

TÜRK BEYİN DAMAR HASTALIKLARI DERGİSİ

Cilt: 5 Sayı: 2 Ağustos 1999

İÇİNDEKİLER

Kan Glukoz HbA1C, Kortizol Düzeyi ve Strokun Erken Prognuzu Arasındaki İlişki	29 - 36
A. Kemal ERDEMOĞLU, Şenay ÖZBAKIR	
Geçici İskemik Atak Benzeri Bulgu Veren İntraserebral Hemoraji Olguları.....	37 - 40
Dilek EVYAPAN, Emre KUMRAL	
Serebral Hemisferik İnfarktlarda Kardiak Otonomik Disfonksiyon	41 - 44
Faik BUDAK, Hüsnü EFENDİ, Serap ORHAN, Ali ÖVET, Dilek ÜRAL, Sezer KOMSUOĞLU, Baki KOMSUOĞLU	
Hand Gripping Effect On Cerebral Blood Flow in Patients With Ischemic Stroke.....	45 - 48
Nevzat UZÜNER, Ömer YALINBAŞ, Demet GÜCÜYENER, Gazi ÖZDEMİR	
Vertigo MRG, BSIUP, Odyometri, EEG, Kan Lipidleri ve Kolesistopati Öyküsü	49 - 52
Hikmet YILMAZ, Hatice MAVIOĞLU, A. Şükrü UMUR, Cumhur TOSUN, İrfan OKUDUR	
Fokal Serebral İskemide Reperfüzyon Hasarında Nitrik Oksitin Rolü.....	53 - 58
Yasemin GÜRSOY-ÖZDEMİR, Hayrunnisa BOLAY, Turgay DALKARA	
Geçici Serebellar Mutizm.....	59 - 60
Cengiz ÇOKLUK, Alparslan ŞENEL, Ömer İYİGÜN, Fahrettin ÇELİK, Cemil RAKUNT	
Literatürden Özetler	XIII - XIX
Kongre Takvimi	XV - XVI

THE JOURNAL OF TURKISH CEREBROVASCULAR DISEASES SOCIETY

Volume: 5 Number: 2 August 1999

CONTENTS

The Relationship Between Blood Glucose, HBA1C, Cortisol Levels and The Early Prognosis of Stroke	29 - 36
A. Kemal ERDEMOĞLU, Şenay ÖZBAKIR	
The Cases of Intracerebral Hemorrhage With A Clinical Picture Similar To Transient Ischemic Attacks.....	37 - 40
Dilek EYİAPAN, Emre KUMRAL	
Cardiac Outonomic Dysfunction in Cerebral Hemispheric Infarcts	41 - 44
Faik BUDAK, Hüsnü EFENDİ, Serap ORHAN, Ali ÖVET, Dilek URAL, Sezer KOMSULOĞLU, Baki KOMSULOĞLU	
Hand Gripping Effect On Cerebral Blood Flow in Patients With Ischemic Stroke.....	45 - 48
Nevzat UZUNER, Ömer YALINBAŞ, Demet GÜCÜYENER, Gazi ÖZDEMİR	
MRI, BAEP, Audiometri, EEG, Lipid Values of Blood and History of Cholelithiasis	49 - 52
Hikmet YILMAZ, Hatice MAVIOĞLU, A. Şükrü UMUR, Cumhur TOSUN, İrfan OKUDUR	
The Role of Nitric Oxide in Reperfusion Injury.....	53 - 58
Yasemin GÜRSOY-ÖZDEMİR, Hayrunnisa BOLAY, Turgay DALKARA	
Transient Cerebellar Ataxia: A Case Report	59 - 60
Cengiz ÇOKLUK, Alparslan ŞENEL, Ömer İYİĞÜN, Fahrettin ÇELİK, Cemil RAKUNT	
Abstract From Literature	XIII - XIX
Calendar	XV - XVI

KAN GLUKOZ, HbA1C, KORTİZOL DÜZEYİ VE STROKUN ERKEN PROGNOZU ARASINDAKİ İLİŞKİ

A. Kemal ERDEMOĞLU*, Şenay ÖZBAKIR**

*Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Ana Bilim Dalı, Kırıkkale

**Ankara Numune Hastanesi Nöroloji Kliniği, Ankara

ÖZET

Amaç: Stroklu hastalarda kan glukoz ve kortizol düzeyleri ile strokun lezyon tipi, şiddeti, prognozu ve nörolojik iyileşmesi arasındaki ilişkinin incelenmesi amacıyla planlandı.

Metod ve Materyal: 51 akut iskemik veya hemorajik stroklu hasta prospektif olarak çalışmaya alındı. GİA, subaraknoid kanamalı ve bilgi alınamayan hastalar çalışma grubu dışında tutuldu.

Sonuç: Hiperglisemik diabetik olmayan ve diabetik hastalarda, sağ kalım oranı normoglisemik hastalardan anlamlı olarak daha düşüktü. Yüksek serum kortizol düzeyi, hiperglisemik diabetik olmayan, diabetik, klinik durumu kötüleşen ve exitus olan hastalarda yüksek olarak tespit edildi. Strokun natürü, lezyonun büyüklüğü ve arter alanı incelendiğinde başvuru ortalama kan glukoz ve kortizol düzeyinde farklılık saptanmadı. HbA1c düzeyi ile klinik durumun ağırlığı ve sağkalım arasında ilişki saptanmadı. Başvuru değerlendirmesinde şiddetli nörolojik defisit en sık hiperglisemik diabetik olmayan grupta gözlemlendi. Strok sonrası nörolojik iyileşmenin, normoglisemik diabetik olmayan hastalarda diğer gruplardan belirgin olarak daha iyi olduğu saptandı. Lezyon genişliği ve strok risk faktörlerinde gruplar arasında farklılık saptanmadı.

Sonuç: Sonuç olarak akut hipergliseminin diabetik hastalarda nondiabetik hastalardan daha fazla zarar verici olduğu kabul edilebilir. Bu sebeple strok sonrası prognozu olumsuz yönde etkileyen bir faktör olduğu ve hastaların tedavilerinin ve takiplerinde bu durumun göz önüne alınması gerektiği görüşündeyiz.

Anahtar Sözcükler: Prognoz, glukoz, kortizol, hemoglobinA1c, hiperglisemi

THE RELATIONSHIP BETWEEN BLOOD GLUCOSE, HbA1C, CORTISOL LEVELS AND THE EARLY PROGNOSIS OF STROKE

Objective: This study was designed as prospectively to investigate the relationship of the blood sugar and cortisol with nature, severity, prognosis and recovery of stroke.

Material and Method: 51 patient were included into the study. Patients with ischemic and hemorrhagic stroke were included. Patients with transient ischemic attack, subarachnoid hemorrhage, and unavailable history were excluded.

Results: Mortality was higher in diabetic and nondiabetic hyperglycemic group than normoglycemic nondiabetic. The mortality, serum cortisol levels and initial stroke severity scores were significantly higher in hyperglycemic non-diabetic and diabetic patients. The nature of stroke, localization and size of lesion were not different between groups. The relationship between hbA1c and mortality, severity of clinical status was not determined in our study. The severity of clinical status was higher in nondiabetic hyperglycemic patient. The recovery of stroke was much better in normoglycemic than others. The size of lesion and risk factors for stroke was not different between groups.

Conclusion: As a conclusion, it is presumed that acute hyperglycemia is more harmful in nondiabetics than diabetics. Therefore, it should be considered as a poor prognostic factor and the situation should be take into account in the treatment and follow-up.

Keywords: Prognosis, glucose, cortisol, hemoglobinA1c, hyperglycemia

GİRİŞ

Her yıl dokuz milyon insan serebrovasküler hastalıklara yakalanmaktadır. Tüm dolaşım hastalıkları arasında strok ve diğer serebrovasküler hastalıklar en sık ikinci ölüm nedeni olup, tüm dünya çapında 4,6 milyon insanın ölümüne neden olmaktadır. Bu ölümlerin 1/3'ü sanayileşmiş ülkelerde, geri kalanı ise gelişmekte olan ülkelerde görülmektedir (1,2).

Ölümlerin üçte biri strok sonrası ilk 6 ayda görülürken, çoğu ilk birinci ayda olur (2,3). Sağ kalanlarda ileri derecede sakatlık, parsiyel paralişi veya diğer fiziksel sakatlıklar, konuşma bozuklukları, hafıza kaybı ve diğer intellektüel fonksiyon bozuklukları gelişir. Genellikle meydana

gelen ağır sakatlıklar günlük yaşamsal aktivitenin yeterli olarak devamını zorlaştırır. Görülme oranının yüksekliği, akut medikal bir sorun olması, prognozun ciddiliği, ortaya çıkardığı sosyal ve ekonomik sorunlar nedeniyle serebrovasküler hastalıklar, çağımızın önemli medikal sorunları arasındadır.

Stroklu hastaların yaklaşık % 50'sinde erken dönemde (ilk 4 haftada) ölüm veya ciddi komplikasyonlar görülmektedir (4,5). Genel olarak yaşlılarda strokun erken döneminde mortalite riski yüksektir (5). Erken dönem süresince prognozu ve mortaliteyi etkileyen değişik faktörler vardır. Strokun tipi ve lokalizasyonu mortaliteyi etkileyen faktörlerdir. Bunun yanı sıra lezyon büyüklüğünün ve ödem gelişiminin de mortaliteyi

artırdığı bilinmektedir. Lezyon hacminin küçük olması prognozun iyi olduğunu gösterir (5). Diabet genel popülasyonda strok için bağımsız bir risk faktörüdür. Strokun akut döneminde hiperglisemi gelişimi çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir.

Bu çalışma, stroklu hastalarda akut dönemdeki kan glukoz, kortizol ve hbA1c düzeyleri ile strokun tipi, klinik durumun ciddiyeti, prognoz ve nörolojik iyileşme arasındaki ilişkinin incelenmesi amacıyla planlandı.

MATERYAL VE METOD

Çalışma grubu akut strok tanısı ile Haziran 1997 ve Eylül 1997 tarihleri arasında Sağlık Bakanlığı Ankara Numune Hastanesi Nöroloji Kliniğinde izlenen hastalar arasından seçildi. Strok sonrası ilk 24-48 saat içinde başvuran 51 hasta çalışmaya alındı. Hastaların kan glukoz, hbA1c ve kortizol düzeyleri tespit edilerek, klinik durumları Kanada strok skalası kullanılarak belirlendi.

Strok tanısı klinik muayene ve bilgisayarlı tomografi ile konuldu. Klinik tablonun ani başlangıçlı olması ve fokal nörolojik defisit 24 saatten fazla sürmesi kriterler olarak ele alındı. Hastaların hastaneye başvurusunda kan glukoz düzeylerine bakıldı ve bu değer başlangıç kan düzeyi olarak alındı. Klinikte hastaların günlük kan glukoz düzeyleri takip edildi. Kan glukoz düzeyi "glikoz oksidaz" yöntemi ile Randox God/PAP/UK kiti kullanılarak yapıldı. Bu yöntemde kan glukoz düzeyinin normal değerleri 75-120 mg/dl arasında değişmektedir.

Strok sonrası gelişen hipergliseminin nedenini tayin etmek için hastaların hastaneye başvuru anındaki kan glukoz düzeyleri ile eş zamanlı kan kortizol düzeylerini belirlemek için kan örnekleri alındı. Kortizol düzey tayini, radyoaktif 125 I işaretli radyoimmunoassay metodu ile "Coat-A-Count, DPC" adlı kit kullanılarak yapıldı. Kortizol düzeyi normal değerleri 5-25 µg/dl arasındadır.

İki aylık glisemi derecesini gösteren hbA1C düzeyleri ölçülmesi planlandı. HbA1c ölçümleri Bayer, DCA 2000 Analyzer, Almanya reagent kiti ile lateks immunoaglutünasyon inhibisyon metodu ile yapıldı. Normal değerler % 4.3-5.7 arasında alındı (6).

Geçici iskemik ataklı, subaraknoid kanamalı ve strok risk faktörlerini değerlendirmede yeterli bilgi alınamayan hastalar çalışma grubu dışında tutuldu.

Diabetes mellitus tanısı için kan glukoz düzeyinin en az iki kez farklı zamanlarda ölçümünde 140 ve üzerinde olması ve/veya antidiabetik ilaç kullanımı arandı (7).

Hastalar başvuru kan glukoz düzeyine göre aşağıdaki şekilde sınıflandırıldı:

1) Diabetik olmayan hastalar

a) Normoglisemik, non-diabetik

b) Hiperglisemik, non-diabetik

2) Diabetik hastalar

a) Bilinen diabetes mellitus hikayesi olan ve tedavi alan vakalar.

b) Klinik takip sırasında yüksek kan glukoz düzeyinin sürekli olarak devam ettiği ve anti-diabetik tedavi gerektiren vakalar.

Hastalara kranial bilgisayarlı tomografi (BT) incelemesi yapıldı. Strokun tipi, iskemik ve hemorajik olarak belirlendi. Arter sistemlerine göre karotis ve vertebro-baziler sistem olmak üzere gruplandırıldı. Bunun yanı sıra lezyon, karotid arter, anterior serebral arter, orta serebral arter, posterior serebral arter ve baziler arter alanına göre kaydedildi.

BT'de lezyon büyüklüğüne göre:

a) Küçük

b) Orta

c) Büyük olarak sınıflandırıldı.

Prognoz kriterleri sağkalım ve exitus olarak belirlendi. Hastaların nörolojik durumlarını değerlendirmek için Kanada strok skalası kullanıldı (8). Kanada strok skalası ile hastaların nörolojik durumları strok sonrası 1. ve 21. günlerde değerlendirildi. Hastanın başlangıç nörolojik değerlendirilmesinde Kanada strok skalasından aldığı skora göre:

a) 1.5-6.5 arasında skora sahip olan grup → Şiddetli nörolojik defisit

b) 7-9.5 arasında skora sahip olan grup → Orta veya hafif derecede nörolojik defisit olarak kabul edildi.

Kanada strok skalası skorlamasında 7.5 ve üstü skorlama potansiyel olarak yeterliliği göstermektedir. Bu nedenle hastaların 21. Günündeki skorlarına göre nörolojik durumları şu şekilde sınıflandırıldı:

a) 7.5 ve üstü → İyileşme

b) Kliniğe yatırılışındaki skor ile son skor arasında fark olmaması veya bu skorun yüksek fakat kendine yeterlilik skoru olan 7.0 puanın üstünde olmaması → Değişmemiş

c) Final skorun ilk skordan daha aşağıda ve exitus → Kötüleşme

Strok risk faktörlerinin araştırılması amacıyla hipertansiyon, diabetes mellitus, kalp hastalığı, obezite, sigara, oral antikoagülan ve alkol kullanım öyküsü kaydedildi. Hematolojik, biyokimyasal tetkikler (hemogram, glukoz, üre, kreatinin, total lipid, total kolesterol, trigliserid, serum glutamik oksalazik transaminaz, serum glutamik pürivat transaminaz, laktik dehidrogenaz, alkalin fosfat, kreatinin fosfokinaz, total protein, albümin, globülin). Elektrokardiyografi ve telekardiyografi yapıldı.

Risk faktörlerini belirlemede, hipertansiyon için sistolik kan basıncı 160 mmHg, diastolik kan basıncı için 90 mmHg değerleri sınır kabul edildi ve/veya antihipertansif tedavi alıyor olma koşulu arandı (9,10). Hiperkolesterolemi için total kolesterol düzeyinin 250 mg/dl'nin üzerinde olması, hipertrigliseridemi için açlık kan trigliserid düzeyinin 150 mg/dl'nin üzerinde olması dikkate alındı (11).

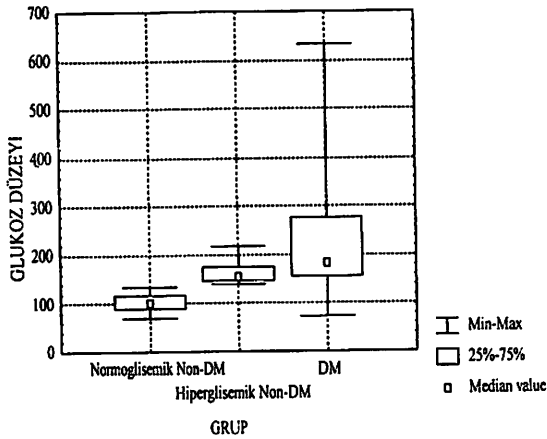
Verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde Student's t testi, Mann-Whitney U testi, Spearman ve Pearson korrelasyon testleri, one way anova, ki kare ve Fisher testleri kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 51 hastanın 30'u kadın (%59), 21'i erkekti (%41). Hastaların yaş ortalaması (58,4±9,3) kadın hastaların yaş ortalaması (66,3±8,9) olarak saptandı.

Başvuru kan glukoz düzeyleri incelendiğinde, 32 hastanın normoglisemik, 19 hastanın hiperglisemik olduğu izlendi. Diabetik 14 ve diabetik olmayan 37 hasta vardı. 14 hastanın yalnızca 8'inde diabet öyküsü vardı. Diabetik hastalık öyküsü olmayan hastaların 9'unda (%24) hiperglisemi gözlemlendi. Yaş ortalaması açısından gruplar arasında farklılık gözlemlenmedi (p:0,06). Başvuru kan glukoz düzeyi diabetik olmayan normoglisemik hastalarda 103±3,5 mg/dl, hiperglisemik diabetik olmayan hastalarda 165±8,9 mg/dl ve diabetik hastalarda 237±42,2 mg/dl olarak saptandı (p<0,001) (Şekil I).

Şekil I: Kan Glukoz Düzeyi ve Gruplar



İskemik strok 34 hastada, hemorajik strok ise 17 hastada mevcuttu. Hastaların 29'unda (%57) lezyon sağ hemisferde, 22'sinde (%43) sol hemisferde idi. Hastaların %75'inde karotis sisteminde strok gelişimi gözlemlendi. %70,6 hastada orta serebral arter, %17,6 hastada posterior serebral arter, %7,8 hastada baziler arter, %2 hastada anterior serebral arter, %2 hastada total karotid

arter alanında gözlemlendi. Strokun tipi (p:0,7) ve arter sistemleri (p:0,6) incelendiğinde ortalama kan glukoz düzeyinde farklılık saptanmadı.

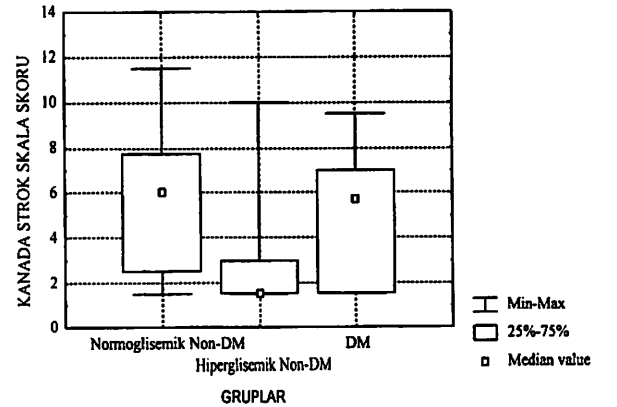
37 hasta sağ kalırken, 14 hasta exitus oldu. Klinik seyir sırasında kan glukoz düzeyi yüksek olan hastaların %50'si, normoglisemik seyreden hastaların ise %15'i exitus oldu. Hiperglisemik ancak diabetik olmayan ve diabetik hastalarda sağ kalım oranı normoglisemik hastalardan anlamlı olarak daha düşüktü (p:0,03) (Tablo 1). Grupların istatistiksel olarak karşılaştırılması neticesinde sağkalımın, cinsiyet (p:0,8), yüksek hbA1c (p:0,7), lokalizasyon (p:0,3) ve strokun tipinden (p:0,5) etkilendiği bulundu.

Tablo I. Sağkalım ve Exitusun Gruplara Dağılımı

Gruplar	EXITUS	SAĞKALIM
Normoglisemik NDM	% 14,2	% 85,7
Hiperglisemik NDM	% 44,4	% 55,6
DM	% 42,9	% 57,1

Diabetik olmayan hiperglisemik hastaların başlangıç Kanada strok skala skoru belirgin olarak düşüktü. (Şekil II). Strok sonrası nörolojik durumda kötüleşme normoglisemik diabetik olmayan hastaların %18'inde, diabetik hastaların %50'sinde ve hiperglisemik diabetik olmayan hastaların % 56'sında gözlemlendi (Tablo II). Nörolojik durumda iyileşme gösteren hastaların oranının normoglisemik diabetik olmayan hastalarda diğer gruplardan daha yüksek olduğu saptandı. (p:0,04).

Şekil II: Kanada Strok Skalası ve Gruplar



Tablo II: Nörolojik İyileşme ve Gruplara Dağılımı

Gruplar	İYİLEŞME	STABYL	KÖTÜLEŞME
Normoglisemik NDM	% 43	% 39	% 18
Hiperglisemik NDM	% 11	% 33	% 56
DM	% 29	% 21	% 50

Başlangıç bilinç düzeyi incelendiğinde 23 hastada (%45) açık, 14 hastada (%27) somnolans, 8 hastada (%16) stupor, 6 hastada (%12) koma saptandı. Koma saptanan hastaların hepsi exitus olurken bilinç düzeyi açık olan hastaların ancak %9'u exitus oldu. Hiperglisemik diabetik olmayan hastaların %56'sında başlangıç bilinç durumu stupor ve koma idi (Tablo III).

Tablo III: Bilinç Durumu ve Gruplara Dağılımı

Gruplar	AÇIK	SOMMOLANS	STUPOR	KOM
Normoglisemik NDM	% 54	% 28	% 14	% 4
Hiperglisemik NDM	% 22	% 22	% 34	% 22
DM	% 43	% 29	% 7	% 21

Kortizol düzeyi hiperglisemik diabetik olmayan, diabetik ve nörolojik durumu kötüleşen hastalarda belirgin olarak yüksekti (Tablo IV). Strok tipinde farklılık yoktu. Lokalizasyon ve arter sisteminde farklılık saptanmadı. Exitus olan grupta kortizol düzeyi 31.5 ± 5.3 µg/dl ve sağ kalan grupta ise 16.2 ± 3.1 mg/dl saptandı (p:0.01). Yüksek kortizol düzeyine sahip olan hastalarda exitus oranı daha yüksekti.

Tablo IV: Grupların Ortalama Serum Kortizol Düzeyleri

Gruplar	Hasta Sayısı	Kortizol Düzeyi
Normoglisemik NDM	28	$16, \pm 3, 1$ µg/dl
Hiperglisemik NDM	9	$35, 4, \pm 9, 6$ µg/dl
DM	14	$20, 3 \pm 4, 7$ µg/dl

HbA1c düzeyi 29 hastada normal sınırlarda idi. Yüksek hbA1c düzeyine sahip olan hastalarda prognoz, strok tipi, sistem, bilinç düzeyi oranlarında farklılık saptanmadı.

Strok risk faktörlerinden diabet, hastaların %27,5'unda (n:14), hipertansiyon %67'sinde (n:34), kalp hastalığı %28'inde (n:14), aritmi %35'inde (n:18), daha önce geçirilmiş geçici iskemik atak öyküsü %26'sında (n:13), hiperlipidemi %55'inde (n:28), hiperürisemi %55'inde (n:28), sigara kullanımı %28'inde (n:14), alkol kullanımı %4'ünde (n:2), hemostaz testlerinde bozukluk %20'sinde (n:10), yüksek hematokrit %6'sında (n:3) saptandı. Strok risk faktörlerinde gruplar arasında farklılık saptanmadı (p<0.05).

BT'de 15 (530) hasta küçük, 17 hasta (533) orta ve 19 hasta (%37) büyük lezyona sahipti. Lezyon büyüklük grupları arasında ortalama kan glukoz düzeyinde farklılık yoktu. BT'de 32 hastada (%62) atrofi vardı. Atrofi varlığı açısından hiperglisemik ve normoglisemik gruplar arasında farklılık

saptanmadı (p.0.6)(Tablo V).

Tablo V: Lezyon Gruplarının Dağılımı

Gruplar	KÜÇÜK LEZYON	ORTA LEZYON	BÜYÜK LEZYON	ATROFİ
Normoglisemik NDM	% 36	% 28	% 36	% 53
Hiperglisemik NDM	% 11	% 33	% 56	% 22
DM	% 28	% 43	% 28	% 25

TARTIŞMA

Hiperglisemi strok için etyolojik bir risk faktörü olmasının yanı sıra, lezyon gelişimi ve prognozu etkileyebilen bir faktör olarak da tartışılmaktadır. Bugüne kadar yapılan birçok çalışmada serebrovasküler hastalıkların akut döneminde hiperglisemi gözlenmiştir. Kan glukoz düzeyindeki yüksekliğin genellikle hastalığın şiddeti, tipi ve hastanın bilinç durumu ile yakın ilişki gösterdiği bildirilmiştir. Beyin iskemisi sırasında görülen kan glukoz konsantrasyonundaki artışın, iskemi sonrası nörolojik durumun bozulmasına katkıda bulunduğu ve histopatolojik hasarı artırdığı düşünülmektedir.

Birçok çalışma diabetik hastalarda strok insidansının arttığını göstermektedir (13,14,15,16). Epidemiyoloji ve nekropski çalışmaları ile diabetik hastalarda strok insidansının diabetik olmayan hastalardan daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (17,18). Framingham strok çalışmasında trombotik strok insidansı açısından diabetikler ile diabetik olmayanlar karşılaştırıldıklarında, diabetik erkek hastalarda insidansın 2.5 kat, kadın hastalarda ise 3.6 kat daha fazla olduğu bulunmuştur (14). Diabetin, tüm yaşlarda aterotrombotik beyin infarktları için bağımsız bir risk faktörü olduğu belirlenmiştir (19,20). Hipertansiyon ve iskemik kalp hastalıkları gibi risk faktörlerinin elimine edildiği durumda dahi diabetin strok için bağımsız bir risk faktörü olduğu kabul edilmektedir (19). Bu durumun diabetli hastaların serebral damarlarında görülen fizyopatolojik değişikliklerle ilgili olduğu düşünülmektedir.

Stroklı hastalarda yapılan çalışmalarda diabet prevalansının %13-36 arasında değiştiği bildirilmiştir (21,22,23). Bizim çalışmamızda, diabetik hastalar çalışma grubunun %27,5'unu oluşturmaktadır. Daha önceki çalışmalarda strok öncesi tespit edilmemiş diabetes mellitus insidansının %6-42 arasında değiştiği bildirilmiştir (23,24). Bizim hasta grubumuzda ise strok sonrası diabet tanısı konulan hastaların oranı %12'dir.

Diabet ve hiperglisemi, yaş ile orantılı olarak artmaktadır. Danimarka Strok çalışmasında diabetik hastalar ile diabetik olmayan hastalar karşılaştırıldığında, diabetik hastaların daha genç olduğu bulunmuştur (25). Bu durum diabetik hastaların stroka olan eğilimi, diabetleri dışında hipertansiyon ve diğer risk faktörlerinin, diabetik olmayanlardan daha fazla olması ile açıklanmıştır. Çalışmamızda diabetik olan ve diabetik olmayan hastaların yaş ortalamaları arasında herhangi bir farklılık saptamadık.

Diabetik olan ve diabetik olmayan gruplarda strok risk faktörlerinin farklı olduğu bulunmuştur (25,26). Diabetik hastalarda özellikle koroner kalp hastalığı ve hipertansiyon gözlenmiştir. Çalışmamızda strok risk faktörlerinin gruplar arasında farklılık göstermediğini tespit ettik.

Strok geçiren diabetik hastalarda artmış mortalite bildirilmiştir (21,22,23,27-30). Bunun nedeni hakkında kesin fikir birliği olmamakla birlikte, diabetik hastalarda daha şiddetli strok meydana geldiği veya prognozun daha ağır olduğu tartışmalıdır. Bunun yanı sıra diabetli hastalarda strok sırasındaki hipergliseminin hasar oluşumunda ve prognozda anahtar rol oynayabileceği düşünülmektedir (31,32).

Serum glukoz düzeyi ile akut strokun prognozu arasındaki ilişki yeterince açık değildir. Farklı çalışmalarda birbirine zıt bulgular elde edilmiştir. Deneyssel olarak hipergliseminin strokun prognozu üzerine olumlu (33-37), olumsuz (38-42) veya etkisiz (43,44) olduğu global (38,41,43) ve fokal (33-35,37,39,40) iskemik hayvan modellerinde gösterilmiştir.

Hiperglisemik hayvanlarda kardiyak arrest sonrası beyin hasarının arttığı tespit edilmiştir (45,46). Hipergliseminin anaerobik glikolizisi arttırdığı ve laktat birikimine yol açtığı, bunda beyin hasarını arttırdığı düşünülmüştür (45,46). Akut iskemik strokta prognoz ile hiperglisemi arasındaki ilişki, deneyssel olarak ilk kez Myers ve Yamaguchi tarafından incelenmiştir (46). Bu çalışma daha sonraki klinik ve deneyssel incelemelere kaynak olmuştur. Diğer araştırmacılar, değişik hayvan modellerini kullanarak glukoz konsantrasyonunun nörolojik iyileşme üzerine önemini gözlemişler ve benzer sonuçlar elde etmişlerdir (38-40). Bu bulguların aksine farklı sonuçlar bildiren çalışmalar da mevcuttur (47,48).

Klinik çalışmalarda hiperglisemi ve strok arasındaki ilişki tartışmalıdır. Bazı çalışmalarda hipergliseminin kötü prognoza eşlik ettiği bildirilirken (21,22,30,31,40,47-49) bazılarında ise bu ilişkiye rastlanılmamıştır (50,51). Diabetik ve hiperglisemik hastalarda mortalite ve morbiditenin, normoglisemik hastalara göre daha fazla olduğu tespit edilmiştir (27,52). Strok

prognozunun kötü sonuçlanmasından hipergliseminin mi sorumlu olduğu (21,22,32,47) yoksa beyin lezyonun şiddetinin bir yansıması mı olduğu da (31,40,49) açık değildir. Bizim verilerimize göre ise exitus olan grupta, ortalama kan glukoz düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir yükseklik saptandı. Hiperglisemik diabetik olmayan ve diabetik hastalarda mortalite oranı normoglisemik diabetik olmayan hastalardan daha fazla idi.

Klinik durumun ciddiyeti ile kan glukoz düzeyi arasındaki ilişki henüz kesinlik kazanmamıştır. Bazı çalışmalarda başlangıç klinik durumun ciddiyeti, diabetik hastalarda diabetik olmayan hastalardan daha ağır bulunmuştur (25,29). Danimarka strok çalışmasında diabetik hastaların kan glukoz düzeyi ile başlangıç klinik durum ciddiyeti arasında doğrusal bir ilişkinin varlığı gösterilmiştir (25). Çalışmamızda, Kanada strok skalası ile yapılan ölçümler sonucu hiperglisemik diabetik olmayan hastalarda, başlangıçtaki klinik durumun ciddiyeti diğer gruplardan daha ağır tespit edildi. Hiperglisemik diabetik olmayan gruptaki hastaların %56'sında başlangıçtaki bilinç durumu stupor veya koma olarak saptandı. Sağ kalım ile bilinç durumu ve başlangıç strok skoru arasında ilişki olduğunu tespit ettik.

Hayvan modellerinde serebral iskemi sırasında gelişen hipergliseminin serebral lezyonun genişliğini arttırdığı gösterilmiş (22,39,41,53), fakat bazı hayvan çalışmalarında ise aynı sonuç elde edilememiştir (38,43). Hatta bir çalışmada, hipergliseminin iskemik hasarı azalttığı bildirilmiştir (38). Candelise ve arkadaşları hiperglisemisi olan hastaların BT'lerinde daha büyük lezyonların olduğunu tespit etmişlerdir (31). Yüksek kan glukoz düzeyine sahip diabetik olmayan ve diabetik hastaların BT'lerinde ise belirgin ödem ve daha kötü bir klinik seyir saptamışlardır (47). Hipergliseminin lezyon artırıcı etkisi bizim çalışmamızda gözlenmedi. Lezyon grupları arasında ortalama kan glukoz düzeyinde farklılık saptanmadı.

Hemorajik strok için bir risk faktörü olan hipertansiyon, diabetik hastalarda daha fazla görülmesine karşın hemorajik stroka daha az rastlanılmıştır. Diabetik hastalarda hem otopsi hem klinik serilerde, intraserebral hemoraji insidansının daha az olduğu gözlenmiştir (17,18,29,30). Bu serilerde istatistiksel olarak farklılık olmasa da intraserebral hemoraji sıklığı düşük bulunmuştur (%26'ya karşı %15) (50). Bunun nedeninin diabetik hastalardaki küçük damar değişiklikleri ile ilgili olabileceği düşünülmüştür. Bu nedenle her ne kadar intraserebral hemorajinin oluşumu sırasındaki yüksek kan glukoz düzeyi hastanın kötü prognozu ile ilişkili olsa da, diabetin intraserebral hemoraji oluşumunu etkilemeyeceği

görüşü hakimdir. Bizim çalışmamızda lezyon tipi yönünden gruplar arasında bir farklılık saptanmadı.

Hemorajik strokta, hiperglisemiyle klinik kötüleşme (koma) ve yüksek mortalite arasındaki ilişkinin varlığı rapor edilmiştir (50,54). Woo ve arkadaşları hemorajik stroklu hastalarda hiperglisemi ve mortalite arasında ilişkinin, iskemik stroklu hastalarda daha belirgin olduğunu tespit etmişlerdir (48,49,55). Bizim çalışmamızda ise lezyon tipi ve mortalite arasında ilişki gözlenmedi.

HbA1c hemoglobin A_o'nun β zincirinin N-terminalinin enzimatik olmayan glikolizi ile oluşur. HbA1c düzeyi, ölçümden 2 ay önceki ortalama günlük kan glukoz düzeyinin bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (6,57) Bu nedenle birçok çalışmada son iki aylık glisemi düzeyinin strok sonrası mortaliteye ve morbiditeye etkisi araştırılmıştır. Birçok çalışmada yüksek HbA1c düzeylerinin, artmış strok insidansı ve mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (52,59,60). Bu ilişki bilinen veya bilinmeyen hipergliseminin strok için risk faktörü olabileceğini de göstermektedir. Bu sebeple strokun oluşumu sırasında hiperglisemi gelişiminin, hastanın diabetik olmasından daha önemli olduğu bildirilmiştir (52). Bazı araştırmacılar, yüksek HbA1c düzeyine sahip hiperglisemik grupla karşılaştırıldığında hiperglisemik diabetik olmayan grubun strok sonrası prognozunun daha kötü olduğunu bildirmişlerdir (59). Buna karşın diğer çalışmalarda, strok mortalitesi ile HbA1c düzeyi arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır (48,49,55). Bizim çalışmamızda da, HbA1c düzeyi ile mortalite ve strok şiddeti arasında bir ilişki saptanmadı. Ancak bizim çalışmamızda da hiperglisemik diabetik olmayan hastaların prognozunun daha kötü olduğu gözlemlendi.

Strok sonrası artmış kan glukoz düzeyinin nedeni hakkında henüz fikir birliğine varılamamıştır. Birçok hastalıkta stres cevabı olarak kan glukoz düzeyinde artış meydana gelir (61). Strok sonrası görülen hipergliseminin de stres yanıtı olarak ortaya çıktığı düşünülmektedir. Bu nedenle daha ağır nörolojik defisiti olan hastalarda stres yanıtının ve kan glukoz düzeyinin daha fazla olacağı ileri sürülmektedir (49,59). Akut strok sonrası geçici hipergliseminin, hemorajik stroklu hastalarda serebral infarktlı hastalarda daha sık geliştiği bildirilmiştir (52,53). Serebral hemorajili hastalarda artmış kan glukoz düzeyinin aşırı katekolamin salınımına bağlı olabileceği düşünülmüştür. Böylece hipergliseminin hemorajinin nedeni değil, sonucu olduğu öne sürülmüştür (27,49). Başvuru kan glukoz düzeyi ile kötü prognoz arasında bir ilişki olduğu saptanmış fakat benzer bir ilişki HbA1c düzeyi ile

kurulamamıştır. Bu nedenle strok sonrası yüksek başvuru kan glukoz düzeyinin stres yanıtı olduğu düşünülmüştür. Buna karşın Tracey, glukoz ve mortalite arasındaki ilişkiyi plazma kortizol düzeyi ve hastanın yaşıyla birlikte değerlendirmeye aldığı, artmış glukoz düzeyinin akut hastalığa bağlı stres yanıtı olarak geliştiğini öne sürmüştür (52). Akut strok olayına vücudun bir reaksiyon ve korunma cevabı olarak ortaya çıktığı düşünülen hipergliseminin, serebral hasarı ve şiddeti ile ilişkili olması nedeniyle strokun prognozuna etki göstermesi beklenir. Bizim çalışmamızda HbA1c ile kötü prognoz arasında ilişki kurulamadı. Serum kortizol düzeyi hiperglisemik diabetik olmayan ve exitus olan grupta belirgin olarak yüksek bulundu. Bu nedenle gelişen hipergliseminin stres hiperglisemisi olduğu düşünüldü.

Hiperglisemik diabetik olmayan hastalarda strok sonrası nörolojik iyileşmenin, diabetik ve normoglisemik diabetik olmayan hastalardan daha kötü olduğu bildirilmiştir (22,26,28,29,31,32). Strok sonrası ortaya çıkan hipergliseminin uzun süre devam eden hiperglisemiden daha önemli bir risk faktörü olduğu ileri sürülmüştür (55,59). Bizim çalışmamızda kötü prognoza sahip olan hastaların, başvuru kan glukoz düzeyi ortalamasında belirgin bir yükseklik saptandı. Bu sonuç akut hipergliseminin nörolojik iyileşme üzerine olumsuz etkisinin olduğunu düşündürdü. Hiperglisemik diabetik olmayan hastaların nörolojik iyileşmesi ve seyirleri hem diabetik hem de normoglisemik diabetik olmayan gruplardan daha kötü bulundu. Bu da strokun oluşumu sırasında gelişen akut hipergliseminin, hastanın diabetik oluşundan daha önemli olduğu ve strokun prognozunu olumsuz yönde etkilediğini göstermektedir. Hiperglisemik diabetik olmayan hastalarda iyileşmenin diğer gruplardan daha kötü olduğu yönündeki fikirleri destekler niteliktedir.

Hipergliseminin akut stroklu hastaların mortalite ve morbiditesini etkileyen bir risk faktörü olduğu ve bu hastaların takip tedavilerinde bu durumun göz önüne alınması gerektiği görüşündeyiz. Aynı zamanda erken dönemde prognozu tayin etmede yardımcı olabilecek faktörlerden birisi olarak değerlendirilebilir.

Hipergliseminin ve diğer prognostik faktörlerin daha önceden saptanması, terapötik olarak modifiye edilebilir olması, akut stroklu hastaların mortalite ve morbiditesinin azaltacağı düşünülebilir.

Sonuç olarak akut hipergliseminin strokun prognozunu olumsuz yönde etkileyen bir risk faktörü olduğu ve hiperglisemik hastaların yüksek risk grubu olarak kabul edilip takip ve tedavilerinde bu durumun göz önüne alınması

gerektiği görüşündeyiz.

Strokun oluşumu sırasında gelişen akut hipergliseminin, hastanın diabetik oluşundan daha önemli olduğu ve strokun prognozunu olumsuz yönde etkilediğini göstermektedir. Hipergliseminin akut stroklu hastaların mortalite ve morbiditesini etkileyen bir risk faktörü olduğu ve bu hastaların takip ve tedavilerinde bu durumun göz önüne alınması gerektiği görüşündeyiz.

KAYNAKLAR

1. WHO: The world health report 1997. World health organization 1997 pg 16.
2. Report of the WHO Task Force on stroke and other cerebrovascular disorders: Recommendations on stroke prevention, diagnosis, and therapy. Stroke. 1989;20:1407-1431
3. Samuels MA: Manuel of Neurology. Little, Brown and Company, Boston, Massachusetts, Fourth ed., 1991, pp. 197-212.
4. White OB, Norris JW, Hachinski BC; Lewis A: Death in early stroke, causes and mechanisms. Stroke 1979;10:743.
5. Khaw KT, Barret-Connor E, Suarez L, Crigui MH: Predictors of stroke associated mortality in the elderly. Stroke 1984;15:244-248.
6. Nathan DM, Singer DE, Hurxthal K, Goodson JD: The clinical information value of the glycosylated hemoglobin assay. N Eng J Med. 1984;310:341-346.
7. WHO Study Group on Diabetes Mellitus. World Health Organization Tech Rep Serial 727. Geneva. World Health organization: 1985.
8. Cote R, Hachinski VC, Shurvell B, Norris JW, Wolpson C: The Canadian neurological Scale: A preliminary study in acute stroke. Stroke 1986;17(4):731-737.
9. Hypertension detection and follow-up program comparative group: Five year findings of the hypertension and following program. JAMA 1979;142:256-258.
10. Wolf P: Risk for stroke. Stroke 1985;16:359-360.
11. Lindgren A, Nilson EP, Norrving B et al. Plasma lipids and lipoproteins in subtypes of stroke. Acta Neurol Scand 1992;86(6):572-278.
12. Davolos A, Real Fernandez J, Ricart W et al.: Iron related damage in acute ischemic stroke. Stroke 1994;25:1543-1546.
13. Abbott RD, Donahue RP, MacMahon SW, Reed DM, Yano K.: Diabetes and the risk of stroke: The Honolulu Heart Program. JAMA. 1987;257:949-952.
14. Kannell WB, McGee DL, Diabetes and cardiovascular disease: The Framingham Study. JAMA. 1979;241:2035-2038.
15. Davis PH, Dambrosia JM, Schoenberg DG, Shoenberg DG, Pritchard DA, Lilienfeld AM, Whisnant JP: Risk factors for ischemic stroke: a prospective study in Rochester. Minnesota. Ann Neurol. 1987;22:319-327.
16. Barrett-Connor E, Khaw KT. Diabetes Mellitus: an independent risk factor for stroke? Am J. Epidemiol. 1988;128:116-123.
17. Garcia MJ, McNamara PM, Gordon T. Kannell WB. Morbidity and mortality in diabetics in the Framingham population: Sixteen year follow up study. Diabetes 1974;23:105-111.
18. Peress NS, Kane WC, Aronson SM: Central nervous system findings in a tenth decade autopsy population. Prg Brain Res. 1973;40:473-483.
19. Wolf PA, Kannel WB, Verter J: Current status of risk factors for stroke. Neurol Clin 1983;1:330-331.
20. Kannel WB, Wilson PWF, Zhang TJ: The epidemiology of impaired glucose tolerance and hypertension. Am Heart J 1991;121:1268-73.
21. Asplund K, Hagg E, Helmers C, Lithner F, Strand T, Wester PO: The natural history of stroke in diabetic patients. Acta Med Scand. 1980;207:417-424.
22. Pulsinelli WA, Levy DE, Sigsbee B, Scherer P, Plum F. Increased damage after ischemic stroke in patients with hyperglycemia with or without established diabetes mellitus. JAMA. 1983;249:540-544.
23. Oppenheimer SM, Hofbrand B, Oswald GA, Yudkin JS. Diabetes mellitus and early mortality after stroke. BMJ. 1985;291:1014-1015.
24. Riddle M, Hart J: Hyperglycemia recognized and unrecognized as a risk factor in stroke and transient ischemic attacks. Stroke 1982;13:356-359.
25. Jorgensen H, Nakayama H, Raaschou HO, Olsen TS. Stroke in patients with diabetes: The Copenhagen stroke study. Stroke. 1994;25:1977-1984.
26. Fuller JH, Shiple MJ, Rose G, Jarrett RJ, Keen H: Mortality from coronary heart disease and stroke in relation to degree of glycaemia. The Whitehall Study. BMJ. 1983;287:867-870.
27. Olsson T, Viitanen M, Asplund K, Erikson S, Hagg E. Prognosis after stroke in diabetic patients a controlled prospective study. Diabetologia. 1990;33:244-249.
28. Toni D, Sacchetti ML, Argentino C, Gentile M, Cavalletti C, Frontoni M, Fieschi C. Does hyperglycemia play a role on the outcome of acute ischaemic stroke patients? J. Neurol. 1992;239:382-386.
29. Kiers L, Davis SM, Larkins R, Hopper J, Tress B, Rossiter SC, Carlin J, Ratnaik S: Stroke topography and outcome in relation to hyperglycemia and diabetes J. Neurol Neurosurg Psychiatry. 1992;55:263-270.
30. Lefkowitz J, Davis SM, Rossiter SC, Kilpatrick CJ, Hopper JL, Green R, Tress BM. Acute stroke outcome. Effects of stroke type and risk factors. Aust. NZJ Med. 1992;22:30-35.
31. Candelise L, Landi G, Orazio EN, Boccardi E: Prognostic significance of hyperglycemia in acute stroke. Arch Neurol. 1985;42:661-663.
32. Cox NH, Lorains JW: The prognostic value of blood glucose and glycosylated haemoglobin estimation in patients with stroke. Postgrad Med. J. 1986;62:7-10.
33. Ginsberg MD, Prado R, Dietric WD, Busto R, Watson BD: Hyperglycemia reduces the extent of cerebral infarction in rats. Stroke 1987;18:570-574.
34. Kraft SA, Larson CP Jr. Shuer LM. Steinberg GK, Benson GV. Pearl RG. Effect of hyperglycemia on neuronal changes in a rabbit model of focal cerebral ischemia. Stroke 1990;21:447-450.
35. Nedergaard M. Transient focal ischemia in hyperglycemic rats is associated with increased cerebral infarction. Brain Res 1987;408:79-85.
36. Nedergaard M, Diemer NH. Focal ischemia of the rat brain, with special reference to the influence of plasma glucose concentration. Acta Neuropathol. 1987;73:131-137.
37. Zasslow MA, Pearl RG, Shuer LM, Steinberg GK, Lieberman RE, Larson CP Jr: Hyperglycemia decreases acute neuronal ischemic changes after middle cerebral artery occlusion in cats. Stroke 1989;20:519-523.
38. Ginsberg MD, Welsch FA, Budd WW. Deleterious effect of glucose pretreatment on recovery from diffuse cerebral ischemia in the cat. 1. Local cerebral blood flow and glucose utilization. Stroke 1980;11:347-354.
39. De Courten-Myers G, Myers RE, Schollfield L. Hyperglycemia enlarges infarct size in cerebrovascular occlusion in cats. Stroke 1988;19:623-630.
40. Marsh R, Anderson RE, Sundt TM: Effect of hyperglycemia on brain pH levels areas of local incomplete cerebral ischemia in monkeys. J Neurosurg 1986;65:693-696.
41. Pulsinelli WA, Waldman S, Rawinson D, Plum F. Moderate hyperglycemia augments ischemic brain damage: a neuropathologic study in the rat. Neurology 1982;32:1239-1246.
42. Siemkowicz E, Hansen A, Clinical resutition following cerebral ischemia in hipo-normo-and hyperglycemic rats. Acta. Neurol Scand 1978;58:1-8.
43. Ibayashi S, Fujishima M, Sadoshima S, Yoshida F, Shiokawa O, Ogata J, Omae T: Cerebral blood flow and metabolism in experimental cerebral ischemia of spontaneously hypertensive

rats with hyper, normo and hypoglycemia. *Stroke*. 1986;17:261-266.

44. Prado R, Ginsberg MD, Dietrich WD, Watson BD, Busto R, Hyperglycemia increases infarct size in collaterally perfused but not end-arterial vascular territories. *J. Cereb Blood Flow Metab* 1988;8:186-192.

45. Natale JE, Stante SM, D'Alecy LG: Elevated brain lactate accumulation and increased neurologic deficit are associated with modest hyperglycemia in global brain ischemia. *Resuscitation* 1990;19:271-289.

46. Myers RE, Yamaguchi S: Nervous system effects of cardiac arrest in monkeys. Preservation of vision. *Arch Neurol* 1977;34:65-74.

47. Berger L, Hakim, AM: The association of hyperglycemia with cerebral edema in stroke. 1986;17:865-871.

48. Woo E, Chan YW, Yu YL, Huang CY. Admission glucose level in relation to mortality and morbidity outcome in 252 stroke patients. *Stroke* 1988;19:185-191.

49. Woo E, Ma JTC, Robinson JD, Yu YL: Hyperglycemia is a stress response in acute stroke. *Stroke* 1988;19:185-191.

50. Mohr JP, Rubenstein LV, Tatemichi TK, Nichols FT, Caplan LR, Hier DB, Kase CS et al: Blood sugar and acute stroke. The NINDS pilot stroke data bank. *Stroke* 1985;16:143.

51. Adams HP Jr, Olinger CP, Marler JR, Biller J, Brott TG, Barsan WG. Et al. Comparisons of admission serum glucose concentration with neurologic outcome in acute cerebral infarction: a study in patients given naloxone. *Stroke* 1988;19:455-458.

52. Tracey F, Crawford VLS, Lawson JT, Buchanan KD, Stout RW: Hyperglycemia and mortality from acute stroke. *Quart J Med* 1993;86:439-446.

53. De Courten-Myers GM, Kleinholz M, Wagner KR, Myers RE. Fatal strokes in hyperglycemic cats. *Stroke* 1989;20:1707-1715.

54. Melamed E. Reactive hyperglycemia in patients with acute stroke. *J. Neurol Sci.* 1976;29:267-275.

55. Woo J, Lam CWK, Kay R, Wong AHY, Teoh R, Nicholls MG, The influence of hyperglycemia and diabetes mellitus on immediate and 3-month morbidity and mortality after acute stroke. *Arch. Neurol.* 1990;47:1174-11773

56. Mayer TK, Freedman ZR: Protein glycosylation in diabetes mellitus: a review of laboratory measurements and of their clinical utility. *Clin Chim Acta.* 1983;127:147-184.

57. Bynes JW, Bunn HF, Goldstein et al.: National Diabetes Data Group: Report of Expert Committee on glycosylated hemoglobin. *Diabetes Care* 1984;7:602-606.

58. Koenig RJ, Peterson CM, Kilo C et al.: Hemoglobin A1c as an indicator of the degree of glucose intolerance in diabetes. *Diabetes* 1976;25:230-232.

59. Helgason CM. Blood glucose and stroke. *Stroke* 1988;19:1049-53.

60. Helgason CM: The significance of glycosylated hemoglobin for stroke outcome (abstract). *Stroke* 1987;18:296.

61. Frayn KN: Hormonal control of metabolism in trauma and sepsis. *Clin Endocrinol* 1986;24:577-599.

GEÇİCİ İSKEMİK ATAĞ BENZERİ BULGU VEREN İNTRASEREBRAL HEMORAJİ OLGULARI

Dilek EVYAPAN, Emre KUMRAL

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, İzmir

ÖZET

Küçük supratentoriyel intraserebral hemoraji bulunan olgularda, nörolojik defisitler başlangıçtan sonraki birkaç gün içinde hızla düzelme gösterebilir. Öte yandan, geçici iskemik atakları taklit eder biçimde, semptom ve bulguların 24 saat içinde hızla rezolüsyonundan yakın zamanda sadece tek bir bildiride söz edilmiştir ve hızla düzelme gösteren intraserebral hemorajiye ait diğer bildiriler de son derece az sayıdadır. Bu yazıda, 24 saat içinde fokal nörolojik semptom ve bulguların tümüyle düzeldiği iki putaminal hemoraji olgusu sunulmuştur ve intraserebral hemorajinin geçici fokal nörolojik atakların ayırıcı tanısında yer almasının gerektiği ve erken dönemdeki bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT) incelemesinin tanındaki önemi vurgulanmıştır.

Anahtar Sözcükler: geçici iskemik atak, intraserebral hemoraji, putaminal hemoraji

THE CASES OF INTRACEREBRAL HEMORRHAGE WITH A CLINICAL PICTURE SIMILAR TO TRANSIENT ISCHEMIC ATTACKS

Patients with small supratentorial intracerebral hemorrhages may exhibit rapid improvement of neurological deficits during the next several days after onset. On the other hand, rapid resolution of the symptoms and signs within 24 hours simulating transient ischemic attacks has been reported in only one report recently and the other reports about intracerebral hemorrhage with rapid recovery are few. In this paper, we present two cases with putaminal hemorrhage in which the focal neurological symptoms and signs resolved completely within 24 hours and we emphasise that intracerebral hemorrhage should be included in the differential diagnosis of transient focal neurological attacks and early cranial computed tomography is important in diagnosis.

Key Words: transient ischemic attack, intracerebral hemorrhage, putaminal hemorrhage

GİRİŞ

Intraserebral hemorajide uzun süreli ya da kalıcı nörolojik defisitlerin alışılmış olmasına karşın (1, 2), nörolojik disfonksiyonun (3) ya da lezyonların (4) bazen başlangıçtan sonraki birkaç günde düzelebildiği de belirtilmiştir. Bununla birlikte, günler içinde hızla klinik düzelme gösteren intraserebral hemorajiye ait bildiriler son derece az sayıdadır (3, 5) ve bugüne dek literatürde semptom ve bulguların 24 saat içinde düzeldiği iki olguya ait tek bir bildiri bulunmaktadır (6). Gerçekte pons, mezensefalon, talamus ve internal kapsülde yerleşmiş küçük hemorajilerin, iyi bilinen laküner sendromlara yol açabilmelerine ve iskemik lezyon benzeri klinik verebilmelerine karşın (7), intraserebral hemoraji klasik olarak geçici fokal nörolojik atakların nedeni olarak düşünülmemektedir ve geçici iskemik atakların ayırıcı tanısında yer almamaktadır (2). Bu nedenle de klinik pratikte, özellikle olgular nörolojik bulguları düzeldikten sonra başvurduğunda, geçici iskemik atak tanısı sıklıkla sadece semptomlar temelinde konmakta ve tedavi buna göre düzenlenmektedir.

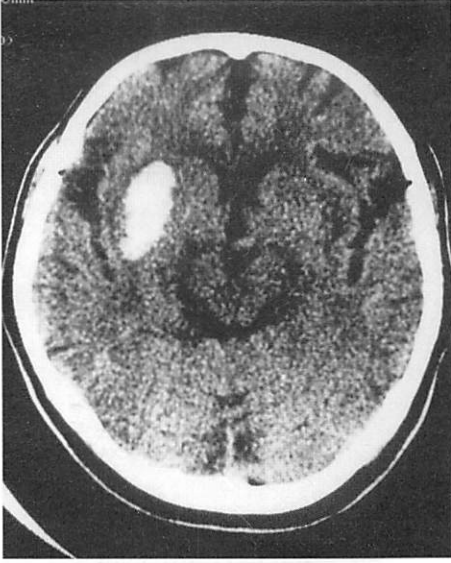
Bu yazıda nörolojik semptom ve bulguları 24 saat içinde tümüyle düzelen iki putaminal hemoraji olgusu sunulmuş, intraserebral hemorajilerin de geçici iskemik atakların ayırıcı

tanısında yer almasının gerektiği ve erken dönemdeki radyolojik incelemenin önemi vurgulanmıştır.

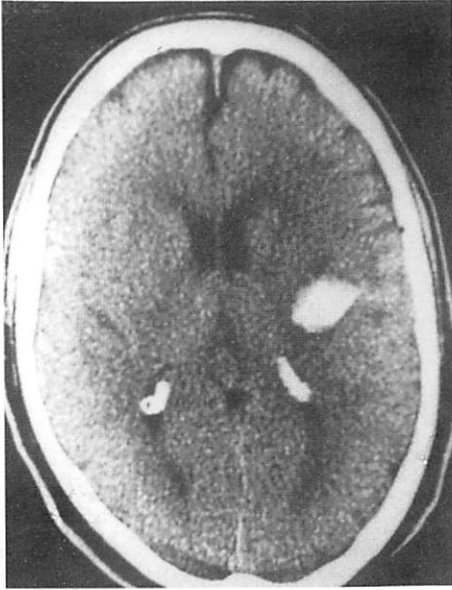
OLGULAR

OLGU 1: D.Y. 65 yaşında, erkek hasta. Yedi yıllık hipertansiyon öyküsü bulunan olgu sabaha karşı ortaya çıkan, ani gelişimli sol yan güçsüzlüğüyle üç saat sonra getirilmişti. Nörolojik muayenede sol santral fasiyal paralizi, sol kol ve bacakta ılımlı parezi, solda yüzü de içeren hemihipoaljezi saptandı. Hemianopi ya da başka nörolojik bulgu yoktu. Acil olarak gerçekleştirilen BBT incelemesinde sağ anterior putaminal lokalizasyonlu bir hematoma görüldü (Resim 1). Hastanın yatıştan beş saat sonraki bakışında nörolojik muayene tümüyle normaldi.

OLGU 2: K.C. 68 yaşında, erkek hasta. Dokuz yıllık hipertansiyon öyküsüne sahip olgu, gece saatlerinde ortaya çıkan ani gelişimli sağ yan güçsüzlüğü ve konuşma bozukluğuyla altı saat sonra başvurmuştu. Nörolojik muayenede sağ kol ve bacakta ılımlı parezi yanı sıra, akıcı ancak parafazik karakterde konuşma, yazılı ve sözlü kompleks emirleri anlama ve adlandırma güçlüğüyle karakterize sensoriyel bir afazi



Resim 1: 1. olgudaki sağ anterior putaminal lokalizasyonlu hematom.



Resim 2: 2. olgunun BBT incelemesinde sol posterior putaminal lokalizasyonlu hematom.

saptandı. Acil BBT incelemesinde sol posterior putaminal lokalizasyonlu bir hematom gözlendi (Resim 2). Yatışından sekiz saat sonraki bakışında ise hastanın nörolojik muayenesi tümüyle normal olarak bulundu ve konuşma bozukluğu da tümüyle düzelmişti.

TARTIŞMA

Küçük intraserebral hemorajilerde semptom ve bulguların 24 saat içinde düzelme olasılığından bazı kaynaklarda söz edilmiştir (3, 8) ve literatürde

tek bir bildiride bu görüşü kanıtlayıcı olarak iki olgu sunulmuştur (6). Nadir olmakla birlikte, bir intraserebral hemorajinin de geçici bir nörolojik defisit nedeni olabileceği akılda tutulmalıdır. Biz de klinik pratiğimizde şaşırtıcı bulduğumuz putaminal hemorajili iki olguyu bu nedenle sunmayı uygun bulduk.

Klasik olarak intraserebral hemorajide nörolojik defisit geçici olmadığına inanılır ve hızlı düzelme beklenmez (1, 2, 3). Bununla birlikte literatürdeki ve sunduğumuz olgularda görüldüğü gibi bazı hastalarda ilk günlerde, hatta ilk 24 saat içinde dramatik düzelmeler de görülebilir ve bu olgular böylece reversibl bir iskemik nörolojik defisit paternini taklit ederler. Bu tür olgularda, elde nöroradyolojik inceleme bulunmadan tedaviyi planlamada antiagregan kullanımı sakınca yaratmayabilir; ancak eşlik eden kardiyojenik ya da başka bir emboli kaynağı veya geçici iskemik atak benzeri tablonun kendisi antikoagulan kullanımını gündeme getirebilir; bu da hipertansif hastalarda yeni bir hemoraji riskini ortaya çıkarabilir. Bazen de hastada vasküler malformasyon türü etiyolojilere bağlı küçük bir intraserebral hematom söz konusu olabilir. Öte yandan tıbbi tedaviyle izlenen olgularda, sonradan hematomun radyolojik bulguları doğal olarak kaybolacaktır. Bu nedenlerle, hasta klinik tablosu tümüyle düzelmiş olarak başvursa bile, akut inme sendromu bulunan tüm olgularda erkenden görüntülemenin gerçekleştirilmesi ayırıcı tanı için bizce uygun bir yaklaşımdır.

Hematomlarda nörolojik disfonksiyonların şiddetinin ve düzelme hızının değişken olduğu, genelde daha büyük hematomlarda daha şiddetli ve kalıcı defisitler bulunduğu bilinmektedir. Hızlı düzelme gösteren olgularda relatif olarak küçük hematomlar, daha az sıklıkta intraventriküler hemoraji ve daha az çevre ödemi söz konusudur (1, 2, 3). Her iki olgumuzda da çevre ödemi gözlenmemiştir; birinci olgumuzda hematomun göreceli olarak büyük olmasına karşın, her ikisinde de kapsüladan uzak putaminal yerleşim, düzelmede lokalizasyonun da önemine işaret etmektedir. Literatürdeki hızla düzelme gösteren olguların büyük çoğunluğunda da yine sınırlı putaminal hemorajiler bulunmaktadır.

Geçici nörolojik defisit nedeni olarak intraserebral hemoraji yeterince dikkati çekmemektedir. Bunun başlıca nedeni, klinik pratikte hastanın nörolojik bulguları düzeldiğinde radyolojik incelemeye gerek duyulmamasıdır. Bu yazıda sunduğumuz olgular, saatler içinde düzelme gösteren bir nörolojik defisit tablosunun ayırıcı tanısında erken BBT incelemesinin önemini göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Kumral E. İntraserebral kanamaların genel özellikleri. In: Kumral E, ed. Beyin kanamaları. İzmir: Saray Kitabevleri, 1997.
2. Warlow CP, Dennis MS, van Gijn J, Hankey GJ, Sandercock PAG, Bamford JM, Wardlaw J. Stroke. A practical guide to management. Oxford: Blackwell Science, 1996.
3. Scott WR, Miller BR. Intracerebral hemorrhage with rapid recovery. Arch Neurol 1985; 42: 133-136.
4. Dennis MS, Bamford JM, Molyneux AJ, Warlow CP. Rapid resolution of signs of primary intracerebral hemorrhage in computed tomograms of the brain. BMJ 1987; 295: 379-381.
5. Gras P, Grosmaire N, Fayolle H, Vion P, Giroud M, Dumas R. Transient neurologic deficit preceding intracerebral hemorrhage. Physiopathological hypotheses. Rev Neurol 1993; 149: 224-226.
6. Gunatilake SB. Rapid resolution of symptoms and signs of intracerebral hemorrhage: case reports. BMJ 1998; 316: 1495-1496.
7. Kim JS, Lee JH, Lee MC. Small primary intracerebral hemorrhage: clinical presentation of 28 cases. Stroke 1994; 25: 1500-1506.
8. Hankey GJ, Warlow CP. Transient ischaemic attacks of the brain and eye. In: Warlow CP, van Gijn J, eds. Major problems in neurology. Vol 27. Philadelphia: Saunders, 1994.

**HEART AND BRAIN
5 th INTERNATIONAL
CONFERENCE ON
STROKE AND
2nd CONFERENCE OF
THE MEDITERRANEAN
STROKE SOCIETY**

**ISTANBUL, TURKEY,
MARCH 21-24 2001**

Prof. N.M. BORNSTEIN
P.O.Box50006, Tel Aviv 64500, ISRAEL
Tel: +972 3 5140018/19 Fax: +972 3 51400 77

Local Organizer: Prof. Dr. Gazi ÖZDEMİR
Tel & Fax: +90 - 222 - 230 96 96
Şair Fuzuli Cd. 20/2 Eskişehir/TURKEY

SEREBRAL HEMİSFERİK İNFAKTLARDA KARDİAK OTONOMİK DİSFONKSİYON

Faik BUDAK, Hüsnü EFENDİ, Serap ORHAN, Ali ÖVET, Dilek URAL,
Sezer KOMSUNOĞLU, Baki KOMSUNOĞLU

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji ve Kardiyoloji Anabilim Dalı, Kocaeli

ÖZET

Deneyssel ve klinik çalışmalardan, serebrovasküler hastalıkların kardiyak otonomik fonksiyonları etkilediği ve kardiyak aritmilere neden olarak ani ölümlere yol açtığı bilinmektedir. Bu çalışmada akut iskemik serebrovasküler atak nedeniyle başvuran 25 hasta (12 kadın, 13 erkek) ve 10 kişilik yaş ve cins benzer kontrol grubunda kalp hızı değişkenlikleri incelendi. Hastaların 10'u sağ hemisfer infarkt, 15'i ise sol hemisfer infarkt idi. Hastalarda SD (standard deviation; kalp atım hızı standart deviasyonu), SDNN (standart deviation of normal RR intervals; normal RR intervallerinin standart deviasyonu), RMSSD (root mean square of successive differences; RR intervalleri arasındaki farkın karekökü), SDANN (5 minute average of normal RR intervals; RR intervallerinin 5 dakikalık ortalaması) parametreleri değerlendirildi.

Sonuç olarak tüm inmeli hastalar göz önüne alındığında SDNN ve SDANN değerleri akut iskemik serebrovasküler hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu. Sağ hemisfer lezyonlu hastalar normal kontrol denekleri ile karşılaştırıldığında SDNN ve SDANN değerleri anlamlı olarak düşüktü. Bu bulgular kardiyak otonomik kontrolde hemisferik yapıların rolü olduğunu ve serebral iskemik olayların kalp hızı değişkenliğine yol açtığını göstermektedir.

Anahtar Sözcükler: Serebral hemisferik infarkt, kalp atım hızı, otonomik disfonksiyon

CARDIAC AUTONOMIC DYSFUNCTION IN CEREBRAL HEMISPHERIC INFARCTS

As a result of experimental and clinical studies, cerebrovascular diseases are known to influence the cardiac autonomic functions and cause sudden deaths by making cardiac arrhythmia's. Recent studies show the asymmetry between the autonomic functions of the cerebral hemispheres.

We evaluated 25 patients (12 women and 13 men) who had acute ischemic cerebrovascular attack and 10 controls. Heart rate variability (HRV) was measured by SDNN (standart deviation of normal RR intervals), SDANN (5 minute average of normal RR intervals), RMSSD (root mean square of successive differences).

As a result, by considering all the stroke patients, SDNN and SDANN values were significantly decreased. In addition patients with right hemispheric lesion had meaningfully lower SDNN and SDANN values compared to control group. SDANN value was more prominently lower in right hemispheric infarct. These findings support the evidence that hemispheric structures are important in cardiac autonomic control and leads to decreased HRV.

Key Words: Cerebral hemispheric infarcts, heart rate variability, autonomic dysfunction.

GİRİŞ

Serebrovasküler hastalıkların seyri sırasında kardiyovasküler veya diğer otonomik fonksiyonların etkilendiği bilinmektedir (1,2). Ancak bu olaylarda patolojik mekanizmalar tam olarak kanıtlanamamıştır (3). Sempatik sistemdeki tonus artışının akut inmede birtakım kardiyak komplikasyonlara yol açtığı çok uzun süredir tanımlanan bir bulgu olmasına karşın parasempatik sistemin bu olaylardaki etkisi son yıllardaki çalışmalarla araştırılmaktadır (3,4). Kalp hızı değişkenliğinin (heart rate variability-HRV) incelenmesi sempatik ve parasempatik sistemin her ikisinin göstergesi olan kardiyak otonomik fonksiyonları gösterir. Ambulatuvar EKG kayıtlamalarının spektral analizi kalbi etkileyen sempatik ve parasempatik sistemi kantitatif olarak ayrı ayrı inceleyebilmemizi sağlar. Bu yöntem kardiyoloji alanında klinik ve deneyssel çalışmalarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak nörolojik hastalıklarda yapılan birkaç

çalışma dışında yeteri kadar veri yoktur (1,2,6,7). Bu çalışmada akut iskemik serebrovasküler atak nedeniyle başvuran hastalarda 24 saatlik ambulatuvar EKG kayıtlamalarının analizi ile kardiyak otonomik fonksiyonlara etkileri araştırıldı.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmaya Kocaeli Tıp Fakültesi Nöroloji ABD ve İzmit Devlet Hastanesi Nöroloji Servislerine 1997-1998 yıllarında ani inme sonucu başvuran olgular arasında aşağıdaki kriterlere uyan 25 hasta alındı. İnmenin birinci günü yatışı yapılan, akut iskemik nörolojik defisiti olan, arteria serebri media (ASM) alanında 3cm'den büyük tek infarktli olan hastalar çalışma için aday hastalar olarak kabul edildi. Otonom sinir sistemini etkileyen akut konjestif kalp yetmezliği, aritmi, atrial fibrilasyon, kardiyak iskemi, pulmoner hastalık, diyabet, renal yetmezlik, öyküsü olan veya otonom sinir sistemini etkileyen ilaç kullanan

hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışma için Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulundan izin ve hasta yakınları bilgilendirilerek izinleri alındı. Bilgisayarlı Beyin Tomografisi çalışmaya alınan tüm hastalara yatış günü ve 10 gün içinde anatomik lokalizasyonu daha iyi değerlendirmek için ikinci kez tekrarlandı. Akut dönemde BT'de infarkt alanı saptanmayan ancak klinik olarak ASM infarktı düşünülen hastalar çalışmaya alınarak 10. Gün kontrol BT'leri çekildi. ASM infarktı dışındaki lokalizasyonda iskemik lezyonu olan, laküner infarktı veya serebral hemorajisi olan hastalar çalışmaya alınmadı.

25 hastanın 12'si kadın, 13'ü erkek, yaş ortalaması 64 ± 4.1 idi. Sağ ve sol hemisfer infarktı olan hastalar arasında demografik özellikler ve risk faktörleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı. 10 kontrol olgusunun 6'sı kadın, 4'ü erkekti. Yaş ortalaması 55 ± 13 idi. Olguların nörolojik bakıları İskandinav Stroke Skalası, hastalık sonuçları ise Barthel Index'i ile değerlendirildi. Tüm olgular uzman bir kardiyolog ve Nörolog tarafından klinik olarak değerlendirildi. Olgular yatışının ilk iki gün içinde 24 saat süresince Holter cihazı (Delmar Avionics 2852) ile monitorize edildi. Kalp hızı değişkenliği 24 saatlik EKG kayıtlarından time domain analizi ile belirlendi. SD, SDNN, RMSSD, SDANN time domain analiz ölçümleri için kullanıldı.

Bulgular benzer yaş ve cins dağılımında, hipertansiyon, diabetes mellitus, iskemik kalp hastalığı ya da kalp yetersizliği gibi kalp hızı değişkenliğini etkileyecek ek hastalıkları bulunmayan 6 kadın 4 erkek 10 sağlıklı kontrol olgusuyla karşılaştırıldı. Hastaların klinik olarak stabil iken bir saatten daha kısa bir sürede gelişen ölümleri ani ölüm olarak değerlendirildi.

İstatistik Analizi: Veriler ortalama ve standart sapma olarak ifade edildi. Çalışma grupları arasındaki farklar student's t testi ile değerlendirildi ve p değerinin 0.05'in altında olması istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

25 olgunun 10'unda sağ, 15'inde sol hemisferde orta serebral arter tıkanmasına bağlı insular korteksin de etkilendiği geniş infarkt vardı. Motor defisitler ve nörolojik klinik tablo değerlendirildiğinde her iki hemisfer infarkt tutulumunda farklılık bulunmadı. Klinik izlem sırasında sağ hemisfer lezyonlu 2 olguda ani ölüm gelişti. Olgularımızın tümü kontrol grubu ile kıyaslandığında, kalp hızı değişkenlik parametrelerinden SDNN ($p < 0.006$) ve SDANN ($p < 0.002$) hastalarda daha düşük bulundu (Tablo 1). Ancak tüm hastalar kontrol grubu ile

karşılaştırıldığında RMSSD değerlerindeki farklılık istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ($p > 0.05$)

Tablo 1: Tüm olguların normal kontrol grubu ile karşılaştırılması

	HASTA (n=25)	KONTROL n=10	P hasta/kontrol
Cins	12K/13E	6K/4E	NS
Yaş	64 ± 11	55 ± 13	0.03
SD	47 ± 28	66 ± 39	NS
SDNN	97 ± 49	152 ± 60	0.006
RMSSD	43 ± 33	59 ± 51	NS
SDANN	19 ± 10	36 ± 11	0.002

SD:(Standart deviation; kalp hızı standart deviasyonu)

SDNN : (Standart deviation of normal RR intervals; normal RR aralıklarının standart deviasyonu)

RMSSD: (The root mean square of successive differences; RR intervalleri arasındaki farkın karekökü)

SDANN: (5 minute avarage of normal RR intervals; normal RR intervallerinin 5 dakikalık ortalaması)

Tablo 2: Sağ ve sol hemisferik infarktlı hastaların birbirleriyle karşılaştırılması

	Sağ infarkt (n=10)	Sol infarkt (n=15)	Kontrol (n=10)	p (Sağ/sol)
Cins	6K/4E	6K/9E	6K/4E	Ns
Yaş	70 ± 13	61 ± 9	55 ± 13	Ns
SD	44 ± 25	49 ± 31	66 ± 39	Ns
SDNN	91 ± 34	103 ± 62	152 ± 60	Ns
RMSSD	43 ± 38	44 ± 31	59 ± 51	Ns
SDANN	18 ± 37	21 ± 13	36 ± 11	Ns

SD: (Standard deviation; kalp atım hızı standart deviasyonu)

SDNN: (Standard deviation of normal RR intervals; normal RR intervallerinin standart deviasyonu)

RMSSD: (The root mean square of successive differences; RR intervalleri arasındaki farkın karekökü)

SDANN: (5 minute avarage of normal RR intervals; normal RR intervallerinin 5 dakikalık ortalaması)

Sağ hemisfer infarktlı hastalarda SDNN (91 ± 34) ve SDANN (18 ± 13) değerleri sol hemisfer infarktlı hastalardan daha düşük idiye de , iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 2). Buna karşılık sağ hemisfer infarktlı hastaların SDNN ve SDANN değerleri kontrol grubundan anlamlı olarak düşük (sırasıyla $p = 0.01$ ve $p < 0.001$) saptandı. Sol hemisfer infarktlı hastalarda ise sadece SDANN değeri kontrol olgularına göre anlamlı düşüktü ($p = 0.01$, Tablo 3).

Tablo 3: Sağ ve sol hemisferik infarktlı hastanın ayrı ayrı kontrol grubu ile karşılaştırılması

	P sağ/kontrol	P sol/kontrol
Yaş	0.02	NS
SD	NS	NS
SDNN	0.01	NS
RMSSD	NS	NS
SDANN	0.001	0.01

SD: (Standard deviation; kalp atım hızı standart deviasyonu)
SDNN: (Standard deviation of normal RR intervals; normal RR intervallerinin standart deviasyonu)
RMSSD: (The root mean square of successive differences ; RR intervalleri arasındaki farkın karekökü)
SDANN: (5 minute average of normal RR intervals ; normal RR intervallerinin 5 dakikalık ortalaması)

TARTIŞMA

Kardiyak otonomik innervasyon beyin sapı (parasempatik) ve spinal (sempatik) nukleustan kaynaklanır. Kortikal, amigdaloid, hipotalamik ve limbik yapılardan otonomik nukleuslar üzerine projeksiyonlar mevcuttur . Deneysel ve insan çalışmaları orta serebral arter alanında bulunan insular korteksin kardiyovasküler düzenlemeyi sağlayan sempatik ve parasempatik aktiviteyi kontrol eden en önemli alan olduğunu göstermiştir (1,2,3,4). İnsular korteksin subkortikal limbik ve ön beyin alanlarında lokalize olan diğer otonomik düzenleme alanları ile bağlantıları vardır (4). Serebral infarkt sonucu primer otonomik nukleuslara ipsilateral suprasegmental uyarımın kalkmasıyla kardiyak otonomik innervasyon etkilenir (6,7). Kalp hızı ve diğer kardiyovasküler fonksiyonların düzenlenmesinde kortikal asimetrisinin varlığı ile ilgili bulgular bildirilmektedir (5,6,7). İnsanda sağ insulanın uyarımı sempatik tonusu, sol insulanın uyarımı ise parasempatik aktiviteyi artırdığı gösterilmiştir (5). Supraventriküler taşikardi sağ orta serebral arter alan infarktlarında daha sık görülmüştür (6,7). Bizim çalışmamızda kalp hızı değişkenlerinden SDNN ve SDANN komponentleri hasta grubunda normal kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak düşük bulundu. Bu sonuçlar hemisferik infarktlarda otonomik kardiyovasküler

etkilenmenin bir göstergesi HRV'de anlamlı bir supresyon olduğunu göstermektedir. Tüm hastalar göz önüne alındığında SDNN ve SDANN parametrelerindeki supresyon serebral hemisferik infarktlı hastalarda hem parasempatik hem de sempatik sistem fonksiyonlarının etkilenebileceğini düşündürmektedir. Sağ insulanın da etkilendiği sağ hemisfer lezyonunda SDANN komponenti sol hemisfer lezyonuna göre daha düşük bulundu. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hem sol hemisfer lezyonlu hastalarda SDANN hem de sağ hemisfer lezyonlu hastalarda SDANN değerleri anlamlı olarak düşük bulundu. Sağ serebral infarktlarda kardiyak otonomik düzenlemede gelişen bozukluğa bağlı aritmiler ani ölüme yol açabilir (6,7). Bizim sağ hemisfer lezyonlu 2 olgumuzda da ani ölüm gözlenirken sol hemisferik infarktlı olan 15 hastanın hiçbirisinde ani ölüm görülmemiştir.

Sonuçta hemisferik beyin infarktlı olgularda kalp hızı değişkenlik analizi ile kardiyak otonomik sistemin etkilendiği gözlemlendi. İnmenin akut fazında kalp hızı değişkenlerinin bozulmasının hastalık sonucu için olumsuz olabileceği düşünüldü. Özellikle sağ ASM infarktlarında kardiyak otonomik disfonksiyona bağlı ani ölüm gelişebilir (6). Bu nedenle insulayı da etkileyen ASM infarktlarında nörolojik tablo izlenirken hastaların kardiyak otonomik disfonksiyon açısından da izlenmesinin gerekli olduğu düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

- 1- Korpelainen JT, Sotainemi KA, Suominen K, Tolonen U, Mymlyla VV. Cardiovascular autonomic reflexes in brain infarction. Stroke 1994;25:787-792.
- 2- Barron SA, Rogovski Z, Hemli J. Autonomic consequences of cerebral hemisphere infarction. Stroke 1994;25:113-116
- 3- Oppenheimer S. The anatomy and physiology of cortical mechanisms of cardiac control. Stroke 1993;24(supply 1):1-3-1-5.
- 4- Oppenheimer SM, Cechetto DF. Cardiac chronotropic organisation of the rat insular cortex. Brain Res 1990;533:66-72.
- 5- Oppenheimer SM, Gelb A, Girvin JP, Hachinsky VC. Cardiovascular effects of human insular cortex stimulation. Neurology 1992;42:1727-1732.
- 6- Lane RD, Wallace JD, Petrosky PP, Schwartz GE, Gradman AH. Supraventricular tachycardia in patients with right hemisphere strokes. Stroke 1992;23:362-366.
- 7- Korpelainen JT, Sotainemi KA; Abnormal heart rate variability as a manifestation of autonomic dysfunction in hemispheric brain infarction. Stroke.1996;27:2059-2063.

HAND GRIPPING EFFECT ON CEREBRAL BLOOD FLOW IN PATIENTS WITH ISCHEMIC STROKE

Nevzat UZUNER, Ömer YALINBAŞ, Demet GÜCÜYENER, Gazi ÖZDEMİR

Osmangazi University, Faculty of Medicine, Department of Neurology, Eskişehir

ABSTRACT

Purpose: We assessed the motor stimulus to blood flow velocity (BFV) changes of bilateral middle cerebral arteries (MCAs) by transcranial Doppler (TCD) sonography in patients with acute ischemic cerebrovascular events and normal subjects.

Methods: Thirty-two patients (9 female, 23 male; aged 56.1 ± 2.5 years) with acute ischemic cerebrovascular events in the MCA territory, and 17 (8 female, 9 male; aged 50.0 ± 3.2 years) control subjects were investigated. Bilateral TCD sonography from both MCAs were monitored during 10 cycles of 20 seconds when subjects are performing hand gripping with a frequency of one per second, and subsequently 20 seconds when they are rest to assess BFV changes on activated cortical motor areas. BFV increase was calculated off-line for each subjects.

Results: There is no significant age and gender difference between patients and controls. Eighteen patients had lacunar infarction, 7 patients had cortical and subcortical infarction, and 7 patients had cortical infarction. In the patients mean flow velocities, flow velocities at stimulation and flow velocities at rest were found significantly lower than that of controls on both side. In contrast to these results relative flow velocity increase was not significantly different between patients and controls. However, relative flow velocity increase was slightly lower on the lesion side in the patients than that of controls.

Conclusion: We, however, have a small sample size, and this test requires the subject cooperation. In addition the stroke types of the patients are heterogeneous. Nevertheless, our results suggest that unilateral cerebrovascular ischemic insult can affect blood flow in both MCAs in patients with acute ischemic events in the MCA territory.

Key words: Blood flow velocity, transcranial Doppler sonography.

Introduction

Transcranial Doppler sonography (TCD) provides information about blood flow velocity (BFV) changes in individual cerebral arteries as representation of cerebral blood flow to visual stimulation [1,2]. Moreover, TCD method is able to provide temporal information about the dynamics of the response [3].

However TCD has been used by means of visually evoked responses, less motor evoked response has been reported [4,5]. Therefore, we aimed to assess the motor evoked BFV changes in both middle cerebral arteries (MCAs) using TCD monitoring in patients with acute ischemic cerebrovascular events and in normal subjects.

Subjects and Methods

Thirty-two patients (9 female, 23 male; aged 56.1 ± 2.5 years) with acute ischemic cerebrovascular events in the MCA territory (mean $\pm$ SD; 3.7 ± 2.2 , days; range 1-10 days), and 17 (8 female, 9 male; aged 50.0 ± 3.2 years) control subjects were investigated. Control subjects had neither active medical diseases nor histories of neurological disorders. All patients and control subjects had a routine clinical and hematological examination and a cranial computed tomography

was performed on all patients.

A long term TCD monitoring device (Multidop X4 DWL and TCD8 software, Elektronische Systeme GmbH, Sipplingen) was used for simultaneous recording of both MCAs using bilateral 2-MHz probes that were tightly fixed by a headband. Through the temporal bone both M1 segment of MCAs (flow direction toward the probe) were insonated at a depth of 48 to 58 mm. The proven MCA insonation was required to flow velocity increase on both sides during measurement of motor evoked flow during hand gripping as opposed to rest (Figure 1).

All subjects were monitored during 10 cycles of 20 seconds when subjects are performing hand gripping (moving the thumb along the other fingers) with a frequency of one per second, and subsequently 20 seconds when they are rest to assess BFV changes on activated cortical motor areas (Figure 2).

Calculations were performed off-line, and individual reactivity was defined with a relative increase of blood flow velocities (DIBFV) which were calculated as percentage change of baseline value [$DIBFV = 100 \cdot (V_s - V_r) / V_r$]. Where V_s means maximum velocity when hand gripping; V_r , minimum velocity at rest; and V_{mean} , mean

Uzunur ve ark.

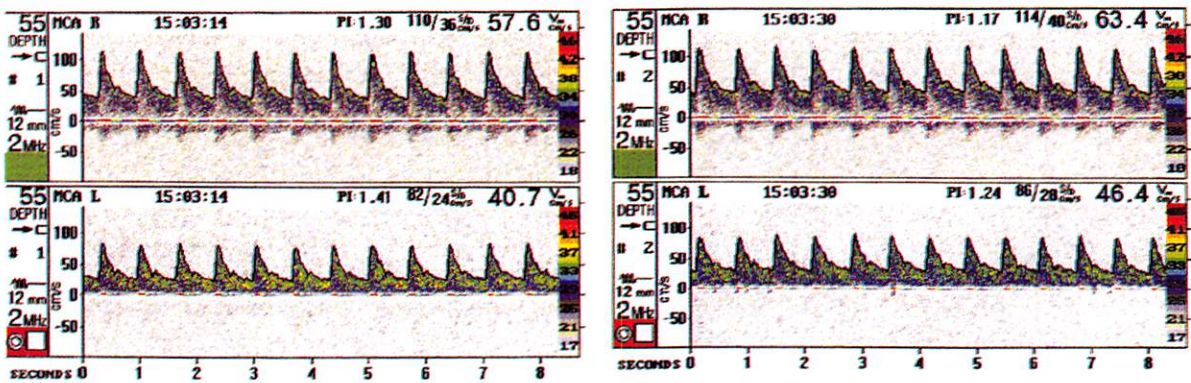


Figure 1: MCA velocity signals are recorded in the M1 segment. Left spectral recordings correspond to rest and the right one to hand gripping. Note the increase in the mean velocity when hand gripping. D indicates insonation depth given in millimeters; AEI, flow direction; PI, pulsatility index; Vm, mean velocity.

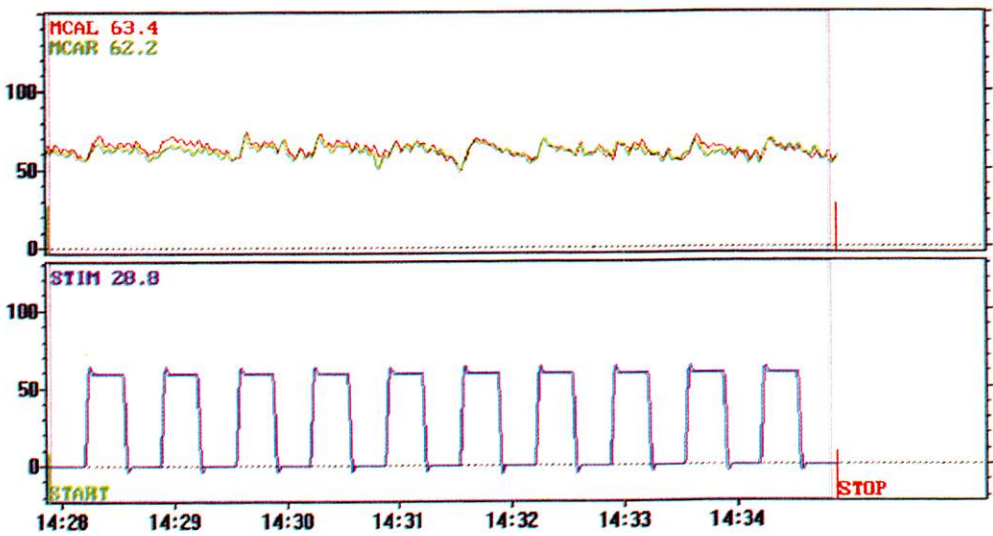


Figure 2: Continuous recordings of BFVs simultaneously in the left and right MCA during 10 cycles. Each cycle consists of a sequence of rest (20 seconds), followed by the hand gripping (20 seconds). Gripping the hands induced a regular increase of the velocities.

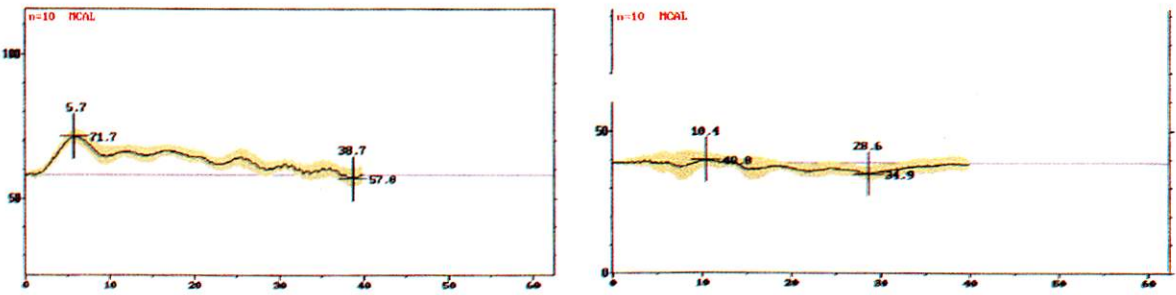


Figure 3: The figures show the waveform of the averaged responses of 10 cycles recorded the M1 segment of the left MCA during hand gripping and rest in a patient (right) and in a control subject (left). The figures show significant increases of BFVs of MCAs (mean value, the shaded areas indicate ± 2 SEM). The maximum and minimum values were calculated as a single value at stimulation and rest, respectively.

velocity, which is calculated by the special software of this system, during procedure as shown figure 3.

Two-tailed unpaired t-test and two-tailed paired t-test was applied to statistical analyses where appropriate, and $p < 0.05$ was accepted for statistical significance.

Results

There is no significant age and gender difference between patients and controls. Eighteen patients had lacunar infarction, seven patients had cortical and subcortical infarction, and seven patients had cortical infarction. The summaries of the motor evoked responses were shown in the table 1.

Table 1: The summaries of the motor evoked responses

	Lesion side or left side		Non-lesion side or right side	
	Patients (n=32)	Control subjects (n=17)	Patients (n=32)	Control subjects (n=17)
Vs (cm/sec)	54.8±3.2 ¹	65.1±4.6	54.5±2.1 ⁴	69.7±3.4
Vr (cm/sec)	47.3±2.6 ²	54.9±4.0	45.9±1.8 ⁵	59.2±3.0
Vmean (cm/sec)	50.9±2.9 ³	58.9±4.1	49.9±1.8 ⁶	63.3±3.2
ΔIBFV (%)	16.0±1.4	18.9±1.6	19.2±2.0	18.0±1.2

Two-tailed t-test for group means

Values are mean±SEM, (n) means number of the subjects

¹ $p=0.007$ (patients versus controls)

² $p=0.005$ (patients versus controls)

³ $p=0.01$ (patients versus controls)

⁴ $p=0.02$ (patients versus controls)

⁵ $p=0.021$ (patients versus controls)

⁶ $p=0.02$ (patients versus controls)

Hand gripping showed a marked increase of the blood flow velocities in both MCAs in all subjects ($p < 0.001$ for all vessels) without a significant side to side difference. In the patients mean flow velocities, flow velocities at stimulation and flow velocities at rest were found significantly lower than that of controls on both side. In contrast to these results, relative flow velocity increase was not significantly different between patients and controls. However, relative flow velocity increase was slightly lower on the lesion side in the patients than that of controls.

Discussion

Motor stimuli produced a marked increase of BFV in both MCAs without a significant side to side difference in all subjects. These BFV increases

are suitable as normal values. In an earlier report, unilateral hand gripping was investigated [4]. They found similar BFV increases ($11.3 \pm 4.9\%$) in 12 normal persons. The another study showed similar BFV increases ($17.6 \pm 9.1\%$) during bilateral hand gripping in 16 normal subjects [5]. In these studies, hand gripping was performed for 2 minutes. In our study, we used a different methodology to prevent possible habituation, which may occur when hand gripping continues for 2 minutes. However, our results are not different from those of earlier studies. Additionally, our patient group was heterogeneous. Patients with lacunar infarction had nearly normal BFV increases in both sides, while patients with cortical and subcortical infarction or patients with cortical infarction had lower BFV increases in lesion side comparing to non-lesion side or comparing to controls (Data not shown because of the small number of these subgroups are not sufficient to discuss).

Since BFV increase values were lower in normal persons and in patients, hand gripping appears as a weaker stimulus for MCA blood flow increases. However, hand gripping causes an increased metabolism of the activated neurons. Neuronal function is coupled with increased regional cerebral blood flow (rCBF) related to metabolic demand, so-called vasoneuronal coupling. [6]. When considering the autoregulatory vasodilatation and vasoconstriction are limited to small cortical vessels, the relationship between blood flow velocity and blood flow of the basal cerebral arteries are linear [7]. The changes of the diameter of these basal cerebral arteries can be neglect and therefore relative blood flow changes in these arteries reflect the relative blood flow as shown in the studies using transcranial Doppler monitoring [8]. This physiologically mechanism may be highly effective in providing actual needed blood flow.

Despite the lower sensitivity of hand gripping for cerebrovascular reactivity in terms of TCD monitoring, our results suggest that cerebrovascular reactivity was not abnormally altered in patients with acute ischemic events in the MCA territory.

In conclusion, we assessed the motor evoked symmetrical increases of blood flow velocities, reflecting blood flow, on both middle cerebral arteries, using transcranial Doppler sonography which is non-invasive and reproducible diagnostic tool, due to metabolic demand of the activated motor areas. We, however, have a small sample size, and this test requires the subject cooperation. In addition, the stroke types of the patients in our

study are heterogeneous. Nevertheless, our results suggest that unilateral cerebrovascular ischemic insult can affect blood flow in both MCAs in patients with acute ischemic events in the MCA territory.

References

1. Aaslid R. Visually evoked dynamic blood flow response of human cerebral circulation. *Stroke*. 1987;18:771-775.
2. Sortenberg W. Cerebral artery blood velocity and cerebral blood flow. In: Newell DW, Aaslid R, eds. *Transcranial Doppler*. New York, NY: Raven Press Publishers; 1992:57-66.
3. Aaslid R, Lindegaard KF, Sortenberg W, Nornes H. Cerebrovascular autoregulation dynamics in humans. *Stroke*. 1989;20:45-52.
4. Silvestrini M, Caltagirone C, Cupini LM, et al. Activation of healthy hemisphere in poststroke recovery. A transcranial Doppler study. *Stroke* 1993; 24: 1673-1677.
5. Stoll M, Seidel A, Schimrigk K, Hamann GF. Hand gripping and acetazolamide effect in normal persons and patients with carotid artery disease. *J Neuroimag* 1998; 8: 27-31.
6. Kuschinsky W. Coupling of blood flow and metabolism in the brain. *J Basic Clin Physiol Pharmacol* 1990; 1: 191-201.
7. Kirkham FJ, Padayachee TS, Parsons S, Seargant LS, House FR, Gosling RG. Transcranial measurement of blood velocities in the basal cerebral arteries using pulsed Doppler ultrasound: velocity as an index of flow. *Ultrasound Med Biol*. 1986;12:15-21.
8. Bishop CCR, Powell S, Rutt D, Browse NL. Transcranial Doppler measurement of middle cerebral artery blood flow velocity: a validation study. *Stroke*. 1986;17:913-915.

VERTİGO MRG, BSIUP, ODYOMETRİ, EEG, KAN LİPİDLERİ VE KOLESİSTOPATİ ÖYKÜSÜ

Hikmet YILMAZ, Hatice MAVİOĞLU, A. Şükrü UMUR, Cumhur TOSUN, İrfan OKUDUR

CBÜ Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı
CBÜ Tıp Fakültesi Nöroşirürji Anabilim Dalı, Manisa

ÖZET

Vertigo ve diziness, vestibüler sistemi etkileyen birçok nörolojik, KBB, kardiovasküler, metabolik kökenli hastalığın seyri sırasında, ayrıca psikolojik etmenlere bağlı olarak ortaya çıkar. Somut laboratuvar verileri az olduğu için etyolojisi zor saptanan bir semptomdur.

Bu çalışmada, yaş ve seks dağılımı yönünden benzer olan, hafif ataksi ve nistagmus dışında bulgusu olmayan 34 vertigo ve sağlıklı 27 kontrol olgusunda odyometrik ölçümler, beyin sapı işitsel uyarılmış potansiyeller (BSIUP), elektroensefalografi (EEG), manyetik rezonans görüntüleme (MRG), kanda trigliserid, kolesterol ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL) düzeyleri çalışıldı. Anamnezde kolesistopati öyküsü araştırıldı. Sırası ile vertigolularda ve kontrollerde; odyometride sensorinöral işitme kaybı %26-%7, intermik latans uzaması şeklinde anormal BSIUP %53-%7, iskemik sinyal intensite değişiklikleri veya serebellumda içine alan yaygın laküner infarktlar şeklinde MRG anormallikleri %41-%11, hiperkolesterolemi, %56-%30, LDL yüksekliği %62-%26, hipertrigliseridemi %26-%30 ve anamnezde kolesistopati öyküsü %41-%7 oranında saptandı. Olguların ve kontrollerin hiç birinde EEG anormalliyi yoktu. Ortalama I-III, III-V, I-V intermik latansları, kolesterol, trigliserid, LDL düzeyleri vertigolu grupta kontrollere göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Sonuç olarak bu çalışma, vertigo yakınması olan olgularda odyometri ve BSIUP ile saptanan periferik ve santral vestibulo-kohlear etkilenme, MRG ile saptanan serebral iskemik değişiklikler; kolesterol, LDL yüksekliği gibi metabolik değişikliklerin vertigolularda anlamlı olarak yüksek bulunduğunu ve etyolojiyi saptamada ve tedavi düzenlemesinde değerli olduğunu göstermiştir.

Anahtar Sözcükler: Vertigo, odyometri, BSIUP, MRG, hiperlipidemi, kolesistopati

MRI, BAEP, AUDIOMETRI, EEG, LIPID VALUES OF BLOOD AND HISTORY OF CHOLECYSTOPATHY

Vertigo and dizziness occur during the course of neurological, otorhinolaryngological, cardiovascular, metabolic diseases, and due to psychological factors in addition. Its etiology is hardly detected since quantitative laboratory results are scarce.

In this study audiometric measurements, brainstem auditory evoked potentials (BAEP), electroencephalograms (EEG), magnetic resonance imaging (MRI), values of serum triglyceride, cholesterol and low density lipoprotein (LDL) levels in a group of vertigo 34 patients whose neurological examination are normal except mild ataxia and nistagmus and in a group of 27 age and sex matched control patients without any complaints were studied. Cholecystopathy history was inquired.

Sensorineural hearing loss was 26%-7%, abnormal BAEP as latency prolongation was 57%-7%, MRI abnormalities as ischemic signal intensity changes or disseminated lacunar infarcts involving the cerebellum was 41%-11%, hypercholesterolemia was 56%-30%, high LDL level was 62%-26%, hypertriglyceridemia was 41%-11%, cholecystopathy history was 41%-7% in vertigo and control patients respectively. No EEG abnormalities were present in the vertigo and control patients. Mean I-III, III-V, I-V interpeak latency, cholesterol, triglycerid, LDL levels were significantly higher in the vertigo group compared to controls.

As a result, this study has shown peripheral and central vestibulocochlear effects detected by audiometry and BAEP, cerebral ischemic changes detected by MRI and that metabolic changes such as high LDL levels were significantly higher in vertigo patients and that these are valuable in determining the etiology and planning of treatment.

Key Words: Vertigo, MRI, BAEP, Hyperlipidemia, cholecystopathy

GİRİŞ

Vertigo, nöroloji polikliniklerine başvuru nedenleri arasında başağrısından sonra 2. Sırada gelir. Hastaların çoğunda objektif nörolojik bulgu ve laboratuvar bulgusu yoktur. Santral veya periferik kaynaklı olabileceğinden bu yakınma ile gelen hastaların santral ve periferik vestibüler sistemlerinin incelenmesinin yanı sıra KBB bakışı, ve kardiovasküler, metabolik bozukluklar

açısından da değerlendirilmeleri gereklidir. Olguların önemli bir bölümünde psikiyatrik değerlendirme gereksinimi doğar.

Vertigo ve dizinessde çeşitli tanı yöntemlerini araştırarak birçok çalışma yapılmıştır. Bunlarda BSIUP patolojileri (1-5), EEG anormallikleri (1,2), BBT-MRG (6,7) ve odyometri (8) patolojileri bildirilmiştir. Vertigoda serum kolesterol ve

trigliserid düzeylerini araştıran ve bunlardan bazılarında değişiklikler bildiren az sayıda çalışma vardır(9,10). Vertigoda otonomik sinir sistemi bozuklukları (11) ve safra kesesi motilitesinde azalma (9) bildiren çalışmalar da vardır. Safra kesesi motilitesinde azalma safra kesesinde taş oluşumundan sorumlu tutulan faktörlerden biridir(12). Bu nedenle bu çalışmada vertigoda odiometri, BSIUP, EEG, MRG değişiklikleri ve serum kolesterol, trigliserid ve LDL yanında kolesistopati öyküsü de araştırıldı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya; baş dönmesi yakınması ile Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi nöroloji polikliniğine başvuran hafif ataksi ve nistagmus dışında nörolojik bulgusu olmayan, KBB bakısı normal olan 22 kadın 12 erkek 34 vertigolu ve benzer yaş grubunda, nörolojik bakısı normal, yakınmasız 16 kadın, 11 erkek, 27 kontrol olgusu alındı. Hastalarda ve kontrol olgularında; kan sayımı, açlık kan şekeri, kan lipitleri (trigliserid, kolesterol, LDL), EKG, EEG, KBB değerlendirilmesi ve odyometri, BSIUP, MRG ve anamnezde kolesistopati öyküsü olup olmadığı araştırıldı. Diyabet, kronik alkol kullanımı ve ilaç kullanım öyküsü olan hastalar çalışma dışında bırakıldı. Çalışmaya alınan tüm olguların KBB muayeneleri ve odyometrik incelemelerini takiben; Medelec Sapphire 2E marka cihaz ile BSIUP tetkikleri yapıldı. Beyin sapı potansiyelleri yüzeyel disk elektrotlarla elde edildi. Aktif elektrot tragusa, referans elektrot Fpz' ye yerleştirildi. Kayıtlar 90 dB şiddetindeki klik stimulusla gerçekleştirildi. Stimulus; TDH 39P model bir başlıkla monoaural olarak iki kulağa da uygulandı. Diğer kulağa 40 dB şiddetinde maskeleyici ses verildi. Her bir kulak için, ipsilateral 1024 uyarı ile elde edilen 2 BSIUP

trasesi kaydedildi. I-III, III-V ve I-V interpike latansları ölçüldü. Normallerden elde edilen ortalama latansların 2 standart sapması üstündeki latanslar uzamış kabul edildi. Tüm olgulara MRG yapıldı.

Odiometri, KBB tarafından yapıldı ve bir KBB hekimi tarafından değerlendirildi.

Vertigo ve kontrol grubunun serum kolesterol, trigliserid, LDL değerleri, I-III, III-V, I-V interpike latansları, yaşları student-t testi ile değerlendirildi. Cinsiyetler ki-kare testi ile karşılaştırıldı. Ayrıca her iki grupta saptanan tetkik patolojileri yüzde olarak hesaplandı.

BULGULAR

Çalışmaya alınan olguların yaş ortalamaları; vertigo grubunda 39.94 ± 7.44 , kontrol grubunda 42.85 ± 6.41 olarak bulundu. Yaş ve cinsiyet açısından iki grup arasında istatistiksel fark saptanmadı (Tablo I). Vertigo grubunda 9 (%26), kontrol grubunda ise 2 (%7) olgunun odyometrik ölçümleri sensorinöral işitme kaybı şeklinde patolojik olarak değerlendirildi. Olguların BSIUP tetkiklerinde I-III, III-V ve I-V interpike latansları kriter alındı ve vertigolu grupta 18 olgunun (%53), kontrol grubunda ise 2 olgunun (%7) tetkiklerinde interpike latans uygulaması şeklinde BSIUP anormallliği saptandı. Olguların tümünde EEG tetkiki normaldi. Vertigo grubunda 14 (%41), kontrol grubunda ise 3 (%11) olgunun MRG' leri; iskemik sinyal intensite değişiklikleri, serebellumu da içine alan multipl laküner infarktılar şeklinde patolojik olarak değerlendirildi. Vertigo grubunda (%56) kontrollerde (%30) oranında hiperkolesterolemi, sırası ile %26-%30 oranında hipertrigliseridemi, ve %62-%26 oranında düşük dansiteli lipoprotein (LDL) yüksekliği ve %41-%7 oranında kolesistopati öyküsü saptandı (Tablo II).

Tablo I: Vertigo ve kontrol olguların cinsiyetlere göre dağılımı, yaş, BS=UP, LDL, kolesterol ve trigliserid değerleri

	Cinsiyet K E	Yaş	I-III (msn)	III-V (msn)	I-V (msn)	Kolesterol (mg/dl)	Trigliserid (mg/dl)	LDL (mg/dl)
Vertigo	22 12	39.94 ± 7.44 (30-60)	2.0 ± 0.2 (1.8-2.8)	2.2 ± 0.2 (1.8-2.5)	4.2 ± 0.2 (3.8-5.1)	231.7 ± 64.1 (130-340)	146.1 ± 66.5 (40-260)	138.8 ± 47.3 (40-190)
Kontrol	16 11	42.85 ± 6.41 (30-60)	1.8 ± 0.1 (1.8-2)	1.8 ± 0.5 (1.8-2.3)	3.6 ± 0.1 (3.6-3.9)	173.3 ± 48.8 (120-280)	109 ± 73.9 (40-230)	95.5 ± 38.5 (40-150)
P	>0.05	>0.05	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	>0.05	<0.001

Tablo II: Vertigo ve kontrol olgularında patolojik değerlerin gruplara ve cinsiyetlere göre

Olgular	Patolojik Odyo			Patolojik BSIUP			Patolojik EEG			Patolojik MRG			Kolesterol Yüksekliği			Trigliserid Yüksekliği			LDL Yüksekliği			Anamnezde Kolesistopati		
	T	K	E	T	K	E	T	K	E	T	K	E	T	K	E	T	K	E	T	K	E	T	K	E
Vertigoda																								
Olgu Sayısı	9	6	3	18	12	6	0	0	0	14	10	6	19	14	5	9	6	3	21	14	5	14	11	3
%	26	27	25	53	55	50	0	0	0	41	45	50	56	63	42	26	27	25	62	68	42	41	50	25
Kontrol																								
Olgu Sayısı	2	1	1	2	1	1	0	0	0	3	2	1	8	4	4	8	4	4	7	3	4	2	1	1
%	7	6	9	7	6	9	0	0	0	11	12	9	30	25	36	30	25	36	26	31	36	7	6	9

T: Toplam K:Kadın E:Erkek

Interpik latanslar, kolesterol ve LDL vertigolu grupta anlamlı düzeyde yüksek bulundu (Tablo I).

Vertigolularda odyometri, BSIUP, MRG patolojisi ve kandaki trigliserid düzeyleri yönünden cinsiyetler arasında önemli bir fark yokken; hiperkolesterolemi, LDL yüksekliği ve kolesistopati öyküsü kadınlarda yüksek gözlemlendi.

TARTIŞMA

Vestibüler sistem bozukluklarında ortaya çıkan hareket illüzyonunu ifade eden vertigo ya da bazen hasta tarafından sersemlik, yer kayması, başta sallanma gibi ifadelerle ifade edilen diziness in vestibüler sistem dışında da birçok nedeni olabilir. Bu nedenle vertigo yakınması olan olgular nöroloji dışında, KBB, Kardiyoloji, Dahiliye, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon, Göz gibi kliniklere de sıkça başvurulur. Tedavi öncesi etyolojiyi belirlemek ve buna göre yönlenecek gerekir. Nörolojik yönden, etkilenmenin MSS de özellikle de beyin sapı düzeyinde olup olmadığı ve lezyonun natürü önemlidir.

MRG beyin sapında lokalize strüktürel lezyonları göstermede en güvenilir tanı metodlarından biridir (13,14). Ancak maliyeti yüksektir. Fonksiyonel düzeydeki bozuklukların gösterilmesinde ise elektrofizyolojik yöntemler en çok tercih edilen ve ucuz yardımcı tetkik yöntemlerindendir (15,19). Bunlardan BSIUP' in beyin sapı lezyonlarının tanısında %90 oranlarında doğruluk payına sahip olduğu ileri sürülmektedir (4,5,20,21). Vertigo yakınması ile başvuran olgularda da BSIUP patolojileri bildirilmiştir (1-5). Genelde III-V interpik latansında uzama üst beyin sapı iskemisi olan hastalarda en sık rastlanan bozukluk olarak kabul edilmektedir (16). Ojala ve arkadaşları vertigo olgularının BSIUP analizlerinde, hastaların %18' inde I-III ve III-V interpik latans uzaması, III. ve V. Dalgalarda kayıp şeklinde patolojiler bildirmişlerdir (3).

Biz vertigolu olgularımızda I-III, III-V ve I-V interpik latans ortalamalarını kontrol grubu ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı yüksek ($p<0.001$) bulduk. Ayrıca patolojik düzeyde interpik latans uzaması olguların %53' ünde saptanırken kontrol grubunun sadece %7' sinde gözlemlendi.

Çalışmamızda vertigo grubunda patolojik odyometri oranının %26, kontrol grubunda ise %7 olması, periferik veya nükleuslar düzeyinde kohlear etkilenmenin olduğunu ve odyometri değerlendirmenin vertigo etiolojisini belirlemede yararlı olduğunu göstermektedir. Çocuklarda vertigo spektrumunu araştıran bir çalışmada da odyometri anormallliği %20 civarında bildirilmiştir(8). İzole vertigo veya diziness yakınması olan yetişkinlerde odyometri patolojisini araştıran bir çalışmayı literatürde bulamadık.

Ojala ve arkadaşları vertigo olgularının 1/3' ünde fokal anormallikler ve generalize bozukluklar şeklinde anormal EEG bulguları bildirmişlerdir (3). Anttinen ve arkadaşları da vestibüler nörinitte %40 oranlarında zemin ritminde yavaşlama ve yaygın generalize yavaşlama şeklinde patolojik EEG bulguları bildirmişlerdir(2). Bizim çalışmamızdaki olguların hiç birinde EEG patolojisine rastlanmadı.

Biz vertigo grubunda kolesterol ve LDL düzeylerini istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.001$) düzeyde yüksek bulduk. Vertigo grubunda %56 oranında kolesterol yüksekliği, %62 oranında ise LDL yüksekliği saptandı. Kolesterol ve LDL' nin kadınlarda daha da belirgin olmak üzere yüksek bulunması, vertigo yakınması ile gelen hastalar, özellikle kadınlarda hiperlipideminin araştırılması gerektiğini düşündürmektedir. Literatürde de vertigo ve dizinessde kan lipid fraksiyonlarının yükseldiğini bildiren çalışmalar vardır (9,10,22). Bunlardan birinde safra kesesi taşı saptanan benign pozisyonel vertigolu olgularda serum

trigliserid düzeyi kontrollere göre yüksek ancak kolesterol düzeyi kontrollerle benzer bulunmuştur (9). Bizim çalışmamızda ise tam tersi gözlenmiştir. Kolesterol yüksek, trigliserid benzer bulunmuştur. Bir başka çalışmada ise progressif işitme kaybı, tinnitus ve vertigo olan 2322 hastanın %5.1'inde hiperlipoproteinemi saptanmıştır (22).

Vertigolu olgularımızın anemnezlerinde %41 oranında kolesistopati öyküsü saptanmıştır. Oysa bu oran kontrollerde sadece %7'dir. Kadınlarda daha da yüksek bir oran bulunmuştur (%50). Safra kesesi motilitesinde azalma taş oluşumundan sorumlu tutulmaktadır (12). Vertigolu olgularda otonomik fonksiyon bozuklukları (11) ve bununla bağlantılı olarak da safra motilitesinde azalma (9) bildirilmiştir. Ayrıca safra taşı oluşumundan sorumlu tutulan diğer faktörlerden biri de serum kolesterol ve trigliserid düzey yüksekliğidir (23). Bizim hastalarımızda kolesistopatinin yüksek oranda gözlenmesi hem otonomik bozukluğa bağlı hem de kolesterol ve LDL yüksekliğine bağlı olabilir.

Bu çalışma izole vertigo yakınması ile gelip nörolojik bakışı normal olan veya ılımlı ataksi, nistagmus dışında objektif muayene bulgusu saptanmayan olgularda etyolojide iskemik serebral olaylar, kan lipidlerinde yükseklik gibi organik patolojilerin olabileceğini göstermiştir. Hem BSIUP hem de odiometri, iç kulak, işitme siniri ve beyin sapı patolojilerini göstermede sensitif testlerdir. Bu çalışma da BSIUP patolojisi, MRG patolojisinden yüksek bulunmuştur ve hem ucuz hem de kolay uygulanabilen noninvaziv bir yöntemdir. Aynı özelliklere sahip odiometri ile birleştirildiğinde patolojiyi göstermede daha da sensitif olmaktadır. Bizim çalışmamızda BSIUP ve odiometri patolojileri olasılıkla yüksek oranda kronik ya da geçirilmiş sınırlı, akut iskemi ataklarına bağlıdır.

Sonuç olarak, vertigo ile gelip anamnez ve klinik özellikleri ile natürünü tam olarak anlayamadığımız olgularda BSIUP, odiometri, diğer metabolik tetkiklerin yanında serum lipid düzeyleri tanıda yardımcı ve tedavide yönlendirici olabilirler. Yine bu tetkikler daha pahalı ve invaziv araştırmalar için bir basamak oluşturabilirler.

KAYNAKLAR

1. Anttinen A, Lang AN, Aantaa E, Marttila R. Vestibular neuronitis; a neurological and neurophysiological evaluation. *Acta Neurol Scand* 1983; 67:90-6.
2. Rosenhall U, pedersen K, Johansson E, Kall A. Auditory brainstem responses in patients with vertigo. *Clin Otolaryngol* 1984;9:149-54.

3. Ojala M, Vaheri E, Larsen TA, Matikanen E, Juntunen J. Diagnostic value of electroencephalography and brainstem auditory evoked potentials in dizziness. *Acta Neurol Scand* 1988;78:518-23.
4. Karaman Y, Arman F. Vertebrobasiler yetmezliklerde işitsel beyin sapı uyarlama potansiyellerinin tanı değeri. *Erciyes Tıp Dergisi* 1993;15(1)
5. Ahmed I. Brainstem auditory evoked potentials in dizziness. *Clin Electroenceph* 1984;15:110-15.
6. Norrving B, Magnusson M, Holtas S. Isolated acute vertigo in the elderly, vestibular or vascular disease? *Acta Neurol Scand* 1995 91(1):43-8.
7. Ojala M, Ketonen L, Palo J. The value of CT and very low field MRI in the etiological diagnosis of dizziness. *Acta Neurol Scand* 1988;78:26-29.
8. Bower CM, Cotton RT. The spectrum of vertigo in children. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1995, 121(8):911-5.
9. Uzuner N, Vardareli E, Gücüyener D, Özdemir G. Benign pozisyonel vertigo ve safra kesesi motilitesi. *Beyin Damar Hastalıkları Dergisi*, 1995, 1(2): 125-28.
10. Inui H, Kitaoku Y, Yoneyama K, Nakane M, Ohue S, Yamanaka T, Ueda T, Fujita N, Miyahara H, Matsunaga T. MR-angiographic findings of patients with central vestibular disorders. *Acta Otolaryngol Suppl (Stockh)*.
11. Nakagasawa H, Ohasi N, Kanda K, Watanabe Y. Autonomic nervous system disturbance as etiological background of vertigo and dizziness. *Acta Otolaryngol Suppl Stockh* 1993, 504:130-133.
12. O'Donnell LJD, Fairclough PD. Gallstones and gall bladder motility. *Gut* 1993, 34:440-443.
13. Bentivoglio P, Branson NM, Mayberg M et al. The effects of acute proximal basilar artery occlusion on the primate cerebral circulation. *Acta Neurochir* 1988, 95:61-71.
14. Davis SL, Aminoff MJ, Berg BO. Brainstem auditory evoked potentials in children with brain stem or cerebellar dysfunction. *Arch Neurol* 1985, 42:156-60.
15. Breddom RL. Somatosensory, brainstem and visual evoked potentials. in: Johnson EW (ed). *Practical Electromyography*. Williams wilkins. Baltimore 1988: 369-415.
16. Factor SA, Dentinger MP. Early brainstem auditory evoked responses in vertebrobasilar transient ischemic attacks. *Arch Neurol* 1987, 44:544-47.
17. Ferbert A, Bucher N, Brückman H et al. Evoked potentials in basilar artery thrombosis: correlation with clinical and angiographic findings. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1988, 69:136-47.
18. Rossi L, Amantini A, Bindi A et al. Electrophysiological investigations of the brainstem in vertebrobasilar reversible attacks. *Eur Neurol* 1983, 22:371-79.
19. Starr A, Hamilton AE. Correlation between confirmed sites of neurological lesions and abnormalities of field auditory brainstem responses. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1976, 41:595-608.
20. Muş N, Gezen F, Yetişer S ve ark. İşitsel beyin sapı cevaplarının posterior fossa lezyonlarında tanıya yol gösteren bulguları. *Türk Nöroşirürji Dergisi* 1991;2:86-100
21. Ojala M, Larsen TA et al. Auditory pathway dysfunction in patient with posterior fossa meningiomas. *Neurology* 1983;33 (2):206-8.
22. Pulec JL, Pulec MB, Mendoz I. Progressive sensorineural hearing loss, subjective tinnitus and vertigo caused by elevated blood lipids. *Ear Nose Throat J* 1997;76(10):716-720.
23. Thijs S, Knipschild P, Brombacher P. Serum lipids and gallstones: A case control study. *Gastroenterology* 1990; 84:3-9.

FOKAL SEREBRAL İSKEMİDE REPERFÜZYON HASARINDA NİTRİK OKSİTİN ROLÜ

Yasemin GÜRSOY-ÖZDEMİR, Hayrunnisa BOLAY, Turgay DALKARA

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı ve
Nörolojik Bilimler ve Psikiyatri Enstitüsü, Ankara

ÖZET

İnme sonucunu olumsuz etkileyen ve trombolitik tedavi için zaman penceresini kısaltan faktörlerden biri de reperfüzyon hasarıdır. Reperfüzyonla birlikte Nitrik Oksit (NO) ve süperoksit oluşmakta, bu iki radikalin aynı zamanda oluşumu güçlü bir oksidan olan peroksinitriti meydana getirebilmektedir. Fare orta serebral arter iskemi modelinde (2 saat iskemi, 22 saat reperfüzyon) NO ve peroksinitrit oluşumunun reperfüzyon hasarındaki rolünü araştırdık. Reperfüzyonda nitrik oksit sentaz (NOS) inhibitörü N-(Nitro-L-Arjinin (L-NA) alan grupta enfarkt hacmi %49 azalırken, reperfüzyonda verilen nöronal NOS inhibitörü 7-Nitroindazol (7-NI) koruma sağlamadı. Preiskemik verilen 7-NI ise %40 koruma gösteriyordu. Kombine tedavi ise reperfüzyonda L-NA alan gruba yakın koruma sağladı ve enfarkt hacminde daha fazla azalmaya neden olmadı. L-NA tedavisi beyin ödemi ve Evans mavisi ekstrasvazasyonunu da belirgin olarak azalttı. Beyin kesitlerinin peroksinitrit hasarının bir göstergesi olan anti-nitrotyrosin antikoru ile boyanmasında L-NA verilen hayvanlarda boyanmada azalma tespit edildi. Bu veriler reperfüzyonda NO ve süperoksitin birlikte oluşmasının peroksinitrit yapımı aracılığı ile reperfüzyon hasarında rol oynadığını desteklemektedir. L-NA'nın aksine 7-NI'nin reperfüzyonda verildiğinde etkisiz olması, NO kaynağının serebral damar endoteli olduğunu düşündürmektedir. Anahtar Sözcükler: Nitrik Oksit, Reperfüzyon hasarı, Anti-nitrotyrosin, 7-Nitroindazol, N-omega-L-Nitroarginin

THE ROLE OF NITRIC OXIDE IN REPERFUSION INJURY

Reperfusion injury is one of the factors that unfavourably effect the stroke outcome and shortens the window of opportunity for thrombolysis. Surges of NO and superoxide generation upon reperfusion have been demonstrated. Concomitant generation of these radicals can lead to formation of the strong oxidant, peroxynitrite. We have examined the role of NO generation and peroxynitrite formation on reperfusion injury in a mouse model of middle cerebral artery occlusion (2 h) and reperfusion (22 h). The infarct volume detected by TTC staining was significantly decreased (49%) in animals treated with non-selective nitric oxide synthase (NOS) inhibitor N-(Nitro-L-Arginine (L-NA) at reperfusion. The specific inhibitor of neuronal NOS, 7-Nitroindazole (7-NI) given at reperfusion showed no protection although pre-ischemic treatment with 7-NI was protective (40 % decrease in infarct volume). L-NA treatment also significantly reduced brain edema and Evans blue extravasation (detected spectro-photometrically). Cerebral blood flow levels measured (by laser-Doppler flowmetry) during ischemia and first 30 minutes of reperfusion, and arterial blood gases were not significantly different between groups. Staining of brain sections with anti-nitrotyrosine antibody showed a decreased immunostaining in L-NA treated animals. These data support the hypothesis that concomitant generation of NO with superoxide at the onset of reperfusion plays a significant role in reperfusion injury possibly via peroxynitrite formation. Contrary to L-NA, failure of 7-NI to protect against reperfusion injury suggests that the source of NO is likely to be the cerebrovascular endothelium.

Keywords: Reperfusion injury, Nitric Oxide, Anti-nitrotyrosine, 7-Nitroindazole, N-omega-L-Nitroarginine

GİRİŞ

Nitrik oksit (NO) memeli dokularında yaygın olarak bulunan inorganik gaz yapısında bir mediatördür. L-Arjinden nitrik oksit sentaz (NOS) aracılığıyla sentezlenir (7, 14). Sentezlendikten sonra depolanmayıp hemen difüzyon yoluyla dağılır ve çevre hücrelerde etki gösterir. Demir ve tiyol gruplarına olan yüksek afinitesi nedeniyle çeşitli biyomoleküllere bağlanarak kan basıncı, vasküler tonüs ve geçirgenlik, nörotransmisyon gibi fizyolojik fonksiyonlarda düzenleyici rol alır. Aktive makrofajlar tarafından yüksek miktarda ve sürekli NO üretimi mikroorganizma ve tümör hücrelerinin öldürülmesine aracılık eder. NO'nin bu fizyolojik etkileri dışında çeşitli patolojik

durumlarda, aşırı miktarda yapımının hücre hasarında rol oynayabileceği de gösterilmiştir (8).

NOS enziminin en az üç izoformu mevcuttur; nöronal (Tip I), indüklenen (Tip II) ve endotelial (Tip III). Nöronal ve endotelial formu konstitütif olup Ca^{++} /Calmoduline bağımlıdır ve intrasellüler Ca^{++} artışı ile aktive olur. İndüklenen formu ise intrasellüler Ca^{++} değişikliklerinden bağımsızdır ve sitotoksik inflammatuvar cevabı oluşturan NO'ı sentezler.

Serebral iskemide intrasellüler Ca^{++} artışı ile konstitütif NOS'in aktive olduğu ve beyin NO seviyesinin arttığı bilinmektedir. Bu artış ilk 30 dakikada olup kısa sürede konstitütif NOS aktivitesi kaybolması ile ortadan kalkmaktadır(11).

Ancak reperfüzyon ile birlikte reaktif oksijen türleri (ROS) yeniden hızla artış göstermekte ve süperoksit radikali (O₂-) ilk 15 dakika içerisinde pik değerine ulaşmaktadır (15, 13). Süperoksit radikali (O₂-) ve NO'nin birlikte hızla arttığı bu dönem, NO ile O₂-' in birleşmesi ile ortaya çıkan peroksinitrit (ONOO-) radikalinin oluşmasına neden olabilir. Potent bir serbest radikal olarak kabul edilen peroksinitritin pek çok nörodejeneratif süreçte, hücre hasarında önemli rol oynadığı öne sürülmektedir (3).

Reperfüzyon sırasında kan beyin bariyeri bozulmaktadır (12). Bu bariyer bozukluğunda endotel kaynaklı NO ve O₂-'in sorumlu olabileceği düşünülmektedir. Ancak endotelial NO'nin reperfüzyon hasarına katkısı henüz incelenmemiştir. Bu çalışmada endotelial NOS aktivitesi bloke edilerek reperfüzyon hasarındaki rolünün incelenmesi amaçlanmıştır. Selektif bir eNOS inhibitörü olmaması nedeni ile eNOS ve nNOS' u inhibe eden nitroarjinin ile elde edilen sonuçlar seçici bir nNOS inhibitörü olan nitroindazol ile elde edilenlerle karşılaştırılarak endotelial kaynaklı NO' un rolü değerlendirilmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmada toplam 39 adet 25-30 gram ağırlığında Swiss Albino fare kullanılmıştır. Hayvanlar deney öncesi gece aç bırakılmış ancak 12 saat karanlık, 12 saat aydınlık siklusuna uygun bir ortamda tutulmuşlardır.

Deney grupları: Beş grupta 2 saat orta serebral arter (OSA) tıkanması ve 22 saat reperfüzyon gerçekleştirildi ve enfarkt hacimleri ölçüldü: Dört gruba aşağıda belirtilen NOS inhibitörleri intraperitoneal yolla verildi.

Reperfüzyondan 15 dakika önce N(Nitro-L-Arjinin), 1 mg/kg (n=6)

İskemiden 30 dakika önce 7-Nitroindazol, 50mg/kg (n=4)

Reperfüzyondan 30 dakika önce 7-Nitroindazol, 50mg/kg (n=4)

İskemiden 30 dakika önce 7-Nitroindazol (50 mg/kg), reperfüzyondan 15 dakika önce N (Nitro-L-Arjinin), (1 mg/kg) (n=4)

Kontrol grubu (n=10).

Ayrıca 2 saat iskemi /22 saat reperfüzyona tabi tutulan 6 kontrol ve 5 reperfüzyonda L-NA alan hayvana ise reperfüzyonla birlikte evans mavisi verilerek 22 saat sonra kan beyin bariyeri geçirgenliği ölçüldü.

Fokal Serebral İskemi Modeli: İskemi orta serebral arterin ip modeli ile tıkanması yoluyla oluşturulmuştur (5). 400 mg/kg dozunda kloral hidrat anestezisi ile hayvanlar uyutulduktan sonra

kranium üzerindeki deri ve derialtı doku açılarak kraniuma ulaşıldı ve bregma tespit edilerek bunun 2 mm posterioru ve 6 mm lateralinden bölgesel serebral kan akımı (rCBF) lazer-Doppler akım ölçer ile iskemi boyunca ve reperfüzyonun ilk 30 dakikasında ölçüldü. Kraniuma prob yerleştirildikten sonra farenin boyun diseksiyonu yapılarak ana karotit arter ortaya çıkarıldı. Internal ve eksternal karotit arterler diseke edilerek çevre dokudan serbestleştirildi. 8/0 prolene ipin 4 mm uç kısmı silikon ile kalınlaştırıldı. 5/0 ipek ile eksternal karotit arter bağlandı ve internal karotit artere klip konarak ana karotit artere yapılan bir kesiden, internal karotit arterdeki klip çıkarılarak, hazırlanan 8/0 prolene ip OSA köküne kadar ilerletildi. Yerleştirilen lazer-Doppler esnek prob ile bu sırada OSA alanında kan akımının iskemik seviyeleri düştüğü gözlemlendi. 2 saatlik iskemiye takiben ip geri çekilerek reperfüzyon gerçekleştirildi. Serebral kan akımı izlemiyle de reperfüzyonun gerçekleşip gerçekleşmediği tespit edildi.

Deney ve anesteziden ayılma süresinde hayvanların vücut sıcaklığı homeotermik battaniye ile 36.5-37.5°C'de sabit tutuldu. Ana karotit artere yerleştirilen bir kateter aracılığı ile işlem boyunca kan basıncı takibi yapıldı. pO₂, pCO₂ ve pH değerlendirilmesi için iskemi sırasında kan örneği alındı. 22 saatlik reperfüzyonun sonunda, verilen tedaviye kör bir araştırmacı tarafından nörolojik muayene yapıldı ve 0-3 arası derecelendirildi. (0: Normal 1: Kuyruktan tutulduğunda sol ön ayak ekstansiyonunda kısıtlılık 2: Kontralateral tarafa dönme hareketi 3: İstirahat halinde kontralaterale uzanma veya hiç spontan aktivite yok.

Enfarkt alan ve hacminin hesaplanması: 2 saat iskemi 22 saat reperfüzyonu takiben hayvanlar yüksek doz anestezisi ile öldürüldü. Dekapitasyon yapılarak hızla beyin kraniumdan çıkarılıp soğuk serum fizyolojik içinde 10 dakika bekletildi. Beyin dilimleyicisi ile 2mm kalınlığında 5 kesit alınıp %2'lik 2,3,5-triphenyltetrazoliumchloride (TTC) solüsyonunda oda sıcaklığında 30 dakika bekletildi ve bir gece %10'luk formalin solüsyonunda kaldıktan sonra video kamera yardımı ile bilgisayara görüntüleri alınarak enfarkt hacimleri mm³ olarak görüntü analiz programı ile hesaplandı (6). TTC ile boyanmayan beyaz ya da hafif pembe alanlar enfarkt olarak kabul edildi. İskemik olmayan hemisfer alanından iskemik hemisferde etkilenmeyen alan çıkarılarak enfarkt alanı bulundu. Tüm alanlar toplanarak 2 mm ile çarpılıp enfarkt hacmi hesaplandı (1).

Ödem Miktarının Hesaplanması:Enfarkt hacmi hesaplanan beyin kesitlerinden, görüntü analiz programı yardımı ile ödem miktarı hesaplandı. Daha önce tarif edildiği gibi iskemik hemisfer

alanından diğer hemisfer alanı çıkarılıp 2 ile çarpılarak total ödem hacmi hesaplandı. Normal hemisfer hacmine ödem hacmi oranlanarak % ödem miktarı bulundu (10).

Evans Mavisi Extravazasyonunun Hesaplanması: Kan beyin bariyeri bütünlüğü evans mavisi ekstravazasyonu esas alınarak hesaplandı (12.). 2 saatlik OSA tıkanmasından sonra reperfüzyonu takiben serum fizyolojik içinde hazırlanmış %4'lük Evans mavisi solüsyonundan 0.1 ml kuyruk veninden enjekte edildi. Enjeksiyondan 22 saat sonra 150 ml heparinize solüsyonla (10 IU heparin/ml) transkardiyak perfüzyon yapıldı ve beyinler çıkarıldı. Serebellum ve beyin sapı ayrıldıktan sonra serebral hemisferler iskemik ve noniskemik olmak üzere ayrıldı. Her hemisfer 1 ml 0.1 M fosfat tamponlu tuzlu suda iyice homojenize edildi. Ardından 1000*g 'de santrifüjlendi ve 0.7 ml süpernatant alındı. 0.7 ml süpernatant 0.7 ml %100'lük trikloroasetik asit ile vortekste 15 sn karıştırıldı. Karışım 4°C'de 18 saat bekletilip 1000*g 'de 30 dakika santrifüj yapıldı. Süpernatanın evans mavisi konsantrasyonu spektrofotometrik olarak 610 nanometre dalga boyunda ölçüldü. Değişik konsantrasyonlarda hazırlanan evans mavisi solüsyonları ile kalibrasyon eğrisi çıkarıldı. Sonuçlar hazırlanan standart solüsyona göre mg evans mavisi/ hemisfer olarak hesaplandı.

İmmünohistokimya: Anti-nitrotirozin antikoru ile boyama literatürde tariflenen yöntemlerin modifikasyonu ile gerçekleştirildi (16, 17). 2 saat iskemide 5 saat reperfüzyon sonrasında %4' lük paraformaldehit ile kardiyak perfüzyon gerçekleştirildi. Beyinler dikkatle çıkarılarak yine %4' lük paraformaldehit solüsyonu içerisinde 48 saat bekletildikten sonra parafin bloğa alındı. Ardından 3µm kalınlığında kesitler elde edilerek bunlar 56°C' de gece boyunca deparafinizasyona bırakıldı. Daha sonra ksilol ve alkol solüsyonlarından geçirilerek hidrasyon gerçekleştirildi. Kesitler 30 dakika proteinaz K solüsyonunda bekletildikten sonra normal at serumu ile blokaj yapıldı ve 1/250 dilüsyonundaki anti-nitrotirozin antikoru ile (monoklonal, Upstate Biotechnology) oda sıcaklığında 3 saat inkübe edildi. Avidin - Biotin yöntemi ile işaretleme yapıldı ve kromajen olarak DAB (Diaminobenzidin) kullanıldı. DAB çözeltisi mikroskopik takip ile dokuda yeterli boyanma gözlenene kadar tutuldu. Zemin boyamasında Hematoksilen kullanıldı. Dehidratasyon yapıldıktan sonra kesitler entellan kullanılarak kapatıldı. Tedavi protokolüne kör olan bir araştırmacı tarafından mikroskopik değerlendirilme yapıldı.

İstatistik: Gruplar arasındaki farklılıklar varyans analizi (ANOVA) ile test edildi ve p<0.05

ekstravazasyon değerlerinin karşılaştırılması için Mann Whitney-U testi kullanıldı.

BULGULAR

Fizyolojik parametreler ve Nörolojik Muayene:

a) rCBF: Çalışılan beş grupta da iskemide ve reperfüzyon sırasında ölçülen CBF değerleri açısından istatistiksel olarak farklılık tespit edilmedi. CBF değeri iskemide % 22.7±6.9, reperfüzyonda % 92.4±42.2 idi (Tablo 1).

Tablo I: Deney gruplarında iskemide ve reperfüzyonda ortalama arteriyel kan basıncı (AMBP) ve bölgesel serebral kan akımı r (CBF) değerleri

	Kontrol (n=10)	7-NI (reperfüzyon) (n=4)	7-NI (iskemin) (n=4)	L-NA (reperfüzyon) (n=6)	7-NI (isk) + L-NA(rep) (n=4)
rCBF					
iskemi	24±7	25±5	21±3	22±10	20±8
reperfüzyon	92±20	69±12	93±38	108±72	104±33
MABP (mmHg)					
iskemi	79±12	74±7	87±7	78±13	79±6
reperfüzyon	76±10	73±8	86±9	96±14*	90±11*

* L-NA alan grupların reperfüzyon MABP değerlerindeki fark diğer gruplarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlıdır.

Sonuçlar ortalama±SD şeklinde verilmiştir.

rep: reperfüzyon, isk: iskemide, 7-NI: 7-Nitroindazol, L-NA: N-Omega-L-Nitroarjinin

b) Arteriyel kan gazları: İskemide sırasında tüm deney hayvanlarından pH, pO₂ ve pCO₂ ölçüm için 0.5 ml hacminde arteriyel kateterden kan alındı. Gruplar arasında kan gazları açısından da farklılık yoktu ve değerler normal sınırlar içerisinde idi (pH: 7.41±0.06, pO₂: 104±12 , pCO₂: 37±4) (Tablo 2).

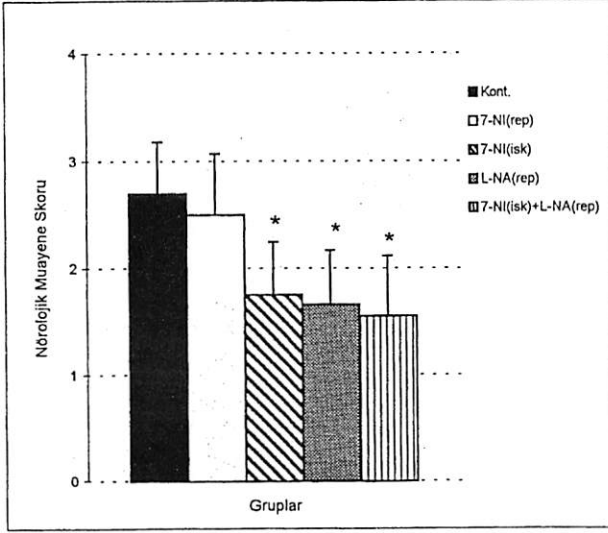
Tablo II: Deney gruplarında arteriyel kan gazları ve pH değerleri

	Kontrol (n=5)	7-NI (reperfüzyon) (n=4)	7-NI (iskemin) (n=4)	L-NA (reperfüzyon) (n=6)	7-NI (isk) + L-NA(rep) (n=4)
PaO ₂ (mmHg)	100±7	98±10	97±36	108±15	99±12
PaCO ₂ (mmHg)	35±4	37±2	38±1	38±4	35±3
pH	7.38±0.05	7.33±0.09	7.34±0.07	7.39±0.02	7.37±0.07

rep: reperfüzyon, isk: iskemide, 7-NI: 7-Nitroindazole, L-NA: N-omega-Nitro-L-Arjinin
Bütün değerler ortalama±SD şeklinde verilmiştir.

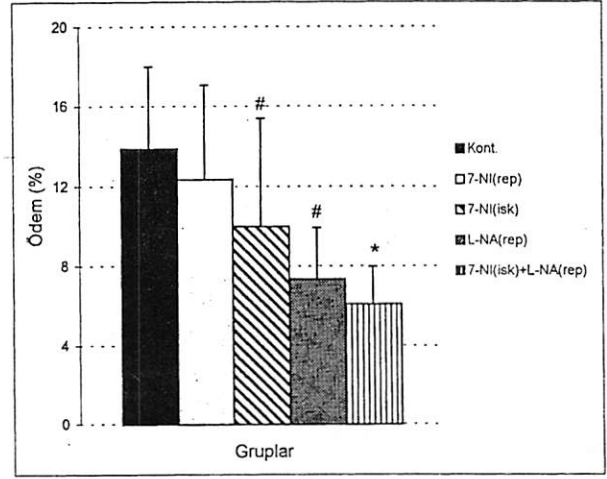
c) Kan Basınçları: Arteriyel kan basınçları iskemide öncesi, iskemide ve reperfüzyonun ilk 30 dakikası boyunca takip edildi. Çalışılan beş grup arasında iskemide öncesi ve iskemide gözlenen kan basıncı

Şekil 1:



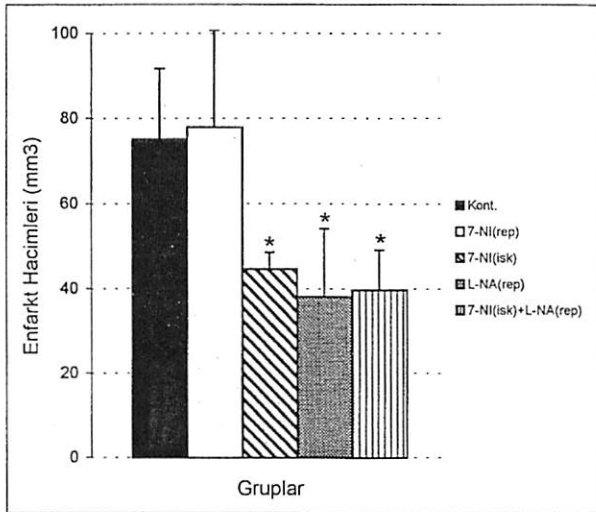
İki saat iskemi 22 saat reperfüzyon sonrası deney gruplarında nörolojik muayene skorları (0: Normal). *: İskemide 7-Nitroindazol (7-NI) veya reperfüzyonda N-Omega-L-Nitroarjinin (L-NA) veya reperfüzyonda L-NA+7-NI alan grupların nörolojik muayene skorları diğer gruplara göre anlamlı farklıdır ($p<0.05$).

Şekil 3:



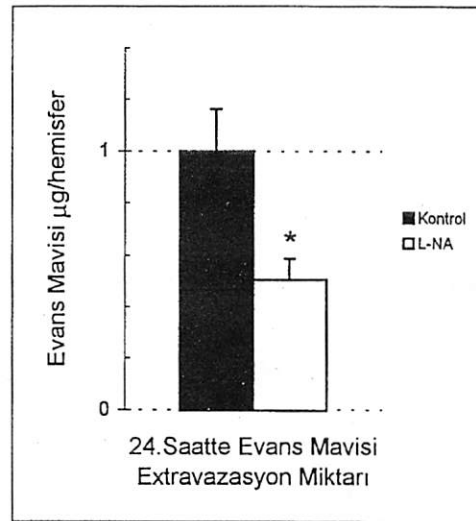
Deney gruplarında orta serebral arter (OSA) iskemi/reperfüzyonu ile oluşan ödem miktarları. İskemik hemisferdeki ödem miktarı hemisfer hacminin yüzdesi olarak gösterilmiştir. #: Kontrol grubundan farklılığı göstermektedir ($p<0.05$). *: kontrol ve reperfüzyonda 7-NI alan gruplardan farklılığı göstermektedir ($p<0.05$).

Şekil 2:



Deney gruplarında orta serebral arter (OSA) iskemi/reperfüzyonu ile oluşan enfarkt hacimleri *: İstatistiksel olarak kontrol ve reperfüzyonda 7-NI alanlara göre enfarkt hacminin anlamlı olarak az olduğu gruplar ($p<0.05$).

Şekil 4:



Kontrol ve reperfüzyonda N-Omega-L-Nitroarjinin (L-NA) alan gruplarda 2 saat iskemi 22 saat reperfüzyon sonrası iskemik hemisferlerdeki Evans mavisi ekstrasvazasyon miktarları. *: Reperfüzyonda L-NA alan grupta Evans mavisi ekstrasvazasyonu belirgin azalmaktadır.

iskemi öncesi ve iskemide gözlenen kan basıncı değerleri arasında fark yok iken (ortalama $\pm$ SD: 79.8 $\pm$ 11.5 mmHg 84.1 $\pm$ 13.3 mmHg) reperfüzyondan hemen önce L-NA verilen iki gruptaki hayvanların reperfüzyon sırasındaki kan basıncı değerleri diğer gruplara göre yüksek tespit edildi (Tablo 1).

d) Nörolojik Muayene: Reperfüzyonun 22. Saatinde yapılan nörolojik muayenede kontrol grubunun değeri 2.7 $\pm$ 0.5 bulunurken, reperfüzyondan hemen önce L-NA verilen grupta bu değer 1.7 $\pm$ 0.5 olarak bulundu (Şekil 1). Reperfüzyondan hemen önce 7-NI alan grubun değeri ise kontrol grubundan istatistiksel olarak farklı değildi (2.5 $\pm$ 0.6). İskemiden 30 dakika önce 7-NI alan grupta da nörolojik kayıp skoru kontrol grubuna göre daha azdı (1.8 $\pm$ 1.5). İskemiden hemen önce 7-NI ve reperfüzyondan önce L-NA alan grubunda nörolojik muayenesi sadece iskemiden önce 7-NI alan veya reperfüzyonda L-NA alan grubun değerlerine yakın idi (1.6 $\pm$ 0.6).

Enfarkt Alan ve Hacimleri: Kontrol grubunda enfarkt hacmi 75.1 mm³ iken reperfüzyondan 15 dakika önce LNA verilen grupta 38.1 mm³ olarak tespit edildi (Şekil 2). İskemiden 30 dk önce 7-NI verilen grupta da koruma görüldü ve enfarkt hacmi 44.6 mm³'e indi. Ancak 7-NI reperfüzyondan 30 dakika önce verildiğinde koruma göstermedi (enfarkt hacmi: 77.9 mm³). İskemiden önce 7-NI ve reperfüzyonda L-NA verilen grubun ise enfarkt hacminde sadece reperfüzyonda L-NA verilen gruba yakın değerlerde azalma tespit edildi (39.9 mm³).

Ödem miktarları: Ödem miktarı her grupta sağ ve sol hemisfer hacim farklarının yüzdesi olarak hesaplandı. Kontrol grubunda %13.9 olan ödem miktarı reperfüzyondan önce L-NA verilen grupta %7.3'e düştü (Şekil 3). Reperfüzyondan önce 7-NI alan grupta ise ödem hacmi kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı farklı değildi (%12.4). İskemiden 30 dk önce 7-NI alan grupta enfarkt hacminde belirgin azalma olmasına rağmen ödem miktarı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistik olarak anlamlı farklılığa ulaşmadı (%10.9). İskemi öncesi 7-NI alan ve reperfüzyondan hemen öncede L-NA verilen grupta ise enfarkt hacmi ile uyumlu olarak ödem miktarında da belirgin azalma tespit edildi (%6.1).

Evans Mavisı Ekstravazasyonu: Evans mavisinin reperfüzyonda i.v. olarak verilip 22 saat sonra beyinde ekstravazasyonu hesaplanmıştır. Kontrol grubunda 1.00 $\pm$ 0.16 mg evans mavisı/hemisfer iken reperfüzyondan hemen önce L-NA verilen grupta bu değer 0.505 $\pm$ 0.083 olarak tespit edildi. Bu değerler de enfarkt hacmi ve ödem miktarı ile uyumlu idi.

Anti-Nitrotyrosine antikoruna ile
İmmünohistokimyasal Boyama: Bu antikor ile

reperfüzyondan hemen önce L-NA alan, kontrol ve reperfüzyon gerçekleştirilmeyen hayvanlardan alınan beyin kesitleri boyandı. Reperfüzyon yapılan kontrol grubunda özellikle nöronlarda ve serebral vasküler endotelial hücrelerde yoğun boyanma gözlemlendi. L-NA alan grupta ise boyanmanın önemli ölçüde (4+ şiddetinden) ('e) azaldığı tespit edildi.

TARTIŞMA:

İnme sonucunu olumsuz etkileyen ve trombolitik tedavi için zaman penceresini kısaltan faktörlerden biri reperfüzyon hasarıdır. İskemik dönemde doku harabiyeti başlamasına rağmen reperfüzyonla birlikte kan akımı sağlandığında yeni doku harabiyeti ve özellikle endotel hasarı buna eklenmektedir (2). Reperfüzyon hasarından sorumlu tutulan mekanizmalardan biri serbest radikal oluşumdur. Reperfüzyonla birlikte serbest radikallerin ve NO'nin sentezinin arttığı bilinmektedir (13, 18, 15). Oluşan artmış miktardaki NO ve süperoksit birleşerek güçlü bir oksidan olan peroksinitrit oluşumuna neden olabilmektedir (3). Peroksinitrit ise oldukça reaktif bir molekül olup amino asitlerin aromatik halkalarının nitrasyonuna neden olmaktadır. Ayrıca sülfidril, çinko-tioat bölgeleri ve lipitler, proteinler ve DNA ile reaksiyona girmekte ve sitotoksik etki göstermektedir. Amino asit aromatik halkalarının nitrasyon özelliğinden faydalanılarak peroksinitritin dolaylı olarak da NO sitotoksitesinin izi dokulardan kimyasal ve immünohistokimyasal yöntemlerle takip edilebilmektedir (4).

Reperfüzyonun 15. dakikasından itibaren NO miktarının iskemi seviyelerine göre belirgin arttığı gösterilmiştir (13). Yine reperfüzyonu takiben iskemi sırasında yok sayılabilecek miktarda nitrotirozin var iken reperfüzyon ile nitrotirozin miktarında da artma saptanmıştır (9). Bu veriler reperfüzyon hasarında NO'nin önemli rolü olabileceğini göstermekle birlikte NO kaynağı hakkında fikir vermemektedir. Bu çalışma da reperfüzyon sırasında verilen nöronal NOS inhibitörü 7-NI koruma sağlamazken non-selektif NOS inhibitörü L-NA'nın enfarkt hacminde %49 oranında küçülme sağlaması reperfüzyon hasarına yol açan NO kaynağının endotelial NOS olabileceğini düşündürmüştür. L-NA verilen grupta Evans mavisı ekstravazasyonunun ve beyin ödeminin yaklaşık yarıyarıya azalması da reperfüzyonda NO'nin kan-beyin engelini bozulmasında ve vazojenik beyin ödemi oluşumunda önemli rol oynadığını göstermektedir. İskemik dokuda oluşan nitrotirozin immünoreaktivitesindeki azalma, L-NA'nın NO sentezini dolayısıyla peroksinitrit

yapımını azalttığını düşündürmektedir.

Öte yandan, 7-NI iskemi öncesi verildiğinde literatürle uyumlu olarak %40 oranında koruma sağlarken, iskemi öncesi 7-NI ve reperfüzyonda L-NA kombine verildiğinde sadece reperfüzyonda L-NA verilen gruba göre artmış bir koruma gözlenmedi. Bu bulgu, bu modelde kurtarılacak bölgeye denk gelen perienfarkt alanın (penumbra) %50 civarında olması dolayısıyla maksimum korunmanın zaten L-NA tarafından sağlanması ile açıklanabilir. Bu gözlem ayrıca reperfüzyon hasarı önlendiğinde penumbra'da ilk 2 saatte oluşan değişikliklerin tersinir olduğunu da düşündürmektedir.

Sonuç olarak, bu bulgular reperfüzyon sırasında endotelden kaynaklanan NO' in süperoksitle reaksiyona girerek peroksinitrit oluşturduğu ve böylece doku hasarına yol açtığı görüşünü desteklemektedir. Reperfüzyon sırasında endotelial NO oluşumunun inhibisyonu reperfüzyon hasarının önlenmesinde önemli bir tedavi yöntemi olabilir.

KAYNAKLAR

- 1) Aronowski J, Ostrow P, Samways E, Strong R, Zivin JA, Grotta JC. Graded bioassay for demonstration of brain rescue from experimental acute ischemia in rats. *Stroke* 1994; 25: 2235-2240.
- 2) Aronowski J, Strong R, Grotta JC. Reperfusion injury: Demonstration of brain damage produced by reperfusion after transient focal ischemia in rats. *J Cereb Blood Flow Metab* 1997; 17: 1048-1056.
- 3) Beckman JS, Crow JP. Pathological implications of nitric oxide, superoxide and peroxynitrite formation. *Biochem Soc Trans* 1993; 21: 330-334.
- 4) Beckman JS, Ye YZ, Anderson P, Chen J, Accavitti MA, Tarpey MM, White CR. Extensive nitration of protein tyrosines in human atherosclerosis detected by immunohistochemistry. *Biol chem Hoppe-Seyler* 1994; 375: 81-88.
- 5) Bederson JB, Pitts LH, Tsuji M, Nishiruma MC, Davis RL, Bartkowski H. Rat middle cerebral artery occlusion: Evaluation of the model and development of a neurological examination. *Stroke* 1986;17: 472-476.
- 6) Bederson JB, Pitts LH, Germano SM, Nishiruma MC, Davis RL, Bartkowski HM. Evaluation of 2,3,5-triphenyltetrazolium chloride as a stain for detection and quantification of experimental cerebral infarction in rats. *Stroke* 1986; 17: 1304-1308.
- 7) Dalkara T, M. Endres, M A Moskowitz. Mechanisms of NO neurotoxicity. *Prog Brain Res* 1998, 118: 231-239.
- 8) Dawson TM, Gonzales-Zulueta M, Kusel J, Dawson VL. Nitric oxide: Diverse actions in the central and peripheral nervous systems. *Neuroscientist* 1998; 4: 96-112.
- 9) Golanov EV, Reis DJ. Contribution of cerebral edema to the neuronal salvage elicited by stimulation of cerebral fastigial nucleus after occlusion of the middle cerebral artery in rat. *J Cereb Blood Flow Metab* 1995; 15: 172-173.
- 10) Kader A, Frazzini VI, Solomon RA, Trifiletti R.R. Nitric oxide production during focal cerebral ischemia in rats. *Stroke* 1993; 24: 1709-1716.
- 11) Kondo T., Reaume AG, Huang T-T, Carlson E, Murakami K, Chen SF, Hoffman EK, Scott RW, Epstein CJ, Chan PH. Reduction of CuZn-Superoxide dismutase activity exacerbates neuronal cell injury and edema formation after transient focal cerebral ischemia. *J Neurosci* 1997; 17(11): 4180-4189.
- 12) Kumura E, Yoshimine T, Iwatsuki K-I, Yamanaka K, Tanaka S, Hayakawa T, Shiga T, Kosaka H. Generation of nitric oxide and superoxide during reperfusion after focal cerebral ischemia in rats. *Am J Physiol* 1996; 270 (cellphysiol.39): C748-C752.
- 13) Moskowitz M.A., Dalkara T. Nitric oxide and cerebral ischemia. *Advances in Neurology* 1996; 71:365-369.
- 14) Peters O, Back T, Lindauer U, Busch C, Megow D, Dreier J, Dirnagl U. Increased formation of reactive oxygen species after permanent and reversible middle cerebral artery occlusion in the rat. *J Cereb Blood Flow Metab* 1998;18: 196-205.
- 15) Sakurai M, Fukuyama N, Takizawa S, Abe K, Hayashi T, Shinohara Y, Nakazawa H, Tabayashi K. Inductions of 3-L-nitrotyrosine in motor neurons after transient spinal cord ischemia in rabbits. *J Cereb Blood Flow Metab* 1998; 18 (11): 1233-8.
- 16) Tanaka K, Shirai T, Nagata E, Dembo T, Fukuchi Y. Immunohistochemical detection of nitrotyrosine in postischemic cerebral cortex in gerbil. *Neurosci Lett* 1997; 235 (1-2): 85-88.
- 17) Traystman RJ, Kirsch JR, Koehler RC. Oxygen radical mechanisms of brain injury following ischemia and reperfusion. *J Appl Physiol* 1991; 71(4): 1185-1195.

GEÇİCİ SEREBELLAR MUTİZM

Cengiz ÇOKLUK, Alparslan ŞENEL, Ömer İYİĞÜN, Fahrettin ÇELİK, Cemil RAKUNT

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroşirürji Anabilim Dalı, Samsun

ÖZET

Serebellar mutizm, posterior fossa cerrahisinin nadir görülen komplikasyonlarından biridir. 11 yaşında bayan olgu vermian bölge lokalizasyonlu tümör nedeniyle ameliyat edildi. Olguda ameliyattan 24 saat sonra başlayan ve yedi gün devam eden mutizm tablosu gelişti. Olgunun histopatolojik tanısı ependimom olarak geldi. Burada olgunun klinik ve laboratuvar bulguları literatür bilgilerinin ışığı altında tartışılmaktadır.

Anahtar Sözcükler: Serebellar mutizm, ependimoma, konuşma bozuklukları.

TRANSIENT CEREBELLAR MUTISM: A CASE REPORT

Cerebellar mutism is a rare complication of posterior fossa surgery. The pathological condition (edema or ischemia), caused by surgical trauma (agressive tumor resection, traction or vasospasm) affecting dentatotalamocortical tract may result in cerebellar mutism. This is transient and not tumor specific condition.

We present the case of a 11 years old girl who had headache and vomiting. CT scan showed a large posterior fossa tumor. The patient underwent surgery and the mass was removed totally. Mutism developed 24 hours after the surgery and lasted 7 days. The histopathological diagnosis was a ependimoma.

Key Words: Cerebellar mutism, ependimoma, speech disorders.

GİRİŞ

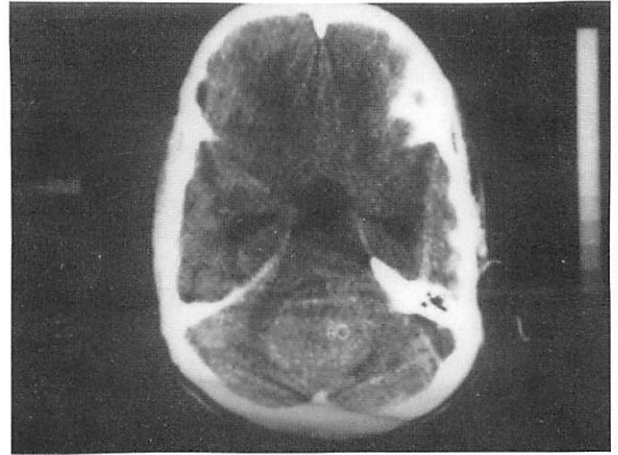
Nöroloji ve nöroşirürji pratiğinde mutizm terimi konuşma kabiliyetinin organik veya fonksiyonel yokluğu, hastanın sessizlik içerisinde bulunması anlamında kullanılmaktadır (1, 5, 8). Mutizm posterior fossa cerrahisinden sonra nadir olarak görülmesine rağmen, dizatri gibi konuşma bozuklukları serebellar patolojisi olan olgularda sıklıkla bulunur (5, 8).

Bizler bu yazıda vermian kitle nedeniyle opere edilen ve ameliyattan 24 saat sonra mutizm tablosu gelişen 11 yaşında bayan olgunun klinik ve radyolojik özelliklerini sunuyoruz.

OLGU SUNUMU:

11 yaşında, sağ elini kullanan bayan olgu kliniğe bir hafta öncesinden başlayan bulantı ve kusma şikayetiyle getirildi. Hasta aynı zamanda altı ay öncesinden başlayan oksipital bölge lokalizasyonlu bir ağrının şiddetinin artarak devam etmesinden şikayet ediyordu. Olgunun anne-babası hastanın son iki aydır okul performansının düştüğünü ve kişiliğinde bazı değişikliklerin olduğunu belirttiler.

Muayene: Olgunun nörolojik muayenesinde trunkal ataksi, nistagmus, disdiadokokinezi ve sağ tarafta dismetri saptandı. Fundoskopik muayenesinde bilateral papilödem vardı. Olgunun bilgisayarlı tomografi (BT)'sinde vermian lokalizasyonlu solid kitle saptandı (Resim 1).



Resim 1. Olgunun BT'sinde vermiste lokalize tümör görülmektedir.

Ameliyat: Oturur pozisyonda, suboksipital kraniektomi ve C1 laminektomiyi takiben dura mater açıldı. Serebellar tonsillerin C1 seviyesine kadar herniye oldukları gözlemlendi. Dördüncü ventrikülü tamamen dolduran, çevre dokudan çok iyi ayrılan tümöral doku, mikroskop altında mikroşirürjik teknikler kullanılarak total olarak çıkartıldı. Olgunun histopatolojik tanısı ependimom olarak geldi. Ameliyat sonrası kontrol BT'sinde tümör dokusunun total olarak çıkarıldığı gözlemlendi.

Ameliyat Sonrası Dönem: Olguda ameliyat sonrası ilk 24 saatlik dönem içerisinde yeni nörolojik defisit gelişmedi. Olgunun bu dönem

içerisinde anne-babasıyla ve tıbbi personelle konuştuğu gözlemlendi. Olgunun ikinci gün uyanık olmasına karşın konuşması kayboldu, yiyecek ve içecekleri reddetti. Yapılan nörolojik muayenesinde alt kranial sinirlerin sağlam olduğu gözlemlendi. Hasta ameliyattan yedi gün sonra konuşmaya yiyecek ve içecekleri almaya başladı.



Resim 2. Ameliyat sonrası BT'sinde tümörün total olarak çıkarıldığı görülmektedir.

TARTIŞMA

Mutizm hastanın şuurunun açık olmasına karşın konuşmanın tamamen kaybolması anlamında kullanılmaktadır (1, 5, 11). Mutizmin etyolojisinde dejeneratif hastalıklar, travma, epilepsi, tümörler, inme, psikiyatrik bozukluklar ve cerrahi girişim bulunmaktadır (5). Travmadan sonra mutizmin ortaya çıkma nedeni medial frontal loplar, korpus kallozum veya singülat girusta kontüzyon veya iskemisi olmalıdır (9).

Tıbbi tedaviye direnç gösteren epileptik hastalarda epilepsinin kontrol altına alınması amacıyla kallosotomi uygulanan hastalarda ameliyat sonrası mutizm sık görülen bir bulgudur (5). Suplemanter motor alanlar ve derin serebellar nükleusları tutan lezyonlar mutizm dahil konuşma bozukluklarına neden olabilmektedir (5). Mutizm epileptik olgularda konuşmanın aniden durması şeklinde görülebilir. Arseni ve Botez (3), Rostomily ve ark (17), Caplan ve Zervas (4) ve Peled ve ark (15) suplemanter motor alanlarında tümörü olan bazı hastalarda mutizm ile birlikte epilepsi görüldüğünü bildirmişlerdir.

Posterior fossa cerrahisinden sonra nadir görülen mutizm geçici bir durumdur. Geçici serebellar mutizm ilk olarak 1985 yılında Rekate (16) ve Yonemasu (18) tarafından yayınlanmıştır. Literatürde geçici serebellar mutizm yayınlanan

olguların tamamı çocuk ve posterior fossada lokalize tümörü büyük olan olgulardır (2, 6, 7, 8, 10, 13, 14, 16).

Literatürde olguların büyük çoğunluğunda vermis lokalizasyonlu tümör vardır. Mutizm tümörün histopatolojik tipiyle ilişkili değildir. Literatürde medulloblastom (7, 8, 16, 18), astrositom (2, 8, 10), ependimom (13, 16, 18) ve metastatik tümör (6) olguları bildirilmiştir.

Crutchfield ve ark (5) dentatotalamokortikal yolun bilateral lezyonunun mutizm neden olduğunu bildirmiştir. Guidetti ve Fraioli (12) stereotaksik yolla bilateral dentat nükleus lezyonu oluşturulan ve ameliyat sonrası mutizm gelişen iki olgu tanımlamışlardır.

Dentatotalamokortikal liflerin ödem, iskemisi ve cerrahi travma sonucu hasara uğraması serebellar mutizmin nedeni olarak görülmektedir. Bu nedenle vermis lokalizasyonlu büyük tümörlerin çıkarılmasında dentat nükleusların hasar görmemesi için daha dikkatli mikrosirüjik tekniklerin kullanılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Adams RD, Victor M: Principles of Neurology. New York, McGraw Hill, pp 74-75, 1989.
2. Ammirati M, Mirzai S, Samii M: Transient mutism following removal of cerebellar tumor. *Chil's Nerv Syst* 5:12-4, 1989.
3. Arseni C, Botez MI: Speech disturbances caused by tumours of the supplementary motor area. *Acta Psychiatr Neurol Scand* 36: 279-299, 1961.
4. Caplan LR, Zervas NT. Speech arrest in a dextral with a right mesial frontal astrocytoma. *Arch Neurol* 35: 252-253, 1978.
5. Crutchfield JS, Sawaya R, Meyers CA, Moore III BD: Postoperative mutism in neurosurgery. Report of two cases. *J Neurosurg* 81:115-121, 1994.
6. Cakır Y, Karakışi M, Koçanoğlu O: Cerebellar mutism in an adult: Case report. *Surg Neurol* 41: 342-4, 1994.
7. Dietze DD, Mickle JJ: Cerebellar mutism after posterior fossa surgery. *Pediatr Neurosurg* 91; 16:25-31, 1990.
8. Ersahin Y, Mutluer S, Cagli S, Duman Y: Cerebellar mutism: Report of seven cases and review of the literature. *Neurosurg* 38:60-66, 1996.
9. Ferrara VL. Acute traumatic mutism. *Surg Neurol* 23: 573-574, 1985.
10. Ferrante L, Mastronardi L, Acouli M, Fortuna A: Mutism after posterior fossa surgery in children. *3 Neurosurg* 72: 959-63, 1990.
11. Geschwind N: Language and the brain. *Sci Am* 226(3): 76-83, 1989.
12. Guidetti B, Fraioli B: Neurosurgical treatment of spasticity and dyskinesias. *Acta Neurochir Suppl* 24: 27-39, 1977.
13. Humphreys RP: Mutism after posterior fossa tumor surgery. *Concepts in pediatric neurosurgery* In: Marlin AAE, ed, Basel: Karger, 57-64, 1989.
14. Nagatani K, Waga S, Nakagawa Y: Mutism after removal of a vermian medulloblastoma: Cerebellar mutism. *Surg Neurol* 36: 307-9, 1991.
15. Peled R, Harnes B, Borovich B, Sharf B: Speech arrest and supplementary motor area seizures. *Neurology* 34:110-111, 1984.
16. Rekate HL, Grubb RL, Aram DM, Hahn JF, Ratcheson RA: Muteness of cerebellar origin. *Arch Neurol* 42: 697-698, 1985.

17. Rostomily RC, Berger MS, Ojemann GA, Lettich E: Postoperative deficits and functional recovery following removal of tumors involving the dominant hemisphere supplementary motor area. J Neurosurg 75:62-68,1991.

18. Yonemasu Y: Cerebellar mutism and speech disturbance as a complication of posterior fossa surgery in children. 13th Annual Meeting of the Japanese Society for Pediatric Neurosurgery, Tsukuba, Japan, 1985.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Türk Beyin Damar Hastalıkları Dergisi' is the official journal of Cerebrovascular Diseases Society of Turkey providing all topics related to cerebrovascular diseases. It publishes full length research articles, preliminary reports, case reports, letter to the editor and some medical news. The manuscripts should be written in English or Turkish. It is published two times a year.

Manuscripts must be typed double spaced on one side of good quality paper with at least 30 mm margins on all sides. It is preferred if the manuscript is sent by a formatted disc. The title, the first author, address and the written format should be written on the disc. The preferable writing formats are as follows: ASCII, Microsoft fr DOS 3.0, WordPerfect for DOS and window 5.0, Windows Write 3.0 and 3.1 Microsoft Word for Windows 1.0, Word for Macintosh 4.0 Diskette should be in DOS format.

CONDITIONS:

All manuscripts are subject to editorial review. Manuscripts are received with the explicit understanding that they are not under simultaneous consideration by any other publication. Submission of an article for publication implies the transfer of the copyright from the author to the publisher upon acceptance. Accepted papers become the permanent property of 'Beyin Damar Hastalıkları Dergisi' and may not be reproduced by any means, in whole or in part, without the written consent of the publisher. It is the author's responsibility to obtain permission to reproduce illustrations, tables, etc. from other publications.

PREPARATION OF MANUSCRIPTS:

The manuscripts should not exceed 10 pages (300 words) including tables, figures and references.

1. **Title page** : The title page should bear the names and affiliations of authors, the institute at which the work was carried out.
2. **Abstract** : There should be an abstract which is a summary of the entire work and which, for scientific reports should include a statement of the problem, method, results and conclusions and should not exceed 200 words. Abstracts should be written in English and Turkish.
3. **Key words** : A list of 3-8 words in English and Turkish is essential.
4. **Address** : The name, address, telephone and fax number of the author to whom proofs should be written as a note at the end of the first page.
5. **Introduction:**
6. **Materials and Methods**
7. **Results**
8. **Discussion**

References : References should be numbered consecutively in the order in which they are first mentioned in the text and must be typed on a separate sheet. The surnames of the authors followed by initials should be given. Cite all authors, 'et al' is not sufficient. Abbreviate journal names according to the Index Medicus system.

Examples

Papers published in periodicals: Yasue H, Omote S, Takizawa A, NagaO M: A case report of acute myocardial infarction induced by ergotamine. *Angiology* 1981; 32: 414-418.

Monographs: Matthews DE, Farewell VT: Using and understanding Medical Statistics, Basel, Karger, 1985.
Edited books: Hardy WD Jr, Essex M: FeLV-induced feline acquired immune deficiency syndrome: A model for human AIDS, in Klein E (ed): *Acquired Immunodeficiency Syndrome. Prog Allergy.* Basel, Karger, 1986, vol 37, pp 353-376.

Tables and Illustrations: Tables and illustrations (both numbered in Arabic numerals) should be prepared on separate sheets. Tables require a heading and figures a legend, also prepared on a separate sheet. For the reproduction of illustrations, only good drawings and original photographs can be accepted, negatives and photocopies cannot be used. When possible, group several illustrations on one block for reproduction (max. Size 180 X 240mm) on provide crop marks. On the back of each illustration, indicate its number, the author's name, and 'top'. Colour illustrations are reproduced at the author's expense.

Case Reports: Case reports should include the title page, abstract (in Turkish and English, max. 200 words), key words, introduction, case report, discussion and references. Case reports should not be more than 1000 words.

Reprints: Order forms and a price list are sent with the galley proofs. orders submitted after the issue is printed are subject to considerably higher prices.

Submission: Only original papers written in Turkish or English are considered and should be sent to:

G. Özdemir,
Türk Beyin Damar Hastalıkları Derneği Genel Merkezi
Şair Fuzuli Cd. Kıdan İşhanı 20/2 26010 ESKİŞEHİR

Tel. and Fax : 90 - 222 - 230 96 96
E-mail : bdhd@turk. net

DÜZELTMELER

26 STROK HASTALARINDA SERUM FOLAT VE B₁₂ VİTAMİN DÜZEYLERİ

Mustafa YILMAZ*, Jale ÖZASLAN**, Necat YILMAZ**,
Gönül ÇAKMAK***, Zeliha AKILLI*, Nihal GÖKALP*,
Hakan DEMİRCİ*, Aylin HENGİRMEN*

* Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji A.B.D.

** Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya A.B.D.

*** Sani Konukoğlu Tıp Merkezi, Nöroloji, Gaziantep

Orta düzeyde hiperhomosisteinemi strok için bağımsız bir risk faktörüdür. Bir demetilen metiyonin türevi olan homosistein iki yolla metabolize olmaktadır. B₁₂ vitamini gerektiren transsülfürasyon reaksiyonu ile sisteine katabolize olmakta yahut folat ve B₁₂ vitamini bağımlı bir enzim olan metiyonun sentez ile yeniden metiyonine dönüşmektedir. Bu metabolik yolların koenzim veya enzim eksikliğine bağlı duraklaması homosistein birikimine yol açmaktadır. Koroner, serebral ve periferik arteriyel hastalıklardan olan hastaların yaklaşık %15-40'ında total homosist(e)in düzeyleri yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada homosistein metabolizmasında önemli bir rol oynayan B₁₂ ve folik asit vitaminlerinin serum düzeyleri strok tanısı ile hastaneye yatmış olan 50 hasta (K: 24, E: 26) ve 16 sağlıklı kontrol bireyde (K:10, E: 6) analiz edilmiştir. Hasta grubu serum B₁₂ ve folik asit düzeyleri kontrol grubundan anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p<0.0001$, $p<0.001$). Bu çalışma strokta B₁₂ ve folik asit vitamin eksikliklerinin olası bir rolünün gösterilmesini amaçlayan pilot araştırma niteliğindedir. Bu vitaminlerin eksikliğinde vasküler hasara yol açabilen serum vitamin düzeyleri için, varsa, geçerli bir eşik değerin saptanması gibi çalışmalarla koruyucu hekimlikte önemli bir yarar sağlayabileceğini düşündürmektedir. Bu çalışma düşük serum B₁₂ ve folik asit düzeylerinin strok için risk faktörü olabileceği görüşünü desteklemektedir.

Cilt: 5 Sayı: 1 Sayfa: 7

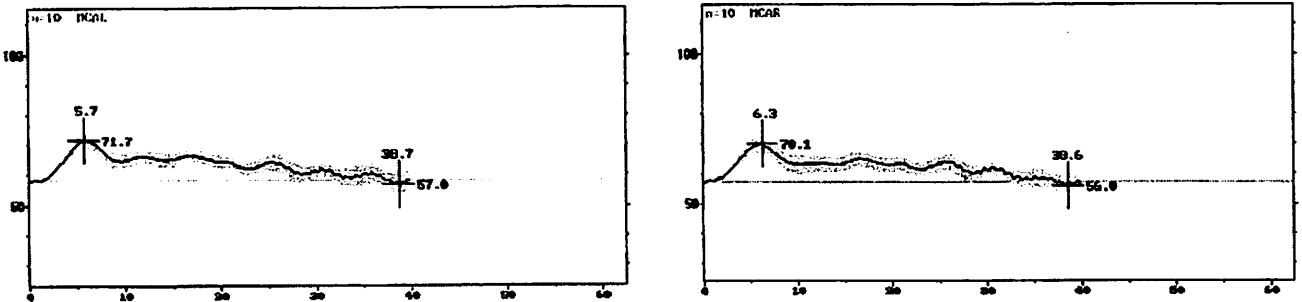


Figure 3: The figures show the waveform of the averaged responses of 10 cycles recorded the M1 segment of both MCA during hand gripping and rest in a subject. The figures show significant increases of BFVs of MCA (mean value, the shaded areas indicate $\pm 2SEM$). The maximum and minimum values were calculated as a single value at stimulation and rest, respectively.

Cilt: 5 Sayı: 1 Sayfa: 18

Table 1:

	Male (9)	Female (9)	Total (18)
Left side			
Δ IBFV	16,9 $\pm$ 1,5	21,5 $\pm$ 4,2	19,2 $\pm$ 2,2
Vmean	59,2 $\pm$ 3,6	63,8 $\pm$ 5,9	61,5 $\pm$ 3,4
Vr	55,6 $\pm$ 3,5	59,1 $\pm$ 5,7	57,3 $\pm$ 3,3
Vs	64,9 $\pm$ 4,0	70,9 $\pm$ 6,2	67,9 $\pm$ 3,7
Right side			
Δ IBFV	16,2 $\pm$ 1,5	22,2 $\pm$ 3,5	19,2 $\pm$ 2,0
Vmean	56,6 $\pm$ 4,6	60,0 $\pm$ 6,8	58,3 $\pm$ 4,0
Vr	53,2 $\pm$ 4,4	55,4 $\pm$ 6,7	54,3 $\pm$ 3,9
Vs	61,9 $\pm$ 5,2	67,0 $\pm$ 7,5	64,4 $\pm$ 4,5

Two-tailed unpaired t-test for group means.
Values are mean $\pm$ SEM, (n) means number of the subjects

Table 2

	Vr	Vs	P value
Male			
Left	55,6 $\pm$ 3,5	64,9 $\pm$ 4,0	0,000
Right	53,2 $\pm$ 4,4	61,9 $\pm$ 5,2	0,000
Female			
Left	59,1 $\pm$ 5,7	70,9 $\pm$ 6,2	0,000
Right	55,4 $\pm$ 6,7	67,0 $\pm$ 7,5	0,000
Total			
Left	57,3 $\pm$ 3,3	67,9 $\pm$ 3,7	0,000
Right	54,3 $\pm$ 3,9	64,4 $\pm$ 4,5	0,000

Two-tailed paired t-test for group means
Values are mean $\pm$ SEM, (n) means number of the subjects

Cilt: 5 Sayı: 1 Sayfa: 19

Kronik dönemde, lezyon karşı tarafındaki hemisfer MCA kan akım hızı parametreleri gruplar arasında karşılaştırıldığında, diğer gruplara göre Vmax ve Vmean değerleri GSI'lı grupta yine diğer gruplara göre daha düşüktü ancak istatistiki anlamlılık elde edilemedi. (Tablo V).

Cilt: 5 Sayı: 1 Sayfa: 26

Tablo V: Geç dönemde, MCA kan akım hızı parametrelerinin lezyona kontrateral hemisferede strok tipine göre dağılımı

	Vmax	Vmin	Vmean	PI	S/D
TIA	82.00 $\pm$ 13.87	31.80 $\pm$ 6.06	49.40 $\pm$ 8.93	0.88 $\pm$ 0.12	2.65 $\pm$ 0.36
LI	83.25 $\pm$ 10.95	35.62 $\pm$ 3.66	54.00 $\pm$ 4.95	0.85 $\pm$ 0.13	2.56 $\pm$ 0.36
GSI	53.50 $\pm$ 27.50	36.47 $\pm$ 5.95	36.50 $\pm$ 14.84	0.84 $\pm$ 0.12	5.74 $\pm$ 10.56
BI	84.12 $\pm$ 27.76	36.50 $\pm$ 15.76	55.95 $\pm$ 21.60	0.80 $\pm$ 0.19	3.91 $\pm$ 6.80

Cilt: 5 Sayı: 1 Sayfa: 26