bir fark elde edilmemiştir. Yöntem olarak, her bir grubun afazi alt test puanlarının birbiriyle karşılaştırılması söz konusu olmakla birlikte, kuşkusuz bazı problemlerin de göz önünde tutulması gereklidir. Gerçekte "afazi" çok sayıda alt tipleri bulunan bir bozukluktur. Bu nedenle alt tiplerin de daha geniş gruplar biçiminde çalışılması bir zorunluluktur. Bununla birlikte, burada sunulan 30 hastada ilacın kesilmesiyle lisan performansında anlamlı bir bozulma olmaması bile, önceden ileri sürüldüğü gibi dopamin agonistleriyle afazide dramatik bir iyileşmenin söz konusu olmadığını düşündürmüştür. Yine de dopamin agonistlerinin dikkat, uyanıklık ve motivasyonel mekanizmalar aracılığıyla afazi rehabilitasyonunda davranışsal tedavilere ek olarak kullanımı bir beklenti oluşturabilir. Bunun doğrulanması için, farmakoterapinin ve rehabilitasyonun kombine olarak yürütüldüğü çalışmalara da gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

1. Albert ML, Bachman DL, Morgan A, Helm-Estabrooks N.

- Pharmacotherapy for aphasia. *Neurology* 1988; 38: 877-879.
2. Barrett K. Treating organic abulia with bromocriptine and lisuride: four case studies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; 54: 718-721.
3. Cohen HP, Woltz AG, Jacobson RL. Catecholamine content of cerebral tissue after occlusion or manipulation of middle cerebral artery in cats. *J Neurosurg* 1975; 43: 32-36.
4. Crismon ML, Childs A, Wilcox RE, Barrow N. The effect of bromocriptine on speech dysfunction in patients with diffuse brain injury (akinetik mutism). *Clinical Neuropharmacology* 1988; 11: 462-466.
5. Kaye JA, Kay AD, May C, et al. Cerebrospinal fluid monoamine markers are reduced in dementia of the Alzheimer's type with extrapyramidal features. *Neurology* 1987; 37 (suppl 1): 332.
6. Meyer JS, Stoica E, Pascu I, et al. Catecholamine concentrations in CSF and plasma of patients with cerebral infarction and haemorrhage. *Brain* 1973; 96: 277-288.
7. Pillon B, Dubois B, Cusimano G, et al. Does cognitive impairment in Parkinson's disease result from non-dopaminergic lesions? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989; 52: 201-206.
8. Rogers D, Lees AJ, Smith E, et al. Bradyphrenia in Parkinson's disease and psychomotor retardation in depressive illness. An experimental study. *Brain* 1987; 110: 761-776.
9. Sabe L, Leiguarda R, Starkstein SE. An open-label trial of bromocriptine in nonfluent aphasia. *Neurology* 1992; 42: 1637-1638.
10. Small SL. Pharmacotherapy of aphasia. A critical review. *Stroke* 1994; 25: 1282-1289.
11. Tanrıdağ O. Afazi. GATA Basımevi, 1993.
12. Wade DT. Measurement in Neurological Rehabilitation. Oxford University Press, New York, 1992.
13. Wolfe N, Katz DI, Albert ML, et al. Neuropsychological profile linked to low dopamine: in Alzheimer's disease, major depression, and Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990; 53: 915-917.

MİTRAL KAPAK HASTALIĞI VE SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZUSA SEKONDER GELİŞEN BİR SEREBROVASKÜLER HASTALIK OLGUSU (*)

Meral MİRZA, Ali ÜNAL, Abdullah TALASLIOĞLU, Aysun AKBOYRAZ,
Yahya KARAMAN, Petek KARAGÖZ

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji AD., Kayseri

ÖZET

Bu çalışmada mitral kapak hastalığına sekonder geliştiği tahmin edilen, fakat takiplerinde sistemik lupus eritematozusta saptanan bir serebrovasküler hastalık olgusu sunulacaktır. İki majör risk faktörünün aynı hastada tesadüfen bulunması olgunun orijinalliğini belirlemektedir.

Anahtar Sözcükler: Mitral kapak hastalığı, Serebrovasküler hastalık, Sistemik Lupus Eritematozus

A CASE OF CEREBROVASCULAR DISEASE WHICH DEVELOPED SECONDARY TO MITRAL VALVE DISEASE AND SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

In this study, a case of cerebrovascular disease which presumably developed secondary to mitral valve disease and also had systemic lupus erythematosus will be presented. The case was considered as original since two major risk factors have been detected coincidentally in the same patient.

Key Words: Mitral valve disorder, cerebrovascular disease, systemic lupus erythematosus

GİRİŞ

Serebrovasküler hastalık (SVH)'ların büyük bir bölümünü tromboembolik olaylar oluşturur. Kırkbeş yaşın altındaki genç popülasyonda etyolojik neden olarak kalp kapak hastalıkları (KKH) ilk sırada yer almaktadır (1,2). Bu grupta kollajen doku hastalıkları da oldukça önemli bir yere sahiptir (1). Sistemik lupus eritematozus (SLE) etyolojisi tam olarak bilinmeyen ve patojenik otoantikor ve immün komplekslerin hücre ve dokularda birikmesi sonucu gelişen bir hastalıktır. Bu nedenle SLE, immün kompleks hastalığı olarak sınıflandırılmaktadır (3).

Bu çalışmada mitral kapak hastalığı (MKH)'na bağlı olarak geliştiği tahmin edilen fakat takiplerinde SLE de saptanan bir SVH olgusu sunulacaktır.

OLGU SUNUMU

L.T., Kırkbeş yaşında kadın hasta.

Yirmiüç Kasım 1994 tarihinde ani görme kaybı, başdönmesi, bulantı-kusma, daha sonra da kol ve bacaklarında kasılma ve dilini ısırma nedeniyle kliniğimize başvurdu. Özgeçmişinde romatizmal ateşe bağlı MKH'nın olduğu, kendisine kapak replasmanı önerildiği fakat hastanın bunu kabul etmediği öğrenildi. Acil serviste yapılan fizik ve nörolojik muayenelerinde dikkat çeken özellikler şunlardı: dilde ısırık izleri mevcuttu, yüzde facies mitrale ve malar raşla uyumlu görünüm vardı, kan basıncı 130/80 mm Hg idi. Kalp aritmikti. Apekte 2/6'lık sistolik üfürüm alınıyordu. Görme keskinliği her iki gözde de ileri derecede azalmıştı, bir metreden parmak sayabiliyordu. Gözlerde bilateral dışa bakış kısıtlılığı vardı. Derin tendon

MKH: Mitral Kapak Hastalığı
SLE : Sistemik Lupus Eritematozus
SVH : Serebrovasküler Hastalık
KKH : Kalp Kapak Hastalığı
SSS : Santral Sinir Sistemi
PTT : Parsiyel Tromboplastin zamanı

refleksleri bilateral canlıydı. Bilateral babinski mevcuttu. Serebellar testler bilateral beceriksizdi.

Hastada KKH'na sekonder gelişen bir serebrovasküler olay veya epilepsi düşünülerek servise yatırıldı. Yattığı süre içerisinde bir daha konvülsiyon gözlenmedi. Görme keskinliğinde bir miktar düzelme oldu. Üç metreden parmak sayabilir hale geldi, fakat diğer nörolojik muayene bulgularında belirgin bir düzelme olmadı. Bu süre içerisinde yaygın artralji yakınmaları dikkati çekti.

Rutin tetkiklerinin içerisinde Hb: 9.4 g dışında patolojik olan bir bulgu yoktu. Üç kez çekilen EEG'si normaldi, yine yattığı süre içerisinde toplam üç kez çekilen BT'sinde de herhangi bir patolojiye rastlanmadı.

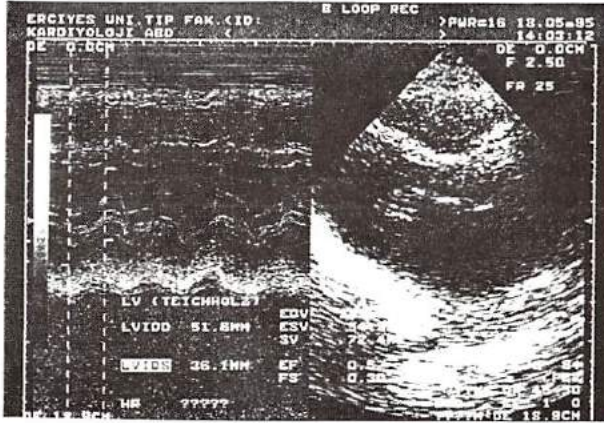
Öyküde KKH olması nedeniyle İç Hastalıkları Anabilim Dalı tarafından değerlendirilmesi uygun görüldü. Ekokardiografi tetkikine göre kalsifik mitral darlığı teşhisi kondu, aritmi ve atrial fibrilasyonunun nedeninin buna bağlı olduğu belirlendi ve heparinize edilmesi kararlaştırıldı, fakat ölçülen parsiyel tromboplastin zamanı (PTT) iki dakikadan uzun geldiği için vazgeçildi ve hastanın hematolojik açıdan araştırılması planlandı. Tetkiklerinde lupus antikoagülanı, ANA ve Anti dsDNA'nın pozitif bulunması ve LE hücresinin görülmesi ve ayrıca bunlara ek olarak yaygın artraljisinin olması ve yüzde malar raş görünümü nedeniyle olgu SLE olarak değerlendirildi (3).

Yazışma Adresi: Doç. Dr. Meral MİRZA Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı 38039 KAYSERİ

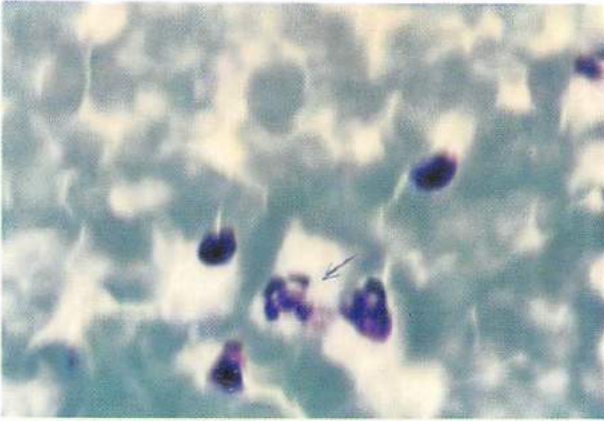
(*) 24-28 Eylül 1995 tarihleri arasında NEVŞEHİR'de yapılan XXXI. Türkiye Nöroloji Kongresi'nde poster olarak sunulmuştur.

Geliş Tarihi: 26 Aralık 1995

Şekil 1'de olguya ait ekokardiografi görülmektedir. Şekil 2'de olguya ait LE hücresi görülmektedir.



Şekil 1. Olguya ait ekokardiografi örneği.



Şekil 2. Olguya ait LE hücresi.

TARTIŞMA

Bu çalışmada MKH olan fakat takiplerinde SLE da saptanan bir olgu sunuldu. SLE, pek çok sistemi etkileyen bir hastalıktır. Hastaların % 40'ında santral sinir sistemi (SSS) tutulumu görülür (4). Buna bağlı olarak epileptik nöbetler, strok, demans, koma, aseptik menenjit, intrakranial kanama, periferik sinir hastalıkları ve psikiyatrik bozukluklar görülebilir (3,5-7). Nöropsikiyatrik semptomlar genellikle hastalığın ilk yılında görülür. SSS patolojisinde vaskülopati, infarkt ve kanamalara sıkça rastlanır (4).

SLE da optik kiazmanın posteriorundaki görme yollarının tutulumuna bağlı olarak görme hallüsinasyonları, vizüel kayıp, kortikal körlük, homonim hemianopsi ve skotomlar saptanmıştır. Bu bulgular lezyonun daha çok posterior serebral arter alanında olduğunu desteklemektedir. Brandt KD ve ark (8) çeşitli derecelerdeki vizüel disfonksiyonun nedeninin vaskülit olabileceğini

Beyin Damar Hastalıkları Dergisi 1995, 2:25-27

belirtmişlerdir.

BT'de her zaman patolojik bulgu görülmeyebilir (4,8). Jacobs ve ark (9) SSS lupusu olan 13 hastanın BT tetkikinde hiç bir anormallik göremezken bu hastaların 4'ünün MR ında çeşitli derecelerde parankimal lezyon saptamışlardır. Küçük serebral damarlarda intrinsik vaskülopati ve perivasküler mikroyinfarktlar bu bulgulara yol açmaktadır (9). Nörolojik hastalığı olan SLE olgularında MRI'da sıklıkla patoloji görülür. Psikiyatrik semptomların belirgin olduğu SLE olgularında ise bu ilişki zayıftır (10). Olgumuzda görme keskinliğinin bilateral azalması, serebellar testlerde bilateral beceriksizlik vs. gibi bulgular nedeniyle posterior sirkülasyonu içeren bir lezyondan şüphelenmemize rağmen BT'de herhangi bir patoloji saptayamadık. Bu patoloji, MKH veya SLE'a bağlı serebral infarkt veya SLE'a bağlı bir vaskülopati ya da mikrohemoraji olabilir. Bu patolojileri göstermede MRI'in BT'den daha üstün olduğunu biliyoruz, fakat hastanın yattığı tarihlerde bulunduğumuz yörede MRI tetkiki olmadığı için biz bu tanı yöntemini gerçekleştiremedik ve bu nedenle de etyolojik ayırıcı tanıyı yeterince irdeleyemedik. Her ne kadar olayın başlangıç şekli epilepsiyle uyumlu ise de patolojik muayene bulgularında belirgin bir düzelme olmaması bu olguyu epilepsiye bağlı bir komplikasyondan çok serebrovasküler bir olay olarak değerlendirmemize yol açmıştır. Üç kez çekilen BT'nin de normal olması nedeniyle BT ile saptayamadığımız kalıcı bir lezyon (infarkt, vaskülopati, mikrohemoraji) düşündük ve hastayı MRI yapılabilmesi için başka bir merkeze sevkettik.

Özellikle serebral tutulum olan SLE olgularında antikardiolipin antikorları sıklıkla pozitifdir. Bununla birlikte bu antikorların pozitifliği ile nörolojik anormallikler ve MRI patolojileri her zaman paralellik göstermeyebilir (3,11-16).

SLE tanısında lupus antikoagülanı, ANA, Anti-Sm ve Anti-ds DNA pozitifliği ve lupus hücresinin görülmesi de oldukça önemli tanı kriterlerindendir (3). Olgumuzda saptadığımız bu bulgular ve daha önce bahsettiğimiz fizik muayene bulguları SLE tanı kriterlerini oluşturuyordu. Biz bu nedenle nörolojik bulguları daha çok SLE'a bağladık.

Bu olgu nedeniyle serebrovasküler olaylarda etyolojide bazı risk faktörleri saptansa bile diğer risk faktörlerinin de mutlaka araştırılmasının gerekliliği vurgulanmak istenmiştir. Hastanın PTT'sinin iki dakikanın üzerinde seyretmesi bizi uyaran bir faktör olmuştur. Eğer normal bir PTT değeri elde etseydik belki biz de etyolojik ayırıcı tanıyı irdelemeyecektik.

KAYNAKLAR

1. Adams RD, Victor M. Principles of Neurology (4th ed). New York. Mc Graw-Hill 1989, pp 661-662.

2. Yatsu F. Vascular Diseases. In: Rowland LP (ed). *Merritt's Textbook of Neurology*. Philadelphia, London. Williams & Wilkins, 1995, pp 259-261.
3. Hahn BH. Systemic Lupus Erythematosus. In: Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD (eds). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. New York. Mc Graw-Hill, 1994, pp 1643-1648.
4. Van Dam AP. Diagnosis and pathogenesis of CNS Lupus. *Rheumatol Int* 1991; 11: 1-11.
5. Yancey CL, Doughty RA, Athreya BH. Central nervous system involvement in Childhood systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1981; 24: 1389-1395.
6. Wong KL, Woo EK, Yu YL, Wong RW. Neurological manifestations of systemic lupus erythematosus: a prospective study. *Q J Med* 1991; 81: 857-870.
7. Migliarese S, Di Iorio G, Picillo U, Tedeschi G. Manifestazioni neurologiche nel lupus eritematoso sistemico. Studio di 53 casi. *Ann Ital Med Int* 1989; 4: 10,15.
8. Brandt KD, Lessell S, Cohen AS. Cerebral disorders of vision in systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 1975; 83: 163-169.
9. Jacobs L, Kinkel PR, Costello PB, Alukal MK, Kinkel WR, Green FA. Central nervous system lupus erythematosus: the value of magnetic resonance imaging. *J Rheumatol* 1989; 15: 601-606.
10. Lim L, Ron MA, Ormerod IE, David J, Miller DH, Logsdail SJ, Walport MJ, Harding AE. Psychiatric and neurological manifestations in systemic lupus erythematosus. *Q J Med* 1988; 66: 27-38.
11. Volkow ND, Warner N, McIntyre R, Valentine A, Kulkarni M, Mullani N, Gould L. Cerebral involvement in systemic lupus erythematosus. *Am J Physiol Imaging* 1989; 3: 91-98.
12. Emmi L, Bramati M, De Cristofaro MT, Mascialchi M, Dal Pozzo G, Marconi GP, Massai G, Passaleva A. MRI and SPECT investigations of the CNS in SLE patients. *Clin Exp Rheumatol* 1993; 11: 13-20.
13. Kinnunen E, Jarvinen P, Ketonen L, Sepponen R. Co-twin control study on cerebral manifestations of systemic lupus erythematosus. *Acta Neurol Scand* 1993; 88: 422-426.
14. Janwityanuchit S, Verasertniyom O, Vanichapuntu M, Vatanasuk M. Anti-Sm: its predictive value in systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 1993; 12: 350-353.
15. Travkina IV, Ivanova MM, Nasonov EL, Shmidt TE, Kovalev Vlu. Kliniko-immunologicheskaya kharakteristika porazheniya tsentral'noi nervnoi sistemy pri sistemnoi krasnoi volchanke: Sviats's antitelami kardioliipinu. *Ter Arkh* 1992; 64: 10-14.
16. Sebastiani GD, Passiu G, Galeazzi M, Porzio F, Carcassi U. Prevalence and clinical associations of anticardiolipin antibodies in systemic lupus erythematosus: a prospective study. *Clin Rheumatol* 1991; 10: 289-293.

MİGRENLİ HASTALARDA SOSYODEMOGRAFİK DEĞERLENDİRME

Gönül ÇAKMAK, Vildan YAYLA, Adnan MUHAN,
Mehmet GÜLERSÖNMEZ, İsmail APAK.

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji AD., Diyarbakır

ÖZET

1.Ocak-30.Haziran 1995 tarihleri arasında Uluslararası Baş ağrısı Derneği'nin sınıflamasına göre migren tanısı alan 94 hastaya sosyodemografik ve klinik özelliklerine yönelik anket uygulandı. Nörolojik muayene ve diğer incelemeler yapıldı. Hastaların yaş aralığı 12-62 (ort.29,5±8,3) bulundu. Olguların 77'si (%81,9) kadın, 17'si (%18,1) erkekti. 80 hastada aurasız, 14 hastada auralı migren saptandı. Kadınların 65'i aurasız, 12'si auralı; erkeklerin 15'i aurasız, 2'i auralı migrendi. Hastaların yaş, cinsiyet, medeni durum, birlikte yaşadığı kişiler, çocuk sayısı, öğrenim durumu, mesleği, uğraşları, kişiliği, alışkanlıkları, aile anamnezi özellikleri değerlendirildi. Bulgularımız kadınlarda ve genç erişkinlerde migrenin sık görüldüğünü, olguların 1/3'ünün lise ve üstü eğitim aldığını gösterdi.

Anahtar Sözcükler: Migren, sosyodemografik faktörler, klinik özellikler.

SOCIODEMOGRAPHIC EVALUATION IN MIGRAINE PATIENTS

A questionnaire, including sociodemographic and clinical features was applied to 94 patients with migraine diagnosis according to IHS classification between January 1- June 30, 1995. The ages of patients were 12-62. Seventyseven of the cases were women (81,5%) and 17 were men (18,1%). 65 of the women were without aura 12 were with aura and 15 of the men were without aura and 2 were with aura migraine. The ages of the patients, their sexes, marital status, the number of their children, professions, occupation field of studies personalities and background of their families were examined and evaluated. It was understood that migraine has found much in women and teenagers. 1/3 of the cases were the graduates of alycee had taken a higher education.

Key Words: Migraine, sociodemographic factors, clinical finding.

GİRİŞ

Bu çalışma 1. Ocak - 30. Haziran 1995 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp fakültesi nöroloji polikliniğine baş ağrısı yakınması ile başvuran hastalardan Uluslararası Baş ağrısı Derneği (IHS) sınıflamasına göre migren tanısı alan 94'ünün sosyodemografik ve klinik özelliklerini değerlendirmek amacıyla yapıldı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hastaların tanı aşamasında ayrıntılı anamnezi alınırken, nörolojik muayene ve gerekli diğer incelemeler yapıldı. Kesin migren tanısı alan 94 hastaya yüz yüze anket uygulandı. Anket formunda hastanın yaşı, cinsiyeti, doğum yeri, medeni durumu, birlikte yaşadığı kişiler, çocuk sayısı, öğrenim durumu, mesleği, ekonomik durumu, uğraşları, kişiliği, alışkanlıkları soruldu. Ağrılarının ortaya çıktığı yaş öğrenilerek kaydedildi. Klinik olarak ağrının sıklığı, süresi lokalizasyonu, şiddeti, günün hangi saatlerinde daha çok ağrı olduğu, prodrom belirtileri, ağrının eşlik ettiği belirti ve bulgular, ağrı ile ilişkili faktörler saptanmaya çalışıldı. Bu arada hastanın ağrıyı geçirmek için başvurduğu yöntemler ile daha önce hastalığı nedeniyle almış olduğu tedaviler sorgulandı.

BULGULAR

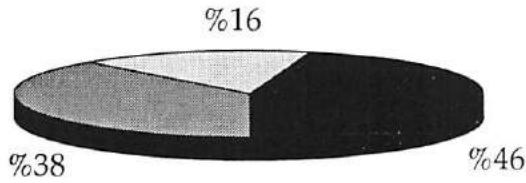
Çalışmaya alınan 94 migrenli hastanın 77 (%82)'si kadın, 17(%18)'si erkekti. (Grafik-1) Bu hastalardan 80(%85)'inde aurasız 14(%15)'inde auralı migren saptandı. Kadınların 65(%84)'i aurasız, 14(%16)'i auralı; erkeklerin 15(%88)'i aurasız, 2(%12)'i auralı migrendi.

Hastaların yaş aralığı 12-62 (ort.29,5±8,3) bulundu. Kadınların yaş aralığı 15-62 (ort.29,24±8,3), erkeklerin yaş aralığı 12-49 (31,2±9,5) olarak saptandı.



Grafik-1: Hastaların cinsiyete göre dağılımı

Hastalarımızın 66(%70)'si evli, 27(%29)'si bekar ve 1(%1)'i duldu. Öğrenim durumlarına baktığımızda 15 (%16) hasta okumaz yazmaz veya okur yazar, 36 (%38) hasta ilk okul mezunu veya orta okul mezunu, 43 (%46) hasta lise mezunu veya üniversite mezunuydu (Grafik-2).



Grafik-2: Hastaların öğrenim durumlarına göre dağılımı:

Hastalardan evli olanların %90(54 kişi)'i eş ve çocuklarıyla oturduğunu ifade ederken %4,2 (3 kişi)'i eşinin ailesi ile birlikte oturduğunu, %5,5 (4 kişi)'i çocuklarıyla oturduğunu ifade etti.

Ankette ekonomik durumları ile ilgili soruda 94 hastadan 72 (%76,5)'si durumunu orta, 13'ü yüksek, 3'ü düşük olarak belirtti.

Meslek olarak hastalarımızın en büyük bölümünü 54 (%57,5) kişi ile ev hanımları oluşturmaktaydı. Diğer meslek grupları öğrenci, öğretmen, memur, hemşire, polis, bekçi, işçi, muhasebeci, elektrik teknisyeni, çiftçi, ve serbest çalışan olarak belirlendi. İki hastamız ise işsizdi.

Uğraş olarak en çok televizyon izlediklerini belirten hastaların, ikinci sıklıkta meslekleri dışında herhangi bir uğraş için zamanlarının olmadığını işaretledikleri belirlendi.

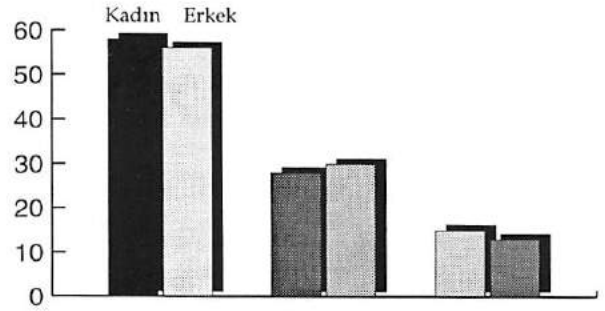
Hastalarımızın kendilerini tanımlamaları istendiğinde çoğunlukla duygusal, içine kapanık, titiz, inatçı ve hırslı olarak tanımlandıkları görüldü.

Soygeçmişinde başağrısı veya migreni olan olgu sayısı 47(%50) olarak saptandı. Bu olguların 38'inde birinci derece akrabalarında başağrısı veya migren vardı.

Özgeçmişleri sorgulandığında belirgin bir hastalıkta yoğunlaşma görülmedi. Ancak 13 hasta araba tutması olduğu belirlendi.

Hastalarımızda ağrıların ilk ortaya çıktığı yaş kadınlar için 8-50(ortal. 22,3±7,9) , erkekler için 12-44(ortal. 26,4±8,3) olarak saptandı. Bize başvuran migrenlilerin %67'si 5 yıl ve üzerinde başağrısı çektiğini ifade etti. Tüm olguların %65'i ayda üç veya üzerinde ağrı tanımıyordu. Lokalizasyon %65 unilateraldi. Çoğunluk şiddetli ağrıdan yakınıyordu. Kadınların %60'ı ağrıyı şiddetli, %27'si orta şiddette ve %13'ü hafif olarak tanımlarken; erkeklerin %59'u şiddetli, %29'u orta şiddette ve %12'i hafif olarak tanımlamaktaydı (Grafik-3).

Hastalarımızın en sık tanımladığı aura görsel bozukluklar ve ikinci sıklıkta duysal bozukluklardı. Ağrı ile ilişkili faktörler arasında emosyonel stres, gürültü, ışık, açlık, bazı yiyecekler, yorgunluk ve menstrüasyon sıralanmaktaydı.



Grafik-3: Kadın ve erkeklerin ağrı şiddeti

Ağrıyı geçirmek için hastalar en sık ağrı kesici almayı tercih ederken ikinci sıklıkta karanlık sessiz bir yerde uyumaya çalışmaktaydılar.

TARTIŞMA

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji polikliniğine başvuran 94 migrenli hastanın kadın/erkek oranı 4,5/1 olarak bulundu. Literatürde bu oran 2-4/1 olarak verilmekteydi (4,5,11). Bizim çalışmamızda kadınların biraz daha fazla olması hastaların yaş aralığı ile ilgili olabilir. Çünkü kadın erkek arasında 12 yaşına kadar migren görülme sıklığında bir fark olmazken, genç erişkinlerde kadınlarda belirgin artış görülmektedir. Yine 70 yaş üzerinde kadın erkek arasındaki fark kapanmaktadır (1,2,5,7). Bizim çalışmamızda yer alan kadın hastaların yaş aralığı 15-62 (ort.29,5±8,3) ; erkek hastaların yaş aralığı ise 12-49 (ort.31,2±9,5) olarak bulundu. Görüldüğü gibi 12 yaş altı ve 70 yaş üzeri olgunun olmaması bu oranı arttırmış olabilir.

Hastalarımızın %66'sı evli, %27'si bekar ve %1'i dul olarak saptandı. Bu konuda Amerika'da yapılan bir çalışmada benzer sonuçlar bulunmuştur (7). Yalnız bu çalışmada evlenip ayrılanlardaki oran bizim çalışmamıza göre daha yüksektir. Bu da ülkemiz ile Amerika arasındaki boşanma oranıyla ilgili kabul edildi.

Öğrenim durumlarına baktığımızda en büyük grubu %46'lık bir oran ile lise ve üniversite mezunları oluşturmaktaydı. İkinci sırada %38'lik bir oran ile ilk ve orta okul mezunları gelirken %17'lik bir oranla okumaz-yazmaz veya okur yazarlar en küçük grubu oluşturmaktaydı. Bu sonuç, eğitim düzeyi arttıkça migren görülme sıklığının arttığını düşündürmekteydi. Literatürde de sosyoekonomik düzey arttıkça migren sıklığının arttığı belirtiliyordu (9,11,12). Ancak bizim çalışmamıza katılan hastaların ekonomik durumlarına ilişkin yanıtları literatürle uyumlu değildi. 94 olgunun 72 (%76,5)'si ekonomik durumunu orta, 19(%20,5)'u yüksek ve 3(%3)'ü düşük olarak ifade etti. Bu sonuç bizim ülkemiz

için belirli bir yıllık gelir düzeyi belirtmememiz nedeniyle göreceli bir durum olarak kabul edildi. Çalışmamızdaki olguların 54 (%57)'ünün ev hanımı olması hastaların çoğunun kadın olması ve toplum içinde kadınların büyük bölümünün ev hanımı olmasına uymaktaydı. Diğer meslek grupları ile migren arasında belirli bir ilişki saptanamadı.

Hastaların ağrının şiddetini tanımlaması konusunda belirgin bir cinsiyet farkı gözlenmedi. Çalışmaya katılan kadın ve erkek hastaların en büyük bölümü ağrıyı şiddetli olarak tanımlamaktaydı. Kadınların %60'ı şiddetli, %27'si orta şiddette ve %13'ü hafif şiddette ağrı tanımlarken; erkeklerin %59'u şiddetli, %29'u orta şiddette ve %12'si hafif şiddette ağrı tanımlıyordu. Literatürde migrenli hastaların ağrısının şiddeti konusunda çelişkili bilgiler bulunmaktadır (4,7,8,11). Bazısı ağrı şiddetinin en sık orta şiddette olduğunu iddia ederken, bazıları çalışma sonucumuz gibi şiddetli olduğunu ileri sürmektedir.

Çalışmamızda migrenli hastaların çoğunluğu için geçerli bir kişilik yapısı saptanamadı.

Migren bilindiği gibi büyük ölçüde kalıtım yada soya çekim özelliği olduğu kabul edilen bir hastalıktır (4,6,9,11,12). Yapılan çalışmalarda soya çekim %50-70 olarak bildirilmektedir. Bizim çalışmamızda soy geçmişinde migren veya benzer baş ağrısı bulunması %50 olarak saptandı. Bunların %80'inde birinci derece akrabalık söz konusuydu.

Hastalarımızın öz geçmişinde dikkat çekici bir özellik çocukluk çağı taşıt tutmasının bulunmasıydı. Bu durum literatürle uyumluydu (4,11). Ancak astma, saman nezlesi, ürtiker, egzema v.b. gibi allerjik veya da psikosomatik hastalıklar hastalarımızda normal popülasyona göre farklı bulunmadı.

Hastalarımızda ağrıların başlangıç yaşı kadınlar için $22,3 \pm 7,9$, erkekler için $26,4 \pm 8,3$ olarak saptandı. Yapılan çalışmalarda ise migrende ağrıların başlama yaşı 10-30 yaş arasında bildirilmektedir

(1,5,7,11).

Hastalarımızın tanımladığı diğer klinik özellikler ağrının lokalizasyonu, niteliği, süresi, geliş sıklığı, prodrom belirtileri ve ağrı ile ilişkili faktörlerde migrenin bilinen özellikleri dışında bir özellik saptanmadı.

Bölgemizdeki hastaların ağrıyı geçirmek için başvurduğu yöntemler birinci sıklıkta ağrı kesici almak ikinci sıklıkta ise karanlık sessiz bir yerde uyumaktı. Bu yöntemler bilinen yöntemlere uygunluk göstermekteydi.

KAYNAKLAR

- 1-B. O'Brien, R. Goeree, and D. Streiner: Prevalence of migraine headache in Canada: A population-based survey. *International Journal of Epidemiology*. 23, 5, 1020-1026, 1994.
- 2-C.D.Aring: Late-life migraine. *Arch Neurol*. 48, 1174-1177, 1991.
- 3-Çelebi Arif, Özcan Hıfzı: Baş ağrıları, kranial nevraljiler ve yüz ağrılarının sınıflandırması ve tanı kriterleri. sf:23-35, 1990. İstanbul.
- 4-G.Camillo Manzoni, S.Farina, M.Lanfranchi, A.Solari: Classic migraine-clinical findings in 164 patients. *Eur. Neurol*. 24: 163-169, 1985.
- 5-M.S.Linet, D.K.Ziegler, W.F.Stewart: Headaches preceded by visual aura among adolescents and young adults. *Arch Neurol*. 49, 512-516, 1992.
- 6-M.S.Linet, W.F.Stewart, D.D.Celentano, D.Ziegler, M.Sprecher: An epidemiologic study of headache among adolescents and young adults. *JAMA*, 21, 261, 15, 2211-2216, 1989.
- 7-R.B.Lipton, W.F.Stewart: Migraine in the United States: A review of epidemiology and health care use. *Neurology* 43 (3): 6-10, 1993.
- 8-R.B.Lipton, W.F.Stewart: The epidemiology of migraine. *Eur.Neurol*. 1994;34(2): 6-11
- 9-R.E.Markush, H.R.Karp, A.Heyman, and W.M.O'fallon: Epidemiologic study of migraine symptoms in young women. *Neurology* 25: 430-435, 1975.
- 10-T.C.Chen, A.Leviton, J.H.Ellenber: Migraine and other diseases in women of reproductive age. The influence of smoking on observed associations. *Arch Neurol*. 44 :1024-1028, 1987.
- 11-The headaches. edited by J.Olesen, P.Tfelt-Hansen, and K.M.A.Welch. Raven Press. Ltd. New York. 1993. pp:169-244.
- 12-W.E.Waters: Migraine: Intelligence, social class, and familial prevalence. *Br. Med. J.*, 1971, 2, 77-81.

AKUT SEREBROVASKÜLER OLAYLARDA BEYİN HARİTALAMA İLE LEZYON LOKALİZASYONU*

Özcan ERTÜRK, Levent ÜÇKARDEŞLER, Kayhan ALTINTAŞ,
Atilla NUTKİ, H. Barış DİREN

Sevgi Hastanesi Nöroloji Kliniği, Ankara

ÖZET

Bu çalışmada akut serebrovasküler olay (SVO) olgularında beyin haritalama ile diğer serebral görüntüleme yöntemlerinin lezyon lokalizasyon paralellliğini araştırmak amaçlanmıştır. Yaş ortalamaları 62 olan 25 olguda lezyon kranial MRG/BT ve/veya beyin SPECT ile belirlenmiş ve bu hastalarda beyin haritalama incelemesi yapılmıştır. Z-skor haritalarının değerlendirilmesinde lezyon bölgesinde delta ve teta band gücünde(power) artma, beta band gücünde azalma ile lezyon hemisferinde alfa band gücünde azalma gözlenmiştir. Maksimum güç artımı mutlak(absolute) delta, maksimum azalma ise oransal(relative) alfa gücünde belirlenmiştir. Bu bulgular ile SVO'larda lezyon bölgesinde serebral bioelektrik aktivitenin yavaşlamasını göstermede z-skor haritalarının oldukça hassas olduğu ve klinik uygulamada kullanılabileceği sonucuna varılmıştır.

Anahtar Sözcükler: Beyin haritalama, serebrovasküler olay, z-skor haritaları

THE LOCALISATION OF LESIONS WITH BRAIN MAPPING IN ACUTE CEREBROVASCULAR ACCIDENTS

In this study, the parallelism of brain mapping and the other cerebral imaging modalities have been investigated in the detection of the lesions in patients with acute cerebrovascular accident. The findings of the brain mapping of 25 patients (mean age 62 year-old) were compared with the findings of cranial MRI or CT and/or SPECT. In the evaluation of z-score maps an increase in the power of delta and theta bands and a decrease in the power of alpha and beta bands have been observed. Maximum power increase has been realized in absolute delta band and maximum decrease in power has been detected in relative alpha band. The results show and suggest us that z-score maps are very sensitive in the detection of slowing cerebral bioelectric activity in CVA and that these maps could be used in clinical practice.

Key Words: Brain mapping, cerebrovascular accidents, z-scor maps

GİRİŞ

Serebral bioelektrik aktivitenin hem amplitüd hem de frekans yönünden niceliksel incelenmesi şeklinde tanımlanabilen kantitatif elektroensefalografi (quantative EEG, QEEG) ile frekans spektrumundaki bantların ve voltajların topografik dağılımı gösterilir(1).

SVO'larda serebral bioelektrik aktivitenin hemen etkilendiği bilinmektedir. Klasik EEG literatüründe lezyon bölgesinde yavaşlamanın gözlemlendiği bildirilmektedir. Ancak bu yavaşlamanın niceliksel olarak "interpolate" edilmiş haritalarla gösterilmesi son yıllarda geliştirilmiştir. İki ana haritalama yöntemi olup ilki voltaj, ikincisi ise frekans haritalarıdır. SVO'larda frekans haritaları daha yaygın kullanılmaktadır.

Kaydedilen EEG bilgisi bir çeşit frekans ayrıştırma yöntemi olan FFT (Fast Fourier Transformasyon) analizinden geçirilerek klasik EEG bantlarının güçleri hesaplanır ve interpolate edilerek bir kafa krokisi üzerinde renk kodları halinde konstrükte edilir(2). Dört ana EEG frekansı mutlak ve oransal güç, interhemisferik asimetri ve koherans haritaları olmak üzere 4 ana grupta gösterilir.

Mutlak güç (Absolute Power) : Birimi mikrovolt

MRG : Magnetic Resonance Görüntüleme
QEEG : Quantitative Electroencephalography
FFT : Fast Fourier Transformation
SVO : Serebrovasküler Olay

kare olup amplitüdden bağımsız olarak aktiviteni mutlak gücünü yansıtır.

Oransal güç (Relative Power) : Her bir bandın total bant aktivitesine % olarak oranını gösterir ve beyin aktivitesinin dağılımını yansıtır.

İnterhemisferik Asimetri : Hemisferlerin homolog bölgelerinin güçlerinin birbirlerine % oranını gösterir.

İnterhemisferik Koherans : Homolog hemisfer bölgelerinin faz birlikteliğini yani koheransını gösterir.

Tüm bu haritalar şekilsel gibi görünüyorsa da aslında birçok sayısal değerden oluştuğundan bunlara kolaylıkla istatistiksel yöntemler uygulanabilir. İşte aynı yaş grubu normallerin ortalamaları ile karşılaştırma esasına dayanan z-skor haritaları (z-score maps) bunlardan biridir.

Akut SVO olgularında beyin haritalama ile diğer serebral görüntüleme yöntemlerinin lezyon lokalizasyon paralellliğini araştırmak amacıyla planlanan bu çalışmada z-skor haritaları kullanılmıştır.

Yazışma Adresi: Dr. I. Özcan ERTÜRK Sevgi Hast. Nör. Böl. Tunus Cd. No:28 Kavaklıdere-ANKARA Tel:0.312.419 44 44 Faks: 419 44 68
Bu çalışma XXXI. Türkiye Nöroloji Kongresi'nde (24-28 Eylül 1995 Kapadokya) "Akut SVO'larda Brain Map ile MRI,SPECT Karşılaştırılması" başlığı ile sunulmuştur.
Geliş Tarihi: 9 Ocak 1996

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Sevgi Hastanesinde akut SVO tanısı konarak kranial MRG/BT, SPECT ve beyin haritalama incelemeleri yapılabilen; yaş ortalamaları 62 (32-84) olan 16 erkek ve 9 kadın olgu alınmıştır.

Olgularda lezyon kranial MRG/BT ve/veya beyin SPECT ile belirlenmiş ve bu hastalarda beyin haritalama incelemesi yapılmıştır. Çalışmada Cadwell Spectrum-32 "Neurometric Analyzer" kullanılmıştır. Serebral bioelektrik aktivite istirahat, uyanık ve gözler kapalı durumda 21 kanaldan bileşik kulak referanslı (ear-linked) montajla optik diske kaydedilmiştir. Artefaktsız bölümlerden 2.5 saniyelik 48 dilim (epoch) seçilerek analiz edilmiştir. Ham (raw) ve z-skor haritaları incelenerek z-skor haritalarında 1.96'nın üzerindeki değerler patolojik olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Tablo I'de hastaların uygulanan görüntüleme yöntemlerine göre dağılımı sunulmuştur.

Tablo I : Hastaların Uygulanan Görüntüleme Yöntemlerine Göre Dağılımı:

Görüntüleme Yöntemi	Hasta Sayısı	%
MRG	8	32
MRG+SPECT	14	56
BT+SPECT	1	4
SPECT	2	8
TOPLAM	25	100

Görüntüleme yöntemleri ile doğrulanmış lezyonların serebral arter alanlarına göre dağılımı ise Tablo II'de gösterilmiştir.

Tablo II :Görüntüleme Yöntemleri ile Doğrulanmış Lezyonların Arteriyel Dağılımı:

Lezyon Lokalizasyonu	Hasta Sayısı		TOPLAM	%
	R	L		
ICA	1	5	6	24
MCA	6	11	17	68
ACA	-	1	1	4
PCA	1	-	1	4
TOPLAM	8	17	25	100

ICA:Internal Carotid Arter MCA:Middle Cerebral Arter
ACA:Anterior Cerebral Arter PCA:Posterior Cerebral Arter

Temel bulgu tüm hastalarda MRG/BT veya SPECT ile belirlenen lezyon bölgelerinde, z-skor haritalarında delta ve teta bantlarında artma, beta

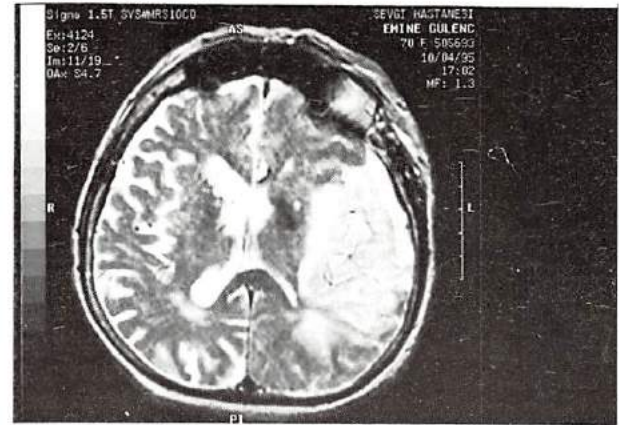
bandında azalma ile lezyon hemisferinde alfa bandında azalmadır. Bu durum simetri haritalarına güç asimetrisi şeklinde yansır. Koherans haritalarında ise lezyon bölgesinde koherans azalması (enkoherans) görülmektedir.

Tablo III, QEEG parametrelerine göre her bir frekans bandındaki artma veya azalmanın hastalardaki dağılımını yüzde olarak göstermektedir. Burada hastaların %93'ünde mutlak delta güç artımı ve yine %93'ünde oransal alfa güç azalması gözlenmektedir.

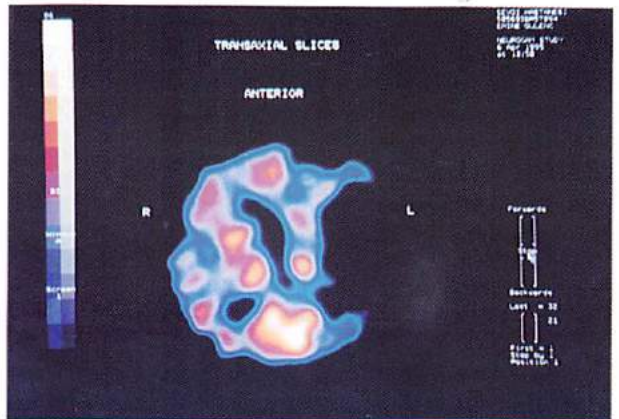
Tablo III : Hastalarda QEEG Parametrelerine Göre Frekans Bandlarında Patoloji Görülme Oranları (%):

PARAMETRE/ FR.BANDI	Delta artırımı %	Teta artırımı %	Alfa azalması %	Beta azalması %
Absolute Power	93	86	13	20
Relative Power	80	80	93	80
Asimetri	60	46	26	33
Koherans	80	93	60	60

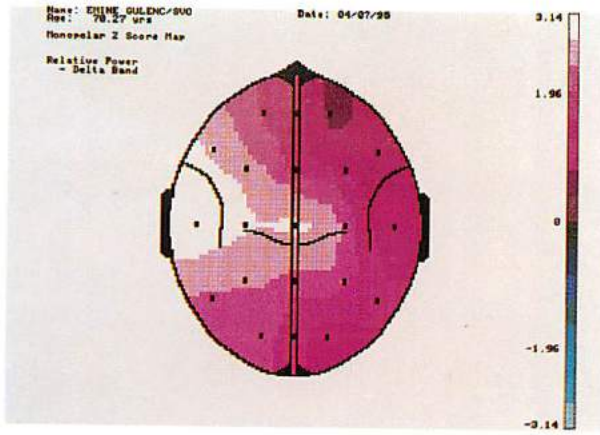
Beyin haritalama ve diğer görüntüleme yöntemleri Resim 1'de gösterilen olguda beyin haritalama ile lezyonu lokalize etmenin mümkün olduğu açıkça görülmektedir.



Resim 1A: Akut iskemik SVO olgusunda serebral görüntüleme: T2-ağırlıklı aksiyel MRG'de hiperintensite,



Resim 1B: Akut iskemik SVO olgusunda serebral görüntüleme: Aksiyel SPECT'te hipoperfüzyon,



Resim 1C: Akut iskemik SVO olgusunda serebral görüntüleme: Beyin Haritasında delta frekans artımı

TARTIŞMA

Tıbbi görüntüleme yöntemi olarak beyin haritalama ekonomik ve non-invaziv olup santral sinir sistemini(SSS) ilgilendiren birçok durumda kullanılmaktadır³. SVO'larda günümüzün MRG, BT, SPECT ve PET gibi gelişmiş görüntüleme yöntemleri yanında beyin haritalama da kullanılabilir. Özellikle MRG, BT gibi yöntemlerin bulgu vermediği erken dönemlerde lokalizasyon ve lateralizasyon için yararlı olup birçok çalışma ile diğer yöntemlerle korelasyonu gösterilmiştir (4-11).

Genellikle Xe133 ile ölçülen bölgesel serebral kan akımı (rCBF) ile serebral bioelektrik aktivite arasında paralellik olduğu, serebral kan akımının azalması ile EEG'de yavaş aktivitenin arttığı bildirilmiştir (4,6,11). Ayrıca QEEG'nin rutin EEG'ye üstünlüğü de gösterilmiştir (8,12). QEEG yolu ile lokalizasyonun doğru olarak yapılabilmesi lezyonun büyüklüğü ve derinliği ile orantılıdır. Eğer infarkt kortekste ise QEEG, CT değişikliklerinden daha önce lokalizasyon, lateralizasyon yapabilmektedir(13).

Serebral kan akımı ile bioelektrik aktivitenin yakın eş zamanlı korelasyon göstermesi nedeni ile QEEG karotis cerrahisi ve açık kalp ameliyatları sırasında EEG monitorizasyonunda kullanılmaktadır (14-18).

Klinik uygulamalarda QEEG'nin değişik parametreleri kullanılmakla birlikte, SVO' larda alfa bandının incelenmesinin popüler olduğu ve bunu delta bandının izlediği gözlenmektedir. Kliniğimizde izlediğimiz SVO olguları QEEG yöntemleri ile de incelenmiş olup literatür bilgileri ile uyumlu olarak delta ve teta bantlarında güç artımı, alfa bandında güç azalması belirlenmiştir. Maksimum güç artımı mutlak delta, maksimum azalma ise oransal alfa gücünde gözlenmiştir. Akut

SVO olgularında lezyonu lokalize etmede z-skor haritalarının yüksek bir duyarlılığa sahip olduğu görülmektedir. Tanı ve tedavi yanıtının izleminde kolay uygulanabilen non-invaziv bir yöntem olarak z-skor haritalarından yararlanılabileceği inancındayız.

KAYNAKLAR

- 1-Etevenon P, Peron MP, Gueguen B, Ghanem M, Gaches Jdeniker P: Value of quantative EEG and EEG mapping in medicine. *Annales de Medicine Interne* 138(1):13-8, 1987.
- 2-John ER: Principles of neurometrics. *Am. J. EEG Technology* 30:251-66, 1990.
- 3-Nuwer MR: EEG topographic mapping and frequency analysis: techniques and studies in clinical setting. *Seminars in Neurology* 10(2): 166-77, 1990.
- 4-Nagata K: Topographic EEG mapping in cerebrovascular disease. *Brain Topography* 2(1-2):119-28, 1989.
- 5-Lechner H, Niederkorn K, Logar C, Schmidt R: Topographic EEG brain mapping in cerebrovascular disease and dementia. *Neurologia* 38(1):3-10, 1989.
- 6-Rosadini G, Cossu M, DeCarli F, Marengo S, Nobili F, Rodriguez G: Evaluation of cerebral blood flow data in stroke patients using a mapping system. *Stroke* 20(9):1182-9, 1989.
- 7-Nuwer MR, Jordan SE, Ahn SS: Evaluation of stroke using EEG frequency analysis and topographic mapping. *Neurology* 37(7): 1153-9, 1987.
- 8-Logar C, Boswell M: The value of EEG mapping in focal cerebral lesions. *Brain Topography* 3(4):441-6, 1991.
- 9-Giaquinto S, Cobianchi A, Macera F, Nolf G: EEG recordings in the course of recovery from stroke. *Stroke* 25(11):2204-9, 1994.
- 10-Nuwer MR, Arnadottir G, Martin NA, Ahn SS, Carlson LG: A comparison of quantative EEG, computed tomography, and behavioral evaluations to localize impairment in patients with stroke and transient ischemic attacks. *Journal of Neuroimaging* 4(2):82-4, 1994.
- 11-Jonkman EJ, Poorvliet DCJ, Veering MM, Weerd AW, John ER: The use of neurometrics in the study of patients with cerebral ischemia. *EEG & Clin. Neurophysiol.* 61:333-41, 1985.
- 12-Salinsky MC, Oken BS, Kramer RE, Morehead L: A comparison of quantative EEG frequency analysis and conventional EEG in patients with focal brain lesions. *EEG & Clin. Neurophysiol.* 83(6):358-66, 1992.
- 13-MacDonnell RAL, Donnan G, Bladin PF: The EEG and acute ischemic stroke: distinguishing cortical from lacunar infarction. *Arch Neurol* 45:520-4, 1988.
- 14-Ahn SS, Jordan SE, Nuwer MR, Marcus DR, Moore WS: Computed EEG topographic brain mapping. A new and accurate monitor of cerebral circulation and function for patients having carotid endarterectomy. *J. Vasc. Surg.* 8(3): 247-54, 1988.
- 15-Deriu GP, Franceschi L, Milite D, Calabro A, Saia A, Grego F, Cognolato D, Frigatti P, Diana M: Carotid artery endarterectomy in patients with contralateral carotid artery occlusion: perioperative hazards and late results. *Annals of Vasc. Surg.* 8(4):337-42, 1994.
- 16-Facco E, Deriu GP, Dona B, Ballotta E, Munari M, Grego F, Behr AU, Baratto F, Franceschi L, Giron GP: EEG monitoring of carotid endarterectomy with routine patch-graft angioplasty: *Neurophysiologie Clinique* 22(6):437-46, 1992.
- 17-Redekop G, Ferguson G: Correlation of contralateral stenosis and intraoperative EEG change with risk of stroke during carotid endarterectomy. *Neurosurgery* 30(2):191-4, 1992.
- 18-Kresowik TF, Worsey MJ, Khoury MD, Krain LS, Shamma AR, Sharp WJ, Stern JA, Corson JD: Limitations of EEG monitoring in the detection of cerebral ischemia accompanying carotid endarterectomy. *J. Vasc. Surg.* 13(3): 439-43, 1991

HEMİSFERİK KAROTİD SİSTEM TİA'LARINDA ETYOLOJİ*

M.Akif TOPÇUOĞLU, Hakan AY, Kaan KAYAHAN, Okay SARIBAŞ

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji AD., Ankara

ÖZET;

Hemisferik karotid TIA (HC-TIA)' larında etyolojiden sorumlu olan faktörlerin en önemlisi karotid arterin aterosklerotik hastalıklarıdır. Son çalışmalar, 45 yaş üzerinde ve kalp hastalığı öyküsü olmayan hastalarda ekokardiyografinin rutin yapılmasını önermemektedir. Bu çalışma HC-TIA'larda sorumlu etyolojik faktörün belirlenmesi amacıyla yapılmıştır. 1990-1995 yılları arasında hospitalize edilerek incelenen 42 ardışık hasta çalışma kapsamına alınmış ve EKG, EKO ve bilateral karotid dopler USG'yi de içeren tetkiklerle incelenmiştir. Etiyolojik sorumlu neden olarak %28.6 hastada kardiyoembolizm ve %42.9 hastada ise karotid aterosklerozu belirlenmiştir. %16.7 hastada mikso etyolojik faktör saptanırken, %11.8'inde etyoloji aydınlatılamamıştır. Klinik ile uyumlu BT lezyonu CİTD (Cerebral Infarct Transient Deficit) %19.04 hastada saptanmış olup bu grupta EKO patolojileri daha yüksek oranda tespit edilmiştir. (P<0.005) Sonuç olarak, bu çalışmada hemisferik karotid sistem TIA'larında kardiyoembolizm literatürden yüksek oranda bulunmuştur. Bu bulgu HC-TIA veya CİTD'li hastaların evaluasyonunda ekokardiyografiyi de içeren detaylı kardiak incelemenin gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Anahtar Sözcükler; Transient iskemik atak, karotid sistem, etyoloji

ETIOLOGY IN HEMISPHERIC CAROTID TRANSIENT ISCHEMIC ATTACKS

Carotid artery atherosclerosis is the most important etiologic factor in hemispheric carotid transient ischemic attacks (HCTIA). Recent studies suggest that echocardiography has no use in HCTIA patients over 45 and without history of cardiac disease. The aim of this study is to determine the etiology and risk factors in HCTIA.

Forty two consecutive patients with HCTIA, hospitalised between years 1990-1995 were included. All patients underwent an extensive etiologic evaluation according to a standard protocol (including electrocardiography, echocardiography and bilateral carotid doppler ultrasound). Cardioembolism was found to be responsible in 28.6% while carotid artery atherosclerosis in 42.9% of patients. 16.7% were unclassified and 11.8% remained unknown. A clinically correlated cerebral lesion (Cerebral Infarct Transient Deficit; CİTD) was determined in 19.04%. Echocardiographic pathologies were significantly higher in this group (p<0.05).

Hence cardioembolism ratio is found to be higher than the literature, detailed cardiologic evaluation must be performed in patients with HCTIA and CİTD.

Key Words: Transient ischemic attacks, Carotid system, etiology

GİRİŞ

Tüm iskemik serebrovasküler olayların %10-22'si transient iskemik ataklardır (1-3). Karotid sistemde TIA (CTIA) posterior sisteme göre yaklaşık olarak 4 kat daha fazladır (2-4). Karotid TIA'ların %66-80'inde amorozis fugax olmamakta ve sadece hemisferik (HCTIA) semptomlar görülmektedir (3,5-7). Amorozis fugax (AFx)' a göre farklı prognostik ve terapötik özellikleri olduğu bilinen HCTIA'larda da etyolojiden sorumlu faktörlerin en önemlisi aterosklerotik karotid arter hastalıklarıdır (5,8). Konkoman ya da tek başına kardiyoembolizm sıklık ve oranı AFx olan hastalardan daha fazladır (9-11). Literatürde kalp hastalığı öyküsü olmayan 45 yaşın üzerindeki HCTIA hastalarında ekokardiyografi gibi ileri kardiak inceleme önerilmemektedir (10,12-18).

Bu çalışma hemisferik karotid TIA'larında etyolojik faktörlerin görülme sıklıklarını belirlemek amacıyla yapılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

HC-TIA	: Hemisferik Karotid TIA
CİTD	: Serebral Infarct Transient Deficit
CTIA	: Karotid Sistemde TIA
AFx	: Amorozis Fugax
CTS	: Serebral Infarct Transient Signs

1990-1995 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi Nöroloji servisinde, hemisferik karotid TIA tanısı (Tablo-1) ile hospitalize edilerek standart protokol (Tablo-2) çerçevesinde etyolojik incelemesi tamamlanmış olan ve öncesine ait iskemik stroke hikayesi olmayan 42 hasta çalışmaya alınmıştır.

Hastalar etyolojik olarak 6 gruba ayrılmıştır (31): Gruplara dahil edilme kriterleri Tablo-3'de özetlenmiştir. Karotid aterosklerotik lezyonları ise stenozun derecesi ve yayılımına (32) göre 6 gruba ayrılmıştır (Tablo-4). Ekokardiyografik inceleme sonucu ortaya konulan kardiak patolojiler embolizm riskine göre major (prostatik kalp kapakları, mitral darlık, intrakardiyak trombus, kardiak duvar hareket buzukluğu) ve minör (Sol ventrikül hipertrofisi, Valvuler ve/veya Annulus Kalsifikasyonu gibi) olarak gruplandırılmıştır(11).

Yazışma Adresi: Dr M.Akif TOPÇUOĞLU, Hacettepe Üni. Tıp Fak. Nöroloji A.B.D. 06100 Sıhhiye/ANKARA Tel:3103545-1806/1749, Fax:3093451
*XXIX. Ulusal Nöroloji Kongresinde sunulmuştur. (24-28/Eylül/1995, Kapadokya)
Geliş Tarihi: 10 Ocak 1996

Etyolojik grupların görülme sıklıkları belirlenmiş ve gruplar yaş, cinsiyet, ateroskleroz risk faktörleri (Hipertansiyon, sigara, DM, hiperlipidemi) açısından kıyaslanmıştır. Ayrıca TIA lateralizasyonu ya da BT'de iskemik lezyon olup olmamasına göre de gruplar karşılaştırılmıştır. Hastalarda TIA sayısı ya da süresi ayrıca incelemeye alınmamıştır. İstatistik işlemleri için X2 ve Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.

Tablo I: Hemisferik Karotid TIA Tanı Kriterleri (5,10,19,20-30)

Non-provokatif ve ani olarak ortaya çıkan, en çok 24 saatte tam olarak düzelen, objektif hikayeye dayanarak ya da akut atak sırasında muayene edilerek aşağıdaki klinikler saptanmış ise;
1-Yüz±kol±bacağı ilgilendiren ('hemi' fenomeni) motor ve/veya hissi defisit
2-Afazi, neglect veya apraksi gibi tipik kortikal semptomlar olması
3-Aynı vasküler sahada amarozis fugax olmaması
4-Vertigo, ataksi, diplopi, disfaji, perioral parestezi, dizatri olmaması
*: Hemiparazi ile birlikte olması durumunda CTIA semptomu olarak kabul edildi.

Tablo II: Standart Etyoloji Araştırma Protokolü

- 1- Total kan sayımı ve tüm kan biyokimyası
- 2- 14 saatlik açlık sonrası kan lipid ve lipoprotein analizi
- 3- EKG
- 4- Transtorasik ekokardiografi
- 5- Karotid ve vertebral renkli dopler ultrasonografi
- 6- Kranial BT ve MRI
- 7- Hematolojik inceleme (Protein C, S, antitrombin - III, fibrinojen)
- 8- İmmünolojik inceleme (ANA, Anti-DNA ve Antikardiolipin antikor)
- 9- Holter monitörizasyon
- 10- Serebral anjiyografi
- *Spesifik endikasyonlarda

BULGULAR

Çalışmaya alınan 42 hastanın ortalama yaşı 55,9 dur. Hastaların 27 (%64.3)'si erkek, 15 (%35.7)'si de kadındır. Kadınlar için ortalama yaş 55.92 (25-85) ve erkekler için 55.89 (33-78) olup aralarında fark yoktur.

TIA'lar 21 (%50) hastada sadece sağ, 14 (%35.7) hastada sadece sol, 7 (%14.3) hastada her iki taraftan geçirilmiştir. Bilateral TIA'lar eşzamanlı değildir.

En az bir ateroskleroz risk faktörü saptanan hasta oranı %71.4'dür. Hipertansiyon 17(%40.5), sigara alışkanlığı 13(%30.9), hiperlipidemi 9(%21.4) ve DM 5(%11.9) hastada bulunmuştur. %35.7 hastada kalp hastalığı öyküsü belirlenmiştir.

Beyin Damar Hastalıkları Dergisi 1996, 2:37-42

Bunların %60'ı koroner arter hastalıkları, %13.4'ü kalp kapak hastalıkları ve % 26.6'sı prostetik kapağı olan hastalardır. %23.8 hastada risk faktörü belirlenememiştir.

Tablo III: Etyolojik Sınıflama Kriterleri

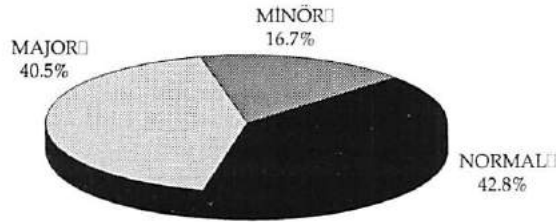
- 1-Kardiyembolizm:(Tüm kriterler)
 - 1-Ekokardiyografi (EKO) de potansiyel kardiyembolik odak tespiti
 - 2-İpsilateral karotid arterde %50'den fazla darlık olmaması
 - 3-İpsilateral karotid arterde %50'den daha az darlık olması durumunda plağın ülser, tromboze veya heterojen eko'da olmaması
 - 4-Başka bir etyolojik faktörün belirlenememiş olması
- 2-Aterosklerotik karotid hastalığı(Tüm kriterler)
 - 1-İpsilateral karotid arterde %50 ve daha fazla daralma yapan aterom plağı tespiti
 - 2-İpsilateral karotid arterde %50'nin altında daralma yapan plağın ülser, tromboze ya da heterojen görünümde olması
 - 3-EKO'da kardiyembolik odak bulunmaması
- 3-Diğer(Sınıflanamayan):(Üçünün birarada oluşu)
 - 1-EKO'da potansiyel kardiyembolik odak olması
 - 2-İpsilateral karotid arterde %50 veya daha fazla darlık olması
 - 3-İpsilateral karotid arterde %50'den az daralma yapan plağın tromboze, ülser ya da heterojen EKODA olması
 - 4-Hematolojik, immünolojik yada diğer bir stroke nedeninin bulunması
- 4-Neden bulunamayan
- 5-Nonaterosklerotik Vaskülopati
 - İnflamatuar: SLE, Behçet, diğer sistemik vaskülitler, infektif vs.
 - Non-inflamatuar: diseksiyon, radyasyon, displazi, FMD, Moyamoya vs.
 - Reversibl: migren, toksemi, peripartum, ergotizm vs.
- 6-Hematolojik:
 - Hiperviskozite, koagülopati, anemi

Tablo IV: Karotid stenozu dereceleme sistemi(32)

- 0=Aterosklerotik lezyon yok.
- 1=İpsilateral %20 altında stenoz
- 2=İpsilateral %20-50 stenoz veya bilateral %20 altında stenoz
- 3=İpsilateral %50-70 stenoz veya bilateral %20-50 stenoz
- 4=İpsilateral %70den fazla stenoz veya Bilateral %50-70 stenoz veya kontrilateral oklüzyon
- 5=İpsi/bi-lateral oklüzyon veya bilateral %70 üzerinde stenoz

24 (%57.2) hastada EKO patolojik bulunmuştur (Şekil-1). Onyedisi (%40.5) hastada yüksek potansiyelli kardiyak emboli odağı belirlenirken %16.7 hastada minör potansiyelli odak bulunmuştur. Onyedisi hastada sol ventrikül diastolik disfonksiyonu (SVDD) saptanmış olup bunların 8'inde başka strüktürel EKO patolojisi tespit edilmemiş ve bu hastalar ekokardiyografik olarak normal kabul edilmiştir. EKO'da patoloji saptanan hastaların %45.83'ünde bilinen kalp hastalığı (prostatik kapak;3, valvülopati;2, koroner arter hastalığı;6) vardır. Kalp hastalığı olmayanlarda EKO %48.1 patolojik olup, saptanan patolojilerin %23.07'si major embolijenik potansiyele sahiptir. EKG'de bir hastada non-valvüler, birinde de "lone" AF saptanmıştır.

Şekil 1: Ekokardiyografi Bulguları



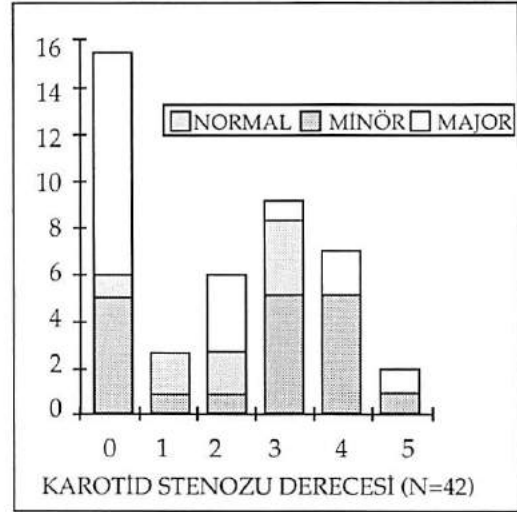
MINÖR: MY+SVDD (2), Sol ventrikül Hipertrofisi (1), Valvüler ve/veya Annulus Kalsifikasyonu (4) MAJOR: Valvulopati (9) Prostetik kapak (2) Sol atrial trombus (2) Kardiyak duvar hareket Bozukluğu (4)

Karotid Dopler USG 15 (%35.7) hastada normal iken 27 (%64.3) hastada çeşitli derecelerde karotid aterosklerozu göstermiştir. Karotid hastalığı derecesi ve eşlik eden kardiyak patolojiler Şekil-2'de gösterilmiştir.

Karotid arter patolojisi saptanan hastalarda %51.9 oranında EKO patolojisi (%29.6 major, %22.3 minör) saptanmıştır. Bu oran Grade-II ve altında karotid patolojisi gösterenlerde %77.8 (%44.5 major ve %33.3 minör) iken Grade-III ve üzerinde patolojisi olanlarda %38.9 (major %22.2 minör

%16.7) dir. ($p>0.05$)

Şekil :Karotid arter ve birlikte bulunan EKO patolojileri



EKO'da major embolijenik odak saptanan hastaların %70.6'sına doppler yapılmış olup %66.7 patolojik bulunmuştur. Grade-III ve fazla darlık oranı %33.4'dür. Minör kardiyak patoloji saptanan hastaların tamamına doppler yapılmış ve %85.7 patolojik bulunmuştur. Grade-III ve fazla darlık oranı %42.9'dur. ($P>0.05$)

13 hastanın Kranial BT'si patolojik olup, 5 (%11.9) hastada eski ve 8 (%19.04) yeni-klinik ile uyumlu iskemik lezyon (=Cerebral İnfarct Transient Deficit: CITD) bulunmuştur. Kranial BT'de iskemi saptanan hastalar yaş, cinsiyet, TIA lateralizasyonu ve ateroskleroz risk faktörleri açısından diğerlerinden farklı değildir ($P>0.05$). Ancak BT'de iskemik lezyon varlığı, etyolojiden kardiyomembolizmin sorumlu olduğu hastalar ($P<0.3$) ile EKO'su patolojik bulunan hastalarda ($P<0.05$) daha yüksektir.

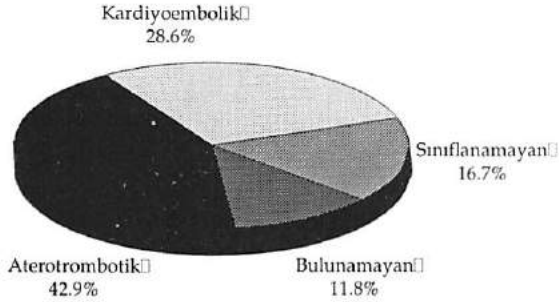
%28.6 hastada kardiyomembolizm, %42.9 hastada karotid arter stenozu, %16.7 hastada miks tip etyoloji saptanırken %11.8 hastada etyoloji

Tablo 5: Etiyolojik grupların özellikleri

	Kardiyomembolik	Atherotrombotik	Sınıflanamayan	Bulunamayan
n(%)	12 (%28.6)	18 (%42.9)	7 (%16.7)	5 (%11.8)
Yaş	46.4	60.5	59.0	57.8
% Erkek	%50	%66.7	%85.7	%60
TIA R	%50	%44.5	%71.4	%40
L	%41.7	%33.3	%14.3	%40
Bilateral	%8.3	%22.2	%14.3	%20
Öyküde kalp hast.	%41.7	%38.9	%28.6	%0
EKG'de KAH	%14.3ğ	%42.9	%57.1	%0
Ateroskleroz risk (En az bir)	%58.3	%88.9	%100	%0
CTde iskemik lezyon	%50	%5.6	%57.1	%40
(Yeni/Eski)	4/2	0/1	3/1	1/1

aydınlatılamamıştır [(Şekil-3)(Tablo-5)]. Etiyoloji bulunan gruplar arasında yaş, cinsiyet, TIA lateralizasyonu, kalp hastalığı öyküsü açısından fark yoktur. EKG'de koroner arter bulgusu doppleri normal olan hastalarda daha azdır ($P<0.05$). Karotid Doppler USG'de patoloji saptanan hastalarda ateroskleroz risk faktörleri normal olanlara göre belirgin olarak sıktır ($P<0.01$).

Şekil 3: Etiyoloji



TARTIŞMA

TIA oldukça heterojen bir klinik sınıflamadır. Anterior ve posterior sirkülasyon lokalizasyonlu TIA'ların çok farklı klinik, diagnostik, etyolojik ve prognostik özellikleri olduğu bilinmektedir. Bunun yanı sıra ön sistemde amaroşis fugax ve hemisferik TIA'lar da ayrı gruplardır. Hemisferik TIA'larda ise olayın embolik veya hemodinamik mekanizmalarla oluşu ya da BT'de infarkt bulunmasıyla tablonun özelliklerinin değiştiği vurgulanmıştır (33). Bu antiteleri klinik ve nöroradyolojik kriterlerle ayırdetmek mümkündür(34).

Bu çalışmada sadece hemisferik karotid sistemden TIA geçiren hastalar incelemeye alınmış ve etyolojik faktörler belirlenmeye çalışılmıştır. Hastaların tümüne EKG, EKO, bilateral Karotid doppler USG yapıldığı için etyolojide karotid stenozu ve kardiyoembolizmin sorumluluk derecesi ve birlikteliği belirlenebilmiştir.

Hastaların %57.2'sinde EKO patolojiktir. Bu oran literatürde %9.7-%17.2 (10,21,35-37) iken trans-toraksik EKO yanı sıra EKG, trans-ösefagial EKO, Holter ve koroner anjio kullanılırsa %22.4-33.6'ya çıkmaktadır(35,38-42). Kalp hastalığı öyküsü yok ise %7.1-9.4 düzeyinde kalır(10,43). Mevcut bu bilginin tersine çalışmamızda kalp hastalığı olmayan hastaların %48.1'inde EKO patolojisi, bunların da %23.7'sinde yüksek potansiyelli kardiak emboli odağı bulunmuştur. Atrial fibrillasyon (AF) oranı literatürde %1.6-14.0 arasında iken (4,10,44,45) serimizde %9.2 olarak bulunmuştur. Ancak AF'un etyolojiden sorumlu olduğu düşünülen hasta oranı %2.4'dür.

HCTIA'larda ipsilateral karotid stenozu %42-68 oranında bildirilmiş (10) olup bunların da %90'ında ataktan sorumlu tutulmuştur(10,46). Çalışmamızda karotid stenozu bulma oranında (%64.3) fark yok iken bu patolojinin ancak %42.9 hastada ataktan sorumlu olması popülasyonumuza ait bir diğer önemli farklılığı ortaya koymaktadır. Karotid arter patolojisi saptanan hastaların yaklaşık yarısında EKO'da kardiak emboli odağı saptanmıştır. Bunların da %57'si major riskli embolijenik patolojilerdir. Bu hastalarda koroner arter hastalığı da yüksek orandadır. Prognostik önemi olduğu bildirilen bu durum, hastalarda uygulanacak tetkik ve tedavinin koroner arter hastalıklarını da içermesini telkin etmektedir.

Etiyolojinin aydınlatılamadığı hasta oranı literatürde %3.6-15.6 arasındadır (10,47). çalışmamızda ise %11.8'dir. Bu grupta klinik yaklaşım henüz literatürde de tam olarak belirlenememiş olmakla beraber prognozlarının daha iyi olduğu bildirilmiştir(33). Bu hasta grubunda etyolojik araştırma daha da derinleştirilmeli, trans-ösefagial EKO, Holter monitörizasyon, MR-karotid arter anjio gibi non-invazif tetkikleri içermelidir. Ancak sayı oldukça az olmakla beraber çalışmamızda bu incelemeler ile etyolojide daha ileri bir belirlenim ortaya konulamamıştır.

BT'de kliniği açıklayabilecek yeni lezyon oranı literatürden fazla bulunmuştur. (%19.04 vs %8.5-11.8) (48-56). Bu çalışma iddia edilen aksine CITS veya CITS olarak adlandırılan bu antitede EKO patolojisi ve kardiyoembolizm oranının bilinenden (47,48,56) daha yüksek olduğunu göstermiştir. Bu nedenle tüm hemisferik TIA geçiren hastalarda nöroradyolojik inceleme yapılmalı, eski ya da klinikle uyumlu lazyon bulunan hastalarda detaylı şekilde kardiak araştırma mutlaka gerçekleştirilmelidir.

HCTIA ve CITS (CITS) hastalarında kardiyoembolizm literatürde belirtilenin aksine yüksek orandadır. Sekonder profilaksi açısından önem taşıyan bu durum, hastalarda ayrıntılı kardiak incelemeyi de gerekli kılmaktadır.

KAYNAKLAR

- 1-Bogousslavsky J, Melle GV, Regli F. The Lausanne Stroke Registry: Analysis of 1000 consecutive patients with first stroke. Stroke-1988;19:1083-1092
- 2-Hachinski V., Norris J.W.Diagnosis of transient ischaemic attacks. The Acute Stroke. Philadelphia:F A Davis, 1985: 65-77
- 3-Humprey P. Stroke and transient ischaemic attacks. J Neurol Neurosurg Psychiatry-1994;57: 534-543
- 4-Dennis MS, Bamford JM, Sandercock PAC, Warlow CP, A comparison of risk factors and prognosis for transient ischaemic attacks and minor strokes. The Oxfordshire Community Stroke Project. Stroke-1989;20:1494-1499

- 5-Landi G. Clinical diagnosis of transient ischaemic attacks. *Lancet*-1992;339:402-405
- 6-The amarosis fugax study group:Current management of amarosis fugax. *Stroke*-1990;21: 201-208
- 7-Toole JF. Transient ischaemic attack. *Health Rep*-1994;6:111-113
- 8-Lindgren A, Roijer A, Norrving B, Wallin L, Eskilsson J, Johansson BB. Carotid artery and heart disease in subtypes of cerebral infarction. *Stroke*-1994; 25: 2356-2362
- 9-Bogousslavsky J, Hachinski V.C., Boughner D.R., Fox A.J., Vinuela F, Barnett H.J.M. Cardiac and arterial lesions in carotid transient ischaemic attacks. *Arch Neurol*-1986;43:223-228
- 10-Bogousslavsky J, Hachinski VC, Boughner DR, Fox AJ, Vinuela F, Barnett HJM. Clinical predictors of cardiac and arterial lesions in carotid transient ischaemic attacks. *Arch Neurol*-1986;43:229-233
- 11-Cerebral Embolism Task Force. Cardiogenic brain embolism: The second report of the cerebral embolism task force. *Arch Neurol*-1989; 46: 727-743
- 12-Brown RD, Evans BA, Wiebers DO, Petty GW, Meissner I, Dale AJ. Transient ischaemic attacks and minor ischaemic stroke:an algorithm for evaluation and treatment. *Mayo Clin Prog*-1994;69:1027-1039
- 13-Knopman DS, Anderson DC, Asinger RW et al. Indications for echocardiography in patients with ischaemic stroke. *Neurology*-1982; 32:1005-1011
- 14-Rem JA, Hachinski VC, Boughner DR, Barnett HJM. Value of cardiac monitoring and echocardiography in TIA and stroke patients. *Stroke*-1985;16:950-956
- 15-Robbins JA, Sagar KB, French M et al. Influence of echocardiography on management of patients with systemic emboli. *Stroke*-1983;14: 546-549
- 16-Shuaib A, Hachinski VC, Oczkowski WJ. Transient ischaemic attacks and normal cerebral angiograms:a follow up study. *Stroke*-1988;19:1223-1228
- 17-Sirna S, Biller J, Skorton DJ, Seabold JE. Cardiac evaluation of patient with stroke. *Stroke*-1990; 21: 14-23
- 18-Tegeler CH, Downes TR. Cardiac imaging in stroke. *Stroke*-1991;21:1206-1211
- 19-Ad Hoc Committee on cerebrovascular disease: Classification of cerebrovascular disease-III. *Stroke*-1990;21: 637-676
- 20-Dennis MS, Bamford JM, Sandcock PAG, Warlow CP. Lone bilateral blindness:a transient ischaemic attack. *Lancet*-1989;i:185-189
- 21-Donnan G.A. Investigation of patients with stroke and transient ischaemic attacks. *Lancet*-1992;339:473-477
- 22-Donnan GA, O'Malley HA. The capsular warning syndrome:Pathogenesis and clinical features. *Neurology*-1993; 43: 957-962
- 23-Dyken M.L., Connealy P.M., Haerer A.F., Gotshall R.A., Calanchini P.R., Poskanzer D.C., Price T.R., Swanson P.D. Cooperative study of hospital frequency and character of transient ischaemic attacks I:Background, organisation, and clinical survey. *JAMA*-1977;237:882-886
- 24-Feldman E., Willerdink J. The symptoms of transient cerebral ischaemic attacks. *Seminars in neurology*-1991;11:80-90
- 25-Hankey GJ, Warlow CP. Lacunar transient ischaemic attack:a clinically useful concept? *Lancet*-1991;337:335-338
- 26-Kernan W.N., Feinstein A.R., Brass L.M. A methodological appraisal of research on prognosis after transient ischaemic attacks. *Stroke*-1991;22:1108-1116
- 27-Koudstaal PJ, vanGijn J, Staal A., Duivenvoorden HJ, Gerritsma JGM, Kraaijeveld CL. Diagnosis of transient ischaemic attacks: improvement of interobserver agreement by a check-list in ordinary language. *Stroke*-1986;17:723-728
- 28-Koudstaal PJ, Gerritsma JGM, vanGijn J. Clinical disagreement on the diagnosis of transient ischaemic attack: Is the patient or the doctor to blame? (Letter) *Stroke*-1989; 20:300-301
- 29-Kraaijeveld CL, van Gijn J, Schouten HJA, Staal A. Interobserver agreement for the diagnosis of transient ischaemic attacks. *Stroke*-1984;15:723-725
- 30-Laloux P., Osseman M., Jamart J. Stroke subtypes and risk factors associated with silent infarctions in patients with first-ever ischaemic stroke or transient ischaemic attack. *Acta Neurol Belg*-1994;94;17-23 (Abstract)
- 31-Adams HP, Bendixen BH, Kapelle LJ, Biller J, Love BB, Lee Gordon D, Marsh EE III. and the TOAST investigators. Classification of subtype of acute ischaemic stroke: Decision for use in a multicenter clinical trial. *Stroke*-1993;24;35-41
- 32-Zenker G., Koltringer P., Bone G. et al. Lipoprotein(a) as a strong indicator for cerebrovascular disease. *Stroke*-1986;17:942-945
- 33-Toole JF. The Willis Lecture:Transient Ischaemic attacks, scientific method, and New realities. *Stroke*-1991;22:99-104
- 34-Mohr JP, Gautier JC, Pessin MS. Internal Carotid artery disease. In *Stroke-pathophysiology, diagnosis and management*. 2nd edition. Edit by Barnett et al-1992; Churchill-Livingstone,P:285-335
- 35-Cujec B, Polasek P,Voll C, Schuaib A. Transesophageal echocardiography in the detection of potential cardiac source of embolism in stroke patients. *Stroke*-1991;22:727-733
- 36-Hornig CR, Brainin M, Mast H. Cardioembolic Stroke result from three current stroke data banks. *Neuroepidemiology*-1994;13:318-323
- 37-Tsurunda JS, Saloner D, Anderson C. Noninvasive evaluation of cerebral ischaemia. *Circulation*-1991;83 (suppl-1): 177-189
- 38-DeRook FA, Comess KA, Albers GW, Pop RL. Transesophageal echocardiography in the evaluation of stroke. *Ann Intern Med*-1992;117:922-932
- 39-Donaldson RM, Emanual RM, Earl CJ. The role of two-dimensional echocardiography in the detection of potential embolic intracardiac masses in patients with cerebral ischaemia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*-1981;44:803-808
- 40-Hart RG. Cardiogenic embolism to brain. *Lancet*-1992;339:589-594
- 41-Koudstaal PJ, VanGijn J, Klootwijk APJ, VenDer Mecheé FGA, Kapelle LJ. Holter monitoring in patients with transient and focal ischaemic attacks of the brain. *Stroke*-1986;17:192-195
- 42-Pop G, Sutherland GR, Koudstaal PJ, Tak WS, deJong G, Roelandt JRTC. Transesophageal echocardiography in the detection of intracardiac embolic sources in patients with transient ischaemic attacks. *Stroke*-1990;21:560-565
- 43-Pop G, Koudstaal PJ, Meeder HJ, Algra A, Van Latum JC, vanGijn J,for the Dutch TIA trial study group. Predictive value of clinical history and electrocardiogram in patients with transient ischaemic attack or minor ischaemic stroke for subsequent cardiac and cerebral ischaemic events. *Arch Neurol*-1994;51:333-341
- 44-Harrison MJG, Marshall J. Atrial fibrillation, TIA's and stroke. *Stroke*-1984;15:441-442
- 45-Hankey GJ, Slattery JM, Warlow CP. The prognosis of hospital-referred transient ischaemic attacks. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*-1991;54:793-802
- 46-Howard G., Evans GW, Crouse JR, Toole JF, Ryu JE, Tegeler C, Frye-Pierson J., Mitchell E., Sanders L. A prospective reevaluation of transient ischaemic attacks as a risk factor for death and fatal or nonfatal cardiovascular events. *Stroke*-1994;25:342-345
- 47-Howard G., Evans GW, Thomas JL, Ryu JE, Kahl FR, Crouse JR. Reevaluation of transient ischaemic attacks as a risk factor for early mortality. *Stroke*-1991;22:582-585
- 48-Bogousslavsky J, Regli F. Cerebral infarction with transient signs (CITS): Do TIAs correspond to small deep infarcts in internal carotid artery occlusion? *Stroke*-1984;15:536-539
- 49-Bogousslavsky J, Regli F. Cerebral infarct in apparent transient ischaemic attack. *Neurology*-1985;35:1501-1503
- 50-Chodosh EH, Foulkes MA, Kase C et al. Silent stroke in NINCDS atroke data bank. *Neurology*-1988;38;1674-1679
- 51-Dennis MS, Bamford JM, Sandercock PAG, Molyneux AJ, Warlow CP. Computerised tomography in patients with transient ischaemic attacks: When is a transient ischaemic attack not a transient ischaemic attack. *J Neurol*-1989;236:182-184
- 52-Herderschee D, Hijdra A, Algra A, Kappelle LJ, Koudstaal

- PJ, van Gijn J. Silent infarction on a second CT scan in 91 patients without manifest stroke in Dutch TIA trial. Clin Neurol Neurosurg-1994;96:219-221
- 53-Herderschee D, Hijdra A, Algra A, Koudstaal PJ, Kapelle LJ, van Gijn J. Silent stroke in patients with transient ischaemic attack or minor ischaemic stroke. Stroke-1992;23:1220-1224
- 54-Kase C, Wolf PA, Chodosh EH et al. Prevalence of silent stroke in patients with initial stroke:The framingham Study. Stroke-1989;20:850-852

- 55-Koudstaal PJ, van Gijn J, Lodder J, Frenken WGM, Vermeulen M, Franke CL, Hijdra A, Bulens C. Transient ischaemic attacks with and without a relevant infarct on computed tomographic scans cannot be distinguished clinically. Arch Neurol-1991;48:916-920
- 56-Murros KE, Evans GW, Toole JF, Howard G, Rose LA. Cerebral infarction in patients with transient ischaemic attacks. J Neurol-1989;236:182-184

DENEYSEL SUBARAKNOİD KANAMA SONRASI SEREBRAL ARTERİYEL VAZOSPAZMA KARŞI DEFERROXAMINE'İN ETKİSİ

Mustafa AKGÜN, H. Murat GÖKSEL, Orhan SOLAK, Zehra AKGÜN

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji AD, Sivas

ÖZET

Deneysel subaraknoid kanamadan (SAK) sonra ilk saatlerden itibaren günler hatta haftalar süren bir yaygın serebral arteriyel vazospazm (VS) görülmektedir. Bu arteriyel vazospazm bazı karmaşık fizyopatolojik mekanizmalar sonucu meydana gelmekte ve serebral dokuda iske mi meydana getirmektedir. Serebral dokunun iske miye uğraması bir çok biyokimyasal reaksiyonun olaya karışması ile olmaktadır. Bu biyokimyasal reaksiyonlar arasında serbest oksijen radikallerinin tetiklemesiyle olan membran lipid peroksidasyonu (LP) özel bir yere sahiptir. Serbest radikallerin oluşumunda ve LP reaksiyonlarının başlamasında ve sürdürülmesinde demir iyonları en önemli katalizördür. Bir demir bağlayıcı ajan olan deferroxamine (DF) serbest radikal oluşumunu önlemekle kalmayıp ayrıca kendisi bir serbest radikal tutucu kimyasal ajandır. Hücreler içine girebilmesi ve kan-beyin bariyerini sorunsuz geçebilmesi açısından önemli bir terapötik değeri olabilecek bir ilaçtır. Bu çalışmada tavşanlarda SAK'dan sonra VS üzerindeki DF etkisi araştırıldı. Serebral arteriyel VS'nin derecesini saptamak amacıyla vertebrobasiler anjiyografi yapıldı. Çalışmada SAK'dan sonra serebral arteriyel VS'nin DF tedavisi ile çözülebileceğini gösterdik.

Anahtar Sözcükler: Subaraknoid Kanama, Vazospazm, Deferroxamine

THE EFFECTS OF DEFERROXAMINE ON THE CEREBRAL ARTERIAL VASOSPASM IN SUBARACHNOID HEMORRHAGE

Diffuse cerebral arterial vasospasm occur early, following experimental subarachnoid hemorrhage (SAH). During this prolonged period of vasospasm, some concomitant physiopathologic mechanisms cause ischemia of the cerebral tissue. Cerebral ischemia is the result of different biochemical reactions. Between these reactions, membrane lipid peroxidation and the free oxygen radicals, which are the trigger factor of this type of tissue injury, have a unique place. Free iron ions are the most important catalysors of free oxygen radical production and; therefore the activation of lipid peroxidation. An iron chelator agent, Deferroxamine prevents the free oxygen radical production; and also scavenges the free oxygen radicals. This drug can cross the blood-brain barrier and access into the cells easily. Therefore the therapeutic potential of deferroxamine (DF) may increase in the future. In this study, the effects of DF on cerebral vasospasm following SAH in rabbits are investigated. Vertebro-basilar angiography was performed for the measurement of cerebral vasospasm. At the end of the study, we showed that, the cerebral vasospasm resolved significantly with DF treatment.

Key Words: Subarachnoid Hemorrhage, Vasospasm, Deferroxamine

GİRİŞ

Subaraknoid Kanamanın (SAK) ilk gününde vazospazm (VS) nadiren karşılaşılr, sıklıkla kanamanın 1. haftasından itibaren 3. haftaya kadar sürmekte ve hastaların %60'da anjiyografik olarak gösterilebilmektedir (1).

Kan komponentleri olan eritrosit ürünleri, hemoglobin, demir içerikleri, plateletler ve fibrin yıkım ürünlerinin VS yapıcı etkileri olduğu savunulmaktadır. Ayrıca ksantokromik BOS'nun da VS yapıcı etkisi olduğu deneysel çalışmalarla bildirilmiştir (2-11). Yine benzer şekilde kanda varlığı bilinen çeşitli kimyasal ajanların düz kas kontraksiyonu yapıcı etkileri olduğu bildirilmektedir (1, 12).

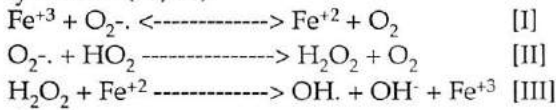
Serebral arteriyel VS'nin kesin etiyolojisi ve patofizyolojisi ekseriyetle iyi bilinmemektedir. Diğer taraftan VS'ni önleyici tedaviye başlanması son 20 yıl içinde olmuştur ve belirgin bir başarı hala elde edilememiştir. Klinikte değişik tedavi şekilleri uygulanmaktadır (13).

Memeli hücrelerinde normal hücre biyokimyasını yürüten reaksiyonlar oksijene şiddetle bağımlıdır ve hafif alkali ortamda ATP'nin

SAK : Subaraknoid Kanama
VS : Vazospazm
LP : Lipid Peroksidasyonu
DF : Deferroxamine
SOD : Superoksid Dismutaz

de varlığında bu reaksiyonlar devam etmektedir. İske mi sırasında hücrelerdeki kimyasal reaksiyonlar sona ermez, aksine mevcut enzimlerle yürütülmeyen; kontrol altında tutulamayan oksijenin ve yeterli miktarda ATP'nin bulunmadığı ortamda indüklenen ve asidik bir ortamda oluşan reaksiyonlara doğru kayar (14). Bu reaksiyonlarda Fe^{+2} başlıca katalizör (Fenton tipi ve Haber-Weiss) görevi görerek bir dizi zincirleme reaksiyonu da beraberinde getirir ve hücre ölümlerine neden olur (15, 16). Ortamda demir şelatlarının bulunması ADP ile birlikte Haber-Weiss reaksiyonlarını hızlandırarak moleküler oksijenden O_2^- radikallerinin [II], H_2O_2 ile Fe^{+2} 'nin bir arada bulunması da Fenton tip reaksiyonla OH. radikallerinin [III] oluşmasını ve LP reaksiyonlarının gelişmesine neden olur (16, 17). LP'unun en önemli fizyolojik katalizörü demir

iyonudur (15, 16).



Demir Bağlayıcı Ajan Deferroxamine: Streptomyces pilosus bakterilerinden elde edilen, düşük molekül ağırlıklı, kan-beyin bariyerini kolaylıkla geçebilen, hatta hücre zarını da sorunsuz geçebilen bir bileşiktir (18, 19, 20, 21, 22, 23).

DF membranlarda lipid peroksidasyonun başlangıcını ve güçlenmesini hidroksil radikallerinin oluşumunu demir iyonlarını bağlayarak engeller (24). Ayrıca Fenton veya Haber-Weiss reaksiyonlarını katalizleyen demir iyonlarını ortamdan uzaklaştırarak LP'nun ilerlemesini durdurur (18).

DF serbest demir iyonlarını bağlayarak LP'nu engellediği gibi Na-K ATP'az enziminin aktivitesi üzerinde koruyucu etkiye sahiptir (22).

GEREÇ VE YÖNTEM

Deney Protokolü: Bu çalışmada her iki cinsten, ağırlıkları 1750-2500 gram (ortalama 2108 gr) arasında değişen 9 adet albino tavşan kullanıldı. Deney süresince hayvanlar C.U.T.F. Deney Hayvanları Merkezinde tutuldu. Tüm denekler için çevre ısısı ve nemi aynı idi ve deney süresince serbest beslenme rejimi uygulandı. Denekler 3 adetlik 3 gruba ayrıldı. 1. Grup: Sham operasyonu grubu, 2. Grup: SAK grubu, 3. Grup: SAK sonrası DF ile tedavi edilen grup.

Tüm deneklere Ketamin Hidroklorür 25 mg/kg/ ve Xylazine 5 mg/kg dozunda intramusküler (i.m.) yolla verilerek uygun anestezi sağlandı. Tüm deneklerin oksipital bölgeleri traş edildi ve perkutan yolla 23 G intraket ile sisterna magna ponksiyonu yapıldı. BOS geldiği görüldü ve yaklaşık 0.5-1 ml BOS drene edildi. Bu şekilde gerçekleştirilen sisterna magna ponksiyonu sonrası 1. grupta 1 ml/kg %0.9'luk serum fizyolojik 2. ve 3. grupta 1 ml/kg otolog heparinsiz arteriyel kan verildi. Tüm gruplarda denekler sisternal injeksiyon sonrası 15 dk. süreyle 45° başaşağı pozisyonda tutuldu. 3. grupta SAK oluşturulduktan sonra 8 saat sonra ilk doz uygulanmak üzere ve günlük total doz ikiye bölünerek 12 saate bir, 7 gün süreyle, 50 mg/kg/gün/i.m. dozunda Deferroxamine (Desferal-Ciba) verildi. Her üç gruptaki denekler 7 gün süreyle normal şartlarda beslendi ve bakımları yapıldı. SAK sonrası 7. günde vertebroziller anjiyografi yapıldı.

Ketamin Hidroklorür ve Xylazine anestezisi altında tek taraf aksillada alan temizliğinden sonra yapılan insizyonla aksiller arter ortaya kondu ve

distalden bağlandı. 23 G intraket ile arter kateterize edildi.

Kateter heparinle yıkandıktan sonra 3 yollu musluk takıldı ve kateter yerine tespit edildi, cilt primer suture edildi. Daha sonra denek grafi çekilmek üzere masaya alındı. Kontrast madde Iopamidol (Iopamiro-Syntex) 300 mg/ml'den 3.5 ml/kg dozunda intrarteriyel enjekte edildi ve prone pozisyonda grafi çekildi, çekilen grafilerde vertebral arter ve baziller arter görüldükten sonra işleme son verildi.

Baziler arter çapları İki Ortalama Arasındaki Farkın Önemlilik Testi ile değerlendirildi., $P < 0.05$ sonucu istatistiksel açıdan anlamlı kabul edildi.

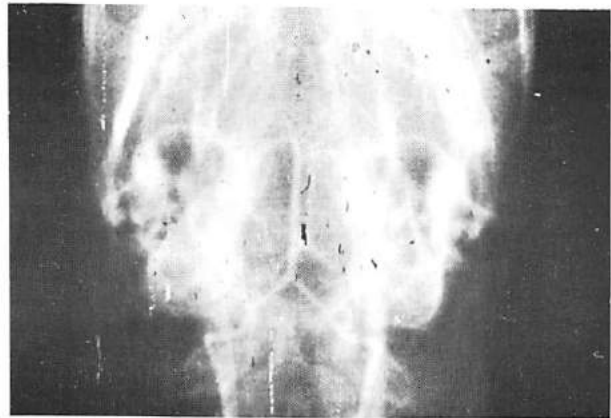
BULGULAR

Anjiyografide milimetrik büyüteç ile ölçülen baziler arterlerin çaplarının ortalamaları Tablo I'de görülmektedir.

Tablo I. Sham, SAK ve DF ile tedavi edilen SAK gruplarında baziler arter çapları görülmektedir.

Denek No	SHAM (mm)	SAK (mm)	SAK+DF (mm)
1.	1.3	0.8	1
2.	1.2	0.8	1.2
3.	1.2	0.5	1.3
Ortalama	1.2333±0.0577	0.7±0.1732	1.1667±0.1528

Sham grubunda 3 deneye yapılan anjiyografilerde VS görülmedi (Resim 1). SAK grubunda 3 deneye anjiyografi yapıldığında her 3 denekte de şiddetli VS geliştiği saptandı (Resim 2). DF ile tedavi edilen SAK grubunda ise VS'nin belirgin olmadığı görüldü (Resim 3). Baziler arterlerin çapları bakımından, istatistiksel olarak (Tablo II) Sham ve SAK grupları arasında, SAK ve SAK+DF grupları arasında anlamlı bulunurken, Sham ve SAK+DF grupları arasında ise anlamlı bulunmadı.



Resim 1: Sham grubundaki baziler arterin normal kalibrasyonu görülmektedir.



Resim II: SAK grubundaki baziller arterde şiddetli vazospazm görülmektedir.



Resim 3. DF ile tedavi edilen SAK'lı deneklerde vazospazm olmadığı görülmektedir.

Tablo II: Her Üç Grubun İstatistiksel Olarak Karşılaştırılması

SHAM ve SAK Grubunun Karşılaştırılması	P<0.025
SAK ve DF Grubunun Karşılaştırılması	P<0.05
SHAM ve DF Grubunun Karşılaştırılması	P>0.05

TARTIŞMA

Bu çalışmada tavşanlarda sisterna magna içine otolog arteriyel kan enjeksiyonu ile SAK oluşturuldu. SAK sonrası serebral arteriyel VS geliştiği anjiyografik çalışma ile gösterildi.

Deney hayvanlarında sisterna magna içine otolog arteriyel kan enjeksiyonu ile insanlardakine benzer şekilde bifazik serebral arteriyel VS geliştiği saptanmıştır (1, 25, 26). Biz çalışmamızda tek sisternal ponksiyon uygulayarak SAK oluşturduk. Deneklerde uyguladığımız SAK'dan sonra serebral arteriyel VS'in geç komponentinin geliştiğini SAK grubunda vertebro baziler anjiyografi yaparak gösterdik. VS derecesini saptamak amacıyla baziler arter çaplarını ölçtük (Tablo I).

Her üç grupta elde ettiğimiz anjiyografik bulguları gözden geçirdiğimizde Sham operasyonu uygulanan grupta baziler arter çapları ortalaması 1.2333 ± 0.0577 mm olarak bulundu. SAK grubunda ise basiler arter çapları ortalaması 0.7 ± 0.1732 mm olarak bulundu. Sham grubu ile karşılaştırıldığında gerçekten göze çarpan bir farklılık oluşturuyordu. Sham grubu ile SAK grubundaki baziler arter çapları arasındaki fark istatistiksel olarak değerlendirildiğinde, fark $P < 0.025$ düzeyinde anlamlı bulundu (Tablo II). SAK grubunda elde ettiğimiz belirgin VS Resim 2'de görülmektedir. DF tedavisi uyguladığımız grupta ise baziler arter çapları ortalaması 1.1667 ± 0.1528 mm olarak bulundu. Resim 3'de normal kalibrasyonda baziler arter görülmektedir. Bu ölçümler Sham grubunda ölçülen baziler arter çaplarının ortalamasına yakındı (Tablo I). Sham grubu ile DF tedavisi altındaki 3. grup deneklerin baziler arter çapları karşılaştırıldığında arada istatistiksel olarak da anlamlı fark olmadığı saptandı ($P > 0.05$) (Tablo II). SAK ve SAK+DF gruplarında $P < 0.05$ düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (Tablo II).

Volmer ve ark., tavşan SAK modellerinde yapılan DF tedavisinin SAK'nın 3. gününde baziler arter çapları üzerinde damar daralmasını azaltıcı yönde etkili olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışma ile DF'nin VS üzerinde tedavi edici potansiyeli olduğunu ileri sürmüşlerdir (27).

Harada ve ark. yaptıkları bir çalışmada gecikmiş (7. günde) arteriyel daralma üzerinde DF'nin önemli derecede inhibisyon yaptığını bildirmişlerdir. İlave olarak inkube edilmiş kandan in vitro ortamda ortama salınan demir iyonlarını bağladığını; in vivo ortamda da doza bağlı olarak damar daralmasına karşı protektif etkisinin olduğunu ileri sürmüşlerdir (28).

Comair ve ark. düz kas hücre kültürlerinde oksihemoglobinin yaptığı oksidant hasarın DF ile önlenemediğini ileri sürmüşlerdir (3).

Cerchiari ve ark. 1987'de yaptıkları çalışmalarında köpeklerde kardiovasküler arrest sonrası DF ve Superoksid Dismutaz'ın (SOD) protektif etkisini araştırmışlar; bu çalışmalarında DF'nin beyin hücreleri içine girişinin kolaylığı nedeniyle SOD'a göre LP düzeyleri üzerinde daha etkili olduğunu saptamışlardır. Bu çalışmacılar ayrıca uyguladıkları tedavinin kardiopulmoner resusitasyondan sonraki serebral kan akımı üzerine etkisini araştırmışlar. DF ve SOD tedavisinden sonra deneklerde serebral kan akımı ölçümlerinde önemli derecede normalizasyon saptamışlardır (24).

Biz bu çalışmamızda SAK'nın daha geç döneminde klinik sorunlara yol açan VS'nin 7. gününde DF'nin etkilerini araştırmayı amaçlamıştık. Bununla birlikte SAK'dan sonra 7 gün boyunca uyguladığımız 50 mg/kg/gün (12 saatte bir) DF tedavisi ile anjiyografik VS'nin çözüldüğünü saptadık. VS etiolojisinde rol oynayan serbest radikallerin oluşması DF tarafından engellenmektedir. Bizim elde ettiğimiz bu bulgular DF ile VS'nin tedavi edilebileceğini düşündürmektedir.

SAK'dan sonra gelişen VS'a sekonder olarak beyin hücrelerinde ve damar duvarlarında iskemik hasara neden olan ve iskemik olayların şiddetini arttıran birçok biyokimyasal reaksiyon olmaktadır. Bu biyokimyasal reaksiyonlar serbest radikallerin devreye girmesi ile hızlanmakta ve hücre ölümüne kadar gitmektedir. Hücre ölümüne neden olan bu biyokimyasal reaksiyonlar LP'nun sonucudur (29-32). Bizim elde ettiğimiz bulgulara göre DF anjiyografik vazospazmı düzeltmektedir ve bu etkisini muhtemelen damar duvarındaki lipid peroksidasyonunu engelleyerek göstermektedir.

KAYNAKLAR

- 1- Wilkins R.H.: Cerebral vasospasm; Wilkins RH; "Neurosurgery Update II"; Chp: 63, p:78-94, USA, 1991.
- 2- Willmore L.J., Rubin J.J.: Effects of antiperoxidants on FeCl₂ induced lipid peroxidation and focal edema in rat brain; *Experimental Neurology* 83:62-70, 1984.
- 3- Camair Y.G., Schipper H.M. Brem S.: The prevention of oxyhemoglobin-induced endothelial and smooth muscle cytoskeletal injury by deferoxamine; *Neurosurgery* Vol 32, No 1: 58-65, 1993.
- 4- Ozaki N., Mullan S.: Possible role of the erythrocyte in causing prolonged cerebral vasospasm; *J Neurosurg* 51:773-778, 1970.
- 5- Fuji S., Fujitsu K.: Experimental vasospasm in cultured arterial smooth muscle cells; *J Neurosurg* 69:92-97, 1988.
- 6- Steele J.A., Stockbridge N., Maljkovic G., Weir b.: Effect of hemoglobin on isolated cerebrovascular smooth muscle cells; *The Canadian Journal of Neurological Sciences*; Vol 16, No 2, 278-279, 1989.
- 7- Takanashi Y., Weir B.K.A., Vollrath B., Kasuya H., Macdonald R.L., Cook D.D.: Time course of changes in concentration of smooth muscle cells exposed to oxy hemoglobin; *Neurosurgery* Vol 30, No 3, 346-350, 1992.
- 8- Foley P.L., Kassel F.N., Hudson S.B., Leek S.: Hemoglobin penetration in the wall of the rabbit basilar artery after

- subarachnoid hemorrhage and intracisternal hemoglobin injection; *Acta Neurochirurgica (Wien)* 123: 82-86, 1993.
- 9- Sayed M.H.S., Anderson D.K., Panter S.S., Hallaway P.E., Eaton J.W.: Hemoglobin potentiates central nervous system damage; *J Clin Invest*, Vol 79, pp: 662-664, 1987.
- 10- Knight J.A., Blaylock R.C., Searles D.A.: Lipid peroxidation in platelet concentrates: Effects of irradiation and metal chelators; *Annals of Clinical and Laboratory Science* Vol 23, No 5:333-339, 1993.
- 11- Thomas C.E., Morehouse L.A., Aust S.D.: Ferritin and superoxide dependent lipid peroxidation; *The Journal of Biological Chemistry*, Vol 260, No 6, pp:3275-3280, 1985.
- 12- Pickard J.D., Nelson R.J., Martin J.L.: Cerebral vasospasm; Crockard A., Hayward R., Hoff J.T.: "Neurosurgery the Scientific Basis of Clinical Practice"; Chpt: p:417-437, 1992.
- 13- Greenberg M.S.: SAH and aneurysms; *Handbook of Neurosurgery*; Chp: 47, p:711-752, USA, 1994.
- 14- White B.C., Krause G.S., Aust S.D., Eyster G.E.: Post ischemic tissue injury by iron-mediated free radical lipid peroxidation; *Annals of Emergency Medicine* 14:805-809, 1985.
- 15- Yavuz Ö.: Gerbillerde deneysel olarak oluşturulan iskemik reperfüzyon modelinde 2-kloroadenozinin beyin dokusu lipid peroksid düzeyi ve glutatyon peroksidaz aktivitesine etkisi; Gazi Üniversitesi Biyokimya A.B.D., Ankara-1994.
- 16- Yenikaya E.: Beyin tümörlü hastalarda serum ve doku lipid peroksidasyonu ile serum askorbik asit ve demir düzeylerinin incelenmesi, Uzmanlık Tezi; Gazi Üniversitesi Biyokimya A.B.D. Ankara-1990.
- 17- Braughler J.M., Duncan L.A., Chate R.L.: The involvement of iron in lipid peroxidation; importance of ferric to ferrous ratios in initiation; *The Journal of Biological Chemistry*, Vol 261, No 22, pp:10282-10289, 1986.
- 18- Minotti G., Aust S.D.: The role of iron in the initiation of lipid peroxidation; *Chemistry and Physics of Lipids*, 44:191-208, 1987.
- 19- Ikeda Y., Ikeda K., Long D.M.: Comparative study of different iron-chelating agents in cold induced brain edema; *Neurosurgery* Vol 24, No 6, p:820-824, 1989.
- 20- Fleisher J.E., Lanier W.L., Milde J.H., Michenfelder J.D.: Failure of deferoxamine, an iron chelator, to improve neurologic outcome following complete cerebral ischemia in Dogs; *Stroke* 18:124-127, 1987.
- 21- Halliwell B.: Use of deferoxamine as a 'probe' for iron dependent formation of hydroxyl radicals evidence for a direct reaction between desferal and the superoxide radical; *Biochemical Pharmacology*, Vol 34, No 2, pp:229-233, 1985.
- 22- Bilgihan A., Türközkan N., Arıcıoğlu A., Aykol Ş., Çevik C., Göksel M.: The effect of deferoxamine on brain lipid peroxide levels and Na-K ATPase activity, following experimental subarachnoid hemorrhage; *Gen Pharmac* Vol 25, No 3, pp:495-497, 1994.
- 23- Hershko C., Weatherall D.J.: Iron-chelating therapy; *CRC Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, Vol 26, Issue 4, 303-345, 1988.
- 24- Cerchiari E.L., Hoel T.M., Safar P., Scabassi R.J.: Protective effects of combined superoxide dismutase and deferoxamine on recovery of cerebral blood flow and function after cardiac arrest in dogs; *Stroke* 18:869-878, 1987.
- 25- Delgado J.T., Brismar J., Svendgaard N.A.: Subarachnoid haemorrhage in the rat: angiography and fluorescence microscopy of the major cerebral arteries; *Stroke* Vol 16, No 4, pp:595-602, 1985.
- 26- Endo S., Branson P.J., Alksne J.F.: Experimental model of symptomatic vasospasm in rabbits; *Stroke* Vol 19, No 11, pp:1420-1425, 1988.
- 27- Vollmer D.G., Hongo K., Ogawa H., Tsukahara T., Kassel N.: A study of the effectiveness of the iron-chelating agent deferoxamine as vasospasm prophylaxis in a rabbit model of subarachnoid hemorrhage; *Neurosurgery* Vol 28, No 1, p:27-32, 1991.
- 28- Harada T., Mayberg M.R.: Inhibition of delayed arterial narrowing by the iron-chelating agent deferoxamine; *J Neurosurg* 77:763-767, 1992.

- 29- Göksel H.M.: Deneysel subaraknoid kanama sonrası doku lipid peroxidasyona demir bağlayıcı ajan ve kalsiyum kanal blokörlerinin etkileri; Uzmanlık Tezi, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirürji Anabilim Dalı. Ankara, 1992.
- 30- Braugher J.M., Chase R.L., Pregenzer J.F.: Stimulation and inhibition of iron-dependent lipid peroxidation by deferroxamine; Biochemical and Biophysical Research

Communications Vol 153, No 3, pp:933-938, 1988.

- 31- Mc Call J.M., Braugher J.M., Hall E.D.: Lipid peroxidation and role of oxygen radicals in CNS injury; Acta Anesthesiologica Belgica, 38:373-379, 1987.

- 32- Arıcıoğlu A.: Serbest oksijen radikalleri ve hücre hasarı; Doktor Genel Tıp Derleme Dergisi 2/3, s:239-242, Ankara-1994.

İSKEMİK SEREBROVASKÜLER OLAYLARDA KALP KAPAK VEYA ANNULUS KALSİFİKASYONUNUN ROLÜ*

M.Akif TOPÇUOĞLU, Hakan AY, Lale S. TOKGÖZOĞLU,
Kaan KAYAHAN, Adnan ABACIĞ, Okay SARIBAŞ

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji ve Kardiyoloji AD'ları., Ankara

ÖZET

Aort veya mitral kapak/annulus kalsifikasyonu sıklıkla romatizmal kapak hastalıkları veya yaşlanmaya bağlı dejeneratif bir sürecin sonucunda oluşmaktadır. Bu antitelerin embolik potansiyellerini araştırarak yeterli sayıda çalışma yoktur. Bu çalışma kardiyak valvül veya annulus kalsifikasyonlarının, iskemik serebrovasküler olay(SVO)'lu hastalardaki görülme sıklıklarını ve etyopatogeneizde oynadığı rolü belirlemek amacıyla yapılmıştır. 1993-1995 yılları arasında HÜTF Nöroloji servisinde izlenmiş olan 183 iskemik SVO hastasına standart bir protokol çerçevesinde ayrıntılı etyolojik inceleme yapılmıştır. Ekokardiyografi (EKO)'de kardiyak kapak ve/veya annulus kalsifikasyonu saptanan 56 (%30.6) hasta çalışmaya alınmıştır. Kalsifikasyonlar, izole (tek kapak veya annulusta kalsifikasyon), kombine (birden çok kapak ve/veya annulusta kalsifikasyon), komplike (kapak disfonksiyonuna yol açmış kalsifikasyon), romatizmal kalp hastalıkları (RKH) ile ve diğer kalp hastalıklarıyla birlikte olanlar şeklinde beş sub-gruba ayrılmıştır. Bu gruplarda sorumlu olabilecek diğer risk ve etyolojik faktörler belirlenmiştir. Ayrıca klinik atak tipi, lezyon topografisi saptanmış etyopatogeneizden sorumluluk derecesi ve yaş ile ilişkisi araştırılmıştır. İskemik SVO'da kalp kapak ve/veya annulus kalsifikasyonu %30.6 hastada bulunmuştur. Yaş ortalaması 62.1'dir. RKH ile beraber olanlar çıkarılırsa yaş 66.2'ye çıkmaktadır. %73.2 hastada en az bir ateroskleroz risk faktörü olduğu belirlenmiştir, bu oran RKH ile birlikte olmayanlar için %90.6'dır. Hiçbir hastada kalsifikasyon, SVO nedeni olarak kesinleştirilememiştir. Sonuç olarak, iskemik SVO hastalarında kalp kapak/annulus kalsifikasyonunun ileri yaş ve ateroskleroz risk faktörlerinin varlığı ile artan oranda bulunan, sık bir EKO bulgusu olduğu görülmüştür. Bu patolojiler etyopatogeneizden sorumlu faktör olarak ele alınmalıdır, daha çok eşlik eden bir patoloji olarak düşünülmelidir.

Anahtar Sözcükler; mitral kapak, mitral annulus, aort kapak, aortik annulus, kalsifikasyon, iskemik SVO

ROLE OF HEART VALVE OR ANNULUS CALCIFICATIONS IN ISCHEMIC STROKE

Aort and mitral valve/annulus calcifications are caused by rheumatic fever and degenerative process of aging. There are few studies concerning emboligenic potentials of these pathologies. The aim of this study was to determine the frequency and etiological role of heart valve/annulus calcification in patients with ischemic stroke. 183 consecutive patients hospitalised between years of 1993-1995 were revised. All patients underwent an extensive etiologic evaluation according to a standard protocol. 56 (30.6%) patients with valve/annulus calcification were included. Patients were classified as isolated (calcification at a single valve/annulus), combined (calcification at more than one valve/annulus), complicated (calcification accompanied with valve dysfunction), together with rheumatic valve disease and together with other heart disease. Clinical and topographical features were determined and the role in etiopathogenesis was evaluated in the isolated and combined groups. 30.6% of patients with ischemic stroke had cardiac valve/annulus calcification. The mean age of 62.1 increased up to 66.2 when the rheumatic valve disease group was excluded. Atherosclerosis risk factors were present in 73.2% of patients. If rheumatic valve diseases were ignored, this ratio rised up to 90.6%. Calcifications couldn't be clarified as the exact cause in any of the patients. In conclusion, heart valve/annulus calcifications are frequent echocardiographic findings in ischemic stroke patients. This pathologies are highly prevalent among elderly patients and/or presence of atherosclerosis risk factors. It should be appreciated as an accompanying pathology rather than a responsible factor for the stroke.

Key Words: Mitral valve, mitral annulus, aortic valve, aortic annulus, calcification, ischemic stroke

GİRİŞ

Aort veya mitral kapak/annulus kalsifikasyonu, romatizmal kapak hastalığı zemininde veya genel ateroskleroz ve yaşlanmaya bağlı ortaya çıkan dejeneratif bir sürecin sonucunda gelişmektedir (1,2). Mitral annulus kalsifikasyonu (MAK) ve kalsifik aort darlığı orta derece riskli kardioembolizm kaynaklarıdır (3,4). Ancak her iki patolojinin de izole olarak bulunuşu sık olmayan bir durumdur ve embolijenik potansiyel net olarak ortaya konulamamıştır (5,6). Mitral kapak kalsifikasyonu (MKK), aort annuler kalsifikasyon (AAK) ve aort kapak kalsifikasyonu (AKK) 'nın ise İskemik SVO'lardaki etyolojik önemi bilinmemektedir (4).

Bu çalışma kalp kapak / annulus kalsifikasyonunun, iskemik SVO hastalarında görülme sıklığı ve etyopatogeneizde oynadığı rolün belirlenmesi amacıyla planlanmıştır.

SVO : Serebrovasküler Olay
EKO : Ekokardiyografi
RKH : Romatizmal Kalp Hastalığı
MAK : Mitral Anulus Kalsifikasyonu
MKK : Mitral Kapak Kalsifikasyonu
AAK : Aort Anulus Kalsifikasyonu
AKK : Aort Kapak Kalsifikasyonu
AD : Aort Darlığı

GEREÇ VE YÖNTEM

1993-1995 yılları arasında HÜTF Nöroloji servisinde izlenmiş olan 183 iskemik SVO hastasına standart bir protokol (Tablo-1) çerçevesinde ayrıntılı etyolojik analiz yapılmıştır. EKO'da kalp kapak/annulus kalsifikasyonu saptanan 56 (%30.6) hasta çalışmaya alınmıştır. Kapak kalsifikasyonları genellikle beraberlerinde SVO etyolojisinde rol oynayan birden fazla faktör ile birlikte olduklarından, izole (tek kapak

ve/veya annulus kalsifikasyonu), kombine (birden fazla kapakta ve/veya annulusta kalsifikasyon), komplike (kapakta fonksiyon bozukluğu yaratmış olan kalsifikasyon), romatizmal kapak hastalıklarıyla birlikte ve diğer major embolijenik kalp hastalıklarıyla birlikte olanlar şeklinde 5 alt-gruba ayrılmıştır.

Bu hastalarda sorumlu olabilecek diğer risk ve etyolojik faktörler belirlenmiştir. Ayrıca her bir grup için klinik atak tipleri, lezyon topografisi saptanmış ve etyopatogeneze göre sorumluluk derecesi tartışılmıştır. Alt-gruplar arasında bu parametreler açısından farklılık olup olmadığı da incelenmiştir. Bunun için dört gözlü X^2 , grup birleştirerek dört gözlü X^2 ile çok gözlü X^2 testleri kullanılmıştır.

Tablo - I: Standart Etiyoloji Araştırma Protokolü

- 1- Total kan sayımı ve tüm kan biyokimyası
- 2- 14 saatlik açlık sonrası kan lipid ve lipoprotein analizi
- 3- EKG
- 4- Transtorasik ekokardiografi
- 5- Karotid ve vertebral renkli dopler ultrasonografi
- 6- Kranial BT ve MRI
- 7- Hematolojik inceleme (Protein C, S, antitrombin -III, fibrinojen)
- 8- İmmünolojik inceleme (ANA, AntiDNA ve Antikardiolipin antikor)
- 9- Holter monitörizasyon*
- 10- Serebral anjiyografi*

Spesifik indikasyonlarda

Hastalar etyopatogeneze açısından kliniğimiz tarafından modifiye edilen TOAST kriterleri (7) kullanılarak sınıflandırılmıştır. Buna göre kardiyoembolik, aterotrombotik ve miks tip etyoloji grupları belirlenmiştir (Tablo-II).

Tablo II : Etiyolojik Sınıflama Kriterleri

- 1- Kardiyoembolizm
 - 1- Klinik: - Ani başlangıç (10 dakikadan kısa süre)
 - Hızlı düzelleme (ilk 1 saatte)
 - Hemisferik klinik sendromlar (Wernicke afazisi gibi)
 - Başlangıçta şuur durumu bozukluğu
- 2- EKO, EKG veya Holter monitörizasyonunda kardiyak patoloji saptanması
- 3- Ateroskleroz risk faktörlerinin olmaması (DM, hiperlipidemi, malign hipertansiyon)
- 4- Karotid doppler USG'de:
 - Ipsilateral türbilans yaratmayan %50'den az darlık olması
 - %50'den az darlık yapan plağın ülsere ve tromboze olmaması
 - %50'den az darlığa neden olan plağın homojen olması
- 5- BT ve MRI'da hemodinamik bozukluk veya hipertansiyona bağlı lezyon olmaması
- 2- Aterosklerotik büyük damar hastalığı
 - 1- Klinik:
 - Fraksiyone üst ekstremité kuvvet defisiti, Antecedan T.A. olması, Broca afazisi
 - 2- Ateroskleroz risk faktörlerinin olması [DM, hipertansiyon, hiperlipidemi]
 - 3- Klinik, EKG veya EKO ile gösterilmiş major kardiyoembolik odak olmaması
 - 4- EKO veya Doppler USG ile gösterilmiş asendan aorta veya karotid arterlerde aterosklerotik plağın olması [Alan darlığı derecesi kriter olarak alınmamıştır.]
- 3- Miks tip veya sınıflanamayan:
 - En az iki grubun kriterlerinin tam olarak birlikteliği
- 4- Diğer: Non - aterosklerotik vaskülopatiler, hematolojik ve bilinmeyen

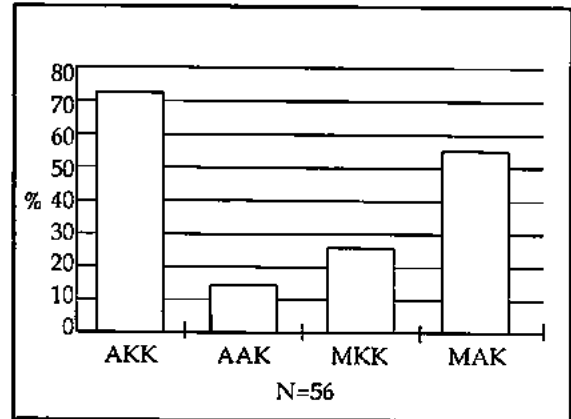
BT ve Kranial MRI bulgularına göre major serebral arterlerin stem veya ana dal tıkanıklıklarına bağlı lezyonlar 'büyük,' uç dal lezyonları ise 'küçük' infarkt olarak kabul edilmiştir. Kullanılan şablona göre (8) bu belirlenim yapılamamışsa infarktın en geniş yerinde çap 3 cm'den fazla ise 'büyük', 1,5 cm'den az ise 'küçük' olarak belirlenmiştir(9).

BULGULAR

İskemik SVO'lu hastaların %30.6'sında mitral veya aort kapak annulus/kuspislerinde ekokardiyografik olarak kalsifikasyon saptanmıştır. Bu hastaların ortalama yaşı 62.1'dir. Romatizmal kapak hastalıkları zemininde gelişenler çıkarıldığında yaş ortalaması 66.2'ye çıkmaktadır. Bu genel SVO yaş ortalamamızın üzerindedir.

Kalsifikasyonların tipleri şekil-1'de gösterilmektedir. İzole kalsifikasyonların %63.6'sı AKK'dır. AKK+AAK (Aort kapakta ve annulusda kombine kalsifikasyon) % 7.2, MAK+MKK (Mitral kapakta ve annulusda kombine kalsifikasyon) % 8.9 hastada tespit edilmiştir.

Şekil-1: Kalsifikasyon Lokalizasyonları*



* Her bir lokalizasyon için ayrı ayrı belirlenmiştir. Birden fazla lokalizasyonda kalsifikasyon saptanan olgular ayrıca gösterilmemiştir.

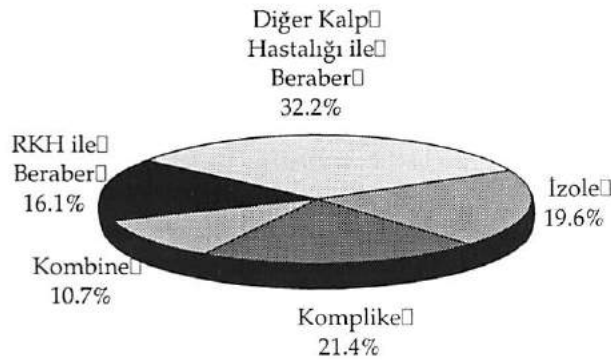
Kalsifikasyon saptanan hastaların %14.3'ü TIA kliniğiyle başvurmuştur. Serebral infarkt saptanan inmeli hastaların %33.9' unda küçük arter tutulumu vardır.(Tablo-III)

Ekokardiyografide %19.6 hastada tek, %10.7 hastada ise birden çok kapak ya da annulusta başka valvüler patoloji veya miyokardial bozukluk eşlik etmeksizin kalsifikasyon saptanmıştır. %21.4 hastada kalsifikasyonlar kapak fonksiyon bozukluklarıyla (MY, MD, AY, AD) komplike olmuştur. %16.1 hastada romatizmal kapak hastalıkları (RKH) zemininde gelişmiş olup %32.2 hastada duvar hareket bozuklukları, intra-kaviter

Tablo III: Kalsifikasyonlarda Klinik Özellikler

	İzole	Kombine	Komplike	RKH ile beraber	Diğer	Toplam
n	11	6	12	9	18	56
%	19.6	10.7	21.4	16.1	32.2	100
Yaş Ortalaması	59.7±9.6	68.5±9.5	61.9±8.5	52.2±12.1	66.1±10.1	62.1
%TIA	9.1	16.7	16.7	11.1	16.7	14.3
%Küçük Arter	63.6	33.4	25	22.2	33.4	33.9

trombus veya sol ventrikül hipertrofisi vardır (şekil-2).



İzole kapak kalsifikasyonları için küçük arter tutulumu daha fazladır ($p<0.05$). RKH zemininde kalsifikasyonlar daha küçük yaşta gelişmektedir ($p<0.05$). İstatistiksel olarak fark bulunamamasına rağmen RKH ile birlikte olanların dışındaki kalsifikasyonların, yaş arttıkça daha fazla odağa yayıldığı, kapak fonksiyonlarını bozduğu ve diğer aterosklerotik kardiyak lezyonlarla birlikteliğinin dolayısıyla SVO hasta grubunda görülme sıklığının arttığı izlenimi alınmıştır.

Hastaların toplam %42.9'unda diastolik disfonksiyon (DD), %23.2 oranında da sol atrial dilatasyon (SAD) saptanmıştır. Atrial fibrillasyon (AF) %26.8 hastada saptanmıştır. Bunların %53.4'ünde RKH mevcuttur. Koroner arter hastalığı (KAH) %26.8 hastada saptanmıştır (Tablo-IV).

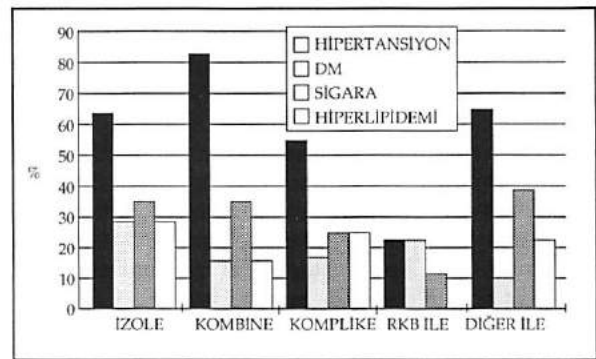
Tablo-IV: Kalsifikasyonlarda Eşlik Eden Kardiyak Bozukluklar

%	İzole	Kombine	Komplike	RKH ile beraber	Diğer	Toplam
AF	9.1	16.7	16.7	88.7	16.7	26.8
KAH	9.1	16.7	16.7	0	61.1	26.8
DD	72.8	33.4	41.7	22.2	38.9	42.9
SAD	0	16.7	8.3	66.7	27.8	23.2
n	11	6	12	9	18	56

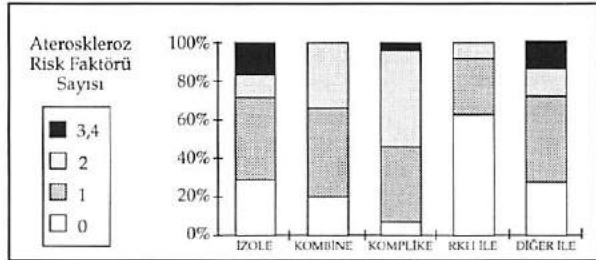
SAD; Sol Atrial Dilatasyon, DD; Diastolik Disfonksiyon, KAH; Koroner Arter Hastalığı, AF; Atrial Fibrillasyon

%73.2 hastada en az bir ateroskleroz risk faktörü olduğu saptanmıştır (şekil-III, IV). RKH ile beraber olan grup çıkarılınca bu oran %90.6'ya çıkmaktadır ($p>0.05$).

Şekil III: Ateroskleroz Risk Faktörü Tipleri

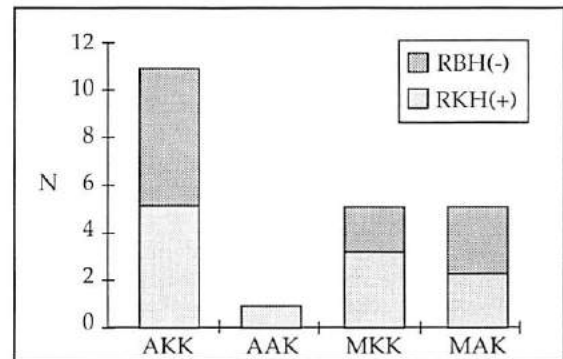


Şekil IV: Ateroskleroz Risk faktörü sayısı



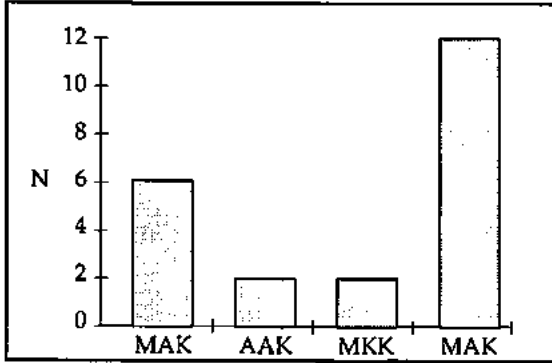
Kalsifikasyonlarda eşlik eden AF oranları şekil-V'de gösterilmiştir. Non-Romatizmal grupta AF oranı %14.9'dur.

Şekil V: AF'yu Hastalarda Kalsifikasyon Tipleri



Karotid aterosklerotik stenozlarıyla en fazla birlikte bulunan aort kapak kalsifikasyonudur (%68.4). Diğer patolojilerin görülme sıklıkları Şekil-VI'de gösterilmiştir.

Şekil IV: Karotid Darlıklarıyla Birlikte Görülen Kalsifikasyon Tipleri



Hastaların %46.4'ünde kardiyoembolizm, %26.8 aterosklerotik vaskülopati ve %26.8 mikst tip etyoloji SVO nedeni olarak kabul edilmiştir. Hiçbirinde kalsifikasyon tek başına SVO nedeni sayılamamıştır. Tespit edildikleri her hastada en az bir başka neden daha olduğu saptanmıştır.

TARTIŞMA

Kalp kapak veya annulus kalsifikasyonlarının embolik potansiyelleri bilinmemektedir (4-6,10). Kalsifik embolilerin anti-trombotik tedavilere dirençli olması ve spontan ya da medikal rekanalizasyon göstermemesi nedeniyle bu patolojilerin SVO etyopatogenezindeki yeri belirlenmesi önemlidir(11).

Kalp kapak/annulus kalsifikasyonları içerisinde sadece MAK iskemik SVO'lar için bağımsız risk faktörüdür (12-15). Yaşlanmaya bağlı dejeneratif bir sürecin sonucunda gelişmekte ve kadınlarda daha sık bulunmaktadır (13). Zamanla mitral rejurjitasyon ya da mitral darlık ile komplike olabilmektedir (12,16-18). Ayrıca diğer SVO risk faktörlerine MAK eşlik ettiği zamanda [AKK, Atrial fibrillasyon, konjesif kalp yetmezliği ve karotid aterosklerozu ile birlikte oluş oranı yüksektir(14,19)] da embolinin kalsifiye materyalden ibaret olabileceği gösterilmiştir(19). Bu nedenlerle iskemik SVO'lu hastalarda yüksek oranda (%4,9-25,8) bulunuşu beklenen bir bulgudur(19). Bir çalışmada SVO riskini 2.1 kat artırdığı ve EKO'da her 1 mm kalınlık artışı ile riskin 1.24 kat arttığı belirtilmiştir(12).

AKK ile serebral embolizm arasında henüz bir ilişki gösterilmemiştir (6,20) Ancak AKK, ileri devrede iskemik SVO için bağımsız risk faktörü olarak kabul edilen kalsifik aort darlığına (AD) yol açmaktadır (2,3,21). Yaşlı iskemik SVO hasta

grubunda ise kalsifik AD %1-14 oranında belirlenmektedir (2,3,22,23). Ancak karotid aterosklerotik stenozlarıyla en fazla birlikte bulunan kalsifikasyon tipi olması, etyopatogenezde sıklıkla aterosklerozun rol oynadığına işaret etmektedir.

Çalışma grubunda SVO nedeni olabilecek kalsifikasyon hiçbir hastada saptanmamış, birlikte olduğu diğer kardiyak ve vasküler patolojiler etyopatogenezden sorumlu tutulmuştur. Literatürde de direkt emboli kaynağı olmaktan çok serebral ve kardiovasküler aterosklerozun işareti olarak ele alınması gerektiği düşünülmektedir (10,24). Bu nedenle az sayıda olgu dışında yüksek oranda serebrovasküler ateroskleroz eşlik ettiği için SVO'nun embolik olduğu söylenememektedir (4,10,14,19).

Sonuç olarak, iskemik SVO hastalarında, kalp kapak / annulus kalsifikasyonları, ileri yaş ve ateroskleroz risk faktörleri ile artan oranda bulunan, sık bir EKO bulgusudur. Etyopatogenezden sorumlu faktör olarak değerlendirilmemeli, daha çok eşlik eden bir patoloji olarak ele alınmalıdır. Genel olarak tedavi planı da eşlik eden diğer kardiyak ya da vasküler patolojiye göre planlanıp yürütülmelidir. Ancak bazı girişimsel işlemlerin komplikasyonlarında (24,25) veya tedaviye direnç durumlarında kalsifikasyonların önemi olabilir(21).

KAYNAKLAR

- 1-Boundoulou H, Vavuranakis M, Wooley CF. Valvular heart disease; the influence of changing etiology on nosology. J Heart Valve Dis-1994;3:516-526
- 2-Lindroos M, Kupari M, Valvanne J, Strandberg T, Heikkilä J, Tilvis R. Factors associated with calcific aortic valve degeneration in the elderly. Eur Heart J-1994;15:865-870
- 3-Otto CM, Kuusisto J, Reichenbach DD, Gown AM, O'Brien KD. Characterisation of the early lesion of degenerative valvular aortic stenosis. Circulation-1994;90:844-853
- 4-Cerebral Embolism Task Force. Cardiogenic brain embolism. Arch Neurol-1989;46: 727-741
- 5-Correia J, Henriques IL, Leitao A. Mitral valve annular calcification in stroke patients: predicting value for ischemic stroke?(Abstract) Eur J Neurol-1995;2(Suppl-2):70
- 6-Boon A, Lodder J, Cheriex E, Kessels F. The risk of stroke in a cohort of 794 patients with calcification on the aortic valve with or without stenosis. (Abstract) Eur J Neurol-1995;2(Suppl-2):53
- 7-Adams HP, Bendixen BF, Kapelle LJ, Biller J, Love BB, Lee Gordon D, Marsh EE III. and the TOAST investigators. Classification of subtype of acute ischaemic stroke: Decision for use in a multicenter clinical trial. Stroke-1993;24:35-41
- 8-Bories J, Dehy S, Chiras J. C in hemispheric ischemic attacks. Neuroradiology-1985;27:468-483
- 9-Cerebral Embolism Study Group. Immediate anticoagulation of embolic stroke: A randomised trial. Stroke-1983;14:668-676
- 10-Hart RG. Cardiogenic brain embolism. Lancet-1992;339:589-594
- 11-Sirna S, Biller J, Skorton DJ, Seabold JE. Cardiac evaluation of the patient with stroke. Stroke-1990;21:14-23
- 12-Benjamin EJ, Plehn JF, D'Agostino RB, Belanger AJ, Coami K, Fuller DL, Wolf PA, Levy D. Mitral annular calcification and the risk of stroke in an elderly cohort. NEJM-1992;327:374-379
- 13-deBono DP, Warlow CP. Mitral annulus calcification and cerebral or retinal ischaemia. Lancet-1979;2:383-384

- 14-Furlan AJ, Cracuin AR, Salcedo E et al. Risk of stroke in patients with mitral annular calcification. *Stroke*-1984;15:801-803
- 15-Madias JE. Mitral annular calcification and the risk of stroke. *N Eng J Med*-1992;327:1761-1762
- 16-Gustafsson C, Britton M, Brolund F, Eriksson SV, Lindvall K. Echocardiographic findings and the increased risk of stroke in nonvalvular atrial fibrillation. *Cardiology*-1992; 81 :189-195
- 17-Savage DD, Garrison RJ, Castelli WP et al. Prevalence of submitral (annular) calcium and its correlates in a general population-based sample. *Am J Cardiol*-1983; 51: 1375-1378
- 18-Jespersen CM, Egeblad H. Mitral annulus calcification and embolism. *Acta Med Scand*-1987; 222 :223-228
- 19-Aronow WS, Koenigsberg M, Kronzon I, Gutstein H. Association of mitral anular calcium with new thrombotic stroke and cardiac events at 39-month follow-up in elderly patients. *Am J Cardiol*-1990; :1511
- 20-Rancurel G, Marelle L, Vincent D et al. Spontaneous calcific embolus from a calcific aortic stenosis in a middle cerebral artery infarct. *Stroke*-1989;20:691-693
- 21-Kapila A, Hart RG. Calcific cerebral emboli and aortic stenosis. Detection of computed tomography. *Stroke*-1986;17:619-621
- 22-Brockmeier LB, Adolph RJ, Gustin BW et al. Calcium emboli to retinal artery in calcific aortic stenosis. *Am Heart J*-1981;101:32-35
- 23-Joubert EJ, Van Gelder AL, Datz B, Pilloy WJ. The cardiovascular status of the black stroke patients. *S Afr Med J*-1989;76:657-664
- 24-Perloff JK. Cardiac valves and stroke. (Abstract) *Eur J Neurol*-1995;2(Suppl-2):4
- 25-Selka S, Almassi GH, Leitschuh ML. Spontaneous coronary artery embolus associated with calcific aortic stenosis. *Chest*-1994; 105:1289-1290

GENÇLERDE İNME NEDENİ OLARAK SERVİKOFEFALİK ARTER DİSEKSİYONU

Sibel TEKİN, Canan Aykut BİNGÖL, Sevinç AKTAN

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji AD., İstanbul

ÖZET:

Bu çalışmada 1993-1995 yılları arasında MÜTF Nöroloji Anabilim Dalı'nda akut inme etyolojisi yönünden incelenerek, servikosefalik arter diseksiyonu saptanan 10 genç hasta tartışılmıştır. 14-45 yaş grubundaki hastaların yedisi erkek, üçü kadındı. Arter diseksiyonu beş hastada karotid, beş hastada vertebrobaziler sistemdeydi. Bir hastada karotid arterin supraklinik kısmı, iki hastada vertebrobaziler sistem intrakraniyal kısmında diseksiyon gösterildi. Tanı, olguların tümünde klinik bulgular ve serebral anjiyografik incelemeler ile kondu. Transkraniyal ve servikal sonografi (USG), kraniyal ve servikal MRI incelemeler tanı ile uyumlu bulundu. Risk faktörü olarak hastaların birinde fibromusküler displazi, beşinde minör boyun travması ve dördünde spontan arter diseksiyonu saptandı. Hastalar erken dönemde antikoagulan tedaviye alındı. Klinik olarak beş olguda tam düzelme, dört olguda minimal nörolojik defisit ile iyileşme görüldü. Bir hasta kaybedildi. Angiyografik olarak üç hastada rekanalizasyon gösterildi. 35 yaşındaki bir olguda karotis sistem intrakraniyal kısmı, 14 yaşındaki olguda vertebrobaziler sistem intrakraniyal kısmında diseksiyon olması literatürdeki nadir olgulardandır. Genç hastalarda iskemik risk faktörlerinin araştırılması, servikosefalik arter diseksiyonuna yönelik incelemeyi içermelidir. Erken tanı ve uygun tedavi planı ile klinik iyileşme sağlanmaktadır.

Anahtar Sözcükler: Diseksiyon - Genç - İskemi - Antikoagülasyon

CERVICOCEPHALIC ARTERIAL DISSECTION AS A CAUSE OF STROKE IN YOUNG PATIENTS

Dissection of the internal carotid and vertebral arteries is increasingly recognized as a cause of ischemic stroke in young people. We describe ten cases of arterial dissections, five of which being demonstrated in vertebral arteries and five in the internal carotid artery. Patients were aged between 14-45 years and presented with typical hemispheric pain, ischemic vascular symptoms, one with fibromuscular displasia and five of them with a history of trauma. The patients, aged 14 and 35 were unique having vertebral artery and carotid artery dissections, orderly, in the intracranial segment which are uncommon locations reported in related age groups. Doppler ultrasonography, cranial magnetic resonance imaging (MRI), magnetic resonance angiography (MRA) and cerebral angiography were used to demonstrate arterial dissections. All patients underwent anticoagulation therapy and in short term follow up, clinical improvement was evident in eight of them; one ending up with mortality being located in the intracranial portion of vertebral artery. We suggest that early recognition of arterial dissection is essential in the etiologic intervention for cerebrovascular accidents in young population.

Key Words: Dissection - Young - Ischemia - Anticoagulation

GİRİŞ

Servikosefalik arter diseksiyonları, arter duvarı içine kanama sonucu gelişir. Intramural hematoma ya da dissekan pseudoanevrizma oluşturarak serebral iskemiye neden olurlar. Serebrovasküler olayların nadir görülen nedenlerinden biri olmakla birlikte genç hastaların %2.5'inde inme nedenidir (1,2). Travma sonrası, primer vasküler hastalığa bağlı ya da spontan olarak ortaya çıkabilirler. En sık görüldüğü yer, ekstrakraniyal karotis arterdir (3). Vertebrobaziler sisteme ait diseksiyonlar daha nadiren görülür. Çocukluk dönemi inme nedenleri arasında vertebral arter diseksiyonu literatürde birkaç olgu olarak bildirilmiştir (4). Gelişen görüntüleme yöntemlerinin kullanımıyla, asemptomatik olgular, uyarıcı klinik belirtiler tanımlanmakla birlikte ölümlerle sonlanabilen klinik seyir gözlemlenebilmektedir. Erken tanının sağlandığı durumlarda, antikoagulan tedavi altında genel olarak hastaların %85'i minimal sekel ile iyileşir (5).

Bu yazıda MÜTF Nöroloji kliniğine inme ile başvuran ve etyolojik incelemelerinde

servikosefalik arter diseksiyonu saptanan on genç hastanın nörolojik, radyolojik bulguları ve tedavi yaklaşımı tartışılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM:

Bu çalışmada, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı'na 1993-1995 yılları arasında iskemik vasküler belirtilerle başvuran on genç hastanın prospektif izlemi yapıldı. Hastaların yedisi erkek, üçü kadındı. Ortalama yaş 37.5 (yaş aralığı 14-49) olarak saptandı. Diseksiyon tanısı klinik bulgular ve serebral anjiyografik veriler doğrultusunda kondu. Hastalar vasküler risk faktörleri, geçirilmiş baş ya da boyun travması ve uyarıcı belirtiler yönünden ayrıntılı olarak sorgulandı. Gençlerde inme nedeni olabilecek durumların tümü ekarte edildi. Serumda; tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı, protein elektroforezi, glukoz, sodyum, potasyum, üre, kreatin, transaminazlar, kolesterol, trigliserit, protrombin ve aktive parsiyel tromboplastin zamanları, antinükleer antikor, protein C, protein S, antitrombin III ve fibrinojen

düzeyleri saptandı. Serolojik olarak sifiliz, Lyme hastalığı, tüberküloz ve mantar kültürleri ile subakut enfeksiyonlar ekarte edildi. Her hastaya elektrokardiografi (EKG), akciğer grafisi, dört yönlü servikal grafi ve transtorasik ekokardiografi (EKO) tetkikleri yapıldı. Hastaların tümüne kranial magnetik rezonans görüntüleme (MRI) uygulandı. Servikal MRI iki hastada, magnetik rezonans anjiyografi (MRA) dört hastada yapıldı. İki hastada serebral anjiyografi, bir hastada transkranial ve servikal doppler ultrasonografi uygulanmadı (Tablo2). Tanı konan tüm hastalar antikoagülan tedavi altına alındı. Ek vasküler risk faktörleri olan iki hastaya aspirin tedavisi eklendi.

BULGULAR:

Tüm hastaların klinik özellikleri Tablo1'de; nöroradyolojik özellikleri ise Tablo2'de özetlenmiştir.

Hastaların tümünde arter diseksiyonları tek taraflıydı. Yedi hastada (70%) travma öyküsü, beş hastada bir ya da daha fazla vasküler risk faktörü vardı. Yedi hastada (70%) kalıcı nörolojik defisit öncesinde uyarıcı nitelikte belirtiler tanımlandı. Bunlar iki hastada inme öncesi baş ve boyun ağrısı, beş hastada geçici iskemik ataklar şeklindeydi. İki hasta (hasta no 3,9) ilerleyen nörolojik bulguları nedeniyle erken dönemde antikoagülan tedaviye alınırken, dördüncü hasta posterior fossa dekompresyon operasyonuna alınarak, iki haftalık koma döneminden sonra orta derecede nörolojik defisit ile taburcu oldu. Intrakranial vertebral arter diseksiyonu ve gelişen subaraknoid kanama sonucu bir hasta kaybedildi, diğer hastaların tümü inme öncesi günlük aktivite düzeylerine döndüler.

İki hastada hiperlipidemi saptandı. Üçüncü hastanın EKG incelemesinde atrial fibrillasyon ve EKO'da sol atrial dilatasyonu vardı. Yedinci hastanın renal anjiyografik incelemesinde sağ renal arterde fibromusküler displazi ile uyumlu olarak luminal düzensizlik ve psödoanevrizma saptandı (şekil 4b).

Kraniyal MRI incelemelerde, iki hastada izole beyinsapı iskemisi, üç hastada beyin sapı ve serebelluma ait iskemik, iki hastada parietookspital kortikosubkortikal iskemik ve diğer üç hastada internal karotis arter derin sulama alanlarına ait iskemik görüntüleri (Tablo2). Servikal MRI incelemelerde, T1 ve T2 ağırlıklı görüntülerde, etkilenen damarda akım intensitesi alınmazken (signal void), damar cidarlarında yarım ay şeklinde hiperintens olarak saptanan görünüm mural hematoma alanını gösterdi (şekil 5). Doppler ultrasonografik incelemelerde ekstrakranial karotis arter diseksiyonları stenoz, okluzyon ya da çift lümen görünümü verirken, intrakranial karotis arter diseksiyonu ve vertebrobasiler sistem

arter diseksiyonlarında bulgular normaldi. MRA inceleme bulguları, uygulanan hastalarda arter trasesinde akım izlenmemesi şeklindeydi (şekil 2a, şekil 3). Serebral angiografik incelemelerde, 6 hastada luminal düzensizlik ve stenoz (şekil 1, şekil 2b, şekil 4a), 3 hastada giderek incelen (tapering) tarzda okluzyon ve 1 hastada çift lümen görünümü saptandı.

TARTIŞMA

Servikoserebral arter diseksiyonu öncelikli olarak 30-50 yaş grubu hastalarda saptanmaktadır. En sık servikal karotis arter, daha nadiren de vertebral arterler etkilenir (5). Hastalarımızın beş tanesinde internal karotis arter, diğer beş tanesinde vertebral arter diseksiyonu mevcuttur. Çocukluk yaş grubu içinde arter diseksiyonları azdır ve özgün bulgularının olup olmadığı bilinmemektedir(6). Çalışmamızdaki dördüncü hasta bu yaş grubu içersinde yer almaktadır ve travmatik vertebral arter diseksiyonu bulgularıyla incelenmiştir. Yetişkin grubunda yer alan altıncı hastamızda internal karotis arterin supraklinoid kısmında diseksiyon saptanmıştır. Bu iki hastamız, yaş grupları içindeki lokalizasyonları açısından literatürde tanımlanan ender olgulardandır (6). Son yıllarda tanımlanan yeni olguların ışığında, arter diseksiyonlarında klinik bulguların ciddiyetinde değişkenlik olabileceği anlaşılmıştır. Yalnızca baş ağrısı, baş dönmesi olabileceği gibi, hemipleji ya da ölümle sonuçlanabilmektedir (5). Özellikle vertebrobasiler sistem bulguları kolaylıkla atlanabilmektedir (7). Bu nedenle, genç hastada, bulgulara diseksiyon olasılığını da katarak, neden araştırmasına yönelim önerilmektedir. Baş ve boyun ağrısı, okulosempatik parezi ve hemisferik bulguların birarada olması tipik klinik triaddir. Servikal üfürüm %28 hastada vardır (8). Intrakranial diseksiyonlar subaraknoid kanamaya neden olabilirler (9). Altıncı hastamız bu komplikasyon nedeniyle kaybedilmiştir. Çocuklarda bu komplikasyon tanımlanmamıştır (6). Intrakranial vertebral ve baziler arter diseksiyonu olan dördüncü hastamızda literatüre uyumlu olarak prognoz olumlu seyretmiştir. Hastalarımızda geçici serebral iskemik belirtilerin öyküde yer alması ve vertebral arter diseksiyonu olan üç olguda tipik baş ağrısının bulunması klinik tanıyı destekleyici uyarıcı veriler olarak değerlendirilmiştir.

Arter diseksiyonlarının etyolojisinde travma dışında fibromusküler displazi, hipertansiyon, sigara kullanımı, oral kontraseptifler, Marfan sendromu, tip IV Ehler Danlos sendromu, sistik medial nekroz ve migren tartışılmaktadır (10). Ancak hiçbir risk faktörünün bulunmadığı spontan olgular çoğunluktadır. Hastalarımızın

Tablo 1: Hastaların klinik özellikleri özetlenmiştir.

HASTA	YAŞ	CİNSİYET	DİSEKSİYON YERİ	KLİNİK BULGULAR TEDAVİ	RİSK FAKTÖR İZLEM ve SONUÇ
1	44	erkek		sol ekstrakranial antiagregan	geçici afazi atakları spontan 20 ay internal karotis a. sağ üst ekst. distal parezi sigara kullanımı antikoagulan hafifsekel bulgu kortikal duyu kaybı kognitif kayıp
2	32	erkek ani servikal		sol ekstrakranial antikoagüler	baş ve boyun ağrısı 19 ay vertebral a. sol Horner sendromu rotasyon tam iyileşme sağ hemiparezi
3	45	kadın spontan		sağ ekstrakranial antikoagulan	yarım baş ağrısı, diplopi 18 ay vertebral a. sağ Horner sendromu tam iyileşme sağ dismetri sol hemihipoestezi
4	14	erkek		sol vertebral a. antikoagulan	baş dönmesi atakları kafa çarpması 11 ay baziler a. horizontal nistagmus orta derecede sol Horner sendromu sekel bulgu sağ hemiparezi sağ serebellar disfonksiyon ilerleyen bilinç kaybı ve koma
5	40	erkek		sol ekstrakranial antikoagulan	sağ hemiparezi servikal rotasyon 10 ay internal karotis a. sağ kortikal duyu kaybı sigara kullanımı antiagregan tam iyileşme
6	37	erkek		sol intrakranial minor	geçici afazi atakları trafik kazası antikoagulan 9 ay internal karotis a. yineleyen geçici sağ sigara kullanımı tam iyileşme hemiparezi
7	49	kadın		sol ekstrakranial fibromusküler	solda geçici monoküler antikoagulan 8 ay internal karotis a. körlük, afazi ve sağ displazi tam iyileşme hemiparezi hipertansiyon
8	25	erkek		sol ekstrakranial	akut afazi ağır yük kaldırma antiko agulan 8 ay internal karotis a. sağ hemiparezi sigara kullanımı hafif sekel bulgu sağ hemihipoestezi
9	40	erkek		sol ekstrakranial	hafif disfoni, disfaji minor trafik kazası antikoagulan ölüm vertebral a, baziler a. solda Horner sendromu sol serebellae disfonksiyon ilerleyen bilinç bulanıklığı koma
10	45	kadın		sağ ekstrakranial	vertigo servikal rotasyon antikoagulan 4 ay vertebral a. Wallenberg sendromu hafif sekel bulgu

Tablo 2: Hastaların nöroradyolojik bulguları özetlenmiştir.

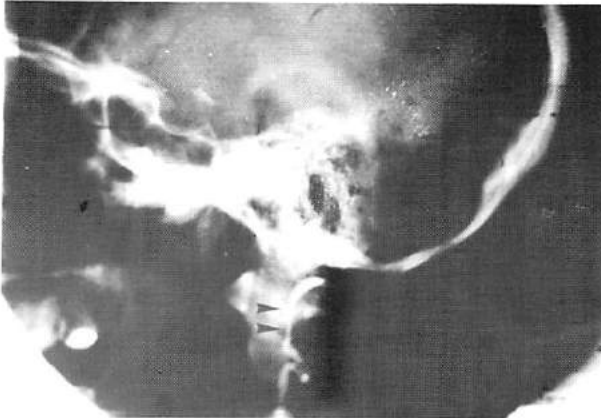
HASTA NO	KRANIAL MRI	SERVIKAL MRI	KRANIAL MRA	DOPPLER USG	SEREBRAL ANJİYOGRAFI
1	sol oksipitoparietal kortikosubkortikal infarkt alanı	yok	yok	sol internal karotis arterde bifürkasyonun	sol intenal karotis arterde bifürkasyonun 2 cm. üzerinde başlayan "tapering" tarzda okluzyon
2	sol meduller bölgede infarkt alanı	yok	yok	normal	sol vertebral arterde luminal düzensizlik, V2 parçasında stenoz
3	beyin sapı ve sağ serebellumda infarkt	yok	sağ vertebral arter izlenmiyor	normal	sağ vertebral arter V3-V4 kısmında luminal düzensizlik ve stenoz
4	sol medulla ve sol serebellumda yaygın infarkt alanı		sol vertebral arterde stenoz, baziler arterde okluzyon	sol vertebral vebaziler arterde akım azalması	sol vertebral arter V1 kısmı V4 kısmına ve baziler artere uzanan stenoz
5	sağ parietal bölgede kortikosubkortikal infarkt alanı	yok	yok	sol internal karotis arterde distal okluzyon	sol internal karotis arterde bifürkasyonun 1 cm. üzerinde "tapering" tarzda okluzyon
6	sol bazal gangliada infarkt alanı	yok	yok	normal	anterior klinoid proses komşuluğunda sol internal karotis arterde stenoz
7	sol hemisfer derin yapılar da laküner infarkt alanları	yok	yok	sol internal karotis arter bifürkasyon distalinde okluzyon	sol internal karotis arterde C5 düzeyinden kavernöz parçaya kadar okluzyon, sağ renal arterde stenoz ve anevr. dilatasyon
8	sol bazal gangliada infarkt alanı	sol vertebral arter V3-V4 kısmından başlayan çepersel mural hematom	sol vertebral arter V3-V4 kısmından baziler artere uzanan stenoz	sol internal karotis arterde bifürkasyonun un 2 cm üstünden başlayan çift lümen görünümü	sol internal karotis arterde bifürkasyon 2 cm üstünden başlayan stenoz ve çift lümen
9	sol medulla ve sebellar pedinkülde infarkt alanı	sağ vertebral arter V3 kısmında mural hematom	sağ vertebral arterde akım yok	yok	yok
10	sağ medulla anterior kesiminde infarkt			sağ vertebral arterde çift lümen görünümü	yok



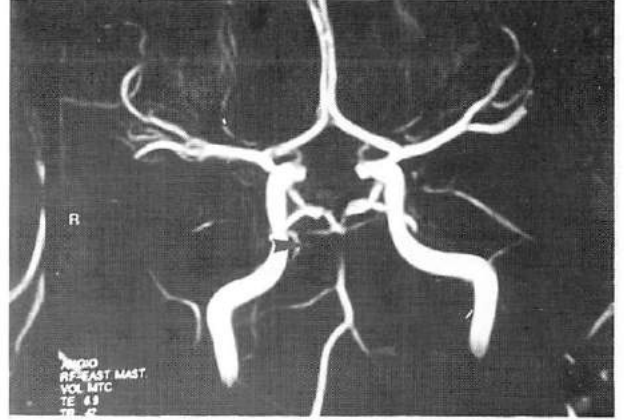
Resim 1: 1. Hasta. Hastanın serebral anjiyografik incelemesinde sol internal karotis arter servikal kısımda giderek incelen (tapering) tarzda okluzyon izlendi.



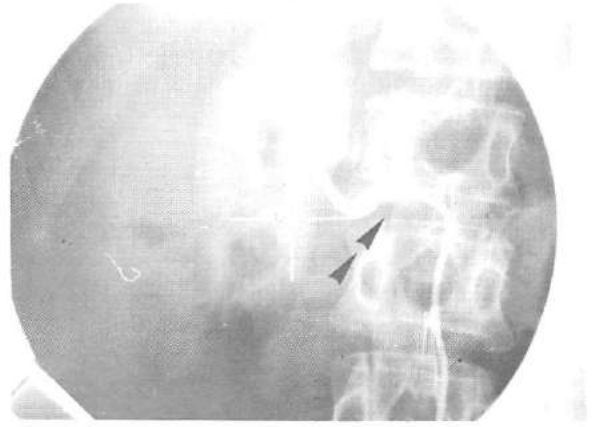
Resim 2a: 3. Hasta.a) Kranial MRA incelemesinde (3D TOF, TE 4.3 TR 40, 25°) sağ vertebral arterin baziler arter bifürkasyonunun proksimalinde kalan kısmında akımın kesildiği görüldü.



Resim 2b: Serebral konvansiyonel anjiyografi ile incelenen hastada sağ vertebral arter V3 parçasında darlık ve V4 parçasında progresif daralma sonrasında okluzyon saptandı.



Resim 3: 4. Hasta. Dijital subtraksiyon anjiyografik incelemede sol vertebral arterden bazilere dek uzanan diseksiyon ile uyumlu daralma saptanan hastanın, MRA incelemesinde (3D TOF, TE 6.9 TR42, 20°) baziler arter proksimalinde akım olmadığı görüldü.



Resim 4a: 6. Hasta. Fibromusküler displazi saptanan hastanın renal anjiyografisinde luminal düzensizlik ve psödoanevrizma görünümü vardı.



Resim 4b: Hastanın serebral anjiyografik incelemesinde sol internal karotis arter C5 düzeyinden kavernöz parçaya kadar uzanan okluzyon mevcuttu.



Resim 5: 9.Hasta. Servikal MRI incelemede (TE 15 TR 660 , 1.5 tesla Magnetom), sol vertebral arter V4 kısmında T1 ağırlıklı görüntüde hiperintens izlenen çepersel mural hematoma alanı izlendi.

%70'inde travma öyküsü bulunmuştur. Bazı travmaların önemsiz ve anımsamakta güçlük çekilecek boyutta olması dikkat çekicidir. Bir bayan hastamızda fibromusküler displazi ve hipertansiyon saptanmıştır.

Tanı yöntemleri arasında kombine ultrasonografik inceleme karotis arter incelemesinde erken tanı ve izlemde %95 sensitivite ile anlamlı bulunurken, vertebral arter incelemelerinde patognomonik bulgu saptanamamıştır. Tanı temel olarak klinik belirti ve bulguların serebral anjiyografik görüntüleme ile desteklenmesiyle konmaktadır (12,13). Anjiyografik bulgular değişkendir. Karakteristik olarak bilinen intimal flap ya da çift lümen görünümünün yanı sıra sıklıkla lümenal düzensizlik ya da giderek incelen daralma (stenoz) ve tıkanma izlenmektedir (1). Tıkanıcı materyalin niteliğini tanımlamak açısından ekstrakranial olgularda servikal MRI incelemesi önerilmektedir (14). Üçüncü hastamızda iskemik risk faktörü olarak, kardiyak emboli nedeni olabilecek sol atrial dilatasyon ve atrial fibrillasyon saptanmıştır. Ancak posterior dolaşımda kardiyak embolizasyon riski %9 olarak saptanırken, vertebro baziler sistem stenotik arterlerinden distal embolizasyonun daha sık olduğu bilinmektedir (7). Hastanın serebral anjiyografik incelemesi vertebral arterin V3-V4 segmentinde lokal düzensiz darlığa işaret ederek nedenin diseksiyon olduğunu göstermiştir. İki hastamızda erken dönemde hızla yapılabilmesi ve girişimsel olmaması nedeniyle uygulanan servikal MRI incelemeleri, ilerleyen klinik bulguların nedenine ışık tutmuş ve bir hastada yaşam kurtarıcı olmuştur. Kranial MRA güvenilir bir yöntem olarak tanımlanmıştır. Hastalarımızdaki kullanımında; diseksiyon olgularının tümünü göstermiş, ancak konvansiyonel anjiyografiye göre abartılı bulgular vermiştir.

Arter diseksiyonlarının tedavisinde farklı yöntemler tartışılmakla birlikte (15), serebral

iskemik bulgular hemodinamik yetmezlik, ya da distal damarlara tromboemboli sonrası ortaya çıktığı için antikoagulan tedavi kesin olarak önerilmektedir. Spontan rekanalizasyon sonrasında antikoagülasyon kesilebilir. Hastaların izleminde genel olarak aylık sonografik inceleme ve üç ay sonrasında anjiyografik kontrol önerilmektedir. Hastalarımızın tümünde literatürle uyumlu tedavi planı yapılmıştır (Tablo1).

Sonuç olarak, iskemik vasküler olayla başvuran genç hastalarda, geniş klinik bulgu spektrumu gözönüne alınarak öykü, uyarıcı belirtiler ve risk faktörlerinin ayrıntılı sorgulanması ve erken tanı amacıyla araştırma planının arteriyel diseksiyon öntanısını da dikkate alarak düzenlenmesini önermekteyiz.

Kliniğimizde yapılan doppler sonografik incelemelerde; ekstrakranial karotis arter diseksiyonları tanımlanırken, internal karotis arterin intrakranial kısmı ve vertebral arter incelemelerinde diseksiyon bulgularının saptanamaması dikkat çekicidir. İnceleme yapılan hastalarda MRA görüntüleri tanıyı desteklemiş ancak konvansiyonel anjiyografiye göre abartılı bulgular vermiştir. Servikal MRI erken ve doğru tanı koymada önemli yer tutmuştur. Bu nedenlerle arter diseksiyonu araştırmalarında erken basamakta servikal MRI incelemesinin yer alması gerektiğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Zuber M, Meary E, Meder JF. Magnetic resonance imaging and dynamic CT scan in cervical artery dissections. *Stroke* 1994;25:576-581.
2. Levy C, Laissy JP, Raveau V. Carotid and vertebral artery dissections: Three dimensional time-of-flight MR angiography and MR imaging versus conventional angiography. *Radiology* 1994;190: 97-103.
3. Youl BD, Coutellier A, Dubois B. Three cases of spontaneous extracranial vertebral artery dissection. *Stroke* 1990;21: 618-625.
4. Garg PB, Ottinger CJ, Smith RR, Fishman MA. Strokes in children due to vertebral artery trauma. *Neurology* 1993; 43:2555-2558.
5. Biller J, Hington LW, Adams PH. Cervicocephalic arterial dissections. *Arch Neurol* 1986; 43:1234-1238.
6. Schievink IW, Mokri B, Piepgras GD. Spontaneous dissections of cervicocephalic arteries in childhood and adolescence. *Neurology* 1994;44:1607-1612.
7. Bogouslavsky J, Regli F, Maeder P. The etiology of posterior circulation infarcts. *Neurology* 1993; 43:1528-1533.
8. Schievink WI, Mokri B, Garrity JA. Ocular motor nerve palsies in spontaneous dissections of the cervical internal carotid artery. *Neurology* 1993;43:1938-1941.
9. Hinse P, Thie A, Lachenmayer L. Dissection of the extracranial vertebral artery: Report of four cases and review of the literature. *JNeurol Neurosurg Psychiatr.* 1991; 54:863-869.
10. Bogouslavsky J, Cachin C, Regli F. Cardiac sources of embolism and cerebral infarction-clinical consequences and vascular concomitants. *Neurology* 1991; 41: 855-859.
11. Caplan LR. Brain embolism revisited. *Neurology* 1993;43:1281-1287.
12. Sturzenegger M, Mattle PH, Rivoir A, Rihs F, Schmid C. Ultrasound findings in spontaneous extracranial vertebral artery dissection. *Stroke* 1993;24:1910-1921.

13. Sturzenegger M. Ultrasound Findings in Spontaneous Carotid Artery Dissection. Arch Neurol 1991; 48:1057-1063.
14. Kitanaka C, Tanaka J, Kuwahara M. Magnetic resonance imaging study of intracranial vertebrobasilar artery dissections.

Stroke. 1994; 25:571-575.

15. Schievink WI, Mokri B, O'Fallon M. Recurrent spontaneous cervical-artery dissection. N Engl J Med 1994;330:393-397.

YENİDOĞAN SIÇANLARDA HİPOKSİK-İSKEMİK BEYİN HARABİYETİNDE DEKSAMETAZONUN NÖRON KORUYUCU ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Tülin ALKAN, Nevzat KAHVECİ, Zeynep KAHVECİ, Kasım ÖZLÜK

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji ve Histoloji-Embriyoloji AD'ları, Bursa

ÖZET

Yenidoğan sıçanlarda hipoksik-iskemik beyin harabiyetinden 6 saat önce dexametazon ile tedavinin nöron koruyucu olduğu hipoksiden 3 saat önce ya da hemen sonra ise etkisiz olduğu gösterilmiştir. 7 günlük, 12 gramdan büyük sıçan yavrularına eter anestezisini takiben sağ karotid arter oklüzyonu yapıldıktan sonra su banyosu içinde 37°C' de ısıyı regüle edilen 0.5 lt'lik cam fanus içinde 2 saat boyunca %8 O₂ ve %92 N₂O karışımı solutuldu. Girişimden sonraki 7. günde sıçanlar dekapite edilerek bregmanın +2,-2 mm. referans noktalarından koronal kesitler alındı ve 2,3,5 tripheniltetrazolium chloride (TTC) ile boyandı. Denek grubundaki sıçanlara (n:11) 0.1 mg/kg dexametazon IP enjekte edildi. Kontrol grubuna (n:10) ise aynı dozda % 0.9 NaCl enjekte edildi. Normal gruptaki sıçanlara (n:9) ise hiçbir işlem yapılmadı, denek ve kontrol grubundaki sıçanların beyin alanlarının karşılaştırılmasında kullanıldı. Dexametazon uygulanan grupta, gross infarkt veya renk değişikliği saptanmadı. Kontrol grubunda sağ hemisferde korteks ve striatum boyunca belirgin infarkt ve nekroz sahaları, hemisferik yapıda parçalanma ve likuifikasyon gözlemlendi. I. koronal kesitte % 18.33 ve II. koronal kesitte %32.76'lık infarkt alanı saptandı. Histopatolojik olarak, kontrol grubunda nöronal dejenerasyonla birlikte yaygın nekroz mevcuttu. Dexametazon grubunda ise H&E ve Nissl boyamalarında hafif derecede nöronal iskemik değişiklikler ve çok az sahada infarkt gözlemlendi. Sonuç olarak dexametazonun neonatlarda hipoksik-iskemik beyin harabiyetinin önlenilmesinde etkin bir nöron koruyucu olabileceği kanısına varıldı.

Anahtar Sözcükler: Dexametazon, hipoksik-iskemik infarkt, yenidoğan sıçan.

THE INVESTIGATION OF THE NEUROPROTECTIVE EFFECT OF DEXAMETHASONE IN HYPOXIC-ISCHEMIC BRAIN INJURY IN NEONATAL RATS.

It has been shown that pretreatment with dexamethasone up to 6 hours before hypoxia in 7- day old pups is protective against hypoxic -ischemic brain damage but it's not so 3 hours before or after the insult. 7 day old Sprague-Dawley rats were anesthetised with diethyl ether and the right common carotid artery was ligated and divided. Following the recovery period the animals were placed in 500 ml. airtight jar which was immersed in a water bath thermostatically regulated to 37°C and exposed 8% O₂ 92% N₂O gas mixture for 2 hours. Cerebral pathological changes were assessed in animals surviving 7 days after hypoxic-ischemic insult. The brains were sectioned coronally +2, -2 mm from bregma and immersed in 2,3,5 triphenyltetrazolium chloride (TTC). The pups were randomly treated with either vehicle (n=10) or 0.1 mg/kg i.p. dexamethasone sodium phosphate (n=11). A separate group of pups (n=9) had no surgical or hypoxic procedures nor did they have drug administration and were used for in the comparison of the effect of the damage. In dexamethasone group no gross infarction or colour changings in TTC-stained slices were observed. In vehicle treated group there was a marked infarction or necrosis throughout cortex and striatum, disintegration of the structures of the hemisphere and liquefaction. In the I. coronal slice 18,33 % and II. coronal slices 32,76 % of infarct area was detected. Histopathologically, there was extensive necrosis areas with neuronal degeneration on the right. In dexamethasone treated group although there was no gross infarct, H&E and Nissl stainings showed mild degree of ischemic changes and much less infarcted areas than vehicle treated group. In conclusion, we suggest that dexamethasone could be an effective drug of choice in preventing hypoxic-ischemic brain damage in the neonate if given to the mother at the risk for fetal hypoxia.

Key Words : Dexamethasone, hypoxic-ischemic brain damage, neonatal rats

GİRİŞ

Son yıllarda yapılan çalışmalar, yenidoğanlardaki hipoksik-iskemik beyin harabiyetinin yavru sıçanlarda benzer model yaratılarak, olayın fizyopatolojisinin anlaşılmasında ve lezyonun önlenilmesinde değişik nöron koruyucu ajanların etkisinin araştırılabileceğini göstermektedir (1 - 5).

Bu model kullanılarak iskemi ve serebral patoloji arasındaki ilişki daha önceden yapılan çalışmalarda araştırılmıştır. Kalitatif serebral kan akımı çalışmaları, serebral hasarın dağılımının arteriel beslenme ile ilgili ve ortaya çıkan harabiyetin esas olarak iskemi sonucu olduğunu

TTC: Triphenyltetrazolium chloride

ortaya koymuştur (6). Hipoksik periyodun 2 veya 3 saat olmasının bu modelde ortaya çıkan serebral kan akımındaki azalmayı değiştirmediği otoradyografik çalışmalarla gösterilmiştir (7,8). Dexametazonun yenidoğan sıçanlarda 3 saatlik hipoksik-iskemik lezyondan 24 ve 6 saat önce verildiğinde etkisi olduğu, ancak 6 saatten daha önce veya lezyondan hemen sonra verildiği zaman infarktı önlemediği rapor edilmiştir (1,2). Dexametazonun zaman ve doz bağımlı olan bu etkisinin ortaya koyulabilmesi için hipoksi periyodunu 2 saate indirerek yaptığımız çalışmamızda ve dexametazonun iskemik

lezyondan 3 saat önce uygulanmasının etkisini araştırmayı amaçladık.

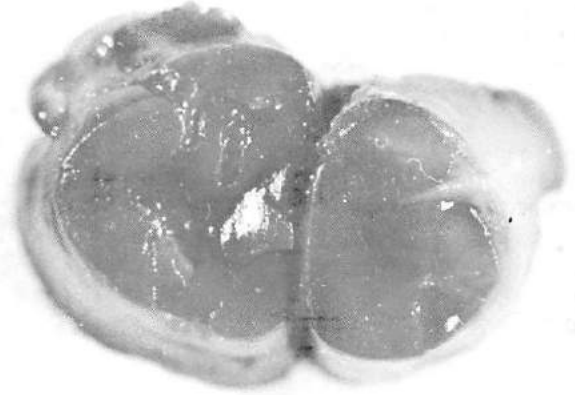
GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmamızda 7 günlük, 12 gramdan büyük sıçan yavruları (Sprague-Dawley) kullanıldı. Eter anestezisi altında orta hat boyun insizyonunu takiben sağ karotid arter ligasyonu yapıldıktan sonra arter koagüle edildi ve kesildi. Ligasyon sonrası sıçanlar 2-3 saat anne yanına iyileşme periyoduna bırakıldılar. Bu işlemle sıçanlarda iskemik infarkt meydana getirildi. Aynı sıçanlara 2 saat boyunca su banyosu içinde ısı regüle edilen 0,5 litrelik hava geçirmeyen cam fanusta %8 O₂ ve % 92 N₂O karışımı solutularak, hipoksik infarkt iskemik infarkta eklendi. Bu işlemleri takiben anne yanına verilerek 7 gün süre ile yaşatıldılar. Denek grubundaki sıçanlara (n:11) hipoksik-iskemik infarkt 3 saat önce 0.1 mg/kg deksametazon IP enjekte edildi. Kontrol grubuna (n:10) ise aynı dozda % 0.9 NaCl enjekte edildi. Normal gruptaki sıçanlara (n:9) ise hiçbir işlem yapılmadı, denek ve kontrol grubundaki sıçanların beyin alanlarının karşılaştırılmasında kullanıldı.

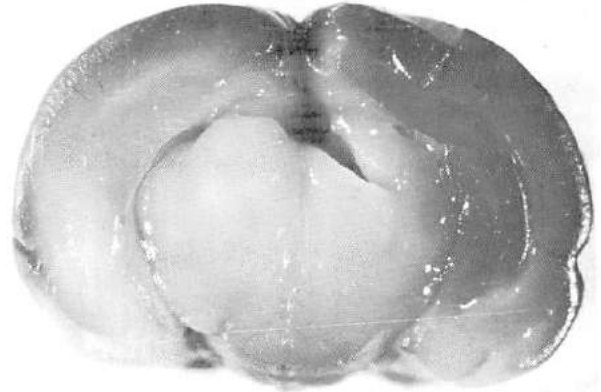
Tüm gruplardaki sıçanlar, infarkt oluşturulmasından 7 gün sonra dekapite edilerek beyinleri hızla çıkarıldı, bregmanın +2,-2 referans noktalarından koronal kesitler alındı. 2,3,5 Trifeniltetrazolium klorid (TTC) ile 37°C boyandı. infarkt alanının mevcut olup olmadığı TTC ile boyanan kesitlerde saptandı. Daha sonra renkli fotoğrafları çekilerek, (Kodachrome, ASA 100) deney gruplarını bilmeyen bir araştırmacı tarafından infarkt alanları saptandı. Değerlendirme kompüterize analiz yöntemi ile tüm koronal kesitteki infarkt alanı mm² olarak hesaplandı. Deneklerin histopatolojik çalışmaları da, değerlendirmeyi yapan histolog ve patoloğlar tarafından deneklerin hangi gruba ait olduğu bilinmeksizin yapıldı. Preparatlar, H&E (Hematoksilen-Eosin) ve Thionin metodu ile Nissl boyamaları yapılarak değerlendirildi. İstatistiksel analizler varians analizi (ANOVA) ile değerlendirildi.

BULGULAR

Kontrol ve deksametazon ile tedavi edilen gruplarda mortalite benzer olarak bulundu (1/10 ve 2/11) (p>0.05). TTC ile boyanan kesitlerin gross patolojik incelenilmesinde deksametazonun karotid arter ligasyonu yapılan tarafta infarktın önlenilmesinde etkin olduğu saptandı. Bu kesitlerde gross infarkt veya renk değişikliği gözlenilmedi (şekil-1, şekil-2).



Şekil 1: Kontrol grubu I. Koronal keside TTC ile boyamada sağ hemisfer ile sol hemisfer arasındaki alan farkı ve ortaya çıkan infarkt alanı.

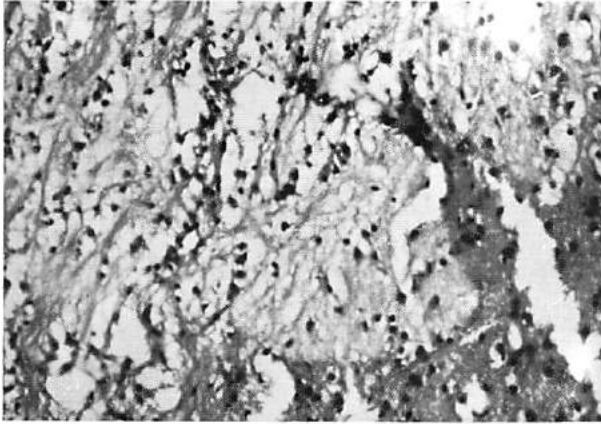


Şekil 2: Kontrol grubu II. Koronal keside TTC ile boyamada sağ hemisfer ile sol hemisfer arasındaki alan farkı ve ortaya çıkan infarkt alanı.

Kontrol grubunda ise serebral korteksin özellikle temporal, frontal, ve parietal bölümlerinde ileri derecede, striatum, talamus ve hipokampusun ise büyük bir kısmında belirgin infarkt ve liküfikasyon görüldü (şekil-3, şekil-4).

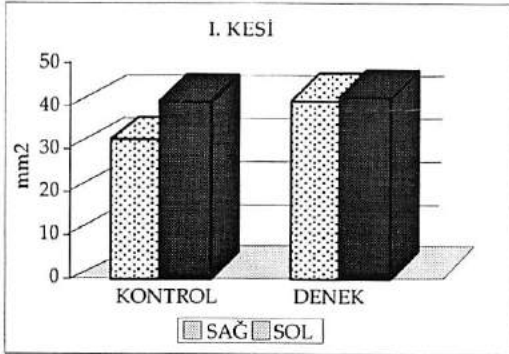


Şekil 3: Kontrol grubunun H&E boyama ile makroskobik görüntüsü.



Şekil 4: Kontrol grubu H&E boyama ile yaygın nöronal dejenerasyon, nöronların çekirdeklerinde büzülme, sitoplazmada kayıp, vakuolizasyonda artış ve glial hücre proliferasyonu(x200).

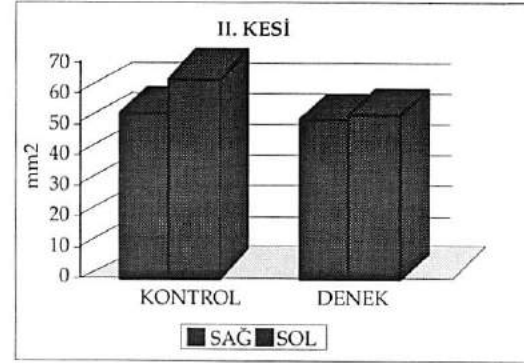
Kontrol grubu sıçanlarda kompüterize analiz yöntemi ile I. koronal keside %18.33, II. koronal keside %32.76 oranında infarkt olduğu saptandı. Denek grubunda ise infarkt görülmedi. I. koronal kesitte; sağ hemisfer sol hemisferden normal grupta $0,56 \pm 0,6$ mm², denek grubunda $1,5 \pm 1,2$ mm² daha büyük, kontrol grubunda ise $10,6 \pm 1,8$ mm² daha küçük bulunmuştur (Grafik-I).



Grafik I: Kontrol ve denek grubunun sağ ve sol hemisfer I. kesi alanlarının karşılaştırılması

Sağ ve sol hemisfer arası farkların istatistiksel olarak karşılaştırılmasında; normal grup ile denek grubu arasında fark saptanmamıştır ($p > 0,05$). Normal grup ile kontrol grubu ve kontrol grubu ile denek grubu arasında ise anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0,0001$, $p < 0,001$). II. koronal keside sağ hemisfer sol hemisferden normal grupta $0,49 \pm 0,8$ mm², kontrol grubunda $16,2 \pm 5,1$ mm² ve denek grubunda $0,5 \pm 1,6$ mm² daha küçük bulunmuştur (Grafik-II).

Bu farkların karşılaştırılmasında; normal grup ile denek grubu arasında fark saptanmamıştır ($p > 0,05$). Normal grup ile kontrol grubu ve kontrol grubu ile denek grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p < 0,001$, $p < 0,05$) (Tablo 1).



Grafik II: Kontrol ve denek grubunun sağ ve sol hemisfer II. kesi alanlarının karşılaştırılması

Tablo 1: Grupların I. ve II. koronal kesitlerde sağ ve sol hemisferik alan farkları (Ortalama $\pm$ SH).

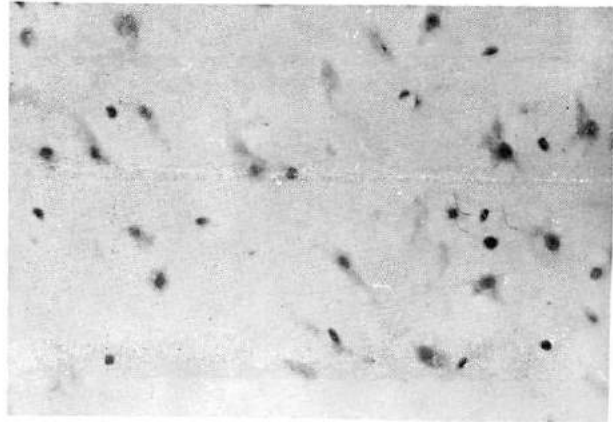
	DENEY GRUPLARI			DEĞERLENDİRME		
	NORMAL (n: 9)	KONTROL (n: 10)	DENEK (n: 11)	P	P'	P''
I. KORONAL KESİT	$0,56 \pm 0,6$	$10,6 \pm 1,8$	$1,5 \pm 1,2$	$p < 0,0001$	$p < 0,001$	$p > 0,05$
II. KORONAL KESİT	$0,49 \pm 0,8$	$16,2 \pm 5,1$	$0,5 \pm 1,6$	$p < 0,001$	$p < 0,05$	$p > 0,05$

P Normal - Kontrol

P' Kontrol - Denek

P'' Normal - Denek

Histopatolojik olarak kontrol grubu sıçanlarda sağ ve sol hemisferler arasında belirgin farklılık saptandı (şekil-5).



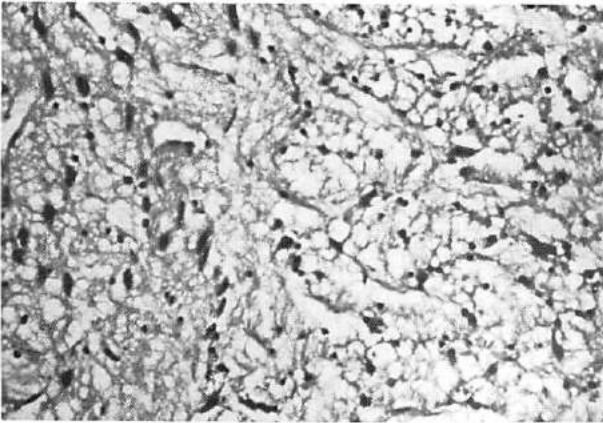
Şekil 5: Kontrol grubunun Nissl boyama ile Nissl granüllerinde azalma, nöronlarda büzülmüş çekirdekler ve yaygın sitoplazma kaybı(x400).

H&E ile boyamada sol hemisferde patoloji görülmezken, sağ hemisferde yaygın nekroz sahası ile birlikte nöron harabiyeti mevcuttu. Etkilenen nöronlarda nükleuslar küçülmüş, sitoplazma kaybolmuş, vakuolizasyon ve glial hücre proliferasyonunda artma mevcuttu (şekil-6).



Şekil 6: Denek grubunun H&E boyama ile makroskobik görüntüsü.

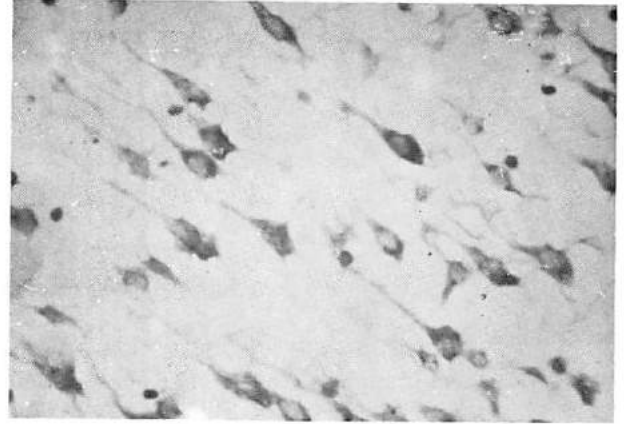
Nissl boyamasında Nissl granüllerinde azalma ile birlikte nükleus sitoplazmalarda küçülme saptandı (şekil-7).



Şekil 7: Denek grubu H&E boyamada doku bütünlüğünün korunduğunu, dağınık vakuolizasyon alanları ve minimal glial hücre artışı(x200)

Deksametazon verilen grupta TTC boyama ile gross patoloji mevcut değilse de H&E ve Nissl boyamaları ile hafif derecede iskemik değişiklikler ve kontrol grubuna oranla çok az bölgede mikroskobik infarkt alanları gözlemlendi. Nöronlar sağlam olmasına rağmen çok az derecede glial hücre proliferasyonu mevcuttu. Nissl boyamasında ise Nissl granüllerinde hafif azalma

mevcuttu (şekil-8, şekil-9, şekil-10).



Şekil 8: Denek grubu Nissl boyama ile Nissl granüllerinin kontrol grubuna kıyasla kısmen azalma(x400)

TARTIŞMA

Yavru sıçanlarda deneysel iskemik-hipoksik infarktın yenidoğanlardaki hipoksik iskemik beyin harabiyetinin modeli olarak uygulanabileceği çeşitli yayınlarda gösterilmiştir (1,2,4,5,9). 7 günlük sıçanların tercih edilmesi embriyolojik olarak yenidoğanın tam beyin matürasyonuna benzerlik göstermesindendir (10).

Glukokortikoid tedavisinin, neonatlarda gelişen santral sinir sistemi üzerinde zararlı etkilerinin olduğunu gösterilmesi ayrıca erişkinlerde global veya fokal iskeminin önlenmesinde ve tedavisinde etkisiz kalması iskemik lezyonlarda kullanımlarını kısıtlamaktadır (7). Buna karşın Barks ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada deksametazonun 0.001-0.005 mg/kg 3 gün boyunca veya travmadan 24 saat önce tek doz halinde verilmesiyle yenidoğan sıçanlarda hipoksik iskemik beyin harabiyetine bağlı infarkt olmadığı saptanmıştır. İlacın hipoksik iskemik olaydan sonra verilmesinin veya düşük dozlarının infarktı önlemediği bulunmuştur (1). Barbosa ve arkadaşlarının çalışmasında deksametazonun etkisinin doz bağımlı olduğu ve etkisinin ortaya çıkması için belli bir sürenin gerekli olduğu saptanmıştır (11). Chumas ve arkadaşlarının çalışmasında ise lezyondan 6 saat önce verilen deksametazonun infarktı önlediği görülmüştür (2). Bizim çalışmamızda deksametazonun, kontrol grubuna göre hemisferik infarktı önlediği ve TTC ile boyamada makroskobik infarkt olmadığı saptanmıştır. TTC ile boyama infarkt sahasının saptanmasında histolojik inceleme ile tam bir korelasyon göstermektedir (12). Bu durum çalışmamızda da görülmüştür.

Çalışmamızda hipoksik lezyon süresi

kısıtlanmış ve buna karşın deksametazon 3 saat önce verilmiştir. Daha önceki çalışmalarda daha az süre ile hipoksi uygulayarak esas hadisenin hipoksiye ait değil fakat iskemiden kaynaklandığı belirtilmiştir (13,14). 2 veya 3 saatlik hipoksinin serebral kan akımında azalma meydana getirmediği ve her iki grupta da oklüzyon yapılan tarafta kan akımının %60-80 azaldığı gösterilmiştir (8). Bu makroskobik harabiyet, hipoksik iskemik yenidoğan modeli kullanan diğer çalışmalarla benzerlik göstermektedir. Çalışmamızda her ne kadar sağ ve sol hemisferler arasında deksametazonlu grupta farklılık saptanmışsa da bu farklılık normal grupla kıyaslandığında anlamlı bulunmamıştır. Buna karşın kontrol grubunda sağ ve sol hemisferler arasında anlamlı farklılık olduğu, normal ve denek grubuna göre ileri derecede atrofi olduğu gözlenmiştir. Bu durum 3 saat önce verilen deksametazonun da koruyucu etki yaptığını göstermektedir. Histolojik inceleme kontrol grubuna göre nöronlarda daha hafif derecede harabiyet olduğunu ve hücre yapısındaki değişimin de bu grupta görüldüğü kadar yoğun olmadığını göstermiştir. Bu değişiklik Tuor ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da gözlenmiş, denek grubu sıçanlarda %1.5 oranında infarkt alanları olduğu fakat harabiyetin minimal olduğu saptanmıştır (8). Kalaycı ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da travmadan 40 dakika önce verilen bolus prednizolondan sonra perivasküler ve perinöral ödem gözlenmiştir (15).

Steroidlerin birçok etkileri mevcuttur, buna karşın deksametazonun hipoksik-iskemik harabiyeti önleme mekanizması bilinmemektedir. Deksametazonun immatür beyinlerde hipoksik iskemik harabiyetin önlenmesinde muhtemel etki mekanizmalarından birinin büyümenin retardasyonu olduğu ileri sürülmüştür (1,16). Her ne kadar bu çalışmada 24 saat önce deksametazon verilen grupta deneklerin ağırlığında önemli farklılıklar olduğu saptanmışsa da (1), Chumas ve arkadaşlarının çalışmasında 6 saat önce deksametazon uygulanmasıyla sıçanların ağırlığında bir farklılık saptanmamış (2) ve ileri sürülen tez destek bulamamıştır.

Deksametazon tedavisinin nöron koruyucu etkisinin gösterilmesi için 3-6 saatlik bir zamanın gerekmesi protein sentezinde olaya karıştığını düşündürmektedir. Buna karşın kronik deksametazon verilmesi beyin ağırlığının, deoksiribonükleik asit içeriğinin ve gelişmekte olan sıçanlarda glial fibrillerin asidik protein içeriğinin ve myelinin baz proteininin gen ekspresyonunun azalmasına neden olur (17). Diğer bir etki mekanizmasının protein sentez inhibisyonu yoluyla olduğudur. Deksametazonla iskemik öncesi tedavi yenidoğan sıçanlarda kainik asitle ortaya çıkarılan epilepsileri önlemekte etkili

olmadığından (18) ve ayrıca glukokortikoidler kainik asitle ortaya çıkarılan beyin harabiyetini arttırdıklarından (7), deksametazonun etkisinin Ca^{++} 'un hücre içine girişi başlamadan önce olması daha büyük olasılıktır (2).

Glukokortikoidlerin hipoksik-iskemik harabiyeti azaltmadaki diğer bir etki mekanizması kan-beyin bariyeri üzerine olabilir. Birçok çalışmada glukokortikoidlerin, tümörler, serebral infarkt ve kainik asitle ortaya çıkarılan kan-beyin bariyerindeki bozulmayı azaltmadığı, aynı zamanda sağlam erişkin kan beyin bariyerindeki geçirgenliği de azalttığı gösterilmiştir (19 - 23). Yenidoğan veya prematüre infantlarda deksametazon kan-beyin bariyerinin fonksiyonunu değiştirerek hipoksik-iskemi esnasında korunmayı da sağlayabilir.

Yenidoğanlardaki diğer bir etki mekanizması serebral enerji depolarının değişmesiyle de olabilir. Neonatal periyotta beyin sadece glukozla bağımlı olmadığı fakat ketonlar ve laktatlar gibi diğer metabolitleri de kullandığı bilinmektedir (5,17,24,25,26). Yenidoğan farelerde glukokortikoidlerin kronik kullanımı beyin glukoz, glikojen, β -hidroksibütrat ve depolanmış serebral enerji ile birlikte dekapitasyon sonrası ATP'nin etkisini uzatır (25). Hatta erişkin sıçanlarda deksametazonun daha önceden verilmesinin serebral iskemik esnasında ATP düzeylerini ve elektriksel aktiviteyi devam ettirdiği, fakat reperfüzyon periyodunda epilepsilere ve artmış serebral iskemiyeye neden olduğuna ait deliller de mevcuttur (27). Muhtemelen epilepsilere bağlı sekonder travma deksametazonun ortaya çıkarılabileceği faydayı maskeleyebilir. Eğer böyle ise glukokortikoid ile birlikte antikonvülsan verilmesi gerekebileceği öne sürülmüştür. Bu çalışmada deksametazon verilen grubun hipoksi süresinde kan glukoz düzeyinin hafif derecede arttığı gözlenmiştir. Buna karşın kontrol grubunda hipoglisemi oluşmuştur. Glukokortikoidlerin kullanılması belirgin glukoneogenezise neden olabilir. Hipoksiden 6 saat önce deksametazon verilmesinin hipoksi periyodu esnasında hafif derecede hiperglisemiye neden olduğu Chumas ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir. Buna karşın verilmeyen grupta hipoglisemi gözlenilmiştir (2). Ayrıca Reeves ve arkadaşları yüksek hipergliseminin yenidoğan beynini iskemik harabiyetten koruduğunu da göstermişlerdir (28).

Sonuç olarak; çalışmamızda hipoksik-iskemik harabiyetten 3 saat önce tek doz deksametazon verilmesinin serebral infarktın oluşumunu azalttığı saptanmıştır.

KAYNAKLAR

1- Barks JDE. Glucocorticoid does not exacerbate excitotoxic damage in the immature brain. Soc Neurosci Abstr 1991; 17:790

- 2-Chumas PD, Del Bigio MR. A comparison of the protective effect of dexamethasone to other potential prophylactic agents in a neonatal rat model of cerebral hypoxia-ischemia. *J Neurosurg* 1993; 79: 414-420
- 3- Hall ED. Neuroprotective pharmacology of methylprednisolone. *J Neurosurg* 1992 76:13-22
- 4-Trescher WH, Lehman RA, Vanucci RC. The influence of growth retardation on perinatal hypoxic-ischemic brain damage. *Early Hum Dev* 1990; 21:165-173
- 5-Vannucci RC. Current and potentially new management strategies for perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics* 1990; 85:961-968
- 6-Silverstein FS, Buchanan K, Johnston MV. Pathogenesis of hypoxic brain injury in perinatal rodent rat. *Neuroscience Lett* 1984; 49:271-277
- 7-Sapolsky RM, Pulsinelli WA. Glucocorticoids potentiate ischemic injury in neurons: therapeutic implications. *Science* 1985; 229:1397-1400
- 8-Tuor UJ, Simone CS, Barks CD. Dexamethasone prevents cerebral infarction without affecting cerebral blood flow in neonatal rats. *Stroke* 1993; 24: 452-457
- 9-Silverstein FS, Buchanan K, Hudson C. Flunarizine limits hypoxia-ischemia induced by kainic acid seizures. *Neuroscience* 1986; 17:107-114
- 10-Dobbing J, Sand J. Comparative aspects of brain growth spurt. *Early Hum Dev* 1979; 3:79-83
- 11-Barbosa-Cunha LM, Hartman A, Hosmann KA. Effect of dexamethasone on serum protein extravasation in experimental brain infarcts of monkey: an immunohistochemical study. *Acta Neuropathol* 1985; 65:255-260
- 12-Park CK, Mendelow AD, Graham DI. Correlation of triphenyltetrazolium chloride perfusion staining with conventional neurohistology in the detection of early brain ischemia. *Neuropathol and Applied Neurobiol* 1988; 14:289-298
- 13-Vannucci RC, Lyons DT, Vasta F. Regional cerebral blood flow during hypoxia-ischemia in immature rats. *Stroke* 1988; 19(2):245-250
- 14-Rice JE, Vannucci RC, Brierley JB. The influence of immaturity on hypoxic-ischemic brain injury in the rat. *Ann Neurol* 1983 9:131-141
- 15-Kalayci O, Cataltepe S, Cataltepe O. The effect of bolus methylprednisolone in prevention of brain edema in
- old rat pups. *Brain Res* 1992; 569:112-116
- 16-Vannucci RC, Musjce DJ. Effects of glucose on perinatal hypoxic-ischemic brain damage. *Biol Neonate* 1992; 62: 215-224
- 17-Tsunetsuki S, Takada S, Molotk T. Effects of dexamethasone on the expression of myelin basic protein, proteolipid protein, and glial fibrillary acidic protein genes in developing rat brain. *Dev Brain Res* 1991; 61:117-123
- 18-Barks JDE, Post M, Tuor UJ. Dexamethasone prevents hypoxic-ischemic brain damage in the neonatal rat. *Pediatr Res* 1991; 29:558-563
- 19-Jarden JO, Dhawan V, Poltrak A. Positron emission tomographic measurement of blood to brain transport of 82Rb : The effect of dexamethasone and whole brain radiation therapy. *Ann Neurol* 1985; 18:636-646
- 20-Nakagawa H, Groothuis DR, Owens ES. Dexamethasone effects on 125 I albumin distribution in experimental RG-2 gliomas and adjacent brain. *J Cereb Blood Flow Metab* 1987; 7:687-701
- 21-Sapolsky RM. Glucocorticoid toxicity in the hippocampus. *Temporal aspects of synergy with kainic acid. Neuroendocrinology* 1986; 43:440-444
- 22-Sztrihai JH, Joo F, Szendaneli F. Effects of dexamethasone on brain edema induced by kainic acid seizures. *Neuroscience* 1986; 17:107-114
- 23-Zylian YZ, Lefauconier JM, Bernard G. Regional alterations in blood to brain transfer of a-aminoisobutyric acid and sucrose after chronic administration and withdrawal of dexamethasone. *J Neurochem* 1989; 52: 684-689
- 24-Hawkins RA, Williamson DH, Krebs HA. Ketone-body utilisation by adult and suckling rat brain in vivo. *Biochem J* 1971; 122:13-18
- 25-Thurston JH, McDougal DB Jr. Effect of ischemia on metabolism of the brain of the newborn mouse. *Am J Physiol* 1976; 230:1269-1275
- 26-Vannucci RC, Duffy TE. Carbohydrate metabolism in fetal and neonatal rat brain during anoxia and recovery. *Am J Physiol* 1976; 230:1269-1275
- 27-Koide T, Witeloch TW, Stesjo BK. Chronic dexamethasone pretreatment aggravates ischemic neuronal necrosis. *J Cereb Blood Flow Metab* 1986; 6:395-404
- 28-Reeves I, Musjce D, Vannucci RC. Extreme hyperglycemia (HG) protects the perinatal brain from hypoxic-ischemic brain damage. *Pediatr Res* 1992; 31: 352A (Abstract)

POST-İSKEMİK BEYİN HARABİYETİNİN AZALTILMASINDA ALLOPURİNOL'ÜN ETKİNLİĞİ

Nebahat TAŞDEMİR, Abdurrahman ŞERMET, Basra DENİZ,
Mehmet GÜLERSÖNMEZ, Cemil TÜMER

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji ve Fizyoloji AD.'ları, Diyarbakır

ÖZET

Geçici ön beyin iskemisi oluşturulan sıçanlarda ksantin oksidaz inhibitörü olan allopurinol'ün nöron harabiyetinin azaltılmasındaki etkinliği araştırıldı. Erkek Sprague-Dawley sıçanlara karotid arter oklüzyonundan 48, 24 ve 1 saat önce allopurinol (50 mg/kg) uygulandı. Bir saatlik sol karotid arter oklüzyonunun 24 saat sonra hayvan feda edildi. Beyinleri hızlı bir şekilde çıkartıldı ve serebral ödem miktarı, infarkt hacmi, lipid peroksidasyonunun bir göstergesi olarak MDA düzeyi, süperoksit dismutaz (SOD) ve Katalaz aktiviteleri belirlendi. Allopurinol uygulanan sıçanlarda post-iskemik serebral ödem miktarı kontrol sıçanlara göre önemli ölçüde azaldı ($p<0.001$). Serebral ödem miktarındaki azalmaya infarkt hacmi ve lipid peroksidasyonundaki önemli azalmalar ($p<0.001$) eşlik etti ve aralarında önemli korelasyonlar bulundu. SOD ve katalaz aktiviteleri ile infarkt hacmi arasında ters ilişkiler saptandı. Allopurinol uygulanan sıçanlarda post-iskemik SOD ve Katalaz aktiviteleri kontrol sıçanlara göre önemli ölçüde yüksek ($p<0.001$) bulundu. Bu bulgular sıçanlarda allopurinol'ün post-iskemik beyin harabiyetini azaltmada etkili olduğunu göstermektedir.

Anahtar Sözcükler: Serebral iske mi, lipid peroksidasyonu, süperoksit dismutaz, Katalaz, allopurinol

EFFECT OF ALLOPURINOL IN DECREASING POST ISCHEMIC CEREBRAL DAMAGE

The effectiveness of allopurinol which is a xanthine oxidase inhibitor, for decreasing neuron damage of rats which temporary precerebral ischemie had been constituted, has been investigated. 48, 24 and 1 hour before carotid arter occlusion, male Sprague-Dawley rats have been administered allopurinol (50 mg/kg). After one hour, rats have been sacrificed, after left carotid occlusion. Their brains have been removed very quickly and the quantity of cerebral oedema, the volume of infarct, MDA level as the indicator of lipid peroxidation, superoxide dismutase (SOD) and catalase activities have been determined. The quantity of post ischemic oedema of the rats to which allopurinol was applied has been decreased significantly, compared with that of the rats under control ($p<0.001$). Important decreases ($p<0.001$) in infarct volume and lipid peroxidation have accompanied to the decrease in cerebral oedema, and important correlations have been found. Reverse relations have been found between SOD, catalase activities and infarct volume. Post ischemic SOD and catalase activities in rats to which allopurinol was applied have been found significantly high ($p<0.001$), compared with that of rats under control. These findings indicate that allopurinol has effect in decreasing the post ischemic cerebral damage.

Key words: Cerebral ischemie, lipid peroxidation, superoxide dismutase, catalase, allopurinol.

GİRİŞ

Serbest radikallerin iskemi-reperfüzyon hasarında önemli mediatörler olduğu çeşitli organlarda deneysel olarak gösterilmiştir (1-4). Reaktivitesi yüksek olan bu bileşikler, hücrelerin birçok komponentini doğrudan bozabilme yeteneğindedir (5). Hücreleri serbest radikallerin neden olduğu harabiyete karşı koruyan enzimatik ve nonenzimatik savunma sistemleri vardır (5,6). Eğer bu savunma sistemlerinin kapasitesini aşacak ölçüde serbest radikaller oluşursa hücrelerde patolojik değişiklikler olabilir (7).

İskemik dokularda serbest oksijen radikallerinin bol miktarda üretildiği kabul edilmiştir (8,9). İskemide; ksantin oksidaz, siklooksijenaz, lipooksijenaz, mitokondrial enzimler ve aktive olmuş nötrofiller gibi serbest radikal oluşturan birçok potansiyel kaynak bulunmaktadır (10,11). Aslında bunlardan bazıları normal koşullarda bile küçük miktarlarda toksik oksijen radikalleri üretir. Ancak iskemi durumunda serbest radikal oluşumu önemli ölçüde artmaktadır (12).

MDA : Malon Dialdehyde
SOD : Süperoksit Dismutaz
TTC : Triphenyltetrazolium Chloride

Mc Cord ve arkadaşlarına göre iskemi reperfüzyon durumlarında serbest radikal üreten başlıca enzim ksantin oksidazdır (1). Bu enzimin bir inhibitörü olan allopurinol birçok organın post-iskemik hasarını azaltmak amacıyla denenmiş ve olumlu neticeler alınmıştır (13,14). Serebral iskemideki etkinliği konusunda araştırmalar devam etmektedir. Bu çalışmada allopurinolün post-iskemik beyin harabiyetinin azaltılmasındaki etkinliği araştırılırken serebral ödem, infarkt hacmi, lipid peroksidasyonu, SOD ve Katalaz aktiviteleri arasında korelasyonların bulunup bulunmadığı incelendi.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada vücut ağırlıkları 180-200 g. arasında değişen erkek Sprague-Dawley sıçanlar kullanıldı. Hayvanlar 12 saat aydınlık ve 12 saat karanlıkta ve sıcaklığı $20\pm 2^{\circ}\text{C}$ olan ortamda

normal laboratuvar yemi ile beslendiler. Deney grubu sıçanlara 50 mg/kg allopurinol intraperitoneal olarak verildi. Kontrol grubuna ise aynı hacimde serum fizyolojik uygulandı. Allopurinol (Sigma Chemical Co., St. Louis, Mo) serum fizyolojik içinde çözüldü. Çözünürlüğü arttırmak için serum fizyolojik içine sodyum hidroksit (1 M, pH10) katıldı. İlk allopurinol uygulaması karotid arter oklüzyonundan 48 saat, ikinci uygulama 24 saat ve üçüncü uygulama 1 saat önce yapıldı. Hayvanlar periton içine 100 mg/kg ketamin enjekte edilerek uyutuldu. Boyun bölgesinde yaklaşık 2 cm'lik ventral orta hat insizyonu ile sol arteria karotis communis izole edildi ve 5x1 mm atravmatik damar klempli ile kapatıldı. Bir saat sonra klempli çıkartıldı ve insizyon yeri 4x0 ipek ipliklerle dikildi. Serebral iskemisi sırasında vücut sıcaklığı rektal termometre ile ölçüldü ve ısıtıcı bir lamba ile $37\pm1^{\circ}\text{C}$ de olması sağlandı. Ayrıca, arteriyel kan basıncı sağ femoral artere yerleştirilen uygun bir kateter aracılığı ile monitörden kaydedildi. A. karotis kommunis oklüzyonundan 24 saat sonra hayvanlar ketamin anestezisi altında kardiyak ponksiyonla feda edildiler.

Hayvanlardan çıkartılan beyinler bekletilmeksizin sağ (kontrol) ve sol (infarkt) hemisferlerine ayrıldı ve yaş ağırlıkları belirlendikten sonra 60°C de 48 saat süreyle kurutuldu. Beyin hemisferlerinin kuru ağırlıkları da belirlendikten sonra kuru ağırlığın yaş ağırlığa yüzde oranı (p) aşağıda belirtildiği şekilde hesaplandı:

$(\text{Kuru ağırlık} / \text{Yaş ağırlık}) \times 100 = p$. Bulunan değer beyin ödeminin yüzdesini hesaplamada kullanıldı: $(\text{Psag} - \text{Psol}) / \text{Psol} \times 100 = \text{Beyin ödeminin yüzdesi}$.

Makroskopik olarak infarkt hacminin ölçümü için in vitro TTC boyama yöntemi (15) kullanıldı: Hayvanlardan çıkartılan beyinlerin bir kısmı buzdolabında soğutulduktan sonra 2 mm kalınlığında enine kesitler alındı. Kesitler, %1 triphenyltetrazolium chloride ve 25 mM potasyum fosfat (PH:7.4) içeren çözeltinin içerisine bırakıldıktan sonra 37°C de 15 dakika bekletildi. Bu boyama işleminden sonra her bir kesitin her iki yüzeyinden fotoğrafları çekildi. Kesitlerde boya almayan bölgelerin (infarkt alanı) yüzölçümleri belirlenmek için fotoğraflar 10 kez büyütülerek milimetrik kağıda projekte edildi. Infarkt hacmini hesaplamak için infarkt alanın yüzölçümü kesit kalınlığı ile çarpıldı.

SOD ve Katalaz aktivitelerinin ölçümü için serebellumu uzaklaştırılan beyinler 25 mM PH: 7.4 sodyum fosfat tamponu (%1 triton- x 100 ve 0.1 mM EDTA ilaveli) ile 10 kez sulandırıldı. (100 mg doku için 10 ml tampon). Teflon homojenizer ile 3000 rpm'de 30 sn'de homojenize edildi. Elde edilen beyin homojenatlarında Murklund yöntemine göre (16) SOD aktivitesi, Aebi

yöntemine göre (17) katalaz aktivitesi ölçüldü. Beyin MDA düzeyleri Uchiyama ve Mihara'nın yöntemi (18) kullanılarak belirlendi.

Elde edilen sonuçlar ortalama $\pm$ standart sapma şeklinde gösterildi ve istatistiksel değerlendirmeler için "Student t testi" kullanıldı. Ayrıca, beyin ödemi, infarkt hacmi, MDA düzeyleri, SOD ve Katalaz aktiviteleri arasında ilişkileri belirlemek amacıyla korelasyon testleri uygulandı.

BULGULAR

Serebral iskemisi ve bir saatlik reperfüzyon sırasında allopurinol uygulanan sıçanlarla kontrol grubu sıçanların ortalama arteriyel kan basınçları ve vücut sıcaklıkları arasında önemli bir farklılık bulunmadı (Tablo 1).

Tablo 1: Unilateral ön beyin iskemisi ve reperfüzyonu sırasında ortalama arteriyel kan basıncı ve vücut sıcaklıkları

	Arteriyel Kan Basıncı (mmHg)		Rektal Sıcaklık ($^{\circ}\text{C}$)	
	İskemi (5. dak)	İskemi (1. saat)	Reperfüzyon (5. dak)	İskemi
Kontrol (n=7)	118 $\pm$ 12	125 $\pm$ 13	121 $\pm$ 10	37.6 $\pm$ 0.4
Allopurinol (n=7)	123 $\pm$ 13	128 $\pm$ 11	122 $\pm$ 9	38.0 $\pm$ 0.5

- Sonuçlar ortalama $\pm$ Standart sapma olarak verilmiştir.

- Rektal sıcaklık iskemisi ve reperfüzyon sırasında her 10 dakikada bir ölçülmüş ve ortalamaları alınmıştır.

Post-iskemik serebral ödem miktarı kontrol grubu sıçanlarda 21.8 ± 4.2 , allopurinol uygulanan sıçanlarda 8.1 ± 0.4 olarak belirlendi. Allopurinol serebral ödem miktarını önemli ölçüde azalttı ($p<0.001$).

Total infarkt hacmi (hemisfer hacminin yüzdesi) kontrol grubu sıçanlarda 35.2 ± 3.6 , allopurinol uygulanan sıçanlarda 18.7 ± 2.1 olarak ölçüldü. Allopurinol post-iskemik serebral infarkt hacminde önemli azalma sağladı ($p<0.001$).

Tablo 2: Sıçanlarda allopurinol uygulamasının Post-iskemik serebral ödem ve infarkt hacmine etkisi

Hacmi	Beyin Ödemi (%)	Serebral Total Infarkt (%)
Kontrol (n=7)	21.8 $\pm$ 4.2	35.2 $\pm$ 3.6
Allopurinol (n=7)	8.1 $\pm$ 0.4***	18.7 $\pm$ 2.1***

- Sonuçlar ortalama $\pm$ standart sapma olarak verilmiştir.

- *** : Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında $P<0.001$

Bu çalışmada lipid peroksidasyonunun göstergesi olarak MDA (malondialdehit) miktarları esas alındı. Kontrol grubunda 430 ± 28 nMol/gdoku olan post-iskemik beyin MDA düzeyi allopurinol uygulanan grupta 100 ± 13 nMol/gdoku düzeyine indi ($p < 0.001$). Allopurinol post-iskemik beyin MDA düzeyini %76 oranında azalttı. Post-iskemik beyin SOD aktivitesi %18 ve katalaz aktivitesi %20 oranında azaldı. Allopurinol SOD aktivitesindeki azalmayı %75 ve katalaz aktivitesindeki azalmayı %80 oranında önledi (Tablo 3).

Tablo 3: Post-iskemik serebral MDA, SOD ve katalaz düzeylerine allopurinol'ün etkisi.

	MDA (nMol/g.doku)	SOD (Ünite/mg Protein)	Katalaz (Ünite/mg Protein)
Kontrol (Post-iskemik)	430 ± 28	1.8 ± 0.03	1.2 ± 0.02
Allopurinol	100 ± 13	$2.1 \pm 0.04^{***}$	$1.4 \pm 0.02^{***}$
Kontrol (Pre-iskemik)	25 ± 5	2.2 ± 0.05	1.5 ± 0.04

***: Kontrol grupları ile karşılaştırıldığında $p < 0.001$

SOD ve katalaz aktiviteleri; beyin ödemi, infarkt hacmi ve MDA düzeyleri ile negatif korelasyonlar gösterdi (Tablo 4).

Tablo 4: Serebral ödem, infarkt hacmi, MDA, SOD ve katalaz değerleri arasındaki korelasyonlar

	T değeri (Korelasyon Katsayısı)	T değeri	P değeri
Serebral Ödem $p < 0.001$	İnfarkt hacmi	0.812	4.833
$p < 0.05$	MDA	0.624	2.836
$p < 0.05$	SOD	-0.610	2.711
	Katalaz	-0.580	2.468
İnfarkt Hacmi $p < 0.01$	MDA	0.715	3.557
$p < 0.05$	SOD	-0.545	2.252
$p < 0.05$	Katalaz	-0.530	2.172
MDA $p < 0.01$	SOD	-0.661	3.060
$p < 0.05$	Katalaz	-0.535	2.201

TARTIŞMA

İskemik dokuların reperfüzyonu sırasında serbest oksijen radikallerinin oluşumunda artışlar olduğuna ilişkin deneysel kanıtlar elde edilmiştir (1, 2, 3, 4, 7). İskemik dokuda serbest radikal oluşturan birçok potansiyel kaynak olmakla birlikte bunların başında ksantin oksidazın önemli

olduğu bildirilmiştir (3,4). Bu enzim çeşitli dokularda ksantin dehidrojenaz formunda sentez edilir ve doku iskekiye maruz kalırsa ksantin oksidaz formuna dönüşür. Ksantin oksidaz reperfüzyon başladığında ksantini ürik aside çevirirken süperoksit radikalini de aşağı çıkartır (1). Ksantin oksidaz inhibitörleri veya serbest radikal temizleyicileri ile tedavi edilen hayvanlarda post-iskemik doku harabiyetlerinin azaltılabildiği gösterilmiştir (12,13,14). Bizim çalışmamızda da allopurinol, post-iskemik serebral ödemi ve infarkt hacmini önemli ölçüde azalttı. Bu çalışmada olduğu gibi çoğu çalışmada allopurinol, deneysel iskeimi oluşumundan birkaç gün önce uygulanmıştır çünkü; allopurinol'ün metaboliti oksipurinol, güçlü bir ksantin oksidaz inhibitörüdür (19).

İskemik dokularda serbest radikal yapımındaki artışa lipid peroksidasyonunun eşlik ettiği gösterilmiştir (10). Biyolojik membranlar lipid peroksidasyonuna duyarlıdır ve hücre membranında lipid peroksidasyonu membran permeabilitesini bozar ve kapiller permeabiliteyi artırarak ödeme yol açar (1). Bizim bu çalışmamızda lipid peroksidasyon düzeyi (MDA) ile serebral ödem ve infarkt hacmi arasında pozitif ilişkiler bulundu ve allopurinol uygulanan sıçanlarda lipid peroksidasyonu kontrol sıçanlara göre önemli ölçüde azaldı. Acaba allopurinol'ün post-iskemik nöron harabiyetini azaltıcı etkisi tümüyle ksantin oksidaz inhibisyonuna mı bağlı? Yapılan çalışmalara göre bunun böyle olabileceği söylenebilir. Ancak, bizim çalışmamızda post-iskemik SOD ve katalaz aktivitelerinin allopurinol ile önemli ölçüde korunmuş olması; enzimatik anti-oksidan savunma sistemi ile allopurinol arasında ilişkiler bulunabileceği olasılığını düşündürmektedir. SOD ve katalaz aktiviteleri ile allopurinol arasındaki ilişkilerin dolaylı mı yoksa doğrudan mı olduğunu kesin olarak söylemek için araştırmalara gereksinim olduğu kanısındayız.

Sonuç olarak bu çalışma; serebral iskeimi periyodundan 48 saat önce allopurinol uygulanmaya başlanmasının sıçanlarda post-iskemik beyin harabiyetini önemli ölçüde azalttığını göstermektedir. Bununla birlikte SOD ve katalaz (enzimatik savunma sisteminin iki elemanı) aktiviteleri ile allopurinol arasında doğrudan veya dolaylı ilişkilerin bulunabileceğini de düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

- 1- Mc Cord JM: Oxygen-derived free radicals in postischemic tissue injury. N Engl J Med 1985; 312: 159-163
- 2- Yamamoto M, Shima T, Uozumi T, Yamada K, Kawasaki T: A possible role of lipid peroxidation in cellular damages caused by cerebral ischemia and the protective effect of α tocopherol administration. Stroke 1982; 14: 977-982

- 3- Parks DA, Grange DN: Ischemia induced vascular changes role of xanthine oxidase and hydroxyl radicals. *Am J Physiol* 1983; 245: G285-G289
- 4- Karthuis RJ, Granger DN, Townsley MI, Taylor AE: The role of oxygen-derived free radicals in ischemia-induced increases in canine skeletal muscle vascular permeability. *Circ Res* 1985; 57: 599-609
- 5- Dormandy TL: An approach to free radicals. *Lancet* 1983; II: 1010-14
- 6- Fridovich I: Superoxide dismutases. *Annu Rev. Biochem* 1975; 44: 147-149
- 7- Slater TF: Free-radical mechanisms in tissue injury. *Biochem J* 1984; 222: 1-15
- 8- Granger DN, Rutili G, Mc Cord JM: Superoxide radicals in feline intestinal ischemia. *Gastroenterology* 1981; 81: 22-9
- 9- Shlafer M, Kane PF, Wiggins VY, Kirsh MM: Possible role for cytotoxic oxygen metabolites in the pathogenesis of cardiac ischemic injury. *Circulation* 1982; 66: Suppl 1: 1-85-92
- 10- Demopoulos HB, Flamm ES, Pietronigro DD, Seligman ML: The free radical pathology and the microcirculation in the major central nervous system disorders. *Acta Physiol Scand (Suppl)* 1980; 492: 91-119
- 11- Kukreja RC, Kontos HA, Hess ML, Ellis EF: PGH synthase and lipoxygenase generate superoxide in the presence of NADH or NADPH. *Circ Res* 1986; 59: 612-619
- 12- Liu TH, Beckman JS, Freeman BA, Hogan EL, Hsu CY: Polyethylene glycolconjugated superoxide dismutase and catalase reduce ischemic brain injury. *Am J Physiol* 1989; 256: H589-H593
- 13- Werns SW, Shea MJ, Mitsos SE, Dysko RJ, Fantone JC, Schork MA, Abrams GD, Pitt B: Reduction of the size of infarction by allopurinol in the ischemic reperfused canine heart. *Circulation* 1986; 73: 518-524
- 14- Martz D, Rayos G, Schielke GP, Betz AL: Allopurinol and dimethylthiourea reduce brain infarction following middle cerebral artery occlusion in rats. *Stroke* 1989; 20: 488-494
- 15- Bederson JB, Pitts LH, Germana SM: Evaluation of 2,3,5 triphenyl tetrazolium chloride as a stain for detection and quantification of experimental cerebral infarction in rats. *Stroke* 1986; 17: 1304-1308
- 16- Murklund S, Murklund G: Involvement of the superoxide anion radical in the autoxidation of pyrogallol and a convenient assay for superoxide dismutase. *Eur J Biochem* 1974; 47: 496-474
- 17- Aebi H: Catalase in vitro. *Methods in enzymology* 1984; 105: 121-126
- 18- Uchimaya M, Mihara M: Determination of malonaldehyde precursor in tissues by thiobarbituric acid test. *Analyt Biochem* 1978; 86: 271-278
- 19- Woodbury DM, Fingl E: Drugs employed in the therapy of gout, in Goodman LS, Gilman A (eds): *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, ed 5. New York Macmillan, 1975, pp 350-358