

BEYİN DAMAR HASTALIKLARI DERGİSİ

Cilt: 2 Sayı: 2 Aralık 1996

İÇİNDEKİLER

Çok Genç (30 yaş ve altı) İskemik Serebrovasküler Olaylarda Etiyoloji	73
M. Akif TOPÇUOĞLU, Kaan KAYAHAN, Hakan AY, Okay SARIBAŞ	
Akut İskemik İnme Hastalarında Prognoz	77
Oğuzhan ÇOBAN, Gülüstü KAITANOĞLU, Sara BAHAR	
Mega Lakünlerde Etiyoloji	83
Taşkın DUMAN, Şerefur ÖZTÜRK, Sevim GENÇASLAN	
Tiklopidinin Plazma Fibrinojen Konsantrasyonuna Etkisi	89
Babürhan GÜLDİKEN, Ufuk UTKU, Özden VURAL, Faruk YORULMAZ	
Spontan İntraserebral Hematom Olgularında Hipertansiyon ve End-Organ Hasarı	93
Sabire YILDIRIM, Elmas ORAK, Murat UYAR, Haluk CANEROĞLU, Orhan YAÇIŞ	
Akut Strok'ta Serum Aldosteron Seviyelerindeki Değişiklikler	97
Demet GÜCÜYENER, Oğuz ERDİNÇ, Nevzat UZUNER, Ceyhan KUTLU, Gazi ÖZDEMİR	
Strok'un Erken Döneminde Serum Tiroid Hormonlarının Değerlendirilmesi ve Fonksiyonel Durum ile İlişkisi	101
Oğuz ERDİNÇ, Nevzat UZUNER, Demet GÜCÜYENER, Ceyhan KUTLU, Gazi ÖZDEMİR	
Akut İskemide Hücre Zedelenmesi ve Nöroloprotektif Mekanizmaları	105
Sevinç AKTAN	
Foix-Chavany-Marie Sendromu: Bir Olgu Sunumu	111
Behiye ÖZER, Figen EŞMELİ, Mehmet ÇELEBİSOY, Kamuran DÖNERTAŞ	
Serebrovasküler Hastalıkların Hava Koşullarıyla İlişkisi	113
Süleyman KUTLUHAN	
Akut İskemik İnmede Rasyonel Heparin Kullanımı	121
M.A. TOPÇUOĞLU, O.I. ÖZCEBE, Ö. SARIBAŞ	
CAPRIE Çalışması ve İlk Sonuçları	135
Gazi ÖZDEMİR	
Dünya ve Avrupa Strok Kongreleri	139
Gazi ÖZDEMİR	
Literatürden Özetler	
Kongre Takvimi	

JOURNAL OF THE CEREBROVASCULAR DISEASES SOCIETY

Volume: 2 Number: 2 December 1996

CONTENTS

Ischemic Cerebrovascular Events In Very Young Adults	73
M. Akif TOPÇUOĞLU, Kaan KAYAHAN, Hakan AY, Okay SARIBAŞ	
Prognosis In Patients With Acute Ischemic Stroke	77
Oğuzhan ÇOBAN, Gülüstü KAPTANOĞLU, Sara BAHAR	
Etiology In Mega Lacunes	83
Taşkın DUMAN, Şerefnur ÖZTÜRK, Sevim GENÇASLAN	
Effect Of Ticlopidine On The Plasma Fibrinogen Concentration	89
Babürhan GÜLDİKEN, Ufuk UTKU, Özden VURAL, Faruk YORULMAZ	
Hypertension And End-Organ Damage In Spontaneous Intracerebral Hematoma Cases	93
Sabire YILDIRIM, Elmas ORAK, Murat UYAR, Haluk CANEROĞLU, Orhan YAÇIŞ	
Alterations Of Serum Aldosterone Levels In Acute Stroke.....	97
Demet GÜCÜYENER, Oğuz ERDİNÇ, Nevzat UZUNER, Ceyhan KUTLU, Gazi ÖZDEMİR	
Evaluation Of Serum Thyroid Hormones In Early Stage Of Stroke And Theirs Relationship To Functional Outcome	101
Oğuz ERDİNÇ, Nevzat UZUNER, Demet GÜCÜYENER, Ceyhan KUTLU, Gazi ÖZDEMİR	
Cell Damage And Neuroprotective Mechanisms In Acute Stroke	105
Sevinç AKTAN	
Foix-Chavany-Marie Syndrome: A Case Report.....	111
Behiye ÖZER, Figen EŞMELİ, Mehmet ÇELEBİSOY, Kamuran DÖNERTAŞ	
The Relation Between Weather Conditions And Cerebrovascular Diseases	113
Süleyman KUTLUHAN	
Use Of Heparin In Acute Ischemic Stroke: A Review.	121
M.A. TOPÇUOĞLU, O.I. ÖZCEBE, O. SARIBAŞ	
The CAPRIE Study: An Overview.....	135
Gazi ÖZDEMİR	
3 th World Stoke Congress and 5 th European Stroke Conference.....	139
Gazi ÖZDEMİR	
From Literature.....	
Congresses Calender.....	

ÇOK GENÇ (30 YAŞ VE ALTI) İSKEMİK SEREBRO-VASKÜLER OLAYLARDA ETYOLOJİ* 33 Olgu Analizi

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

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji A.D., Ankara

ÖZET

Kırkbeş yaş altı iskemik serebrovasküler olaylarda (Genç SVO) klinik, etyolojik ya da prognostik özelliklerin incelendiği çok sayıda çalışma bulunmasına rağmen daha genç (30 yaş ve altı) gruba ilişkin bilgiler kısıtlıdır. Ancak bu yaş grubundaki SVO'ların diğer yaşlardakilerden farklı özellikleri olduğu düşünülmektedir. Bu çalışma, 30 yaş ve altındaki iskemik SVO hastalarında etyolojik faktörlerin tanımlanması amacıyla yapılmıştır.

1990-1995 yılları arasında takip edilen 30 ve daha küçük yaşlardaki ardışık 33 hasta çalışmaya alınmış ve standart bir protokol çerçevesinde incelenmiştir. Çok genç hastalar bu peryotta izlenen toplam 1184 hastanın %2.78'ini oluşturmaktadır. Bu hastaların %39.4'ünde aterosklerotik vasküler nedenlerin ve yine %39.4'ünde kardiyak nedenlerin sorumlu etyolojik neden olduğu bulunmuştur. Non-aterosklerotik vasküler nedenler %9.1 hastada sorumlu neden iken %12.1 hastada etyoloji aydınlatılamamıştır.

Çalışma grubumuzda, 30 yaş ve altı iskemik SVO hastalarında ateroskleroz ve kardiyembolizm diğer yaş gruplarına benzer şekilde en sık belirlenen nedenlerdir. Bu hastaların etyolojiye yönelik değerlendirmesi de diğer yaş gruplarındaki gibi olmalıdır.

Anahtar Sözcükler: Çok genç SVO, Kardiyembolizm, Ateroskleroz

ISCHEMIC CEREBROVASCULAR EVENTS IN VERY YOUNG ADULTS (An etiologic analysis of 33 patients)

Patients with stroke under age 30 (Very Young Stroke) have not been sufficiently evaluated, though they were known to have different etiologic, diagnostic and prognostic features from patients with stroke under age 45 (Young stroke). The aim of this study is to determine the specific features of the stroke patients younger than age 30.

Thirty three consecutive ischemic stroke patients under age 30, followed between years of 1990-1995 were included. All patients underwent an extensive etiologic evaluation according to a standard protocol. Very young stroke patients constituted 2.78% of 1184 patients with stroke. Atherosclerotic vascular disease was found to be responsible in 39.4% of patients. The same ratio was prevalent for cardioembolism. Non-atherosclerotic vasculopathy accounted for 9.1% while 12.1% remained unknown.

In our study, cardioembolism and atherosclerosis play the major role in very young stroke as in the other ages. Results suggest that the evaluation strategy of very young patients with ischemic stroke must be similar to other ages.

Key Words: Very young adults, stroke, cardioembolism, atherosclerosis

GİRİŞ

Kırkbeş yaş ve altı iskemik serebrovasküler olaylarda (Genç SVO) klinik etyolojik ya da prognostik özellikleri inceleyen çok sayıda çalışma bulunmasına rağmen, daha genç (30 yaş ve altı) gruba ilişkin bilgiler kısıtlıdır(1,2).

Otuz yaş altındaki iskemik SVO'larda mitral kapak prolapsusu, arterial diseksiyon, migren ve nadir nedenler (kollagen doku hastalıkları, herediter hematolojik hastalıklar) olguların yaklaşık %90'ında etyolojiden sorumludur. Bu grubun genç SVO'lar (45 yaş ve altı)'dan etyolojik olarak farklı özellikler taşıdığı özellikle ateroskleroz ve kardiyembolizmin düşük oranda olduğu belirtilmektedir (1).

Bu çalışma çok genç iskemik SVO hastalarında etyolojiden sorumlu faktörlerin belirlenmesi amacıyla planlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

1990-1995 yılları arasında Hacettepe

SVO : Serebrovasküler olay
TTE : Transtorasik EKO
TEE : Transözofagial EKO
MY : Mitral yetmezlik
MVP : Mitral valv prolapsusu
MVR : Mitral valv replasmanı
AVR : Aort kapak replasmanı

Üniversitesi Tıp Fakültesine başvuran 1184 SVO'lu hastadan 30 ve daha küçük yaşlarda olan 33 hasta çalışma kapsamına alınmış ve Standart Genç Stroke Değerlendirme Protokolümüze (3,4) göre incelenmiştir. (Tablo-1)

Hastalar etyopatogenez açısından kliniğimiz tarafından modifiye edilen TOAST kriterleri (5) kullanılarak 6 gruba ayrılmıştır (Tablo-2). Bu gruplarda cinsiyet dağılımları, yaş ortalamaları ile lezyon topografi, büyüklük ve lokalizasyonları belirlenmiştir. Gruplar arasında fark olup olmadığı ayrıca incelenmiştir (X2).

BT, Kraniyal MR ve Anjiyografi bulgularına göre lezyon lokalizasyonları, ön sistem (karotid), arka

*Yazışma Adresi: Dr. M. Akif TOPÇUOĞLU, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı 06100 Sıhhiye/ANKARA Tel: 3103545-1806/1749 Fax:3093451

* XXXI. Ulusal Nöroloji Kongresinde sunulmuştur. (24-28/Eylül/1995. Kapadokya)

Geliş Tarihi: 13 Mart 1996

sistem (vertebro baziller) ve kombine (en az bir ön ve bir arka) olarak yapılmıştır. Lezyonlar topografik olarak, kortikal, kortikal+subkortikal, bazal ve beyin sapı olarak gruplandırılmıştır. Major serebral arterlerin stem veya ana dal tıkanıklıklarına bağlı lezyonlar 'büyük,' uç dal lezyonları ise 'küçük 'enfarkt olarak kabul edilmiştir. Non-teritoryal lezyonlardan en büyük çapı 3 cm veya daha fazla olanlar "büyük" ve 1,5 cm ve daha küçük olanlar ise "küçük" olarak sınıflandırılmıştır.

Tablo -1 Hacettepe Genç Stroke 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- Transözefagial ekokardiyografi(%18.2)
 - 6- Karotid ve vertebral renkli dopler ultrasonografi
 - 7- Kranial BT ve MR
 - 8- Hematolojik inceleme (Protein C, S, antitrombin-III, fibrinojen)
 - 9- İmmünolojik inceleme (ANA, Anti-DNA ve Antikardiolipin antikor)
 - 10- Holter monitörizasyon(%12.1)*
 - 11- Serebral anjiyografi(%73)*
 - 12- BOS incelemesi(%39.3)*
- *Spesifik indikasyonlarda yapılmaktadır. Parantez içindeki rakam uygulanan hasta sayısını göstermektedir.

Tablo -2 Etyolojik gruplar ve dahil edilme kriterleri

- 1-Kardiyoembolizm
 - 1-Klinik: -Ani başlangıç (10 dakikadan kısa süre)
 - Hızlı düzelme (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 USC'de:
 - İpsilateral 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 MR'da hemodinamik bozukluk veya hipertansiyona bağlı lezyon olmaması
- 2-Aterosklerotik büyük damar hastalığı
 - 1-Klinik:
 - Fraksiyone üst ekstremitte kuvvet defisiti,Antesedan T.I.A. olması,Broca afazisi
 - 2-Ateroskleroz risk faktörlerinin olması [DM, hipertansiyon , hiperlipidemi]
 - 3-Klinik,EKG veya EKO ile gösterilmiş major kardiyoembolik odak olmaması

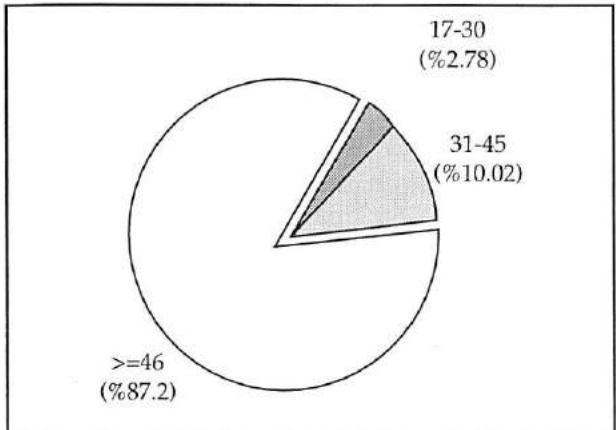
4-EKO veya Doppler USC ile gösterilmiş asendan aorta veya karotid arterlerde aterom plağı olması [Alan darlığı derecesi kriter olarak alınmamıştır.]

- 3-Nonaterosklerotik Vaskülopati
 - İnflamatuvar:SLE,Behçet,diğer sistemik vaskülitler,infektif vs.
 - Non-inflamatuvar: diseksiyon,radyasyon, displazi, FMD, Moyamoya vs.
 - Reversibl: migren, toksemi, peripartum,ergotizm vs.
- 4-Hematolojik:
 - Hiperviskozite, koagülopati , anemi
- 5-Sınıflanamayan:
 - En az iki grubun kriterlerinin tam olarak birlikteliği
- 6-Bilinmeyen:
 - Hiçbir neden bulunamayan gruptur.

SONUÇLAR

1990-1995 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesine başvuran 1184 SVO'lu hastadan 151'i 45 yaş ve altındadır.(%12.8) Genç SVO'ların %21.9'u 30 veya daha küçük yaşlarda olup tüm SVO hastalarının %2.78'ini oluşturmaktadır.(n=33)(şekil-1)

Şekil-1 İskemik SVO'ların yaşa göre dağılımı



Hastaların ortalama yaşı 26.7 ± 5.5 olup, kadın/erkek oranı 0.94'dür. Hastaların %15.2'sinde klinik TİA iken %84.8'inde stroke'dur.

Hastaların tümüne EKG yapılmıştır. %21.2 hastada patolojik bulunmuştur (%9.1 Valvüler Atrial Fibrillasyon, %6.1 Anteroseptal-MI ve %6 nonspesifik aritmi).

Hastaların tümüne transtorasik EKO (TTE) ve %18.2'sine transözefagial-EKO (TEE) yapılmıştır. TTE %48.5 patolojiktir. TEE bir hastada ilave patoloji göstermiştir. Mitral yetmezlik (MY) 3, Mitral valv prolapsusu (MVP) 3, Mitral kapak replasmanı (MVR) 2, aort kapak replasmanı (AVR) 1 hastada saptanmıştır. Bir hastada mitral darlığa ilave olarak kalsifik aort darlığı, bir diğerinde ise

AVR yapılmış olduğu görülmüştür. Kombine romatizmal valvulopati 3 hastada mevcut olup birinde ek olarak infektif endokardit saptanmıştır. İzole sol ventrikül diastolik disfonksiyonu ise 1 hastada saptanmıştır (6).

Hastaların tümüne bilateral karotid ve vertebral arter dopler USG yapılmış ve 4 (%12.1) hastada patolojik bulunmuştur. Hastaların %72.7'sine serebral anjio yapılmış ve %29.1'inde patoloji saptanmıştır (Sol/sağ vertebral arter oklüzyonu:3, Sol internal karotid arter oklüzyonu/stenozu:2, Baziller arter oklüzyonu:1 ve Sol orta serebral arter stenozu:1). Hiçbir hastada arter diseksiyonu saptanmamıştır.

Ateroskleroz risk faktörleri tablo-3'de gösterilmiştir. Hastaların %51.5'inde en az bir ateroskleroz risk faktörü olduğu belirlenmiştir.

Tablo -3 Ateroskleroz risk faktörleri

		N	%
ATEROSKLEROZ RISK FAKTÖRLERİ	Sigara	11	33.4
	Hipertansiyon	9	27.3
	Hiperlipidemi	6	18.2
	Lp(a) yüksekliği	2	6.1
	DM	1	3.0
ATEROSKLEROZ RISK FAKTÖRÜ SAYISI	1	6	18.2
	2	7	21.2
	3 ve ↑	4	12.1

Hastaların %84.8'inde lezyon topografi, büyüklük ve lokalizasyonu belirlenmiştir. SVO'ların %48.5'i karotid sistem, %27.3'ü vertebrobaziller sistem ve %3.0'ı her iki sistemde oluşmuştur. Kortikal infarkt oranı %9.0 iken kortikal ve subkortikal dokuların beraber

tutulduğu enfarktler %51.5'dir. Sadece bazal bölgedeki enfarktler %15.2 olup, beyin sapı veya serebellar tutulum %9.1'dir. Topografik olarak belirlenen enfarktlerin %82.2'si büyük, %17.8'i küçük boyutludur.

Kardioembolizm ve aterosklerotik vaskülopati eşit oranda bulunurken, nonaterosklerotik vaskülopati 3 hastada (1 hastada SLE, 2 hastada peripartum SVO) tespit edilmiştir. TIA tanısı konmuş olan 5 hastanın (2 hemisferik karotid sistem TIA, 3 Vertebrobaziller sistem TIA) 2'si kardioembolik, 2'si aterosklerotik vaskülopatik iken bir hastada etioloji aydınlatılamamıştır. TIA'lı hasta grubu istatistiksel değerlendirmeye olanak tanımayacak kadar az sayıda olmakla birlikte etyolojik sub-grupların yüzdesel dağılımı benzer görünmektedir.

Hematolojik neden hiçbir hastada saptanamazken, tüm hastalarda etyolojik sınıflama yapılabilmıştır.

Etyolojik subgrupların özellikleri Tablo-4'de gösterilmiştir. Subgrup analizinde etyolojik gruba göre yaş, cinsiyet, klinik tip ve enfarkt özellikleri değişmemektedir.

TARTIŞMA

Çalışmamızda genç SVO oranı %12.8 olup bunların %27.8'i 30 ve daha küçük yaşlardadır. Bu bulgu literatürle uyum içindedir(1,7).

Çok genç SVO grubunda kadın predominansı bulunamamıştır. Oysa literatürde gebelik, oral kontraseptif gibi nedenlerden dolayı 35 yaş altında kadın oranının hafif fazla olduğu bildirilmiştir(7). Ancak serimizdeki 30-45 yaş arası gruba (3,4) karşılaştırıldığında yaş azaldıkça kadın oranının arttığı görülmektedir (%48.5 vs %38).

Tablo-4 Etiyolojik gruplarda özellikler

	Kardioembolik	Aterosklerotik	Nonaterosklerotik vaskülopati	Bulunamayan
n	13	13	3	4
kadın/erkek	7/6	6/8	3/0	1/3
Yaş	26.92±2.66	26.54±3.33	24.33±3.51	25±5.29
TIA(K1/VBS2)	2(1/1)	2(1/1)	0	1(0/1)
Ateroskleroz Risk	4	12	1	0
EKO patolojisi(+)	13	2	1	0
Ön sistem	7	6	2	3
Arka sistem	3	4	1	1
Kombine	1	2	0	3
Belirlenemeyen	2	3	0	0
Kortikal	2	0	0	1
Kortikal+SubKortikal	5	7	3	2
Bazal	2	3	0	0
BeyinSapıSerebellar	2	1	0	0
Belirlenemeyen	2	2	0	1
Büyük arter	8	10	3	2
Küçük arter	3	1	0	1

1:K: Karotid sistem, 2:VBS: VertebroBaziller sistem

Çok genç SVO olgularının %78.8' inde kardiyomembolik veya aterosklerotik faktörler stroke nedeni olarak ortaya çıkmıştır. Kardiyak nedenlerin sıklığının ateroskleroza bağlı olanlara eşit oluşu dikkati çekmiştir. Literatürde ise genç hastalarda aterosklerozun diğer yaşlara göre daha düşük oranda olduğu bildirilmektedir (8-10). Bu sonuç aterosklerozun primer profilaksisinin erken yaşta başlatılmasını telkin eden (11) bir bulgudur. Ayrıca literatürde genç SVO popülasyonunda nispeten sık olarak görüldüğü belirtilen MVP, patent foramen ovale gibi patolojilerin (8) aksine çalışma grubumuzda özellikle romatizmal kalp hastalıkları yüksek orandadır (%27.3). Bu bulgu akut romatizmal ateşin ülkemizdeki yüksek insidansının doğurduğu bir sonuçtur (3). %9.1 oranında MVP bulunmuştur. Literatürde kardiyak patolojiler içinde MVP %71.4 oranında (1) iken bu çalışmada sadece % 18.75'ini oluşturmaktadır.

Ayrıntılı etyolojik inceleme yapılmasına rağmen nedenin bulunamadığı hasta oranı %12.1'dir. Bu oran ileri yaş gruplarıyla karşılaştırıldığında oldukça yüksektir. Literatürde de yaş küçüldükçe neden bulamama oranı artmaktadır (12,13). TEE'nun TTE'ya üstünlüğünün sadece minör kardiyomembolik odakları belirlemede ve yaklaşık %20-41 oranında olduğu göz önünde bulundurulursa, TEE yapılmasıyla nedeni bilinmeyen iskemik SVO oranında belirgin değişiklik olmayacağı öngörülebilir (14,15).

Hipertansiyon ve hiperlipidemi literatüre göre daha yüksek oranda (%41 vs %51.5) bulunmuştur (1,7-9). Özellikle migrenöz strok (10,16) ve arteriyel diseksiyonun (17) hiç saptanmaması dikkat çekicidir. Hastalarımızın takriben dörtte üçüne serebral anjiyografi uyguladığımız için saptanan azlığın diagnostik bir sorun olması olanaklı görünmemektedir. Aksine bu bulgu, İtalya'da 333 hasta üzerinde yapılan çalışmanın (3,11) sonucuyla birlikte değerlendirildiğinde genç SVO nedenlerinin bölgesel farklılıkları olabileceğini akla getirmektedir. Zaten şimdiye değin de genç SVO etyolojik nedenlerinin irksal ve coğrafi değişkenliğini ortaya koyan pek çok çalışma yayınlanmıştır (18,19). Bu nedenle ülkemiz geneline ilişkin çıkarımda bulunabilmek için, çok merkezli bir çalışmanın gerçekleştirilmesinde büyük yarar vardır.

Sonuç olarak otuz yaş ve daha genç iskemik SVO etyopatogenezinde, diğer yaş gruplarında olduğu gibi en önemli rolü kardiyomembolizm ve

ateroskleroz oynar. Etiyolojik incelemede de kardiyak ve aterosklerotik vasküler lezyonlara yönelik araştırma ön planda olmalıdır.

KAYNAKLAR

- 1-Bogousslavsky J, Regli F. Ischemic stroke in adults younger than 30 years of age: causes and prognosis. Arch Neurol-1987;44:479-482
- 2-Lanzio G, Andreoli A, DiPasquale G, Urbini S, Limoni P, Serrachiolli A, Lusa A, Pinelli G, Testa C, Tognetti F. Ethio-pathogenesis and prognosis of cerebral ischaemia in young adults. A survey of 155 treated patients. Acta Neurol Scand-1991;84: 321-328
- 3-Ay H, Topçuoğlu M A, Sarıbaş O. Ischaemic stroke in young adults; An etiological analysis of 100 cases. Cerebrovasc Dis-1995;5:266 (Abstract)
- 4-Sarıbaş O, Ay H, Topçuoğlu M A. 45 yaş altı iskemik serebrovasküler olaylarda etyolojik faktörler. Beyin Damar Hastalıkları Dergisi-1995;1:57-61
- 5-Adams HP Jr, Bendixen BH, Kapelle JL et al. Classification of subtype of acute ischaemic stroke. Stroke-1993;24:35-41
- 6-Ay H, Kayahan K, Topçuoğlu M A, Aytemur K, Tokgözoğlu L S, Sarıbaş O. The role of diastolic dysfunction in cardioembolic stroke: A new potential cardiac emboli source. European Journal of Neurology-2 (Suppl-2):1995; 67 (Abstract)
- 7-Carolei A., Marini C., Ferranti E., Frontoni M., Principe M., Fieschi C. A prospective study of cerebral ischemia in the young: Analysis of pathogenic determinants Stroke-1993;24:362-367
- 8-Zeiler K, Siostzonek P, Lang W et al. Different risk factor profiles in young and elderly stroke patients with special reference to cardiac disorders. J Clin Epidemiol-1992;45:1383-1389
- 9-Toffol GJ, Swiontoniowski M. Stroke in young adults. A continuing diagnostic challenge. Postgrad Med-1992;91:123-128
- 10-Milandre L, Brossat C, Habib G et al. Cerebral infarction in patients aged 16 to 35 years. Prospective study of 52 cases. Presse Med-1994;23:1603-1608 (Abstract)
- 11-Marini C, Carolei A, Roberts RS et al. Focal cerebral ischaemia in young adults: A collaborative case control study: The National Research Council Study Group: Neuroepidemiology-1993;12: 70-81
- 12-Bogousslavsky J, Pierre P. Ischaemic stroke in patients under age 45. Neurologic clinics-1992;10:113-124
- 13-Conti R. Embolic stroke: Are we missing the source in many young patients? Clin Cardiol-1992;16:83-84
- 14-Lee RJ, Bartokis T, Yeah T et al. Enhanced detection of intracardiac source of embolism by transesophageal echocardiography. Stroke-1991;22:734-739
- 15-Shyu KG, Chen JJ, Huang ZS et al. Role of transesophageal echocardiography in the diagnostic assessment of cardiac sources of embolism in patients with acute ischaemic stroke. Cardiology-1994;85:53-60
- 16-Boussier MG, Baron JC, Chiras J. Ischemic stroke and migraine. Neuroradiology-1985; 27: 583-587
- 17-Lisovski F, Rousseaux P. Cerebral infarction in young people. A study of 148 patients with early cerebral angiography. J Neurol Neurosurg Psychiatry-1993; 54: 576-579
- 18-Awada A. Stroke in saudi arabian young adults: A study of 120 cases. Acta Neurol Scand-1994; 89: 323-328
- 19-Kittner SJ, McCarter RJ, Sherwin RW, Sloan MA, Stern BJ, Johnson CJ, Buchholz D, Seipp MJ, Price TR. Black-white differences in stroke risk among young adults. Stroke-1993 (Suppl-1): 24: I.13-I.15

AKUT İSKEMİK İNMELİ HASTALARDA PROGNOZ*

Oğuzhan ÇOBAN, Gülüstü KAPTANOĞLU, Sara BAHAR

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji A.D., İstanbul

ÖZET

İskemik inmeli hastalarda prognoz ve prognostik değişkenlerin belirlenmesi ile kullanılan yöntemlerin geniş ölçekli çalışmalar için uygunluklarının araştırılması amacıyla kliniğimizde International Stroke Trial (IST) çalışması uyarınca izlenen 95 olgu değerlendirildi.

Son 48 saat içinde BT ile kanıtlanmış iskemik inme geçiren olgularda; prospektif olarak yaş, cins, başvuruya dek geçen süre, bilinç durumu, atriyal fibrilasyon (AF), erken BT'de infarkt, sistolik kan basıncı ve nörolojik muayene bulguları kaydedildi. Nörolojik muayene bulgularına göre laküner infarkt (LACI), total anterior sirkülasyon infarktı (TACI), parsiyel anterior sirkülasyon infarktı (PACI) ve posterior sirkülasyon infarktı (POCI) olmak üzere infarkt subtipleri belirlendi. İzleme sırasında; 14. günde rekürren inme ve tipi, pulmoner emboli, ölüm günü ve muhtemel nedeni saptandı. Altıncı ayın sonunda yaşayan hastalara telefonla ulaşılarak modifiye Rankin skalası uyarınca semptomsuz, fonksiyonel olarak bağımsız ve fonksiyonel olarak bağımlı olmak üzere üç grup belirlendi. Ölenler ve fonksiyonel olarak bağımlı olanlar kötü prognoz grubu olarak değerlendirildi. Karşılaştırmaların istatistiksel analizinde p değeri ile "odds ratio" (OR) ve % 95'lik güven aralığı (%95 CI) kullanıldı.

On olgu (%10.5) 14 gün içinde öldü. Uyanıklılık kusuru, ileri yaş ve AF olanlarda erken ölüm oranı anlamlı derecede yüksekti. LACI ve PACI subgruplarında erken ölüm görülmedi. Altı aylık izleme süreleri dolan 67 olgunun 25'inin (%37.3) öldüğü öğrenildi. Kırkbir hasta (%61.2) 6 ayın sonunda ölü ya da bağımlı idi. Uyanıklılık kusuru olan, AF saptanan ve TACI özelliklerini gösteren olgularda kötü prognoz oranı anlamlı derecede yüksekti. Yaşamlarını bağımsız sürdürebilen olguların oranı LACI grubunda %79, TACI grubunda %14, PACI grubunda %70, POCI grubunda %38 olarak bulundu.

Bulgularımız literatürle uyumlu olarak, başvuru sırasında uyanıklılık kusuru olan, AF saptanan ve klinik sendromu TACI olarak belirlenen iskemik inmeli hastalarda erken ve geç dönemde prognozun kötü olduğunu göstermektedir. Çalışmada kullanılan; başvuru sırasında bulguların kaydı, infarkt subtipleri ve ölüm kriterleri ile geç dönemde telefon görüşmesiyle handicap derecesinin belirlenmesi gibi yöntemlerin, geniş ölçekli çalışmaları kolaylaştıracağı kanısındayız. **Anahtar Sözcükler:** Akut iskemik inmede prognoz, olgu-ölüm oranı, handicap, serebral infarkt subtipleri, atriyal fibrilasyon.

PROGNOSIS IN PATIENTS WITH ACUTE ISCHEMIC STROKE

We evaluated 95 cases randomized according to the International Stroke Trial, aiming to assess the validity of methods used to determine prognosis and prognostic variables in ischemic stroke patients.

Age, sex, hours after onset, level of consciousness, atrial fibrillation (AF), CT visible infarct, systolic blood pressure and neurological findings were prospectively recorded in patients with CT verified ischemic stroke within the last 48 hours. Infarct subtypes; lacunar infarct (LACI), total anterior circulation infarct (TACI), partial anterior circulation infarct (PACI), posterior circulation infarct (POCI) were determined. Recurrent stroke and its type, pulmonary embolus, date and probable cause of death were recorded within 14 days. At the end of 6 months, the patients were grouped into asymptomatic, independent and functionally dependent according to modified Rankin scale, through telephone interview. Functionally dependent and dead patients were considered to have poor prognosis. Odds ratio, 95% confidence interval and p value were used in statistical analysis of comparisons.

Ten of 95 patients (10.5 %) died within 14 days. Early death was significantly associated with loss of consciousness, old age and presence of AF. There were no early deaths in LACI and PACI subgroups. Twenty-five (37.3%) of 67 cases who completed 6 month follow-up period died. Forty-one of 67 patients (%61.2) were dead or functionally dependent by 6 months. Poor prognosis was significantly associated with loss of consciousness, presence of AF and TACI subtype. Ratio of patients living independently was 79% in LACI, 14% in TACI, 70 % in PACI and 38% in POCI group.

Our findings confirm the reported association of disturbance of consciousness, AF and TACI subtype with poor prognosis in ischemic stroke patients. Methods used in this study, such as records at admission, determination of cause of death and infarct subtypes according to specific criteria and assessment of handicap through telephone interview may simplify large scale trials.

Key words: Prognosis in acute ischemic stroke, case fatality ratio, handicap, cerebral infarct subtype, atrial fibrillation.

GİRİŞ

Ülkemizde serebrovasküler hastalıklar ile ilgili epidemiyolojik çalışmalar ve bununla birlikte iskemik inmeli hastaların prognozlarına ait bilgiler büyük ölçüde eksiktir (1). Ülkeler arası varyasyonlar nedeniyle bu eksikliğin batı literatürü verileri ile kapatılması yeterli değildir

AF : Atriyal fibrilasyon
LACI : Laküner infarkt
TACI : Total anterior sirkülasyon infarktı
PACI : Parsiyel anterior sirkülasyon infarktı
POCI : Posterior sirkülasyon infarktı

(2). Öte yandan akut iskemik inmeli hastalarda prognozu etkileyen değişkenlerin ve prognozu

farklı olabilecek infarkt subtiplerinin belirlenmesi uygun inceleme ve tedavi seçimi açılarından önemlidir. Bu nedenlerle ülkemize ait prognostik bilgilerin güvenilir, mümkün olduğunca basit ve uygulanabilir yöntemlerle belirlenmesinin yararı açıktır.

Bu çalışmanın amacı International Stroke Trial (IST) çalışması uyarınca kliniğimizde standart kayıt ve takipleri yapılan iskemik inmeli hastaların prognozlarını, prognoz üzerinde etkili olabilecek faktörleri saptamak ve kullanılan yöntemlerin daha geniş ölçekli çalışmalar için uygun olup olmadığını belirlemektir.

OLGULAR VE YÖNTEM

13 Ekim 1993- 23 Haziran 1995 tarihleri arasında IST protokolü uyarınca İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalında randomize edilmiş 95 olgu bu çalışmanın materyalini oluşturmaktadır. Bu çalışmada, tüm olguların erken dönem (14 gün) ve takip süreleri tamamlanmış 67 olgunun 6 aylık prognozlarına ait veriler değerlendirilmiştir.

Kliniğimiz yanısıra Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi 3. Nöroloji Kliniği, Marmara Üniversitesi Hastanesi ve Osmangazi Üniversitesi Hastanesi nöroloji kliniklerinin de yer aldıkları IST, BT ile kanıtlanmış akut iskemik inmeli hastalarda heparin, aspirin, heparin ve aspirin tedavilerinin etkinliğini araştıran, uluslararası, çok merkezli bir çalışmadır (3). Son 48 saat içinde iskemik inme geçirmiş, antitrombotik tedavi için kesin bir endikasyon ya da kontrendikasyon bulunmayan hastaların randomize edildiği bu çalışmada randomizasyon sürecinde : yaş, cins, başvuruya dek geçen süre, bilinç durumu (uyanık, uyukluyor, koma), atriyal fibrilasyon varlığı, erken BT'de infarktın görünür olup olmadığı, sistolik kan basıncı ve nörolojik muayene bulguları (yüz ve/veya kol ve/veya bacağı ilgilendiren motor ve/veya duysal defisit, afazi, homonim hemianopsi, ihmal vb vizyospasyal defisit, beyin sapı ve/veya serebellar defisit) kaydedilmektedir.

Hastalar, nörolojik muayene bulgularına göre Oxfordshire Community Stroke Project (OCSP) çalışmasında tanımlanan laküner infarkt (LACI), total anterior sirkülasyon infarktı (TACI), parsiyel anterior sirkülasyon infarktı (PACI), posterior sirkülasyon infarktı (POCI) subgruplarına ayrılarak sınıflandırıldı (4,Ek1). Randomize edilen hastalarda 14. günde veya daha erken olmuşsa klinikten çıkartıldıklarında veya öldüklerinde çıkış formu doldurularak rekürren inme (iskemik, hemorajik, belirlenemeyen tipte) ve pulmoner emboli gelişip gelişmediği, ölüm olmuşsa zamanı ve muhtemel nedeni (ilk inmeye bağlı nörolojik

hasar, iskemik veya belirlenemeyen tipte rekürren inmeye bağlı nörolojik hasar, hemorajik tipte rekürren inmeye bağlı nörolojik hasar, pnömoni, koroner arter hastalığı, pulmoner emboli, diğer vasküler veya belirlenemeyen ve non vasküler) belirlendi.

Öldüğü bilinenlerin dışında kalan olgulara 6. ayın sonunda telefonla ulaşıldı. Telefonları cevap vermeyen ve adreslerinde bulunamayan 2 olgu çalışma dışı bırakıldı. Ölen hastalarda ölüm nedeni (14. gün çıkış formundaki gibi), ve ölüm tarihi belirlendi. Yaşayanlarda ise ve Lindley ark.'nın tanımladıkları yöntem uyarınca inme semptomlarının tümüyle düzelip düzelmediği ve son 2 hafta içinde günlük işlerinde başkalarının yardımına ihtiyaç duyup duymadıkları öğrenildi (5). Hastalar kendilerinin veya yakınlarının bu sorularına verdikleri cevaplara göre semptomsuz (modifiye Rankin Skalasında 0. derece), fonksiyonel olarak bağımsız (aynı skalada 1. ve 2. dereceler), ve fonksiyonel olarak bağımlı (aynı skalada 3., 4. ve 5. dereceler) olarak üçe ayrıldı (6,Ek 2). Değerlendirme sırasında ölenler ve bağımlı olanlar kötü prognoz, fonksiyonel olarak bağımsızlıklarını koruyanlar iyi prognoz grubuna alındı.

Randomize edilen olguların kliniğe yatırılan tüm olguları ne ölçüde temsil ettiğini araştırmak amacıyla, son 1,5 yıl içinde yatırılan ve IST protokolüne alınmayan 140 iskemik inmeli olguya ait yaş, cins, atrial fibrilasyon varlığı, başvuruya dek geçen süre ve klinik sendrom verileri çalışmaya alınan 95 olguya ait veriler ile karşılaştırıldı. Bu karşılaştırmanın istatistiksel analizinde standart formüller uyarınca p değeri belirlendi.

Çalışmaya alınan olgularda prognozu etkileyebilecek faktörleri (yaş, cins, uyanıklık kusuru, atriyal fibrilasyon varlığı, başvuruda 180 mm Hg'den yüksek kan basıncı, erken BT'de görülebilir enfarkt, başvuruya dek geçen süre ve klinik sendrom) taşıyan ve taşımayan olgular, erken ölüm oranı (95 olgu için) ve 6 aylık prognoza (69 olgu için) göre karşılaştırıldı. Bu karşılaştırmanın istatistiksel anlamlılığı için p değerinin yanısıra odds ratio (OR) ve %95'lik güven aralığı (%95 CI) belirlendi (7).

BULGULAR

Çalışmaya alınan ve çalışma dışı kalan olguların, prognostik faktörler açısından farkları Tablo 1'de görülmektedir. Çalışma Grubuna alınan olgularda uyanıklık kusuru, ileri yaş, TACI bulunma oranı diğer gruptan anlamlı derecede yüksek bulundu. Yaş ortalaması çalışma grubunda 67.9, diğer olgularda 59 idi. İlk 48 saatten sonra başvuran 36 hasta değerlendirmeden çıkartıldığında karşılaştırma sonuçlarında anlamlı

bir değişiklik olmuyordu.

Tablo 1- IST protokolü uyarınca randomize edilen olgularla, çalışmaya alınmayan olguların karşılaştırması

	IST (n=95) n(%)	DIĞER(n=140) n(%)	P
SOMNOLANS-KOMA	29 (30.5)	13 (9)	<0.0001
75 YAŞ ÜSTÜ	18 (19)	0 (7)	<0.0112
ERKEK HASTA	45 (47)	70 (50)	0.7925
ATRIAL FİBRİLASYON	14 (14.7)	16 (11.4)	0.5846
BAŞVURU < 24 SAAT	73 (77)	91/104*(87.5)	0.0741
LACI**	23 (24.6)	43 (31)	0.35
TACI**	48 (50.5)	19 (13)	<0.0001
PACI**	13 (13.7)	40 (28.6)	0.0117
POCI**	11 (11.6)	38 (27)	0.0066

* 36 olgu 48 saatte sonra başvurmuş olduğu için bu karşılaştırmaya alınmadı.

** Laküner infarkt (LACI), total anterior sirkülasyon infarktı (TACI), parsiyel anterior sirkülasyon infarktı (PACI), posterior sirkülasyon infarktı (POCI)

Çalışma grubundaki 95 olgunun 10'u (%10.5) ilk 14 gün içinde kaybedildi. Tablo 2'de prognostik faktörlerin erken ölüm üzerindeki etkileri görülmektedir. Uyanıklık kusuru olan, 75 yaşın üzerinde olan ve atriyal fibrilasyon saptanan hastalarda erken ölüm oranı anlamlı derecede yüksekti. Klinik sendromu TACI olan hastaların ölüm oranında da istatistiksel anlamlılığa ulaşmayan bir artış eğilimi vardı. LACI ve PACI gruplarında ölen hasta yoktu. TACI grubunda 48 hastanın 8'i (%16.6), POCI grubundaki 11 hastanın 2'si (%18) öldü. Ölüm nedeni 7 olguda ilk inmeye bağlı nörolojik hasar, 1 olguda pnömoni, 2 olgu da ise koroner kalb hastalığı idi. Üç olgu 2., birer olgu 3. ve 4., iki olgu 5. ve birer olgu da 7., 8. ve 9. günlerde öldü. İlk 14 gün içinde tekrarlayan inme sadece bir olguda görüldü. Uyanıklık kusuru olan, atriyal fibrilasyon saptanan, POCI grubunda olan bu kadın hastada 7. günde ikinci bir iskemik inme gelişti.

İnmeden 6 ay sonra olguların 41'i (%61.2) ölü ya da başkalarına bağımlı olarak yaşamlarını sürdürür durumda idiler. İlk 14 gün içinde ölen 10 olgu dahil olmak üzere 67 olgunun 25'nin (%37.3) 6 ay içinde öldüğü öğrenildi. Üçü rekürren olmak üzere 20 olgu inmeye bağlı nörolojik hasar, 1 olgu pnömoni, 2 olgu koroner arter hastalığı, iki olgu da diğer nedenlerle ölmüştü. 13 olgunun 1., 9 olgunun 2., 1 olgunun 3., 2 olgunun da 4. aylar

Tablo 2- Klinik ve laboratuvar değişkenlerin 14 gün içinde ölüm üzerindeki etkileri

PROGNOSTİK DEĞİŞKEN	ÖLÜM n (%)	OR* (CI)**	P
UYANIKLIK KUSURU		29.25(3.5-245.3)	<0.0001
VAR (n=29)	9 (%31)		
YOK (n=66)	1 (%1.5)		
YAŞ		5.5(1.4-21.9)	0.0262
>=75 (n=18)	5 (%28)		
<75 (n=77)	5 (%6)		
CİNS		1.8(0.47-6.7)	0.61
ERKEK (n=45)	6 (%13)		
KADIN (n=50)	4 (%8)		
ATRIAL FİBRİLASYON		8.4(2.04-34.9)	0.0043
VAR (n=14)	5 (%36)		
YOK (n=81)	5 (%6)		
KAN BASINCI		0.76(0.15-3.9)	0.7424
>180 mmHg (n=23)	2 (%8.7)		
=<180mmHg (n=72)	8 (%11)		
ERKEN BT'DE ENFARKT		2.17(0.5-9.4)	0.5355
VAR (n=17)	3 (%18)		
YOK (n=78)	7 (%9)		
BAŞVURUYA KADAR SÜRE		2.95(0.35-24.7)	0.5179
<24 SAAT (n=73)	9 (%12)		
>=24 SAAT (n=22)	1 (%4.5)		
KLİNİK SENDROM		4.5(0.9-22.5)	0.107
TACI** (n=48)	8 (%17)		
DIĞER (n=47)	2 (%4.3)		

* OR= Odd's ratio **CI= %95 Confidence Interval

** Total anterior sirkülasyon infarktı

inde öldüğü öğrenildi. İnmeden sonraki 30 gün içinde ölüm oranı %19.4 idi. Olguların 17'si (%25.4) semptomları olmasına rağmen bağımsız yaşayabiliyor, 9'u (%13.4) ise tam düzelme tanınılıyordu. Altıncı ayda bağımsız yaşayabilen 26 olgunun 15'i antiagregan, 3'ü oral antikoagülan,bağımlı yaşayan 16 olgunun ise 11'i antiagregan, 3'ü oral antikoagülan tedavi altında idiler.

Tablo 3'de kötü prognoz (ölüm veya bağımlılık) ile prognostik faktörler arasındaki ilişki görülmektedir. Başlangıçta uyanıklık kusuru olan, atriyal fibrilasyon saptanan ve klinik sendromu TACI olarak belirlenen hastalarda kötü prognoz oranı anlamlı derecede yüksekti. Kadınlarda ve yaşlı hastalarda kötü prognoz oranında istatistiksel anlamlılığa ulaşmayan bir artış eğilimi vardı. Infarkt subtipleri ile prognostik arasındaki ilişki Tablo 4'de gösterilmiştir. TACI grubunda yaşamlarını bağımsız olarak sürdürebilenlerin oranı sadece % 14 iken, bu oran LACI grubu için %79, PACI grubu için %70, POCI grubu için ise %38 olarak bulundu.

Tablo 3- Klinik ve laboratuvar değişkenlerin 6. ayda kötü prognoz (ölüm veya bağımlılık) üzerindeki etkisi

PROGNOSTİK DEĞİŞKEN	KÖTÜ PROGNOZ n (%)	OR* (CI)**	p
UYANIKLIK KUSURU		74.2(4.2-1302)	<0.0001
VAR (n=24)	24 (%100)		
YOK (n=43)	17 (%39.5)		
YAŞ		4.4(0.89-21.7)	0.0262
>=75 (n=13)	11 (%84.6)		
<75 (n=54)	30 (%55.6)		
CİNS		0.44(0.16-1.2)	0.61
ERKEK (n=33)	17 (%51.5)		
KADIN (n=34)	24 (%67.6)		
ATRIAL FİBRİLASYON		17.6(0.99-316)	0.0043
VAR (n=10)	10 (%100)		
YOK (n=57)	31 (%54.3)		
KAN BASINCI		0.66(0.2-2.1)	0.7424
>180 mmHg (n=15)	8 (%53.3)		
<180mmHg (n=52)	33 (%63.4)		
ERKEN BT'DE ENFARKT		1.5(0.46-5.1)	0.5355
VAR (n=16)	11 (%68.7)		
YOK (n=51)	30 (%59)		
BAŞVURUYA KADAR SÜRE		0.81(0.26-2.6)	0.5179
<24 SAAT (n=50)	30 (%60)		
>=24 SAAT (n=17)	11 (%69)		
KLİNİK SENDROM		11.4(3.5-38)	0.107
TACI*** (n=35)	30 (%86)		
Diğer (n=32)	11 (%34)		

* OR= Odd's ratio **CI= %95 Confidence Interval

***Total anterior sirkülasyon infarktı

Tablo 4- Infarkt Subtipleleri ile Prognoz Arasındaki İlişki

	LACI* n(%)	TACI* n(%)	PACI* n(%)	POCI* n(%)
ÖLÜ	0(0)	20(57)	2(20)	3(37.5)
BAĞIMLI	3(21)	10(29)	1(10)	2(25)
BAĞIMSIZ	7(50)	5(14)	2(20)	3(37.5)
SEMPTOMSUZ	4(29)	0(0)	5(50)	0(0)
TOPLAM	14(100)	35(100)	10(100)	8(100)

* Laküner infarkt (LACI), total anterior sirkülasyon infarktı (TACI), parsiyel anterior sirkülasyon infarktı (PACI), posterior sirkülasyon infarktı (POCI)

TARTIŞMA

Çalışma olguları, çalışmaya alınmayanlara göre

Beyin Damar Hastalıkları Dergisi 1996, 2-2: 77-82

daha sıklıkla uyanıklık kusuru, ileri yaş ve daha ağır nörolojik defisit gibi prognozu kötü etkileyecek özellikleri taşıdıklarından, bulgularımız tüm iskemik inmeli hastaların prognozunu yansıtmamaktadır. Ancak bu durum prognoz üzerine etkili olan klinik ve laboratuvar değişkenlerinin belirlenmesi ve kullanılan yöntemlerin daha geniş ölçekli araştırmalar için uygun olup olmadıklarının araştırılması amaçlarını zedelememektedir.

İskemik inmeli olgularda 30 günlük ölüm oranı popülasyon çalışmalarında %10-%19 arasında bulunmuştur (8-10). Çalışmamızda 14 günlük ölüm oranı %10.5, 30 günlük ölüm oranı ise %19.4'dür. Oxfordshire ve Perth popülasyonlarında bir yıllık ölüm oranı %23 ve %26 olarak bildirilmiştir (8,9). Çalışmamızda bulunan 6 aylık ölüm oranı %40'a yakındır. Bu yüksek oran çalışmanın hastane temelli olması ve daha ağır defisitli olguların randomize edilmiş olmaları ile açıklanabilir. Hastahane temelli iki retrospektif çalışmada, iskemik inmeli hastalarda erken dönem olgu ölüm oranını Bakaç ve ark. (30). Ulusal Nöroloji Kongresi, Adana 1994) yatış sırasında %20, Sifoğlu ve ark. ise ilk 4 haftada %13 olarak bildirmişlerdir (11).

Bamford ve ark'a göre iskemik inmeli hastalarda ilk 30 gün içinde ölümler %28 oranında doğrudan nörolojik hasar, %51 oranında pnömoni, pulmoner emboli gibi immobilité komplikasyonları, %14 oranında kardiyak ve %7 oranında da diğer nedenlere bağlıdır (12). Dennis ve ark. ise 30. günden sonraki ölümlerin %17'sinin ilk inmeye, %16'sının rekürren inmeye, %35'inin kardiyak nedenlere, %30'unun ise nonvasküler nedenlere bağlı olduğunu bildirmişler ve doğrudan nörolojik hasara bağlı ölümleri immobilitéye bağlı ölümlerle aynı kategori içinde değerlendirilmişlerdir (13). Çalışmamızda immobilitéye bağlı ölümler bildirilenlerden daha az orandadır. Nörolojik hasara bağlı ölümlerle pnömoni vb immobilité komplikasyonlarına bağlı ölümleri ayırmak kanımızca güçtür ve Dennis ve ark'larının önerdikleri gibi bu iki nedeni bir arada değerlendirmek daha güvenilir sonuçlar verebilir (Ek 3). Çalışmamızda uyanıklık kusuru, 75'den ileri yaş ve atriyal fibrilasyon varlığı gibi faktörler yüksek erken ölüm oranı ile anlamlı derecede ilişkili bulunmuştur.

Chambers ve ark'larına göre serebral infarktlı hastalarda bilinç bozukluğu, ileri yaş ve bacadaki ileri zaaf erken ölümle ilişkili olan belli başlı faktörlerdir (14). Koudstaal'ın 8672 IST hastasını irdeleyen araştırmasında atriyal fibrilasyonu olan 1538 hastada erken ölüm oranı %20, sinüs ritmi olanlarda ise %9 olarak bulunmuş, rekürren inme oranlarında ise her iki grup arasında fark saptanmamıştır (15). Bulgularımız, olgu sayısı azlığı nedeniyle rekürren inme açısından yetersiz

olmakla birlikte, atriyal fibrilasyon varlığının rekürren inmeden bağımsız olarak erken ölüm riskini arttırdığı görüşünü desteklemektedir.

Bamford ve ark'nın yayınladıkları çalışmada LACI ve PACI gruplarında nörolojik nedenli erken ölüm görülmediği bildirilmiştir (4). Çalışmamızda da LACI ve PACI gruplarında erken ölüm görülmemiştir.

İskemik inme geçiren hastalarda infarkt subtiplerinin belirlenmesi tedavi planlaması ve prognoz tahmini açısından yararlıdır (16). Patofizyolojik mekanizmalara dayanan sınıflamalar pahalı ve kolaylıkla uygulanamayan laboratuvar incelemeleri gerektirdiklerinden erken dönem için uygun olmadıkları gibi olguların %40 kadarında infarkt nedeni belirlenemez (17). Bamford ve ark'nın tanımladıkları LACI, TACI, PACI, POCI sınıflamasında, kanamayı dışlamak için kullanılan BT dışında inceleme gerekmez. Bu sınıflama için gerekli temel bilgiler rutin nörolojik muayene bulgularından elde edilmektedir. Nörolojik muayenenin, IST çalışmasında olduğu gibi hastayı ilk gören hekim tarafından basit soruları cevaplayarak kaydedilebilmesi, hekimler arasında nörolojik muayene kayıtlarında olabilecek farkları da büyük ölçüde ortadan kaldırmaktadır. Olgular, motor-duysal defisit, afazi, ihmal vb vizospasyal defisit, homonim hemianopsi ve beyin sapı ve/veya serebellar bulguların çeşitli kombinasyonlarına göre değerlendirilerek ek bölümüne kaydedilen OSCP kriterlerine göre sınıflanabilir (4). Bu sınıflamanın gözlemciler arası değişkenlik açısından klinik çalışmalar için yeterince güvenilir olduğu gösterilmiştir (18). LACI, TACI, PACI, POCI gruplaması ile prognozları, lokalizasyonları, genişlikleri ve bir ölçüde de patogenetik mekanizmaları farklı olan infarkt subtipleri ayırdedilebilir (4,16,19).

İnme sonrasında "disabilite" veya "handikap" derecesinin belirlenmesinin önemi açıktır (20). Hastaların poliklinik kontrollerine gelmeleri veya evlerinde yüz yüze görüşülerek alışımlı Barthel indeksi veya Rankin skalası gibi yöntemleri tüm hastalarda uygulamak güçtür. Geniş hasta gruplarının değerlendirileceği çalışmalarda basit, kolay uygulanabilir, aynı zamanda güvenilir olan yöntemler gereklidir (21). Lindley ve ark. çalışmamızda kullanılan telefon görüşmesi yöntemini, klasik yöntemlerle karşılaştırarak yöntemin doğru ve güvenilir olduğu sonucuna ulaşmışlardır (5). Çalışmamızda kötü prognoz grubu olarak belirlediğimiz ölü/bağımlı olguların oranı %61.2'dir. Oxfordshire popülasyonunda iskemik inme geçiren ve yaşayan olguların %35'inin, birinci yılın sonunda günlük yaşamlarını sürdürmede başkalarının yardımına ihtiyaç duydukları bildirilmiş ve ölü ya da bağımlı

olguların oranı %50.5 olarak bulunmuştur (8).

Literatürde kötü prognozla ilişkili bulunan değişkenlerin arasında uyanıklık kusuru, inkontinans, kalb yetmezliği ve atriyal fibrilasyon varlığı sayılabilir (9). Çalışmamızda uyanıklık kusuru, atriyal fibrilasyon ve TACI sendromu kötü prognozla ilişkili bulunmuştur. Bamford ve ark.'na göre TACI grubunda mortalitenin yüksek olmasının yanı sıra, bağımsız olarak yaşamını sürdürecektir kadar düzelme şansı yok denecek kadar azdır (4). Aynı çalışmada 6.ayda iyi prognoz (bağımsız yaşama) oranı LACI grubunda %66, TACI grubunda %4, PACI grubunda %55 ve POCI grubunda %88 olarak bulunmuş ve PACI grubunda inmeden sonraki aylara yığılan, POCI grubunda ise bir yıla eşit olarak dağılan yüksek oranda rekürren inme saptanmıştır (4). Çalışmamız rekürren inmeleri değerlendirmek için uygun değildir. Bağımsız yaşayabilen olguların oranları POCI grubu dışında bu çalışma ile uyumludur. Bu fark kliniğimizde daha ağır defisiti olan arka sistem inmeli olguların randomize edilme eğilimiyle açıklanabilir.

Popülasyon çalışmalarının yürütülmesinin güçlüğü dikkate alındığında, ülkemizde inmeli hastaların prognozlarının ve prognoz üzerinde etkili faktörlerin belirlenebilmesi için hastane temelli, ancak daha geniş ölçekli, tüm hastaların değerlendirileceği çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu çalışmada hastaların kayıtların, sınıflanması ve prognozlarının belirlenmesinde kullanılan basit ve güvenilirliği doğrulanmış yöntemlerin tek ya da çok merkezli çalışmaları kolaylaştıracağı kanısındayız.

Teşekkür: IST çalışmasına katıldığımız günden beri her koşulda protokolün uygulanmasında büyük emeği geçen İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı araştırma görevlilerine ve manuskriptin hazırlanmasında yardımcı olan Gönül Hoşgöz'e teşekkür ederiz.

EK

1- İNME SUBTİPLERİNDE AYRIM KRİTERLERİ (4).

LACI: Saf motor hemiparezi, saf duysal inme, motor-duysal inme, ataksik hemiparezi ve varyantları gibi klasik laküner sendromların saptandığı hastalar

TACI: 1- Motor ve/veya duysal defisit 2- Yüksek kortikal fonksiyon bozukluğu (dominant hemisfer için afazi, non-dominant hemisfer için ihmal vb vizyospasyal defisit gibi) 3- Homonim hemianopsi bulgularının her üçünü taşıyan hastalar. Bilinç bozukluğu vb nedenlerle bir bulgu hakkında karar verilemiyorsa bulgunun varlığı kabul edilir.

PACI: Üç TACI komponentinden ikisi bulunan

veya izole yüksek kortikal fonksiyon kusuru saptanan veya LACI'de görülenden daha sınırlı motor/duysal defisit (monoparezi gibi) saptanan hastalar.

POCI: Beyin sapı ve/veya serebellar bulgular ve/veya homonim hemianopsi saptanan hastalar

2- MODİFİYE RANKİN (OKSFORD HANDİKAP) SKALASI (6).

0- Semptom yok, normal yaşamını sürdürebiliyor

1- Günlük yaşamı etkilemeyen minör semptomlar

2- Minör handikap : Yaşam tarzında bazı kısıtlanmalar var ama bağımsız yaşamayı sürdürebiliyor.

3-Orta derecede handikap: Yaşam tarzını belirgin şekilde kısıtlayan semptomlar ve/veya günlük işlerinde başkalarının yardımına ihtiyaç var.

4- Orta - ağır derecede handikap: Bağımsız yaşamayı açıkça engelleyen, ancak gece gündüz dikkat- bakım gerektirmeyen semptomlar.

5- Ağır handikap:Tümüyle bağımlı, gece-gündüz bakım-dikkat gerekiyor.

3- ÖLÜM NEDENLERİNE YÖNELİK SINIFLAMA VE KRİTERLERİ (12).

1- İlk inmeye bağlı ölümler : Beyin lezyonlarının doğrudan etkisine veya ilk inmenin yarattığı immobilité komplikasyonlarına bağlı ölümler. Eğer inmeye bağlı kısıtlanmaların bir şekilde sorumlu olduğu düşünülüyor ve başka olası neden görülüyorsa, yıllar sonra bile olsa bronkopnömoniye bağlı ölümler bu kategori içinde değerlendirilir.

2- Rekürren inmeye bağlı ölümler : Ağır bir rekürren inmenin yarattığı doğrudan beyin hasarı veya immobilité komplikasyonlarına bağlı ölümler (Ağır rekürren inme : Bir haftadan uzun süren semptomlara veya erken ölüme veya disabilitede artmaya yol açan rekürren inme).

3- Kardiyovasküler ölümler: Kesin veya olası kardiyak nedenler, aort anevrizması rüptürü veya periferik vasküler hastalığa bağlı ölümler. Otopside alternatif bir neden bulunmazsa ani ölümler bu kategoride değerlendirilir.

4- Non-vasküler ölümler: İnme disabilitesine bağlı olmayan, açıkça malignite, kaza, intihar gibi nonvasküler nedenli ölümler.

5- Sınıflanamayan ölümler:Bilgi eksikliği nedeniyle herhangi bir neden bulunmayan ölümler.

KAYNAKLAR

- 1- The report of the working group for cerebrovascular diseases. In: Kirbaş D, Leonardi M eds. Neurology and Public Health. İstanbul: BİTAM, 1995, pp 29-30.
- 2- Thorvaldsen P, Asplund K, Kuulasmaa K, Rajakangas AM, Schroll M for the WHO MONICA Project. Stroke incidence, case fatality and mortality in the WHO MONICA Project. Stroke 1995; 26: 361-367.
- 3- Major ongoing stroke trials. Stroke 1995; 26: 1140-1144.
- 4- Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. Lancet 1991; 337: 1521-1526.
- 5- Lindley RI, Waddell F, Livingstone M, Sandercock P, Dennis MS, Slattery J, Smith B, Warlow C. Can simple questions assess outcome after stroke? Cerebrovasc Dis 1994; 4: 314-324.
- 6- Bamford JM, Sandercock PAG, Warlow CP, Slattery J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients (letter). Stroke 1989; 20: 828.
- 7- Sandercock P. The Odds Ratio: a useful tool inneurosciences. Neurol Neurosurg Psychiatry 1989; 52: 817-820.
- 8- Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C. A prospective study of acute cerebrovascular disease in the community: the Oxfordshire Community Stroke Project-1981-86. 2. Incidence, case fatality rates and overall outcome at one year of cerebral infarction, primary intracerebral and subarachnoid haemorrhage. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1990; 53: 16-22.
- 9- Anderson CS, Jamrozik KD, Broadhurst RJ, Steward-Wynne EG. Predicting survival for 1 year among different subtypes of stroke. Results from the Perth Community Stroke Study. Stroke 1994; 25: 1935-1944.
- 10- Matsumoto N, Whisnant JP, Kurland LT, Okazaki H. Natural history of stroke in Rochester, Minnesota, 1955 through 1969: An extension of a previous study, 1945 through 1954. Stroke 1973; 4: 20-29.
- 11- Sifoglu A, Ince B, Zile A, Denktas H. Son 10 yılda erken dönem stroke mortalitesi (abs). Beyin Damar Hastalıkları Dergisi 1995; 1:110.
- 12- Bamford J, Dennis M, Sandercock P, Burn J, Warlow C. The frequency, causes and timing of death within 30 days of stroke: the Oxfordshire Community Stroke Project. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1990; 53: 824-829.
- 13- Dennis MS, Burn JPS, Sandercock PAG, Bamford JM, Wade DT, Warlow CP. Longtime survival after first-ever stroke: the Oxfordshire Community Stroke Project. 1993; 24: 796-800.
- 14- Chambers BR, Norris JW, Shuevell BL, Hachinski V.C. Prognosis of acute stroke. Neurology 1987; 37: 221-225.
- 15- Koudstaal PJ on behalf of the International Stroke Trial Collaborative Group. Effect of atrial fibrillation on early deaths and recurrent strokes in the International Stroke Trial (abs). Cerebrovasc Dis 1995; 5: 232.
- 16- Bamford J. Clinical examination in diagnosis and subclassification of stroke. Lancet 1992; 339: 400-402.
- 17- Sacco RL, Ellenberg JH, Mohr JP, Tatemichi TK, Hier DB, Price TR, Wolf PA. Infarcts of undetermined cause: the NINCDS stroke data bank. Ann Neurol 1989; 25: 382-390.
- 18- Lindley RI, Warlow CP, Wardlaw JM, Dennis MS, Slattery J, Sandercock PAG. Interobserver reliability of a clinical classification of acute cerebral infarction. Stroke 1993; 24: 1801-1804.
- 19- Lindgren A, Roijer A, Norrving B, Wallin L, Eskilsson J, Johansson B. Carotid artery and heart disease in subtypes of cerebral infarction. Stroke 1994; 25: 2356-2362.
- 20- Task Force on Stroke Impairment, Task Force on Stroke Disability, and Task Force on Stroke Handicap. Symposium recommendations for methodology in stroke outcome research. Stroke 1990; 21 (suppl II): II-68-II-73.
- 21- Van Gijn J, Warlow CP. Down with stroke scales. Cerebrovasc Dis 1992; 2: 244-246.

MEGA LAKÜNLERDE ETYOLOJİ

Taşkın DUMAN, Şerefnur ÖZTÜRK, Sevim GENÇASLAN

Ankara Numune Hastanesi Nöroloji Kliniği, Ankara

ÖZET

Lakünler etyolojik faktörleri, gelişim şekli ve klinik özellikleri yönünden beyindeki diğer infarktlardan belirgin olarak farklı kabul edilmiştir. Laküner infarktlardaki arterioller lezyonlarda mikroaterom ve lipohyalinozis gibi farklı özelliklerin bulunması laküner infarkt büyüklüğü ile etyolojik faktörlerin bağlantılı olabileceğini akla getirmektedir. Bu çalışma laküner infarktlı hastalardan mega lakün (giant lacune) tespit edilenlerin farklı etyolojilere sahip olup olmadıklarını araştırmak amacıyla planlandı. Laküner infarktları BT ile belirlenen 80 hasta klinik değerlendirme, karotid ve vertebral doppler, hematolojik ve biokimyasal tetkikler, EKG ve ekokardiografi ile etyolojik faktörler açısından incelendi. Lakün büyüklüğü için değerlendirme BT de lineer ölçümle yapıldı. BT de lakün dışında infarkt veya hemoraji bulunan hastalar çalışmaya alınmadı. Mega lakünlü hastalarda yapılan etyolojik değerlendirmede 7 hastanın aterosklerotik, bir hastanın kardiyak etyolojiye sahip olduğu düşünüldü, bir hastada etyoloji gruplandırılmadı. Verilerimiz mega lakünlü hastalarda ağırlıklı olarak aterosklerotik etyolojinin söz konusu olduğunu göstermektedir. Anahtar Sözcükler: lakün, mega lakün, etyoloji, risk faktörleri, serebral infarkt

ETIOLOGY IN MEGA LACUNES

Lacunes have been accepted as different from infarcts in the brain because of their etiologic factors, natural history and clinical features. Presence of different conditions as microatheroma and lipohyalinosis in arteriolar lesions which are seen in lacunar infarcts has enabled us to think that there is a relation between lacunar infarct size and etiologic factors. This study was planned to evaluate whether the patients with mega lacunes (giant lacunes) had different etiologic factors. 80 patients whose lacunes were determined on CT were investigated by clinical evaluation, carotid ultrasonography and vertebral doppler, routine biochemical and hematological tests, electrocardiography and transthoracic echocardiography for etiologic factors. The evaluation of lacuna size was made by linear measurement. Patients who had infarcts or hemorrhage associated with lacuna on their CT were excluded from the study. When we evaluated etiologic factors in the patients with mega lacuna, atherosclerotic etiology was found in 7 patients, cardiologic etiology in one and undefined etiology in the other. Our data suggest that, atherosclerotic etiology is dominant in the patients with mega lacunes.

Key Words: lacuna, mega lacuna, etiology, risk factors, cerebral infarct

GİRİŞ

Lakünlerin klinik, radyolojik ve patolojik tanımlamalarının ortak noktası lezyonun boyutu, yani 1,5 cm çaptan küçük olmasıdır (1). Arter okluzyonlarının oluşturduğu iskemik alan büyüklüğünün arter çapı ile ilişkili olduğu düşünüldüğünde, etyolojisi yapılan çalışmalarla oldukça çeşitlenmiş ve hipertansif etyolojinin tek faktör olmadığı gösterilmiş olan lakünlerin, büyüklük farklılığı ile başlangıçta bir etyolojik ayrımına gidilebileceğini düşünerek, laküner infarktlı hastalarımız arasında boyutları daha büyük lakünler (mega lakün) sahip olan hastalarımızı etyolojik yönden araştırdık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmada 1.1.92- 1.1.95 tarihleri arasında polikliniğimize başvuran ve çeşitli nedenlerle çekilen BT'lerde laküner infarkt saptanan hastalar değerlendirildi. çapı 3-15 mm arasında olan, sınırları belirli hipodens lezyonlar(2,3,4,5) lakün değerlendirilmesine alındı. Nihai değerlendirme için çalışmadan habersiz 2 radyoloğun raporları dikkate alındı. BT taraması hemisferik kesitler için

10 mm, beyin sapı için 5 mm lik kesitlerle yapılmıştı. BT de lakün dışında infarkt, hemoraji, subaraknoid kanama, ödem, tümör veya apse bulunan hastalar değerlendirmeye alınmadı. Laküner infarkt büyüklükleri lineer ölçümle değerlendirildi. Büyüklüğü 10 mm ile 15 mm arasında olan lakünler mega lakün olarak kabul edildi.

Laküner infarktlı 80 hastaya transtorasik ekokardiografi, karotid doppler ve ultrasonografi, vertebral doppler, hemoglobin, hematokrit, trombosit, eritrosit ve beyaz küre sayımları, eritrosit sedimentasyon hızı, kan biokimyası (Açlık kan şekeri, üre, ürik asit, kreatinin, kreatin, Mg, total lipid, total kolesterol, trigliserid, VLDL, LDL, HDL, total protein, albumin, globulin, alkalin fosfat, LDH, karaciğer fonksiyon testleri) değerleri elde edildi. Etiyolojik faktörler olarak hipertansiyon, DM, sigara, karotid aterom plağı, hiperlipidemi, hipertrigliseridemi, kalp hastalığı ve geçici iskemik atak öyküsü dikkate alındı. Hipertansiyon için alt sınırlar sistolik 160 mmHg, diastolik 90 mmHg olarak kabul edildi. Ayrıca hipertansiyon öyküsü dikkate alındı (6). DM için

Tablo I. Mega lakünlü hastaların klinik ve laboratuvar bulguları

Hasta No.	Lakün lokalizasyonu	Lakün sayısı	Semptom	Kalp hastalığı	HT	Karotis USG	EKO	Lipidemi	DM
1	Sentrum semiovale	tek	dizartri hemiparezi	iskemik	var	aterom plağı	sol ventrikül hipertrofisi	hipertlipidemi hipertrigliseridemi	var
2	Mezensefalon	tek	vertigo	yok	var	normal	normal	normolipidemi	yok
3	Periventriküler	multiple	dizartri	iskemik	var	aterom plağı	sol ventrikül hipertrofisi	hiperlipidemi hiperkolesterolemi	yok
4	Frontal	multiple	dizartri hemiparezi	yok	var	normal	sol ventrikül hipertrofisi	normolipidemi	var
5	Temporal	tek	dizartri hemiparezi	yok	yok	normal	sol ventrikül hipertrofisi	hiperlipidemi	yok
6	Periventriküler	multiple	dizartri hemiparezi	iskemik	yok	aterom plağı	normal	normolipidemi	yok
7	Kaudat nükleus	tek	disfazi hemiparezi	kapak hastalığı	yok	aterom plağı	triküspit yetmezliği	normolipidemi	yok
8	Talamik	multiple	serebellar dismetri	iskemik	var	aterom plağı	sol ventrikül hipertrofisi	normolipidemi	var
9	Talamik	tek	hiperestezi beceriksiz el	iskemik	var	normal	normal	hiperlipidemi	yok

farklı iki zamanda alınan açlık kan şekerinin 140 mg/dl üzerinde olması koşulu arandı (7). Hiperkolesterolemi için açlık kan kolesterol düzeyinin 250 mg/dl üzerinde olması, hipertrigliseridemi için açlık kan trigliserid düzeyinin 150 mg/dl üzerinde olması kabul edildi. Mitral ve aort kapaklarının stenoz ve yetmezlik tanıları kardiyolog tarafından ve ekokardiografiyle kondu. Mitral valv prolapsusu için restriktif kriterler dikkate alındı (8). İzole aritmiler olarak EKG ile tespit edilen ve kardiyolog tarafından onaylanan prematür ektoşik atımlar, atrial fibrilasyon, paroksizmal supraventriküler taşikardi, dal blokları, atrioventriküler blok kabul edildi. Sol ventrikül hipertrofisi, asimetrik septal hipertrofi veya sol atrial genişlemesi ekokardiografiyle teşhis edilmiş olan ve antihipertansif tedavi almakta olan hastalar hipertansif kalp hastası olarak kabul edildi. Kronik iskemik kalp hastalığı tanısı, anjina pectoris ve daha önce geçirilmiş Q ve non Q MI hikayesi ile konuldu. Sigara içimi için, en az son iki aydır günde 20 den fazla sigara içimi dikkate alındı.

Verilerin istatistiksel analizi χ^2 testi, odds ratio ve student-t testi kullanılarak yapıldı.

BULGULAR

BT de lakün tespit edilen 80 hasta çalışmaya alındı. 9 hastada (3 kadın, 6 erkek) mega laküne mevcuttu. Mega laküne sahip olan 9 hastanın yaş ortalaması $63,4 \pm 16,2$ idi. Kalan 71 hastanın yaş

ortalaması ise $56,8 \pm 15,6$ olarak bulundu. İki grup arasında yaş ortalamaları için istatistiksel fark yoktu ($p: 0,955$). 80 hasta için yapılan değerlendirmede mega lakün varlığı cinsiyetle ilişkili bulunmadı ($p: 0,331$).

9 hastanın 5 inde tek lakün, 4 ünde ise multiple lakün mevcuttu. Bu hastaların semptomları ise 4 hastada dizartri + hemiparezi, bir hastada disfazi + hemiparezi, bir hastada hiperestezi + beceriksiz el, bir hastada dizartri, bir hastada vertigo, bir hastada ise dismetri şeklindeydi.

Etyolojik risk faktörleri yönünden mega lakünlü 5 hastada hiperlipidemi, 4 hastada bilateral karotid plak, 5 hastada iskemik koroner kalp hastalığı, 5 hipertansif hastada ekokardiografide sol ventrikül hipertrofisi, bir hastada ise ekokardiografi normaldi. Bir hastada triküspit yetmezliği tespit edildi. 3 hastada diabetes mellitus vardı. Hipertansif olan 6 hastadan 2 sinde hipertansiyon tek risk faktörü olarak, 4 hastada ise diğer risk faktörleri ile birlikte bulundu. Mega lakünlü hastaların hiçbirinde atrial fibrilasyon yoktu ve 80 hasta için yapılan istatistiksel değerlendirmede atrial fibrilasyon varlığı ile mega lakün varlığı arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($p: 0,324$). Sigara içimi ile mega lakün varlığı arasında yapılan değerlendirmede anlamlı ilişki bulunmadı ($p: 0,988$). Mega lakünlü hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri tablo 1. de gösterildi. Lakün sayısı için 80 hastada yapılan değerlendirmede mega lakün varlığı ile BT de

görülen lakün sayısı arasında ilişki bulunmadı (p: 0,917).

TARTIŞMA

Laküner infarktlar, birlikte bulunan risk faktörleri, oluşum şekilleri, ve klinik değerlendirilmeleri ile diğer beyin infarktlardan farklıdır (9-14). Lakünler bütün serebrovasküler lezyonların % 11-19'unu oluşturdukları halde (15) az sayıdaki seride ayrı bir klinik antite olarak alınmışlardır (16-18).

Laküner infarktların bilinen ilk tanımı 1901 de Pierre Marie (19) tarafından "daha yaygın olarak lentiküler nükleusda küçük perforan arterlerin rüptür ve obstrüksiyonundan sonuçlanan infarktların düzelmesinin sonucu olan kaviteler" şeklinde yapılmıştır. Daha sonra Fisher, lakünleri 5 mm kadar çapta olan (3-15mm) küçük kistik trabeküler skarlar "beynin derin bölümlerindeki sınırlı büyüklükte iskemik infarktların rezidüsü olarak kalan kaviteler" olarak tanımlamıştır (4).

Lakünlerin etyolojisinde önceleri hipertansiyon başlıca faktör olarak kabul edilirken, etyolojide iskemik serebrovasküler hastalık etyolojisine benzer faktörlerin saptanmasının yaygınlaşmasıyla, lakünlerin lokalizasyonu, sayısı ve hatta boyutlarına ilişkin çalışmalara yönelim başlamıştır. Yıllarca lakünlerin hipertansif küçük damar hastalığı nedeniyle oluştuğu kabul edilmiş, hatta hipertansiyon varlığı lakünün diagnostik özelliklerinden biri olarak tanımlanmıştır. Son zamanlardaki çalışmalarla bu lezyonların hipertansiyon kanıtı olmayan hastalarda da oluşabileceği bildirilmiş, Kappelle ve Van Gijn 14 laküner strok çalışmasının dökümünü yapmış ve vakaların % 43-83'ünün hipertansif olduğu sonucuna varmıştır (21). Hipertansiyonun laküner infarkt oluşturmada tek başına önemli olmadığı, diğer küçük damar arteriopatilerinin de laküner infarkt patogenezinde değerlendirilmesi gerektiği görüşü ileri sürülmüştür (20). Diabetes mellitus ve küçük damar arterioller hastalığı laküner infarkt için risk faktörü olarak saptanırken (16), bir başka çalışmada ise hipertansiyonla birlikte olan diabetesin laküner infarkt için majör risk faktörü olduğu, fakat tek başına laküner infarkt için bağımsız risk faktörü olamayabileceği gösterilmiştir (20). Laküner infarktların teşhisinde BT ile yapılan değerlendirmelerde % 30-69 pozitif sonuç elde edilmiştir (22-24). BT ile incelemelerde negatif bulgu oranının bu kadar yüksek olmasının, laküner infarkt boyutlarının küçüklüğüyle ve posterior fossanın kemik artefaktları nedeniyle beyin sapında lokalize olan lakünlerin görüntülenememesiyle ilgili olabileceği bildirilmiştir (25, 26).

Lakünlerin yerleşiminin etyoloji ile ilişkisini araştıran çalışmaların olduğu gibi lakün

büyüklüğü ile etyolojik faktörler arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmaların sonuçlarının da lakün etyopatogenezinin ilişkin ipuçları sağlayacağı düşünülebilir. Kardiyak embolizmle olan, bazal ganglia infarktlarında klinik defisit lakünde beklenenden daha fazla olduğu görülmüş ve bu hastalarda BT'de mega lakünler gösterilmiş olup, bu dev lakünlerin potansiyel kardiyak emboli kaynağı veya aterosklerotik hastalığı olmayan hastalardaki daha küçük lakünlerden farklı olabileceği düşünülmüştür. Dev lakünlü hastalarda ekstrakranial karotid anjiyografik anormalliklerin veya kardiyak emboli kaynaklarının insidansının artmış olabileceği ileri sürülmüştür (27).

Laküner infarktlı hastalarımız arasında mega lakünü bulunanları etyolojik faktörler açısından incelediğimizde beş hastada hiperlipidemi, dört hastada bilateral karotid plak tespit ettik. Kardiyak strok etyolojisi yönünden ise aterosklerotik bulgulara ek olarak beş hastada iskemik koroner kalp hastalığı mevcuttu. Ekokardiografide beş hastada sol ventrikül hipertrofisi tespit edildi. Bu beş hasta aynı zamanda hipertansifti. Hipertansif olan bir diğer hastada ise ekokardiografi normaldi. Üç hasta diabetikti. Hipertansif olan altı hastanın sadece ikisinde hipertansiyon tek başına risk faktörüydü, diğer dört hastada ise ateroskleroza ait risk faktörleri ile birlikteydi. Hipertansif olmayan mega lakünlü üç hastadan birinde hiperlipidemi, ikisinde ise bilateral karotid plaklar mevcuttu. Mega lakünlü hastalarımızın semptomları ise dört hastada dizatri ile birlikte hemiparezi, bir hastada disfazi ve hemiparezi, bir hastada hiperestezi ve beceriksiz el, bir hastada dizatri, bir hastada vertigo, bir hastada ise serebellar dismetri şeklindeydi.

Sensorimotor strokla birlikte olan laküner infarktlı hastaların çoğunda, kardiyak emboli kaynağı veya aterosklerotik hastalık nedeniyle olduğu düşünülen mega lakünler görülmüştür (27). Sensorimotor laküner strok sendromunun açıklamaya ihtiyaç duyulduğu ileri sürülmüş ve eğer lakün terimi penetran arterin okluzyonu nedeniyle olan küçük derin infarktları tanımlamak için kullanılırsa, sensorimotor strokun lakün nedeniyle olması az bir olasılık olarak bildirilmiştir. İnternal kapsülü besleyen lentikülostrial damarlar arteria serebri medianın dalları, talamoperforan arterler ise posterior serebral arterin dallarıdır. Bu nedenle kapsula interna ve talamusu besleyen kaynaklar genellikle farklıdır. Sensorimotor stroklar bu bölgenin beslenmesindeki varyasyonlar yanında, yaygın olmasa da mega lakünler sonucu oluşabilir. Mega lakünlü hastalarımızın lakün sayısına baktığımızda 5 hastanın tek laküne 4 hastanın ise birden çok sayıda laküne sahip olduğunu gördük. Bu nedenle hastalarımızdaki semptomların mega

laküne bağlı olup olmadığının belirlenemeyeceğini düşündük. Sensorimotor stroklu çoğu vakada altta yatan arteriopati, arterioler hastalık nedeniyle olan diğer laküner strok sendromlarından farklı görünmektedir. Laküner infarkt örneği olarak sensorimotor sendromlu hastaları da içeren çalışmaların heterojen bir popülasyona sahip olması dolayısıyla, laküner strokun doğal hikayesine ilişkin bu verilerin tartışılabilir olduğu ileri sürülmüştür (27).

Fisher, ekstrakranial ve intrakranial damarlardaki aterosklerozun şiddetinin lakün sayısı ile paralellik gösterdiğini bildirmiştir (4). Lakünlü hastalarda en yaygın görülen arterioler lezyon mikroaterom ve lipohyalinozistir (27). Eğer mikroaterom predominant vasküler lezyonsa, aterosklerotik hastalığın başlangıçta büyük damarları, daha sonra küçük damarları ilgilendirmesi ve arterden artere trombusun muhtemel olduğu düşünülebilir. Arteriollerin çapı ve lakün büyüklüğünün ilişkisini araştıran bir çalışmada arterioller (maksimum çap 300µm) çap büyüklüklerine göre geniş (200-300µm), orta (90-200 µm) ve küçük (50-90µm) olarak gruplandırılmış ve lipohyalinoz ve fibrinoid nekrozun genellikle çapı 200 µm den küçük olan arteriollerde görüldüğü bildirilmiştir (28). Küçük bir embolinin kanın gittiği her yere taşınabileceği bilinmektedir. Retinal damarlarda (50-150 µm) ve beyin çeşitli parçalarındaki diğer küçük damarlarda kolesterol veya diğer emboliler tespit edilmiştir (29-36). Koroner anjiyoskopi, koroner anjiyografi ile belirlenemeyen trombusu ortaya çıkarırken (37), anjiyografik çalışmalar serebral damarlarda okluzyonun birkaç dakikadan birkaç güne kadar kaybolduğunu göstermişlerdir (38-40). Bazı otopside serebral damarları tıkayan materyalin, emboli kaynağı olarak ülsere ateromatöz arteriel lezyonu düşündürecek şekilde, kolesterol içerdiği gözlenmiştir (1). Fibromusküler displazi ve dissekan anevrizmaların değişik büyüklükte embolilerin potansiyel kaynağı olduğu ileri sürülmüş (41,42) ancak lakün büyüklüğü ile ilişkisi araştırılmamıştır. Orta serebral arter ve baziler arterler aterosklerozdan sıklıkla etkilenme özelliğine sahiptir. Aterosklerotik lezyonlar küçük trombuslar oluşturabildiği gibi, bunlar penetran arter çıkışlarını bloke ederek lakünlere neden olabilir. Bu lakünlerin de kanımızca, mega lakün olma olasılığı yüksektir ve bu konuda ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. 31-65 yaş arasındaki hastalardan 14 beyinde orta serebral arterin penetran dalları incelenmiş ve yazarlar laküner infarkt büyüklüğünün tıkalı penetran arterin büyüklüğüne ve alanına bağlı olduğunu bildirmişlerdir (28). Eğer lipohyalinoz alıta yatan vasküler lezyon ise, lakünlerin patogeneziindeki nitelik olarak farklı tipte arteriopati ler lakün patogeneziyle ilgili olabilir.

Mega lakünlü hastalarımızı etyolojik risk faktörleri yönünden değerlendirdiğimizde 7 hastamızda da aterosklerotik, bir hastamızda kardiyolojik etyoloji düşündük, bir hastada etyoloji belirlenemedi. Dominant etyolojik faktör olarak görünen aterosklerozun, küçük damar hastalığı nedeniyle mi yoksa arterden artere emboli yoluyla mı mega lakünleri oluşturduğu konusunda bizim verilerimizle yorum yapmak mümkün değildir. Ancak bu sorunun cevabı lakün patogenezi ile ilişkin önemli bir ipucu olacaktır. En uygun tedavi stratejisinin seçimi için laküner stroklu hastalarda farklı tiplerin belirlenmesi önemlidir. Dev lakünlü hastalar potansiyel kardiyak emboli kaynağı için araştırılmalı ve arteriyografi ile cerrahi olarak düzeltilebilecek karotid hastalık yönünden değerlendirilmelidir.

KAYNAKLAR

- 1- Millikan C, Futrell N. The fallacy of the lacune hypothesis. *Stroke* 1990; 21: 1251-1257
- 2- Fisher CM. Lacunes: Small, deep cerebral infarcts. *Neurology* 1963; 13: 774-784
- 3- Fisher CM. The arterial lesions underlying lacunes. *Acta Neuropathol* 1969; 12: 1-15
- 4- Pulicino P, Nelson RF, Kendall BE, Marshall J. Small deep infarcts diagnosed on computed tomography. *Neurology* 30: 1090-1096, 1980
- 5- Weisberg LA. Lacunar infarcts: Clinical and computed tomographic correlations. *Arch Neurol* 1982; 39: 37-40
- 6- Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. Five years findings of the Hypertension Detection and Follow-up Program: 1. Reduction in mortality of persons with high blood pressure, including mild hypertension. *JAMA* 1979; 242: 2562-2571
- 7- National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 1979; 28: 1039-1057
- 8- Levine RA, Stathogiannis E, Nowell JB, Harrigan P, Weyman AE. Reconsideration of echocardiographic standards for mitral valve prolapse: Lack of association between leaflet displacement isolated to the apical four chamber view and independent echocardiographic evidence of abnormality. *J Am Coll Card* 1988; 11: 1010-1019
- 9- Mohr JP. Lacunes. *Neurol Clin North Am* 1983; 1: 201-221
- 10- Roman GC. Lacunae cerebri: The early history of a peculiar form of cavitation of the brain (abstract). *Neurology* 1986; 36: (Suppl): 213
- 11- Fisher CM, Curry HB. Pure motor hemiplegia of vascular origin. *Arch Neurol* 1965; 65: 76-80
- 12- Fisher CM. Pure sensory stroke involving face, arm and leg. *Neurology* 1965; 65: 76-80
- 13- Fisher CM, Cole M. Homolateral ataxia and crural paresis. A vascular syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1965; 28: 48-55
- 14- Fisher CM. A lacunar stroke. The dysarthria-clumsy hand syndrome. *Neurology* 1967; 17: 614-617
- 15- Mohr JP. Lacunes. *Stroke* 1982; 13: 3-11
- 16- Mohr JP, Caplan LR, Melski JV, Goldstein RS, Duncan GN, Kistler JP, Pessin HS, Bleich HL. The Harvard Cooperative Stroke Registry. A prospective registry. *Neurology* 1978; 18: 754-762
- 17- Kunitz SC, Gross CR, Heyman A, Kase CS, Mohr JP, Price TR, Wolf P. The Pilot Stroke Data Bank: Definition, design and data. *Stroke* 1989; 15: 740-746
- 18- Gross CR, Kase CS, Mohr JP, Cunningham SC, Baker WE. Stroke in south Alabama: Incidence and diagnostic features. A population based study. *Stroke* 1984; 15: 249-255

- 19- Marie P. Des foyers lacunaires de desintegration et de differents autres etats cartraires du cerveau. Rev Med (Paris) 1901; 21: 281
- 20- Lodder J, Bamford JM, Sandercock PAG, Jones LN, Warlow CP. Are hypertension or cardiac embolism likely causes of lacunar infarction? Stroke 1990; 21: 375-381
- 21- Kappelle LJ, van Gijn J. Lacunar infarcts. Clin Neurol Neurosurg 1986; 88: 3-17
- 22- Weisberg LA. Computed tomography and pure motor hemiparesis. Neurology 1979; 29: 490-495
- 23- Donnan GA, Tress BM, Bladin PF. A prospective study of lacunar infarction using computerized tomography. Neurology 1979; 32: 49-56
- 24- Kase CS, Wolf PHA, Hier DB, et al. Lacunar infarcts : Clinical and CT aspects. The Stroke Data Bank experience. Neurology 1986; 36 (Suppl 1) : 178
- 25- Davis KR, Taveras JM, New PFJ, et al. Cerebral infarction diagnosis by computerized tomography. Analysis and evaluation the findings. Comput Tomogr 1975; 124: 643-660
- 26- Abrams HL, Mc Neil BJ. Medical implications of computed tomography (CAT scanning) N Engl J Med 1978; 298: 255-261
- 27- Waiesberg LA. Diagnostic classification of stroke, especially lacunes. Stroke 1988; 19: 9: 1071-1073
- 28- Marinkovic SV, Milisavljevic MM, Kovacevic MS, Stevic ZD. Perforating branches of the middle cerebral artery: Micro anatomy and clinical significance of their intracerebral segments. Stroke 1985; 16: 1022-1029
- 29- Flory CM. Arterial occlusions produce by emboli from eroded aortic atheromatous plaques. Am J Pathol 1945; 21: 549-565
- 30- Soloway HB, Aronson SM. Atheromatous emboli to central nervous system: Report of 16 cases. Arch Neurol 1964; 11: 657-667
- 31- Winter WJ. Atheromatous emboli: Acause of cerebral infarction : Report of two cases. Arch Pathol 1957; 64: 137-142
- 32- Futrell N, Watson BD, Dietrich WD, Prado R, Millikan C, Ginsberg MD. A new model of embolic stroke produced by photochemical injury to the carotid artery of the rat. Ann Neurol 1988; 23: 251-257
- 33- Brownstein S, Font RL, Alper MG. Atheromatous plaques of the retinal vessels. Arch Ophthalmol 1973; 90: 49-52
- 34- Williams IM. Retinal vascular occlusions in open hearth surgery. Br J Ophthalmol 1975; 59: 81-91
- 35- Sandok BA, Trautman JC, Ramirez -Lassepas M, Sundt TM, Houser DW. Clinical -angiographic correlations in amaurosis fugax. Am J Ophthalmol 1974; 79: 137-142
- 36- Bruno A, Biller J, Adams HPR Jr. Embolic retinal infarction during sleep (abstract) Stroke 1989; 20: 159
- 37- Sherman CT, Litvack F, Grundfest W, Lee M, Hickey A, Chaux A, Kass R, Blanche C, Matloff MD, Morgenstern L, Ganz W, Swan HJC, Forrester J. Coronary angiography in patients with unstable angina pectoris. N Engl J Med 1986; 315: 913-919
- 38- Liebeskind A, Chirichain A, Schester MM. The moving embolus seen during serial cerebral angiography. Stroke 1971; 2: 440-443
- 39- Taneda M, Shimada N, Tsuchiya T. Transient neurological deficits due to embolic occlusion and immediate reopening of the cerebral arteries. Stroke 1985; 16: 522-524
- 40- Dalal PM, Shah RM, Sheth SC, Deshpande CK. Cerebral embolism. Angiographic observations on spontaneous clot lysis. Lancet 1965; 1: 61-64
- 41- Millikan CH, Mc Dowell FH, Easton JD. Transient ischemic attacks. in Stroke. Philadelphia, Lea & Febiger, 1986, 7. 81-116
- 42- Millikan CH, Mc Dowell FH, Easton JD. Dissection of arteries to the brain, in Stroke. Philadelphia, Lea & Febiger, 1986, 24. 258-261

BEYİN DAMAR HASTALIKLARI DERNEĞİ
2. SEMPOZYUMU
STROK'TA İNCELEME
YÖNTEMLERİ

27 - 30 Nisan 1997, KIRIŞ WORLD Magic Hotel
Kemer - ANTALYA

PROGRAM

I- KONULAR:

- A- STROK'LU HASTA NASIL İNCELENMELİ (ALGORİTMA)
- B- NÖROKARDİYOLOJİK DEĞERLENDİRME
 - 1- STROK'LU HASTA KARDİYOLOJİK YÖNDEN NASIL ELE ALINMALI (AKUT - KRONİK)
 - 2- STROK'LU HASTADA KALP RİTİM BOZUKLUKLARININ İNCELENME VE DEĞERLENDİRİLMESİ
 - 3- STROK'LU HASTADA KORONER DAMAR HASTALIĞINI ARAŞTIRMANIN YERİ VE ÖNEMİ
 - 4- STROK'LU HASTADA TTE VE TEE'nin YERİ VE ÖNEMİ
- C- STROK'LU HASTADA HEMATOLOJİK PARAMETRELERİN DEĞERLENDİRİLMESİ (HANGİ HASTA, NİÇİN, HANGİ İNCELEMELER, İNCELEME ZAMANI, TANI DEĞERİ)
- D- GÖRÜNTÜLEME
 - 1- AKUT STROK'LU HASTAYI DEĞERLENDİRMEDE BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ (BT) VE MAGNETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME (MR)
 - 2- STROK'LU HASTANIN DEĞERLENDİRME VE TEDAVİSİNİN DÜZENLENMESİNDE YENİ MR GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİNİN YERİ (PERFÜZYON, DİFÜZYON MR)
 - 3- NÖROVASKÜLER DEĞERLENDİRMEDE MAGNETİK REZONANS ANJİYOĞRAFİ (MRA)
 - 4- SPECT'İN YERİ VE ÖNEMİ
 - 5- PET İLE YAPILAN ÇALIŞMALAR
 - 6- KAROTİS ARTER HASTALIĞINDA DUS; MRA VE KONVANSİYONEL ANJİYOĞRAFİ İLE KARŞILAŞTIRILMASI
 - 7- AKUT STROK'TA GİRİŞİMSSEL NÖROLOJİ (İNVAZİV NÖROLOJİ)
 - 8- AKUT STROK'LU HASTADA TCD
- E- STROK'LU HASTADA VASKÜLİT v.b. NADİR NEDENLERİN ARAŞTIRILMASI

II - POSTER SUNUMU:

2 günlük Sempozyum Bilimsel Programı süresince doğrudan veya dolaylı serebrovasküler hastalıklarla ilgili posterler de sunulacak ve poster başında tartışmaları yapılacaktır.

III - SOSYAL AKTİVİTELER

Çevre gezileri, serbest dinlenme veya yüzme saatleri, animasyonlu gece eğlenceleri vs.

YAZIŞMA ADRESİ

Dr. Demet GÜCÜYENER
Şair Fuzuli cd. 20/2
26010 ESKİŞEHİR
Tlf. +222-2398080
Fax. +222-2309696,

TİKLOPIDİNİN PLAZMA FİBRİNOJEN KONSANTRASYONUNA ETKİSİ

Babürhan GÜLDİKEN, Ufuk UTKU, Özden VURAL, Faruk YORULMAZ

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nöroloji A.D., Edirne

ÖZET

Tiklopidinin, fibrinojenin trombosit membranına bağlanmasını önleyerek antiagregan etki gösterdiği bilinmektedir. Bazı çalışmalarda yüksek fibrinojen düzeyi olan hastalarda tiklopidinin antiagregan etkisinin azaldığı ileri sürülmektedir. Ayrıca tiklopidin kullanımı sırasında da fibrinojen düzeyinde azalma olabileceğini bildiren az sayıda çalışma bulunmaktadır. Çalışmamızda 500 mg. tiklopidin kullanan 23 tıkalı tipte inmelili hastada tedavi öncesinde ve tedaviden 1 ve 3 ay sonra fibrinojen düzeyleri ölçülmüştür. Başlangıç düzeyi ile karşılaştırıldığında, birinci ve üçüncü ay sonunda, bağımsız bir serebrovasküler hastalık risk faktörü olan fibrinojen düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı bir düşme gösterdiği gözlemlenmiştir (Wilcoxon testi $p < 0.005$).

Anahtar Sözcükler: Tiklopidin, serebral iskemik, fibrinojen.

EFFECT OF TICLOPIDINE ON THE PLASMA FIBRINOGEN CONCENTRATION

Ticlopidine exerts its antiaggregatory effect by inhibiting fibrinogen binding on the platelet membrane. Some studies report that elevated fibrinogen levels decrease the antiplatelet action of ticlopidine. However, there are several studies about the reducing effect of ticlopidine treatment on the high levels of plasma fibrinogen.

In our study we assessed plasma fibrinogen level of 23 patients with cerebral ischemia before the 500 mg/d ticlopidine treatment, on the first and third month of the treatment. As a result, when compared to the initial level, fibrinogen levels decreased significantly at the end of the first and third month (Wilcoxon test. $p < 0.005$).

Key words: ticlopidine, cerebral ischemia, fibrinogen.

GİRİŞ

Yüksek fibrinojen düzeyinin iskemik tipte serebrovasküler hastalıklar (SVH) için bağımsız bir risk faktörü olduğu günümüzde bilinmektedir (1). Fibrinojen kan viskozitesini artırmakta, kan koagülasyon mekanizmasının son basamaklarında görev almakta ve bunlara ilaveten trombosit ve eritrosit agregabilitesini artırmaktadır (2,3). Bu açıdan yüksek fibrinojen düzeyinin normal seviyelere düşürülmesinin aterotrombotik damar hastalıklarının insidensini azaltması beklenebilir. Tiklopidin, fibrinojenin trombositlere bağlanmasını engelleyerek antiagregan etki gösteren bir ilaçtır. Yüksek fibrinojen düzeyinin tiklopidinin bu antiagregan etkisini azalttığı bildirilmiştir (2). Buna karşılık tiklopidinin de fibrinojen düzeyini düşürdüğünü bildiren yayınlara rastlanmaktadır (3-8).

Biz bu çalışmamızda kronik dönemde iskemik tipte SVH'lı 23 hastada 500 mg/gün tiklopidin tedavisinin öncesinde, tedavinin 1. ve 3. ayında plazma fibrinojen düzeylerini ölçerek, bu ilacın bağımsız risk faktörü olan fibrinojen üzerine etkisini araştırdık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Polikliniği'ne başvuran kronik dönemde, iskemik tipte serebrovasküler hastalığı olan 23 hasta alındı. Kontrol grubu SVH geçirmemiş, ancak SVH risk faktörü taşıyan, yaş ve cinsiyet açısından hasta grubu ile eşleştirilmiş 17 denekten

oluşturuldu. Kardioembolik inmelili ve büyük serebral arter tıkanması olan hastalar ile enfeksiyon, derin ven trombozu, karaciğer ve böbrek yetmezliği, trombositopeni, trombositoz veya neoplazi gibi sistemik hastalığı olanlar çalışmaya alınmadı.

Yaş ortalaması 63.6 ± 7.02 olan hasta grubunun 13'ü (% 56.5) kadın, 10'u (% 43.5) erkekti. 10 (% 58.8) kadın, 7 (% 41.2) erkekten oluşan kontrol grubunun yaş ortalaması ise 60.88 ± 7.49 idi. Her iki grubun demografik özellikleri Tablo I' de gösterilmiştir. Hasta grubuna ikiye bölünmüş dozda 500 mg/gün tiklopidin verilerek tedavi öncesi, tedavinin 1. ve 3. ayında plazma fibrinojen düzeyleri ölçüldü. Ölçüm için % 3.8 Na-sitrat ile seyreltilmiş venöz kan alındı ve trombin zamanı metodu ile çalışıldı. Ayrıca olguların vücut yüzeyleri, serum lipidleri, tedavinin başında ve 3. ayında hemoglobin, hematokrit, eritrosit sayısı ve trombosit değerleri belirlendi.

Elde edilen tedavi öncesi, 1. ve 3. ay fibrinojen düzeyleri ve hasta verileri bilgisayara yüklenerek paket istatistik programında (NCSS) değerlendirildi.

BULGULAR

Tıkalı tipte SVH geçirmiş hasta grubunun tedavi öncesi fibrinojen düzeyi ortalaması 499.48 ± 171.03 mg/dl, kontrol grubunda ise 324.41 ± 41.44 olup aradaki fark anlamlıydı ($z=4.391$, $p=.0002$). Hasta grubunda yüksek olan fibrinojen düzeyinin ortalaması 500 mg/gün tiklopidin tedavisinin 1. ayında 363.87 ± 92.53 mg/dl'e , 3. ayında

307.67 ± 56.78 mg/dl'e düştü. Tedavi öncesi-1.ay, 1.ay-3.ay fibrinojen düzeylerinin farkı istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($z=3.405$; $p=.000$; $z=1.983$, $p=.047$). Fibrinojen düzeylerinde bu değişim ile hastaların vücut yüzeyleri, serum lipidleri ve SVH risk faktörleri ile bir korelasyon gösterilemedi (Tablo II). Hematokrit, hemoglobin, eritrosit ve trombosit sayılarında tedavi boyunca anlamlı bir değişim gözlenmedi (Tablo III).

Tablo - 1: Hasta ve Kontrol Grubunun Demografik Özellikleri

	Hasta grubu (n=23)	Kontrol grubu (n=17)
Yaş,yıl*	63.6 ± 7.02	60.88 ± 7.49
Erkek oranı,n(%)	10 (%43.5)	7 (%41.2)
Hipertansiyon,n(%)	19 (%82.6)	8 (%47.1)
Diabetes, n(%)	5 (%21.7)	1 (%5.9)
Sigara, n (%)	6 (%26.1)	2 (%17.3)
Vücut yüzeyi* (m ²)	1.701 ± 0.20	1.752 ± 0.182
Kolesterol* (%mg)	234.87 ± 45.46	188.27 ± 51.3
Trigliserid* (%mg)	164.67 ± 145.75	145.23 ± 67.6
HDL* (%mg)	42.18 ± 9.37	41.27 ± 8.6
LDL* (%mg)	169.08 ± 47.31	158.87 ± 45.26

* Ortalama±SD

Tablo - 2: Fibrinojen düzeyindeki değişim ile hasta vücut yüzeyleri ve SVH risk faktörleri arasındaki korelasyon

	r	P
Vücut yüzeyi	-0.18	0.55
Hipertansiyon	-0.292	0.29
DM	-0.324	0.24
Sigara	-0.018	0.94
Kolesterol	-0.083	0.77
Trigliserid	-0.34	0.21
HDL	0.17	0.61
LDL	-0.13	0.68

Tablo-3: Hasta ve Kontrol Grubunda Fibrinojen Konsantrasyonu ve Hematolojik Parametrelerin Değişimi

	Tedavi öncesi	1.ay	3.ay	Kontrol
Fibrinojen mg/dl	499.5 ± 171†	363.9 ± 92 ‡	307 ± 57 ‡	324.4 ± 41
Htc %	41.27 ± 4.1	-	39.74 ± 3.5	-
Hb gr	13.35 ± 1.2	-	13.08 ± 1.47	-
Eritrosit sayısı (*10 ⁶ /mm ³)	4.6 ± 0.48	-	4.48 ± 0.398	-
Trombosit (*1000/mm ³)	162 ± 116	-	188 ± 93	-

† $p < 0.000$ (Mann Whitney U testi), kontrol grubuna göre.

‡ $p < 0.000$ (Wilcoxon testi), tedavi öncesi değerine göre.

TARTIŞMA

Çalışmamızda, serebral iskemili hastaların tedavi öncesi plazma fibrinojen düzeyi kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. İkinci aşamada değerlendirilen, SVH'lı hasta grubunun tedavi öncesi fibrinojen düzeylerinde, 500 mg/gün tiklopidin tedavisinin 1. ve 3. aylarında istatistiksel olarak anlamlı bir düşme gözlenmiştir. Diğer risk etmenlerinin fibrinojen düzeyindeki değişim ile ilişkisi gösterilememiştir.

İskemik tipte serebrovasküler hastalıklarda kronik dönemde fibrinojen düzeyinin sağlıklı kişilere göre yüksek olduğu bilinmekte ve yüksek fibrinojen düzeyi SVH için bağımsız bir risk faktörü olarak tanımlanmaktadır (1,2). Serebral iske mi tedavisinde kullanılan ve fibrinojenin trombositlere yapışmasını engelleyerek antiagregan etki gösteren tiklopidinin fibrinojen ile karşılıklı etkileşimi halen araştırma konusudur. SVH ve periferik damar hastalarında yapılan çalışmalardan birinde tiklopidinin plazma fibrinojen düzeyine etkisi olmadığı (2), diğerlerinde ise düşürdüğü bildirilmiştir (3-8). Toghi ve arkadaşlarının tiklopidinin fibrinojen düzeyine etkisi olmadığını bildirdikleri çalışmalarında (2) çalışmamızdan farklı olarak düşük doz (200 mg/gün) tiklopidin kullanmaları farklı sonuçları izah edebilir. Bununla birlikte çalışmamızda 500 mg/gün tiklopidin dozunda vücut yüzeyleri ile fibrinojen konsantrasyonundaki değişim arasında bir korelasyon saptamadık. Bu da bize ülkemiz insanları için 500mg/gün tiklopidin dozunun maksimum etki için yeterli olduğunu düşündürdü.

Trombosit ve eritrosit agregasyon inhibisyonu ile ilgili yapılan çalışmalarda, yüksek fibrinojen düzeyinin tiklopidinin relatif antiplatelet etkisini azalttığına dair bulgular mevcuttur (2,3). Yüksek

fibrinojen düzeyi kan viskozitesini de arttırmaktadır (4,5,9,10). Tiklopidinin kan viskozitesini düşürdüğü ve bunu da kısmen fibrinojen, kısmen de viskoziteyi belirleyen en önemli faktör olan hematokrit düzeyini alt seviyelere çekerek yaptığı bildirilmektedir (7,9). Ancak biz çalışmamızda tedavi süresince hematokrit ve diğer hematolojik parametrelerde (hemogloblin, eritrosit sayısı, trombosit sayısı) Randi ve arkadaşları gibi bir azalma gözlemedik (5).

Tiklopidinin fibrinojen konsantrasyonunda hangi mekanizma ile düşmeye yol açtığı henüz açıklığa kavuşmamıştır. Fibrinojen yıkımında artma veya yapımında azalma gösterilememiş ve fibrinojen yaşam süresi tiklopidinden etkilenmemiştir (7). Tiklopidinin fibrinojenin trombositlere bağlanmasını inhibe etmesi veya trombosit agregasyonunu inhibe ederek damar duvarında trombüs oluşumunu engellemesi olası bir etki mekanizması olarak ileri sürülmüştür (3).

Bizim çalışmamızda olduğu gibi 3 aylık kısa sürede fibrinojen düzeyinde düşme gözlenen pek çok çalışma bulunurken, daha uzun dönemi kapsayan çalışmalar nadirdir. Paleretti ve arkadaşları 21 aylık dönemde fibrinojen düzeyinin ve kan viskozitesinin tiklopidin tedavisine yanıtını gözlemişlerdir (6). Başlangıçta anlamlı bir azalma gözlenirken 9 ay sonrası bazal değerlere geri dönüş dikkati çekmiştir. Bu yükselme, o ayların kış mevsimine denk gelmesi ve buna bağlı muhtemel enfeksiyonlar ile açıklanmaya çalışılmıştır; ancak bu konuda yeterli araştırma mevcut değildir. Fibrinojen düzeyinin ve kan viskozitesinin 9. aydan sonra relatif artış göstermesi, tiklopidinin antiagregan etkisinin uzun süre izlenmesi gerektiğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak tiklopidinin bağımsız bir SVH risk faktörü olan yüksek fibrinojen düzeyini

düşürmesi olumlu bir bulgudur. Ancak bu etkinin uzun süreli çalışmalar ile desteklenmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Wilhelmsen L., Svardsudd K., Korsan-Bengsten K., Larsson B., Wellin L., Tibblin G. Fibrinogen as a risk factor for stroke and myocardial infarction. *N Eng J Med.* 1984 ;311:501-505.
2. Toghi H., Takahashi H., Kashiwaya M., Watanabe K. Effect of plasma fibrinogen concentration on the inhibition of platelet aggregation after ticlopidine compared with aspirin. *Stroke* .1994;25:2017-2021
3. Tanahashi N., Fukuuchi Y., Tomita M., Matsuoka S., Takeda H. Ticlopidine improves the enhanced erythrocyte aggregability in patients with cerebral infarction. *Stroke* 1993;24:1083-1086
4. Conard J., Lecrubier C., Scrabin PY., Herellou MH., Samama M., Bousser MG. Effects of long term administration of ticlopidine on platelet function and hemostatic variables .*Thromb Res.*1980; 20:143-148.
5. Randi M.L., Fabris F., Crociani M.E., Battocchio F., Girolami A. Effects of ticlopidine on the blood fibrinogen and blood viscosity in peripheral atherosclerotic disease. *Arzneimittelforschung* 1985;35:1847-49
6. Paleretti G., Poggi N., Torricelli P., Balestra V., Coccheri S. Long term effects of ticlopidine on fibrinogen and haemorheology in patients with peripheral arterial disease .*Thromb. Res.* 1988;52:621-29
7. Ciufetti G., Aisa G., Mercuri M., Lombardini R., Paltriccia R., Neri C., Senin U. Effects of ticlopidine on the neurologic outcome and hemorheologic pattern in the postacute phase of ischaemic stroke. A pilot study. *Angiology* 1990;41:505-11
8. Randi M.L., Mares M., Fabris F., Tison T., Barbone E., Girolami A. Decrease of fibrinogen in patients with peripheral atherosclerotic disease by ticlopidine. *Arzneimittelforschung* 1991;41:414-416
9. Toghi H., Takahashi H., Chiba K., Tamura K. Coagulation-fibrinolysis system in poststroke patients receiving antiplatelet medication. *Stroke* 1993;24:801-4
10. Candan C., Utku U., Saluk A., Güldiken B., Topallar H. Serebrovasküler Hastalıklarda Hiperviskozite. *Beyin Damar Hastalıkları Dergisi* 1995;1;1:45-48
11. Angelkort B., Spurk P., Gerlach A., Kiesewetter H. Significance of fibrinogen with regard to blood fluidity. Pharmacological approaches for lowering fibrinogen. *Clin Hemorheol* 1987;7:277-288

SPONTAN İNTRASEREBRAL HEMATOM OLGULARINDA HİPERTANSİYON VE END-ORGAN HASARI*

Sabire YILDIRIM, Elmas ORAK, Murat UYAR, Haluk CANEROĞLU, Orhan YAĞIŞ

SSK İstanbul Eğitim Hastanesi Nöroloji, Dahiliye, Göz Klinikleri, İstanbul

ÖZET

Spontan İntraserebral Hematom (ISH) olgularında, hipertansiyon sıklığı %45-91 oranları arasında değişkenlik göstermektedir. Bu çalışmada 09.02.1995 ve 25.05.1995 tarihleri arasında kliniğimize başvuran ardışık 69 ISH'lı hastada hipertansiyon ve end-organ hasarını prospektif olarak araştırdık. Olguların %83'ünde öyküde hipertansiyon, %88'inde ise strok başlangıcında hipertansiyon vardı. Hipertansif retinopati olguların %61'inde, sol ventrikül hipertrofisi %42'inde görüldü. Böbrek fonksiyon kapasitesi %75'in altında olan olguların oranı %59'du. ISH'da hipertansiyonun etyolojik öneminin, end-organ tutulumlarında saptanan bu verilerle de desteklendiği inancındayız.

Anahtar Sözcükler: İntraserebral hematom, hipertansiyon, end-organ hasarı.

HYPERTENSION AND END-ORGAN DAMAGE IN SPONTANEOUS INTRACEREBRAL HEMATOMA CASES

The incidence of hypertension in spontaneous intracerebral hematoma cases (ICH) changes between 45 %-91 %. We investigated prospectively the coexistence of hypertension and end-organ damage in 69 consecutive patients with ICH admitted to our clinic between 09.02.1995-25.05.1995. We found that 83 % of patients have had hypertension history and in 88 % of patients hypertension was found on admission examination. Hypertensive retinopathy, left ventricular hypertrophy and decrease in renal function to less than 75 % of normal was found 61 %, 42 % and 59 % respectively. We believe that the importance of hypertension as etiologic factor of ICH is supported by evidences of end-organ damages.

Key words: Intracerebral hematoma, hypertension, end-organ damage.

GİRİŞ

Spontan intraserebral Hematomların (ISH) oluş mekanizması kesin olarak açık değildir. Hipertansiyon serebral küçük arter ve arteriollerde lipohyalinozis, fibrinoid nekroz ve Charcot-Bouchard mikroanevrizmaları oluşturarak intraserebral hemoraji ve iskemilere yol açabilmektedir (1,2,3). Aynı şekilde benzer mekanizmalarla ve basınç etkisiyle kalb, böbrek ve gözlerde de vasküler ve morfolojik (remodelling) değişiklikler oluşturarak end-organ hasarlarına neden olmaktadır. Bu kendisini sol ventrikül hipertrofisi (LVH), hipertansif kalb hastalığı, nefroskleroz ve hipertansif retinopati (HR) ile ortaya koymaktadır.

Spontan ISH'da hipertansiyonun en önemli ve en sık görülen risk faktörü oluşuna ilişkin geleneksel inanç, yakın zamanlarda yapılan çalışmalarla tartışılmaya başlamıştır. Hipertansiyon ile massif beyin kanamaları arasındaki ilişkinin, tıkalı serebral olaylardaki kadar açık olmadığı, strok öncesi hipertansiyon kanıtlarının (sol ventrikül hipertrofisi ve diğerleri) yeterince dökümanite edilmediği söylenmektedir (4).

Brott ve arkadaşları intraserebral hemorajinin ve potansiyel risk faktörlerinin prospektif ve epidemiyolojik çalışmasının pratik olmadığını belirterek, retrospektif olarak hipertansiyonun öyküdeki varlığının kanıtlarını araştırmıştır. Yazar spontan ISH patogenezinde bazı risk faktörlerinin de (örneğin ileri yaş) hipertansiyon kadar önemli olabileceğini vurgulamıştır (5).

Biz bu çalışmada hipertansiyonun öyküdeki

ISH	: İntraserebral spontan hematom
LVH	: Sol ventrikül hipertrofisi
HR	: Hipertansif retinopati
KB	: Kan basıncı
PVAM	: Periventriküler Akmadde
BFB	: Böbrek Fonksiyon Bozukluğu

tanımı için kriter sayılan end-organ hasarı ile diğer risk faktörlerini prospektif olarak araştırmayı ve spontan ISH-Hipertansiyon ilişkisini gözden geçirmeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Kliniğimize 09.02.1995 ve 25.05.1995 tarihleri arasında başvuran ve Bilgisayarlı Tomografi (BT) ile ISH saptanan ardışık 69 hasta çalışmaya alındı. Serebral tümör, kafa travması, anevrizma, arterio-venöz malformasyon, hemorajik infarkt, antikoagülan tedavi gören ve kanama diyatezi olan ISH'lı olgular dışlandı. Her hastaya ayrıntılı sistemik ve nörolojik muayene yanında, kardiyo-vasküler sistem ve göz dibi muayeneleri yapıldı. Kan basıncı (KB) değerlendirmesinde sistolik kan basıncı 140 mmHg, diyastolik kan basıncı 90 mmHg ve üstünde olanlar hipertansif kabul edildiler (6). Strok başlangıcındaki KB değerleri ile öyküde hipertansiyonun varlığı ve süresi kaydedildi. End-organ hasarının tesbiti için kalb, böbrekler ve gözler incelendi. Kalbin muayenesinde, elektrokardiyografik inceleme ile, Sokolow voltaj kriterleri kullanılarak sol ventrikül hipertrofisi araştırıldı (7). Ayrıca iskemik kalb hastalıkları, geçirilmiş myokard infarktüsü, ritm

Yazışma Adresi: Sabire YILDIRIM SSK İstanbul Eğitim Hastanesi Nöroloji Kliniği Samatya/İstanbul

*XXXI Türkiye Nöroloji Kongresinde poster olarak sunulmuştur.

Geliş Tarihi: 27 Mart 1996

ve ileti bozuklukları arandı.

LVH teşhisinde Ekokardiyografik inceleme; sensitivite ve spesifitesi daha yüksek olmakla birlikte, hastaların postürlerinin ve transportunun uygun olmaması nedeniyle yapılamadı. Bu nedenle EKG bulguları baz alındı.

Böbreklerin incelenmesi için tam idrar tahlili, kan üre-kreatinin tayini yapıldı ve 24 saatlik idrarda kreatinin klirensi testi uygulandı. Burada böbrek fonksiyonlarının normalin %75' inin altına inmesi, potteinürinin varlığı ve dansitenin isostenürik olması, kreatinin ve üre değerlerinin yükselmesi end-organ hasarı olarak kabul edildi. İdrar bulgularına göre primer böbrek hastalığı düşünülen olgular analiz edilmedi. Olgulara % 1' lik tropikamid damla ile midriazis sağlandıktan sonra direkt oftalmoskop ile yataklarında fundus muayenesi yapıldı. Retinal arteriollerdeki hipertansif ve arteriosklerotik değişiklikler Scheie tarafından tanımlanan 5 dereceli sınıflamaya

Tablo - 1: Olguların dekadlara göre dağılımı.

Yaş	Olgu sayısı	(%)
30-39	1	(1.4)
40-49	12	(17.3)
50-59	16	(23.1)
60-69	22	(31.8)
70-79	11	(15.9)
80-89	7	(10.1)

Tablo 2: İSH lokalizasyonlarının olgulara göre dağılımı.

ISH lokalizasyonu	Olgu sayısı	(%)
Putamen	25	(36.2)
Talamus	20	(28.9)
Lober	10	(14.4)
Putamino-talamik	8	(11.5)
Serebellar	4	(5.7)
Pons	1	(1.4)
Mesensefalon	1	(1.4)

Tablo 3: Olgularda hipertansiyon ve end-organ hasarı dağılımı.

	Öyküde hipertansiyon	Gelişte hipertansiyon	LVH	HR	BFB	BT' de iskemik lezyonlar
Olgu sayısı (toplam 69)	57	61	29	42	41	25
(%)	(82.6)	(88.4)	(42.0)	(60.8)	(59.4)	(36.2)

Tablo 4: Olgularda diğer risk faktörlerinin dağılımı .

	Önceki hemorajik strok	Önceki iskemik strok	Geçici iskemik atak	İskemik kalb hast. (EKG ile)	Myokard infarktüsü (EKG ile)	Ritm-ileti bozuk. (EKG ile)	Diabet
Olgu sayısı (toplam 69)	7	9	2	24	5	8	9
(%)	(10.1)	(13.0)	(2.8)	(34.7)	(7.2)	(11.5)	(13.0)

göre derecelendirildi.II.derece ve üstündekiler hipertansif retinopati bulgusu olarak kabul edildi (8).

Tüm BT'lerde İSH' a eşlik eden iskemik lezyonlar (lakün, fokal iskemik, periventriküler ak madde - PVAM- hipodansitesi) araştırılarak kaydedildi.

SONUÇLAR

1995' in Şubat-Mayıs ayları arasında (4 ay süresince) kliniğimize başvuran 69 spontan İSH'lı hastanın 30' u erkek 39' u kadındı. Olguların yaşları 37 ile 87 arasında değişmekteydi. Yaş ortalaması 63,1' di. İSH'ın en sık görüldüğü yaş grubu 60-69' du. İSH' ın yaşa göre dağılımı Tablo 1' de verilmiştir.

Hematomun en sık lokalizasyonu gösterdiği bölge 25 olgu ile (%36,2) putamendi. Daha sonra talamus (%28,9), lobar (%14,4), putamino-talamik (%11,5), serebellar (%5,7), pons (%1,4) ve mesensefalon (%1,4) sıralanıyordu (Tablo 2).

Olguların 12' sinde (%17,4) öyküde hipertansiyon yoktu. 57 olgu (%82,6) öyküde hipertansiyon tanınılıyordu. Strok başlangıcında 8 olgu (%11,6) normotansif, 61 olgu (%88,4) ise hipertansif bulundu. İSH olgularında sol ventrikül hipertrofisi %42, hipertansif retinopati %61, böbrek fonksiyon bozukluğu (BFB) %59 oranında bulundu.

25 olguda (%36) BT' de iskemik lezyonlar (lakün, fokal iskemik ve PVAM hipodansitesi) vardı. Hipertansiyon ve end-organ hasarı oranları Tablo 3' de özetlenmiştir. Diğer risk faktörlerinin oranları Tablo 4 ve 5' de verilmiştir.Olguların hiç birinde 160 mg / dl' nin altında kolesterol düzeyine rastlanmamıştır. Olguların klinikde izlenme süreleri 3-40 gün arasında değişmekteydi. Bu süreler içinde ölen hasta sayısı 20 (%28,9) idi.

Tablo 5: Olgularda diğer risk faktörlerinin dağılımı.

	Alkol	Sigara	Aspirin kullanımı	Migren	Yüksek kolesterol >200mg/dl	Yüksek trigliserid >170mg/dl	Düşük trigliserid < 70 mg/dl	KOAH
Olgu sayısı (toplam 69)	2	10	2	1	50	18	10	3
(%)	(2.8)	(14.4)	(2.8)	(1.4)	(72.4)	(26.0)	(14.4)	(4.3)

TARTIŞMA

Hipertansiyon spontan İSH' da önemli bir risk faktörü olarak kabul edilmekle birlikte, görülme sıklığı konusunda tam bir görüş birliği yoktur (4,9,10).

Hipertansiyonun strok öncesi varlığını anamnez bilgisi ve gelişteki kan basıncı ölçümleri ile sağlıklı tesbit etmek mümkün olmadığından end-organ hasarlarını araştırmak daha doğrulayıcı bilgi verecektir. Bu nedenle biz spontan İSH' lı olgularda anamnez ve kan basıncı ölçümleri yanında kalb, böbrek ve göz tutulumlarını da inceledik.

Çalışma grubumuzda spontan İSH' a en sık (%31,8) 60-69 yaşlarında rastlandı. Schütz ve arkadaşları spontan İSH' un pik yaptığı yaş grubunu 70-79 arasında, McCormick ise 50-59 yaşları arasında tesbit etmiştir (4,11).

ISH erkeklerde kadınlara oranla daha sık görülmektedir (11,12). Ueda bu farkı yaklaşık üç kat daha fazla bulmuştur (13). Furlan kadınlarda İSH sıklığını erkeklerden az bir farkla daha yüksek tesbit etmiştir (10). Bizim çalışmamızda da kadınların tutulma oranı erkeklerden hafifçe yüksektir.

Hematom lokalizasyonları talamus dışında literatüre uygunluk göstermektedir (3,11). Biz, talamusu putamenden sonra en sık tutulan hematom bölgesi olarak tesbit ettik. Ancak BT'nin kullanılması ile talamik hematomların %20-%30' lara kadar yükseldiğini bildiren yayınlar da vardır (14).

Strok başlangıcındaki kan basıncı 140/90 mmHg ve daha yüksek olan olgularımızın oranı %88' di. Brott bu oranı %53, Mohr %91, (kan basıncı $\geq 160/100$ mmHg ise) Schütz %73 (60-69 yaşları arasındaki olgularda ve kan basıncı $> 150/90$ mmHg ise), Mutlu %94 bildirmiştir (5,9,11,12). Gelişte tesbit edilen hipertansiyonun strok nedeni mi yoksa artmış kafa içi basınç nedeniyle hematoma sekonder mi geliştiği sorusuna yanıt vermek zordur (2,4). Bu nedenle öyküde anamnez ve end-organ hasarları ile strok öncesi hipertansiyonun kanıtlanması daha önemlidir. Bu konuda araştırmacılar, EKG ile sol ventrikül hipertrofisi, telegrafi ile kardiyomegali

ya da anatomo-patolojik olarak kalb ağırlığının 400 gr' dan daha ağır oluşunu kriter alan çalışmalar yapmışlardır (4,5,11,12). Biz LVH dışında, hipertansif retinopati ve böbrek fonksiyon bozukluklarını da birlikte araştırdık. Çalışmamızda öyküde hipertansiyon bilgisi veren olgularımızın oranı %82 idi. Sol ventrikül hipertrofisi %42, hipertansif retinopati %60, böbrek fonksiyon bozukluğu ise %59 oranında bulundu. Brott öyküde hipertansiyonu %45 (kan basıncı $\geq 140/90$ mmHg ise), LVH ile birlikte %56 oranında bildirmiştir (5). McCormick 144 olgusu arasından, sistemik hipertansiyonun tatmin edici kanıtlarına sahip 58 olgu (%40) tanımlamıştır (4). Başka klinik - patolojik çalışmalarda ise bu oranlar %89, %59 ve %88 olarak bildirilmiştir (10,11,12).

Popülasyon çalışmalarında önceki yıllara oranla son yıllarda hipertansiyon ve hemorajik strok (iskemik strok ile birlikte) insidensinde benzer bir azalma saptanmışsa da bu ikisi arasında direkt bir ilişki bulunamamıştır (10,13).

ISH etyolojisinde hipertansiyon ve ileri yaşın öneminin vurgulanması yanında, daha önceden geçirilmiş strok (hemorajik ve/veya iskemik), iskemik kalb hastalığı, diyabet, alkol, sigara, migren, soğuğa maruz kalma ve düşük ya da yüksek kolesterol düzeyi gibi çeşitli risk faktörleri üzerinde de durulmaktadır (2,3,5). Diğer risk faktörleri yüksek kolesterol düzeyi ile iskemik kalb hastalıkları dışında düşük bulunmuştur (Tablo 4 ve 5). Hiç bir olguda düşük kolesterol düzeyine rastlanmazken (< 160 mg/dl), 10 olguda (%14,4) düşük trigliserid düzeyi saptanması ilginç bulunmuştur.

Yaşlı İSH olgularında Serebral Amiloid Anjiyopatinin hipertansiyona oranla daha ön planda olabileceği vurgulanmakla birlikte, histo-patolojik çalışma gerektirmesi nedeniyle kanıtlanması güçtür (5).

Biz İSH etyo-patogenezinde risk faktörlerinin, özellikle hipertansiyon ve onun öyküdeki tanı kriterlerinin, daha ayrıntılı biçimde daha geniş gruplarla ve prospektif çalışmalarla araştırılmasına ihtiyaç olduğu inancındayız.

KAYNAKLAR

- 1-Fisher CM.Lacunar strokes and infarcts:A review.Neurology 1982, 32:871-876.
- 2-Caplan L.Intracerebral hemorrhage revisited.Neurology 1988, 38:624-627.
- 3-Kase CS, Mohr JP, Caplan LR.Intracerebral hemorrhage.In:Barnet HJM, Mohr JP, Stein BM, Tatsu FM eds.Stroke:Pathophysiology,Diagnosis and Management.2nd edition.NewYork:Churchill Livingstone, 1992, 561-616
- 4-McCormick WF, Rosenfield DB.Massive Brain Hemorrhage:A review of 144 cases on an examination of Their Causes.Stroke 1973, 4:946-954.
- 5-Brott T, Thalinger K and Hertzberg V.Hypertension as a Risk Factor for Spontaneous Intracerebral Hemorrhage.Stroke 1986, 17:1078-1083.
- 6-The 1988 Report of the Joint National Committee on Detection Evaluation and Treatment of High Blood pressure.Arch Intern Med 1989, 148:1023.
- 7-Fisch C.Electrocardiography and Vectorcardiography in:Braunwald E ed.Heart Disease.4.edition.Philadelphia:WB Saunders Company.1992, 125.
- 8-Scheie HG.Evaluation of ophthalmoscopic changes of hypertension and arteriolar sclerosis.Arch Ophthalmol 1953, 49:117.
- 9-Mohr JP, Caplan LR, Melski JW, Goldstein RJ, Duncan GW, Kistler JP, Pessin MS, and Bleich L.The Harvard Cooperative Stroke Registry:A prospective registry.Neurology 1978, 28:754-762.
- 10-Furlan AJ, Whisnant JP and Elveback LR.The Decreasing Incidence of Primary Intracerebral hemorrhage:A Population Study.Ann Neurol 1979, 5:367-373.
- 11-Schütz H, Bödeler RH, Damian M, Krack P, and Dorndorf W.Age-Related Spontaneous Intracerebral Hematoma in a German Community.Stroke 1990, 21:1412-1418.
- 12-Mutlu N, Alpers BJ.Massive Cerebral Hemorrhage.Clinical and Pathological Correlations.Arch Neurol 1963, 8:644-661.
- 13-Ueda K, Omac T, Hirota Y, Takeshita M, Katsuki S, Tanaka K, and Enjoji M.Decreasing Trend in Incidence and Mortality from Stroke In Hisayama Residents, Japan.Stroke 1981, 12:154-160.
- 14-Weisberg CA.Thalamic hemorrhages Clinical-CT correlations Neurology 1986, 36:1682-1686.

AKUT STROK'TA SERUM ALDOSTERON SEVİYELERİNDEKİ DEĞİŞİKLİKLER

Demet GÜCÜYENER, Oğuz ERDİNÇ, Nevzat UZUNER, Ceyhan KUTLU, Gazi ÖZDEMİR

Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji A.D., Eskişehir

ÖZET

Strok bir çok hormonun plazma seviyelerinde ve plazma peptidlerinde değişikliklere neden olur. Bu çalışmanın amacı, iskemik ve hemorajik strok hastalarında serum aldosteron seviyelerindeki değişiklikleri incelemektir. Bilgisayarlı beyin tomografisi ile strok saptanan 59 hastada ilk 72 saat içinde ölçülen serum aldosteron değerleri 30 kişilik kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Serum aldosteron değerleri kontrol grubu (46.74 ± 1.24) ile karşılaştırıldığında hem iskemik hem de hemorajik strok hastalarında (ortalama $\pm$ SS, sırasıyla 223.53 ± 33.78 ve 280.83 ± 94.37) belirgin olarak yüksek bulundu ($p < 0.001$). Bu sonuçlar etkilenen serebral arterlerin besledikleri alanlar ile değişiklik göstermedi. Sonuçlarımız santral renin-angiotensin-aldosteron sisteminin akut strok'ta santral katekolaminerjik sistem üzerine düzenleyici etkisinin aşırı aktive olduğunu göstermektedir.

Anahtar Sözcükler: Strok, aldosteron, katekolaminler

ALTERATIONS OF SERUM ALDOSTERONE LEVELS IN ACUTE STROKE

Stroke induces various changes in the plasma levels of many hormones and plasma peptides. The aim of this study is to investigate the alterations of serum aldosterone levels in both ischemic and hemorrhagic stroke patients. In the 59 patients diagnosed as stroke by cranial computed tomography, the serum levels of aldosterone measured within 72 hours of onset of stroke were compared to control group ($n=30$). Serum aldosterone levels (mean $\pm$ SD, 223.53 ± 33.78 and 280.83 ± 94.37 respectively) were found significantly high ($p < 0.001$) in either ischemic or hemorrhagic stroke patients as compared to controls (46.74 ± 1.24). These results were not changed between different supplies area of involved cerebral arteries. The results indicate that the modulator effects of central renin-angiotensin-aldosterone system on central catecholaminergic system may be overactivated in acute stroke.

Key words : Stroke, aldosterone, catecholamines

GİRİŞ

Organizma stres ile karşılaştığında stresin büyüklüğü ile orantılı olarak nöroendokrin bir yanıt oluşturur. Burada amaç iç dengeyi yani homeostazisi korumaktır (1). Serebrovasküler hastalıklar gerek nedenleri gerekse sonuçları ile bu dengeyi bozan olayların başında gelir. Bu çalışmanın amacı akut iskemik veya hemorajik strok sırasında oluşan stresle ve nörotransmitter değişikliği ile bağlantılı olarak serum aldosteron düzeylerindeki değişiklikleri saptamaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Akut strok atağı nedeniyle ilk 72 saat içinde hastaneye başvuran (ort $\pm$ SS yaş, 61.7 ± 1.9 ; aralık, 20 - 94 yıl; 32 kadın, 27 erkek) hastalar sırasıyla çalışmaya alındılar. Dışlanma kriterleri; hipo veya hipertiroidizm, kontrolsüz diabetes mellitus, akromegali, epilepsi hastalığı, aşırı kilo kaybı, beslenme bozukluğu, oral kontraseptif, anti-psikotik veya immün sistemi baskılayıcı ilaç kullanma olarak belirlendi. Kontrol grubu yaşları uygun sağlıklı kişilerden (ort $\pm$ SS yaş, 57.6 ± 2.3 yıl; aralık, 30 - 77 yıl; 17 kadın, 13 erkek) seçildi.

Kan-idrar laboratuvar incelemeleri, elektrokardiografi, elektroensefalografi, bilgisayarlı beyin tomografisi (BT) ve/veya magnetik rezonans görüntüleme (MR) çekimleri tüm hastalarda ve kontrol grubunda yapıldı. Strok tipi, lezyonun yerleşimi ve yaygınlığı BT

ve/veya MR ile saptandı. Tüm kan örnekleri, hastalar hastaneye başvurduktan sonra her hangi bir tedavi verilmeden önce alındı. Aldosteron'un serum seviyeleri chemiluminescence metodu ile (CIBA-Corning ACS 180) ölçüldü.

Hastaların değerlendirilmesinde şu skorlar kullanıldı; Glasgow koma skalası (GKS) ile bilinç düzeyi, Hemisferik strok skalası (HSS) ile nörolojik defisitler, Skandinavian strok skalası (SSS) ile prognoz ve Barthel indeksi (BI) ile günlük yaşam aktivitesi değerlendirildi (2,3).

Student t testi hormonların serum seviyeleri ile gruplar arasındaki ilişkiyi, Spearman korelasyon testi ise skalalar ile serum hormon değerleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için kullanıldı.

SONUÇLAR

Serum aldosteron düzeyleri, akut iskemik ve hemorajik strok'lu hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu (tablo I). Serum aldosteron değerleri ile nörolojik skalalar arasında herhangi bir ilişki bulunamadı.

Tablo 1: İskemik ve hemorajik hastalar ile kontrol grubunda serum aldosteron değerleri.

	İskemik strok (n=48)	Hemorajik strok (n=11)	Kontrol (n=30)
Aldosteron (pg/ml)	$223.53 \pm 33.78^*$	$280.83 \pm 94.37^*$	46.74 ± 1.24

Student t testi, * $p < 0.001$ (hastalar ile kontrol grubu arasında)

Lezyonların damar dağılımları, lezyonun iskemik veya hemorajik olması ile hormon seviyeleri arasında anlamlı farklılıklar saptanmadı.

TARTIŞMA

Serebrovasküler hastalıklarda görülen hormonal değişiklikleri bildiren bir kaç çalışma vardır. En çok çalışılan hormonlar gonadotropin ve steroidlerdir (4-10). Buna karşın aldosteron ile yapılan çalışmalar daha çok kardiyak iskemilere yönelik olmuştur. (11, 12). Strok ve aldosteron hakkında ise herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Primer veya sekonder hiperaldosteronizm, sadece arteriyel hipertansiyonun bir nedeni olmayıp ayrıca miyokardiyal fibrosis ve hipertrofinin de önemli nedenlerinden biridir (13, 14). İntrakraniyal hastalıklar sonucu ortaya çıkan hiponatremiden aldosteron, atriyal natriüretik faktör (ANF) ve antidiüretik hormonun (ADH) sorumlu olduğunu bildiren çalışmalar vardır (15).

Renin-angiotensin-aldosteron sistemi (RAA) organizmanın sıvı ve elektrolit dengesini kontrol eden bir sistemdir. Anjiotensin II ve III, kortikotropin hormon ve serotonin, aldosteron salınımını uyarırken, dopamin ve ANF ise bu hormonun salınımını engellerler (16, 17). Serotonin antagonistlerinin verilmesinin aldosteron sekresyonu üzerine olan dopaminerjik etkiyi azalttığı gözlenmiştir. Dolaşan katekolaminlerin ise renin'in renal dokudan salınımını artırıcı etki yaptıkları düşünülmektedir. Sonuçta beyinde bağımsız bir renin-anjiotensin sisteminin varlığından söz edilebilmekte ise de ancak fonksiyonları henüz tam açıklığa kavuşmamıştır (16).

Aldosteron sekresyonlarının dopaminerjik regulasyonu bazı hastalıklarda değişebilir. Eğer dopaminerjik aktivite artarsa Anjiotensin II defektine bağlı olarak aldosteron sekresyonu azalır. Normal kişilerde aldosteron sekresyonu dopamin tarafından inhibe edilir. Kronik karaciğer yetmezliği, konjestif kalp yetmezliği ve nefrotik sendrom gibi ödem oluşturan durumlarda ve özellikle ayağa kalkma pozisyonunda dopaminerjik aktiviteye bağlı olarak serum aldosteron düzeyi düşük olarak bulunur. Bu hastalıklar sekonder hiperaldosteronizm ile birlikte olabilir (15).

Strok sırasında değişen katekolamin düzeyleri ile aldosteron üretimi arasında sıkı bir ilişki vardır. Örneğin 0.1 nM ACTH, aldosteron üretimini 3 kat artırırken, 1pM ACTH 25-30 kat artırmaktadır (18). Bu değişiklik uzun dönemde vücut sodyum ve potasyum içeriğini de etkiler (19). Endojen bir mediyatör olan vazointestinal peptid (VIP) normal şartlarda, hipotalamo-hipofizer aksı regüle etmezken stress durumlarında uyarır ve

aldosteron üzerine tonik stimulator etki yapar. Bunu, muhtemelen adrenal glomeruloza üzerine direkt etkisiyle yapmaktadır (20).

Çalışmamızda, akut iskemik veya hemorajik strok'da serum aldosteron düzeylerini anlamlı derecede yüksek bulduk. Ancak hastaların nörolojik durumları, arter dağılım alanları, lezyon tipi açısından bir farklılık göstermedi. Akut iskemik veya hemorajik strokta yükselmiş olarak bulunan serum aldosteron değerleri muhtemelen dopaminerjik aktivitenin inaktivasyonu, değişen kortikosteroid dengesi ve bunun sonucu olarak aldosteron biyosentezini sağlayan enzimlerdeki ve anjiotensin II düzeyindeki artış, stress durumlarında değişen mediyatörlerin tonik stimulator etkileri ile açıklanabilir. Bu çalışmanın bu konuda yapılmış ilk çalışma olduğunu düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

1. Kandel E, Schwarz J, Jessel MT: Hypothalamus-limbic system, cerebellar cortex: homeostasis and arousal. In : Principles of Neural Science, third edn, Elsevier press, New York, 1992, 735-805.
2. Adams RJ, Meador KJ, Sethi KD, Grotta JC, Thomson DS: Graded neurological scale for use in acute hemispheric stroke treatment protocols. Stroke, 1987, 18: 665-669
3. Classification of cerebrovascular disease III. Nationale institue of neurological disorder and stroke. Ad Hoc Committee. Stroke, 1990, 4: 637-676.
4. Dallman MF, Akana SF, Cascio CS, Darlington DN, Jacobson L, Levin N: Regulation of ACTH secretion variations on the theme of brain. Brain Res Horm Res, 1987, 43: 113-171
5. Faber J, Kirkegaard C, Rasmussen B, Westh H: Pituitary thyroid axis in critical illness. J Clin Endocrinol Metab, 1987, 65 (2): 315-320
6. Osamah E, Abdallah M, Issa I: Hormonal changes in cerebral infarction in the young and elderly. J Neurol Sci, 1990, 98:235-243.
7. Olsson T, Asplund K, Hagg E: Pituitary thyroid axis, prolactin and growth hormone in patient with acute stroke. J Inter Med, 1990, 228: 287-290
8. Olsson T, Marklund N, Gustafson Y: Abnormalities at different levels of the hypothalamic pituitary adrenocortical axis early after stroke. Stroke, 1992, 23: 1573-1576
9. Murros K, Fogelholm R, Kettunen S, Vuorela A: Serum cortisol and outcome of ischemic brain infarction. J Neurol Sci, 1993, 116: 17-18
10. Fassbender K, Schmidt R, Möbner R: Pattern of activation of the hypothalamic pituitary adrenal axis in acute stroke. Stroke, 1994, 25: 1105-1108.
11. Morelli S, De-Marzio P, Ferri C, Cardoni F, Guido V, Suppa M, Bellini C, Santucci A, Aguglia F, Balsano F: Changes in the atrial natriuretic factor and the renin-angiotensin-aldosterone axis induced by maximum exertion in subjects with a recent myocardial infarct. Ann Ital Med Int 1991 Jul-Sep;6(3):284-90.
12. Barsotti A, Di-Napoli P, Girolamo E, Di-Muzio M, Vitullo P, Dini FL, Galline S, Modesti A: Role of interstitial myocardium in ischemia-reperfusion injury: experimental data and clinical implications. Cardiologia 1994 Dec;39(12 Suppl 1):381-8.
13. Brilla CG, Matsubara LS, Weber KT: Anti-aldosterone treatment and prevention of myocardial fibrosis in primary and secondary hyperaldosteronism. J Moll Cell Cardiol 1993 May;25(5):563-75.
14. Weber KT, Brilla CG, Campbell SC, Zhou G, Matsubara L, Guarda E: Pathologic hypertrophy with fibrosis: the structural basis for myocardial failure. Blood Press 1992 Aug; 1(2):75-85.

15. Morinaga K, Hayashi S, Matsumoto Y, Omiya N, Mikami J, Ueda M, Sato H, Inoue Y, Okawara S. A study of plasma atrial natriuretic peptide, antidiuretic hormone and aldosterone levels in a series of patients with intracranial disease and hyponatremia. *No Shinkei Geka* 1992 Jan;20(1):45-9.
16. Reus IR, Collu R: Endocrine effects of stress. In: *Clinical Neuroendocrinology*, first edn, The William Byrd press, London, 1988, s 435-480.
17. Narvaez JA, Aguirre JA, Harfstrand A, Eneroth P, Ganten D: Immobilization stress induces vasodepressor and altered

- neuroendocrine responses in the adult stroke-prone spontaneously hypertensive male rat. *Acta Physiol Scand*, 1993;149: 491-501
18. Gallo-Payet-N, Payet-MD, Chouinard-L, Balstre-MN, Guillon G: *Cell-Signal*. 1993;5(5) 651-66
 19. Muller-J, Aldosterone, the minority hormone of the adrenal cortex, *Steroids*. 1995;60 (1): 2-9
 20. Nowak-M, Markowska A, Nussdorfer-GC, Tortorella-C, Malendowicz-LK, *Neuropeptides*. 1994, 297-303

STROK'UN ERKEN DÖNEMİNDE SERUM TİROİD HORMONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ VE FONKSİYONEL DURUM İLE İLİŞKİLERİ

Oğuz ERDİNÇ, Nevzat UZUNER, Demet GÜCÜYENER, Ceyhan KUTLU, Gazi ÖZDEMİR

Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji A.D., Eskişehir

ÖZET

Tiroid hormonlarının ve tiroid stimule edici hormonun serebrovasküler hastalıklarda değişiklikler gösterdiği bilinmektedir. Bu çalışmanın amacı, strok'un erken döneminde bu hormonlardaki değişiklikleri, fonksiyonel ve klinik durum ile ilişkilerini araştırmaktır. Serum tiroksin, triiodotironin, tiroid stimule edici hormon ve serbest tiroid indeksi, akut strok nedeniyle yatırılan 59 hasta ile 30 kontrol grubu arasında karşılaştırıldı. Glasgow koma skalası ve Hemisferik strok skalası fonksiyonel ve klinik durumu değerlendirmek amacıyla kullanıldı. Artmış serbest tiroid indeks değerleri (7.52 ± 1.45), azalmış serum tiroksin değerleri (50.37 ± 7.13 ng/dl) ile birlikte idi. Glasgow koma skalası değerleri ile serum tiroksin değerleri arasında belirgin pozitif korelasyon bulundu ($p < 0.001$). Yüksek serbest tiroid indeks değerleri olan hastalarda belirgin olarak düşük Hemisferik Strok Skalası değerleri saptandı ($p < 0.05$). Bu hormonların periferik değerleri santral nörokimyasal bozuklukların, strok'a eşlik eden motor ve kognitif bozuklukların bir göstergesi olabilir sonucuna varıldı.

Anahtar Sözcükler: Strok, Tiroksin, Triiodotironin, Tiroid Stimule edici hormon, Serbest Tiroid indeksi.

EVALUATION OF SERUM THYROID HORMONES IN EARLY STAGE OF STROKE AND THEIRS RELATIONSHIP TO FUNCTIONAL OUTCOME

Thyroid hormones and Thyroid stimulating hormone changes in cerebrovascular disease have been known. The aim of this study is to determine if circulating levels of these hormones are altered in acute stroke and correlate with functional and clinical status. Serum Thyroxin, Triiodothyronine, Thyroid Stimulating hormone levels, and Free Thyroid Index in 59 patients hospitalized for acute stroke compared with 30 control subjects. Glasgow Coma Scale and Hemispheric Stroke Scale were used for evaluating functional and clinical status. The more increased Free Thyroid Index values (7.52 ± 1.45) were associated with more reduced levels of serum Thyroxin (50.37 ± 7.13 ng/dl). A significant correlation was found between low values of Glasgow Coma Scale and low level of serum Thyroxin ($p < 0.05$). The patients having high levels of Free Thyroid Index had significantly low Hemispheric Stroke Scale values ($p < 0.001$). We concluded that peripheral levels of these hormones may serve as a marker of central neurochemical disturbances, as well as motor and cognitive disturbances associated with acute stroke.

Keywords: Stroke, Thyroxin, Triiodothyronine, Thyroid Stimulating hormone, Free Thyroid Index.

GİRİŞ

Akut iskemik veya hemorajik serebrovasküler hastalıklarda, tiroid hormonları ile ilgili değişiklikler gözlenmektedir (1-6). Bu hastalıklarda ortaya çıkan nörotransmitter değişikliklerinin gerek santral gerekse periferik tiroid hormonları üzerine etkileri bildirilmiştir (1, 3, 5). Çalışmamızın amacı akut strok'lu hastalarda bu değişiklikleri ortaya koymak, nörolojik defisit derecesi, bilinç durumu ve klinik gidiş üzerinde belirleyici rollerinin olup olmadığını saptamaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Akut strok atağı nedeniyle ilk 72 saat içinde hastaneye başvuran (ort $\pm$ SS yaş, 61.7 ± 1.9 ; aralık, 20-94 yıl; 32 kadın, 27 erkek) hastalar sırasıyla çalışmaya alındılar. Dışlanma kriterleri; hipo veya hipertiroidizm, kontrolsüz diabetes mellitus, akromegali, epilepsi hastalığı, aşırı kilo kaybı, beslenme bozukluğu, oral kontraseptif, anti-psikotik veya immün sistemi baskılayıcı ilaç kullanma olarak belirlendi. Kontrol grubu, yaşları uygun sağlıklı kişilerden (ort $\pm$ SS yaş, 57.6 ± 2.3 yıl; aralık, 30-77 yıl; 17 kadın, 13 erkek) seçildi.

Kan-idrar laboratuvar incelemeleri,

GKS : Glaskow koma skalası
HSS : Hemisferik strok skalası
SSS : Skandinav strok skalası
BI : Barthel indeksi
TSH : Tiroid stimulan hormon
TT4 : Serbest T4
TT3 : Total T4
ST3 : Serbest T3
TT3 : Total T3
STI : Serbest tiroid indeksi
ASA : Arka serebral arter
VBA : Vertebro-baziller arterler
ÖSA : Ön serebral arter
OSA : Orta serebral arter

elektrokardiografi, elektroensefalografi, bilgisayarlı beyin tomografisi (BT) ve/veya magnetik rezonans görüntüleme (MR) çekimleri tüm hastalarda ve kontrol grubunda yapıldı. Strok tipi, lezyonun yerleşimi ve yaygınlığı BT ve/veya MR ile saptandı. Tüm kan örnekleri, hastalar hastaneye başvurduktan sonra her hangi bir tedavi verilmeden önce alındı. Tiroid hormonu serum düzeyleri chemiluminescence metodu ile (CIBA-Corning ACS 180) ölçüldü.

Hastaların değerlendirilmesinde şu skorlar

kullanıldı; Glasgow koma skalası (GKS) ile bilinç düzeyi, Hemisferik strok skalası (HSS) ile nörolojik defisitler, Skandinaviyan strok skalası (SSS) ile prognoz ve Barthel indeksi (BI) ile günlük yaşam aktivitesi değerlendirildi (7,8)

Gruplar arasındaki hormonların serum seviyeleri student t ile, hastaların değerlendirilmesi için kullanılan skalalar ile hormon seviyeleri ise spearman korelasyon testi kullanıldı.

BULGULAR

Tiroid stimulan hormon (TSH), serbest T4 (ST4) ve total T4 (TT4)'ün serum düzeyleri iskemik ve hemorajik hastalar ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılık göstermedi. Serbest T3 (ST3) hemorajik hastalarda, total T3 (TT3) hem iskemik hem de hemorajik hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük, serbest tiroid indeksi (STI) iskemik hastalarda, hemorajik hastalara ve kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek, hemorajik hastalarda ise kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulundu (tablo I).

Tablo I: Hasta ve kontrol grubunda tiroid hormon değerleri

	İskemik strok (n=48)	Hemorajik Strok (n=11)	Kontrol (n=30)
TSH (mIU/ml)	1.29±0.17	1.29±0.34	1.67±0.16
ST3 (ng/dl)	3.66±0.28	3.38±0.37*	4.04±0.14
TT3 (ng/dl)	61.80±8.11§	35.10±13.72§	107.75±8.56
ST4 (ng/dl)	1.54±0.24	1.07±0.10	1.07±0.06
TT4 (ng/dl)	7.76±0.53	6.73±0.80	7.77±0.25
FTI	9.18±1.74++	1.23±18§	1.98±0.09

Student t testi,* p<0.05 + p<0.01, § p<0.001 (hastalar ile kontrol grubu arasında)

+ p<0.01 (iskemik hastalar ile hemorajik hastalar arasında)

İskemik strok'da serum TT3 değerleri, arka serebral arter (ASA) lezyonlarında vertebro-baziller arter (VBA) lezyonlarına göre anlamlı derecede düşük, ST4 değerleri ASA lezyonlarında VBA lezyonlarına göre anlamlı derecede yüksek bulundu. Ancak bu değerler kontrol grubuna göre anlamlı farklılık göstermedi. Serum TSH, ST3 ve TT3 düzeyleri ön serebral arter (ÖSA) lezyonlarında kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunurken, STI değeri yükselmiş olarak bulundu. Orta serebral arter (OSA) lezyonlarında TT3 düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunurken, STI değeri anlamlı derecede yüksek olarak saptandı. STI, VBA sistem lezyonlarında da kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu (tablo II). Tutulan

hemisfer ve nukleus kaudatus tutulumu açısından hormon düzeyleri arasında anlamlı farklılıklar saptanmadı.

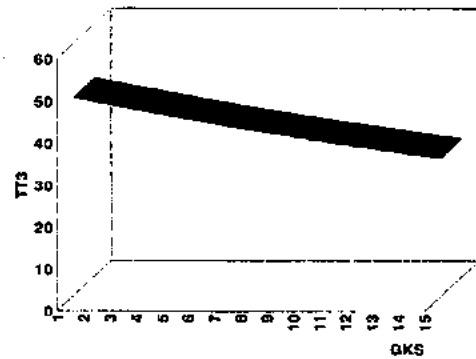
Hastaların nörolojik durumları ile hormon düzeyleri arasındaki korelasyon araştırıldığında GKS ile serum TT3 değerleri arasında pozitif (p<0.001) (Şekil 1), HSS değerleri ile STI değeri arasında negatif bir korelasyon vardı. HSS değerleri düşerken STI değerleri artıyordu (p<0.05) (Şekil 2).

Tablo II: Tiroid hormon değerlerinin iskemik strok'ta damar tutulumuna göre dağılımı

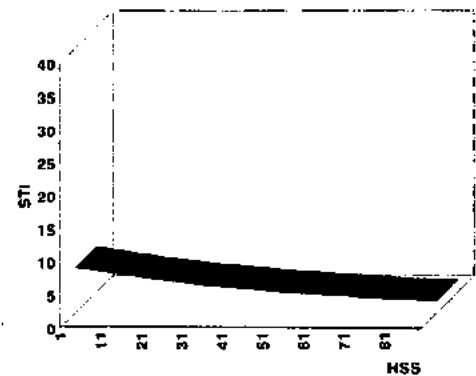
	ÖSA (n=48)	OSA (n=26)	ASA (n=7)	VBA (n=10)	Kontrol (n=30)
TSH (mIU/ml)	0.87±0.19*	1.33±0.25	1.17±0.46	1.50±0.37	1.67±0.16
ST3 (ng/dl)	2.93±0.49+	3.84±0.36	3.55±1.06	3.64±0.71	4.04±0.14
TT3 (ng/dl)	55.20±20.25*	69.35±18.05*	22.35±10.01+	74.33±17.24	107.75±8.56
ST4 (ng/dl)	1.22±0.13	1.60±0.36	2.35±89§	0.92±0.16	1.07±0.06
TT4 (ng/dl)	8.40±0.74	8.18±0.78	8.73±1.33	5.62±1.81	7.77±0.25
FTI	6.77±4.99*	9.79±2.36+	5.19±3.98	11.66±4.71	1.98±0.09

Student t testi,* p<0.05 + p<0.01, § p<0.001 (hastalar ile kontrol grubu arasında)

+ p<0.05 §p<0.01 (ASA ve VBA tutulumu arasında)



Şekil 1: TT3 değerleri ve GKS değerleri arasındaki ilişkiyi gösteren grafik. Spearman korelasyon testi p<0.001.



Şekil 2: STI değerleri ve HSS değerleri arasındaki ilişkiyi gösteren grafik. Spearman korelasyon testi p<0.05.

TARTIŞMA

Çok çeşitli ciddi hastalığı olan farklı gruplarla yapılan çalışmalarda, hastalara glukokortikoid ve/veya dopamin verilmesinin TSH sekresyonunu inhibe ettiği gösterildi (9). Buna karşın özellikle hastalıkların son aşamasında serum TT4 düzeyinin değişmediği gözlenmiştir (2). Diğer benzer bir çalışmada da serum ST3 düzeyi kontrol grubuna göre belirgin şekilde düşük olarak bulunmuş ve bu sonuç strok'lu hastalarda daha anlamlı olmuştur. Aynı grup içinde serum TT3 değerleri normal veya hafif yüksek, STI değeri ve serum tiroid bağlayan protein (TBP) değeri düşük izlenmiş ve bu düşüklüğün (3) dolaşımdaki serbest yağ asitlerinin kompetitif inhibitör etkisi sonucu olduğu ileri sürülmüştür (3, 10). Benzer durumun dializ sonrası oluşan dengesizlik sendromunda da görüldüğü açıklanmıştır (11). Bu hastaların tedavi sonrası TSH ve TT4 değerlerinin normale döndüğü gözlenmiştir. Serum tiroid hormon değişikliklerinin dopamin alma süresi ile de ilgili olduğu ve sürenin uzunluğu ile TSH düzeyleri artışı olurken ST4 düzeyinin düştüğü belirlenmiştir. Buna göre dopamin hipofizden TSH, tiroidden ST4 salınımını azaltıcı etki yapmaktadır (4). Yapılan çalışmalar serum ST3 düzeyi hastalığın ciddiyetine duyarlıdır. Pepper ve arkadaşlarının menapoz dönemindeki stroklu kadınlarda yaptıkları çalışmada, hastalığın ciddiyetinin kantitatif bir ölçümü olan serum ST3 konsantrasyonu kaudat dışındaki bütün bazal ganglion lezyonlarında düşük olarak bulunmuştur (12). Ayrıca strok sonunda kognitif ve motor bozukluğun derecesi ile hipofizal-tiroid hormon aksındaki değişmelerin birbirine paralellik gösterdiği serum ST3, ST4, tiroid bağlayan globulin (TBG), tiroksin bağlayan prealbumin (TBPA) değerlerinin klinik tablonun ağırlığına uygun olarak, ölen olgularda en düşük değerde olduğu ve (6) bu hastalara dışarıdan verilen dopaminin sekonder hipotiroidizme yol açtığı vurgulanmıştır (1).

Çalışmamızda TSH düzeyleri hasta ve kontrol grubunda genel değerlendirmede anlamlı bir farklılık göstermedi. Ancak iskemik strok'larda yalnızca ÖSA lezyonlarında kontrol grubuna göre anlamlı düşüş olduğu gözlemlendi. ST3 hemorajik strok'larda, TT3 ise hem iskemik hemde hemorajik strok'larda anlamlı derecede düşük bulundu. iskemik strok'larda ST3 yalnızca ÖSA lezyonlarında, TT3 ise ÖSA ve ÖSA lezyonlarında kontrol grubuna göre, ASA lezyonlarında VBA lezyonlarına göre anlamlı derecede düşüktü. ST4 ve TT4 değerleri hasta ve kontrol grupları arasında genel olarak değerlendirildiğinde anlamlı bir farklılık gözlenmezken, ST4 değerleri ASA lezyonlarında VBA lezyonlarına göre yüksek

olarak bulundu. STI değerleri hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek, ayrıca iskemik ve hemorajik strok'lu hastalar arasında da iskemik grupta belirgin yükseklik gözlemlendi. STI değerleri tüm damar lezyonlarında kontrol grubuna göre yükselmiş olarak bulunurken, sadece ASA lezyonlarındaki yükseklik anlamlı değildi.

Bulgularımız genel olarak değerlendirildiğinde ST3 ve STI dışında strok'un yerleşimi ile anlamlı korelasyon gösterilemedi. Bu hormonlardaki değişimler ise en fazla ÖSA lezyonlarında belirgindi. ÖSA lezyonlarında hipotalamik etkilenme halen tartışma konusu olmakla beraber, literatürde ÖSA lezyonlarında hipotalamik etkilenmeler bildirilmiştir (13).

TT3 değerlerindeki düşme hastalığın ciddiyetini ve bilinç düzeyindeki bozukluğu yansıtabilecek şekilde anlamlyken, STI'nın artışı ise prognoz kötülüğü ile korelasyon gösterdi. Dolayısıyla stroklularda klinik tablonun şiddeti, prognozu ve erken dönem hastanın bilinç durumunu takip etmek amacı ile TT3 ve STI değerleri belirleyici olarak kullanılabilir kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Heinen E, Hermann J, Koninghausen T, Kruskemper HL: Secondary hypothyroidism in non thyroidal illness? *Horm Metab Res*, 1981, 13: 284
2. Kaptein EM, Robinson WJ, Grieb DA, Nicoloff JT: Peripheral the serum thyroxine, triiodothyronine and reverse triiodothyronine kinetics in low thyroxine state of acute nonthyroidal illnesses. *J Clin Invest*, 1982, 69: 526
3. Faber J, Kirkegaard C, Rasmussen B, Westh H: Pituitary thyroid axis in critical illness. *J Clin Endocrinol Metab*, 1987, 65 (2): 315-320.
4. Hamblin PS, Dyer SA, Mohr VS, Le Grand BA, Lim CF, Tuxen DV, Topliss DJ, Stockigt JR: Relationship between thyrotropin and thyroxine changes during recovery from severe hypothyroxinemia of critical illness. *J Clin Endocrinol Metab*, 1986, 62: 717.
5. El Sobky A, El Sharly M, Darwish AK, Davies T, Griffin K, Keshaven MS: Anterior pituitary response to thyrotropin releasing hormone in senile dementia and elderly normals. *Acta Psychiatr Scand*, 1986, 74: 13-17
6. Tokayaku J: Long term intravenous administration of TRH. *J Exp Med*, 1990, 160 (2): 141-3
7. Adams RJ, Meador KJ, Sethi KD, Grotta JC, Thomson DS: Graded neurological scale for use in acute hemispheric stroke treatment protocols. *Stroke*, 1987, 18: 665-669
8. Classification of cerebrovascular disease III. Nationale institute of neurological disorder and stroke. *Ad Hoc Committee. Stroke*, 1990, 4: 637-676
9. Delitala G: Dopamine and TSH secretion in man. *Lancet*, 1977, 2: 760
10. Ekins RP, Jackson T, Edwards P, Salter C, Ogier I: Euthyroid sick syndrome and free thyroxine assay. *Lancet*, 1984, 2: 402
11. Faber J, Rogowski P, Kirkegaard C, Sierbaek NK, Friis T: Serum free T4, T3, rT3, 3,3-diiodothyronine and 3',5'-diiodothyronine measured by ultrafiltration. *Acta Endocrinol*, 1984, 107: 357
12. Pepper G, Koenigsberg R, Zito J: Alteration of serum pituitary hormone levels in postmenopausal women with stroke. *Stroke*, 1993, 24: 805-807
13. Brust JCM: Anterior cerebral artery disease. in: Barnett HJM, *Beyin Damar Hastalıkları Dergisi* 1996, 2-2: 101-104

Erdinç ve ark.

Stein BM, Mohr JP, Yatsu FM (eds). Stroke, Pathophysiology, Diagnosis and Management, 2nd ed. Churchill Livingstone Inc. 1992 New York, pp:337-360.

AKUT İSKEMİDE HÜCRE ZEDELLENMESİ VE NÖROPROTEKTİF MEKANİZMALARI

Sevinç AKTAN

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji A.D., İstanbul

ÖZET

Yazıda sıra ile iskemi-reperfüzyon zedelenmesinin biyokimyası, iskemik zedelenme : Glutamat ve Ca^{+2} , reperfüzyon zedelenmesi, serbest oksijen radikalleri, nöron gelişimi, survival, terminal diferansiyasyon ve apoptosis için gerekli sinyaller, iskemi -reperfüzyon zedelenmesi sonucu nöron ve diğer hücrelerin tamir yetenekleri, nörotrofik faktörler, insulinin protektif etkisi ve sonuçlar son literatür bilgileri ışığında irdelenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Iskemi - reperfüzyon , serbest radikal, nörotrofik faktör, insulin, sıçan, apoptosis

CELL DAMAGE AND NEUROPROTECTIVE MECHANISMS IN ACUTE STROKE

In this paper the biochemistry of ischemia-reperfusion injury, ischemic injury: Glutamate and Ca^{+2} , reperfusion injury: free oxygen radicals, signals for neuron development, survival, terminal differentiation and apoptosis, the result of ischemia-reperfusion injury ; repairment capabilities of neuron and other cells, neurotrophic factors, the protective effect of insulin and results were discussed.

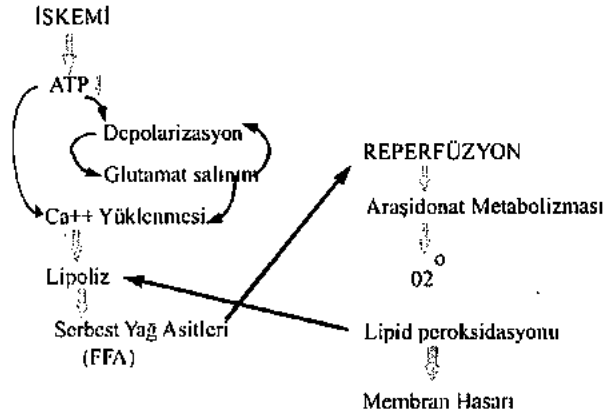
Key Words: Ischemia-reperfusion , free radicals, neurotrophic factor, insulin , rat, apoptosis.

Beyin dokusunu sulayan damarlardan biri tıkanmış zaman , tıkanmanın distalinde Beyin Kan Akımı (BKA) azalır (1). BKA 10ml/100gr beyin dokusu/dk ya indiğinde nöron , glia, kan damarları ve sinir liflerinde nekroza kadar giden yapısal değişiklikler oluşur, beyin dokusu bütünlüğünü kaybeder ve sonuçta infarktüs gelişir. BKA'nın 10-20 ml/100gr beyin dokusu/dk indiği , infarktüs çevresindeki "border-zone" alanda ise beyin dokusunun bütünlüğü korunur , ancak nöral disfonksiyon ve selektif nöron zedelenmesi olabilir. Bu "border-zone" alana aynı zamanda "iskemik penumbra" da denir (19,26). Kan akımının yeniden sağlanmasıyla doku oksijenlenmesi ile birlikte dokuda düzelleme beklenirken , kan ve zedelenmiş doku arasındaki etkileşim sonucu doku zedelenmesi daha da ilerler. Bu kan akımının geri dönüşünün paradoks etkisine "reperfüzyon zedelenmesi" denir(9). Reperfüzyon sonrası nöron ölümünün belirgin hale geldiği ve infarkt alanının genişlediği gösterilmiştir.

Komplet iskemiden yaklaşık 4 dakika sonra , beynin enerjisini sağlayan ATP hızla azalır ve hücre membranındaki iyonların dengesi bozulur. Hücre içine Ca^{+2} iyonları hızla akmaya başlar . Hücre membranı depolarize olur (35). iskeminin uyardığı depolarizasyon sonucu eksitatuvar aminoasit nörotransmitterler (EAA) glutamat, aspartat açığa çıkar ve kontrol değerlerinin 8-10 katına ulaşır. EAA'lerin N-Metil-D-Aspartat (NMDA) reseptörünü uarması sonucunda Ca^{+2} 'un hücre içine girişi daha da artar. Sonuçta hücre içinde Ca^{+2} , kendine özgü kalmodulin adlı proteazı uyararak fosfolipaz A2'yi aktive eder. Lipolitik etki sonucu ; serbest yağ asitleri , özellikle

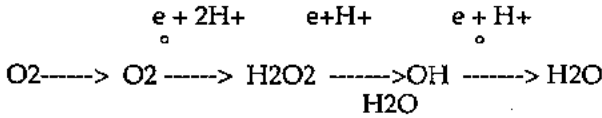
BKA : Beyin kan akımı
EAA : Eksitator amino asit
AA : Arakidonik asit
IGF : İnsülin - like growth factor
BDNF: Beyin kaynaklı nörotrofik faktör

de Arakidonik Asit (AA) ortaya çıkar(şekil 1) (15,37).



Şekil 1: İskemi/reperfüzyon zedelenmesinin biyokimyası.

İskemi sonrası görülen doku zedelenmesi özellikle reperfüzyon sırasında ortama eklenen oksijen ve ortaya çıkan serbest radikallerle ilişkilidir. Oksijenin en dış iki yörüngesinde birer elektronu vardır ve indirgenme sırasında serbest radikaller süperoksit (O_2°) hidroksil (OH°) ve hidrojen peroksit (H_2O_2) oluşur (şekil 2)(12).



H₂O₂ = hidrojen peroksit

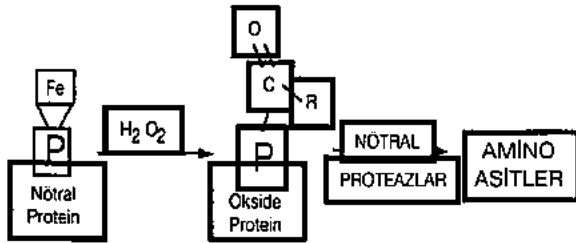
OH= hidroksil radikali

O₂= süperoksit

Şekil 2: Oksijenin indirgenmesi ile ortaya çıkan serbest oksijen radikalleri.

Serbest radikaller en dış yörüngelerinde tek elektron taşıdıklarından bağlanmaya çok açıktırlar ve hemen reaksiyona girerek proteinleri, nükleik asitleri, lipidleri ve karbonhidratları yıkarlar. Özellikle AA yolu, bilinen en önemli serbest radikal kaynağıdır (13). Serbest radikaller özellikle membrandaki doymamış serbest yağ asitlerini atake ederek lipid peroksidasyonuna ve membran hasarına neden olurlar (6). Serbest yağ asitlerinin; hidroperoksit, malonildialdehit gibi yıkım ürünleri ayrıca hücrel ödeme; damar geçirgenliğinde artışa, iltihabi reaksiyonlara ve kemotaksise neden olurlar(6).

İskemi-reperfüzyon zedelenmesinde serbest oksijen radikallerinin zararlı etkisine karşı çok duyarlı olan diğer bir molekül grubu da sülfür içeren proteinlerdir (şekil 3)(25). Serbest oksijen radikali tarafından okside olan proteinler nötral proteazlar ile amino asitlere bölünür. Bunların sonucunda birçok proteinin enzimatik aktivasyonu bozulur. Sonuçta serbest oksijen radikalleri dokunun ölümüne neden olur (10).



Şekil 3: Protein oksidasyonu

İskemi-perfüzyon zedelenmesinin önlenmesi için şimdiye kadar kalsiyum kanal antagonistleri, glutaminerjik antagonistler ve serbest oksijen radikallerini ortamdan temizleyen antioksidanlar kullanılmıştır. Ancak bunların tümünün etkileri kısıtlı kalmıştır, yararlı olmadıkları hatta kalsiyum kanal blokörlerinin kardiyak debiyi azaltarak infarkt alanına daha da fazla zarar verebilecekleri gösterilmiştir(6,7).

Son zamanlarda çalışmalar hücrelerin

yenilenme mekanizmalarını hızlandıran faktörler üzerinde yoğunlaşmıştır. Bu faktörler içinde, membran tamirini hızlandıran, "transkripsiyon" mekanizmalarını uyaran, nörona özgü enzim yapımını hızlandıran, lipid sentezini arttıran, hücre içi protein yapımını indükleyen, sinir büyüme faktörü; fibroblast büyüme faktörü, insulin, insulin benzeri büyüme faktörü sayılabilir (14,16,31). Bu faktörlerin nöron gelişimi, farklılaşması ve rejenerasyonu yönündeki mekanizmaları tam açık değildir. Ancak santral sinir sisteminin gelişim basamakları incelendiğinde; mekanizmaları daha iyi anlaşılabilir.

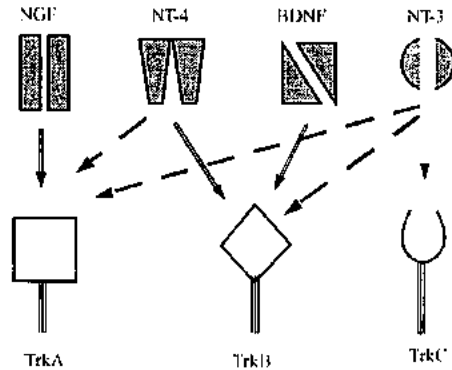
Santral sinir sisteminin gelişimi genellikle 4 başlık altında tartışılır(29):

1. Nöroepitelial uyarılma.
2. Rejyonalizasyon ve şekillenme.
3. Nöron prekürsörlerinin diferansiyasyonu.
4. Survival ve terminal diferansiyasyonu.

Terminal diferansiyasyon ve survival için gerekli faktörler ve bunlara özgü reseptörler, doku kültürü modellerinde çalışılmıştır. Bu faktörler arasında en önemlileri; sinir büyüme faktörü; Beyin Kaynaklı Nörotrofik faktör (BDNF), Nötrofin 3 ve Nötrofin 4/5'dir. Nötrofinler için iki ayrı grup reseptör tanımlanmıştır:

1. Yüksek affiniteli Trk ailesinden "tyrosin kinaz" reseptörleri
2. Düşük affiniteli "P 75" reseptörü.

Trk reseptörleri her bir nötrofin için özellik gösterirken; P75 reseptörü hepsini bağlayabilir (şekil4)(28).



Şekil 4: Nörotrofik faktörler ve tirozin kinaz reseptörleri.

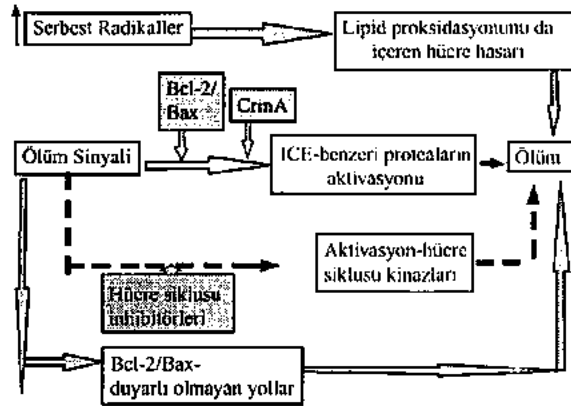
NGF: Nerve Growth Factor
NT/3-4: Nörotrofik Faktör
BDNF: Brain Derived Nörotrofik Faktör, Trk A,B,C: Tirozin kinaz reseptör

SSS'nin gelişimi sırasında hücreler biryandan yaşamlarını sürdürmek çabası içindeyken, bir yandan da fizyolojik koşullarda ölürlar (22). Bir grup hücre hemen bölündükten sonra ölebilir;

diğerleri "target" hücreden salınan trofik faktör için bir kompetisyona girerek yaşamlarını kaybeder. Bir başka grup ise presinaptik yeterli input almadıkları için ölür. Nöronal hücreler ayrıca yaşlanmada, dejeneratif hastalıklarda, nöbet, trauma gibi akut gelişen olaylarda; trofik desteği kaybettikleri için sitoplazma ve nükleusta oluşan bir seri reaksiyon sonucu yaşamlarını kaybederler (24).

Bir trofik faktör deprivasyonu sonucu, hücre ölüm sinyali alır (şekil 5). Bir dizi hücre reaksiyonu sonucu apoptozis (hücre ölümü) gerçekleşir. Bu program dahilindeki ölümü gerçekleştiren en önemli faktör hücre içinde serbest radikallerin artması ve lipid peroksidasyonu ile hücre membranının zarar görmesidir. Diğer bir yol, hücre içi sistein proteaz interlökin 1- β converting enzim (ICE) aktivasyonudur. Diğer bir yolda hücre siklusunu sağlayan kinazların aktivasyonudur (18,38).

Hastalık, transplantasyon ve rejenerasyon



Şekil 5: Nöronların fizyolojik ölüm programları.

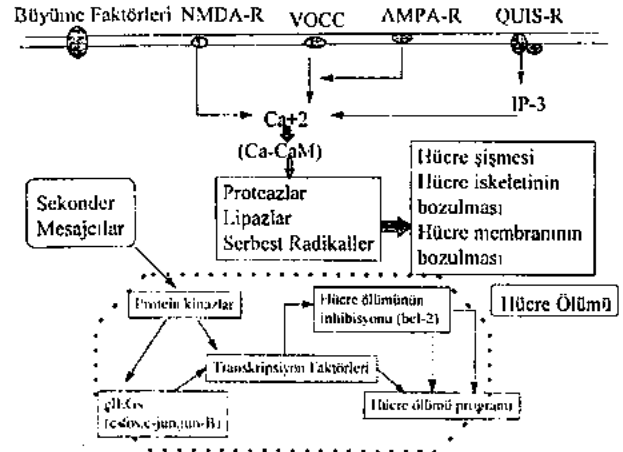
Son zamanlarda tanımlanan proto-onkojen olan Bcl-2, sitoplazmadaki Bax proteini ile birleşerek, gerek antioksidan etkisi gerekse proteaz ve kinazları inaktive ederek hücreyi apoptozdan korur (11,20).

İskemi/reperfüzyon sonrası oluşan hücre ölümünde, growth faktörler; nükleus içinde protein kinazları aktive ederek, erken oluşan proto-onkojenlerden c-fos ve c-jun'u aktive ederek, Bcl-2'nin transkripsiyonunu uyarak hücreyi olası bir ölümden koruyabilirler (şekil 6)(34).

Nörotrofik faktörlerden IGF; sıçanlarda iskemiden hemen sonra lateral ventriküle enjekte edilmiş, apoptozisi engellediği ve infarkt alanını küçülttüğü gösterilmiştir (6).

Sinir Büyüme Faktörü veya BDNF sıçanlarda, transient önbeyin iskemisinden sonra

intraventriküler olarak uygulanmış ve CA1 piramidal hücrelerde nekrozu azalttığı gösterilmiştir (23,3).



Şekil 6: İskemi/reperfüzyon zedelenmesinde, nötron ölümünü uyaran ve inhibe eden mekanizmalar:

- 1-) Hücre içi aratan kalsiyum ölüm mekanizmalarını indükleyor.
- 2-) Nörotrofik faktör: Nükleustan antiapoptotik bir gen olan Bcl-2'nin transkripsiyonunu uyarıyor.

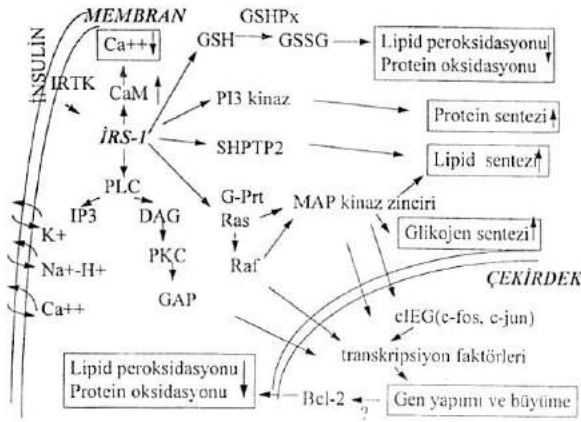
Bu koruyucu etkilerini ya hücre içi Ca^{+2} dengesini sağlayarak ya da Bcl-2 genini transkripsiyonunu uyarak gerçekleştirdikleri düşünülmektedir (4).

Endojen nöroprotektif maddelerden biri de insulindir. İnsulinin sıçanda iskemide öncesi ya da sonrası kullanımı serebral korteks; talamus ve substantia nigra infarkt alanını sınırlamıştır (32,33).

İnsulinin iskemide / reperfüzyon zedelenmesindeki koruyucu etkisi salt glukoz kullanımının düzenlenmesi ile sınırlı olmayıp; erken salımlı protonkojenlerden c-fos ve c-jun'un transkripsiyonunu sağlar. Nükleustan mRNA yapımını artırarak; lipogenesis ve protein sentezi için gerekli olan enzimleri uyarır. Mitokondrideki piruvat dehidrojenaz kompleksini aktive ederek, ATP yapımını hızlandırır. Isı şoku proteinlerini indükler (5,27).

İnsulinin aktivasyonu membrandaki reseptör tirozin kinaza bağlanmasıyla başlar (şekil 7). İnsulin reseptör substrat I (IRS-1)'in aktivasyonu ile kalmodulini (CAM) fosforile ederek; kalsiyumun fosfolipaz A2 (PLA2) üzerinden lipolizis etkisini suprese eder. Sitoplazmada bulunan Ras ve Raf proteinleri aracılığı ile mitojen aktivated protein (MAP) kinazı aktive ederek glikojen, lipid ve protein sentezlerini uyarır. Glutasyon düzeyini artırarak lipid peroksidasyonunu ve protein oksidasyonunu engeller. Nükleus üzerine etki ederek, transkripsiyon faktörlerini uyarak, apoptozis

engelleyen Bcl-2' genini oluşturur. Sonuçta hem hücrenin membranı, hem de sitoplazması ve nükleusu üzerindeki olumlu etkileriyle hücrelerin rejenerasyonunu sağlar (21,30,36).



Şekil 7: Bir endojen nöroprotektif madde olan insulinin etki mekanizması.

IRTKX: Insulin reseptör tirozin kinaz.

IRST: Insulin reseptör substrat-1

MAP kinaz: Mitojen aktivated protein kinaz.

CJUN: Erken oluşan genler.

BCL-2: Antiapoptotik gen.

Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi Nöroloji ve Fizyoloji Anabilim Dallarının oluşturduğu, sıçanda iskemi/reperfüzyon zedelenmesi modelinde INSULİN'in lipid peroksidasyonu; glutatyon ve protein oksidasyonu düzeylerine olan etkisi incelenmiştir. Çalışma gruplarımız: A. iskemi/reperfüzyon grubu: 10 dakika iskemi sonrasında 8,60,90 dakikalık ve 3 günlük (n=8) reperfüzyon uygulanmıştır.

B. I/R + insulin grubu: 10 dakika iskemi sonrası her grup için ayrı (n=8) 2ü/kg insulin verilmiştir.

C. Sham grubu: Her grup için ayrı (n=8) uygulanmıştır.

Kan glukoz değerleri her grupta 150-200 mg/dl tutulmuştur. Lipid peroksidasyonu (nmol MDA/g doku) değişik reperfüzyon gruplarında ve insulin ile anlamlılık göstermemiştir (şekil 8). Protein karbonil miktarı (nmol/mg protein) reperfüzyon gruplarında anlamlı olarak yükselmiştir ($p<0.001$, $p<0.001$). Insulin verilen grupta anlamlı olarak düşmüştür ($p<0.01$, $p<0.01$) (şekil 9).

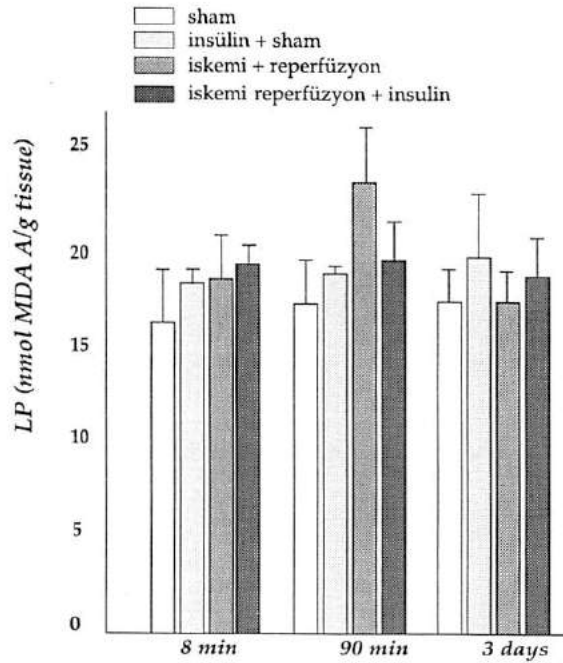
Üç günlük değerler: Protein karbonil miktarı (nmol/mg protein) 3. günde kontrol değerlere ulaşmıştır ($p<0.001$).

Glutatyon (GSH) (mmol /g doku) reperfüzyonun 8. dakikasında anlamlı olarak düşme kaydederken ($p<0.01$), insulin verildikten sonra anlamlı olarak yüksek kalmıştır ($p<0.001$) (şekil 10).

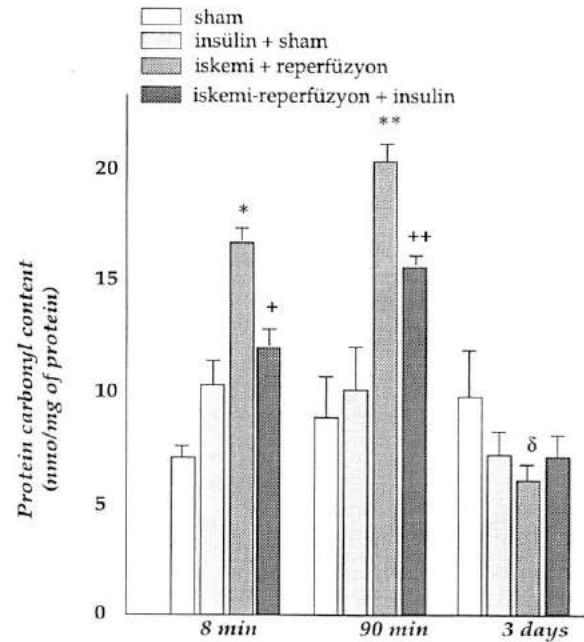
Glutatyon değerlerinin; reperfüzyonun en erken evresinde (8 dakika) insulin tarafından

Beyin Damar Hastalıkları Dergisi 1996, 2-2:105-110

yüksek düzeylere ulaştırılması; serbest oksijen radikallerinin, glutatyon peroksidaz reaksiyonu sonucu ortamdaki temizlenmesine neden olur.



Şekil 8: Lipid peroksidasyonu: Anlamlı bir farklılık gösterilmedi.

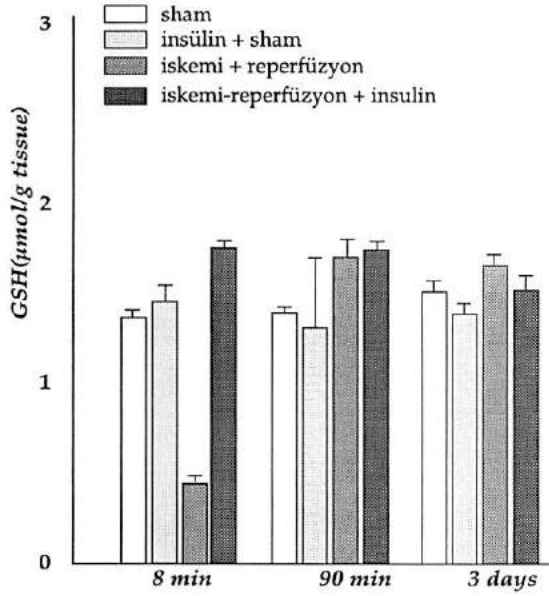


Şekil 9: Protein karbonil miktarları; reperfüzyonun 8. ve 90. dakikalarında sham değerlerine göre anlamlı olarak yükseklik gösterdi ($P<0.001$, $p<0.001$).

Üç günlük reperfüzyon döneminde; sham değerlerine kadar düştü. Insulin ile anlamlı ($p<0.01$, $p<0.01$) düşme kaydedildi.

Şimdiye kadar insulinin nöroprotektif etkisi olarak anti-oksidan özelliklerinden söz

edilmezken çalışmamız insulinin erken iske mi reperfüzyon zedelenmesinde glutatyon miktarını arttırarak ve protein oksidasyonuna engel olarak , serbest oksijen radikallerinin olumsuz etkilerini azalttığını göstermiştir.



Sonuç olarak ; akut iske mi ve reperfüzyon zedelenmesinde nörotrofik faktörler umut verici tıroapötik stratejileri oluşturmaktadır. Apoptosisi engellerken sentral sinir sistemindeki rejenerasyonu da uyarmaktadır. Trofik faktörlerle yapılan çalışmalar halen sürmekte , hangi yolla verilmesi gerektiği ve sonuçta hasta beyin bölgesine ne denli ulaştığı henüz tam açıklık kazanmamıştır. Uzun süre kullanımları toksik olabileceği gibi diğer nöral sistemlerde aberan büyümeye yol açabilmektedir(2,8,17).

KAYNAKLAR:

1. Aktan S. İskemik beyin zedelenmesinde rol alan etkenler : Beyin dokusu bu zararlı etkilere korunabilir mi? Klinik Gelişim 1991; 4(12): 1560-1569.
2. Barinaga M. Neurotrophic factors enter the Clinic. Science 1994; 264:772-776.
3. Beck T., Lindholm P., Wree A. Brain -derived neurotrophic factor protect against ischemic cell damage in rat hippocampus. J Cere Blood Flow Metab 1994;14:689-696.
4. Cheng B, Mattson MP. NT-3 and BDNF protect CNS neurons against metabolic/excitotoxic insults. Brain Res 1994;56:640-645.
5. Farese RV, Konda TS, Davis TS. Insulin rapidly increases diacylglycerol by activating de novo phosphatidic acid synthesis. Science 1987;236:586-600.
6. Gluckman PP, Guan EJ, Kempt ND. The role of the insulin-like growth factor system in neural rescue. Annals New York Academy of Sciences 1995;692:138-142.
7. Gluckman PP, Williams CE. Is the care worse than the disease? Caveats in the move from laboratory to clinic. Dev Med 1992;34:1015-1120.
8. Ghosh A, Carnahan J, Greenberg ME. Requirement for BDNF in activity dependency survival of cortical neurons. Science 1994;263:1618-1622.
9. Hallenbeck JM, Dutka AJ. Background review and current

- concepts of reperfusion injury. Arch Neurol 1990;47:1245-1252.
10. Halliwell B. Oxidants and human disease: Some new concepts. FASEB J 1987;1:358-363.
11. Hockenberry DM, Oltvai ZN, Yin YM. BCL-2 functions in an antioxidant pathway to prevent apoptosis. Cell 1993;75:241-245.
12. Ikeda Y, Zong DM. The molecular basis of brain injury and brain edema : The role of oxygen free radicals. Neurosurgery 1990;27(1): 1-5.
13. Kitagawa K, Matsumoto M, Oda T. Free radical generation during brief period of cerebral ischemia may trigger delayed neuronal death. Neuroscience 1990;35(3):551-556.
14. Koh S, Oyster GA, Higgins GA. Localisation of nerve growth factor receptor messenger RNA and protein in the adult rat brain. Exp Neurol 1989;106:209-214.
15. Krause GS, White BC, Aust SO. Brain cell death following ischemia and reperfusion : a proposed biochemical sequence. Crit Care Med 1988;16:714-718.
16. Marks JL, Porte D Jr., Baskin DG. Localisation of type I insulin like growth factor receptor messenger RNA in the adult rat brain by in situ hybridization. Mol Endocrinol 1991;5:1158-1162.
17. Masu y, Wolf E, Holtman B. Disruption of the CNTF gene results in motor neuron degeneration. Nature 1993;365:27-31.
18. Mivra M, Zhu H, Rotella R. Induction of apoptosis in fibroblast by IL-1 beta converting enzyme a mammalian homolog of the C. elegans cell Death gene ced-3. Cell 1993;75:241-247.
19. Nedergaard M. Mechanism of brain damage in focal cerebral ischemia. Acta Neurol Scand 1988;77:81-89.
20. Oltvai ZN, Millman MJ, Bischoff JR. BCL-2 associates with the Ras related protein R-Ras P23. Nature 1993;366:274-278.
21. Pillion DJ, Kim SJ, Kim H. Insulin signal transduction: The role of protein phosphorylation. Am J Med 1992;303:40-45.
22. Pittman NR, Mills JC, Wang S. Neuronal cell death : Searching for the smoking gun. Current Opinion in Neurobiology 1994;4:717-720.
23. Rosen DR, Siddique T, Patterson D. Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis. Nature 1993;362:59-65.
24. Rubin LL, Gatchalian CL, Rimon G. The molecular mechanisms of neuronal apoptosis. Current Opinion in neurobiology 1994;4:696-706.
25. Schmidley JW. Free radicals in central nervous system ischemia. Stroke 1990;21(7):1086-1090.
26. Siesjö BK. Mechanisms of ischemic brain damage. Crit Care Med 1988;16:954-962.
27. Standaert ML, Pollet RJ. Insulin glycerolipid mediators and gene expression. FASEB J 1988;2:2453-2460.
28. Telsma NT, Aguayo AJ. Trophic factors Current Opinion in Neurobiology 1994;4:717-722.
29. Toyner LA, Guillemot F. Gene targeting and development of the nervous system. Current opinion in neurobiology 1994;4:37-41.
30. Ting LP, Tu CL, Chov CK. Insulin induced expression of human heatshock protein hsp-70. Biol Chem 1989;264:3404-3410.
31. Unsicker K, Flanders KC, Cissel DS. Transforming growth factor beta isoforms in the adult rat central and peripheral nervous system. Neuroscience 1991;44:613-619.
32. Voll CL, Auer RN. Post ischemic seizures and necrotizing brain damage : neuroprotective affect of post ischemic diazepam and insulin. Neurology 1991;41:423-429.
33. Voll CL, Auer RN. Insulin attenuates ischemic brain damage independent of its hypoglycemic effect. J Cereb Blood Flow Metab 1991;11:1006-1010.
34. Vendrell M, Curran T, Morgan JL. Glutamate , immediate early genes, cell death in the nervous system. Annals New York Academy of Sciences 1993;679:132-138.
35. White BC, Krause GS, O'neil BT. Potential role of growth factors in global brain ischemia and reperfusion. Annals New York Academy of Sciences 1983;692:281-289.
36. Yarden Y. Growth factor receptor tyrosine kinases. Annu Rev Biochem 1988;57:443-451.

37.Yoshida H., Inoh S, Asono T. Effect of transient ischemia on free fatty acids and phospholipids in the gerbil brain. J Neurosurg 1980;53:323-328.

38.Yucen J., Shaham S, Ledoux S. The c.elegans cell death gene ced-3 encodes a protein similiar to mammals interleukin 1 beta -converting enzyme . Cell 1993;75:641-649.

FOIX - CHAVANY - MARIE SENDROMU: BİR OLGU SUNUMU*

Behiye ÖZER, Figen EŞMELİ, Mehmet ÇELEBİSOY, Kamuran DÖNERTAŞ

İzmir Atatürk Devlet Hastanesi Nöroşirürji Kliniği, İzmir

ÖZET

Foix-Chavany-Marie sendromu pseudobulber paralizinin ender görülen kortikosubkortikal formudur. Klinik tablo anartri ya da ağır dizartri ile alt kranial sinirlerin bilateral santral paralizisinin varlığına karşı; otomatik, istemsiz, emosyonel innervasyonun korunması ile karakterizedir. Ani gelişen sol yan güçsüzlüğü ve konuşamama yakınmaları ile başvuran, otomatik hareketlerin korunduğu olgu, anatomik ve işlevsel ilişkiyi klinik ve radyolojik bulgularla açıklamaya katkıda bulunacağı düşüncesi ile sunulmuştur.

Anahtar Sözcükler: Otomatik ve istemli hareketlerin ayrı ayrı tutulması, Foix-Chavany -Marie sendromu, anartri.

FOIX - CHAVANY - MARIE SYNDROME: A CASE REPORT

Foix-Chavany-Marie syndrome is a rarely encountered corticosubcortical form of pseudobulbar palsy. The clinical picture is characterized by anarthria or severe dysarthria and a bilateral central voluntary paresis of lower cranial nerves with preserved automatic, involuntary emotional innervation. We report a case with sudden onset of hemiparesis, anarthria, automatovoluntary dissociation with clinical and radiological data.

Key Words: Automatovoluntary dissociation, Foix-Chavany-Marie syndrom, anartri.

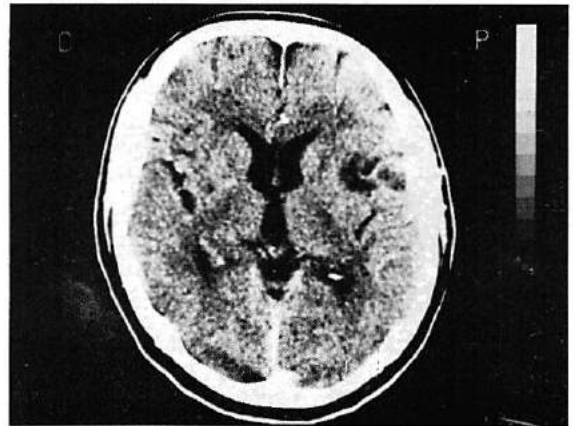
GİRİŞ

Foix-Chavany-Marie Sendromu (FCMS) suprabulber ya da psödobulber paralizinin kortikosubkortikal formu olarak ilk kez Alajouanine ve Thurel tarafından bildirilmiştir. Klinik tablo anartri ya da ağır dizartri ile alt kranial sinirlerin bilateral istemli parezi; otomatik, istemsiz ve emosyonel innervasyonun korunması ile karakterizedir (1,2). Bu durumun hangi bölgenin etkilenmesi sonucu ortaya çıktığı tam olarak bilinmemektedir. FCMS'nin ve emosyonel paralizinin klinik bulguları istemli ve otomatik hareketler için ayrı kortikobulber yollar olduğunu düşündürmektedir. Biz de serebrovasküler hastalık sonunda FCMS gelişen bir olguyu anatomik ve işlevsel ilişkiyi klinik ve radyolojik bulgularla açıklamaya katkıda bulunacağı düşüncesi ile literatür eşliğinde sunduk.

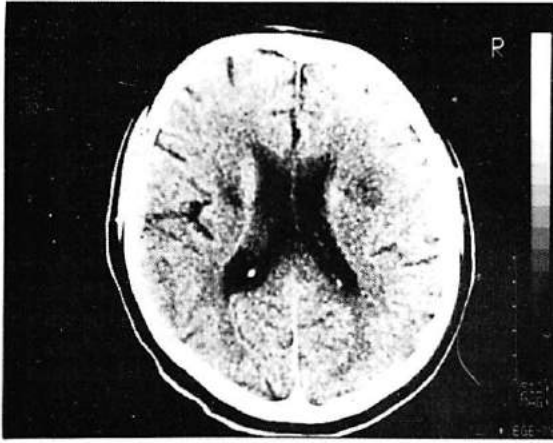
OLGU

Kırksekiz yaşında, önceden herhangi bir nörodefisiti olmayan kadın hasta, sol yan güçsüzlüğü ve konuşamama yakınması nedeniyle İzmir Atatürk Devlet Hastanesi'ne sevk edilmiştir. Öyküsünde birkaç yıl önce bir gece süren ve kendiliğinden düzelen "konuşamama" tanımlanmıştır. Özgeçmişinde hipertansif ve on iki yaşından bu yana epileptik olduğu belirtilmiştir. Nörolojik bakıda bilinci açık olup emirlere uygun motor yanıt vardı. Fakat ağzını açamıyor, dudaklarını oynatamıyor, yutkunamıyordu. Uvula orta hatta olup, yumuşak damakta istemli hareket ve öğürme refleksi yoktu. Dil ağız içinde hareket etmiyor, dışarı çıkartılamıyordu. Fasikülasyon ve atrofi görülmedi. Anartrik olan hastanın

laringoskopisinde vokal kord paralizisi olmadığı bildirildi. Anlama komplike sözel emirlere uygun motor yanıt verecek şekilde tamdı. Okur-yazar olmadığı için lisan işlevlerinin bu kısmı değerlendirilemedi. Konfrontasyonla sol homonim hemianopsi, üstte egemen sol hemiparezi saptandı. Plantar refleks fleksördü, frontal serbest kalma belirtileri yoktu. Hasta flask olan brankiyal kaslarını istemli olarak hareket ettiremediği halde ağlarken ve gülümserken mimik kaslarında uygun hareket gözleniyordu. Olaydan 3 ve 20 gün sonra çekilen beyin tomografilerinde sol pariyetalde periventriküler beyaz cevherde düzensiz konturlu infarkt alanı ve sağda operküler bölgede korteksten beyaz cevhere doğru uzanım gösteren düzensiz konturlu subakut enfarkt alanı görüldü (Şekil 1). Klinikte bulunduğu süre içinde hasta kıvamlı bazı gıdaları yutabilir hale geldi, hemiparezide kısmi bir düzelme görüldü. Diğer bulgularda herhangi bir değişiklik olmadı.



Şekil 1: Foix - Chavany - Marie sendromu



Şekil II: Foix - Chavany - Marie sendromu

TARTIŞMA

FCMS en sık serebrovasküler olaylar sonucunda görülmekle birlikte; santral sinir sistemi enfeksiyonları, nöronal göç (migrasyon) kusurları olan gelişimsel bozukluklar, çocuklarda epilepsi, ender olarak da dejeneratif hastalıklar bu sendroma yol açabilir (3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11). FCMS bilateral anterior operkulum sendromu tanımına yeğlenmektedir. Çünkü literatürde ender de olsa ünilateral lezyonların FCMS'ye yol açabildiği ve operküler bölge dışındaki lezyonlarda aynı tablonun görülebildiği bildirilmiştir (12, 2). FCMS'nin ayrırcı tanısında kortikal olmayan suprabulber paralizisi ve birçok periferik sinir hastalığı yer alır. Kortikal olmayan suprabulber paralizinin gidişi daha basamaklı olup etkilenen kasların spastisitesi ile karakterizedir. Genellikle tam işlev yitimi değil, dizarti ve disfaji şeklinde bozukluk vardır. (2). FCMS'de etkilenen kaslarda spastisite olmayışı farklı bir özelliğidir. Klinikle ayırımı yapılamadığı olgularda radyolojik görüntüleme yöntemleri belirleyici olacaktır. En önemlisi konuşma bozukluğunun afazi ve oral apraksiden ayrılmasıdır. FCMS'nin klinik bulguları istemsiz hareketler için alt presental girusun bütünlüğünün korunmasının şart olmadığını düşündürmektedir. Apraksinin tanımında farklı görüşler olmakla birlikte bizim kabul ettiğimiz tanıma göre FCMS 'de birincil bir motor defisit olduğundan var olan konuşma bozukluğu apraksi olarak nitelendirilemez (13). Tutuk afazi ve apraksinin birlikte görüldüğü oral apraksiden farklı bir şekilde FCMS'de -bazı ender ve tartışmalı olgular dışında-bilateral lezyon söz konusudur (2, 11, 12). İstemli mimikler ya da emosyonel ifadelerin taklidi istemli kortikofugal yolların

kontrolü altındadır. Spontan emosyonel ifadenin ise bazal gangliyonların işlevi olduğu düşünülmektedir. Ayrıca limbik yolların bütünlüğünün korunmuş olmasının yüz ifadesi için gerekli olduğu bilinmektedir (14). Deney hayvanlarında beyin sapı ve medulla spinalise giden birçok polisinaptik efferent yolun varlığı gösterilmiştir (15). Otomatik ve istemsiz hareketlerin ayrı ayrı tutulmasında hangisinin rol oynadığı bilinmemektedir. Bizim olgumuzda anlamının tam olması, istemli basit hareketlerin dahi yapılamadığı ve spastisite olmayan, otomatik ve istemli hareketlerin ayrı ayrı tutuluş gösterdiği fasio-linguo-velo-faringeo-mastikatory paralizinin varlığı, radyolojik bulguların da desteklediği FCMS tanısına götürmektedir.

KAYNAKLAR

1. Mao CC, Coull BM, Golper LAC, Rau MT. Anterior operculum syndrome. *Neurology* 1989; 39:1169-1172
2. Weller M. Anterior opercular cortex lesions cause dissociated lower cranial nerve palsies and anarthria but no aphasia: Foix-Chavany-Marie syndrome and "automatic voluntary dissociation" revisited. *J Neurol* 1993; 240:199-208
3. Colamaria V, Sgro V, Caraballo R, Simeone M, Zullini E, Fontana E, Zanetti R, Grimauro-Marino R, Barnardina BD. Status epilepticus in benign rolandic epilepsy manifesting as anterior operculum syndrome. *Epilepsia* 1991; 32 (3):329-334
4. Cosnett JE, Moodley M, Bill PLA, Bullock R. Operculum syndrome from brain abscess in a left- hander. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987; 51:307-308
5. Ferrari G, Boninsegna C, Beltramello A. Foix-Chavany Syndrome: CT study and clinical report of three cases. *Neuroradiology* 1979; 18:41-42
6. Fusco I, Vigevano F. Reversible operculum syndrome caused by progressive epilepsia partialis continua in a child with left hemimegalencephaly. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; 54:556-558
7. Graff-Radford NR, Bosch EP, Stears JC, Tranel D. Developmental Foix-Chavany-Marie syndrome in identical twins. *Ann Neurol* 1986; 20:632-635
8. Grassi MP, Borella M, Clerici F, Perin C, Bini MT, Mangoni A. Reversible bilateral opercular syndrome secondary to AIDS-associated cerebral toxoplasmosis. (Abs) *J Neurol Sci* 15(2):115-117
9. Septien L, Gras p, Giroud M, Dumas R. Acute anterior bi-opercular syndrome of critical origin in epilepsy with rolandic spikes. (Abs) *Rev Neurol* 148 (11):712-715
10. Shevell MI, Carmant L, Meagher Villemure K. Developmental bilateral perisylvian dysplasia.(Abs) *Pediatr Neurol* 8 (4): 299-302
11. Weller M. How to define the opercular syndrome? (letter; comment) *J Neurol* 199.; 239 (5) 294-5
12. Posteraro L, Pezzoni F,Varalda E, Fugazza G, Mazucchi A. A case of unilateral opercular syndrome associated with a subcortical lesion. *J Neurol* 1991; 238:337-339
13. Hopf HC, Müller-Forell W, Hopf NJ. Localization of emotional and volitional facial paresis. *Neurology* 1992; 42:1918-1923
14. Jenny AB, Saper CB. Organization of the facial nucleus and corticofacial projection in the monkey. *Neurology* 1987; 37: 930-939.

SEREBROVASKÜLER HASTALIKLARIN HAVA KOŞULLARIYLA İLİŞKİSİ*

Süleyman KUTLUHAN

Devlet Hastanesi Nöroloji Kliniği, Kütahya

ÖZET

Serebrovasküler Hastalıklar (SVH)ın oluşmasında çevre faktörlerinin de etkisinin olduğu bilinmektedir. Bu faktörler arasında hava koşulları da bulunmaktadır. Yapılan araştırmalarda, SVH ların daha çok kış ve ilkbaharda görüldüğünü bildirenler çoğunluğu oluşturmaktadır. Günlük sıcaklığın düşmesiyle SVH in arttığının saptanmasına karşın, atmosfer basıncıyla SVH arasında anlamlı bir ilişki bildirilmemiştir.

Bu çalışmada, Kütahya Devlet Hastanesinde Ocak 1991 - Aralık 1993 tarihleri arasında tedavi edilen 475 SVH olgusu değerlendirilmiştir. SVH oluşmasının; mevsimler, aylar, günlük sıcaklık, günlük atmosfer basıncı, gün içi sıcaklık farkı ve gün içi basınç farkıyla olan ilişkileri araştırılmıştır. Tüm serebral infarktların ve intraserebral hemorajilerin kışın, subaraknoid kanamaların ilkbaharda daha çok görüldüğü saptanmıştır. Günlük sıcaklık ve basınçla direkt ilişki kurulamamıştır. Fakat SVH oluşmasıyla gün içi sıcaklık farkı arasında pozitif ve gün içi basınç farkı arasında ise negatif bir ilişki olduğu dikkatimizi çekmiştir ($p < 0.05$). Ayrıca SVH da mortalitenin diğer mevsimlere oranla kışın daha yüksek olduğu görülmüştür ($p < 0.01$).

Anahtar Sözcükler: Serebrovasküler Hastalıklar, hava koşulları.

THE RELATION BETWEEN WEATHER CONDITIONS AND CEREBROVASCULAR DISEASES

It is known that the environmental factors play a role in the occurrence of cerebrovascular diseases (CVD). One of these factors is the weather conditions. According to many authors, most of CVD occur in winter and spring. Although the occurrence of CVD increases by the decrease in mean ambient temperature, no significant correlation is found for atmospheric pressure.

In this study, 475 CVD cases treated between January 1991 - December 1993 in Kütahya State Hospital were investigated. The relationship between occurrence of CVD and weather conditions, including seasons, months, mean ambient temperature, mean ambient atmospheric pressure, intradiurnal temperature change and intradiurnal pressure change has been evaluated.

All CVD, cerebral infarcts and intracerebral hemorrhages occurred usually in winter while subarachnoid hemorrhages in spring. There was no correlation between occurrence of CVD and mean ambient temperature or pressure. However a significant positive correlation with intradiurnal temperature change and negative correlation with intradiurnal atmospheric pressure change was found ($p < 0.05$). In addition, mortality of CVD was higher in winter than in other seasons ($p < 0.01$).

Key words: Cerebrovascular Diseases, Weather Conditions

GİRİŞ

Serebrovasküler Hastalık (SVH) ların oluşmasında risk faktörlerinin etkisi yanında çevresel faktörlerin de rolü vardır. Hava sıcaklığı ve basınç gibi meteorolojik etkenlerin çevresel faktörler olarak SVH lar üzerinde etkili olduğu bilinmektedir (1).

Yapılan çalışmalarda; Yugoslavya, Meksika ve Brezilya'da SVH ların ortaya çıkmasında, meteorolojik faktörlerin etkisinin olmadığı rapor edilmiştir. Buna karşın; Japonya, Avustralya, Birleşik Amerika, Kanada, İngiltere, Danimarka, Belçika ve İtalya'da kış ve ilkbaharda SVH ların daha çok görüldüğü bildirilmiştir (2). Henüz, bu konuda yapılan çalışmalar yeterli olmamakla birlikte; ülkemizde SVH ların kış ve ilkbaharda daha çok görüldüğü saptanmıştır (3,4,5).

Çalışmamızda, Kütahya Devlet Hastanesinde tedavi gören SVH olgularında; günlük sıcaklığın, gün içindeki sıcaklık farklarının, aylık ortalama sıcaklığın ve mevsimlerin etkisi yanında günlük ortalama basınç, gün içindeki basınç farkı ve aylık ortalama basınç ilişkisi araştırılmıştır. Ayrıca,

SI : Serebral infarkt
ISH : İntraserebral hemoraji
SAK : Subaraknoid kanama

SVH daki mortaliteyle mevsimler arasındaki ilişkisi incelenmiştir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Kütahya ili, Ege bölgesinin batısında İç Anadolu'ya komşu, rakımı 949 metre olan bir yerleşim birimidir. Kışları uzun (Aralık, Ocak, Şubat ve Mart) sürüp hava sıcaklığı -5 ilâ +3 °C arasında, yazları ise kısa (Temmuz ve Ağustos) olup hava sıcaklığı +18 ilâ +25 °C arasında geçmektedir. Bu çalışmada; il devlet hastanesine başvuran hastalar retrospektif olarak incelenmiştir. Klinik muayene, bilgisayarlı beyin tomografisi ve gerektiğinde lomber ponksiyonla kesin tanısı konan olguların, hastalığa tutuluş günleri anamnezlerinden tesbit edilmiştir. Günlere ve aylara göre serebral infarkt (SI), intraserebral hemoraji (ISH) ve subaraknoid kanamalar (SAK)

Yazışma Adresi: Uz. Dr. Süleyman KUTLUHAN Devlet Hastanesi Nöroloji Kliniği Kütahya Tel: 0 (274) 216 10 19/223 60 53

*XXX. Türkiye Nöroloji Kongresinde poster olarak sunulmuştur.

Geliş Tarihi: 20 Temmuz 1996

ın dağılımı yapılmıştır.

1991, 1992 ve 1993 yıllarına ait meteorolojik kayıtlar Kütahya Meteoroloji Müdürlüğünden alınmıştır.

Elde edilen sonuçlar, χ^2 testi ile istatistiksel olarak değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Meteoroloji kayıtlarından şehirdeki 1991, 1992 ve 1993 yıllarına ait günlük ortalama sıcaklıklar, aylık ortalama sıcaklıklar ve üç yıla ait aylık ortalama sıcaklıklar °C cinsinden ve günlük basınç ortalamaları, aylık basınç ortalamaları ve 3 yıla ait aylık basınç ortalamaları da milibar (mb) cinsinden çıkarılmıştır. Ayrıca, gün içinde sıcaklık farkları ve bunların aylık ortalamaları ile gün içindeki basınç farkları ve bunların aylık ortalamaları hesaplanmıştır (tablo 1 ve grafik 1).

Kütahya Devlet Hastanesi Nöroloji Kliniğinde; 1991 yılında 137, 1992 yılında 176 ve 1993 de ise 162 hasta olmak üzere, üç yılda toplam 475 olgu SVH nedeniyle tedavi edilmiştir. Bunların, 346 sına SI, 113'üne İSH ve 16 sına da SAK tanısı konulmuştur

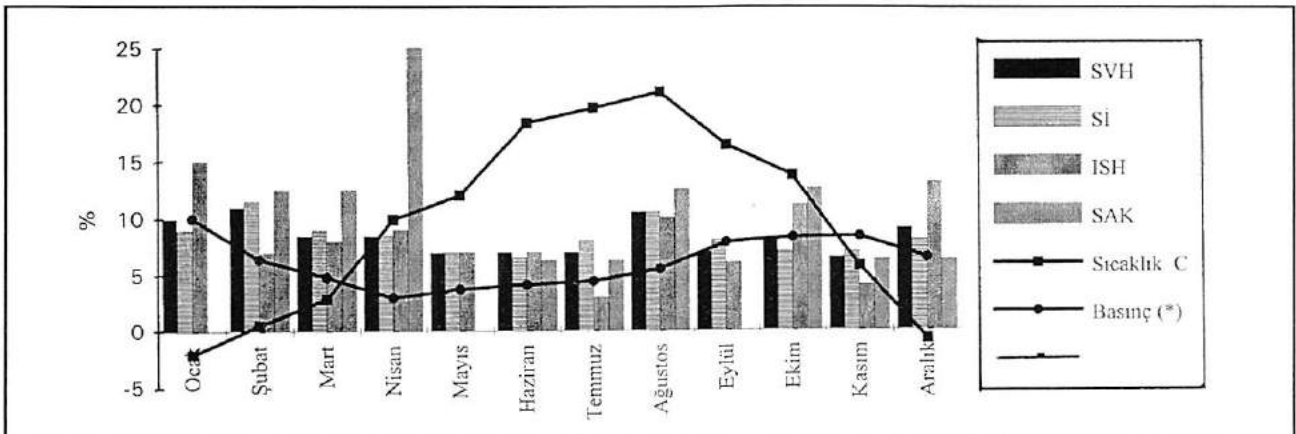
Hastaların 258'i kadın , 217'si erkektir ve en küçüğü 9 yaşında , en büyüğü ise 95 yaşında olup yaş ortalaması 64.23 dür. En fazla 60-69 yaş grubunda (%38) hasta bulunduğu dikkat çekmiştir. Çoğunluğu 6., 7. ve 8. dekattakiler oluşturmuştur (grafik 2).

Genel olarak SVH ların aylara göre dağılımında ; en çok hasta 50 olgu (%10.5) ile şubat ayında görülmüştür. Bunu 49 olgu (%10.3) ile Ağustos izlemiştir. En az hasta ise Kasım ayında (31 olgu, %6.5) görülmektedir (tablo 2 ve grafik 3). Mevsimlere göre ise % 29.7 oranla (141 olgu) kış mevsimi önde görülmekte ve bunu

Tablo - 1 Yıllara göre; aylık ve ortalama sıcaklıklar ve basınçlar ile gün içi farklar

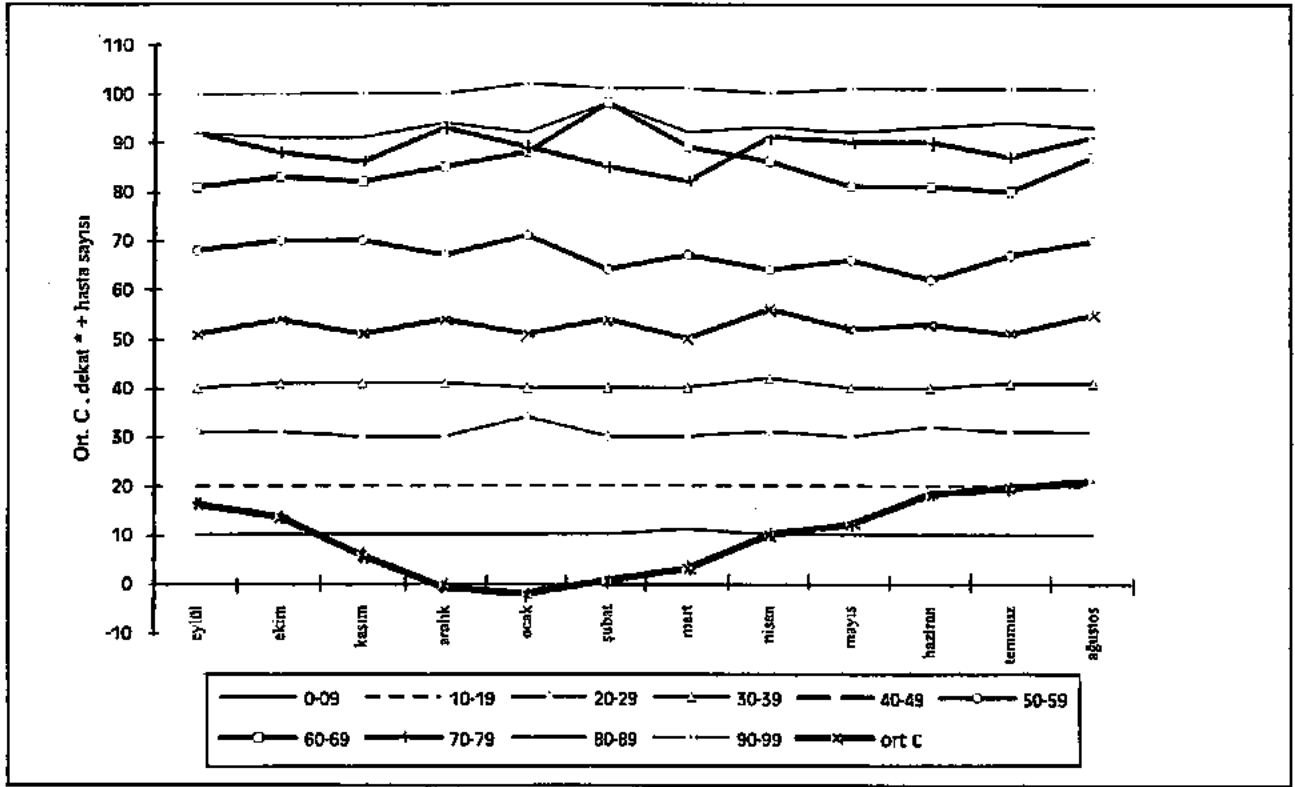
Aylar	Basınçlar (mb)					Sıcaklık °C				
	1991	1992	1993	Ort.	Fark*	1991	1992	1993	Ort.	Fark*
Ocak	909,6	910,4	909,9	910	2,7	-1,4	-3	-2	-2,1	7,6
Şubat	906,8	905,3	907,1	906,4	2,6	-0,6	-3	-1	0,5	6,6
Mart	906	904,5	904	904,8	2,7	6,7	3	-1	2,9	9,6
Nisan	902,7	903,6	902,7	903	2,5	9,7	11	9,2	9,9	12,5
Mayıs	903,7	904,7	902,7	903,7	2,2	13	14	8,8	12	10,2
Haziran	904,5	902,6	905,4	904,2	1,9	19	18	18	18,3	14
Temmuz	902,7	905,1	905,4	904,4	2,2	21	18	20	19,6	15,8
Ağustos	904,7	906,1	906,1	905,6	2,2	20	22	21	21	11,8
Eylül	908,2	908,8	916,4	907,8	2,4	17	15	17	16,3	17,4
Ekim	907,2	907,2	910,3	908,2	2,2	12	15	14	13,6	18,4
Kasım	908,3	907,6	909	908,3	2,5	6,4	6	4,5	5,7	10
Aralık	904,2	907,4	907,1	906,2	2,6	-1,8	-1	0,3	-0,8	7,9

(*Gün içi ortalama aylık farklar)



Grafik-1: Yıllara göre; aylık ve ortalama sıcaklıklar ve basınçlar (Basınçlar 900 mb eksik çizilmiştir)

ilkbahar (% 24.6 - 117 olgu), yaz (%23.8 - 113 olgu)
ve sonbahar (%21.9 - 104 olgu) mevsimleri
izlemektedir (tablo 3 ve grafik 4).



Grafik-2: Hastaların yaşlarına göre aylara dağılımı
(*dekatlardaki hastaların daha net görünmesi için hasta sayısına dekatlar eklenmiştir.)

Tablo 2: SVH'ların aylara göre dağılımı

	SVH		SI		İSH		SAK	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Ocak	47	9.9	31	8.8	15	13.3	0	0
Şubat	50	10.5	40	11.6	8	7.1	2	12.5
Mart	42	8.8	31	8.9	9	8.0	2	12.5
Nisan	43	9.1	29	8.4	10	8.8	4	25.0
Mayıs	32	6.7	24	6.9	8	7.1	0	0
Haziran	32	6.7	22	6.4	9	7.9	1	6.25
Temmuz	32	6.7	28	8.1	3	2.7	1	6.25
Ağustos	49	10.3	36	10.4	11	9.7	2	12.5
Eylül	35	7.4	28	8.1	7	6.2	0	0
Ekim	38	8.0	24	6.9	12	10.6	2	12.5
Kasım	31	6.5	25	7.2	5	4.4	1	6.25
Aralık	44	9.3	28	8.1	16	14.2	1	6.25

$$\chi^2 = 13,909$$

$$p > 0.05$$

$$\chi^2 = 10,25$$

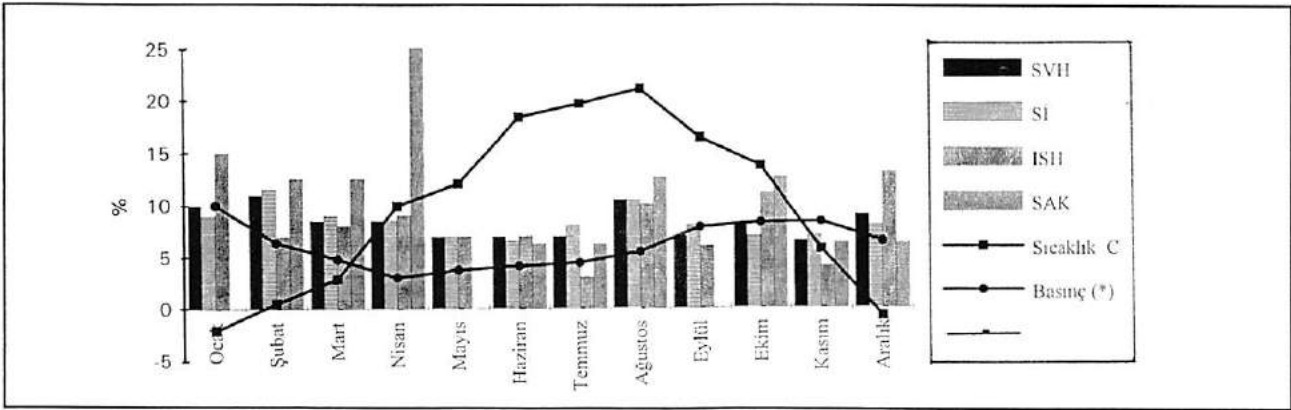
$$p > 0.05$$

$$\chi^2 = 16,43$$

$$p > 0.05$$

$$\chi^2 = 10,67$$

$$p > 0.05$$



Grafik-3: SVH, SI, ISH ve SAK'lar ile ortalama sıcaklık ve basıncın üç yıllık aylara dağılımı

Tablo 3: SVH'ların mevsimlere göre dağılımı

	SVH		SI		ISH		SAK	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Kış	141	29.7	99	29	39	35	3	19
İlkbahar	117	24.6	84	22	27	24	6	37
Yaz	113	23.8	86	25	23	20	4	25
Sonbahar	104	21.9	77	22	24	21	3	19

$$\chi^2 = 6.31$$

$$p > 0.005$$

$$\chi^2 = 2.85$$

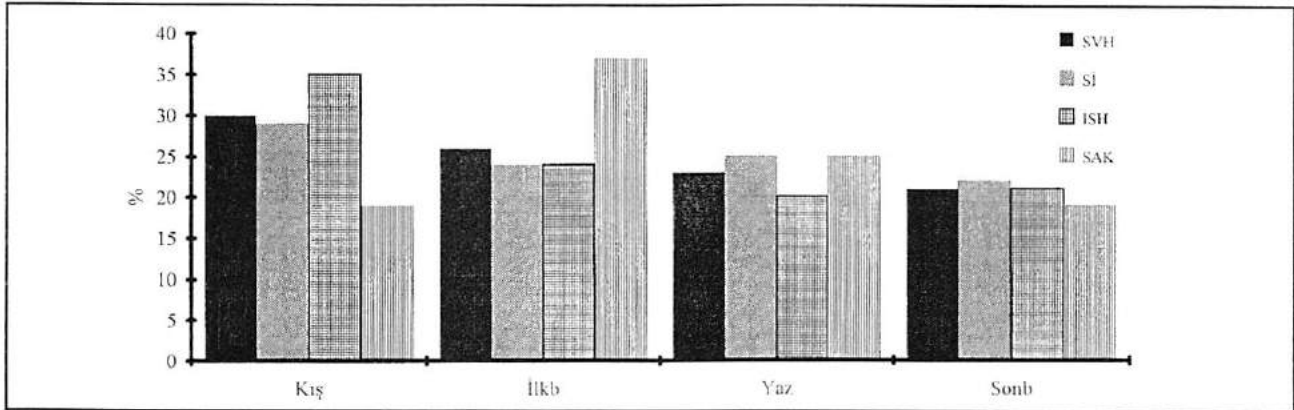
$$p > 0.005$$

$$\chi^2 = 5.76$$

$$p > 0.005$$

$$\chi^2 = 1.50$$

$$p > 0.005$$



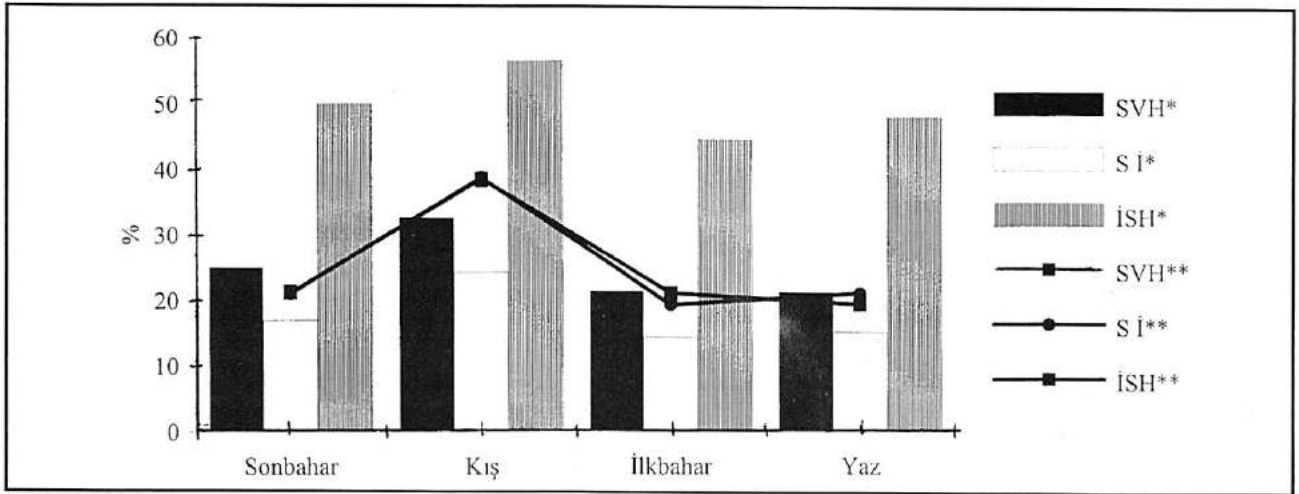
Grafik-4: Mevsimlere göre SVH'ların dağılımı

Tablo 4: SVH, SI ve ISH de mortalitenin mevsimlere göre dağılımı.

	Yatan hasta sayısı			Ölen hasta sayısı			Mevsimlik Mortalite %			Yıllık Mortalitenin mevsimlere dağılımı %		
	SVH	SI	ISH	SVH	SI	ISH	SVH	SI	ISH	SVH	SI	ISH
Kış	141	99	39	46	24	22	32,6	24,2	56,4	38,1	38,7	38,5
İlkbahar	117	84	27	25	12	12	21,4	14,3	44,4	20,7	19,3	21,1
Yaz	113	86	23	24	13	11	21,2	15,1	47,8	19,8	21,0	19,3
Sonbahar	104	77	24	26	13	12	25,0	16,9	50,0	21,4	21,0	21,1

(Mortalite; SVH da $\chi^2=10.99$ - $p<0.01$, SI da $\chi^2=6.25$ - $p>0.05$, ISH de $\chi^2 = 5.65$ - $p>0.05$)

Beyin Damar Hastalıkları Dergisi 1996, 2-2:113-119



Grafik-5: Mevsimlere göre mortalitenin dağılımı
(* Mevsimlik mortalite %si, ** Yıllık mortalitenin % olarak mevsimlere dağılımı)

Aylara göre dağılımda; Sİ en fazla şubat'ta (40 olgu, %11.6) görülmüştür. Bunu %10.4 (36 olgu) ile Ağustos ayı izlemiştir. En az Sİ ise %6.4 oranla (22 olgu) Haziran ayında görülmüştür (tablo 2 ve grafik 3). Mevsimlere göre ise, %29 oranla (99 olgu) kış ilk sırayı almıştır. Bunu 86 olguyla (%25) yaz, çok az farkla ilkbahar (%24 -84 olgu) ve sonbahar (%22- 77 olgu) takip etmiştir (tablo 3 ve grafik 4).

İSH li hastalar en fazla Aralık ayında kliniğe yatırılmıştır (%22-77 olgu). Bunu Ocak ayı (15 olgu,%13.3) izlemiştir. İSH lı olgular en az Temmuz ayında (3 olgu - %2.7) görülmüştür (tablo 2 ve grafik 3). Mevsimlere göre dağılımda kış 39 olguyla (%35) ilk sırayı almıştır. Ardından, ilkbahar (%24), sonbahar (%21) ve yaz (%20) mevsimleri sırayı izlemiştir (tablo 3 ve grafik 4).

Üç yılda toplam 16 olguda SAK görülmüştür. En çok Nisan ayında (4 olgu - %25) SAK tanısı konulmuştur. Ocak, Mayıs ve Ekim'de hiç görülmemiştir (tablo 2 ve grafik 3). Mevsimlere göre ise en çok ilkbaharda (%37- 6 olgu), takiben yaz (%25 - 4 olgu), kış (%19 - 3 olgu) ve sonbaharda (%19 - 3 olgu) görülmüştür (tablo 3 ve grafik 4).

SVH ların herbirinde aylara ve mevsimlere göre dağılımında sayısal ve % olarak farklılıklar saptanmış olmasına karşın bu sonuçların hiçbirisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (herbirinde $p > 0.05$). Aylık sıcaklık ortalamalarına ve aylık basınç ortalamalarına göre değerlendirmede de anlamlı bir ilişki saptanamamıştır.

Günlük ve aylık sıcaklık ortalamaları ile olguların hastalandığı günler karşılaştırıldığında anlamlı bir sonuç elde edilememiştir. Günlük basınç ortalaması ve aylık basınç ortalamalarıyla

da olguların hastalandığı günler arasında anlamlı bir ilişki kurulamamıştır. Günlük sıcaklık ortalamalarıyla günlük basınç ortalamaları birlikte hastalanma günleriyle kıyaslandığında anlamlı bir sonuç elde edilememiştir.

Gün içinde en düşük sıcaklık ile en yüksek sıcaklıklar arasındaki fark tesbit edilerek, bunların aylık ortalaması bulunmuştur. Olguların hastalandığı günlerdeki gün içi sıcaklık farkı, aylık ortalama sıcaklık farkıyla karşılaştırılmıştır. Sonuçta; toplam 475 olgudan 323'ünün hastalandığı günlerde, gün içi sıcaklık farkının aylık ortalama sıcaklık farkından yüksek olduğu görülmüştür. Bunun da oranı %68 dir ve istatistiksel anlamı olup $X^2 = 61.56$, $p < 0.001$ olarak saptanmıştır.

Gün içinde en düşük basınçla en yüksek basınç arasındaki farklar ile bu farkların aylık ortalamaları çıkarılmıştır. 475 olgudan 319 unun SVH a yakalandığı günlerde, günlük basınç farkının, aylık ortalama basınç farkından düşük olduğu dikkatimizi çekmiştir. Bu da tüm olguların %67'sini teşkil etmiştir . istatistiksel olarak da anlamlı olup $X^2 = 55.93$, $p < 0.001$ bulunmuştur.

475 olgudan 121 i (% 25.5) hastanede yattığı sürede (0-30 gün içinde) exitus olmuştur. En fazla mortalite kış aylarında (46 olgu - % 38.1) görülmüştür. Bunu sonbahar ayları takip etmiştir (26 olgu - % 21.4). İlkbahar aylarında 25 olgu (%20.7) ve yaz aylarında ise 24 olgu (%19.8) exitus olmuştur. Bu dağılım istatistiksel olarak anlamlı olup $X^2 = 10.99$ ve $p < 0.01$ dir. Sİ ve İSH lerde bu sonuca paralellik göstermiş olmasına karşın sonuç istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p > 0.05$). SAK lar toplam 16 hasta olup bunlardan yalnızca biri ilkbaharda, biri de sonbaharda exitus olmuştur (tablo 4 ve grafik 5).

TARTIŞMA

Kütahya Devlet Hastanesi, Kütahya ve çevresinde sosyal sigortalar kurumundan yararlananlar dışındaki, sosyal güvencesi olan ve olmayan bir topluluğa hizmet vermektedir. Bu topluluk içinde, SVH a tutulanlar direkt veya sağlık ocakları aracılığıyla hastanemize getirilmektedir. Hastanemize başvurmadan, başka hastanelere götürülmeleri pratik olarak mümkün olmadığı için, kaçak hasta sayısı gözardı edilebilir. Bu nedenle; çalışma belirli bir topluluğu kapsadığı için elde edilen sonuçlar, epidemiyolojik açıdan anlamlı kabul edilebilir.

Hastaların en küçüğü 9 yaşında ve en büyüğü 95 yaşında olup 50 ila 79 yaş arası %80'ini oluşturmuş. 60-69 yaş arası %38'le en fazla oranı teşkil etmiştir. Bu durum, diğer ülkelere göre olgularımızın biraz daha erken yaşta SVH a tutulduğunu göstermektedir (1,2, 6,7,8,9,10,11,12). Çoğunluğu teşkil eden yedinci ve sekizinci dekatlardaki olguların daha çok soğuk aylar ile en sıcak ayda hastalandığı dikkatimizi çekmiştir. Yapılan araştırmalarda da ileri yaşla birlikte soğukta inme riskinin arttığı bildirilmektedir (11). En sıcak ay olan Ağustos'ta da fazla SVH tutulmanın olması, ileri yaşlarda, belli yükseklikten sonra sıcaklığın da damarsal yapıyı olumsuz etkilediğini akla getirmektedir.

SVH ların genel olarak üç yıllık süredeki aylara dağılımında en çok hasta Şubat ve Ağustos'ta, en az da Kasım'da tedavi edilmiştir. Aylık sıcaklık ortalamalarına göre bakıldığında; ısının düştüğünde ve arttığında hasta sayısının arttığı dikkati çekmektedir. Mevsimlere göre dağılımı ise en çok kışın ve en az da sonbaharda hastalanmanın olduğu görülmektedir. Japonya, Avustralya, Birleşik Amerika, Kanada, İngiltere, İtalya ve Danimarka'da yapılan araştırmalarda kış ve ilkbaharda inmelerin daha çok görüldüğü rapor edilmiştir (2,12-20). Yugoslavya, Meksika ve Brezilya'lı araştırmacılar sıcaklık veya mevsimlerle inme arasında ilişki olmadığını bildirmişlerdir (2).

Sİ li hastaların aylara göre dağılımında; en çok hasta Şubat (40 olgu - %11.5) ve Ağustos'ta (36 olgu - %10.5), en az da Haziran'da (22 olgu - %6.5) görülmektedir. Aylık sıcaklık ortalamalarına göre bakıldığında; ısının düştüğünde ve arttığında hasta sayısının arttığı dikkati çekmektedir. Sİ ların, İtalya'dan Ocak ve Aralık'ta (18), ABD'den Şubat'ta (13,15), İngiltere'den erkeklerde Ocak'ta ve kadınlarda Mart'ta (7), Japonya'dan Mart'ta (2) en fazla görüldüğü rapor edilmiştir. Sİ ların mevsimlere göre dağılımı ise %29.7 ile kış önde gelmektedir. Karaman ve ark.nın Kayseri ilinde yaptıkları araştırmada da kış aylarında Sİ ların daha çok görüldüğü dikkati çekmektedir(4). Japonya, Avustralya, Birleşik Amerika, Kanada,

İngiltere ve İtalya'da yapılan araştırmalarda iskemik inmelerin daha çok görüldüğü mevsimin kış olduğu rapor edilmiştir (2,12,13,15-18). Soğukta; eritrosit ve trombosit sayılarında, kan viskozitesinde artma ile kateşolamin salınımlarındaki artış sonucu kan basıncındaki yükselme Sİ ların kış aylarında daha çok ortaya çıkmasına neden olmaktadır (21,22). Total lipid, kolesterol, düşük dansiteli lipoproteinlerin seviyelerinin kışın daha yüksek olması (23) Sİ ların kışın daha çok görülmesinden sorumlu olabilir.

ISH olguları ise en çok Aralık ve Ocak aylarında en az Temmuz ayında görülüp aylık ortalama sıcaklık eğrisiyle ters ilişki sergilemektedir. Kış aylarında hastalar daha fazla ve sıcak aylarda ise daha az görülmektedir. Kayseri'de Karaman ve ark ile Ankara'da Duman ve ark tarafından ISH lerin ilkbaharda daha çok görüldüğü bildirilmiştir (4,5). ISH lerin; İtalya'da Şubat ve Mart (18), İngiltere'de Ocak ve Mart (17), Belçika'da Kasım ve Aralık (20), Japonya'da Ekim ve Kasım aylarında (2) daha çok görüldüğü bildirilmiştir. Sobel ve ark birleşik Amerika (Lehigh Valley)'da ISH lerin mevsimsel özellik göstermediklerini rapor etmişlerdir(13). Caplan ve ark. normotansif üç olgunun soğuğa maruz kalması sonucu ISH geçirdiklerini bildirmişler (24). Soğuk aylarda tansiyonun yüksek olmasının ISH de tetik mekanizması olduğu sanılmaktadır (22).

SAK ların aylara göre Nisan'da ve mevsimlere göre de ilkbaharda en fazla görüldüğü dikkati çekmiştir. Karaman ve ark.nın çalışmasında da ilkbaharda en fazla görüldüğü belirtilmiştir (4). Gill ve ark. ise en fazla kışın ve en az da yazın görüldüğünü rapor etmişlerdir.(16).Shinkawa ve ark. ise mevsimsel bir farklılık saptamamışlardır (2). Rosenlın ve ark nın yaptığı araştırmada ilk ve sonbaharda yaz ve kışa göre SAK nın daha çok görüldüğü bildirilmiştir(19). Bunun yanında; meteorolojik koşullardan çok, aktif yaştaki bazı faktörlerin (stres, aşırı fizik aktivite vb) bu mevsimlerde daha yoğun etkili olmasıyla SAK ın baharlarda çok görüldüğünü açıklamaya çalışmışlardır (19).

Olguların hastalandığı günlerdeki gün içi sıcaklık farkı ile aylık sıcaklık farkları ortalamaları karşılaştırılmıştır. Buna göre 475 hastadan 323 ünün gün içi ısı farkının ortalamasının üzerinde olduğu günlerde hastalandığı dikkatimizi çekmiştir. Bu istatistiksel olarak anlamlı (p<0.001) bulunmuştur. Yalnız Shinkawa ve ark. inmelerin oluşmasıyla gün içi ısı değişikliği arasında pozitif bir korelasyon olduğunu bildirmişler ve gün içi ısı farklılıklarının kan basıncını ve otonomik sinir sistemini etkileyip serebral inmede tetik mekanizma olabileceği şeklinde yorum getirmişlerdir(2).

SVH'nin olduğu günlerdeki gün içi basınç farklarını aylık ortalama gün içi basınç farkıyla karşılaştırdığımızda; 319 olgunun, istatistiksel anlamlı olarak ($p<0.001$), gün içi basınç farkının, aylık ortalama gün içi basınç farkının altında olduğu günlerde, hastalandığı görülmüştür. Bu sonuç; gün içi basınç farkıyla SVH tutulma arasında ters orantılı bir ilişki olduğunu göstermiştir. Capon ve ark ISH lerde atmosfer basıncının anlamlı bir etkisinin olmadığını bildirmişlerdir(20). Bununla birlikte, basınç değişikliklerinin kan basıncı ve otonom sinir sistemi üzerine etki ettiğini düşünmek mümkündür.

Genel mortalite %25.5 dir (475 olgunun 121 i). Ülkemizde mortalite % 17 - %24 arasında değişmektedir (25). Çalışmamızda en fazla mortalite kış aylarında görülmüştür ($p<0.01$). Literatürde de en fazla ölümün kışın olduğu bildirilmektedir (15,16,17).

Sonuç olarak; kışları uzun ve soğuk, yazları kısa fakat fazla sıcak geçmeyen Kütahya'da genel olarak SVH'lar; kış aylarında ve en sıcak ay olan Ağustos'ta daha fazla görülmektedir. Sİ için de bu geçerlidir. ISH ise soğuk aylarda çok, sıcak aylarda az oluşmaktadır. Gün içi sıcaklık farkıyla SVH oluşması arasında pozitif, gün içi basınç farkıyla ise negatif bir ilişki vardır. Fakat bu ilişkilerin kesinlik kazanması için, daha geniş kapsamlı araştırmalara gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

1. Marmot MG, Poulter NR : Primary prevention of stroke. The Lancet 339: 344- 347, 1992.
2. Shinkawa A, Ueda K, Hasuo Y, Kiyohara Y, Fujishima M: Seasonal Variation in Stroke Incidence in Hisayama, Japan. Stroke 21: 1262- 1267, 1990.
3. Kumral K, Kumral E: Santral Sinir Sisteminin Damarsal Hastalıkları, 1. baskı, Ege Üni. Basımevi, Bornova / İzmir, 1993, s. 9-23.
4. Karaman Y, Tin Z, Soyuer A, Talasoğlu A : Serebral stroklarda sirkadiyen değişiklikler. Erciyes Tıp Dergisi 1992 ;14 (4) 421-429.
5. Duman T, Kömürcü F, Gürçay S : Akut intraserebral hemorajilerde kronorisk. Türk Nöroşirürji Der. 1994 ; 4:57-64.
6. Tanaka H : Age- specific Incidence of stroke in Shibata , Japan : 1976 -1978 . Stroke 1982 ; 13 : 110.
7. Herman B, Leyten A , Van Luik J , Frenken C , Schulte B.

- Epidemiology of stroke in Tilburg, the Netherlands. Stroke 1982;13:629-634.
8. Asok P , Radhakrishnan K , Kalawole TM , Patel P J : Incidence and pattern of cerebrovascular disease in Benghazi , Libya . J Neurol - Neurosurg - Psychiatry 1986 ; 49 : 519 - 523
9. Bonito R: Epidemiology of Stroke: The Lancet 339 :342-344, 1990 .
10. Aho K, Fogelholm R :Incidence and Early Prognosis of Stroke in Espoo-Kauniainen Area, Finland ,in 1972. Stroke 1974; 5 : 658-661.
11. Malmgren R, Warlow C, Bamford J, Sandercock P :Geographical and Secular Trends in stroke Incidence. The Lancet 1987; 21:1196 - 1200.
12. Christie D : Stroke in Melbourne, Australia : An epidemiological study. Stroke 1981 ; 12 : 467- 469
13. Sobel E, Zhag Z -X, Alter M, Lai S-M, Davanipour Z, Friday G, McCoy R, Isack T, Levitt L : Stroke in Lehigh Valley : Seasonal variation in incidence rates. Stroke 1987 ; 18:38 - 42.
14. Alter M, Chirtoferson L, Resch J, Myer G, Ford J : Cerebrovascular Disease : frequency and population Selectivity in an Upper Midwestern Community. Stroke 1970; 1: 454 - 465.
15. Mc Dowell FH, Louis H S, Monahan K : Seasonal variation of nonembolic Cerebral Infaction. J Chronic Dis. 1970 ; 23: 29-32.
16. Gill JS, Davies P, Gill S K, Beevers D G : Wind-chill and the seasonal variation of Cerebrovascular Disease . J Clin Epidemiol. 1988; 41 : 225 - 230.
17. Haberman S, Capildeo R, Rose I C : The seasonal variation in mortality from Cerebrovascular Disease . J Neurol Sci 1981 ; 52 : 25 -36.
18. Pasqualetti P, Natali G, Casale R, Colantonio D : Epidemiological chronorisk of stroke. Acta Neurol. Scand. 1990; 81(1):71-74 .
19. Rosenlm J, Rinde F, Eskesen V, Schmidt K : Seasonal variation of Aneurysmal Subarachnoid hemorrhage. Acta neurochir. 1988 ; 93 : 24-27.
20. Capon A, Demeurisse G, Zheng L : Seasonal variation of Cerebral Hemorrhage in 236 Consecutive cases in Brussels. Stroke 1992 ; 23 : 24-27.
21. Keatings W R, Coleshaw SRK, Cotter F, Mattock M, Murphy M, Chelliah R : Increases in platelet and red cell counts, blood viscosity, and arterial pressure during mild surface cooling:: Factors in mortality from coronary and cerebral thrombosis in Winter. Br Med J 1984 ; 289 :1045-1048.
22. Brennan P J, Greenberg G, Miall W E, Thompson S G : Seasonal variation in arterial blood pressure. Br Med J 1982 ; 285: 919 - 923.
23. Gordon D J, Hyde J , Trost D C, Whaley F S, Hannan P J , Jacobs D R, Ekelund L-G : Cyclic seasonal variation in plasma lipid and lipoprotein levels : The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial placebo group. J Clin Epidemiol 1988; 41: 679-689.
24. Caplan L R , Neely S , Gorelick P : Cold - related Intracerebral hemorrhage. Arch Neurol 1984; 41 : 227.
25. Kırbas D , Bakaç G , Hanoğlu L : Türkiye'de halk sağlığı açısından strok , Türkiye'de strok için hizmetin organizasyonu ve yöntemi . Beyin Damar Hastalıkları Dergisi 1995; 1 (1) : 75-83.

AKUT İSKEMİK İNMEDE RASYONEL HEPARİN KULLANIMI*

M. A. TOPÇUOĞLU, O.İ. ÖZCEBE, O. SARIBAŞ

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji A.D., Ankara

ÖZET

Akut iskemik inme tedavisinde antikoagülasyonun damar içinde gelişmiş olan pıhtının büyümesini engellemek ve rekürens azaltmak gibi önemli iki teorik yararı vardır. Kesin kanıtlara dayanmasa bile akut inme tedavisinde heparin kullanımının pratik ve ampirik yararları olduğuna inanıyoruz. Tüm tartışmalı verilere rağmen heparin en azından seçilmiş olgularda akut dönemde kullanılmalıdır. Bu makalede heparinin akut iskemik inme tedavisindeki kullanımı en son literatür bilgisi ışığında gözden geçirilmektedir.

Anahtar Sözcükler: Heparin, akut iskemik inme.

USE OF HEPARIN IN ACUTE ISCHEMIC STROKE: A REVIEW

Anticoagulation after acute ischemic stroke has two theoretical benefits: Prevention of propagation of intravascular thrombus and reduction of the risk of recurrent embolism. Despite the absence of proven benefit, we believe that there is still practical and empiric role for anticoagulation in acute stroke. Although inconclusive findings, heparin therapy has been recommended for selected cases. In this paper, we reviewed the rationale of use of heparin in the management of acute ischemic stroke on the basis of recent literature.

Key Words: Heparin, acute ischemic stroke.

GİRİŞ

Heparin tüm dünyada akut iskemik inme tedavisi için en yaygın olarak kullanılan ilaçtır. Amerika'da nörologların %89'u inme tedavisinde heparin kullanmakta ancak heparin kullananların %59'u ilacın etkin olduğuna inanmamaktadır (1). Yine Amerika'da tüm inmelerin %22'si ilk 24 saatte antikoagüle edilmekte olup (2), hospitalizasyon esnasında heparin uygulama oranı %42'dir (3). Henüz kullanma rasyoneli tam olarak kanıtlanamamış olsa da potansiyel teorik yararları, uygulamanın pratik oluşu ve güvenilirliği, bu yaygın kullanımın nedenini oluşturmaktadır (4-10). Bu makale çok kullanılan ama o derece bilinmeyen heparinin (11) inme tedavisindeki tartışmalı konumuna biraz açıklık getirmek amacıyla, en son literatür bilgisi ışığında hazırlanmıştır. Makalede önce heparin farmakolojik olarak tanıtılmakta ardından inme tedavisindeki yeri tartışılmaktadır.

Heparinin Farmakolojisi:

Yapısı:

Heparin molekül ağırlığı, antikoagülan aktivite ve farmakokinetik özellikleri açısından farklı parçalardan oluşmuş heterojen bir moleküldür. D-glukronik asit, L-iduronik asit ve D-glukozamin adlı mukopolisakkaritlerin (glukozaminoglukan) glukozid (-O-) bağları ile birleşmesi ile oluşan lineer zincir şeklinde bir yapısı olup, içerdiği sülfat gruplarının fazlalığı nedeniyle anyoniktir (12,13). Ticari heparin preparatlarının molekül ağırlığı 3,000 ile 30,000 dalton arasında, ortalama 15,000 dalton olup, yaklaşık olarak 50 polisakkarit içermektedir (14). Genellikle sodyum veya

aPTT	: Aktive parsiyel tromboplastin
AT - III	: Antitrombin - III
HMWH	: High molecular weight heparin
LMWH	: Low molecular weight heparin
DIK	: Dissemine intravasküler koagülasyon
vWR	: von Willebrand factor
DVT	: Derin ve trombozu
AMI	: Akut myokard infarktüsü
PTE	: Pulmoner tromboembolizm

kalsiyum tuzları ile kombine edilmiş olup, sadece intravenöz uygulanımı antikoagülan etkinlik gösterebilmektedir. Bu preparatların yanı sıra insan vücudunda doğal olarak da heparin bulunmaktadır. Mast hücreleri ve bazofillerde yoğun olan bu doğal heparinin zincir uzunluğu ilaç olarak kullanılabilecek kadar uzun olup moleküler ağırlığı 100,000 dalton civarındadır (13). Heparin molekülünün yalnızca üçtebirlik kısmı antikoagülan etkinlik gösterebilmektedir. Gerek antikoagülan etkinlik, gerekse plazmadan temizlenme (klerens) esas olarak zincir uzunluğuna bağlıdır. Zincir ne kadar uzun ise plazmadan temizlenmesi de o kadar hızlıdır. Bu farklı klerens özellikleri, preparattaki düşük molekül ağırlıklı fraksiyonun zamanla plazmada akümüle olması ile sonuçlanır ki bunun klinik önemi vardır. Çünkü zamanla in vivo ve in vitro aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) farklılaşır ve etkinlik aPTT'den ziyade "anti-Faktör Xa heparin testi" ile daha çok korele olmaya başlar (12).

Etkisi:

Heparin, koagülasyonu birbirinden bağımsız üç mekanizma ile inhibe eder. Trombositler

üzerindeki etkisi de ayrıca anti-hemostatik özelliğine katkıda bulunur.

Heparinin esas etkisi anti-trombin-III (AT-III) üzerinden Faktör-II, IX, X, XI, XII ve kallikrein'i inhibe etmesidir. Heparin molekülü AT-III'ün lizin bağlayıcı bölgesine bağlanınca, AT-III'ün reaktif merkezindeki arginin, pıhtılaşma faktörlerinin aktif merkezlerinde yer alan serini daha kolay ve hızlı inhibe edebilecek üç boyutlu bir yapı kazanır (13). Heparin pentasakkarit yapıdaki kısmı ile AT-III'e bağlanmaktadır. Pentasakkarit yapı tüm heparin preparatlarının yaklaşık olarak üçtebirlik kısmını meydana getirir. "Heparin-AT-III dimerik kompleksi" faktör-X'u inhibe etmek için yeterlidir. Ancak trombinin inhibisyonu için, 13 sakkarit içeren bir kısmın daha komplekse bağlı olması gerekmektedir. Onsekiz ve daha fazla sakkarit içeren polisakkarit zincirleri ise AT-III ve pıhtılaşma faktörü ile "ternary" kompleks oluşturmakta ve yıkımı artırarak pıhtılaşma faktörünün etkisini sonlandırmaktadır. Klinik dozlarda un-fraksiyone-heparin ("High molecular weight heparin": HMWH)-AT-III kompleksi trombin (faktör-II) yanında faktör-X, XII, XI ve IX'u da inhibe ederken, fraksiyone heparin ("Low molecular weight heparin": LMWH)-AT-III kompleksi direkt bağlanması gerekmeksizin faktör-10'u inhibe eder. Heparinin preparatlarının pentasakkarit içeren kısmı yüksek afiniteli antikoagülan etkiye sahip iken, kalan kısmın antikoagülan etkinlikte pek payı yoktur. Ama supra-farmakolojik dozlarda hem düşük hem de yüksek afiniteli kısımlar heparin ko-faktör-2'yi de inhibe ederek antikoagülan etkiye katkıda bulunabilmekte ise de bunun klinik önemi yoktur. Ancak heparinin hem in vivo hem de in vitro kanıtlanmış olan antitrombotik etkisi bu düşük afiniteli kısım sayesinde olmaktadır. Bu kısım von Willebrand faktörüne (vWF) bağlanmakta ve kanama zamanının uzamasına neden olmaktadır. Heparinin endotel ve trombositler ile olan etkileşimi anti-trombotik etkisinden bağımsız olarak kanama yapıcı etkisinde rol oynamaktadır. Heparin endotel yüzeyinde anyonik yük oluşturarak mikrovasküler transit zamanını uzatmakta, endotel permeabilitesini artırmakta ve de vasküler düz kas proliferasyonunu inhibe etmektedir (15).

Heparinin in vitro ortamlarda prostasiklini de nötralize ettiği gösterilmiştir. Bu bulgu heparinin baskın antikoagülan etkisi yanında trombusu artırıcı etkisinin de olduğunu düşündürmektedir. Heparinin nadir de olsa paradoksik trombus yaptığı ve bu etkinin daha çok trombosit aggregasyonunu artırması sonucu olduğu bulunmuştur. Heparin prostasiklini nötralize etmek suretiyle trombositlerden ADP salınımını artırmaktadır (13).

Heparin ayrıca damar duvarında negatif yük

birikimine de yol açarak üzerinde pıhtı oluşmasına engel olur. Heparin anti-trombin kompleksinin ise antiagregan etkisi olduğu bilinmektedir. Heparin ayrıca çok düşük dozlarda verildiğinde de antitrombotik etki yapmaktadır. Bu etkinin ise muhtemelen lipoprotein lipaz aktivasyonu sonucu olduğu sanılmaktadır.

Heparin Ünitesi:

1 cc sitratlanmış koyun plazmasına %1'lik kalsiyum klorür solüsyonu katıldığında bu maddenin 1 saat boyunca pıhtılaşmasına engel olan heparin miktarı 1 ünite dir. Bir mg heparin takriben 130 ünite dir. Ticari preparatlarda ise sodyum ve kalsiyum ile tuz şeklinde olduğundan 1 mg heparin yaklaşık 100-130 ünite içermektedir. Mühtazarlarda genel olarak 1 cc'de 5,000 ünite heparin bulunur.

Uygulama Yöntemleri:

Heparin intravenöz veya subkutan yolla kullanılır:

1-Intravenöz Devamlı Uygulama: Genel olarak kabul gören kullanım şekli olup hemen etki için 5,000 Ü bolus ve takiben 32,000 Ü/gün devamlı infüzyon şeklinde uygulanır. %5 Dekstroz veya tercihen serum fizyolojik ile hazırlanır ve 0.5 Ü/kg/dak hızıyla verilir. Doz ayarının daha iyi yapılabilmesi için infüzyon pompası kullanımı önerilmektedir.

2-Subkutan Uygulama: Profilaksi amacıyla düşük doz 15,000 Ü/gün (2-3 doza bölünerek) şeklinde uygulanır. Dihidroergotamin mezilat ile kombine edilebilir. Tedavi için bu yol kullanılırsa etkinin daha geç plato yapması dışında, biyoyararlanımı da daha düşük olduğundan dozun hafif yüksek tutulması gerekmektedir. Bu yolla 2X12,500 Ü/gün tedavi edici amaçlarla kullanılabilecek minimum dozdur.

3-Intravenöz Aralıklı Uygulama: DİK (Dissemine İnvasküler Koagülasyon) 'de tercih edilir. 50 Ü/kg dozunda, 6 saatte bir enjekte edilir. Her İnjesiyon öncesi aPTT testi yapılması gerekmektedir. Bu şekilde kullanımına "doz-ayarlamalı heparinizasyon" adı verilir. Bu yöntem inme tedavisinde tercih edilmez.

4- Çok Düşük Doz Profilaktik İntravenöz Uygulama: Bu uygulamada heparin 1 ü/kg/saat dozunda verilir. Bu uygulamada pıhtılaşma zamanı takibine gerek yoktur.

Heparin ile başlanan antikoagülasyona oral antikoagülan ile devam edilecekse en az 5 gün süre ile heparin vermek gerekir.

Farmakokinetik:

Heparin oral olarak verildiğinde etkisizdir. Bronşlardan emilebildiği gösterildiği halde bu yol kullanım zorluğu nedeniyle pratiğe girmemiştir (16). Subkutan yolla verilmesi ise hem profilaktik

hem de terapötik amaç için etkindir. Subkutan uygulamada pik heparin düzeyine 4-5 saatte ulaşılır ve etki süresi doza bağlı olmak üzere 12 saat veya daha uzundur (17).

Heparin kana karışınca bir çok plazma proteinine bağlanır. Bu heparinin düşük dozlardaki biyoyararlanım düşüklüğünün başlıca nedenidir. Yine fiks heparin dozlarına karşı değişken yanıt da bu proteine bağlanım oranı ile ilişkilidir. Ayrıca bu bağlanma bazı hastalarda heparin rezistansına neden olmaktadır (18). Heparinin bir kısmı ise vWF'e direkt olarak bağlanmakta ve vWF-bağımlı platelet aggregasyonunu inhibe etmektedir (19). Heparin ayrıca endotel ve makrofajlara da bağlanır. Heparin klerensi başlıca iki mekanizma ile olur. Bunlardan biri hızlı ve doyurulabilir olup, endotel ve makrofajdaki reseptörlerine bağlanıp internalizasyon ve depolimerizasyon ile yıkımıdır. Diğer mekanizma ise yavaş ve doyurulamaz olup, esas olarak renaldir. Terapötik dozlarda önemli miktarda heparin hızlı, saturabl ve doza bağımlı olan mekanizma ile temizlenir. Bu kinetik özellik nedeniyle terapötik dozlarda heparinin antikoagülan etkisi lineer değildir. Ancak hem etki şiddeti hem de süresi doz arttıkça artmaktadır. Heparin 25 Ü/kg IV bolus verilirse biyolojik yarı ömrü 30 dakika iken 100 Ü/kg verildiğinde 60 dakika ve 400 Ü/kg dozunda ise 150 dakikadır. Heparin subkutan uygulandığında ise biyoyararlanımı düşmektedir. Bu özellikle düşük (2X5,000 Ü) ve orta (2X12,500/15,000 Ü) dozlarda belirgindir. Yüksek dozlarda (35,000 Ü/gün) yeterli antikoagülan etkinlik sağlanabilmektedir (20). Heparinin intravenöz ve subkutan kullanımları arasındaki biyoyararlanım farkı derin ven trombozu çalışmalarında ortaya konulmuştur. Günde iki kez subkutan 15,000 Ü ile devamlı IV infüzyon ile verilen 30,000 Ü heparini karşılaştıran bir çalışmada subkutan grupta 24. saatte terapötik heparin düzeyi ve yeterli aPTT yüksekliği elde edilen hasta oranı %37 iken IV grupta bu oran %71'dir (21). Bu durum GISSI-2 ve ISIS-3 çalışmaları ile de doğrulanmıştır.

Pulmoner tromboembolizmde heparin klerensi artar ve tedavi edici dozun daha yüksek tutulması gerekir (22-23). Heparin fetal dolaşıma geçmez bu nedenle gebelikte mutlak suretle antikoagülan tedavi kullanılması gerekirse teratojenik oldukları kesin olan oral antikoagülanlar değil heparin tercih edilmelidir.

Heparin Rezistansı:

Nadirdir. Nedenleri F-8 düzeyinin yüksek oluşu (konjenital), heparin klerensinin artması (akciğer embolisi) ve AT-III eksikliğidir. AT-III eksikliği konjenital ise heparin rezistansı yaratmaz, çünkü bunlarda normalin %40-60'ı kadar AT-III vardır. Oysa nefrotik sendrom, siroz

ve DIK'da AT-III normalinin %25'inin altına iner ve heparine karşı rezistans yaratır. Bu hastalarda günlük doz 50.000 Ü civarında olmalıdır.

Heparin Etkisinin Takibi Ve Doz-Cevap İlişkisi:

Heparinin antikoagülan etkisi "aPTT" (Aktive edilmiş parsiyel tromboplastin zamanı) ile takip edilir (Tablo-1). Normal değeri 24-36 saniyedir. Bu test heparinin trombin, faktör-X ve IX üzerindeki inhibitör etkinliğini yansıtır. Heparin sabit dozlarda verilince antikoagülan etki derecesi heparin-nötralizan proteinlerin plazmadaki düzeyine göre değişmektedir. Bu nedenle etkinliğin düzenli şekilde aPTT ile takibi gerekmektedir. Ancak ticari aPTT reaktanları arasında dikkate değer etkinlik farklılıkları vardır (24). Pek çok reaktan için etkin antikoagülasyon, "aPTT-Oranı" 1,5-2,5 katı düzeyine çıkarıldığında sağlanabilmektedir (aPTT oranı = hasta aPTT / kontrol aPTT). Sensitivitenin fazla olduğu kitlerde bu oran daha yüksek, az olduğu kitlerde ise daha düşük değerlere ayarlanmalıdır. aPTT reaktanları heparin düzeyine karşı kalibrasyon yapılarak standardize edilirler. Protamin titrasyonu ile belirlenen terapötik heparin düzeyi 0.2-0.4 Ü/ml ve anti-Faktör-Xa kromojenik yöntemi ile ise 0.5-0.7 Ü/ml'dir.

Heparinin en önemli yan etkisi olan kanama da doz ile artmaktadır (25). Bu nedenle etki yan/etki profilinin belirlenmesi açısından aPTT ile takibin kuralları iyi bilinmelidir. Heparinin tam ve hızlı etkinlik sağlanması istenen durumlarda, 5,000 Ü IV bolus ve takiben günde 32,000 Ü devamlı IV infüzyon ile verilmesi tavsiye edilir (26). Trombolitik tedaviyi takiben uygulanması istenen doz ise, ilk gün 24,000 Ü'dür. aPTT ilk dozu takiben 6. saatte bakılmalıdır. Tablo-1'de heparin seviyesi 0.3 ± 0.1 Ü/ml iken 1.9-2.7 oranında terapötik etkinliği olan reaktanlar için doz ayarlama şeması verilmiştir. Buradaki kurallar tümü için olmasa da pek çok reaktan için geçerlidir. Subkutan uygulama ile terapötik düzey elde etmek için günlük total doz 35,000 Ü'nin altında olmamalıdır (20). Bu dozda, subkutan olarak heparin verilince etki 1 saat gecikir ve pik düzeye ancak 3 saat civarında ulaşılır.

aPTT dışında "aktive edilmiş koagülasyon zamanı" ile de heparinin etkisi takip edilebilir. Bu test oral antikoagülanlar tarafından daha az etkilenir ve F-VII düzeyinden hiç etkilenmez. Normal değeri 80-130 saniyedir. Kural olarak etkin antikoagülasyon için bu sürenin 2-2.5 katında tutulması gerekmektedir. Koagülasyon testi aktive edilmemiş kanla da yapılabilir. Bu pek çok klinikte kullanılan "Lee-White yöntemi" ile bakılan "pıhtılaşma zamanı"dır. Normal değerleri tüp çapı ve cinsi ile değişmektedir. Cam tüpler için normal değer 6-17 dakika, silikon tüpler için ise 19-60 dakikadır (27). Tedavi için düzeyin

Tablo-1 Heparin Dos Ayarlama Protokolü

aPTT (sn)*	Tekrar bolus (Ü)	İnfüzyonu durdur (dakika)	İnfüzyon hızını değiştir (ml**/saat ve U/gün)	Bir daha aPTT bakma zamanı
<50	5000	0	+3 (+2880)	6 saat sonra
50-59	0	0	+3 (+2880)	6 saat sonra
60-85***	0	0	0 (0)	Yarın sabah
86-95	0	0	-2 (-1920)	Yarın sabah
96-120	0	30	-2 (-1920)	6 saat sonra
>120	0	60	-4 (-3840)	6 saat sonra

*Dade actin FS reaktan ile aPTT'nin normali 27-35 sn,** 40 Ü/ml,*** Bu terapötik düzey protamin titrasyonu ile 0.2-0.4 U/ml heparin düzeyine denk geliyor. Anti-faktör-Xa heparin düzeyine göre ise 0.35-0.7 olup terapötik düzeyin aPTT reaktanının heparine karşı olan duyarlılığı ile değiştiği unutulmamalıdır.

bazalin 2-2.5 katında tutulması gerekmektedir. Bu testin dezavantajı tekrarlanabilirliğinin düşük oluşudur. Bu dezavantaj testin aynı hastada sürekli tek bir kişi tarafından yapılıp, takip edilmesi ile de giderilememektedir.

Heparin Kullanımının Kısıtlılıkları:

Farmakokinetik: Plazma proteinlerine ve endotele bağlanması klerensi etkiler ve bu durum bazen heparin rezistansına neden olur. Ayrıca sabit doza değişken yanıtı da sorumludur.

Biyofizik: Heparin-AT-III kompleksi protrombinaz içindeki aktif faktör-X'u, fibrin veya endotele bağlı olan trombinin inhibe etmez.

Bu kısıtlılıkların bir kısmı fraksiyone heparinler veya heparinoidlerde yoktur. Bunlar özellikle trombositleri etkilemedikleri için mikrovasküler kanamalara daha az neden olmakta ve daha yüksek dozlarda daha güvenle kullanılabilirler. Heparinin antikoagülan etkisi platelet, fibrin, damar yüzeyi ve plazma proteinleri tarafından modifiye edilir. Trombositler iki yolla heparinin etkisini kısıtlar; 1-Trombosit yüzeyinde oluşan faktör-Xa'nın heparin tarafından inhibe edilememesi. 2-Trombositlerin heparini nötralize eden platelet faktör-IV salması. Yine fibrin de trombine bağlanarak heparin-AT-III kompleksinin etkisinden kurtulur. Bu nedenle fibrine bağlı koagülasyon enzimlerinin inhibisyonu için daha yüksek dozda heparin gerekmektedir. Trombinin sub-endotelyal matriks proteinlerine de bağlanması trombinin heparinin etkisinden korur.

Heparinin Koagülasyon Sistemi Dışındaki Etkileri:

Heparinin çok sayıda biyolojik etkisi vardır. Antikoagülan etki bunlardan sadece biridir. Dokuda kompleman, çeşitli toksinler ve hormonları bloke eder. Antijen-antikor reaksiyonunda rol oynayan bazı faktörleri de bloke ettiği ve bu nedenle çok düşük oranda allerjik reaksiyona neden olduğu bilinmektedir. Heparin T ve B lenfositler ile osteoblastları inhibe etmektedir (15).

Heparin çok düşük dozlarda bile damar

endotelinden ve karaciğer ile yağ dokusundan lipoprotein lipaz enziminin salıverilmesine neden olmaktadır, şilomikronları azaltır. Heparinin anti-inflamatuvar etkinliği olduğu ileri sürülmüş olmakla beraber bu hipotez kanıtlanamamıştır.

Heparinin Yan Etkileri:

Heparinin en önemli yan etkisi kanamadır. Diğer komplikasyonları trombusla birlikte ya da tek başına trombositopeni (28), osteoporoz (29-30), deri nekrozu (31), alopesi (32), hipersensitivite reaksiyonu (33) ve hipoaldersteronizmdir (34).

Kanama: Spontan olarak görülmesi önem taşımaktadır. Heparin tedavisi sırasında hemorajik komplikasyon meydana gelmesi başlıca 4 faktöre bağlıdır: Bunlar heparin dozu, hastanın antikoagülasyona cevabı, heparinin verilme şekli ve hasta ile ilgili diğer faktörlerdir. Hematüri takibi bu yan etkinin monitörizasyonu açısından önem taşır çünkü sıklıkla en önce meydana gelmektedir. Her tür kanama olabilir. Subkutan kullanımda oluşan cilt altı hematomu greftlemeye gereksinim yaratacak kadar önemli cilt nekrozu oluşturabilir. Kanama komplikasyonu doz ile ilişkilidir (25). Devamlı infüzyon şeklinde kullanımda, aralıklı IV bolus tarzı kullanıma göre daha az kanama olur. Oysa aynı dozlarda subkutan ve devamlı intravenöz kullanım arasında fark yoktur (12). Alkoliklerde ve aspirin kullanan hastalarda kanama biraz daha fazladır (35). Heparine bağlı kanama halinde; heparin kesilir ve protamin sülfat verilir. Heparin ile kompleks oluşturan protamin onu inaktive eder. Her 100 ünite için 1 mg protamin verilir. Eğer heparin devamlı intravenöz infüzyon ile veriliyorsa son 4 saat içinde kullanılmış olan doza göre verilecek protamin miktarı hesaplanır. Eğer heparin kesildikten sonra yarım saat geçmişse verilmesi gereken protamin dozu yarıya iner. Protamin bir dozda 50 mg'ı geçmeyecek şekilde 1-3 dakikada puşe edilerek ya da SF ile sulandırılarak 1 saatte verilebilir. Eğer gerekli ise 10 dakika sonra tekrarlanabilir ya da doz tamamlanabilir. Protaminin etkisi 2 saat sürdüğü için bu süre sonunda ilk dozun yarısı miktarında

tekrarlanması önerilir. Protaminin en sık görülen yan etkisi hipotansiyondur. Bu yan etkinin olduğu hastalarda ya da allerjik yan etki gelişenlerde (özellikle NPH insülin alanlarda ve vazektomili erkeklerde) toluidin mavisi veya hegzadimetrenin de kullanılabilir. Protaminin heparin olmayan in vivo ortamlarda antikoagülan etki yaptığı unutulmamalı ve verilecek doz son derece dikkatli hesaplanmalıdır.

Trombositopeni: Heparine bağlı trombositopeni iki tiptir. Birincisi 2-5. günlerde olan geçici ve hafif trombositopenidir (trombosit sayısındaki ortalama azalma %20 kadardır). Diğeri ise 5-22. günlerde, ortalama 9. günde ortaya çıkan ve %1-5 oranında görülen geç trombositopenidir (36-38). Daha önceden heparin kullanılmışsa geç trombositopeni daha erken görülebilir (28). Bu hastalarda saatler içinde başlayan hiperakut trombositopeni olabilir (12). Calciparinde trombositopeni gelişme oranı biraz daha düşüktür. (%5-15.6 vs %2-5.8) (28,39,40). Trombositopeninin doz ve uygulama yolu ile ilgisi yoktur (41). Şaşırtıcı olarak trombosit sayısı 20.000'lerin altına indiği halde kanama nadir olarak izlenir. Ancak geç trombositopeni olan hastaların %20-40'ında paradoksik tromboz oluşur (39,42). Bu "Beyaz pıhtı sendromu" adı verilen bir durumdur ve trombositopeninin ağırlığı ile artmaktadır (39). Heparinin yaptığı geç trombositopeni, trombositler üzerindeki antikor ile heparinin etkileşmesine, tromboz ise damar endotel hücreleri üzerinde bu hücrelerin sentez ettikleri heparin sülfat ile anti-heparin antikorlarının etkileşmesine ve böylece heparin-AT-III etkileşmesine bağlı olan normal antikoagülan mekanizmayı bozmasına bağlıdır. Trombositopeni olgularında IgG türü anti-heparin antikorların varlığı gösterilmiştir. Trombositopeni heparin kesildikten sonra 4 gün içinde yavaşça düzelir. Steroid tedavisi tartışmalıdır (36). Bazı hastalarda ise immünoglobülin (43), aspirin, dekstran ve plazmaferez kombinasyonu (44) veya ancrod (42) da kullanılmıştır. Düşük molekül ağırlıklı heparin standart heparin ile immunolojik çapraz reaksiyon gösterebilir (45), ancak Orgaran-10172 (TOAST çalışmasında kullanılan heparinoid) göstermez. Bu madde bu tür trombositopeni vakalarında başarılı olarak kullanılmıştır (46). Bu madde temin edilemezse 4. günden sonra trombosit sayısını yakından takip etmek şartıyla düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) başlanabilir.

Osteoporoz: Heparin 20.000 Ü/gün üzerindeki dozlarda ve 5 aydan uzun süre kullanıldığında oluşur. DMAH'lerde bu yan etkinin olup olmadığı bilinmemektedir. Bu yan etkinin nedeni D vitamininin aktif 1,25 (OH)₂ Vit-D'ye dönüşümünün heparin tarafından inhibe edilmesidir (15).

Heparinin Genel Kontrendikasyonları:

Kanama olan durumlarda kontrendikedir. Malinite, AVM'lar, aktif peptik ülserler kesin kontrendikasyonlar iken yeni geçirilmiş ameliyat, travma, derin biyopsiler ve gebelik göreceli kontrendikasyondur. Gebelikte kesin olarak kullanılması gerekirse 37. haftada kesilmesinde yarar vardır (47). Ayrıca osteoporoz riski de kullanım süresi planlanırken göz önünde bulundurulmalıdır.

Düşük Molekül Ağırlıklı Heparinler:

Bu maddeler de heparin gibi heterojen zincir uzunluklarına sahip olup, molekül ağırlıkları 1,000 ile 10,000 arasında değişen, ortalama 5,000 dalton olan maddelerdir. Fraksiyone heparinler de AT-III'e pentasakkarit sekansından bağlanırlar ve bu bağlanma faktör-Xa'yı inhibe etmeye yeter; ancak trombinin etkilemez. Heparinin aksine trombosit yüzeyine yapışmış olan faktör-Xa'ları da inhibe edebilme avantajları vardır (48-50).

Anfraksiyone heparinin aksine fraksiyone heparinlerin sadece %25-50 kadarı 18'den fazla sakkarit içerir. Dolayısıyla klasik heparinde anti-Faktör-IIa/anti-faktör-Xa oranı "1" iken bunlarda "1:2-1:4" arasında değişir. Örneğin Fraxiparine için bu oran 3,2/1'dir (13).

Düşük molekül ağırlıklı heparinler heparin-bağlayan proteinlere daha az afinite gösterirler ve düşük dozlarda daha yüksek biyoyararlanım gösterirler. Bu özelliklerinden dolayı antikoagülan etkinlik derecesini daha doğru öngörmek mümkündür (51). vWF'ne düşük afinite göstermeleri ve vasküler permeabilite üzerindeki etkilerinin daha az oluşundan dolayı kanamaya daha az meyil oluşturmurlar. Ancak DMAH'ler de endotele bağlanırlar; bu nedenle yarı ömürleri oldukça uzundur (52). DMAH'lerin esas olarak renal yolla uzaklaştırılmaları ve makrofajlar tarafından internalize edilmemeleri de yarı ömürlerinin standart heparinden daha uzun olmasının diğer nedenleridir. Günde tek dozda ve laboratuvar monitörizasyonu olmadan da uygulanabilmeleri büyük bir avantajdır. Ancak doz fazlalığı durumunda protamin sülfatın antidot olarak yeterli etkinlik göstermemesi bu ilacı kullanırken dikkatli olmayı gerektirir (53).

Heparine göre gravimetrik etkinlikleri düşüktür. Bugün kullanılan DMAH'lerin başlıcaları nadroparin (Fraksiparin,, Seleparin,,), enoxaparin (Clexane,, Levonex,,), parnapin, logiparin, tinzaparin, fluxum, adreparin, reviparin (Clivarin,) ve bioparin'dir (48,54-59). Oral kullanılabilecek olan preparatlar üzerinde halen çalışmalar devam etmektedir (48).

Özellikle heparine bağlı trombositopeni bu ilaçlar kullanılırken çok düşük oranda görülmektedir (54,60). Gerek heparine bağlı

trombositopeni gelişen vakalarda gerekse warfarine bağlı deri nekrozu olan vakalarda bu ilaçların başarı ile kullanılabilecekleri bazı çalışmalarda gösterilmiştir (50,61).

Bu ilaçların osteoporoz yapıp yapmadıkları bilinmemektedir (13). DMAH'lerin günümüzde pek çok kullanım alanı vardır. 175 Ü/kg'a kadar olan dozlarda laboratuvar takibine gereksinim olmaması (48) nedeniyle derin ven trombozu (DVT) olgularında ayaktan kullanılabilmeleri avantajdır. Yine DVT olgularında standart heparine göre hem rekürrensi hem de akciğer embolisini önlemede daha etkindirler, daha az kanama yaparlar ve kanser hastalarında bile güvenle kullanılabiliirler (62).

İnme hastalarında derin ven trombozu profilaksisi açısından kullanımı iyi sonuç vermiştir (63-65). Fraksiyone heparinler inmede derin ven trombozu gelişimini %40-86 oranında azaltmaktadır (66-67). Bir çalışmada akut iskemik inme tedavisinde nadroparinin 2x0.4 cc dozunda subkutan 10 gün süreyle uygulanmasının yararlı olduğu ve bu tedavi ile 1000 hastanın 200'ünün kötü prognoz ya da ölümden kurtarılabileceği bildirilmiştir (68-69). Ancak DMAH'lerin major inme ve kardiyembolizmde standart heparine göre üstünlüklerini gösteren bir çalışma yoktur. Minör inmelerde ise bu ilaçlar kullanılabiliirler.

Akut İnme Tedavisinde Heparinin Kullanımı:

Heparinin derin ven trombozu ve pulmoner embolizm tedavi ve profilaksisinde etkin olduğu kesinleşmiştir. Benzer şekilde akut myokard infarktüsü (AMI) sonrası mural trombus gelişimini ve tromboliz sonrası koroner reoklüzyonunu azalttığı da bilinmektedir. Ayrıca anstabil anjina pectoris ve AMİ tedavisinde başarılı olarak kullanılmaktadır. Tıbbın bu alanları içinde heparinin endikasyonları net olarak tanımlanmışken, akut inme tedavisinde kullanım endikasyonları ve olası yararları hala tartışmalı bir konudur (8,9,70-76).

İnmede heparin etkinliğini araştıran mevcut çalışmalar pek çok metodolojik hata içermelerinden ötürü eleştirilmiş ve sonuçları genel olarak kabul görmemiştir. En sık yapılan yanlış; tedaviye genellikle 48 saat içinde başlanmasıdır; bu süre geçilince iskemik dokuda reperfüzyon hasarı beklenen bir bulgu olmaktadır (77).

Son on yıl içinde akut iskemik inmede erken dönemde antikoagülasyon kullanımına ilişkin randomize-kontrollü olarak yapılmış 15 tamamlanmış çalışma vardır (78). Bunların meta-analizinde heparin kullanımı ile derin ven trombozunun %81 (p<0.05), akciğer tromboembolisinin (PTE) %58 (p>0.05), herhangi bir nedenden ölümün %18 (p>0.05) oranında azaldığı saptanmıştır. Bu olumlu etkilere karşın

heparinin tedavi-sonrası bilgisayarlı beyin tomografisi ile konfirme edilmiş hemorajik transformasyonu %12 gibi düşük bir oranda artırdığı bildirilmiştir. Ancak bu genel değerlendirmede çalışmaların çoğunda kurtulanların disabilite derecesi ayrıca belirlenmediği için bu açıdan genel analiz yapılamamıştır. Bu çalışmanın sonuçları inmede erken dönemde heparin verilmesinin derin ven trombozu ve buna bağlı PTE riskini azalttığını göstermektedir. Sonuç olarak bu şekilde tedavi edilen 1000 hastanın 20-40'ında erken ölüm engellenebilmektedir.

Heparin Kullanılması Önerilen Akut İnmeli Hastalar:

Nöroloji pratiğinde antikoagülasyon sıklıkla başlangıçtaki nörolojik defisiti progresyon ya da fluktuasyon gösteren hastalarda kullanılmaktadır (79). Bu gün için ampirik heparin kullanımının önerildiği inme tipleri Tablo-2'de gösterilmiştir.

Tablo-2: Akut İnme Tedavisinde Heparin kullanım endikasyonları (4,5,76-77,79,80-83)

İlk 6 saatte görülen progresif inmeler (Anstabil İnme)
Kardiyembolik nedenli tüm akut TIA'lar
Anti-platelet ilaç korumasına rağmen oluşan akut TIA'lar
İpsilateral karotid arterde %90 ve üzerinde darlık olan hastalarda ipsilateral inme veya TIA**
Karotid veya vertebral arter diseksiyonu bulunanlar
Anjio veya diğer yöntemler ile gösterilmiş intra-lüminal trombus olması
Kardiyembolik nedenli bazı inmeler
Yatağa bağımlı hale gelmiş tüm inmeli hastalarda

*: Bkz Tablo-3 **:Bu durumda erken endarterektomi önerilir, endarterektomi yapıldıktan sonra hasta antikoagüle edilmelidir.

İskemik İnmede Heparin Kullanımının Teorik Yararları

1- Heparin kullanımının ana hedefi nörolojik kötüleşmeyi önlemektir. Ancak giderek bozulan hastalarda bu durum hastaların sadece çok az bir kısmında trombusun giderek büyümesine bağlıdır. Bu kötüleşmeye başka çok sayıda intra ve ekstra kranial etmen yol açabilir. Bu açıdan heparinden beklenen teorik yarar en fazla bilinçli, biraz da iyimser bir tahmindir (82).

2- İnme sonrası hiperkoagülabl (protrombotik) bir durum gelişmektedir (84). İnmeyi takiben fibrinojen (85), fibrinopeptid-A (86), F1+2 (84), D-Dimer (87,88), trombosit aggregabilitesi (89,90), Plazmin-antiplazmin (PAP) kompleksi (91), trombin-anti-trombin (TAT) kompleksi (84)

artarken AT-III (92), protein C (93,94), serbest protein S (95) azalır. Heparin kullanımı F1+2, fibrinopeptid A, TAT düzeylerini azaltmaktadır (87,96). Bu teorik olarak heparin kullanımını haklı çıkarabilir ama bu gözlemler heparinin nasıl etkili olabileceğini açıklasa bile, ne yaparak etkili olduğu konusunda fikir vermemektedir.

3- Özellikle felçli tarafta olan hareketsizlik inme hastalarında derin ven trombozu insidansını artırmaktadır. Pulmoner embolizm ise bu hastalarda önemli bir ölüm nedenidir. Heparinin bu yönden yararı olacağı kuşkusuzdur.

4- Gerek tromboliz gerekse spontan rekanalizasyon yolu ile inmeli hastalarda reperfüzyon sağlanabilir. Tromboliz esnasında trombositler, plazmin ve trombin ile aktive olmakta ve lizise uğratılmış olan pıhtının her tarafında trombosit agregatları oluşturmaktadırlar. Bu durum hem trombolizisi geciktirici bir faktör olarak rol oynamakta hem de rekanalizasyon sonrası reoklüzyon ya da distal embolizme neden olmaktadır. Rekanalizasyonu takiben yüksek akım hızı sağlanmış ise Glikoprotein IIb/IV aracılığıyla trombositler damar çeperindeki vWF'ne bağlanmakta ve fibrinojenden bağımsız olarak agregre olmaktadır. Eğer sağlanan akım hızı düşük ise trombositler bu sefer glikoprotein Ib/IIa ve IV aracılığıyla agregre olmakta ve bir yandan da yüzeye yapışık durumdaki fibrinojene bağlanmaktadır. Bu fibrinojene bağımlı agregasyondur. Heparin bu iki mekanizma üzerinde de etkilidir. Bu olayları azaltan daha yeni ve etkin ilaçlar geliştirilmiş ve denenmekte olup, bunlar rutin kullanıma girene kadar heparinin bu amaçla kullanımı gerçekçidir. Bu gün inmeli hastalarda reperfüzyon olup olmadığını gösterebilen teknikler halen ülkemizde rutin olarak uygulanamamaktadır. Bu nedenle rekanalizasyon olduğu tahmin edilen hastalarda (örneğin giderek düzelen hastalar gibi) reoklüzyon ve distal trombosit embolizmini azaltmak için heparin kullanılması önerilebilir (97).

Kardiyoembolik İnmelerde Heparin Kullanımı:

Kardiyoembolik inmelerde antikoagülasyon ile erken reemboлизм azaltılabilmektedir. İlk 14 günde rekürrens oranı %2-%21,3 arasındadır. İlk 2 hafta içinde ortalama risk her gün için %1'dir (79,98-102). Düşük plazma AT-III düzeyi, dehidratasyon, diüretik kullanımı, romatizmal kapak hastalığı veya prostetik kalp kapağı oluşu ve intra-kardiyak trombus oluşu durumlarında rekürrens daha da yüksektir. Sadece atriyal fibrillasyon olması durumunda ise erken reemboлизм oranı düşüktür (79,103-104).

Kardiyoembolik nedenli inmelerde erken heparinizasyon ile intrakardiyak trombus oluşumu da azalmaktadır (105); ilk 48 saatte

antikoagüle edilen kardiyoembolik inmeli hastalarda günlük EKO izlemi ile intrakardiyak trombus oluşumu ya da trombusun büyümesi, daha sonraki dönemde heparinize edilenlere göre daha azdır.

Ancak kardiyoembolik inmelerde hemorajik transformasyon oranı da biraz daha fazladır ve antikoagülasyon ile hastaya zarar verme olasılığı az değildir (106). Kardiyoembolik inmelerde seri BT izlemi yapılan çalışmalara göre hemorajik dönüşüm oranı ortalama %25'dir (106,107). Bu oranın büyük enfarktlerde daha fazla olduğu görülmektedir (106-108). Kardiyoembolik inmelerde spontan hemorajik transformasyon 2-4. günlerde en fazla olmaktadır (106-107,109-110). Bu nedenle bazı çalışmalarda tahminen kardiyak nedene bağlı infarktlerde 48 saat beklenmesi ve çekilen BT'de spontan hemorajik transformasyon görülmez ise heparinizasyon uygulanması tavsiye edilirse de bu tartışmalıdır (79). Hemorajik transformasyon oranı heparinizasyon ile pek artmaz. Bu tip hastalarda antikoagülasyon uygulanırken bolus doz verilmemesi ve yakın tansiyonun takibi önerilir (111). Kardiyoembolik büyük arter tıkanıklıklarında %90'ı orta serebral ve %10'u da posterior serebral alanında olmak üzere "intra-infarkt hematoma" gelişme olasılığı vardır. Bu hematomlar enfarkt proksimalinde yani derinde yerleşmeye meyilli ve densdirler; antikoagülasyon uygulanması ile yakın olarak ilgilidirler. Prognozları da hemorajik transformasyonun diğer tiplerine göre daha kötüdür. Hastaların %32'sinde klinik kötüleşme ve %19'unda ölüm beklenir. Bu hematomların %67'si ilk 18 saat içinde olup genellikle vasküler yırtılmayı takiben oluşurlar. Bu durum BT ile doğrulanınca heparinizasyona hemen son verilmesi yararlıdır. Diğer hemorajik transformasyonlar için önerilen ılımlı yaklaşım uygulanmamalıdır. İntra-infarkt hematoma gelişmesi infarkt büyüklüğü ile direkt korelasyon göstermektedir (111).

Kardiyak Patolojilerde Heparinizasyon Endikasyonları:

Kalp hastalıklarının sekonder profilaksisi için önerilen tedavi şeması Tablo-3'de özetlenmiştir.

İnme geçirmiş atrial fibrillasyon (AF) olgularında yıllık rekürrens %10-20 olup sekonder profilakside mutlaka antikoagülasyon kullanılmalıdır (112,113). Mitral darlıklı hastalarda inme sonrası heparinizasyon şarttır. Özellikle 40 yaşın üzerinde olanlarda, sol atrium çapı >5.5 cm ve AF varsa mutlak suretle antikoagülasyon uygulanması gerekir. Uygun düzeyde antikoagüle iken inme gelişen mitral darlık olgularının ise ameliyat edilmesi gerekmektedir (114,115). Akut miyokard infarktüsünü takiben en sık ilk ay

içinde olmak üzere %2-4 oranında inme olur (116-118). Bu özellikle yaygın ön duvar infarktlarını takiben fazladır (116) ve bu hastalarda 3-6 ay süre ile antikoagülasyon önerilir. Altıncı aydan sonra sol ventrikül anevrizmaları kronik olarak kabul edilir ve tromboze olsalar bile düşük embolijenik risk taşırlar (119,120). Apikal anevrizma içindeki trombus genellikle organize ve nonmobil olduğundan antikoagülasyon önerilmemektedir (117). Koroner arterler normal iken sol ventrikül sistolik fonksiyonlarında ileri derecede bozulma idiyopatik dilate kardiyomyopatilerde olur. Bu hastalarda özellikle AF var ise antikoagülasyon uygulanmalıdır (118,119). İskemik dilate kardiyomyopatilerde ise antikoagülasyon sadece ejeksiyon fraksiyonu (EF) <%35 ve klinik olarak klas-3 ve 4 ise önerilmelidir, EF iyi ve normal günlük aktivitesini sürdürebilen hastalarda kullanılmamalıdır (120,121). Mekanik mitral ve aortik yapay kalp kapakları kesin antikoagülasyon endikasyonudur. Aynı şekilde inme gelişen biyoprotetik kapaklarda da antikoagülasyon şarttır (122,123). Uygun düzeyde antikoagüle iken inme gelişen protetik kapaklı hastalarda kapak fonksiyonları iyi ise aspirin ilave edilmelidir (124). Patent foramen ovale olgularında derin ven trombusu açısından detaylı tetkik yapılmalı ve bulunursa antikoagülasyon tavsiye edilmelidir (125), doğal kapakta ya da normal ritmi olan biyoprotetik kapak endokarditlerinde heparin verilmemeli, ancak mekanik kapakta endokardit gelişmişse antikoagülasyona devam edilmelidir (115,126-127). Nonbakteriyel trombotik endokarditlerde altta yatan neden düzeltilene kadar heparinizasyon endikasyonu vardır (115).

Anstabil (Progressif) İnmelerde Heparin Kullanımı:

İskemik inmelerde ilk 4 gün içinde giderek kötüleşme veya fluktuasyon oranı %15-%41 ortalama %20'dir (141-143). Bu oran vertebrobasiler sistem infarktlarında (ortalama %30) daha yüksektir (142,144). Kötüleşme ya da fluktuasyon saptanan hastaların en az üçte biri mutlaka detoriye olmaktadır. Kötüleşme ya da fluktuasyonun başlangıçta nörolojik defisiti fazla olan hastalarda daha sık olduğu da gösterilmiştir (143,145). Bu hastaların en azından bir kısmında progresyondan phtının büyümesinin sorumlu olabileceği düşünüldüğünden antikoagülen tedavi detoriasyonu önlemek amacıyla kullanılmaktadır. Ancak bu tartışmalı bir durumdur (113) ve yapılan çalışmalarda yeterli heparinizasyona rağmen bu tip inmelerin %27-50'sinde ilerlemenin durdurulamadığı görülmüştür (146,147). Ancak tüm bu verilere rağmen ilk 48 saatte başka bir açıklayıcı neden yok iken progresyon gösteren

Beyin Damar Hastalıkları Dergisi 1996, 2-2:121-133

Tablo-3: Kalp Patolojilerinde Antikoagülasyon Endikasyonları

ANTİKOAGÜLASYON	Referans
UYGULANMALI	Atrial fibrilasyon (112,113,128) (Valvüler %20, nonvalvüler %70 ve yanlı %10) Mitral darlık (114,115) İdiyopatik dilate kardiyomyopati (118,119) Her tür kapak replasmanı (122,123) Sol atriyal trombus (114) Non bakteriyel trombotik endokardit (115,129)
ÖZEL DURUMLARDA UYGULANMALI*	Bakteriyel endokardit (126,127,130-132) Patent foramen ovale (14,125) Akut miyokard infarktüsü (116) İskemik dilate kardiyomyopati (120,121) (PROMISE)
KANITLANMAMIŞ	Aortada aterosklerotik debris (114) Atrial septal anevrizma (114) Sol ventrikül trombus (133,134) Spontan eko kontrast (135) İdiyopatik hipertrofik subaortik stenoz (136) Mitral kapak "strand"ları (137)
UYGULANMAMALI	Kronik sol ventrikül anevrizması (117,119) Mitral valv prolapsusu (99) Mitral annüler kalsifikasyon (114) Aort darlığı (114) Kardiyak tümörler (138) İzole sol ventrikül diastolik disfonksiyonu (139) Sol ventrikül hipertrofisi (140)

*: Metne bakınız.

inmelerde heparin kullanımı için bir kontraendikasyon yok ise antikoagülen tedavi kullanılması tavsiye edilebilir (79).

Akut Transient İskemik Ataklarda Heparin Kullanımı:

TIA geçiren hastaların %3-9'u ortalama %5'i ilk hafta içinde inme geçirir (144,148). Özellikle kreşendo tarzı gelen (kısa süre aralıklarla şiddet ya da sürede artım olan) veya vertebrobasiler sistem ile ilgili TIA'larda bu oran daha da yüksektir. Bu TIA gruplarında erken dönemde heparin verilmesi önerilmektedir. İpsilateral karotid stenozuna bağlı genellikle hemodinamik natürlü stereotipik TIA'lar ise (kısa süre aralıklarla gelen ancak şiddet ve süresi değişmeyen) son zamanlarda kapsüler "Warning" sendromu olarak adlandırılmakta olup bunlar heparinizasyona dirençlidir (148-152). Ayrıca TIA'dan sonra bir hafta geçmisse acil antikoagülasyon tavsiye edilmez ve inceleme sonucuna göre sekonder profilaksi için ilaç seçimi yapılır (79).

Hemorajik İnfaraktlarda Heparin Kullanımı:

Antikoagüle iken hemorajik infarktın BT'nde

görülmesi erken rekürrense rağmen BT'nde hemorajik görünüm kaybolana kadar tedaviye ara verilmesi gerektiğini düşündürür. Kardiyembolik ve hemorajik enfarkt olan 11 hastanın bildirildiği bir seride, antikoagülasyona devam ya da kısa süre kesip sonra devam edilmesi ile klinik gidişat değerlendirilmiş ve bütün hastaların stabil veya daha iyi olduğu görülmüştür. Buradan şu sonuç çıkarılabilir; eğer rekürrens riski yüksek ise hemorajik infarkta rağmen heparin tedavisine devam etmek güvenilir olabilir (153). Daha önce de belirttiğimiz gibi bu tip bir yaklaşım sadece intrinfarkt hematoma dışındaki hemorajik transformasyonlar için rasyoneldir.

Antikoagülasyona Bağlı Hemorajik Transformasyon Nelere Bağlıdır?

Akut inme tedavisinde heparin kullanımınıyla ilişkili en önemli çekince nedeni hemorajik transformasyondur. Antikoagülasyona bağlı hemorajik transformasyon oranının infarkt boyutunun büyük oluşu, kardiyembolik nedene bağlı oluşu, tedaviye başlanma zamanı, başlangıçta bolus doz verilmesi, tedavi süresi, doz fazlalığı, kontrol edilemeyen hipertansiyon, birlikte aspirin kullanımı, ileri yaş ve klinik tablonun ağırlığı ile arttığı bildirilmiştir (108,111,143-145,154-156). Ancak sayılan bu faktörlerin hepsi genel kabul görmemiş olup tartışmalıdır. Embolik inmesi olan 171 hastada ilk 72 saat içinde antikoagülan tedavi verilerek yapılan bir çalışmada büyük infarkt olan, 2 cm'den küçük şifti olan ve klinik defisiti ağır olan hastalarda hemorajik konversiyon %26 oranında izlenirken, bu sayılan şartların olmadığı hastalarda %22 oranında izlenmiştir. Hemorajiye bağlı kötüleşme bilinci açık, ağır defisitli ve büyük infarktli hastalarda %4 oranında izlenirken diğerlerinde %11 oranında izlenmektedir. Yani hemoraji ile klinik defisit şiddeti ve enfarkt boyutu arasında korelasyon bulunmamıştır (157). Ancak antikoagülasyon ile intra-infarkt hemoraji oranı artmasa bile kanama olursa hacmi daha büyük olmaktadır. Bir çalışmada antikoagüle edilen 28 hastada hemoraji hacmi 72 cc, edilmeyen 178 hastada ise 35 cc olarak bildirilmiştir (158). Yani büyük enfarktlarda kanama oranını heparinizasyon artırmamakta ancak klinik olarak önemli yani büyük ve detoriye edici kanama oranını (genel olarak intra-infarkt hematoma) artırabilmektedir (107,108,111). Hemoraji hemen her çalışmada aPTT'nin yüksek oluşu ile doğrudan ilintili bulunmuştur. İleri yaş ve hipertansiyon ise ekstra-serebral kanamaları artırmaktadır (41,143,145,159-160).

Sonuç olarak uygun düzeyde antikoagülasyon uygulandığında hemorajik transformasyon ve buna bağlı kötüleşmeyi etkileyen infarkt

parametreleri tartışmalıdır (161). Bu durumda her hastayı ayrı ayrı düşünmek ve büyük, kitle etkisi olan, kontrolsüz hipertansiyonu bulunan hastalarda konservatif yaklaşımda bulunmak daha akılcı olmaktadır.

Heparin Kullanılmaması Önerilen İnmeli Hastalar:

Geniş hemisferik infarktlar ya da major serebral arter kök tıkanıklıkları (79), intra-infarkt hematoma, 6 saatten kısa sürede elde olunan BT'lerde bariz hipodansite görülen (77), 2 cm'den fazla şift olanlar ile kontrol edilemeyen malign hipertansif hastalarda akut dönemde antikoagülan tedavinin tavsiye edilmemesi yararlıdır.

Son Söz:

Heparin akut iskemik inme tedavisinde rutin ve non-selektif olarak kullanılmaz (5,162). Detaylı bir felç sınıflaması yapılmalı ve her bir subgrup için antikoagülanların yararlılığı ayrı ayrı ele alınmalıdır. Embolik inmelerde amacımız re-embolizmi azaltmak iken, yerleşmiş inmelerde trombozun büyümemesi, TIA'lı hastalarda ise inme gelişmemesidir (163). Her bir hasta ayrı ayrı değerlendirilmelidir. Lezyonun görüldüğü andaki büyüklüğü ve lokalizasyon ilişkisi hesaba katılmalıdır. Akut iskemik felçte antikoagülasyon üzerine çelişkili görüşler bulunmaktadır. Tüm olumsuz bildirimlere rağmen (133,143,146) klinisyenler arasında olumlu heparin etkisi olan çalışmaları destekleme yönünde belirgin eğilim vardır (164). Bu nedenle heparini kullanacak nöroloğun en azından hastasına zarar vermemesi için bu ilacı çok iyi bilmesi ve etkisini takip edebilecek olanaklara (aPTT) sahip olması gereklidir. Heparinin akut inmedeki etkinliğini ele alan çalışmalardan en büyüğü olan Uluslararası inme çalışması (IST=International Stroke Trial) çalışması yakın bir gelecekte bitecektir (165). Bu çalışmanın bitişi ile heparin ile ilgili tüm fikirlerin değişmesi olasılığı vardır. Eski tüm teoriler gibi "heparinin akut inme tedavisinde yararlı olduğu" görüşü yanlışsa bile hiçbir zaman bunun tersi de kanıtlanamamıştır. Olasılıkla yan etkisi daha az ve daha etkin olan yeni ilaçlar bulundukça, heparin kullanımı doğal olarak sona erecektir. Bu kadar sık olarak heparin kullanımının esas nedenini belki de bu seçenek azlığı oluşturmaktadır.

KAYNAKLAR:

- 1-Marsh EE, Adams HP, Biller J, Wasek P et al. Use of antithrombotic drugs in treatment of acute stroke: A survey of neurologists in practice in the U. S. Neurology-1988;39:1631-1634
- 2-Foulkes MA, Wolf PA, Price TR et al. The stroke data bank: Designs, methods, and baseline characteristics.

- Stroke-1988;19:547-554
- 3-Hier DB, Foulkes MA, Swiontoniowski M et al. Stroke recurrence within 2 years after ischemic infarction. Stroke-1991;22:547-561
- 4-Camarata PJ, Heros RC, Latchaw RE. "Brain Attack": The Rationale For Treating Stroke As a Medical Emergency. Neurosurgery-1994;34:144-158
- 5-Caplan LR. To heparinise or not: An unsettled issue. Stroke-1989;20:968
- 6-Estol CJ, Pessin MS. Anticoagulation: Is there still a role in atherothrombotic stroke? Stroke-1990; 21:820-824
- 7-Miller VT, Hart RG. Heparin anticoagulation in acute brain ischemia. Stroke-1988;19:403-406
- 8-Philips SJ. Heparin anticoagulation in focal cerebral ischemia: An alternative view. Stroke-1989; 20: 295-298
- 9-Scheinberg P. Heparin anticoagulation. Stroke-1989;20:173-174
- 10-Scheinberg P. Controversies in the management of cerebrovascular disease. Neurology-1988;38:1609-1616
- 11-Alberts MJ, Dawson DV, Massey EW. A follow up survey of clinical practices for the use of heparin, warfarin, and aspirin. Neurology-1994;44:618-621
- 12-Hirsh J, Fuster V. Guide to anticoagulant therapy. Part-1: Heparin. Circulation-1994;89:1449-1468
- 13-Kayaalp SO. Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji-2. Cilt 7. Baskı-1995;1385-1413
- 14-Hanna JP, Sun JP, Furlan AJ et al. Patent foramen ovale and brain infarct. Echocardiographic predictors, recurrence, and prevention. Stroke-1994;25:782-786
- 15-Freedman MD. Pharmacodynamics, clinical indications, and adverse effects of heparin. J Clin Pharmacol-1992;32:584-596
- 16-Kavanagh LW, Jacques LB. A New route of heparin administration-The Lung. Drug Res-1979;26:398
- 17-Hirsh J, O'Sullivan EF, Gallus AS et al. Evaluation of subcutaneous calcium heparin therapy in the treatment of thromboembolic disease. Med J Aust-1970;1:15-23
- 18-Young E, Prins M, Levine MN, Hirsh J. Heparin binding to plasma proteins, an important mechanism for heparin resistance. Thromb Haemost-1992;67:639-643
- 19-Sobel M, McNeill PM, Carlson PL et al. Heparin inhibition of von Willebrand factor-dependent platelet function in vitro and in vivo. J Clin Invest-1991;87:1787-1793
- 20-Pini M, Pattachini JC, Quintavalla R et al. Subcutaneous vs intra-venous heparin in the treatment of deep venous thrombosis: A randomised clinical trial. Thromb Haemost-1990;64:222-226
- 21-Hull RD, Raskob GE, Hirsh J et al. Continuous intravenous heparin compared with intermittent subcutaneous heparin in the initial treatment of proximal vein thrombosis. NEJM-1986; 315: 1109-1114
- 22-Hirsh J, Van Aken WC, Gallus AS et al. Heparin kinetics in venous thrombosis and pulmonary embolism. Circulation-1976;53:691-698
- 23-Simon TL, Hyers TM, Gaston JP et al. Heparin Pharmacokinetics: Increased requirements in pulmonary embolism. Br J Haematol-1978;39:111
- 24-Brill-Edwards P, Grinsberg JS, Johnson M et al. Establishing a therapeutic range for the heparin therapy. Ann Intern Med-1993;119:104-109
- 25-Morabia A. Heparin doses and major bleedings. Lancet-1986;1:1278-1279
- 26-Cruickshank MK, Levine MN, Hirsh J et al. Standart heparin nomogram for the management of heparin therapy. Arc In Med-1991;151:333-337
- 27-Wallach J. Interpretation of diagnostic tests: A synopsis of laboratory medicine-Fifth edition-A little Brown Handbook-1992; 10
- 28-King DJ, Kelton JG. Heparin-associated thrombocytopenia. Ann Intern Med-1984;100: 535-540
- 29-Ginsberg J, Hirsh J. Use of anticoagulant during pregnancy. Chest-1989;95 (Suppl-2):165-170
- 30-Ginsberg JS, Kowalchuk G, Hirsh J et al. Heparin effect on bone density. Thromb Haemost-1990;64:286-289
- 31-White PW, Sudd JR, Nensel RE. Thrombotic complications of heparin therapy: Including six cases of heparin-induced skin necrosis. Ann Surg-1979;190:595-608
- 32-Jacques LB. Heparins: Anionic polyelectrolyte drugs. Pharmacol Rew-1979;31: 99-166
- 33-Curry N, Bardana EJ, Pirofsky B. Heparin sensitivity: Report of a case. Arch Intern Med-1973; 132:744-745
- 34-O'Kelly R, Magee F, McKenna TJ. Routine heparin therapy inhibits adrenal aldosterone production. J Clin Endocrinol Metab-1983;56:108-112
- 35-Huang ZS, Teng CM, Lee TK et al. Combined use of aspirin and heparin inhibits in vivo acute carotid thrombosis. Stroke-1993;24:829-836
- 36-Ansell J, Deykin D. Heparin-induced thrombocytopenia and recurrent thromboembolism. Am J Hematol-1980;17:513-523
- 37-Ansell J, Price JM, Shali S, Beckner RR. Heparin-induced thrombocytopenia. Chest-1985;88: 878-882
- 38-Kelton JG. Heparin-induced thrombocytopenia. Haemostasis-1986;16:173-186
- 39-Becker PS, Miller VT. Heparin-induced thrombocytopenia. Stroke-1989;20:1449-1459
- 40-Rao AE, White GC, Sherman L et al. Low incidence of thrombocytopenia with porcine mucosal heparin. A prospective multicenter study. Arch Intern Med-1989;149:1285-1288
- 41-Kamires-Lassepas M, Quinones MR. Heparin therapy for stroke: Hemorrhagic complications and risk factors for intracerebral haemorrhage. Neurology-1984;34:114-117
- 42-Kyritsis AP, Williams EC, Schutta HS. Cerebral venous thrombosis due to heparin-induced thrombocytopenia. Stroke-1990;21:1503-1505
- 43-Frame JN, Mulvey KP, Phares NC, Anderson MJ. Correction of severe heparin-associated thrombocytopenia with intravenous immunoglobulin. Ann Intern Med-1989;111:946-947
- 44-Nand S, Robinson JA. Plasmapheresis in the management of heparin associated thrombocytopenia with thrombosis. Am J Hematol-1988;28:204-206
- 45-Leroy J, Leclerc MH, Delajousse B et al. Treatment of heparin associated thrombocytopenia and thrombosis with low molecular heparin. Semin Thromb Hemost-1985;11:326-329
- 46-Chong BH, Ismail F, Gallus A et al. Heparin-induced thrombocytopenia: Studies with a new low molecular weight heparinoid. Org-10172. Blood-1989;73:1592-1596
- 47-Harper C. Treatment of stroke in older patients. Drugs-Aging-1995;6:29-44
- 48-Fareed J, Hoppensteadt DA, Walenga JM. Currents perspectives on low molecular weight heparins. Sem Thromb Hemost-1993 (Suppl-1):19-111
- 49-Hoppensteadt DA, Jeske W, Alsan A et al. Biochemical and pharmacologic profile of defined molecular weight fractions of heparin. Semin Thromb Hemost-1993;19(suppl-1):12-19
- 50-Vermeylen JG. Effect of heparin and low molecular weight heparins on platelets. Sem Thromb hemost-1993;19 (suppl-1):20-21
- 51-Handeland GF, Abilgaard U, Holm HA et al. Dose adjusted heparin treatment of deep venous thrombosis: A comparison of unfractionated and low molecular weight heparin. Eur J clin Pharmacol-1990;39:107-112
- 52-Hirsh J, Levine MN. Low molecular weight heparin. Blood-1992;79:1-17
- 53-Diness V, Ostergaard PB. Neutralisation of a low molecular weight heparin and conventional heparin by protamine sulfate in rats. Thromb Haemost-1986;56:318-322
- 54-Barradel LB, Buckley MM. Nadroparin calcium. A review of its pharmacology and clinical applications in prevention and treatment of thromboembolic disorders. Drugs-1992;44:858-889
- 55-Buckley MM, Sorkin EM. Enoxaparin. A review of its pharmacology and clinical applications in the prevention and treatment of thromboembolic disorders. Drugs-1992;44:465-497
- 56-Bergqvist D, Lowe GD, Berstad A et al. Prevention of venous thromboembolism after surgery: A review of enoxaparin. Br J Surg-1992;79:495-498
- 57-Frampton JE, Faulds D. Parnapin: A review of its pharmacology, and clinical application in the prevention and treatment of thromboembolic and other vascular

- disorders. *Drugs*-1994;47:652-676
- 58-Friedel HA, Balfour JA. Tinzaparin: A review of its pharmacology and clinical potential in the prevention and treatment of thromboembolic disorders. *Drugs*-1994;48:638-660
- 59-Levine MN, Gent M, Hirsh J et al. Adreparin ve graduated compression stocking for the prevention of venous thromboembolism. *Arch Intern Med*-1996;156:851-856
- 60-Green D, Hirsh J, Heit J et al. Low molecular weight heparin: A critical analysis of clinical trials. *Pharmacol Rew*-1994;46:89-109
- 61-Drakos P, Uziely B, Nagler A et al. Successful administration of low molecular weight heparin in a patient with heparin induced thrombocytopenia and coumadin induced skin necrosis. *Haemostasis*-1993;23:259-262
- 62-Siragusa S, Cosmi B, Piovella F et al. Low molecular weight heparins and unfractionated heparin in the treatment of patients with acute venous thromboembolism: Results of a meta-analysis. *Am J Med*-1996;100:269-277
- 63-Turpie AG, Levine MN, Hirsh J et al. Double-blind randomised trial of Org-10172 low-molecular weight heparinoid in prevention of deep vein thrombosis in thrombotic stroke. *Lancet*-1987;1: 523-526
- 64-Prins MH, den Otterlander GJ, Gelsema R et al. Deep vein thrombosis prophylaxis with a low molecular heparin in stroke patients. *Thromb haemost*-1987;58(suppl):117
- 65-Fields WS. heparins and stroke: Is there a place for low molecular weight heparins ? *Semin Thromb Hemost*-1991;17:371-374
- 66-Bergqvist D. Review of clinical trials of low molecular weight heparins. *Eur J Surg*-1992;158: 67-78
- 67-Nielsen JD, Landolph A. Low molecular weight heparin versus unfractionated heparin in the treatment of deep venous thrombosis-A meta-analysis (Abstract) *Ugeskr Leager*-1994;156:5844-5849
- 68-Kay R, Wong KS, Woo J. Pilot study of low molecular weight heparin in the treatment of acute ischaemic stroke. *Stroke*-1994;25:684-685
- 69-Kay R, Wong KS, Ling BS et al. Low molecular weight heparin for the treatment of acute ischaemic stroke. *NEJM*-1995;333:1588-1593
- 70-Adams HP. Trials of trials in acute ischemic stroke. *Stroke*-1993;24:1410-1415
- 71-Dyken ML. Controversies in stroke: past and present. *Stroke*-1993;24:1251-1258
- 72-Grosset DG. What have drugs to offer the patient with acute stroke? *Br J Pharmacol*-1992; 33:467-472
- 73-Hallenbeck JM, Frerichs KU. Stroke Therapy. *Arch Neurol*-1993;50:768-770
- 74-Hirsh J. Fundamentals of anti-coagulant action and administration. In: *Stroke Pathophysiology, Diagnosis and management* edited By Barnett HJM, Mohr JP, Stein BM, Yatsu FM (Second Edition); Churchill Livingstone Inc-1992; Chapter-36:905-913
- 75-Jonas S. Anticoagulation therapy in cerebrovascular disease: Review and meta-analysis. *Stroke*-1988;19:1043-1048
- 76-Lindley R I, Warlow CP. Clinical trials in cerebrovascular disease. *Curr Opin in Neurol and Neurosurg*-1992;5:58-62
- 77-Sherman DG, Dyken ML, Fisher M, Gent M, Harrison MJ, Hart RG. Antithrombotic therapy for cerebrovascular disorders. *Chest*-1992;102 (suppl-4):529-537
- 78-Sandercock PAG, Van Den Belt AGM, Lindley RI, Slatery J. Antithrombotic therapy in acute ischaemic stroke: An overview of the completed randomised trials. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*-1993;56:17-25
- 79-Rothrock JF, Hart RG. Antithrombotic therapy in cerebrovascular disease. *Ann Intern Med*-1991;115: 885-895
- 80-Barnett HJM. Antithrombotic therapy in cerebral arterial disease. In: *Stroke Pathophysiology, Diagnosis and management* edited By Barnett HJM, Mohr JP, Stein BM, Yatsu FM (Second Edition); Churchill Livingstone Inc-1992; Chapter-38: 929-941
- 81-Biller J, Adams HP Jr, Boarini D, Godersky JC, Smoker WRK, Kongable G. Intraluminal clot of the carotid artery. *Surg Neurol*-1986;25:574-579
- 82-Korczyński AD. Heparin in the treatment of acute stroke. *Neurologic Clinics of North America*-1992;10:1:209-217
- 83-Streiffler JY, Furlan AJ, Barnett HJM. Cardiogenic brain embolism: Incidence, varieties, treatment. In: *Stroke Pathophysiology, Diagnosis and management* edited By Barnett HJM, Mohr JP, Stein BM, Yatsu FM (Second Edition); Churchill Livingstone Inc-1992; Chapter-41: 967-994
- 84-Weksler B.B. Hematologic disease and ischemic stroke. *Curr Opin Neurology*-1995; 8:38-44
- 85-Lane DA, Wolf S, Ireland M et al. Activation of coagulation and fibrinolytic systems following stroke. *Br J Haematol*-1983;52:655-659
- 86-Landi G, Barbarotto R, Morabito A et al. prognostic significance of fibrinopeptide A in survivors of cerebral infarction. *Stroke*-1990;21:424-427
- 87-Takano K, Yamaguchi T, Kato H, Homae T. Activation of coagulation in acute cardioembolic stroke. *Stroke*-1991;22:12-16
- 88-Takano K, Yamaguchi T, Uchida K. Markers of a hypercoagulable state following acute ischemic stroke. *Stroke*-1992;23:194-198
- 89-Van Kooten F, Ciabattini G, Patrono C et al. Evidence for episodic platelet activation in acute ischemic stroke. *Stroke*-1994;25:278-281
- 90-Murata S, Rosenblum WL, Shimizu T, Nelson GH. Delayed platelet adhesion / aggregation at sites of endothelial injury in mouse cerebral arterioles after transient elevations of blood pressure and shear. *Stroke*-1995;26:650-654
- 91-Toghi H, Kawashima M, Tamura K, Suzuki H. Coagulation-fibrinolysis abnormalities in acute and chronic phases of cerebral thrombosis and embolism. *Stroke*-1990;21:1663-1667
- 92-Kilpatrick TJ, Melković Z, Davis SM et al. Hematologic abnormalities occur in both cortical and lacunar infarction. *Stroke*-1993;24:1945-1950
- 93-Yamazaki M, Uchiyama S, Maruyama S. Alterations of haemostatic markers in various subtypes and phases of stroke. *Blood Coag Fibrinolysis*-1993;4:707-712
- 94-Graevae M. Coagulation abnormalities and cerebral infarction. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*-1993; 56: 433-439
- 95-Anzola GP, Magoni M, Ascari E, Maffi V. Early prognostic factors in ischemic stroke. The role of protein C and protein S. *Stroke*-1993;24:1496-1500
- 96-Sobel M, Sternberg C, Marques D, Grimsdale AS. A comparative study of heparin responses in arterial and venous thromboembolism using molecular markers for thrombosis. *Circulation*-1993;88(Part-2):426-431
- 97-Hirsh J. Thrombolytic therapy: Unresolved issues and future directions. In: *Thrombolysis yearbook-1995*. ed by Agnelli G. Excerpta Medica, pp:195-235
- 98-Cerebral Embolism Study Group. Immediate anticoagulation of embolic stroke: A randomised trial. *Stroke*-1983;14:668-676
- 99-Cerebral Embolism Task Force. cardiogenic brain embolism. The second report. *Arch Neurol*-1989;46:727-743
- 100-Norrving B, Nilsson B. cerebral embolism of cardiac origin: the limited possibilities of secondary prevention (abstract). *Acta Neurol Scand*-1986;73:520
- 101-Yasaka M, Yamaguchi T, Oita J, et al. Clinical features of recurrent embolization in acute cardioembolic stroke. *Stroke*-1993;24:1681-1685
- 102-Yatsu FM, Hart RG, Mohr JP et al. Anticoagulation of embolic strokes of cardiac origin. *Neurology*-1988;38:314-319
- 103-Cerebral Embolism Study Group. Immediate anticoagulation of embolic stroke: Brain hemorrhage and management options. *Stroke*-1984;15:779-789
- 104-Sage JL. Prospective study of stroke associated with non-valvular atrial fibrillation: low frequency of early recurrence. *Ann Neurol*-1986;20:155
- 105-Yasaka M, Yamaguchi T. Immediate anticoagulation for intra-cardiac thrombus in acute cardioembolic stroke. *Angiology*-1992; 43:886-892
- 106-Hart RG, Easton JD. Hemorrhagic infarcts. *Stroke*-1986;17:586-589
- 107-Okada Y, Yamaguchi T, Minematsu K et al. Hemorrhagic

- transformation in cerebral embolism. *Stroke*-1989;20:598-603
- 108-Cerebral Embolism Study Group. Cardioembolic stroke, immediate anticoagulation, and brain hemorrhage. *Arch Intern Med*-1987;147:636-640
- 109-Laureno R, Shields RW Jr, Narayan T. The diagnosis and management of cerebral embolism and hemorrhagic infarction with sequential computerised cranial tomography. *Brain*-1987;110:93-105
- 110-Lodder J, Krijne-Kubat B, van der Lugt PJ. Timing of autopsy confirmed hemorrhagic infarction with reference to cardioembolic stroke. *Stroke*-1988;19:1582-1484
- 111-Moulin T, Crépin-Leblond T, Chopard JL, Bogousslavsky J. Hemorrhagic infarcts. *Eur Neurol*-1993;34:64-77
- 112-Laupacis A, Albers G, Dunn M, Feinberg W. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Chest*-1992;4:426s-433s
- 113-Sage JI, Van Urt RL. Risk of recurrent stroke in patients with atrial fibrillation and non-valvular disease. *Stroke*-1983;14:537-540
- 114-Brickner ME. Cardioembolic stroke. *Am J Med*-1996;100:465-474
- 115-Levine HJ, Pauker SG, Salzman EW, Eckman MH. Antithrombotic therapy in valvular heart diseases. *Chest*-1992;4:434s-444s
- 116-Bodenheimer MM, Sauer D, Shareef B et al. relation between myocardial infarct location and stroke. *JACC*-1994;24:61-66
- 117-Cairns JA, Hirsh J, Lewis HD et al. Antithrombotic agents in coronary artery disease. *Chest*-1992;4:456s-481s
- 118-Maggioni AP, Franzosi MG, Santoro E et al. The risk of stroke in patients with acute myocardial infarction after thrombolytic and antithrombotic treatment. *NEJM*-1992;34:327:1-6
- 118-Fuster V, Gersh BJ, Giuliani ER et al. The natural history of idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*-1981;47:525-531
- 119-Gottdiener JS, Gay JA, Van Voorhees LL et al. Frequency and embolic potential of left ventricular thrombus in dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*-1983;52:1281-1285
- 119a-Lapeyre AC, Steele PM, Kazmier FJ et al. Systemic embolism in chronic left ventricular aneurysm: Incidence and role of anticoagulation. *JACC*-1985;6:534-538
- 120-Meltzer RS, Visser CA, Fuster V. Intracardiac thrombi and systemic embolisation. *Ann Intern Med*-1986;104:689-698
- 120-Falk RH, Pollak A, Tandon PK, Packer M. The effect of warfarin on prevalence of stroke in patients with severe heart failure. *JACC*-1993 (Abstract):21:a218
- 121-Katz SD, Marantz PR, Biasucci L et al. Low incidence of stroke in ambulatory patients with heart failure: A prospective study. *Am Heart J*-1993;126:141-146
- 122-Israel DH, Sharma SK, Fuster V. Antithrombotic therapy in prosthetic heart valve replacement. *Am Heart J*-1994;127:400-411
- 123-Stein PD, Alpert JS, Copeland J et al. Antithrombotic therapy in patients with mechanical and biological prosthetic heart valves. *Chest*-1992;4:445s-455s
- 124-Turpie AG, Gent M, Laupacis A et al. A comparison of aspirin with placebo in patients with treated warfarin after heart-valve replacement. *NEJM*-1993;329:524-529
- 125-Stollberger C, Slany J, Schuster I et al. The prevalence of deep venous thrombosis in patients with suspected paradoxical embolism. *Ann Intern Med*-1993;119:461-465
- 126-Carpenter JL, McAllister CK. Anticoagulation in prosthetic valve endocarditis. *South Med J*-1983;76:1372-1375 (Abstract)
- 127-Parchalis C, Pugsley W, John R et al. Rate of cerebral embolic events in relation to antibiotic therapy and anticoagulant therapy in patients with bacterial endocarditis. *Eur Neurol*-1990;30:87-89
- 128-Albers GW. Atrial fibrillation and stroke. *Arch Intern Med*-1994;154:1443-1448
- 129-Rogers LR, Cho ES, Kempin S, Posner JB. Cerebral infarction from nonbacterial thrombotic endocarditis: Clinical and pathological study including the effects of anticoagulation. *Am J Med*-1987;83:746-756
- 130-Davenport J, Hart RG. Prosthetic valve endocarditis 1976-1987. Antibiotics, anticoagulation, and stroke. *Stroke*-1990;21:993-999
- 131-Hart RG, Foster JW, Luther MF, Kanter MC. Stroke in infective endocarditis. *Stroke*-1990;21:695-700
- 132-Keyser DL, Biller J, Coffman TT, Adams HP Jr. Neurologic complications of late prosthetic valve endocarditis. *Stroke*-1990;21:472-475
- 133-Stratton JR, Resnick AD. Increased embolic risk in patients with left ventricular thrombi. *Circulation*-1987;75:1003-1011
- 134-Stratton JR, Nmanich JW, Johannessen KA, Resnick AD. Fate of left ventricular thrombi in patients with remote myocardial infarction or idiopathic cardiomyopathy. *Circulation*-1988;78:1388-1393
- 135-Fatkin D, Kelly RP, Feneley MP. Relations between left atrial appendage blood flow velocity, spontaneous echocardiographic contrast and thromboembolic risk in vivo. *JACC*-1994;23:961-969
- 136-Russel JW, Biller J, Hadjuczek ZD et al. Ischemic cerebrovascular complications and risk factors in idiopathic hypertrophic subaortic stenosis. *Stroke*-1991;22:1143-1147
- 137-Cohen A, Crassard I, Tzourio P, Amarenco P. Mitral valve strands and the risk of brain infarcts: A case control study (Abstract). *Stroke*-1995;27:179
- 138-Reichman H, Romberg-Hahnloser R, Hoffman E et al. Neurologic long-term follow up in left atrial myxoma: Are late complications frequent or rare? *J Neurol*-1992;239:170-174
- 139-Vasan RS, Benjamin EJ, Levy D. Congestive heart failure with normal left ventricular systolic function. *Arch Intern Med*-1996;156:146-157
- 140-Chambers J. Left ventricular hypertrophy. *BMJ*-1995;311:273-274
- 141-Britton M, Roden A. Progression of stroke after arrival at hospital. *Stroke*-1985;16:629-633
- 142-Davalos A, Cendra E, Teruel et al. Deteriorating ischemic stroke: Risk factors and prognosis. *Neurology*-1990;40:1865-1869
- 143-Duke RJ, Bloch RF, Turpie AG, Trebilcock R, Bayer N. Intravenous heparin for prevention of stroke progression in acute partial stable stroke. *Ann Intern Med*-1986;105:825-828
- 144-Biller J, Bruno A, Adams HP Jr et al. A randomised trial of aspirin and heparin in hospitalized patients with recent transient ischemic attacks. *Stroke*-1989;20:441-447
- 145-Ramires-Lassepas M, Quinones MR, Nino HH. Treatment of acute ischemic stroke. Open trial with continuous intravenous heparinization. *Arch Neurol*-1986;43:386-390
- 146-Haley EC Jr, Kassel NF, Torner JC. Failure of heparin to prevent progression in progressing ischaemic infarction. *Stroke*-1988;19:10-14
- 147-Slivka A, Levy D. Natural history of progressive ischemic stroke in a population treated with heparin. *Stroke*-1990;21:1657-1662
- 148-Putnam SF, Adams HP Jr. Usefulness of heparin in initial management of patients with recent transient ischaemic attacks. *Arch Neurol*-1985;42:960-962
- 149-Dobkin BH. Heparin for lacunar stroke in progression. *Stroke*-1983;14:421-423
- 150-Donnan GA, Bladin PF. Capsular warning syndrome. Repetitive hemiplegia preceding capsular stroke. *Stroke*-1987;18:296 (Abstract)
- 151-Lodder J, Grosselink EL. Progressive stroke caused by CT-Verified small deep infarcts: Relation with the size of the infarct and clinical outcome. *Acta Neurol Scand*-1985;71:328-330
- 152-Rothrock JF, Lyden PD, Yee J, et al. Unstable carotid artery syndrome: Clinical management, risks and outcome. *Vasc Surg*-1987;21:248-256
- 153-Pessin MS, Estol CJ, Lafranchise F, Caplan LR. Safety of anti-coagulation after hemorrhagic infarction. *Neurology*-1993;43:1298-1303
- 154-Fagan SC, Kertland HR, Tietjen GE. Safety of combination aspirin and anti-coagulation in acute ischaemic stroke. *Ann Pharmacother*-1994;28:441-443
- 155-Hart RG, Putnam C. Hemorrhagic transformation of

cardioembolic stroke. Stroke-1989;20: 117

156-Shields RW Jr, Laureno R, Lachman T, Victor M. Anticoagulant-related hemorrhage in acute cerebral embolism. Stroke-1984;15:426-437

157-Chamoro A, Vila N, Saiz A, Alday M, Tolosa E. Early anticoagulation after large cerebral embolic infarction: A safety study. Neurology-1995;45:861-865

158-Radberg JA, Olsson JE, Radberg CT. Prognostic parameters in spontaneous intracerebral hematomas with special reference to anticoagulant treatment. Stroke-1991;22:571-576

159-Campbell NRC, Hull RD, Brandt R et al. Aging and heparin related bleeding. Arch Intern Med-1996;156:857-860

160-Fihn SD, Callahan CM, Martin DC et al. The risk for and severity of bleeding complications in elderly patients treated with warfarin. Ann Intern Med-1996;124:970-979

161-Camerlingo M, Casto L, Censor B et al. Immediate anti-coagulation with heparin for first-ever ischemic stroke in the carotid artery territories observed within 5 hours of onset. Arch Neurol-1994;51:462-467

162-Counsell C, Sandercock P. Use of anticoagulants in patients with acute ischemic stroke (letter). Stroke-1995;26:522-523

163-Maher J, Hachinski VC. Anticoagulation for embolic stroke. JAMA-1993;269:1309

164-Rosendaal FR. Anticoagulation: How long can one go? Lancet-1994;343:868-869

165-International Stroke Trial Pilot study collaborative group. Study design of the international stroke trial, baseline data, and outcome in 984 randomised patients in the pilot study. J Neurol Neurosurg Psychiatry-1996;60:371-376

CAPRIE ÇALIŞMASI VE İLK SONUÇLARI

Gazi ÖZDEMİR

Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji A.D., Eskişehir

ÖZET

CAPRIE çalışması clopidogrel isimli yeni bir antiplatelet ilacın kullanıldığı en geniş klinik çalışma olup, iskemik stroke, miyokard infarktüsü ve periferik vasküler hastalık gibi risk olan hastalıklarından biri bulunan hastalarda aspirinden daha etkili olduğunu göstermiştir. Üç yıl devam eden çalışmada önceden iskemik stroke, MI veya PAH geçiren 19,185 hastanın 9,599'unda 75 mg/gün clopidogrel, 9,586'unda ise 325 mg/gün aspirin 16 ülkeden 400 merkezde kullanılmıştır. Clopidogrel kullanılan hastalarda hematolojik yan etkilere rastlanmamış, aspirin ile farksız oranlarda nötropeni ve minor belirtiler (diare, kırmızılık ve kaşıntı) izlenmiştir. Gastrointestinal kanama oluşmamıştır.

Anahtar Sözcükler: Antiplatelet, clopidogrel, ateroskleroz

THE CAPRIE STUDY: AN OVERVIEW

The CAPRIE (Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Event) study, the largest clinical trial ever conducted on any medicine in development, shows that a new antiplatelet agent, clopidogrel, is significantly more effective than aspirin at reducing the likelihood of ischemic stroke, heart attack or vascular death in at-risk patients. CAPRIE was a three-year, randomized, triple-blind international clinical study which enrolled 19,185 patients who had previously suffered an ischemic stroke, heart attack, or claudication. Patients received either 75 mg once daily of clopidogrel or 325 mg per day of aspirin. The study was conducted by investigators at almost 400 clinical centres in 16 countries around the world. The CAPRIE study demonstrated that treatment with clopidogrel provided an overall relative risk reduction in ischemic stroke, myocardial infarction, or peripheral vascular disease of 8.7% amongst the 9,599 patients treated with clopidogrel compared with the 9,586 patients treated with aspirin ($p=0.043$). This study showed no evidence of any adverse haematological effects with clopidogrel. Specifically, there was no difference in the incidence of neutropenia between the group treated with aspirin (0.17%) and that treated with clopidogrel (0.09%). The patients treated with clopidogrel were significantly less likely to suffer from severe gastrointestinal bleeding than those treated with aspirin. There was an increase in some minor adverse events (diarrhea, rash and itching) in those patients receiving clopidogrel compared with aspirin, but the observed differences of about 0.1% are considered clinically unimportant.

Key Words : Antiplatelet, clopidogrel, atherosclerosis

GİRİŞ

CAPRIE (Clopidogrel'in İskemik olay riskini taşıyan hastalarda Aspirin ile karşılaştırılması= Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Event) çalışması ilaç kullanımı ve etkinliğine yönelik olmak üzere yapılmış en geniş klinik çalışmadır. çalışmanın ilk sonuçları organizasyon komitesinden Prof. M. Gent, Prof. JD. Easton, Prof. J. Dormandy ve Prof. J. Hampton tarafından 13-17 Kasım 1996 tarihlerinde New Orleans - USA'da yapılan 69th American Heart Association Fighting Heart Diseases and Stroke kongresi sırasında açıklanmıştır.

Çalışmada Miyokard Infarktüsü (MI), İskemik Serebrovasküler Olay (SVO) ve Periferik Arteriel Hastalığı (PAH) (Buerger vs) bulunan hastalarda rekürrensi engellemek için profilaktik olarak Clopidogrel ve Aspirin'in etkinliği karşılaştırılmıştır. Seçilmiş olan bu üç grup hastalıkta temelde bulunan ortak patoloji yaygın aterosklerozdur. Aterosklerozda, minimal harabiyet gösteren arterlerin endoteline lipidler yapışmakta ve zamanla oluşan aterom plakta yırtıklar ve fissürler gelişmekte ve bunların üzerine trombuslar birikmekte, kan pıhtıları oluşmakta ve gittikçe artan trombosit kümeleri ile ya lokal stenozlar, trombotik okluzyonlar veya

MI : Miyokard Infarktüsü
SVO : Serebrovasküler Olay
PAH : Periferik Arteriel Hastalık
TIA : Tekrarlayıcı İskemik Atak
t-PA : Doku Plazminojen Aktivatör

aterotrombotik embolilerle kalp, beyin veya bacaklarda iskemik lezyonlar gelişmektedir. Gelişen arterial trombozisin patogenezinde etkin rol oynayan olay, trombositlerin aktivasyonu ve agregasyonudur (1, 2, 3).

Artık anlaşılmıştır ki, MI geçiren hastalarda, birlikte karotis veya vertebro-baziler arterlerde ve periferik arterlerde veya SVO geçirenlerde koronerler ile periferik arterlerde aterosklerotik değişikliklere genellikle rastlanmaktadır. MI geçiren bir hastada daha sonraları ya MI rekürrensi veya iskemik bir SVO, veya SVO geçiren bir hastada ya SVO rekürrensi veya bir MI gelişmekte ve hasta bazen bu rekürrens veya ikincil olay nedeniyle kaybedilmektedir. Diğer bir tanımlama ile bu 3 hastalıktan herhangi birini geçiren bir hasta yine bu 3 hastalıktan herhangi birine aday demektir ve yüksek bir risk taşımaktadır. Bu nedenle her üç hastalıktan herhangi birini geçiren bir hastada rekürrensin engellenmesine veya aterotrombotik yeni bir olaya yönelik profilaktik girişimlerin başında antiplatelet

uygulama gelmekte ve bu uygulama her üç hastalığın da profilaksisinde etkili olmaktadır. Dünya'da her 10 kişiden biri ateroskleroza dayanan MI, SVO veya PAD geçirmektedir. Ve bunlar sağlam kişilere göre daha sonra bu hastalıkların herhangi birinden daha yüksek oranda özürlü hale gelme veya ölme riski altındadırlar. MI veya SVO geçirenlerin 1/3 ü bir yıl içinde ölmekte, PAD'lı olanların ise % 25-30 kadarı 5 yıl içinde MI, SVO veya başka bir vasküler hastalık geçirmektedirler. Batı toplumlarında ölen her 6 kişiden 2'sinde ölüm nedeni MI, 1'inde ise SVO'dur (primer veya rekurrens). Dolayısıyla aterosklerotik gelişme temeline dayanan bu hastalıklarda profilaktik ilaç olarak antiagregan kullanımı oldukça önemlidir.

Bugüne kadar yapılmış toplam 142 randomize antiplatelet çalışmanın meta-analizi yapıldığında uzun süreli antiplatelet ilaç kullanımının iskemik SVO, Transient Iskemik Atak (TIA), MI veya diğer iskemik vasküler hastalıklardan birini geçirenlerin hastalıklarının tekrarinin önlenmesinde plaseboya göre %25 azalma sağlandığı belirtilmiştir (4, 5).

Aspirin, Dipyridamol ve Ticlopidin yıllardır ve çok sayıda çalışmalarla araştırılmış ve antiplatelet-antiagregan etkinlikleri belirlenmiş ilaçlardır.

Antiagregan ilaç olarak en çok bilinen ve yaygın olarak kullanılan ilaç, etkinliğini plateletlerin Tromboxan A2 inhibisyonu yolu ile yapan aspirindir. Aspirin'in uzun süreli kullanımında gastrointestinal sisteme yönelik yan etkileri ve kadınlarda etkinliğinin erkeklere göre daha az oluşu kullanımını bazen sınırlamaktadır.

Aspirin ile kıyaslanmak üzere kullanılan clopidogrel, ticlopidin ile aynı kimyasal aile olan thienopyridin'den türetilen bir ilaçtır. Etkinliği ticlopidin'e göre birkaç kez fazladır. Bu etkisini trombosit yüzeyinde bulunan ve fibrinojenin major reseptörü olup ADP ile aktive olan glikoprotein (GPİİb/IIIa) reseptör kompleksini inhibe ederek yapmaktadır. Böylece ADP'nin başlatacağı trombosit agregasyonu inhibe edilmiş olur. Bu etki günde tek doz olarak 75 mg clopidogrel ile sağlanmakta ve kanama süresini uzatma etkinliği günde 2 defa 250 mg. ticlopidin'e eşdeğerdir. ilaç 1987 yılında bulunmuş ve 1992 yılına kadar birkaç klinik çalışmada 700 den fazla hastada kullanılmıştır. Hematolojik etkiler yanında birçok yan etkileri ticlopidin'e göre oldukça düşük bulunmuştur. Ayrıca antasid, digoxin, atenolol, nifedipin, teofilin, simetidin, fenobarbital ve t-PA gibi ilaçlarla etkileşim yapmamaktadır (6, 7).

Çalışmanın amacı, iskemik SVO, MI veya semptomatik PAH geçiren hastaların izlenmesi, rekurrens veya ölüm görülme sıklığında Clopidogrel ve Aspirin'in etkinliğini, güvenilirliğini ve yan etki oluşturma durumunu belirleyip karşılaştırmaktır. Daha önce ve aspirin

ile yapılan antiplatelet çalışmaları plasebo karşılaştırmalı çalışmalar olduğundan bu çalışmada ayrıca plasebo grubu kullanılmadan doğrudan iki ilacın etkinliklerinin karşılaştırılması yolu benimsenmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çok uluslu ve çok merkezli olan çalışmada 16 ülkeden (Almanya, Amerika, Avusturya, Belçika, Finlandiya, Fransa, İtalya, Hollanda, Kanada, Portekiz, İspanya, İsviçre, İsveç, İngiltere, Avustralya ve Yeni Zelanda) 400 merkez yer almıştır. İskemik SVO geçiren 6,431, MI geçiren 6,302 ve PAH geçiren 6,452 hasta olmak üzere toplam 19,185 hasta minimum bir yıl, maksimum 3 yıl (ortalama 1,9 yıl) izlenmiştir. Her üç hastalık grubundan olan hastalar, kendi içinde 2 alt gruba ayrılıp bir kısmına günde 325 mg aspirin, diğer kısmına ise günde 75 mg clopidogrel verilmiş ve aspirin grubunda toplam hasta sayısı 9586, clopidogrel grubunda ise 9599 olmuştur. Yüksek doz aspirin önemli gastrointestinal yan etkiler ve kanama, düşük dozları da birbirine yakın etkinlikte olduğundan ara doz olan 325 mg seçilmiştir (3).

İskemik SVO'lu hastaların çalışmaya alınma kriterleri:

- Retinal ve lakuner infarktlar dahil olmak üzere aterotrombotik serebral infarkt geçiren ve en az bir hafta geçmiş ve en fazla da altı aydan eski olmayan iskemik SVO'lu hastalar (randomize olmadan önce BT veya MR ile intrakranial hemoraji ekarte edildi),
- Residual nörolojik bulguları en az bir hafta devam edilenler,
- Dışlanan hastalar:
- * Rehabilitasyon edilemeyecek kadar aşırı serebral defisitleri olanlar
- * Atrial fibrilasyon nedeniyle SVO geçirenler
- * Karotid anjiyografisi veya endarterektomiden sonra SVO geçirenler.

MI geçiren hastaların kabul edilme kriterleri:

- 35 gün içinde MI geçirenler
- Prekordium veya uygun bölgelerde en az 20 dk. kalıcı özellikte olan iskemiye özgü ağrısı olanlar
- Kardiyak enzimlerdeki (CK, CK-MB, LDH veya AST) yükselme, normal limitin 2 katı olanlar.
- Birbirine yakın en az iki EKG elektrodunda 40 msn veya daha uzun Q dalgaları veya V₁'de yeni ve dominant R dalgaları saptananlar (R≤1 mm>5),
- Trombolitik ve PCTA (Percutaneous Transluminal Angioplasti) tedavisi uygulanıp Clopidogrel kullanılacak hastalara ilaç verilmesine en az 48 saat geçtikten sonra başlanmıştır. Beta Bloker, ACE inhibitörleri, lipid düşürücüler gibi ilaçların verilmesine müsaade edildi.

PAD'li hastaların kabul edilme kriterleri:

- Klaudikasyo intermittente ilişkin olmak üzere yürüme ile ortaya çıkan ve dinlenme sırasında 10 dk. içinde kaybolan bacak ağrıları olanlar ve her iki bacakta dinlenme sırasında ayak bileği - kol sistolik kan basıncı oranı $0,85 >$ olanlar

- Klaudikasyo intermittent öyküsü olup tedavi amacıyla operasyon, anjioplasti veya amputasyon geçirenler.

İLK SONUÇLAR

Aspirin ile profilaktik tedavi uygulanan hastalarda etki oranı %27 iken clopidogrel ile bu oran %37,5 olmuş ve bu değer istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,043$).

Clopidogrel kullanan hastalarda hematolojik hastalık olarak herhangi bir yan etkiye rastlanmamıştır. Nötropeni görülme sıklığı aspirin (%0,17) ve clopidogrel (%0,09) kullananlar arasında farklı bulunmamıştır.

Minor yan etkiler olan diare, kızarıklıklar ve kaşıntı gibi belirtiler clopidogrel olan grupta biraz daha sık rastlanmıştır, ancak bu fark %0,1 gibi önemsiz bir oranda bulunmuştur.

En anlamlı fark, clopidogrel ile şiddetli gastrointestinal kanamaya çok daha az sıklıkta rastlanması olmuştur. Bu sonuç, özellikle antiagregan ilaç kullanımı sırasında clopidogrel

verilecek hastalarda gastrointestinal sistem ülser veya kanama öyküsünün olup olmadığının araştırılmasına gerek kalmayacağını vurgulamıştır.

KAYNAKLAR

- 1 - Pyörälä K, De Backer G, Graham I, et al. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the task force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension. *European Heart J.* 1994; 15: 1300-1331.
- 2 - Meyer BJ, Chesebrough JH. Aspirin and anticoagulants. In: Julian D, Braunwald E (Eds). *The management of acute myocardial infarction*. London WB Saunders Co., 1994, 163-192.
- 3 - Davies MJ. Atherosclerosis-the link between intimal lesions and myocardial infarction. In: *Cardiovascular disease-risk factors and intervention*. Oxford Radcliffe Medical Press, 1993, 109-117.
- 4 - Antiplatelet Trialists Collaboration. Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy - I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *British Medical J.* 1994; 308: 81-106.
- 5 - Fuster V, Dyken ML, Vokonas PS, Hennekens C. Aspirin as a therapeutic agent in cardiovascular disease. *Circulation* 1993; 87: 679-685.
- 6 - Herbert JM, Frehel D, Vallée E, et al. Clopidogrel, a novel antiplatelet and antithrombotic agent. *Cardiovasc. Drug Rev.* 1993; 11: 180-198.
- 7 - Hirsh J, Dalen JE, Fuster V, et al. Aspirin and other platelet-active drugs: the relationship between dose, effectiveness and side effects. *Chest* 1995; 108 (Suppl.): S247-257.

DÜNYA VE AVRUPA BEYİN DAMAR HASTALIKLARI KONGRELERİ'NİN ARDINDAN

Gazi ÖZDEMİR

Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji A.D., Eskişehir

Cumhuriyet Gazetesi'nin Bilim-Teknik Dergisinin 25 Ocak 1992 tarih ve 254 üncü sayısında 2 inci Avrupa Nöroloji Kongresi ile ilgili izlenimlerime yönelik bir yazı yazmış ve yazımda bu kongreye 32 ülkeden 1500 kişinin katıldığını, ülkemizden de sadece 2 bildiri ile ve benim dışında katılım olmadığından üzüldüğümü belirtmiş ve bu üzüntümün reaksiyonu olarak yazıyı şu paragrafla sonlandırmıştım; *"Böylesi önemli uluslararası bilimsel kongre ve toplantılara birkaç kongredir olduğu gibi ülkemizden katılan tek klinik olmak yerine, bilimsel etkinliği daha ağır basacak bir grup halinde katılacağımız günlerin beklentisi içindeyim. Bizler neden katılmıyor veya katılamıyoruz konusunun ayrı bir platformda ve ayrıntıları ile tartışılması ve ivedi çözüm önerilerinin belirlenmesi uygun olacaktır."*

1-5 Eylül 1996 tarihlerinde Münih'te yapılan ve 57 ülkeden toplam 2000 kişinin katıldığı kongreye, ülkemizden de farklı Tıp Fakülteleri ile eğitim veren Devlet ile SSK Hastahaneleri Nöroloji Kliniklerinden 40 kişi katıldı. Sevindirici olan katılan kişi sayısının bu denli geniş olması yanında bildiri sayısının da 32 gibi çarpıcı ve dikkat çekici bir yoğunlukta olmasıydı. Ayrıca 1992 yılındaki yazıda belirtmiş olduğum beklentim gerçekleşmiş ve bilimsel etkinliği belirgin bir şekilde ağır basan bir *Türkiye Grubu* olarak kongreye katılmış olduk.

Kongre düzenleme komitesinde bulunan ve Beyin Damar Hastalıkları konularında etkin konumlarda olan birkaç bilim adamı ile yaptığımız sohbetlerde ülkemizin bu katılım ve bildiri yoğunluğu takdir edildi. Ancak aynı bilim adamlarının daha anlamlı buldukları ve özellikle vurguladıkları konu Türkiye'den ilk kez *"Çok Merkezli bir çalışmanın sonuçları"* nın Dünya Literatürünün bilgisine bu kongrede 3 bildiri halinde sunulmuş olmasıydı. Tüm Tıp Fakülteleri, eğitim veren Devlet ve SSK Nöroloji Kliniklerinden oluşan toplam 40 merkezin katılımı ve Beyin Damar Hastalıkları Derneğinin Organizasyon ve finansörlüğü ile 1 Haziran 1995-30 Haziran 1996 tarihleri arasında ilk kez başvuran Beyin Damar Hastalıklı Hastalarda risk faktörleri ortak bir form ile araştırılmış ve sonuçlardan şimdilik sadece üçü sunulmuştur.

Kongre sırasında 3 uydu sempozyumla iskemik strok'ta erken tedavi ile hastalık öncesi ve sonrası dönemlerde koruyucu önlemlere ilişkin stratejiler tartışılmıştır. Yapılan 6 eğitici kursta; çok merkezli klinik çalışmaların organizasyonu, stroklu hastanın acil müdahalesi, strok ünitesinin

yararları, beyin damar hastalıklarında kırmızı kan hücrelerinin önemi, multimodal magnetik rezonans tekniklerin strok tanısında kullanımı ve kardiyojenik emboli başlığını taşıyordu.

İki özel oturumdan birincisinde karotid duvar kalınlığının ultrasonla belirlenmesinin ateroskleroz hakkında erken dönemde karar vermede anlamlı olabileceği, ayrıca 3-boyutlu dışında 4-boyutlu renkli doppler ultrasonun daha ayrıntılar yanında özellikle duvar hareketi konusunda da fikir verebildiği vurgulanmıştır. İkinci özel oturumda strokta akut dönem tedavi ilkeleri tartışılmış ve hastahaneye götürücü ilk yardım ekibinin önemi ile kokteyl tedavi stratejisi üzerinde durulmuştur.

174 ü sözlü, 700 ü poster şeklinde olan bildirilerin sunulduğu oturumlardan;

1 - Karotid Arter Hastalıkları oturumunda karotid plağının yüzey düzensizliği ve trombus formasyonu göstermesinin özellikle iskemik strok oluşumunda etken olduğu, semptomlu karotid darlığında anjiyografisiz, sadece doppler gibi girişimsel olmayan yöntemlere dayanarak ameliyat yapılabileceği, European Strok Surgery Trial'a göre %60-80 kadar darlığı olanlarda ameliyat ile strok riskinin azalacağı, genel anestezi ile ameliyatın lokal anestezi ile ameliyata göre daha fazla risk oluşturduğu, internal karotid arter darlığında stentli veya stentsiz perkutan transluminal anjiyoplastinin daha geniş çalışmalarla ameliyat sonuçları ile karşılaştırılması gerektiği, özellikle anjiyoplasti ile yeterli damar genişlemesi sağlandığında cerrahi girişime alternatif bir yöntem olduğu vurgulanmıştır.

2 - Nöron koruyucu yöntemlerin tartışıldığı oturumda nöron koruyucu olarak beyinden salgılanan nörotrofik faktör (BDNF), basic fibroblast growth factor (bFGF), selektif adenosin kinase inhibitörü, selektif endotelin reseptör antagonisti, Mg, Na kanal blokerleri, gangliosidler, glutamat salınım inhibitörü (lubeluzol, lamotrigin vs), TXA2 inhibitörü+Prostaglandin E1 kombinasyonu, Tromboxan A2 sentaz inhibitörü, hipotermi (hipertermiye ise eksitotoksisiteyi ağırlaştırarak kötüleştirici etki gösterdiği ve hipotermiye özellikle ilk 12 saatte yararlı olacağı açıklanmıştır), glisin antagonisti, endotelin antagonisti, antioksidanlar (E vit plazma konsantrasyonu azlığı olanlarda MR'da UBO fazlalığı), nitrik oksid ve L-arginin konularında sunumlar yapılmıştır.

3 - Beyaz cevher lezyonları ile ilgili sunumların

yapıldığı oturumda beyaz cevherin iskekiye daha duyarlı olduğu, vasküler demansta serebral kan akımı ve metabolizmadaki azalmanın birlikte daha fazla rol oynadıkları, nokturnal sirkadian kan basıncı değişikliklerinin, platelet hiperagregasyonunun, karotid lezyonu oluşunun, Antitrombi III, protein S ve C yetmezliğinin, viskozite yüksekliğinin, eritrositlerle ilgili reolojik değişikliklerin lökoareosis oluşumunda anlamlı olduğu açıklanmıştır.

4 - İmmunopatoloji ile ilgili oturumda iskekiye ve reperfüzyondan sonra integrin immunoreaktivite kaybı olduğu, iskemik bölge mikrodamarlarında lökosit kümelenmesinin no-reflow fenomenine yolaçtığı, platelet basıncı değişikliklerinin, platelet hiperagregasyonunun, karotid lezyonu oluşunun, Antitrombi III, protein S ve C yetmezliğinin, viskozite yüksekliğinin, eritrositlerle ilgili reolojik değişikliklerin lökoareosis oluşumunda anlamlı olduğu açıklanmıştır.

4 - İmmunopatoloji ile ilgili oturumda iskekiye ve reperfüzyondan sonra integrin immunoreaktivite kaybı olduğu, iskemik bölge mikrodamarlarında lökosit kümelenmesinin no-reflow fenomenine yolaçtığı, platelet aktivasyonu, adezyon molekülleri ekspresyonu ve inflamatuvar reaksiyon yanında, apoptosisi başlatan Fas antijen mRNA'nın mikrogliyalarda eksprese olduğu belirtilmiştir.

5 - Etiyolojiye ilişkin oturumda aktive olmuş protein C'ye rezistansın özellikle venöz trombozlar da anlamlı olduğu, Mean Platelet Volume (MPV), pozitive aile öyküsü, hiperhomosisteinemi ve karotidde hareketli trombus konularındaki araştırmalar tartışılmıştır.

6 - Serebral Hemoraji oturumunda kalsiyum antagonistlerinin yararlı etkileri yanında ayrıca kanama tekrarının daha az olduğu açıklanmıştır.

7 - Akut strok tedavis, ilk 6 saatte başlamak üzere 300 mg oral veya 100 mg IV Aspirin'in 10 süre ile kullanılması ölüm oranını %40 azaltmış, t-PA kullanımı ile serebral hemorajiden çok sistemik hemorajilerin daha sık rastlandığı, Avustralya'da yapılan bir intraarteriel Urokinaz çalışmasında güvenilir ve etkin olduğu üzerinde durulmuştur.

8 - Bir oturumda NGFI için mRNA expressionu ve c-fos erken genlerinde ipsilateral ve kontrateral hemisferlerde azalma olduğu, yaşla paralel mitokondrial yetmezlik nedeniyle iskemik lezyon hasarının da yaşla paralel olarak daha geniş özellik

gösterdiği belirtilmiştir.

9 - Transkranyal Doppler'de (TCD) yüksek yoğunluklu geçici sinyallerin (HITS) saptanma oranı, geniş arter okluzyonlarında ve karotid arter hastalığı olanlarda kardiyak embolilere göre daha fazla, ayrıca kardiyak embolilerde HITS'lerin daha çok bilateral olduğu, stroklu hastalarda Parkinsonien belirtilerin beyaz cevher lezyonu genişliği ile paralellik gösterdiği vurgulanmıştır.

10-Ağır alkoliklerde alkolün tek başına anlamlı bir risk faktörü olduğu, koroner arter hastalığı olanlarda paralel olarak karotid plaklarının da olabileceği, cw-Doppler ile anjiyografinin karotid stenozunun belirlenmesinde aynı değerde oldukları açıklanmıştır.

11- Birçok ülkeden epidemiyolojik ve klinik çok merkezli çalışma sonuçlarına ayrı bir bölüm ayrılmıştır.

12-Ayrıca akut dönemde lökosit sayısının yüksek olması, akut dönemde plasma dopamin düzeyinde artışın sempatik aktivitenin bir göstergesi olduğu, içilen suda yüksek sodyum konsantrasyonu ve hipertansiyona rastlanmasında paralellik bulunduğu, bölgesel ve etnik gruplar arasında strok prevalens ve şiddet farklılığı izlendiği, akut strokun izlenmesinde TCD'nin MR ve MRA kadar değerli olduğu, Sneddon Sendromunda koagülasyon bozukluklarının sıklığı, bakımsız ve infekte dişlerin strok oluşumunda önemli olduğu, genç stroklarda Patent Foramen Ovale ve paradoksik embolinin gerekli incelemeler yapıldığı takdirde sık rastlanacağı, Sleep Apne Sendromu tedavisinin strok rehabilitasyonunda yararlı olduğu, müziğe ilginin veya ilgisizliğin rehabilitasyonu etkilediği, elektromagnetik nöral stimülasyonun motor bozukluğun düzeltilmesinde etkinlik sağladığı vurgulanmıştır.

INTERNATIONAL STROK TRIAL SONUÇLARI

Ülkemizden çapa Tıp Fakültesi, Bakırköy ve Eskişehir Tıp Fakültesi Nöroloji Kliniklerinin de katılmış olduğu bu çalışmada 300 mg ASA, 12.500 Ü veya 5000 Ü/günde 2 kez Heparin, kombine grup ve kontrol grubu sonuçları 19.000 hastada randomize edilerek araştırılmıştır. Aspirin kullanılan grupta mortalite ve morbidite kontrol ve heparinli gruplara göre daha iyi bulunmuştur.