

BEYİN DAMAR HASTALIKLARI DERGİSİ

Cilt:1 Sayı:1 Eylül 1995

Beyin Damar Hastalıkları Derneği Yayın Organıdır.
Journal of The Cerebrovascular Diseases Society.

Editör
Prof. Dr. Gazi Özdemir

Yayın Kurulu
Prof. Dr. Sevinç Aktan
Prof. Dr. Sara Bahar
Prof. Dr. Turgay Dalkara
Prof. Dr. Hayrünnisa Denктаş
Prof. Dr. Okay Sarıbaş

Bilimsel Danışma Kurulu
Prof. Dr. Edip Aktın
Prof. Dr. Sevin Balkan
Prof. Dr. Ali İhsan Baysal
Doç. Dr. Oğuzhan Çoban
Doç. Dr. Birsen Ince
Doç. Dr. Dursun Kırbaş
Doç. Dr. Emre Kumral
Prof. Dr. Kamuran Kumral
Doç. Dr. Kürşad Kutluk
Prof. Dr. Nermin Mutluer
Prof. Dr. Erhan Oğul
Doç. Dr. Ali Özeren
Doç. Dr. Şökrü Torun
Prof. Dr. Ufuk Utku

Sahibi
BEYİN DAMAR HASTALIKLARI
DERNEĞİ

Şair Fuzuli Caddesi Kıdan İşhanı 20/2
Tel-Fax: 0.000.230 96 96 ESKİŞEHİR

Abone Koşulları:
Tek sayı 200.000.-TL
1995 yılı iki sayısı 300.000.-TL

Tüm hakları Beyin Damar Hastalıkları
Derneği'ne aittir. Dergide yer alan yazı,
şekil, resim, tablo vb. dergi ismi kaynak
gösterilerek kullanılabilir.

Yapım: Çözüm İletişim Hizmetleri Ltd.Şti
Baskı: Lale Ofset - ESKİŞEHİR

BEYİN DAMAR HASTALIKLARI DERGİSİ

Cilt: 1 Sayı:1 Eylül 1995

Beyin Damar Hastalıkları Derneği Yayın Organıdır
Journal of Serebrovascular Diseases Society

BEYİN DAMAR HASTALIKLARI DERGİSİ

Eylül -1995

İÇİNDEKİLER

Serebral İskemi Modelinde Ginkgo Biloba'nın Etkileri (Bir Elektron Mikroskop Çalışması)
Şükrü TORUN, Gazi ÖZDEMİR, Kevser EROL, İpek CİNGİ, Ülkü ÖNER, Türkan ERBENGİ

Serebrovasküler Hastalıklara Bağlı Komanın Prognozunu Belirlemede «private» Klinik Ve Laboratuvar Bulgularının Değeri
Ali ÖZEREN, Yakup SARICA, Ali CAN TÜRKÜNER, Hacer BOZDEMİR

Afazide Strüktürel Ve Fonksiyonel Lezyon Arasındakilişkinin Değerlendirilmesi (Afazide Strüktürel ve Fonksiyonel Lezyon)
Kürşad KUTLUK, Raif ÇAKMUR, Barış BAKLAN, Hatice DURAK, Bülent TEKİNSOY, Özlem KUT

Nimodipin, Sistemik Kan Basıncı Ve Nabız Etkileşimi
Nevzat UZUNER, Demet GÜCÜYENER, Gazi ÖZDEMİR, Şükrü TORUN

Arterden Artere Embolik İnmelelerde Bt Bulguları
Sibel KARŞIDAÇ, Betül YALÇINER, Hayriye KÜÇÜKOĞLU, Lütfü HANOĞLU, Feriha ÖZER, Baki ARPACI, Sevim BAYBAŞ, Dursun KIRBAŞ

Strok'ta Antikardiyolipin Antikorları
Nebahat TAŞDEMİR, Temel TOMBUL, Uzun ATEŞ, Mehmet GÜLERSONMEZ,

Talamik Hematomlarda Poststrok Hiperglisemi
Taşkın DUMAN, Şerefür ÖZTÜRK, Sabahat GÜRÇAY

Serebrovasküler Hastalıklarda Hiperviskozite
Can CANDAN, Ufuk UTKU, Ahmet SALTİK, Babürhan GÜLDİKEN, Hüseyin TOPALLAR

İskemik - Damar Hastalıklarında Kromozom Analizi İle Genetik Çalışma
Mehmet ZARİFOĞLU, Sevim AKÇAĞLAR, Asuman ALI, İbrahim BORA, Ö. Faruk TURAN

Siçanlarda Subaraknoid Kanamaya Bağlı Vazospazm Üzerine Magnezyum Sülfatın Etkisi
Ö. Faruk TURAN, Mustafa BAKAR, Şahsine TOLUNAY, Mehmet ZARİFOĞLU, İbrahim BORA, Sadık SADIKOĞLU, Erhan OĞUL

45 Yaş Altı İskemik Serebrovasküler Olaylarda Etyolojik Faktörler
Okay SARIBAŞ, Hakan AY, M. Akif TOPÇUOĞLU

İskemik Strokların Önlenmesinde Aspirin Tedavisi İle Başarılı Olunmayan Veya Aspirin Kullanamayan Hastalarda Tiklopidin'in Etkisi.
Sevin BALKAN, Hülya AYDIN, Z. ÖNAL, B. AKTEKİN

Kalp Ve Beyin İlişkisi
Prof. Dr. Gazi Özdemir

Türkiye'de Halk Sağlığı Açısından Strok Türkiye'de Strok İçin Hizmetin Organizasyonu Ve Yönetimi
D. KIRBAŞ, G. BAKAÇ, L. HANOĞLU

Akut İskemik İnme'de Kalsiyum Antagonistlerinin Genel Değerlendirmesi
Doç.Dr. Emre Kumral

ÇIKARKEN

Son 10 yılda bilimsel atılımın gerçekleştiği branşlar arasında ön sıralarda yer alan nörolojideki yoğun bilgi akışı yan dallara yönelmeyi zorunlu kılmaktadır. Bu bağlamda ülkemizde de eğitim veren ekiplerde belirli yan dallarda yoğunlaşma hızlanmış ve gün geçtikçe bu yönde ekipler belirmeye başlamıştır. Belirli konulara yoğunlaşan ekipler bu aktivitelerini dernekler kurarak örgütlü hale getirmeyi yeğlemekte olduklarından Beyin Damar Hastalıkları Derneği, Epilepsi ile Savaş Derneği, Kas Hastalıkları Derneği, Multipleskleroz Derneği ve Parkinson Derneği gibi dernekler kurulmuştur.

Yan dallara yönelen genç, dinamik ve oldukça hevesli olan meslektaşlarımızın takdire değer araştırmacı girişimleri sonucu bilimsel düzeyleri yüksek çalışmaların sayısı gün geçtikçe artmakta ve bu çalışmaların yayınlanması için sürekli çıkan bir dergiye gereksinim göstermektedir.

Bir derginin kaliteli ve sürekli çıkabilmesi için finans yeterliliği yanında, bu işin önemini kavramış ve özveriyle benimsemiş bir yayın ekibinin böylesi zor ve sorumluluk isteyen bu görevi üstlenmesini de gerektirmektedir.

Bu inançla ve derneğin olanakları ölçüsünde kalitesini üst düzeye ulaştırmak azmi ve bilinciyle, ülkemiz bilim yaşamına böylesi bir dergiyi sunmaktan dolayı gururlu ve mutluyuz.

Beyin damar Hastalıkları Dergisi'nin bu ilk sayısında emek ve desteklerini esirgemeyen yönetim ve yayın kurulları ile kuruluşlara teşekkür eder, saygılar sunarım.

Prof. Dr. Gazi Özdemir

SEREBRAL İSKEMİ MODELİNDE GINKGO BILOBA'NIN ETKİLERİ

Bir Elektron Mikroskop Çalışması

Şükrü TORUN, Gazi ÖZDEMİR, Kevser EROL, İpek CINGİ, Ülkü ÖNER, Türkan ERBENGİ

Osmangazi Üniversitesi Tıp fakültesi
Nöroloji, Farmakoloji, Patoloji Anabilim Dalları, Eskişehir ve
Marmara Üniversitesi Elektron Mikroskop Ünitesi, İstanbul

ÖZET

Geçici ön-beyin iskemisi sıçan modelinde, Ginkgo biloba'nın tek başına ve nikardipin ile birlikte kullanımında ultrastrüktürel değişiklikler üzerine olan etkilerini elektron mikroskop ile değerlendirdik. iskemi öncesi ve sonrası dönemleri kapsayarak Ginkgo biloba'yı nikardipin ile birlikte alan hayvanlarda nöral elemanlar hemen tamamen normaldi. Aktif ilaç verilmeyen kontrol gruplarında ve Ginkgo biloba'yı sadece iskemi öncesinde tek veya nikardipin ile birlikte alan gruplarda ise çeşitli derecelerde ultrastrüktürel değişiklikler vardı. Ginkgo biloba'nın nikardipinle birlikte iskemik beyin hasarına karşı, özellikle iskemi-sonrası dönemde etkili olduğu ve bu etkinin iskemi-öncesi uygulama ile desteklenebildiği düşünülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Ginkgo biloba, Serebral iskemi, Sıçan, Nikardipin, Elektron mikroskop

THE EFFECT OF GINKGO BILOBA IN A RAT MODEL OF CEREBRAL ISCHEMIA An Electron Microscopic Study

We evaluated the effect of Ginkgo biloba extract alone and in combination with nicardipine on ultrastructural changes in a rat model of transient forebrain ischemia by using electron microscope. The appearance of neural elements was fairly normal in the animals which received Ginkgo biloba in combination with nicardipine in both pre- and post-ischemic periods. Non-treated control groups and the groups which Ginkgo biloba was given alone or combined with nicardipine only in pre-ischemic period showed various degrees of ultrastructural ischemic changes. It can be suggested that Ginkgo biloba is effective against ischemic cerebral damage, particularly in post-ischemic period, and this effect might be supported by pre-ischemic co-administration of nicardipine.

Key Words: Ginkgo biloba, Cerebral ischemia, Rat, Nicardipine, Electron microscope

GİRİŞ

İskeminin neden olduğu geriye-dönüşsüz nöronal hasarın mekanizmaları henüz bütün yönleri ile tam olarak anlaşılamamıştır. İskemi'ye maruz kalmasına rağmen yaşamakta olan beyin bölgelerinin işlevselliğini korumak için çeşitli tedavi stratejileri öne sürülmektedir. Bu stratejiler içinde en etkili görünenler, serebral kan akımını arttırmak [1], eksitator nörotransmitter salınımına neden olan olayları inhibe etmek [2,3] ve enerji-bağımlı membran pompalarının iflası sonucunda bozulan hücresel homeostazı sağlamaktır [4]. İskemi ve onu izleyen fizyolojik, biyokimyasal ve histolojik olaylar arasındaki etkileşimin karmaşıklığı nedeni ile basit ya da tek ilaçlı tedavi yaklaşımlarının iskemik nöron ölümünü önlemede yeterli olamayacağı açıktır. Bu durumda; yararlı olduğu düşünülen bazı ilaçların birlikte uygulanması iyi bir seçenek gibi görünmektedir.

Ginkgo biloba ağacının yapraklarından hazırlanan Ginkgo biloba ekstresi (EGb 761), farklı birçok aktif kimyasal bileşik içerir [5]. Son yıllarda, ekstrenin ve içindeki maddelerden bazılarının deney hayvanlarında post-iskemik nöronal hasarı [6] ve serebral ödemi [7,8] azalttığı gösterilmiştir.

Diğer taraftan, hücre içine patolojik kalsiyum iyonu (Ca²⁺) girişi, iskemiye izleyen hücre ölümünde önemli bir faktör olarak düşünüldüğünden, serebral iskemi ile bağlantılı hastalıkların tedavisinde, dikkatler çeşitli kalsiyum antagonistlerinin potansiyel yararına çevrilmiştir [9-12].

Bu elektron mikroskopik çalışmanın amacı, sıçanda bir serebral iskemi modelinde EGb 761'in tek başına ya da Dihidropiridin grubundan bir kalsiyum antagonisti olan nikardipin ile kombine verildiğindeki etkilerini incelemektir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmada kullanılan ve ağırlıkları 190 - 250 gram arasında değişen 48 adet Swiss-albino sıçanlar, herbiri 8 hayvandan oluşan 6 gruba rastgele ayrıldı. Serebral iskemi (ön-beyin iskemisi) modeli olarak, daha önceki birçok çalışmada [13,14] kullanılmış olan bir model seçildi. Bu modelde özetle, ketamin (30 mg/kg, i. m.) ve eter anestezisi altında, kommon karotid arterler iki taraflı olarak 15 dakika klemplenip bu süre boyunca kan basıncı 50 mm Hg civarında tutularak ön-beyin iskemisi

oluşturulmaktadır. Karotid arterler deklampe edildikten sonra, hayvanlar, 7 gün (grup I, grup III ve kontrol I) veya 4 saat (group II, group IV and kontrol II) yaşatıldı. Konsantre toz halinde hazırlanmış olan EGb 761 ve nikardipine HCl suda çözülerek, sırası ile 25 mg/kg and 0.5 mg/kg günlük dozlarda periton içine verildi. Uygulamalar, aşağıdaki deney grubu tanımlamalarına göre yapıldı :

Grup I: EGb 761 iskemiden 2 gün önce başlandı (öncül tedavi periyodu =pretreatment period) ve 7 günlük post-iskemik yaşamsal periyodu boyunca sürdürüldü. Total olarak 9 doz verildi.

Grup II: Sadece öncül tedavi aldı. Reperfüzyonun 4. saatinde dekapite edildi. Total olarak 2 doz EGb 761 verildi.

Grup III: EGb 761 verilisi grup I 'deki gibi, ancak her bir EGb 761 dozundan 2 saat sonra nikardipin de verildi.

Grup IV: EGb 761 verilisi grup II 'deki gibi, ancak her bir EGb 761 dozundan 2 saat sonra nikardipin de verildi.

Kontrol grubu I (grup I ve III için kontroller): Aktif ilaç verilmedi, deney prosedürleri grup I ve III'teki ile aynı.

Kontrol grubu II (grup II ve IV için kontroller): Aktif ilaç verilmedi, deney prosedürleri grup II ve IV'teki ile aynı.

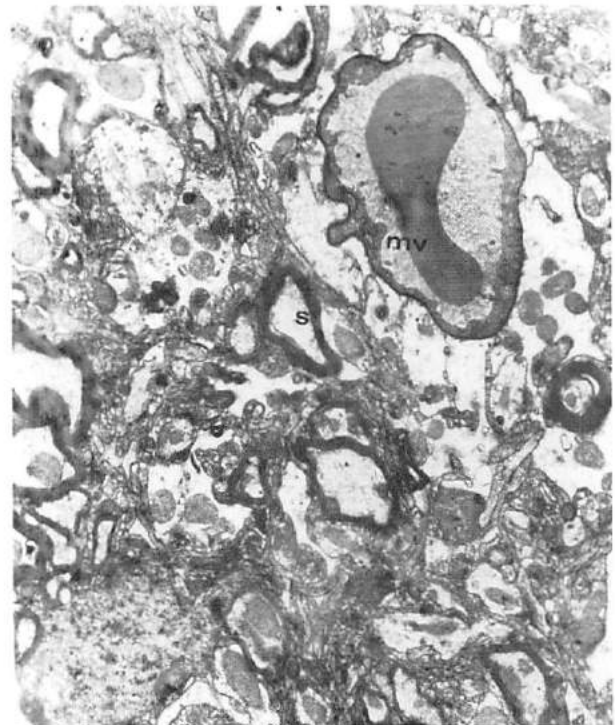
Sham-operasyon grubu: İlaç verilmeyen ve iskemi oluşturulmaksızın diğer işlemlerin aynen yapıldığı grup.

Dekapitasyondan önce hayvanlar, transkardiyak %2 paraformaldehid ve fosfat buffer içinde %2.5 glutaraldehid perfüzyonu ile öldürüldüler. Dekapitasyon sonrasında, beyinler çıkarılarak striatum, paramedian korteks ve hippocampus'tan alınan ve fiksatif solüsyona yerleştirilen parçalar epon'a gömüldü. Epondaki dokular %1 osmium tetroksid ile postfikse edilerek ultra-ince kesitler yapıldı. Uranil asetat ve gümüş sitrat ile kontrastlanan kesitler, deney koşullarına kör bir elektron mikroskop ile incelendi.

SÖNÜÇLAR

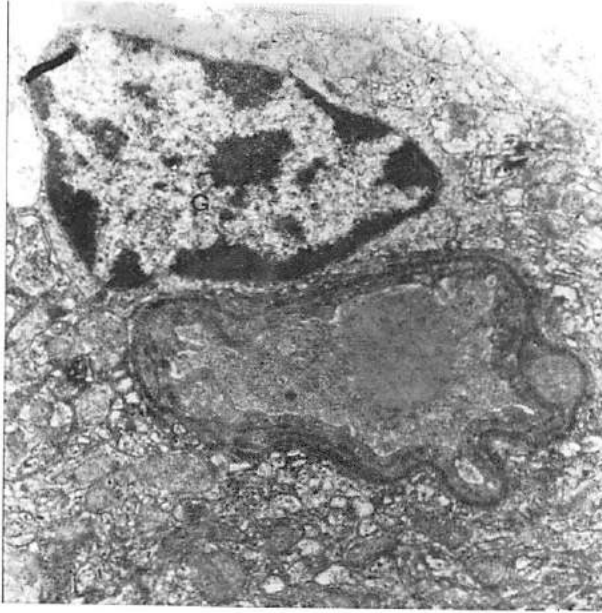
Kontrol gruplarında, özellikle de Kontrol I'deki hayvanlarda iskemik ve ödematöz dejenerasyona gidiş belirtileri olarak belirgin sitopatolojik değişiklikler saptandı. Bu değişiklikler, mitokondrilerde şişme ve yoğunluk azalması ile kendini gösteren bir pleomorfizm, perivasküler astrositik ayaklarda şişme, myelin kılıflarda kalınlaşma, perivasküler mesafede genişleme, endotelde mikrovilli formasyonu şeklinde , birçok elmanı kapsıyordu (Resim1.A). Aynı

zamanda, olizomların ayrılmış ribozomlar halinde dağılmaları nedeniyle sitoplazmik elektron p dansitesinin azaldığı ve plazma membranı ile çekirdek kabuğunda çeşitli kırılma noktaları bulunduğu görüldü (Resim1.B).



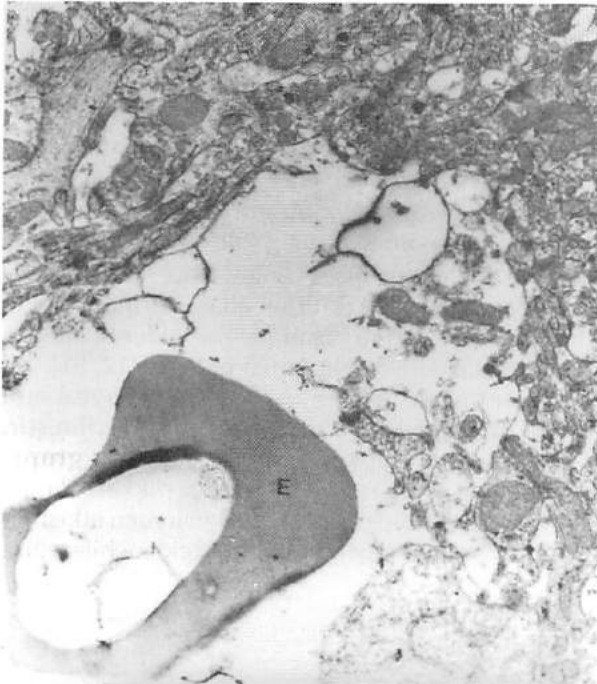
Resim 1. Aktif ilaç almamış kontrollerde, 15 dakikalık iskemide bağlı ultrastrüktürel değişiklikler. A. Kalınlaşmış myelin kılıfları (s) ve mikrovilli formasyonu (mv) görülmektedir. x4000. B. Mitokondri pleomorfizmi (m), şişmiş astrositik ayaklar (a), çekirdek ve sitoplazma membranlarında kırılma noktaları (oklar). x4000.

Grup I'de perivasküler bölgeler genellikle sağlamdı. Post-synaptik dendritlerdeki organel inklüzyonları dışında, nöronal yapı iyi korunmuştu. Perinöronal glial hücreler Petito [15] tarafından tanımlanmış olan 'post-iskemik reaktif ara tip glia' görünümünde değildi. (Resim:2)



Resim 2. Normal görünümlü bir perinöronal glial hücre (G), grup I. x8000.

II. ve IV. gruplarda, perivasküler boşlukta belirgin genişleme, astrositik ayaklarda şişme ve mitokondriyal pleomorfizm (Resim 3.A) ile damar dışına eritrosit çıkışı (Resim 3.B) gibi kontrol gruplarında da görülen, iskemi ve şiddetli serebral ödem ile uyumlu bulgular mevcuttu.



Resim 3. A. Perivasküler mesafede belirgin genişleme (ps), grup II. x6000 ve B. Kapiller dışına çıkmış eritrosit (E), grup IV. x6000.

Pre- ve post-iskemik periyotlarda kombine olarak ECb 761 ve nikardipin alan III. grupta ise elektron mikroskopik görünüm hemen tamamen normaldi. Bu grupta, nöronal çekirdeklerin kromatin dağılımında ve çekirdek kılıfında dikkate değer herhangi bir değişiklik yoktu. Sitoplazmik organeller, mitokondriler de dahil olmak üzere, biçim ve büyüklük bakımından normal görünüme sahipti. Sinapslarda, astrositlerde veya mikrovasküler yapıda herhangi bir anormallik göze çarpmadı (Resim 4.).

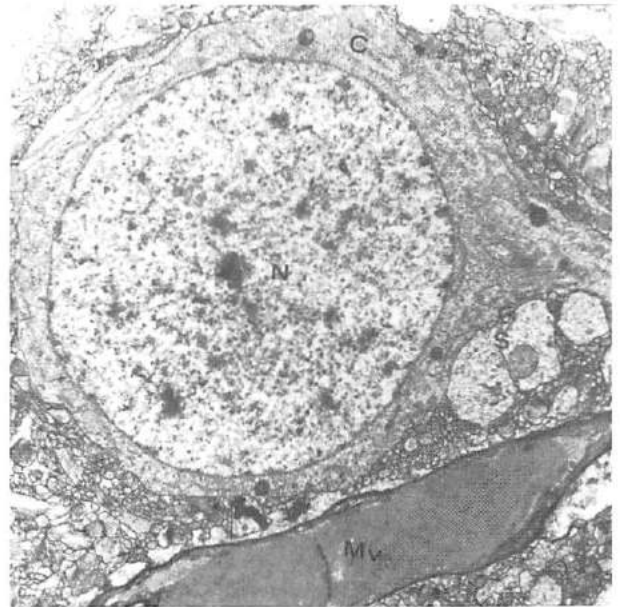


Figure 4. Grup III'te nöronal yapıların normal görünümü. Nöronal nükleus (N), sitoplazmik organeller (C), sinaptozomlar (S) ve mikrovasküler yapı (Mv). x4000.

TARTIŞMA

EGb 761'in çeşitli serebral iskemide [16] ve hipoksi [17] modellerinde yararlı etkide bulunduğu daha önce bildirilmişti. Birkaç yıl önce, Spinnewyn [18] EGb 761 ile öncül-tedavinin gecikmiş iskemik nöron ölümüne karşı koruyucu etkiye sahip olduğunu gösterdi. Bilgilerimize göre, serebral iskemide üzerine EGb 761'in etkilerini elektron mikroskop ile dökümanete eden bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamız, Deneyse öncül iskemisinde, EGb 761'in özellikle nikardipinle kombine olarak ve iskemide öncesi ve sonrası periyodları kapsayarak verildiğinde- ultrastrüktürel yapıları koruduğunu ve terapötik etkiye sahip olduğunu ortaya koymaktadır. EGb 761 çok yönlü bir etkiye sahiptir. İçeriğinde bulunan ginkgolidler, flavonoidler ve bilobalide çeşitli mekanizmalarla anti-iskemik rol oynayabilirler. Ginkgolidler (ginkgolide B) anti-platelet aktive edici faktör (anti-PAF) aktivitesi ile, flavonoidler serbest radikal giderici ve enzim-inhibisyonu aktiviteyi ile, bilobalid ise anti-ödem aktivitesi ile bu role katkıda bulunurlar [5].

İskemik hücre ölümü, mitokondriyal hasarlanmayı izler. İskemide, oksidatif fosforilasyon azalır, ATP depoları tükenir ve enerjiye-bağlı tüm fonksiyonlar bozulur [19]. Hücrel enerji gereksinimini karşılayan mitokondri, iskemik ya da hipoksik etkilere çok duyarlı bir hücre elemanıdır. Bu nedenle, mitokondriyal değişiklikler iskemik hasarlanmanın ilk işaretleri sayılabilir. Bunun gibi, bir ilacın iskemik hasarlanmaya karşı koruyucu etkisi de mitokondriler üzerinden belirlenebilir. Bu çalışma, iskemide oluşan mitokondri hasarına karşı EGb 761'in koruyuculuğunu göstererek bu düşüncüyü desteklemiştir. Çeşitli çalışmalarda da ginkgolide B'nin mitokondri fonksiyonlarını düzelttiği [20] ve iskemide reperfüzyon'da mitokondrileri koruduğu [21] belirtilmektedir. Ginkgolide B ayrıca, mitokondri disfonksiyonunu tetikleyen PAF-indüklü eksitator nörotransmitter salınımını da inhibe etmektedir [22]. PAF 'ın iskemik nöronal hasarlanmada önemli bir role sahip olduğu kabul edildiğinden [23], EGb 761'in iskemide oluşan mitokondri hasarına karşı koruyucu etkisini, kısmen anti-PAF özelliğine bağlayabiliriz. Prostoglandinlerin salınımı, makrofaj reaksiyonu, kalsiyum mobilizasyonu ve platelet agregasyonu gibi nöronal hasarı stimule eden olaylarda da rol oynayan PAF'ın etkinliğinde, endotelden derivate olan gevşetici faktörün aracılık ettiği düşünülmektedir [24]. Oberpichler ve ark. [25] pre-iskemik dönemde verilen ginkgolide B'nin, nöron ölümünü azaltıcı etkide bulunabildiğini

göstermişler ve bu etkiyi PAF-antagonizmine bağlamışlardır. Serebral iskemide serbest radikal oluşumunun neden olduğu oksidatif reaksiyonlar, gecikmiş nöron ölümü ile sonuçlandığı görüşü geniş olarak kabul edilmektedir [26]. EGb 761'in flavonoid komponentinin hem enzimatik hem de non-enzimatik sistemlerde oksijen-serbest radikal giderici özelliklere sahip olduğu bildirilmiştir [5, 27]. Biz, bu özelliğin de EGb 761'in özellikle postiskemik dönemdeki- nöroprotektif etkisini açıklamada belli bir yeri olduğunu düşündük. Bilindiği gibi ödem, serebral iskemide majör komplikasyonlarından birisidir. Ödemin ortaya çıkış mekanizmaları hemodinamik, iyonik ve metabolik olabilir. Sitotoksik ödem, miyelin kılıflarda ve aksonlarda sodyum ve su içeriklerinin artmasına bağlı olarak gelişen histopatolojik değişikliklerle [28] ve perivasküler glial şişme ile [29] karakterizedir. Aktif ilaç verilmeyen kontrol grubu I'de, yaygın miyelinik değişiklikler ve şişmiş astrositik ayaklar bulunmasına karşılık, bu yapıların grup III'te korunmuş olması, EGb 761 ve nikardipin kombinasyonunun ödem gelişimini önlemiş olabileceğini düşündürmektedir. I. ve II. gruplarda ise -iskemi öncesinde iki gün ilaç verilmesine rağmen- I. ve II. kontrol gruplarındakine benzer düzeyde belirgin ödem oluşmuştur. Bu nedenle, II. gruptaki anti-ödem etki ilaçların post-iskemik dönemdeki aktivitelerine bağlanabilir. Burada zamanın etkisi de gözden uzak tutulmamalıdır. Ancak III. grubun, iskemide sonrasındaki ödematöz değişikliklerin giderek artması gerektiği 7 günlük yaşama süresi sonunda değerlendirildiği düşünülürse ilaç etkisi ön plana çıkmaktadır.

Normal koşullarda, ekstrasellüler Ca^{2+} konsantrasyonu intrasellüler konsantrasyondan 10.000 kat daha fazladır. Kalsiyumun -iskemiye bağlı olarak hızlanan- hücre içine girişini durdurarak bu çok yüksek ekstrasellüler konsantrasyonu koruyup sürdürebilmek için ATP rezervlerine gereksinim vardır. Kalsiyumun hücre içine girişi sürdükçe, ATP metabolizması iflas etmekte ve enerji-bağımlı intrasellüler metabolik aktiviteler bozulmaktadır [30]. Nikardipin gibi kalsiyum antagonistleri, iskemide öncesi ve sonrası dönemlerde voltaj-bağımlı kanallar üzerinden hücre içine kalsiyumun girişini bloke ederek nöron koruyucu bir etkide bulunmaktadırlar [12, 31]. Bu özelliğine dayanarak III. grupta yer alan hayvanlara EGb 761 yanında nikardipin de verilmiştir. Gerçekten de en iyi korunmuş beyinler bu grupta bulunan hayvanlara aittir. Bu sonucu dikkate alarak, EGb 761'in iskemide karşı hücre koruyucu etkisinin kalsiyum antagonistlerince desteklenebileceğini

düşünebiliriz. Ca^{2+} antagonistlerinin, iskemiden sonra verilmeleri halinde hücre ölümünü engelleyemediğini gösteren çok sayıdaki çalışmanın [32,33] varlığı, bu destekleyici etkinin pre-iskemik dönem için söz konusu olabileceğini akla getirmektedir.

Çalışmamız tamamen bir elektron mikroskop çalışması olduğundan, kaçınılmaz olarak karşılaştırmaktan çok tanımlamaya dayanmakta ve dolayısı ile belli ölçülerde subjektivite taşımaktadır. Buna rağmen, EGB 761'in özellikle post-iskemik dönemde ultrastrüktürel elemanların korunmasında etkili olduğu ve iskemi-öncesi nikardipin uygulamasının bu etkiyi desteklediği söylenebilir.

İskemiye bağlı nöronal hasardan birçok faktör sorumlu tutulduğu için, bir kısmı teorik olmak üzere bir dizi tedavi edici ve koruyucu yaklaşım olanağından söz edilebilir. Bu olanakların birleştirilmesi anlamına gelen çeşitli kombinasyon uygulamalarının yakın gelecekte yoğun deneysel ve klinik araştırmalara konu olacağına inanıyoruz.

KAYNAKLAR

1. Grotta JC. Can raising cerebral blood flow improve outcome after acute cerebral infarction? *Stroke* 1987; 18:264-267.
2. Gotti B, Benavides J, MacKenzie ET, Scatton B. The pharmacotherapy of focal cortical ischemia in the mouse. *Brain Res* 1990; 522:290-307.
3. Scheinberg P. The biological basis for the treatment of acute stroke. *Neurology* 1991; 41:1867-1873.
4. Raichle ME. The pathophysiology of brain ischemia. *Ann Neurol* 1983; 13:2-10.
5. DeFeudis FV. Ginkgo biloba extract (EGb 761): Pharmacological Activities and Clinical Applications. Elsevier, Paris, 1991.
6. Oberpichler H, Sauer D, Rossberg C, Mennel HD, Kriegstein J. PAF-Antagonist ginkgolide B reduces postischemic neuronal damage in rat brain hippocampus. *J Cereb Blood Flow Metab* 1990; 10:133-135.
7. Brailowsky S, Montiel T, Hernandez-Echeagaray E, Flores-Hernandez J, Hernandez-Pineda R. Effect of a Ginkgo biloba extract on two models of cortical hemiplegia in rats. *Restor Neurol Neurosci* 1991; 3:267-274.
8. Siein DG, Hoffman SW. Chronic administration of Ginkgo biloba extract (EGb 761) can enhance recovery from traumatic brain injury; in Christen Y, Costentin J, Lacour M (eds): *Effect of Ginkgo biloba Extract (EGb 761) on the Central Nervous System*, Elsevier, Paris, 1992, pp 95-103.
9. Alps BJ, Hass WK. The potential beneficial effect of nicardipine in a rat model of transient forebrain ischemia. *Neurology* 1987; 37:809-814.
10. Marinov M, Wassman H, Natschev S. Effect of Nimodipine in the treatment of experimental focal cerebral ischemia. *Neurol Res* 1991; 13:77-83.
11. Rosenbaum D, Zabraniški J, Frey J, Yatsu F, Marler J, Spetzler R, Grotta J. Early treatment of ischemic stroke with a calcium antagonist. *Stroke* 1991; 22:437-441.
12. G Özdemir, Ş Torun, K Erol, Ü Öner, I Cingi. Deneysel serebral iskemide Nikardipin'in etkileri. *Anadolu Tıp Dergisi* 1993; 15 (1): 19-25.
13. Smith M-L, Bendek G, Dahlgren N, Rosen L, Wieloch T, Siesjö BK. Models for studying long-term recovery following brain ischemia in the rat: a 2-vessel occlusion model. *Acta Neurol Scand* 1984; 69:385-401.
14. Inamura K, Olsson Y, Siesjö BK. Substantia nigra damage induced by ischemia in hyperglycemic rats. A light and electron microscopic study. *Acta Neuropathol (Berl)* 1987; 75:131-139.
15. Petito CK. Transformation of postischemic perineural glial cells I. Electron microscopic studies. *J Cereb Blood Flow Metab* 1986; 6:616-624.
16. Etienne A, Chapelat M, Braquet M, Clostre F, Drieu K, DeFeudis FU, Braquet P. In vivo studies of free radical scavenging activity; relation to cerebral ischemia; in Bes A, Braquet P, Paoletti R, Siesjö BK (eds): *Cerebral Ischemia*, Elsevier, Amsterdam, 1984, pp 379-384.
17. Kieglstein J, Beck T, Siebert A. Influence of an extract of Ginkgo biloba on cerebral blood flow and metabolism. *Life Sci* 1986; 39:2327-2334.
18. Spinnewyn B. Ginkgo biloba extract (EGb 761) protect against delayed neuronal death in gerbil; in Christen Y, Costentin J, Lacour M (eds): *Effects of Ginkgo biloba extract (EGb 761) on the Central Nervous System*, Paris, Elsevier, 1992, pp 112-118.
19. Karimian K. Mechanism of cell damage in brain ischemia: a hypothesis. *Life Sci* 1985; 37:71-73.
20. Spinnewyn B, Blauet N, Clostre F, Bazan NG, Braquet P. Involvement of platelet-activating factor (PAF) in cerebral post-ischemic phase in gerbils. *Prostaglandins* 1987; 34:337-350.
21. Panetta T, Marcheselli VL, Braquet P, Spinnewyn B, Bazan NG. Effects of a platelet-activating factor antagonist (BN 52031) on free fatty acids, diacylglycerols, polyphosphoinositides, and blood flow in the gerbil brain. Inhibition of ischemia-reperfusion induced cerebral injury. *Biochem Biophys Res Commun* 1987; 149:580-587.
22. Clark GD, Happel LT, Zorumski CF, Bazan NG. Platelet-activating factor augments excitatory synaptic transmission in cultured rat hippocampal neurons. *Soc Neurosci (abstr)* 1991; 17:951.
23. Feuerstein C, Yue TL, Lysko PG. Platelet-activating factor: a putative mediator in central nervous system injury? *Stroke* 1990; 21(suppl III): III 90 - III 94.
24. Kamata K, Mori T, Shigenobu K, Kosuya Y. Endothelium-dependent vasodilator effects of platelet activating factor on rat resistance vessels. *Br J Pharmacol* 1989; 98:1360-1364.
25. Oberpichler H, Sauer D, Rossberg C, Mennel HD, Kriegstein J. PAF antagonist ginkgolide B reduces postischemic neuronal damage in rat brain hippocampus. *J Cereb Blood Flow Metab* 1990; 10:133-135.
26. Kitagawa K, Matsumoto M, Ota T, Niinobe M, Hata R, Handa R, Fukunaga R, Isaka Y, Kimura K, Maeda H, Mikoshiba K, Kamada T. Free radical generation during brief period of cerebral ischemia may trigger delayed neuronal death. *Neuroscience* 1990; 35:551-558.
27. Robak J, Gryglewski R. Flavonoids are scavengers of superoxide anions. *Biochem Pharmacol* 1988; 37:837-841.
28. Sancesario G, Kreutzberg GW. Stimulation of astrocytes affects cytotoxic brain edema. *Acta Neuropathol* 1986; 72:3-14.
29. Dietrich WD, Busto R, Yoshida S, Ginsberg MD. Histopathological and hemodynamic consequences of complete versus incomplete ischemia in the rat. *Cereb Blood Flow Metab* 1987; 7:300-308.
30. Fieschi C, Piero VD, Lenzi CL, Pantano P, Giubilei F, Buttinelli C, Carolei A. Pathophysiology of ischemic brain disease. *Stroke* 1990; 21(suppl IV): IV 9 - IV 11.
31. Alps BJ, Calder C, Hass WK, Wilson AF. Comparative protective effects of nicardipine, flunarizine, lidoflazine and nimodipine against ischemic injury in the hippocampus of the Mongolian gerbil. *Br J Pharmacol* 1988; 93:877-883.
32. Vibulstresth S, Dietrich WD, Busto R, Ginsberg MD. Failure of nimodipine to prevent ischemic neuronal damage in rats. *Stroke* 1987; 18:210-216.
33. Onodera H, Kogure K. Calcium antagonist, adenosine A1, and muscarinic bindings in rat hippocampus after transient ischemia. *Stroke* 1990; 21:771-776.

SEREBROVASKÜLER HASTALIKLARA BAĞLI KOMANIN PROGNOZUNU BELİRLEMEDE «private» KLİNİK VE LABORATUVAR BULGULARININ DEĞERİ (1)

Ali ÖZEREN, Yakup SARICA, Ali Can TÜRKÜNER, Hacer BOZDEMİR

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Adana

ÖZET

Strok'a bağlı komalı 87 olguda Glasgow Koma Skoru (GKS), okülosefalik refleks (OSR), vestibulooküler refleks (VOR) ve ışık refleksi gibi klinik nörolojik bulgular ile BT ve beyin sapı uyarılmış potansiyel (BAEP) çalışması sonuçlarının prognozla ilişkisi araştırılmıştır. Ortalama 8.2 (1-40) gün izlenen ve yaş ortalaması 57.7 (20-78) olan olguların 47'si erkek, 40'ı kadındır. GKS, OSR, VOR ve ışık refleksi ile BT bulgularının prognoz tahmininde önemli veriler sağladığı sonucuna varılmıştır. BAEP bulgularının klinik sonuçla ilişkisi sınırlıdır. Yaş, cinsiyet ve hipertansiyonun klinik sonuçla doğrudan bir ilişkisi yoktur.

Anahtar kelimeler: Koma, inme, prognoz.

THE PREDICTIVE VALUE OF THE CLINICAL AND LABORATORY FINDINGS IN COMATOSE PATIENTS DUE TO CEREBRO-VASCULAR LESIONS.

To analyse the value in estimation of the outcome of comatose state due to stroke, Glasgow Coma Score (GCS), oculocephalic (OSR), vestibuloocular (VOR), light reflexes and laboratory findings such as CT-scan and brainstem auditory evoked potentials (BAEP) were investigated on 87 patients. Forty-seven male and 40 female patients with a mean age 57.7 years (range 20-78) were followed for an average of 8.2 (range 1-40) days. GCS, OSR, VOR, light reflexes and CT-scan findings were significant predictors of prognosis. There is a limited relationship between BAEP results and prognosis. Age, sex and hypertension did not influence clinical outcome in coma due to stroke.

Key words: Coma, stroke, prognosis.

GİRİŞ

Yoğun bakım ünitelerinde çağdaş olanakların sağlanmasına karşın, klinisyen nontravmatik komalı olguların ancak % 15'inde arzu ettiği sonuçları alabilmektedir (1). Etkin tedavi yöntemlerinin uygulanması prognozu olumlu yönde etkileyen önemli bir faktördür. Ancak, prognozdan önceden tahmin edilebilmesi de çok önemlidir. Prognoz tahmininde klinik veriler ve laboratuvar bulgularından yararlanılmaktadır (1,2). Klinik tablo ve tedaviye yanıt böylece rasyonel bir şekilde izlenebilir. Bu çalışmada komalı strok olgularında elde edilen klinik ve laboratuvar verilerinin prognozla ilişkisi araştırılmıştır. Glasgow Koma Skoru (GKS) ve beyin sapı refleksleri gibi klinik bulguların yanı sıra, nöroradyolojik verilerin komalı hastaların prognozunu tahmin etmekte önemli olduğu vurgulanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Nisan 1991-şubat 1992 tarihleri arasında koma tablosu ile incelenen 87 strok olgusu alınmıştır. Olguların 47'si (% 54) erkek, 40'ı (% 46) kadındır. Yaş ortalaması 57.7 ± 9.69 (20-78)'dir. 54 hastada (% 62.0) intraserebral hemoraji, 33 hastada ise (% 37.9) iskemik infarkt tanınmıştır. Primer

SAK'lı ve BT çekilemeyen olgular çalışmaya alınmıştır. Hastalar ortalama 8.2 (1-40) gün izlenmişlerdir.

Fizik ve nörolojik muayene. Fizik ve nörolojik muayenesi tamamlanan ve GKS'ü 8 veya 8'in altında olan olgular incelenmiştir (3). Işık ve okülosefalik refleks (OSR) yanıtları kaydedilmiş, bilateral ışık refleksi alınmayan olgular 'ışık refleksi (-)' olgular olarak kabul edilmiştir. OSR yanıtları 'normal', 'minimal' ve 'yok' şeklinde sınıflandırılmıştır.

Vestibulooküler refleks-VOR. Soğuk kalorik testle araştırılmıştır. Test 50 cc buzlu su ile yapılmış ve yanıtlar 4 grupta sınıflandırılmıştır; 1) normal yanıt, 2) tonik konjuge sapma, 3) diskonjuge yanıt, 4) yanıt yok. 50 cc buzlu su ile yanıt alınamazsa test ikinci kez 100 cc buzlu su ile tekrarlanmıştır. Yine yanıt alınamamışsa olgunun kalorik uyarıma yanıt vermediği kabul edilmiştir.

Beyin sapı işitsel uyarılmış potansiyeller (BAEP). 30 olguda BAEP incelemesi yapılmıştır. İnceleme Nöromatic 2000 EMG-Evoked potansiyel cihazında 10 Hz, 102 db klik uyarım ile 4000 yanıt ortalaması alınarak tamamlanmıştır. Sağ ve sol ip-

* 30. Ulusal Nöroloji Kongresinde sunulmuştur.

Adres: Doç. Dr. Ali Özeren Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Balcalı 01330 Adana Tel ve Fax: 322 - 338 6290

silateral kayıtlar ikişer kez yazdırılmıştır. I-III, I-V ve III-V interpeak latansı (sentral iletim zamanı) ölçülmüştür. Değerlendirmede kalitatif skorlama yapılmıştır; Grade 1: Normal dalgalar. Grade 2: Bir tarafta I-V interpeak latansı $> 2 \times SD$. Grade 3: Her iki tarafta I-V interpeak latansı $> 2 \times SD$. Grade 4: Bir tarafta en az III., IV. ve V. dalgalar yok. Grade 5: Her iki tarafta da III., IV. ve V. dalgalar yok.

BT. Olası kötü prognoz bulguları olan beyin sapına bası, ventriküle açılma (hemoraji olguları için), hidrosefali, orta hat şifti ve bazal sisternalarda kapanma bulguları analiz edilmiştir. Bu bulgulara göre BT bulguları 1-5 arasında derecelendirilmiştir.

Klinik sonuç. Olguların klinik sonuçları dört başlık altında sınıflandırılmıştır: 1) Eksitus; 2) Vejetatif durum; 3) Ciddi-orta derecede sekel; 4) Minimal sekel-tam iyileşme.

İstatistik. Klinik ve laboratuvar bulgularının prognozla ilişkisinin araştırılmasında t-testi uygulanmıştır.

BULGULAR

1) **Glasgow Koma Skoru-Prognoz ilişkisi:** GKS ile prognoz belirgin bir ilişki görülmüştür ($p < 0.0001$). GKS'u 3 olan 18 (% 20.6) ve 4 olan 29 (% 33.3) olgunun tümü kaybedilmiştir. Buna karşın 8 puanlı olguların tümü kısmi ya da tam iyileşme göstermişlerdir (Tablo 1).

2) **OSR-Prognoz ilişkisi:** OSR ile prognoz arasında anlamlı bir ilişki görülmüş, OSR'in anormalliği oranında kötü prognoz oranı artmıştır ($p < 0.0001$) (Tablo 2).

3) **VOR-Prognoz ilişkisi:** VOR yanıtları ile prognoz arasında anlamlı bir ilişki vardır ($p < 0.001$).

Yanıt alınamayan olguların tümü kaybedilmiştir. Bu oran diskonjuge yanıt alınanlarda % 76.3, tonik konjuge sapma olan olgularda ise % 53.8'dir (Tablo 3).

4) **Işık Refleksi-Prognoz ilişkisi:** Benzer şekilde, ışık refleksi de diğer beyin sapı refleksleri gibi prognozun tahmininde önemli veriler sağlamaktadır ($p < 0.05$) (Tablo 4).

5) **BT Bulguları-Prognoz ilişkisi:** BT'de kötü prognoz bulgusu olmayan 7 olgunun 2'si (% 28.5) eksitus olmuştur. Bu oran olguların BT grade'leri yükseldikçe artmıştır. Grade 4 ve 5'li olguların tümü kaybedilmiştir (Tablo 5). BT bulguları ile kötü prognoz arasında belirli bir ilişki gözlenmiştir ($p < 0.05$).

6) **BAEP Yanıtları-Prognoz ilişkisi:** BAEP çalışması 30 olguda yapılmıştır. En düşük mortalite oranı grade 1 olgularında (% 25), en yüksek oran (% 83.3) ise grade 3'de saptanmıştır. Grade 5'li olgulardaki mortalite oranı ise % 50'dir (Tablo 6). Komalı olgularda BAEP yanıtları prognoz tahmininde sınırlı kalmakta, yukarıda belirtilen diğer parametreler kadar signifikans değeri taşımamaktadır ($p > 0.05$). Ancak BAEP grade'i yükseldikçe lineer olmamakla beraber kötü prognoz oranının arttığı da dikkati çekmektedir.

7) **Etyoloji-Prognoz ilişkisi:** İskemik infarkt olgularında mortalite oranı % 60.5, intraserebral hemorajili olgularda % 83.3'dür. Ancak istatistik olarak, hastalığın doğası ile prognoz arasında belirli bir ilişki saptanmamıştır ($p > 0.05$).

8) **Lezyon Lokalizasyonu-Prognoz ilişkisi:** İntraserebral hemorajilerde lokalizasyon ile prognoz arasında belirli bir ilişki bulunmamıştır ($p > 0.05$). İskemik infarkt olgularında ise lokalizasyon ile prognoz arasında belirli bir ilişki görülmektedir ($p < 0.05$). En yüksek eksitus oranına beyin sapı infarktlarında rastlanmaktadır.

9) **Yaş, Cinsiyet ve Hipertansiyonun Prognozla**

Tablo-1.-Glasgow Koma Skalası-Prognoz ilişkisi

«private» GKS (n=87)	Eksitus (%)	Vejetatif durum n (%)	Ciddi-Orta Derecede Sekel n(%)	Minimal Sekel- Tam iyileşme n (%)
8 (n=8)	-	-	2 (25.0)	6 (75.0)
7 (n=10)	2 (20.0)	2 (20.0)	5 (50.0)	1 (10.0)
6 (n=6)	4 (66.6)	1 (16.6)	1 (16.6)	-
5 (n=16)	12 (75.0)	2 (12.5)	2 (12.5)	-
4 (n=29)	29 (100)	-	-	-
3 (n=18)	18 (100)	-	-	-
TOPLAM	65 (74.7)	5 (5.7)	10 (11.4)	7 (8.0)

($p < 0.0001$)

Tablo-2. Oküloşefalik-refleks-prognoz ilişkisi

«private» (n=87)	Ekstus n (%)	Vejetatif durum n (%)	Ciddi-Orta Derecede Sekel n (%)	Minimal Sekel Tam iyileşme n (%)
Normal (21)	5 (23.8)	3 (14.2)	7 (33.3)	6 (28.5)
Minimal(44)	38 (86.3)	2 (4.5)	3 (6.8)	1 (2.2)
Yok (22)	22 (100)	-	-	-
Toplam (87)	65 (74.7)	5 (5.7)	10 (11.4)	7 (8.0)

(p<0.0001)

Tablo-3. Vestibulooküler-refleks-prognoz ilişkisi.

«private» VOR (n=87)	Ekstus n (%)	Vejetatif state n (%)	Ciddi-Orta Derecede sekeli n (%)	Minimal sekeli Tam iyileşme n (%)
Normal Yanıt(n=1)	-	-	-	1 (100)
Tonik Konjuge Sapma(n=26)	14 (53.8)	2 (7.6)	8 (30.7)	2 (7.6)
Diskonjuge Yanıt(n=38)	29 (76.3)	3 (7.8)	2 (5.2)	4 (10.5)
Yanıt Yok (n=22)	22 (100)	-	-	-
TOPLAM	65 (74.7)	5 (5.7)	10 (11.4)	7 (8.0)

(p<0.001)

Tablo-4. Işık refleksi-prognoz ilişkisi

«private» Işık Refleksi (n=87)	Ekstus n (%)	Vejetatif durum n (%)	Ciddi-Orta Derecede Sekel n (%)	Minimal Sekel Tam iyileşme n (%)
Işık refleksi (+) (65)	43 (66.1)	5 (7.6)	10 (15.3)	7 (10.7)
Işık Refleksi (-) (22)	22 (100)	-	-	-
Toplam (87)	65 (74.7)	5 (5.7)	10 (11.4)	7 (8.0)

(p<0.05)

Tablo-5. BRT bulguları-prognoz ilişkisi.

«private» BRT (n=87)	Ekstus n (%)	Vejetatif durum n (%)	Ciddi-orta derecede sekeli n (%)	Minimal sekeli Tam iyileşme n (%)
Grade 0 (n=7)	2 (28.5)	-	2 (28.5)	3 (42.8)
Grade 1 (n=13)	6 (46.1)	1 (7.6)	4 (30.7)	2 (15.3)
Grade 2 (n=33)	25 (75.7)	2 (6.0)	4 (12.1)	2 (6.0)
Grade 3 (n=23)	21 (91.3)	2 (8.6)	-	-
Grade 4 (n=9)	9 (100)	-	-	-
Grade 5 (n=2)	2 (100)	-	-	-
TOPLAM	65 (74.7)	5 (6.4)	10 (11.4)	7 (8.0)

(p<0.05)

İlişkisi: Yaş grupları arasında en yüksek mortalite 71 ve yukarı yaş grubunda saptanmış, bunu 61-70 yaş grubu izlemiştir. Ancak yaş prognozla anlamlı bir ilişki göstermemektedir ($p > 0.05$). Cinsiyet de prognozu belirlemede anlamlı bir faktör değildir ($p > 0.05$). Hipertansif olgularda mortalite oranı % 78.5, normotansif olgularda ise % 65'dir ($p > 0.05$).

TARTIŞMA

Strok nedeniyle koma gelişen olgularımızda kötü prognozu önceden belirleyen klinik ve laboratuvar bulguları şöyle sıralanmıştır; 1) Düşük GKS, 2) OS anormallikleri, 3) Kalorik testte VOR anormallikleri, 4) Işık refleksinin kaybı, 5) BT bulguları.

Teasdale ve Jennet (3) tarafından kafa travmalı olguların izlenmesi için önerilen GKS, giderek tüm komalı olguların izlenmesinde önemli yer kazanmıştır. Travmatik komada GKS, lezyon tipi ile birlikte prognozun tahminine olanak sağlayan iki ayrıktan biridir (4-6). GKS nontravmatik komalı olgularda sınırlı sayıda çalışmada araştırılmıştır (1,7-9). Sacco ve ark (8), iki haftalık period sonunda GKS'u 3-5 olan nontravmatik komalı hastaların % 85.2'sinin kaybedildiğini ya da vejetatif durumda kaldıklarını, GKS 6-8 olanlarda ise bu oranı % 46.9'a indirdiğini bildirmişlerdir. Yazarlar GKS ile etyolojik nedeni birlikte değerlendirmekle prognozu tahmin etmekte önemli veriler sağlandığını savunmuşlardır. Çalışmamızda GKS'u 8 veya 8'in altında olan olguların 65'i (% 75) ortalama 8.2 günlük izleme sonunda kaybedilmişlerdir. Literatür ortalamasından yüksek olan bu oran, çalışmamızda derin komalı olgu sayısının fazla oluşu ile açıklanabilir. GKS'u yükseldikçe mortalite oranı düşmüştür. Bu bulgularla, GKS'unun serebrovasküler hastalığı koma tablolarında güvenle kullanılabileceği sonucuna varılmıştır.

Işık refleksinin bilateral kaybının da komalı olgularda güvenilir bir bulgu olduğu vurgulanmıştır (9-11). Progresif supratentoryel ya da geniş beyin sapı lezyonlarında pupiller bilateral olarak non-reaktif, orta derecede dilate duruma gelebilirler. Narayan ve ark (9), 133 olgulu travma serisinde ışık refleksi normal olan 87 olgunun % 16'sının, buna karşın ışık refleksi alınamayan 46 olgunun % 61'inin kaybedildiğini bildirmişlerdir. Benzer bulgular farklı etyolojilere bağlı komalı olgularda da vurgulanmıştır (10). Çalışmamızda ışık refleksi bilateral alınmayan 22 olgunun tümü kaybedilmiştir. Sonuç olarak, ışık refleksi strok olgularında prognozla ilgili önemli veriler sağlamaktadır.

Komanın ağırlığını belirleyen önemli ayıracılardan biri de refleks oküler hareketlerin yitimi ya da azalmasıdır (2,12). OSR'in unilateral kaybı pontin

bakış merkezini tutan unilateral, sınırlı bir beyin sapı lezyonunun varlığını gösterir. Diensefalik hemisferik lezyonlara bağlı komalarda ise bu refleks korunur. Beyin sapının geniş lezyonlarında ya da beyin sapının sekonder olarak etkilendiği durumlarda ise bilateral olarak kaybolur. VOR da OSR gibi bir klinik anlam taşır. Soğuk su uyarımıyla başlangıçtaki yavaş oküler sapmayı karşı yöne doğru hızlı-sıçrayıcı bir hareket izler. Bu hızlı fazın yokluğu ya da bozulması beyin sapındaki vestibulo-okulomotor traktusun lezyonunu belirler ve beyin sapının yaygın olarak tutulduğunu gösterir. Fisher (13) ve Poulson ve Zilstorff'a (14) göre OSR ve VOR yanıtlarının korunmuş olması iyi prognozu gösterir. Mueller-Jensen ve ark (15) ise VOR'un OSR'ye göre daha güvenilir bir bulgu olduğunu ileri sürmüşlerdir.

Çalışmamızda da OSR ve VOR yanıtlarının komanın prognozunu tayininde önemi açığa çıkmıştır. OSR'i alınamayan olguların tümü kaybedilmiştir. Minimal OSR alınan olguların % 86.3'ü, buna karşın normal alınan olguların ise % 23.8'i kaybedilmiştir. VOR yanıtı alınamayan 22 olgunun tümü (aynı zamanda OSR yanıtları da alınamayan olgular) kaybedilmiştir. Beyin sapının parsiyel tutuluşu ile ortaya çıkan diskonjuge yanıt ve tonik konjuge sapma gözlenen olgulardaki mortalite oranı ise sırasıyla % 76.3 ve % 53.8'dir. VOR yanıtı normal olan bir olgu ise tam iyileşme göstermiştir. Bu sonuçlar da göstermektedir ki, her iki refleks de komalı olgularda araştırılmalıdır.

BAEP yanıtları günümüze dek çok ayrıntılı olarak incelenmiş ve -kısmen istatistiksel yöntem, metodoloji ve incelemenin yapılma zamanına bağlı olarak- bu testin, beyin sapı bütünlüğü ile ilgili iyi bir gösterge sayılamayacağı, sınırlı bir katkısının olabileceği vurgulanmıştır (16). Yine de konu güncelliğini korumaktadır (17-19). Tsubokawa ve ark (19) lezyonun beyin sapında kaudale inmesiyle BAEP anormalliğinin arttığını, Sanders ve ark (20) ise BAEP anormalliği oranında olguların kaybedildiğini bildirmişlerdir.

Bulgularımız BAEP'in strok'a bağlı komanın prognozunu tayininde anlamlı bir veri sağlamadığını göstermektedir. İstatistik olarak anlamlı görülmemekle birlikte grade 1 ve 2 olgularında kötü prognoz, grade 3-5 olgularına göre daha az oranda görülmüştür. Bu gözlemimiz, Chiappa'nın (16) görüşü ile koşut olarak, BAEP çalışmasının vasküler lezyonlarla ortaya çıkan komanın prognozunu tahmininde ancak sınırlı bir yer alabileceğini düşündürmektedir.

Intraserebral hemorajili 54 olgunun 45'i (% 83), buna karşın iskemik infarktlı 33 olgunun 20'si (% 60.5) eksitus olmuştur ($p > 0.05$). BT ile yapılan ça-

İşmalarda, tüm strok'larda mortalite oranı - çoğu kez intraserebral hemorajilerde kısmen daha yüksek olmak üzere - % 5.9-40 arasında değişmektedir (21,22). Kliniğimizde bu oran % 30.8'dir (23). Komalı olgularımızın gösterdiği yüksek mortalite oranı, strok'ta, etyolojiden bağımsız olarak bilinç bozukluğunun kötü prognozu ne denli işaret ettiğini ortaya koymaktadır.

Serimizde, BT'de kötü prognoz belirtisi olmayan olgularda mortalite oranı % 28.5, bir belirti olanlarda % 46.1, iki belirti olanlarda % 75.7, üç belirti olanlarda % 91.3'dür. Dört ya da beş kötü prognoz belirtisi olan olguların ise tümü kaybedilmiştir. BT bulguları ile prognoz arasında doğrusal bir ilişki görülmektedir.

Strok'ta lezyon lokalizasyonu ile prognoz arasında, tartışmalı da olsa, bir ilişki olduğu ileri sürülür (24-26). Intraserebral hemorajilerde en kötü prognoz sıklıkla derin yerleşimli geniş hemorajilerde görülmektedir (25,26). Serimizdeki intraserebral hemorajili 54 olgu içerisinde en kötü prognoz derin+lobar hemorajili olgularda görülmüştür. Bunu beyin sapı hemorajileri izlemiştir. Bununla birlikte, intraserebral hemorajilerde hematoma lokalizasyonu, prognozla anlamlı bir ilişki göstermemektedir. İskemik infarktlı olgularımızda ise lezyon lokalizasyonu prognoz ile bir ilişki göstermektedir. En yüksek mortalite beyin sapı infarktlannda görülmüştür.

Strok'ta yaşın ve cinsiyetin prognozla ilişkili olduğunu ileri süren çalışmalara karşın (23,24), kesin bir kanı oluşmamıştır. (27,28). Komalı olgularda ise genel olarak bu parametreler klinik sonuç ile ilişkisiz bulunmuştur (8). Çalışmamızda da yaş ile prognoz arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Hipertansiyonun strok'ta kötü prognoz göstergesi olduğu ileri sürülmüştür (29). Çalışmamızda hipertansif olgularda mortalite oranı % 78.5, normotansif olgularda ise % 65'dir. İki grup arasında anlamlı bir farklılık yoktur. Koma geliştikten sonra hipertansiyonun artık prognoza etkili bir faktör olmaktan çıktığı sonucuna varılmıştır.

Sonuç olarak; strok'a bağlı komada öncelikle klinik değerlendirmelere dayanan GKS ile beyin sapı reflekslerinin (ışık, OSR ve VOR) laboratuvar incelemelerinden bağımsız olarak prognoz tayininde önemli oldukları görülmüştür. BT klinik bulgulara ek veriler sağlamaktadır. BAEP çalışmasının katkısı sınırlıdır.

KAYNAKLAR

1- Levy DE, Bates D, Caronna JJ, Carlidge NEF, Knill-Jones RP, Lapinski RH, Singer BH, Shaw DA, Plum F. Prognosis in nontraumatic coma. *Ann*

Intern Med 1981;94:293-301.

2- Plum F, Posner JB. *The Diagnosis of Stupor and Coma*. Third edition. Philadelphia, Davis, 1980.

3- Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. *Lancet* 1974;ii:81-83.

4- Starmark J-E, Holmgren E, Stalhammar D. Current reporting of responsiveness in acute cerebral disorders. *J Neurosurg* 1988;69:692-698.

5- Langfitt TW. Measuring the outcome from head injuries. *J Neurosurg* 1978;48:673-678.

6- Jennett B, Teasdale G, Braakman R, Minderhoud J, Heiden J, Kurtzke T. Predicting outcome in individual patients after head injury. *Lancet* 1976;i:1031-1034.

7- Starmark J-E, Stalhammar D, Holmgren E, Rosander B. A comparison of the Glasgow Coma Scale and the Reaction Level Scale (RLS85). *J Neurosurg* 1988;69:699-706.

8- Sacco RL, VanGool R, Mohr JP, Hauser WA. Nontraumatic coma. Glasgow coma score and coma etiology as predictors of 2-week outcome. *Arch Neurol* 1990;47:1181-1184.

9- Narayan RK, Greenberg RP, Miller JD. Improved confidence of outcome prediction in severe head injury. *J Neurosurg* 1981;54:751-752.

10- Övülü, Öner K, Yetkin Z, Ertaş Y, Tunçbay E. Kafa travmalı olgularda bilgisayarlı tomografi ve Glasgow koma skorunun prognoz açısından değeri. *Nörolojik Bilimler Dergisi* 1986;3:69-73.

11- Fisher CM. Some neuro-ophthalmological observations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1967;30:383-392.

12- Adams R, Victor M. *Principles of Neurology*, Fourth edition, New York, McGraw-Hill, 1989.

13- Fisher CM. The neurological examination in the comatose patient. *Acta Neurol Scand* 1969;36:1-56.

14- Poulsen J, Zilstorff K. Prognostic value of the caloric-vestibular test in the unconscious patient with cranial trauma. *Acta Neurol Scand* 1972;48:282-292.

15- Mueller-Jensen A, Neunzig H-P, Emskötter Th. Outcome prediction in comatose patients: significance of reflex eye movement analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987;50:389-392.

16- Chiappa KH. *Evoked Potentials in Clinical Medicine*. New York, Raven Press, 1983.

17- Starr A, Achon LJ. Auditory brain stem responses in neurological disease. *Arch Neurol* 1975;32:761-768.

18- Stockard JJ, Pope-Stockard JE, Sharbrough FW. Brainstem auditory evoked potentials in neurology: Methodology, Interpretation, and Clinical Application, Aminoff MJ (ed). *Electrodiagnosis in Clinical Neurology*, Third edition, 1992:503-536.

19- Tsubokawa T, Nishimoto H, Yamamoto T, Kitamura M, Katayama Y, Moriyasu N. Assessment of brainstem damage by the auditory brainstem responses in acute severe head injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1980;43:1005-1011.

20- Sanders RA, Smriga DJ, McCullough DW, Duncan PG. Auditory brainstem responses in patients with global cerebral insults. *J Neurosurg* 1981;55:227-236.

21- Britton M, Röden A. Progression of stroke after arrival at hospital. *Stroke* 1985;16:629-632.

22- Douglas MA, Haerer AF. Long term prognosis of hypertensive intracerebral hemorrhage. *Stroke* 1982;13:488-491.

23- Tuna U. Stroklerde klinik ve prognoz üzerinde etkili faktörler. Uzmanlık Tezi. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Adana, 1993.

24- Daverat P, Castel JP, Dartigues JF, Orgogozo JM. Death and functional outcome after spontaneous intracerebral hemorrhage. A prospective study of 166 cases using multivariate analysis. *Stroke* 1991;22:1-6.

25- Özeren A, Sarca Y, Türküner AC, Karataş M, Bozdemir H, Demirkiran M. Factors determining the outcome of intracerebral hemorrhage. *Can J Neurol Sci* 1993;20 (suppl 4):4-03-23.

26- Steiner J, Comori JM, Melamed E. The prognostic value of the CT scan in conservatively treated patients with intracerebral hematoma. *Stroke* 1984;15:279-282.

27- Bogousslavsky J, Van Melle G, Regli F. The Lausanne Stroke Registry: analysis of 1000 consecutive patients with first stroke. *Stroke* 1988;19:1083-1092.

28- Helweg-Larsen S, Sommer W, Strange P, Lester J, Boysen G. Prognosis for patients treated conservatively for spontaneous intracerebral hematoma. *Stroke* 1984;15:1045-1048.

29- Weisberg LA. Subcortical lobar intracerebral hemorrhage: Clinical and computed tomographic correlations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985;48:1078-1084.

AFAZİDE STRÜKTÜREL VE FONKSİYONEL LEZYON ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ*

(Afazide Strüktürel ve Fonksiyonel Lezyon)

Kürşad KUTLUK, Raif ÇAKMUR, Barış BAKLAN, Hatice DURAK,
Bülent TEKİNSOY, Özlem KUT

Dokuz Eylül Üniversitesi Nöroloji, Nükleer Tıp ve Radyodiagnostik Anabilim Dalları

ÖZET

Bu çalışmada iskemik serebrovasküler hastalığa bağlı afazisi olan 12 olguda Boston Afazi Tanı Testi uygulanarak afazi tipi belirlendi. Afazi tipi olarak Broca (2 olgu), Wernicke (2 olgu), Transkortikal Sensoriel (2 olgu), Anomik (2 olgu) ve global afazi (4 olgu) olarak değerlendirilen bu olgu grubunda nöroradyolojik inceleme yöntemleri (BT ve/veya MR) ile lezyonun yeri ve büyüklüğü saptandı. Ayrıca tüm olgulara serebral kan akımını değerlendirmek amacıyla SPECT ve zemin ritmi anormalliklerini ortaya koymak amacıyla Kantitatif EEG incelemeleri yapıldı. SPECT ve Kantitatif EEG afaziye yolaştığı düşünülen yapısal lezyondan daha geniş alanda yerleşimli fonksiyonel defisit varlığını gösterdi. Çenış homolog kortikal fonksiyonel lezyonun özellikle derin yerleşimli lezyonların yolaştığı afazi sendromlarına katkıda bulunduğu sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: Afazi, SPECT, Kantitatif EEG, Bilgisayarlı Tomografi, Manyetik Rezonans Görüntüleme, Diaşizis

EVALUATION OF RELATIONSHIP BETWEEN STRUCTURAL AND FUNCTIONAL LESION IN APHASIA

Aphasia tests were performed on twelve stroke patients with language disturbances including the types of Broca (two patients), Wernicke (two patients), Transcortical sensory (two patients), anomic (two patients) and global (four patients). CT and/or MRI were done to detect the lesion location. All patients were also evaluated by SPECT for the measurement of regional cerebral blood flow and Quantitative EEG for background abnormalities. SPECT and Quantitative EEG revealed greater functional defects than structural lesions assessed by CT or MRI. The wide homolog cortical hypoperfusion areas were suggested to contribute to the aphasic syndromes, especially in deep small lesions.

Key Words: Aphasia, SPECT, Quantitative EEG, Computed Tomography, Magnetic Resonance Imaging, Diachisis

GİRİŞ

Afazi sendromlarına ilişkin spesifik anatomik alanlar ilk kez Broca (1861) ve Wernicke (1874) tarafından tanımlanmış; ancak afazi sendromlarının anatomo-klinik korelasyonlarına ilişkin en önemli bilgi birikimi, nöroradyolojik inceleme yöntemlerindeki gelişmelere koşut olarak, son 10-15 yılda sağlanabilmektedir. Bilgisayarlı Beyin Tomografisi (BT) ve Manyetik Rezonans Görüntüleme (MR) ile saptanan anatomik verilerin klinik tablo ile karşılaştırılması sonucu afazi sendromlarına ilişkin temel lezyon lokalizasyonları ve bunların varyasyonları değerlendirilebilmektedir. (1 - 5). Bununla birlikte lezyon modeli yaklaşımına dayanan bu çalışmalar gözardı edilemeyecek sayıda olguda da lezyonların beklendiği gibi ana lisan merkezlerini tutmadığını, bu alanlara yakın ya da uzak diğer bölgelerde bulunduğunu göstermiştir (6 - 9). BT ve MR'nin sadece strüktürel lezyonu görüntüleyebilmeleri, bu yöntemlerin afazi tablosuna yolaçan fonksiyonel defisit ortaya konulmasındaki kat

kılarını sınırlamaktadır. BT ile afazik olguların ancak %83'ünde lezyon lokalizasyonundan yola çıkarak afazi sendromunun doğru olarak tahmin edilebileceği bildirilmiştir (6, 10). Diğer yandan EEG (Elektroensefalografi), SPECT (Single Photon Emisyon Kompüterize Tomografisi) ve PET (Pozitron Emisyon Tomografisi) gibi fonksiyonel görüntüleme yöntemleri de anatomik lezyona eşlik eden fonksiyonel defisiti ortaya koyabilmeleri nedeniyle afazi sendromlarının anlaşılmasında ve izlenmesinde değerli katkılar sağlamaktadır (5, 11 - 16).

Bu çalışmanın amacı afazi tipi ile lezyon lokalizasyonu arasındaki ilişkiyi ve daha önemlisi, strüktürel ve fonksiyonel lezyon alanlarının korelasyonunu incelemektir. Bu amaçla iskemik serebrovasküler hastalığa bağlı afazi gelişen 12 olguda Boston Afazi Tanı Testi ile değerlendirilen afazi tipi ile nöroradyolojik inceleme yöntemleri (BT ve/veya MR) ve farklı fonksiyonel görüntüleme teknikleri (Kantitatif EEG, SPECT) ile saptanan lezyon yerle-

* 29'uncu Ulusal Nöroloji Kongresi'nde sunulmuştur. (4-6 Ekim 1993, İstanbul).

Adres: Doç. Dr. Kürşad KUTLUK, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı 35340 İnciraltı / İZMİR

şimleri arasındaki korelasyon araştırıldı..

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Nöroloji Kliniğine akut iskemik serebrovasküler olay nedeniyle yatırılarak afazi tablosu saptanan olgularda yapıldı. Çalışmaya 12 olgu (10 erkek, 2 kadın) alındı. Bir olgu dışında tüm olgularda sağ el dominant olarak saptandı. Olguların hepsinde BT ve/veya MR incelemeleri yapılarak lezyon yeri ile büyüklüğü değerlendirildi. Akut dönemde yapılan nöroradiyolojik inceleme ile lezyon saptanamayan olgulara en az 72 saat sonra inceleme tekrarlandı. Akut dönem sona erdikten sonra, 12-15. günlerde olgulara Boston Afazi Tanı Testinin Türkçe versiyonu uygulanarak spontan konuşma, duyarak anlama, okuduğunu anlama, tekrarlama, isimlendirme, yazma gibi lisan modaliteleri incelendi ve afazi tipi belirlendi. Bilinci tam açık olmayan, konfüzyon saptanan olgularda bu tablo düzelmeden afazi testi uygulanmadı. Tüm olgulara nöroradiyolojik inceleme ile 0-2 günlük zaman süresi içinde eşzamanlı olarak beyin SPECT ve kantitatif EEG incelemeleri yapıldı.

Beyin SPECT incelemesi 15-20 mCi Tc99m HMPAO (Hexamethylpropylene amine oxime) enjeksiyonundan 15 dakika sonra tek dedektörlü gama kamera ile gerçekleştirildi ve 64 x 64 matrisinde 1.33 zoom faktörüyle 30 saniyelik sürede 64 görüntü alındı. Orbitomeatal çizgiye paralel 1 pixel kalınlıkta transaksial kesitler elde edildi ve görüntüler vizüel olarak değerlendirildi. Lezyonlar lokalizasyon ve izlendikleri kesit sayısına göre skorlandı.

EEG Mapping kayıtları uluslararası 10 - 20 sisteminde uyularak, platin iğne ve disk elektrodlar kullanılarak, uygun empedanslar altında 32 Kanallı EEG Mapping cihazı (Dantec Concerto TM.) ile yapıldı. Olgular gözleri kapalı ve uyanık durumda iken kayıtlar gerçekleştirildi, çekimler sırasında averaj referans montajı ve 1 - 50 Hz'lik band-pass filtresi uygulandı. Tüm olgularda kantitatif EEG analizi için artefaksız ve spike'sız 2 - 6 saniyelik 12 - 25 epok görsel olarak seçildi ve bu verilere fast fourier transformasyonu (FFT) uygulandı. Elde edilen FFT verilerine göre EEG dalgalarının delta (0 - 4 Hz), teta (4.25 - 8 Hz), alfa (8.25 - 13 Hz) ve beta (13.25 - 30 Hz) frekans bandlarına göre absolu band power (μV^2) cinsinden spectral analizi yapıldı. Zemin ritmi aktivitesinin logaritmik değerlerinin yaklaşık olarak normal dağılım gösterdikleri bildirildiğinden (Gasser et al. 1982); her bir olgu için elde edilen FFT verileri yaşça uygun normal kontrol grubu değerleri ile karşılaştırılarak "Z Skoru" elde edildi. Frekans bandları için "Z skoru" 2'nin üzerinde saptanan topografik yerleşim bölgelerinin istatis-

tiksel olarak anlamlı zemin ritmi defisitini gösterdiği kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmamızdaki 12 afazik olgunun (10 Erkek, 2 Kadın) yaşları 43-74 arasında ve yaş ortalaması 60.8 idi. Olgu grubu için eğitim yılı ortalaması 10.7 yıl olarak bulundu. Tablo I'de görüldüğü gibi akut dönem geçtikten sonra yapılan Boston Afazi Tanı Testi ile 2 olguda Broca, 2 olguda Wernicke, 2 olguda Traskortikal Sensoriel ve 4 olguda global tip afazi değerlendirildi. Tüm olguların Boston Afazi Tanı Testinde spontan konuşma, duyarak anlama, okuduğunu anlama, tekrarlama, isimlendirme, yazma gibi lisan modalitelerine ilişkin sonuçlarının dökümü Tablo II'de görülmektedir.

Tablo I. Afazi Tiplerinin Dökümü

AFAZİ TİPİ	Olgu Sayısı
Broca	2
Wernicke	2
Traskortikal Sensoriel	2
Anomik	2
Global	4
Total	12

B T ve MR ile saptanan lezyon lokalizasyonlarının dökümü Tablo III'de görülmektedir. Sol eli dominant olan 1 olgu (Olgu No 4) dışında tüm olgularda lezyon yerleşimi sol hemisferdeydi. Olguların 7'sinde (%58.3) BT ve MR ile değişik lokalizasyonlu kortiko-subkortikal infarkt alanı saptandı. Geriye kalan 5 olguda kortikal uzanımı olmaya subkortikal lezyon sözkonusuydu. Bu tür lezyon saptanan olguların üçünde (Olgu No 1, 2, 10) subkortikal derin beyaz cevheri tutan lezyon mevcuttu. Diğer 2 olguda (Olgu No 6 ve 8) ise global afaziye yolaçan kapsülostriat lezyon saptandı. Her 2 olguda da saptanan lezyon lokalizasyonları putamen, nukleus kaudatus, internal kapsül ve derin beyaz cevher bölgelerini içermekteydi. Resim 1'de 6 no'lu olgunun MR sonuçları görülmektedir. Aynı olguda anatomik lezyona eşlik eden fonksiyonel lezyona ait SPECT ve kantitatif EEG sonuçları da sırasıyla Resim 2 ve 3'de görülmektedir.

Tablo III'de görüldüğü gibi beyin SPECT incelemesi ile olguların 10'unda (% 83) nöroradiyolojik görüntüleme yöntemleri ile saptanan strüktürel lezyon ile ipsilateral serebral hipoperfüzyonun varlığı saptandı. Bu olguların tümünde SPECT ile saptanan lezyon yerleşimi nöroradiyolojik görün-

Tablo II. Boston Afazi Tanı Testi Sonuçlarının Dökümü

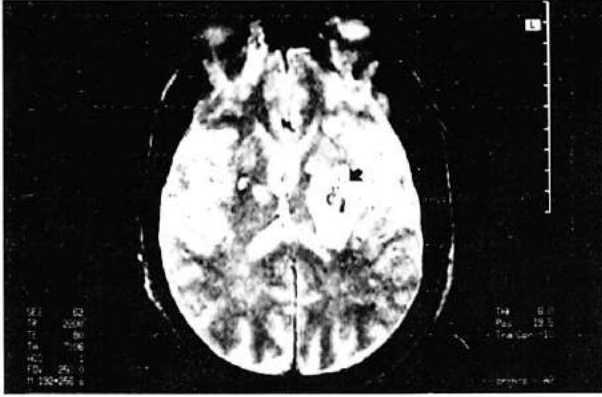
Olgu No	Cins/ Yaş	Afazi Tipi	Konuşma Akıcılığı	Duyarak Anlama	Okuyarak Anlama	Tekrarlama	Adlandırma	Yazma
1	E/58	Anomik	Akıcı,Pf	+	+	+	+++	+
2	E/43	Anomik	Akıcı	N	N	N	++	N
3	E/54	Broca	Müt	N	N	-	-	N
4	E/55	Broca	Tutuk	+	++	+++	+++	-
5	E/63	Global	Müt	+++	+++	-	-	+++
6	E/60	Global	Müt	+++	+++	-	-	+++
7	E/59	Global	Müt	+++	+++	-	-	+++
8	K/69	Global	Müt	+++	+++	-	-	+++
9	K/67	Trans.Sens	Akıcı Pf	+++	+++	N	+++	+
10	E/74	Trans.Sens	Akıcı	++	++	N	++	+
11	E/65	Wernicke	Akıcı,Pf	++	+++	+++	++	-
12	E/63	Wernicke	Akıcı,Pf	++	++	++	++	-

Kısaltmalar: Trans. Sens: Transkortikal Sensoriyel, Pf: Parafazi, N: Normal, -: değerlendirilmiyor,
+: İlimli Etkilenme, ++: Orta Derecede Etkilenme, +++: Ağır Etkilenme

Tablo III. BBT, MRG, SPECT ve Kantitatif EEG Sonuçlarının Dökümü.

Olgu No	Cins/ Yaş	Afazi Tipi	BBT/MRG İnfarkt Yerleşimi	SPECT Hipoperfüzyon Yerleşimi	Kantitatif EEG Zemin Ritmi Anormallliği Yerleşimi
1	E/58	Anomik	L Derin ¹ /Frontoparietal	L Frontotemporoparietal	N
2	E/43	Anomik	L Derin ¹ /Frontoparietal	L Frontotemporal	Delta: L Temporal, Alfa: L Azalma
3	E/54	Broca	L Frontal	2	N
4	E ³ /55	Broca	3 Frontoparietal	3 Frontoparietal	N
5	E/63	Global	L Frontotemporoparietal	L Frontotemporoparietal	Delta: L Frontotemporoparietal Artma
6	E/60	Global	L Derin ¹ /Kapsülostriatal	L Frontotemporoparietal	Delta: L Frontotemporoparietal Artma
7	E/59	Global	L Frontotemporoparietal	2	Delta: L Frontotemporoparietal Artma, Alfa: L Azalma
8	K/69	Global	L Derin ¹ /Kapsülostriatal	L Frontotemporoparietal	Delta: L Frontotemporal Artma
9	K/67	Transkor. Sens	L Temporal	L Temporal	Alfa: L Azalma
10	E/74	Transkor. Sens	L Derin ¹ /Temporoparietal	L Temporoparietal	Delta: L Frontotemporal Artma, Alfa: L Azalma
11	E/65	Wernicke	L Temporoparietal	L Temporoparietal	Delta: L Temporoparietal Artma, Alfa: L Azalma
12	E/63	Wernicke	L Temporoparietal	L Frontotemporoparietal	Delta: L Frontotemporoparietal Artma, Alfa: L Azalma

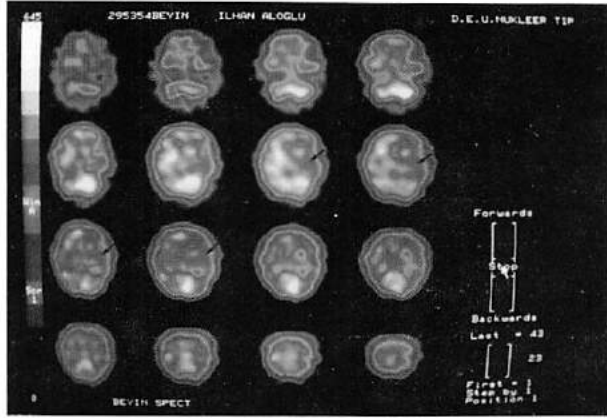
Kısaltmalar: Transkor. Sens: Transkortikal Sensoriyel, L: Sol, 2: Sağ, N: Normal
1Subkortikal derin lezyon 2Kortikal hiperperfüzyon alanı 3Sol eli dominant olan tek olgu



Resim 1. Global afazik bir olguda (Olgu No 6) MRG'de lezyon görünümü. Bazal ganglionlar düzeyinden geçen kesitte solda putamen ve internal kapsülde belirgin tutulmuş, sağda eski laküner infarkta ait görünüm.

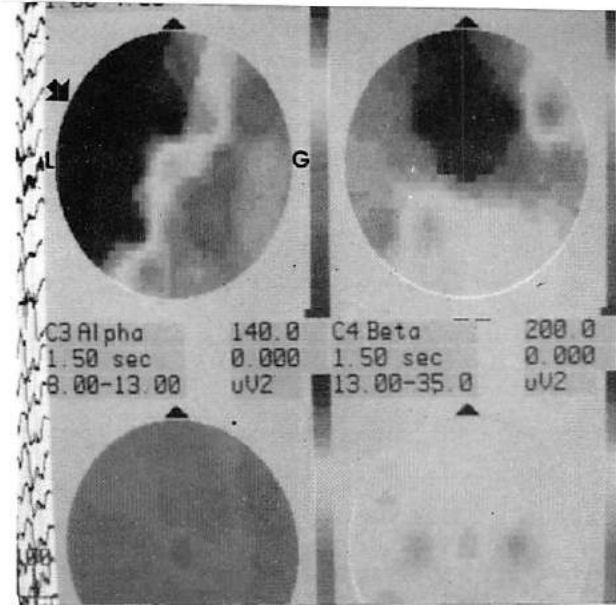


Resim 2. Aynı olguda (Olgu No 6) MRG'de bir üst kesitte solda periventriküler beyaz cevher posterior bölümünde lezyon varlığına karşın korteksin korunmuş olduğu görülüyor.



Resim 3. Aynı olguda (Olgu No 6) MRG'de izlenen subkortikal infarkta karşılık SPECT ile sol hemisferde saptanan yaygın kortikal hipoperfüzyonun görüntüsü.

tüleme yöntemleri ile değerlendirilen strüktürel lezyon ile uyumluydu; ancak 8'inde (% 67) SPECT ile saptanan fonksiyonel lezyonun strüktürel lezyondan daha geniş olduğu gözlemlendi. Tablo IV'de görüldüğü gibi özellikle subkortikal beyaz cevher ve bazal ganglionlar gibi derin yerleşimli strüktürel lezyon saptanan 5 olgunun tümünde SPECT ile homolog hemisferde subkortikal lezyonla bağlantılı korteks alanlarını içine alan geniş hipoperfüzyonun



Resim 4. Aynı olguda (Olgu No 6) MRG'de izlenen subkortikal infarkta karşılık kantitatif EEG ile delta bandındaki yavaş aktivitede sol frontotemporo-parietal bölgelerde belirgin artışın görüntüsü.

varlığı saptandı. İncelenen 12 olgunun geri kalan 2'sinde (% 16.6) SPECT incelemesi ile strüktürel lezyon ile uyumlu hemisferde hiperperfüzyon değerlendirildi. Bu hiperperfüzyon alanı bir olguda strüktürel lezyon ile uyumlu diğerinde ise uyumsuz bölgede yerleşimliydi. Olguların 4'ünde (% 33.3) karşı taraf serebellumda da hipoperfüzyon (çapraz serebellar diasizis) söz konusuydu.

Tablo IV. Fonksiyonel Görüntüleme Yöntemleri ile Anatomik Lezyondan Daha Geniş Fonksiyonel Lezyon Saptanma Sıklığının İnfarkt Yerleşimine Göre Dökümü

Anatomik Lezyondan	SPECT ile	Kantitatif	Total n
Geniş Fonksiyonel Lezyon	n (%)	EEG ile	(%)
BBT / MRG		(%)	
Kortiko-Subkortikal	3 (%43)	2 (%29)	3 (%43)
İnfarkt Grubu (7 Olgu)			
Derin Subkortikal	5 (%100)	4 (%80)	5 (%100)
İnfarkt Grubu (5 Olgu)			
Total (12 Olgu)	8 (%67)	6 (%50)	8 (%67)

Kantitatif EEG ile olguların 9'unda (% 75) nöro-radyolojik görüntüleme yöntemleri ile saptanan strüktürel lezyon ile uyumlu serebral hemisferde zemin ritmi anormalliği saptandı. Zemin ritmi "Z Skoru" ile değerlendirildiğinde sadece delta ve alfa frekans bandlarında anlamlı anormallikler söz konusuydu. Olguların 8'inde (% 66.6) delta bandında, 6'sında (% 50) ise alfa bandında anormallik saptandı. Kantitatif EEG 'de zemin ritmi anormalliği saptanan olguların tümünde EEG patolojisinin yerleşimi nöroradyolojik görüntüleme yöntemleri ile değerlendirilen strüktürel lezyon ile uyumluydu. SPECT bulguları ile benzer şekilde 6 olguda (% 50) Kantitatif EEG ile saptanan fonksiyonel lezyonun strüktürel lezyondan daha geniş olduğu gözlemlendi. Özellikle subkortikal beyaz cevher ve bazal ganglionlar gibi derin yerleşimli strüktürel lezyon saptanan 5 olgunun 4'ünde (%80) Kantitatif EEG homolog hemisferde subkortikal lezyonla bağlantılı korteks alanlarını da içine alan geniş zemin ritmi bozukluğunu gösterdi

TARTIŞMA

Çalışmamızda BT ve MR sonuçlarına göre anatomo-klinik analiz yapıldığında kortiko-subkortikal lezyon saptanan 7 olguda (%58.3) lezyon yerleşimlerinin klasik bilgilerle uyumlu olduğu gözlemlendi. Geriye kalan 5 olguda (%41.7) ise klasik afazi sendromu kliniğine karşın, anatomik lezyon derin subkortikal bölge yerleşimliydi. Diğer çalışmalarda da çok sayıda olguda subkortikal lezyonlara bağlı gelişen afazi tabloları bildirilmiş ve bu gruptaki olgular subkortikal afaziler adı altında sınıflanmıştır (1,18, 19).

Çalışmamız afazi tablosundan sorumlu anatomik lezyona eşlik eden fonksiyonel serebral lezyonun ortaya konulmasında SPECT ve Kantitatif EEG'nin

değerli bilgiler verdiğini gösterdi.. SPECT, serebral perfüzyonun sensitif bir belirleyicisi olması nedeniyle, serebrovasküler hastalık tablolarının değerlendirilmesinde BT ve MR ile elde edilen anatomik bilgiye önemli katkılar sağlamaktadır (20 - 23). Kan akımının anormal paternleri SPECT ile ya hipoaktivite (fokal ya da diffüz hipoperfüzyon) ya da hiperaktivite (hiperemi veya lüks perfüzyon) şeklinde saptanmaktadır (20). Çalışmamızda SPECT ile 2 olgu dışında, tüm olgularda serebral infarkt için tipik bulgu olan fokal hipoperfüzyon alanları saptandı. SPECT ile hipoperfüzyon alanı saptanmayan 2 olguda lüks perfüzyona sekonder fokal hiperperfüzyon söz konusuydu. Kantitatif EEG ile istatistiksel olarak anlamlı zemin ritmi anormallikleri delta ve alfa bandındaki aktivitelerde söz konusuydu. İskemik serebral olaylarda kantitatif topografik EEG'yi değerlendiren diğer çalışmalarda da benzer bulgular bildirilmiştir (24, 25). Kantitatif topografik EEG iskemik serebrovasküler olaylara bağlı serebral etkilenmeyi değerlendirmede rutin EEG incelemesine göre daha güvenilir ve sensitif bir yöntem olarak bilinmektedir (24 - 27). Nagata (26) serebral infarktlı olgularda PET ile elde edilen serebral kan akımı ve serebral oksijen kullanımı değerlerinin kantitatif topografik EEG'de delta ve alfa bandındaki bölgesel anormalliklerle belirgin korelasyon gösterdiğini bildirmiştir.

SPECT ile olguların %83'ünde strüktürel lezyon ile uyumlu bölgede hipoperfüzyon söz konusuydu. Hipoperfüzyon saptanan olguların yaklaşık 2/3'ünde SPECT ile saptanan fonksiyonel lezyon alanının BT ve MR ile saptanan lezyon alanından daha geniş olduğu gözlemlendi. Kantitatif EEG bulguları SPECT ile elde edilen verileri desteklemekteydi. Kantitatif EEG ile olguların %75'inde strüktürel lezyon ile uyumlu bölgede zemin ritmi anormalliği mevcuttu. Kantitatif EEG olguların yarısında BT ve MR ile saptanan lezyon alanından daha geniş fonksiyonel lezyonun varlığını gösterdi. Kantitatif EEG ile anatomik lezyondan daha geniş fonksiyonel lezyonun saptandığı tüm olgularda, SPECT ile de strüktürel lezyondan daha geniş hipoperfüzyon alanının saptanması elde edilen verilerin güvenilir olduğunu göstermekteydi. SPECT ve PET ile yapılan daha önceki çalışmalarda da afazik olgularda nöroradyolojik-görüntüleme yöntemleri ile saptanan anatomik lezyondan çok daha geniş fonksiyonel lezyonun varlığı sık olarak bildirilmiştir (11 - 13, 16, 28 - 30).

Subkortikal lezyonlara bağlı afazi gelişen olgularda SPECT ve PET ile yapılan çalışmalar lezyonun karşılıklı bağlantı içinde olduğu ipsilateral korteks alanlarında belirgin hipoperfüzyonu göstermiştir (12, 16, 28 - 30). Bizim çalışmamızda nöroradyolojik

olarak kortikal uzanımı olmayan subkortikal lezyon saptanan 5 olgu mevcuttu. Bu olgularda Boston Afazi Tanı Testi ile global, anomik ve transkortikal sensoriyel tipte afazi tabloları saptandı. Subkortikal lezyonlara bağlı olarak benzer afazi tabloları değişik araştırmacılar tarafından da bildirilmiştir (1, 8, 9, 12, 18, 21, 28). Subkortikal lezyonlu olgularda yapılan SPECT incelemesi bu olguların tümünde (%100) ipsilezyonel kortekste yaygın hipoperfüzyonu gösterdi. Kantitatif EEG'de de bu olguların 4'ünde (%80) ipsilateral yaygın zemin ritmi anormallliği saptandı. Oysa ana lisan merkezlerini tutan kortikosubkortikal lezyon saptadığımız olgularda görece daha geniş fonksiyonel lezyon saptanma oranı SPECT ile %43 ve kantitatif EEG ile %29 gibi daha düşük oranlardaydı. Benzer bulgulardan yola çıkan değişik araştırmacılar da talamus ve diğer subkortikal lezyonlara bağlı afazi sendromlarının gelişiminde kortikal bölgelere uzanan fonksiyonel lezyonun sorumlu olduğunu ileri sürmüşlerdir (16, 28 - 30). PET çalışmaları da afazi sendromlarının gelişiminde kortikal-subkortikal bağlantıların en az kortikal-kortikal bağlantılar kadar önemli olduğunu göstermiştir (12). Olsen ve ark. (30) subkortikal lezyon saptanan afazik olgularda ipsilezyonel kortikal hipoperfüzyon saptadıklarını, oysa benzer lezyon gözlenip afazi ya da neglekt gelişmeyen olgularda sözkonusu kortikal hipoperfüzyonun gözlenmediğini bildirmişlerdir. Bu bulgu subkortikal lezyonlu olgularda nöropsikolojik semptomların ortaya çıkmasında kortikal disfonksiyonun en önemli nedensel faktör olduğunu düşündürmektedir. Sözkonusu kortikal disfonksiyonun gelişiminde iskemik penumbra ya da ödeme bağlı baskı gibi olası nedenler ortaya atılmışsa da, en fazla kabul gören görüş Monakow (31)'un ortaya attığı ve son yıllarda, fonksiyonel görüntüleme yöntemlerindeki gelişmelere koşut olarak, yeniden güncellik kazanan "Diasizis" ya da "Transnöronal Depresyon" tablosudur (12, 16, 28, 30, 32). Bu tablo fokal bir lezyonla karşılıklı bağlantı içinde olan komşu ya da uzak diğer korteks alanlarında da deafferentasyon nedeniyle fonksiyonların deprese olması ve sonuçta bu korteks alanlarında da hipometabolizma ve serebral kan akımı azalması oluşması esasına dayanmaktadır. Subkortikal lezyonlu olgularda, SPECT ve kantitatif EEG'de gözlediğimiz fonksiyonel lezyonun ipsilezyonel hemisferde özellikle lezyonla fonksiyonel olarak bağlantılı olduğu bilinen korteks alanlarına uzanıyor olması diasizis görüşünü desteklemekteydi. Sonuç olarak çalışmamız afazik olguların çoğunda fonksiyonel lezyonun strüktürel lezyondan daha büyük olduğunu gösterdi. Özellikle derin yerleşimli subkortikal lezyonlarda homolog hemisferin yaygın

hipoperfüzyonu afazi tablosuna belirgin katkıda bulunmaktaydı. Bu bulgular afazi sendromlarının tam olarak anlaşılabilmesi için anatomik lezyon ile bağlantılı fonksiyonel lezyonu değerlendiren kapsamlı çalışmaların gerekliliğini ortaya koydu. Ayrıca çalışmamızda elde ettiğimiz veriler anatomik lezyondan daha geniş fonksiyonel lezyon gelişmesinde lokal iskeminin direkt etkisinden çok, bağlantılı olduğu diğer bölgelerde deafferentasyon sonucu gelişen fonksiyon azalmasının yani diasizis'in sorumlu olduğunu göstermekteydi.

KAYNAKLAR

1. Alexander MP, Naeser MA, Palumbo CL. Correlations of subcortical CT lesion sites and aphasia profiles. *Brain* 1987; 110: 961-991.
2. Gelbert FG, Bergvall U, Salamon G, Sobel D, Jiddane M, Corbass J-M, Morel M. CT identification of cortical speech areas in the human brain. *J Comput Assist Tomogr* 1986; 10: 39-46.
3. Naeser MA, Hayward RW. Lesion localization in aphasia with cranial computed tomography and the Boston Diagnostic Aphasia Exam. *Neurology* 1978; 28: 545-551.
4. Özeren A, Sarica Y. Afazi sendromları ve lezyon modeli. *Arşiv* 1992; 1: 143-156.
5. Özeren A. Afazide Test Uygulaması Ve Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve EEG'nin Lokalizasyon Değeri. *Uzmanlık Tezi*, İzmir, 1988.
6. Basso A, Lecours AR, Moraschini S, Vanier M. Anatomoclinical correlations of the aphasias as defined through computerized tomography: Exceptions. *Brain Lang* 1985; 26: 201-229.
7. Mazzocchi F, Vignolo LA. Localization of lesion in aphasia: Clinical CT scan correlations in stroke patients. *Cortex* 1979; 627-654.
8. Özeren A, Efe R, Sarica Y. Global afazide lezyon lokalizasyonu. *Nöroloji Bil D* 1991; 8: 82-84.
9. Vignolo LA, Boccardi E, Caverni L. Unexpected CT-scan findings in global aphasia. *Cortex* 1986; 22: 55-69.
10. Benson DF. *Aphasia, Alexia, Agraphia*. New York: Churchill Livingstone, 1979.
11. Denays R, Tondeur M, Foulon M, Verstraeten F, Ham H, Piepsz A, Noel P. Regional brain blood flowing congenital dysphasia: studies with Tc-99m HM-PAO SPECT. *J Nucl Med* 1989;30: 1825-1829.
12. Metter EJ. Neuroanatomy and physiology of aphasia: evidence from positron emission tomography. *Aphasiology* 1987; 1: 3-33.
13. Özgüven M, Tanrıdağ O, Güneş B, Öztürk E, Ayrım A, Narin Y, Ögel Ç, Yardım M, Bayhan H. Afazi rehabilitasyonuna yanıtın takibinde beyin perfüzyon SPECT'inin yeri ve bilgisayarlı tomografi ile korelasyonu. *GATA Bülteni* 1992; 34: 525-532.
14. Tanrıdağ O. Afazi. Ankara: GATA Basımevi, 1991.
15. Tanrıdağ O. Afazilerde Test Uygulaması ve Çeşitli Laboratuvar Araştırma Yöntemlerinin Lokalizasyon Değeri. *Uzmanlık Tezi*, Ankara, 1982.
16. Vallar G, Perani D, Cappa SF, Messa C, Lenzi GL, Fazio F. Recovery from aphasia and neglect after subcortical stroke: Neuropsychological and cerebral perfusion study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988; 51: 1269-1276.
17. Gasser T, Bacher P, Möcks J. Transformations toward the normal distribution of broad band spectral parameters of the EEG. *Electroenceph clin Neurophysiol* 1982; 53: 119-124.
18. Mega MS, Alexander MP. Subcortical aphasia: The core profile of capsulostriatal infarction. *Neurology* 1994; 44: 1824-1829.
19. Tanrıdağ O, Kirshner HS. Language disorders in stroke syndromes of the dominant capsulostriatum: a clinical review. *Aphasiology* 1987; 1: 107-117.
20. Masdeu JC, Brass LM, Holman L, Kushner MJ. Brain single-photon emission computed tomography. *Neurology* 1994; 44: 1970-1977.
21. Rango M, Candellise L, Perani D, Messa C, Scarlato G, Canal N, Franceschi M, Fazio F. Cortical pathophysiology and clinical neurologic abnormalities in acute cerebral ischemia. A serial study with single photon emission tomography. *Arch Neurol* 1989; 46: 1318-1322.
22. Davis SM, Chua MG, Lichtenstein M, Rossiter SC, Binns D, Hopper JL. Cerebral hypoperfusion in stroke prognosis and brain recovery. *Stroke* 1993; 24: 1691-1696.
23. Bushnell DL, Gupta S, Micoch AG, Barnes WE. Prediction of language and neurologic recovery after cerebral infarction with SPECT

imaging using N-Isopropyl-p-(123) Iodoamphetamine. Arch Neurol 1989; 46: 665-669.

24. Nagata K. Topographic EEG in brain ischemia -Correlation with blood flow and metabolism. Brain Topography 1988; 1: 97-108.

25. Nuwer MR, Jordan SE, Ahn SS. Evaluation of stroke using EEG frequency analysis and topographic mapping. Neurology 1987; 37: 1153-1159.

26. Nagata K. Topographic EEG mapping in cerebrovascular disease. Brain Topography 1989; 2: 119-128.

27. Faught E. Current role of electroencephalography in cerebral ischemia. Stroke 1993; 24: 609-613.

28. Demonet JF, Puel M. "Subcortical" aphasia: some proposed pathophysiological mechanisms and their rCBF correlates revealed by SPECT. J Neurolinguistics 1991; 6: 319-344.

29. Fasanaro AM, Spitaleri DLA, Valtani R, Postiglione A, Soricelli A, Mansi L, Grossi D. Cerebral blood flow in thalamic aphasia. J Neurol 1987; 234: 421-423.

30. Olsen TS, Bruhn P, Öberg RGE. Cortical hypoperfusion as a possible cause of 'subcortical aphasia'. Brain 1986; 109: 393-410.

31. Monakow C von. Die Lokalisation im Grosshirn und der Abbau der Funktion durch Kortikale Herde. Wiesbaden: Bergmann, 1914.

32. Feeney DM, Baron JC. Diachisis Stroke 1986; 17: 817-830.

NİMODİPİN, SİSTEMİK KAN BASINCI VE NABIZ ETKİLEŞİMİ

Nevzat UZUNER, Demet GÜCÜYENER, Gazi ÖZDEMİR, Şükrü TORUN

Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı

ÖZET

Dihidropiridin grubundan serebroselektif bir kalsiyum kanal blokeri olan nimodipin'in sistemik kan basıncı ve nabız üzerine etkilerini değerlendirmek amacı ile ; akut serebrovasküler olay nedeniyle ilk 24 saat içerisinde başvuran hastalar nörolojik muayenelerinden hemen sonra sırasıyla nimodipin (50 hasta) ve kontrol (50 hasta) grubuna alındı. Bütün hastaların kraniyal BT'leri çekildi. Nimodipin grubuna alınan subaraknoid ve intraserebral kanamalı hastalara nimodipin infüzyon pompası ile iv olarak 2mg/saat (olabildiğince), iskemik serebrovasküler olay saptanan hastalara nimodipin oral olarak 180 mg/gün verildi. Kontrol grubundaki hastalara, kanama olsun olmasın, nimodipin verilmedi. Hastaların yatırıldıktan sonraki ilk saat içerisinde 0. (bazal ölçüm), 5., 15., 35., 60.ıncı dakikalarda ve sonraki 23 saat içinde saatte bir ve daha sonraki 24 saat içinde de 2 saatte bir arteriyel kan basıncı ve nabız ölçümleri kaydedildi. Antihipertansif tedavi gerektiren 10 hasta (nimodipin grubunda 2, kontrol grubunda 8 hasta) daha sonra çalışmadan çıkarıldı. Sonuçların değerlendirilmesinde, 2 yönlü varyans analizi, TUKEY W testi ve student's t testi kullanıldı. Her iki grupta da hastalar ve ölçümler arasında heterojenite saptandı. Oral nimodipin verilen grupta ilk saatlerden itibaren sistolik ve diastolik, infüzyon grubunda ise sadece sistolik kan basıncı kontrol grubuna göre anlamlı derecede düştü. Nimodipin'in Glasgow koma skalası 11 ve altında olan, önceden hipertansiyonu olan veya olay sırasında hipertansiyon gelişen ve kalp yetmezliği bulunan hastalarda hipotansif ve bradikardik etkisi belirgin olmamıştır.

Anahtar kelimeler : Kalsiyum kanal blokerleri, Strok, Nimodipin, Kan basıncı

THE INTERACTION BETWEEN NIMODIPINE AND SYSTEMIC BLOOD PRESSURE AND PULSE RATE

The aim of this study to evaluate the effects of the nimodipine ,which is a cerebroselective calcium channel bloker, on the systemic blood pressure and the pulse rate. The patients admitted within first 24 hours due to acute cerebrovascular events, have been randomised to nimodipine (50 patients) or control (50 patients) groups. Their cranial CT were performed. In nimodipine group, if subarachnoid hemorrhage or intracerebral hemorrhage has been displayed by CT, the nimodipine would have been given 2 mg/hour intravenously with perfusion pump if available. if ischemic lesion has been displayed by cranial CT, the nimodipine would have been given orally at 180 mg in day. In control group, whether or not the cranial CT displayed hemorrhage, nimodipine were not given. After admission to the hospital, all patient's systemic blood pressures and pulse rates have been recorded as a basal point. After then, 5th, 15th, 30th and 60th minutes in the first hour, and after than every hours within the 23 hours, and every two hours in the second 24 hours their blood pressures and pulse rates were also recorded. Ten patients (2 patients in nimodipine group and 8 patients in control group) excluded because they has been treatment with antihypertensive agents due to malign hypertension. Two directed variance analysis, TUKEY W tests and student's t tests were used for statistical analysis. Either patients or records showed heterojenite in nimodipine group, as well as in control group. Systolic and diastolic blood pressures were significantly decreased in the group using nimodipine per orally, while only systolic blood pressure was significantly decreased in the group using nimodipine intravenously. Furthermore the hypotensive and bradycardic effects of the nimodipine were not significant in the groups which patients has Glasgow coma scale 011, and patients with previously hypertensive or heart failure.

Key words : Calcium channel blockers , Stroke, Nimodipine, Blood pressure

GİRİŞ

Kalsiyum kanal blokerleri (KKB) ve özellikle serebral vasküler yapıya en fazla selektif olan nimodipin, subaraknoid kanama sonrası gelişen vazospazm tedavisinde uygulanmaktadır (1-5). Deneyisel global veya parsiyel iske mi modellerinde dihidropiridin grubu KKB'nin infarkt alanını küçülttüğü ve nöron koruyucu rol oynadığı gösterilmiş (6-12) olmasına rağmen akut serebral infarkt tedavisindeki yararı tartışmalıdır (13,15-28). Serebroselektif kalsiyum kanal blokerlerinin en sık görülen yan etkisinin kan

basıncında istenmeyen düşüşler olduğu ileri sürülmektedir (4,13,14,20,22,23,25,26). Bu çalışmada nimodipin'in kullanım amacı dışında sistemik kan basıncı ve nabız üzerindeki etkilerini değerlendirdik.

GEREÇ VE YÖNTEM

Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Kliniğine Haziran 1994 - Haziran 1995 tarihleri arasında akut serebrovasküler olay nedeni ile ilk

muayenelerinden hemen sonra kraniyal tomografileri çekildi ve serebrovasküler olay tipi belirlendi. Randomizasyon için, lezyon tipine bakılmaksızın (kanama veya iskemik) 100 hasta sırasıyla nimodipin ve kontrol grubuna alındı. Nimodipin grubuna alınan subaraknoid ve intraserebral kanamalı hastalara nimodipin infüzyon pompası ile intravenöz olarak 2mg/saat (olabildiğince) (toplam günlük doz 48 mg), iskemik serebrovasküler olay (geçici iskemik atak, laküner enfarkt, borderzon enfarkt, serebral enfarkt) saptanan hastalara nimodipin oral olarak 180 mg/gün (6 eşit dozda) verildi. Kontrol grubundaki 50 hastaya ise nimodipin verilmedi. Hastaların yatırıldıktan sonraki ilk saat içerisinde 0. (bazal ölçüm), 5., 15., 35., 60.ıncı dakikalarda ve sonraki 23 saat içinde saatte bir ve daha sonraki 24 saat içinde de 2 saatte bir yatarak sağlam koldan sistemik kan basınçları ve nabız ölçümleri kaydedildi. Gerek çalışma başlangıcında gerekse çalışma devam ederken, antihipertansif kullanımının gerekli olduğu 10 hasta (nimodipin grubunda 2, kontrol grubunda 8 hasta) çalışma dışı bırakıldı ve değerlendirmeye nimodipin grubundan 48, kontrol grubundan 42 hasta alınmış oldu. Tüm hastalar akut serebrovasküler olay tedavi protokoluna alındı ; Mannitol (ilk 24 saat içinde 400-500 cc/gün), deksametazon (16mg/gün) , antioksidanlar (E vitamini, C vitamini, sistein), hemorajik hastalara (transamin), iskemik hastalara (asetil salisilik asit, pentoksifilin ve ginko biloba) dozları standardize edilerek verildi. Gerekliğinde diabetes mellitusu olan hastalara insülin, kalp yetmezliği olan hastalara digoxin eklendi.

Elde edilen veriler genel değerlendirmenin yanı sıra, hastaların girişteki Glasgow koma skalasına, nimodipin'in verilmiş yoluna, hipertansiyon veya kalp yetmezliği'nin eşlik edip

etmemesine göre alt gruplara ayrılarak değerlendirildi.

Sonuçların değerlendirilmesinde, her bir grup içindeki kan basıncı ve nabız ölçümleri 2 yönlü varyans analizi ve çoklu ortalamaların karşılaştırılması için TUKEY W testi, her iki grup arasındaki ortalamaların karşılaştırılması için de student's t testi kullanıldı.

SONUÇLAR

İki yönlü varyans analizi sonuçları :Gerek genel, gerekse alt gruplarda nimodipin ve kontrol grubunda sistolik ve diastolik kan basıncı ile nabız ölçümleri kişiler arasında anlamlı derecede farklı bulunmuştur ($p<0.001$). Bu da hem genel olarak hem de alt grupların heterojen olduğunu göstermektedir.

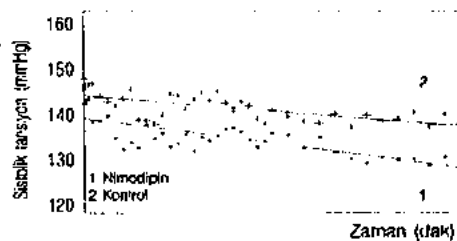
Genel sonuçlar : Grupların genel özellikleri ve ölçümlerle ilgili bazı değerler tablo 1, 2, ve 3'de gösterilmiştir. Nimodipin grubunda sistolik ve diastolik kan basıncı ile nabız ölçüm ortalamaları ilk saatlerden itibaren kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur (Şekil 1a,1b,1c).

Tablo-1: Genel olarak grupların özellikleri

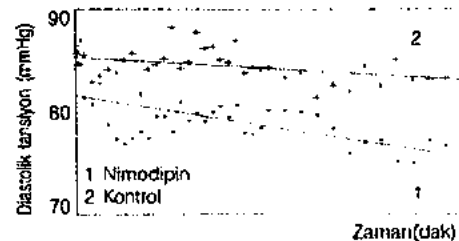
	Nimodipin (n=48)	Kontrol (n=42)
Erkek/kadın	22/26	23/19
Yaş aralığı	35-86	19-85
Yaş ortalaması SH	62.901.53	63.862.12
Serebral enfarkt	23	31
GİA	4	4
Beyin sapı enfarktı	0	1
Borderzon enfarkt	5	2
Laküner enfarkt	2	1
Serebellar enfarkt	4	0
SAK	2	0
Intraserebral kanama	7	3
Beyin sapı kanaması	1	0

Tablo-2: Genel olarak grupların ölçüm değerlerinin özellikleri

	Nimodipin (n=48)	Kontrol (n=42)
Ortalama sistolik tansiyon ölçüm aralığı	129.4 - 146.8	137.0 - 146.6
İlk ve son ortalama sistolik tansiyon	144.5 - 130.8	146.6 - 137.5
Ortalama diastolik tansiyon ölçüm aralığı	75.0 - 85.9	81.4 - 88.2
İlk ve son ortalama diastolik tansiyon	85.9 - 75.5	86.4 - 83.4
Ortalama nabız ölçüm aralığı	78.7 - 88.5	83.9 - 90.4
İlk ve son ortalama nabız	88.4 - 80.3	90.4 - 83.9

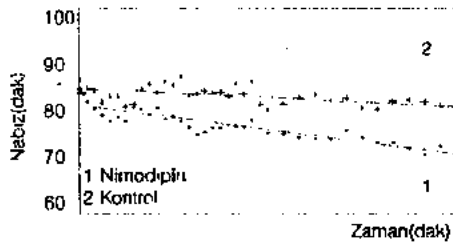


Şekil -1a:Genel olarak nimodipin ve kontrol grubunun ortalama sistolik kan basıncı ölçümlerinin trend grafiği
Beyin Damar Hastalıkları Dergisi 1995,1;1:21-31



Şekil -1b:Genel olarak nimodipin ve kontrol grubunun ortalama diastolik kan basıncı ölçümlerinin trend grafiği

Şekil-1c: Genel olarak nimodipin ve kontrol grubunun ortalama nabız ölçümlerinin trend grafiği



Glasgow koma skalası 12 ve üzerindeki:

Grubun özellikleri ve ölçümlerle ilgili bazı değerler tablo 3 ve 4'de verilmiştir. Nimodipin grubunda sistolik ve diastolik kan basıncı ölçüm ortalamaları ilk saatlerden başlayarak, nabız ölçüm ortalamaları ise daha ileri saatlerden başlamak üzere kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur (Şekil 2a,2b,2c).

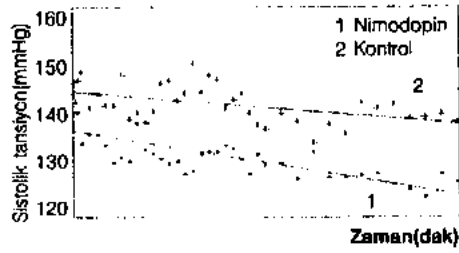
Tablo -3: Genel olarak ve alt gruplarda sistolik ve diastolik kan basıncı ile nabız ölçüm ortalamalarının kontrol grubuna göre olan istatistiksel farklılıkları (p değerleri -student's t testi).

Genel değerlendirme				Glasgow koma skalası 12			Glasgow koma skalası		
zaman	sistolik	diastolik	nabız	sistolik	diastolik	nabız	sistolik	diastolik	nabız
60.dak	<0.05	<0.05		<0.001	<0.01				
3.saat					<0.05				
4.saat		<0.01		<0.05	<0.01				
5.saat	<0.01	<0.01		<0.01	<0.01				
6.saat	<0.01	<0.001		<0.01	<0.001				
7.saat		<0.001		<0.05	<0.001				
9.saat		<0.001	<0.05		<0.001				
10.saat		<0.05			<0.01				
11.saat	<0.05	<0.05	<0.01	<0.01					<0.05
12.saat	<0.05	<0.001	<0.05	<0.01	<0.001				
13.saat			<0.01	<0.05	<0.05	<0.01			
14.saat	<0.01	<0.05	<0.05	<0.001	<0.01				
15.saat	<0.05	<0.001	<0.01	<0.001	<0.001	<0.001			
16.saat	<0.05	<0.001	<0.01	<0.05	<0.01	<0.01		<0.05	
17.saat	<0.05	<0.01	<0.01	<0.01	<0.001	<0.05			
18.saat		<0.05	<0.01	<0.01	<0.01				<0.05
19.saat		<0.001	<0.01		<0.001				<0.05
20.saat		<0.01	<0.001		<0.01				<0.01
21.saat		<0.01	<0.01	<0.01	<0.001				<0.05
22.saat		<0.001	<0.01	<0.01	<0.001				<0.05
23.saat		<0.01	<0.05		<0.001				
24.saat		<0.05							
26.saat			<0.01	<0.05	<0.01				<0.05
28.saat			<0.01	<0.01	<0.01				<0.001
30.saat			<0.001						<0.001
32.saat	<0.01	<0.05	<0.01	<0.05	<0.01				<0.001
34.saat		<0.01	<0.05		<0.01				<0.01
36.saat	<0.01	<0.001	<0.01	<0.001	<0.001				<0.01
38.saat	<0.05	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01				<0.01
40.saat	<0.05	<0.001	<0.001	<0.01	<0.001	<0.05		<0.05	<0.05
42.saat	<0.05	<0.001	<0.001	<0.01	<0.001	<0.05			<0.01
44.saat	<0.05	<0.01	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001			
46.saat	<0.05	<0.001	<0.01	<0.05	<0.01	<0.01			
48.saat	<0.05	<0.001	<0.05	<0.01	<0.001	<0.01			

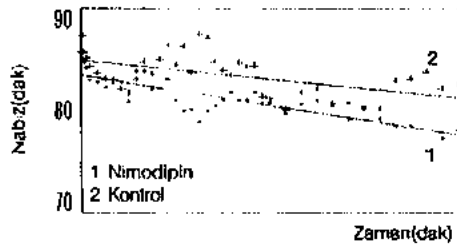
Tablo -4: Glasgow koma skalası 12 ve üzerinde olan grupların ortalama ölçüm değerlerinin özellikleri.

	Nimodipin (n=31)	Kontrol (n=23)
Ortalama sistolik tansiyon ölçüm aralığı	124.0 - 145.2	134.4 - 149.4
İlk ve son ortalama sistolik tansiyon	145.2 - 126.9	143.9 - 138.5
Ortalama diastolik tansiyon ölçüm aralığı	74.0 - 86.0	81.3 - 92.0
İlk ve son ortalama diastolik tansiyon	86.0 - 75.0	87.0 - 87.6
Ortalama nabız ölçüm aralığı	76.0 - 85.1	79.2 - 87.5
İlk ve son ortalama nabız	85.1 - 78.1	85.8 - 82.5

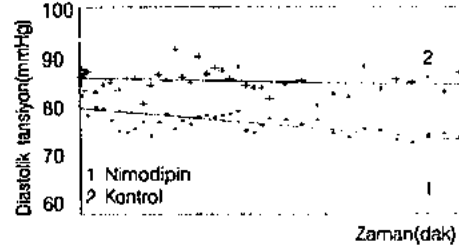
Şekil - 2a: Glasgow koma skalası 12 ve üzerinde olanlarda ortalama sistolik kan basıncı ölçümlerinin trend grafiği



Şekil - 2c: Glasgow koma skalası 12 ve üzerinde olanlarda ortalama nabız ölçümlerinin trend grafiği



Şekil - 2b: Glasgow koma skalası 12 ve üzerinde olanlarda ortalama diastolik kan basıncı ölçümlerinin trend grafiği

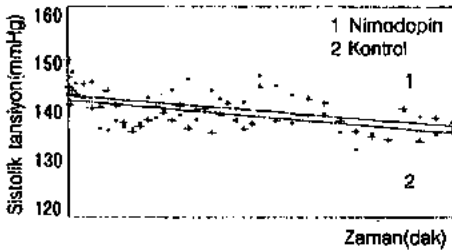


Glasgow koma skalası 11 ve altındakiler: Grubun özellikleri ve ölçümlerle ilgili bazı değerler tablo 3 ve 5'de verilmiştir. Nimodipin grubunda diastolik kan basıncı ile nabız ölçüm ortalamaları kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmasına karşın sistolik kan basıncı ölçüm ortalamalarında anlamlı derecede düşüş gösterilememiştir (Şekil 3a,3b,3c).

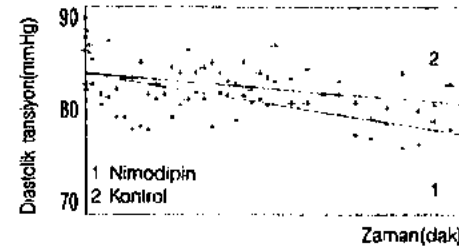
Tablo - 5: Glasgow koma skalası 11 ve altında olan grupların ortalama ölçüm değerlerinin özellikleri

	Nimodipin (n=17)	Kontrol (n=19)
Ortalama sistolik tansiyon ölçüm aralığı	132.9 - 149.7	134.5 - 149.7
İlk ve son ortalama sistolik tansiyon	143.2 - 137.9	149.7 - 136.3
Ortalama diastolik tansiyon ölçüm aralığı	76.5 - 88.9	79.0 - 86.3
İlk ve son ortalama diastolik tansiyon	85.9 - 76.5	85.8 - 79.5
Ortalama nabız ölçüm aralığı	81.0 - 95.0	85.5 - 96.1
İlk ve son ortalama nabız	94.6 - 84.3	95.9 - 85.5

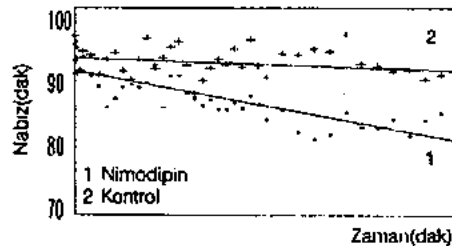
Şekil -3a: Glasgow koma skalası 11 ve altında olanlarda ortalama sistolik kan basıncı ölçümlerinin trend grafiği



Şekil -3b: Glasgow koma skalası 11 ve altında olanlarda ortalama diastolik kan basıncı ölçümlerinin trend grafiği



Şekil -3c: Glasgow koma skalası 11 ve altında olanlarda ortalama nabız ölçümlerinin trend grafiği

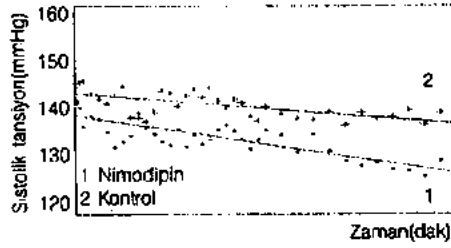


Oral nimodipin kullanımı :Grubun özellikleri ve ölçümlerle ilgili bazı değerler tablo 6 ve 7'de verilmiştir. Nimodipin grubunda sistolik ve diastolik kan basıncı ölçüm ortalamaları ilk saatlerden başlayarak, nabız ölçüm ortalamaları ise daha ileri saatlerden başlamak üzere kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur (Şekil 4a,4b,4c).

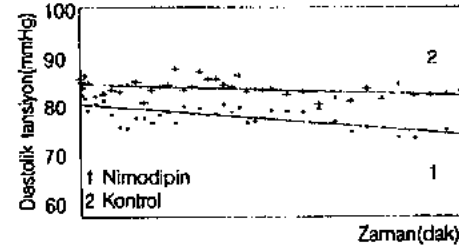
Tablo -6 : Oral nimodipin kullanan grup ve kontrol grubunun ortalama ölçüm değerlerinin özellikleri

	Nimodipin (n=42)	Kontrol (n=42)
Ortalama sistolik tansiyon ölçüm aralığı	127.1 - 144.8	137.0 - 146.6
İlk ve son ortalama sistolik tansiyon	144.8 - 129.1	146.6 - 137.5
Ortalama diastolik tansiyon ölçüm aralığı	74.8 - 85.6	81.4 - 88.2
İlk ve son ortalama diastolik tansiyon	85.6 - 74.9	86.4 - 83.9
Ortalama nabız ölçüm aralığı	77.9 - 88.2	83.9 - 90.4
İlk ve son ortalama nabız	87.6 - 79.6	90.4 - 83.9

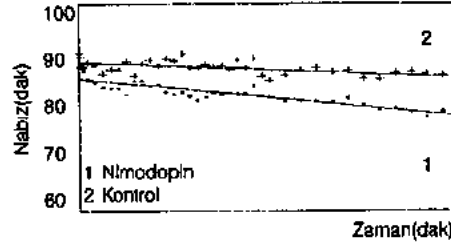
Şekil - 4a: Oral nimodipin kullanan grupta ve kontrol grubunda ortalama sistolik kan basıncı ölçümlerinin trend grafiği



Şekil - 4b: Oral nimodipin kullanan grupta ve kontrol grubunda ortalama diastolik kan basıncı ölçümlerinin trend grafiği



Şekil - 4c: Oral nimodipin kullanan grupta ve kontrol grubunda ortalama nabız ölçümlerinin trend grafiği



İnfüzyon nimodipin kullanımı : Grubun özellikleri ve ölçümlerle ilgili bazı değerler tablo 7 ve 8'de verilmiştir. Nimodipin grubunda sistolik kan basıncı ölçüm ortalamaları ilk saatlerde kontrol grubuna göre anlamlı düşüşler göstermiş daha sonraki saatlerde ise anlamlı farklılıklar bulunmamıştır. Diastolik kan basıncı ölçüm ortalamaları ilk saatlerden başlamak üzere, nabız ölçüm ortalamaları ise daha geç saatlerde kontrol grubuna göre anlamlı düşüşler göstermiştir (Şekil 5a,5b,5c).

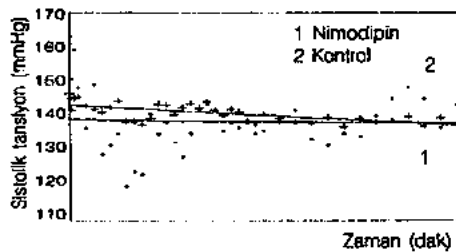
Tablo - 7: Alt gruplarda sistolik ve diastolik kan basıncı ile nabız ölçüm ortalamalarının kontrol grubuna göre olan istatistiksel farklılıkları (p değerleri -student's t testi).

	Nimodipin (n=6)	Kontrol (n=42)
Ortalama sistolik tansiyon ölçüm aralığı	120.0 - 163.3	137.0 - 146.6
İlk ve son ortalama sistolik tansiyon	142.5 - 142.3	146.6 - 137.5
Ortalama diastolik tansiyon ölçüm aralığı	68.3 - 100.0	81.4 - 88.2
İlk ve son ortalama diastolik tansiyon	88.3 - 80.0	86.4 - 83.9
Ortalama nabız ölçüm aralığı	80.7 - 97.0	83.9 - 90.4
İlk ve son ortalama nabız	94.0 - 84.7	90.4 - 83.9

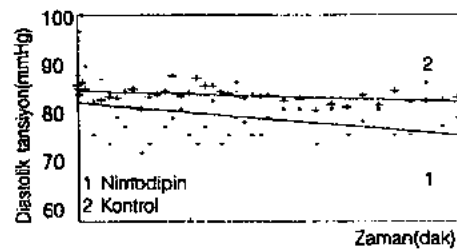
Table - 9: Hipertansiyonu olan grupların ortalama ölçüm değerlerinin özellikleri

Oral nimodipin				İnfüzyon nimodipin			Hipertansiyon var		
zaman	sistolik	diastolik	nabız	sistolik	diastolik	nabız	sistolik	diastolik	nabız
5.dak				<0.05	<0.05				
15.dak					<0.01				
35.dak		<0.05		<0.05	<0.001			<0.05	
60.dak	<0.05	<0.05				<0.05			<0.05
2.saat									<0.01
3.saat									<0.05
4.saat		<0.05		<0.05	<0.01				<0.01
5.saat	<0.01	<0.01		<0.05					
6.saat	<0.01	<0.001				<0.05	<0.05	<0.01	
7.saat		<0.001		<0.001	<0.001	<0.05		<0.01	
8.saat				<0.01	<0.01				
9.saat		<0.01	<0.05	<0.01	<0.01				<0.05
10.saat		<0.05				<0.01		<0.01	
11.saat	<0.05	<0.05	<0.01		<0.05				<0.01
12.saat	<0.05	<0.001	<0.01		<0.05	<0.01		<0.05	<0.01
13.saat	<0.05		<0.01						<0.01
14.saat	<0.05	<0.05	<0.05	<0.01	<0.01				<0.001
15.saat		<0.01	<0.01		<0.001			<0.05	<0.001
16.saat		<0.01	<0.01		<0.01			<0.05	<0.001
17.saat		<0.01	<0.01						<0.01
18.saat			<0.01		<0.001				<0.01
19.saat		<0.01	<0.01		<0.001				<0.001
20.saat		<0.01	<0.001		<0.05	<0.05		<0.05	<0.001
21.saat		<0.01	<0.01			<0.01			<0.001
22.saat		<0.001	<0.01		<0.01	<0.05		<0.05	<0.001
23.saat		<0.01	<0.05		<0.05				<0.01
24.saat									<0.01
26.saat			<0.05						<0.01
28.saat			<0.01			<0.05			<0.001
30.saat			<0.01		<0.01	<0.01			<0.001
32.saat	<0.05	<0.05	<0.01			<0.05	<0.05		<0.001
34.saat	<0.05	<0.01	<0.05		<0.05			<0.01	<0.01
36.saat	<0.01	<0.001	<0.01				<0.01	<0.01	<0.01
38.saat	<0.05	<0.01	<0.01				<0.05		<0.01
40.saat	<0.01	<0.001	<0.001		<0.01			<0.001	<0.01
42.saat	<0.01	<0.001	<0.001		<0.05			<0.01	<0.001
44.saat	<0.01	<0.001	<0.001					<0.05	<0.001
46.saat	<0.05	<0.001	<0.001					<0.01	<0.001
48.saat	<0.01	<0.01	<0.01					<0.001	<0.01

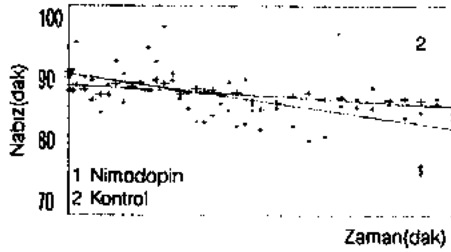
Şekil - 5a: İnfüzyon nimodipin kullanan grupta ve kontrol grubunda ortalama sistolik kan basıncı ölçümlerinin trend grafiği



Şekil - 5b: İnfüzyon nimodipin kullanan grupta ve kontrol grubunda ortalama diastolik kan basıncı ölçümlerinin trend grafiği



Şekil - 5c: İnfüzyon nimodipin kullanan grupta ve kontrol grubunda ortalama nabız ölçümlerinin trend grafiği

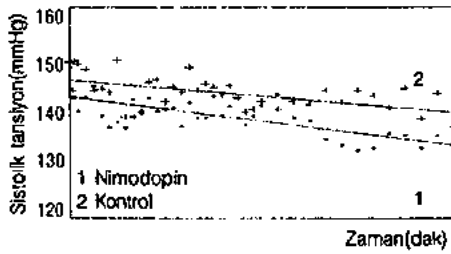


Hipertansiyonu olan hastalar : Grubun özellikleri ve ölçümlerle ilgili bazı değerler tablo 7 ve 9'da verilmiştir. Nimodipin grubunda sistolik kan basıncı ölçüm ortalamaları son saatlerde, diastolik kan basıncı ile nabız ölçüm ortalamaları ise ilk saatlerden başlamak üzere kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşüşler göstermiştir (Şekil 6a,6b,6c).

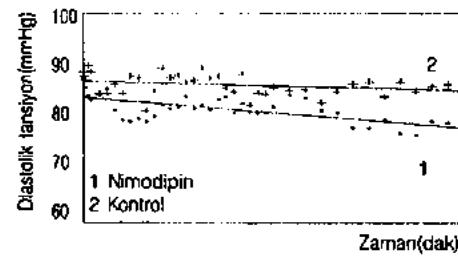
Tablo -8: İnfüzyon nimodipin kullanan grup ve kontrol grubunun ortalama ölçüm değerlerinin özellikleri

	Nimodipin (n=34)	Kontrol (n=24)
Ortalama sistolik tansiyon ölçüm aralığı	132.7 - 148.5	137.3 - 150.0
İlk ve son ortalama sistolik tansiyon	147.4 - 134.3	149.4 - 137.3
Ortalama diastolik tansiyon ölçüm aralığı	76.8 - 87.5	81.3 - 90.0
İlk ve son ortalama diastolik tansiyon	87.5 - 77.8	88.8 - 87.3
Ortalama nabız ölçüm aralığı	79.5 - 89.9	86.1 - 94.2
İlk ve son ortalama nabız	89.5 - 80.8	94.1 - 86.1

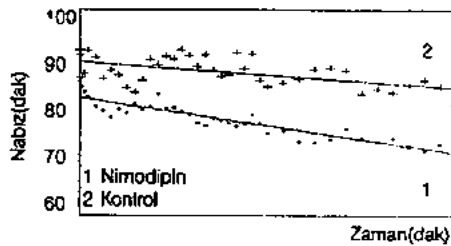
Şekil - 6a: Hipertansiyonu olanlarda ortalama sistolik kan basıncı ölçümlerinin trend grafiği



Şekil - 6b: Hipertansiyonu olanlarda ortalama diastolik kan basıncı ölçümlerinin trend grafiği



Şekil - 6c: Hipertansiyonu olanlarda ortalama nabız ölçümlerinin trend grafiği



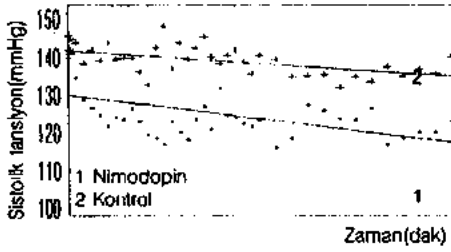
Hipertansiyonu olmayan hastalar : Grubun özellikleri ve ölçümlerle ilgili bazı değerler tablo 10 ve 11'de verilmiştir. Nimodipin grubunda sistolik ve diastolik kan basıncı ölçüm ortalamaları ilk saatlerden başlamak üzere, nabız ölçüm ortalamaları ise tek tük olmak üzere kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşüşler göstermiştir (Şekil 7a,7b,7c).

Tablo -8: İnfüzyon nimodipin kullanan grup ve kontrol grubunun ortalama ölçüm değerlerinin özellikleri

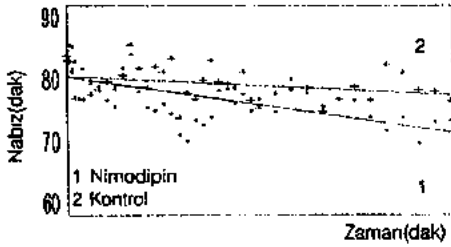
	Nimodipin (n=14)	Kontrol (n=18)
Ortalama sistolik tansiyon ölçüm aralığı	116.4 - 142.5	130.6 - 145.0
İlk ve son ortalama sistolik tansiyon	137.5 - 122.5	142.8 - 137.8
Ortalama diastolik tansiyon ölçüm aralığı	68.6 - 85.7	76.1 - 88.3
İlk ve son ortalama diastolik tansiyon	82.1 - 70.0	83.3 - 79.4
Ortalama nabız ölçüm aralığı	76.9 - 86.3	79.3 - 86.3
İlk ve son ortalama nabız	85.8 - 79.0	85.3 - 80.9

Uzuner ve ark.

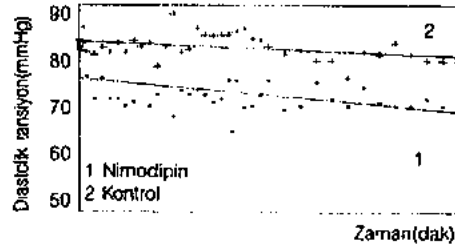
Şekil - 7a: Hipertansiyonu olmayanlarda ortalama sistolik kan basıncı ölçümlerinin trend grafiği



Şekil - 7c: Hipertansiyonu olmayanlarda ortalama nabız ölçümlerinin trend grafiği



Şekil - 7b: Hipertansiyonu olmayanlarda ortalama diastolik kan basıncı ölçümlerinin trend grafiği

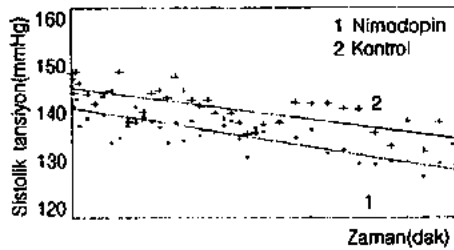


Glasgow koma skalası 11 ve altındakiler: Grubun özellikleri ve ölçümlerle ilgili bazı değerler tablo 3 ve 5'de verilmiştir. Nimodipin grubunda diastolik kan basıncı ile nabız ölçüm ortalamaları kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmasına karşın sistolik kan basıncı ölçüm ortalamalarında anlamlı derecede düşüş gösterilememiştir (Şekil 3a,3b,3c).

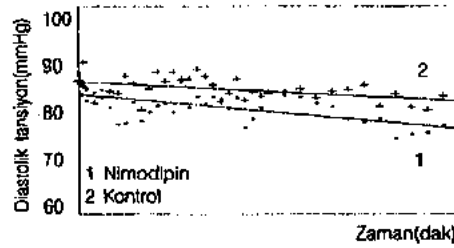
Tablo -10: Hipertansiyonu olmayanlarda ölçüm ortalama değerlerinin özellikleri

	Nimodipin (n=24)	Kontrol (n=22)
Ortalama sistolik tansiyon ölçüm aralığı	127.9 - 147.8	132.7 - 147.7
İlk ve son ortalama sistolik tansiyon	145.0 - 130.0	147.5 - 133.9
Ortalama diastolik tansiyon ölçüm aralığı	74.6 - 87.1	80.0 - 89.1
İlk ve son ortalama diastolik tansiyon	87.1 - 76.0	85.7 - 80.1
Ortalama nabız ölçüm aralığı	77.8 - 89.0	85.0 - 93.9
İlk ve son ortalama nabız	88.2 - 80.3	92.6 - 85.0

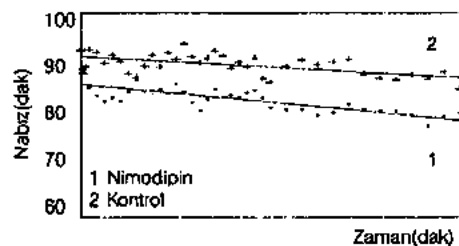
Şekil - 8a: Kalp yetmezliği olanlarda ortalama sistolik kan basıncı ölçümlerinin trend grafiği



Şekil - 8b: Kalp yetmezliği olanlarda ortalama diastolik kan basıncı ölçümlerinin trend grafiği



Şekil - 8c: Kalp yetmezliği olanlarda ortalama nabız ölçümlerinin trend grafiği



Kalp yetmezliği olmayan hastalar : Grubun özellikleri ve ölçümlerle ilgili bazı değerler tablo 11 ve 13'de verilmiştir. Nimodipin grubunda sistolik ve diastolik kan basıncı ölçüm ortalamaları ilk saatlerden başlayarak, nabız ölçüm ortalamaları son saatlerde kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur (Şekil 9a,9b,9c).

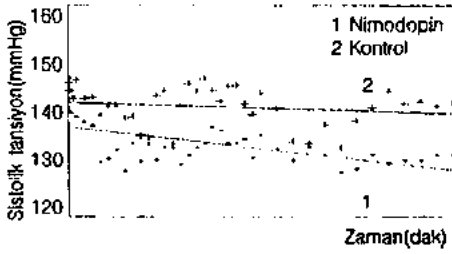
Tablo -3c: Alt gruplarda sistolik ve diastolik kan basıncı ile nabız ölçüm ortalamalarının kontrol grubuna göre olan istatistiksel farklılıkları (p değerleri - student's t testi).

Hipertansiyonu olmayanlar				Kalp yetmezliği olanlar			Kalp yetmezliği olmayanlar		
zaman	sistolik	diastolik	nabız	sistolik	diastolik	nabız	sistolik	diastolik	nabız
0.dak									
5.dak									
15.dak									
35.dak									
60.dak						<0.05			
2.saat		<0.01				<0.01		<0.05	
3.saat	<0.05					<0.01			
4.saat	<0.01	<0.01				<0.01		<0.01	
5.saat	<0.001	<0.01		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	
6.saat	<0.01	<0.01		<0.05	<0.01			<0.05	
7.saat	<0.01	<0.001					<0.05	<0.001	
8.saat	<0.05	<0.05							
9.saat	<0.05	<0.001				<0.05		<0.001	
10.saat	<0.05				<0.05				
11.saat	<0.01					<0.05	<0.05		
12.saat	<0.001	<0.001			<0.05			<0.01	
13.saat	<0.05					<0.01			
14.saat	<0.001	<0.05				<0.01		<0.05	
15.saat	<0.01	<0.001				<0.01	<0.05	<0.001	
16.saat	<0.05	<0.01				<0.01	<0.05	<0.001	
17.saat	<0.05	<0.001				<0.01	<0.05	<0.001	
18.saat	<0.01	<0.001	<0.05			<0.01		<0.01	
19.saat		<0.001				<0.05		<0.001	
20.saat	<0.05	<0.05				<0.01	<0.05	<0.01	<0.05
21.saat	<0.01	<0.001				<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
22.saat	<0.01	<0.001			<0.05	<0.05		<0.01	<0.05
23.saat	<0.05	<0.01						<0.001	
24.saat	<0.01	<0.05							
26.saat	<0.001	<0.001				<0.01		<0.05	
28.saat	<0.01	<0.001				<0.01		<0.05	
30.saat						<0.001			
32.saat		<0.01				<0.01		<0.05	
34.saat						<0.01		<0.05	
36.saat	<0.01	<0.05		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.01	
38.saat		<0.01				<0.05	<0.05	<0.01	
40.saat	<0.01	<0.001	<0.05		<0.01	<0.05	<0.05	<0.001	<0.01
42.saat	<0.01	<0.001			<0.05	<0.01	<0.05	<0.001	<0.01
44.saat	<0.01	<0.05				<0.01	<0.05	<0.05	<0.01
46.saat	<0.05	<0.01			<0.05	<0.01	<0.05	<0.01	
48.saat	<0.01	<0.01					<0.05	<0.001	

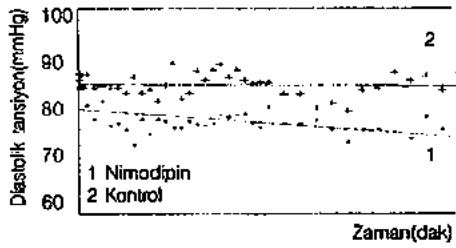
Tablo -11: Alt gruplarda sistolik ve diastolik kan basıncı ile nabız ölçüm ortalamalarının kontrol grubuna göre olan istatistiksel farklılıkları (p değerleri - student's t testi).

	Nimodipin (n=24)	Kontrol (n=20)
Ortalama sistolik tansiyon ölçüm aralığı	128.5 - 146.5	133.0 - 146.3
İlk ve son ortalama sistolik tansiyon	144.0 - 131.7	145.5 - 141.5
Ortalama diastolik tansiyon ölçüm aralığı	73.3 - 86.7	80.0 - 89.3
İlk ve son ortalama diastolik tansiyon	84.8 - 75.0	87.3 - 87.3
Ortalama nabız ölçüm aralığı	79.1 - 88.7	82.3 - 87.9
İlk ve son ortalama nabız	88.7 - 80.3	87.9 - 82.6

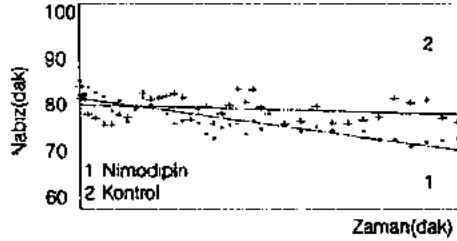
Şekil - 9a: Kalp yetmezliği olmayanlarda ortalama sistolik kan basıncı ölçümlerinin trend grafiği



Şekil - 9b: Kalp yetmezliği olmayanlarda ortalama diastolik kan basıncı ölçümlerinin trend grafiği



Şekil - 9c: Kalp yetmezliği olmayanlarda ortalama nabız ölçümlerinin trend grafiği



TARTIŞMA

Bu çalışmamızda nimodipin ve kontrol gruplarında hem genel olarak hem de alt gruplarda sistolik ve diastolik kan basıncı ile nabız ölçümlerinin kişiler arasında anlamlı derecede farklı olduğunu (ki bu da grupların heterojenitesini göstermektedir) saptadık.

Daha önce serebrovasküler olaylarda nimodipin ile yapılan çalışmalarda, nimodipin'in klinik gidiş ve sonuç üzerine olan etkileri üzerine yoğunlaşmış ve belirgin hipotansif etkinin sıklıkla yüksek dozlarda kullanıldığında ortaya çıktığı ileri sürülmüştür (1,2,5,13-26). Önceki çalışmalarda kullanılan yüksek dozlarla uyumlu olmak üzere çalışmamızda oral nimodipin dozu 180mg/gün verilmiş, iv-infüzyon şeklinde verildiğinde ise doz 48 mg/gün olmuştur. Oral nimodipin verilen grupta ilk

saatlerden başlayarak sistolik ve diastolik kan basıncı ile nabız ölçüm ortalamaları kontrol grubuna göre anlamlı derecede farklı düşüşler göstermiştir. İnfüzyon grubunda ise sistolik kan basıncı ölçüm ortalamaları ilk saatlerde kontrol grubuna göre anlamlı düşüşler göstermiş, daha sonraki saatlerde ise kontrol grubu ile anlamlı farklılıklar bulunmamıştır. Diastolik kan basıncı ölçüm ortalamalarının seyri ise oral yoldan nimodipin verilen gruba benzemektedir. Bu sonuçlar önceki çalışmalarda belirtilen yüksek ve intravenöz yolla verilen nimodipin'in hipotansif etkisinin daha fazla olduğu yönündeki bulgularla uyusmamaktadır. Glasgow koma skalası 11 ve altında olan hastalarda nimodipin'in hem sistolik hem de diastolik kan basıncı üzerinde düşürücü etkisinin anlamlı derecede olmaması bu hastalarda nimodipin'in bozulmuş serebral ve sistemik otoregasyonu fazlaca etkilemediğini düşündürmekte ve daha güvenle kullanılabileceğini işaret etmektedir. Önceden bilinen hipertansiyonu olan veya olay sırasında hipertansiyonu olduğu düşünülen hastalar nimodipin'in hipotansif etkisine daha dirençli görünmektedir. Bu hastalarda da nimodipin kullanımı daha güvenle olabilecektir. Kalp yetmezliği olan hastalarda nimodipin'in hipotansif etkisi belirgin olarak görülmemiştir. Bunun nedeni ilacın etkisizliğinden çok kalp ve damar sisteminin uyarılara verdiği yanıtın kalp yetmezliği olan hastalarda azalmış olabileceğinden dolayı olabilir ve bu gibi durumlarda istatistiksel olarak anlamlı düşüşler gözlenmese de dikkatli kullanım gerekli görülmektedir. Bu aykırılıklar dışında genel olarak ve tüm alt gruplarda; nimodipin grubunda sistolik ve diastolik kan basıncı ile nabız ölçüm ortalamaları kontrol grubuna göre ilk saatlerden başlamak üzere anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Özellikle nabız ölçüm ortalamaları gerek genel gerekse alt gruplarda sürekli kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşüşler göstermiştir. Bu sonuçlar nimodipin'in bradikardi yapıcı etkisinin olduğunu da göstermektedir. İlacın atrial fibrilasyonu veya diğer tip taşiaritmileri olan hastalarda kullanılabileceği öne sürülebilir.

Her ne kadar çalışma sonuçlarımız nimodipin'in istatistiksel olarak anlamlı kan basıncı ve nabız düşüşleri gerçekleştirdiğini gösterse de hiç bir hastada tedaviyi bıraktıracak düzeyde kan basıncı ve nabız azalması ortaya çıkmamıştır. Bilindiği gibi nimodipin voltaja bağlı kalsiyum kanal blokeri olması dolayısı ile özellikle iskemik serebrovasküler olaylarda akut, hatta hiper akut

dönemde, bir çok araştırmada gösterildiği gibi ilk 12 saat içerisinde verildiğinde, ve deneysel araştırmalarda da gösterildiği gibi iskemi öncesi dönemde profilaktik amaçla verildiğinde yararlı etkisi gözlenmektedir. Primer yada sekonder subaraknoid kanama olguları dışında, ki bu vakalarda nimodipin kullanımı vazospazmı önlemek ya da azaltmak amacı ile daha uzun süre kullanılabilir, diğer serebrovasküler olaylarda nimodipin kullanımı yoğun kan basıncı ve nabız izlemi ile akut dönemle sınırlandırılabilir.

KAYNAKLAR

- Pickard JD, Murray GD, Illingworth R, Shaw MDM, Teasdale GM, Foy PM, Humphrey PRD, Lang DA, Nelson R, Richards P, Sinar J, Bailey S, Skene A. Effect of oral nimodipin on cerebral infarction and outcome after subarachnoid haemorrhage: British aneurysm nimodipin trial. *Br Med J*. 1989; 289: 636-642.
- Rousseaux P, Comis P, Bazin A, Peruzzi P, Scherpereel B, Bernard MH, Bertault R, Graftiaux JP. Comparison of 2 consecutive series of aneurysmal subarachnoid hemorrhage with or without nimodipin and study of temperature curve. *Neurochirurgie*. 1993; 39(3): 157-65.
- Luft FC, Haller H. Calcium channel blockers in current medical practice: an update for 1993. *Clin Exp Hypertens*. 1993 Nov; 15(6): 1263-76.
- Fisher M, Grotta J. New uses for calcium channel blockers. Therapeutic implications. *Drugs*. 1993 Dec; 46(6): 961-75.
- Popovic, Danks RA, Siu KH. Experience with nimodipin in aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Med J Aust*. 1993 Jan 18; 158(2): 91-4.
- Uematsu D, Greenberg JH, Hickey WF, Reivich M. Nimodipin attenuates both increase in cytosolic free calcium and histologic damage following focal cerebral ischemia and reperfusion in cats. *Stroke*. 1989; 20: 1531-37.
- Danks AM, Hammond DN, Wainer BH, Van-Buskirk RC, Isaacson RL. Cellular alterations produced by the experimental increase in intracellular calcium and the nature of protective effects from pretreatment with nimodipin. *Brain Res Mol Brain Res*. 1992 Nov; 16(1-2): 168-72.
- Nelson C, Finger S, Simons D. Effects of nimodipin on two neurologic measures sensitive to sensorimotor cortex damage. *Exp Neurol*. 1993 Feb; 119(2): 302-8.
- Carceller F, Roda JM, Gutierrez-Molina M, Lopez-Pajarez R, Albarino AR, Diez-Tejedor E. Can nimodipin prevent ischaemic reperfusion injury in the rat brain? *Neurol Res*. 1993 Dec; 15(6): 395-400.
- Özdemir G, Torun Ş, Öner Ü, Erol K, Cingi M. Deneysel serebral iskemide nikardipin'in etkileri. *Anadolu Tıp Dergisi*. 1993; 15(1): 19-25.
- Torun Ş, Özdemir G, Erol K, Eribenli T, Öner Ü, Cingi M. The effects of Ginkgo Biloba in a rat model of cerebral ischemia: An electron microscopic study. 2nd International Conference on Stroke, Geneva, Switzerland, 1993, p. 65.
- Schindler I, Weindlmayr-Goettel M, Susani M, Gilly H, Steinbereithner K. Effects of nimodipin on regional blood flow in heart and brain during cardiopulmonary resuscitation in pigs. *Anesth Analg*. 1994 Jan; 78(1): 87-93.
- Gelmers HJ, Gerter K, de Weerd CJ, Wiezer JHA. A controlled trial of nimodipin in acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 1988; 318: 203-207.
- Fagan SC, Gengo FM, Bates V, Levine SR, Kinkel WR. Effect of nimodipine on blood pressure in acute ischemic stroke in humans. *Stroke*. 1988; 19: 401-402.
- Paci A, Ottaviano P, Trenta A, Iannone G, Santis LD, Lancia G, Moschini E, Caroci M, Amigori S, Caresia L. Nimodipin in Acute Ischemic Stroke: a double-blind controlled study. *Acta Neurol Scand*. 1989; 80: 282-286.
- Bogouslavsky J, Regli F, Zumstein V, Köbberling W. Double-blind study of nimodipin in non-severe stroke. *Eur Neurol*. 1990; 30: 23-26.
- Martinez-Vila E, Guillén E, Villanueva JA, Matias-Guiu J, Bigorra J, Gil P, Carbonell A, Martinez-Lage JM. Placebo-controlled trial of nimodipin in the treatment of acute ischemic cerebral infarction. *Stroke*. 1990; 21: 1023-1028.
- Trust Study Group. Randomised, double-blind, placebo controlled trial of nimodipin in non-severe stroke. *Lancet*. 1990; 336: 1205-1209.
- Grotta JC. Clinical aspects of the use of calcium antagonists in cerebrovascular disease. *Clin Neuropharmacol*. 1991; 124: 373-390.
- Kaste M, Fogelholm R, Erilä T, Palmöäki H, Murrow K, Rissanen A, Sarna S. A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Nimodipin in Acute Ischemic Hemispheric Stroke. *Stroke*. 1994; 25: 1348-1353.
- Wimalaratna HSK, Capildeo R. Nimodipine in Acute Ischaemic Cerebral Hemisphere Infarction. *Cerebrovasc Dis*. 1994; 4: 179-181.
- Krämer G, Tellenborn B, Schmutzhard E, Aichner F, Schwartz A, Busse O, Hornig C, Ladurner G. Nimodipine in Acute Ischemic Stroke: Results of the Nimodipine German-Austrian Stroke Trial. *Cerebrovasc Dis*. 1994; 4: 182-188.
- Hennerici M, Krämer G, North PM, Schmitz H, Tellenborn D. Nimodipine in the Treatment of Acute MCA Ischemic Stroke. *Cerebrovasc Dis*. 1994; 4: 189-193.
- Norris JW, LeBrun LH, Anderson BA. Intravenous Nimodipine in Acute Ischaemic Stroke. *Cerebrovasc Dis*. 1994; 4: 194-196.
- Mohr JP, Orgogozo JM, Harrison MJC, Hennerici M, Wahlgren NG, Gelmers HJ, Martinez-Vila E, Dycka J, Tellenborn D. Meta-Analysis of Oral Nimodipine Trials in Acute Ischemic Stroke. *Cerebrovasc Dis*. 1994; 4: 197-203.
- Wahlgren NG, MacMahon DG, De Keyser J, Indredavik B, Ryman T. Intravenous nimodipine West European Stroke Trial (INWEST) of Nimodipine in the Treatment of Acute Ischaemic Stroke. *Cerebrovasc Dis*. 1994; 4: 204-210.
- The American Nimodipine Study Group. Clinical trial of nimodipine in acute ischaemic stroke. *Stroke*. 1992; 23: 3-8.
- Fisher M, Bogouslavsky J. A Climber of Hope for Acute Ischemic Stroke. *Cerebrovasc Dis*. 1994; 4: 177-178.

ARTERDEN ARTERE EMBOLİK İNMELEERDE BT BULGULARI*

Sibel KARŞIDAĞ, Betül YALÇINER, Hayriye KÜÇÜKOĞLU, Lütfü HANOĞLU,
Feriha ÖZER, Baki ARPACI, Sevim BAYBAŞ, Dursun KIRBAŞ

Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi
1., 2., ve 3. Nöroloji Klinikleri

ÖZET

Bu çalışmada etyolojik faktör olarak arterden artere emboli saptanan iskemik strok'larda beyin tomografisinde infarktın vasküler dağılım paterni araştırılmıştır. Arterden artere embolik stroke tanısında, Duplex Scan ve Color Doppler ile ekstrakranial karotis sisteminde ileri stenoz (%70 ve üzeri) veya derin ülser plak saptanması ve kardiyak emboli kaynağının EKG, ekokardiografi ile dışlanması kriter olarak kullanılmıştır. Hastanemiz stroke polikliniğinde takip edilen 638 hastadan, iskemik strok olarak kabul edilen 516'sı çalışma kapsamına alınmıştır.

Bu hastalardan 55'inde (yaş ort: 64.11±11.1 yıl, kadın/erkek : 30/25) etyolojik faktör olarak arterden artere emboli saptanmıştır. % 60'ında tek taraflı ileri stenoz, %34.5'unda bilateral ileri stenoz, %5.4'ünde ülser plak tespit edilmiştir. Gerek tek, gerek iki taraflı ileri karotis stenozlarında en sıklıkla gözlenen pial arter infarktları ve bunların içinde özellikle middle serebral arteri kapsayan infarktlardır. Düşük akıma bağlanan striatokapsüler infarktlar tek taraflı stenozlarda daha sık saptanmıştır.

Anahtar kelimeler: Arterden artere emboli-karotis stenozu-tomografi-karotis doppler

CT FINDINGS IN ARTERY TO ARTERY EMBOLIC STROKE

In this study, vascular distribution pattern of infarct has been investigated tomographically in ischemic cerebrovascular accidents (CVA) in which artery-to-artery emboly has been established as an etiologic factor. In diagnosing artery-to-artery embolic CVA, following criteria were used:

1. Advanced stenosis (%70 or above) and/or deep ulcerated plaque must be found in extracranial carotis arteria by duplex scanning and color doppler ultrasonography.
2. A cardiac emboly source has to be excluded by physical examination, ECG and transthoracic echocardiography.

Of the 638 patients who were followed up by our hospital's stroke polyclinic in 1993-1994, 516 cases that were diagnosed as ischemic CVA were included in the study. In 56 cases (average age: 64.11±11.13 yrs, F/M: 30/26) artery-to-artery emboly has been established as the etiologic factor. In % 60 of the cases unilateral advanced stenosis, in 34.5 % bilateral advanced stenosis, in 5.4 % ulcerated plaque have been found. When considering all of our cases, it is found that infarcts of pial artery territory especially in MCA area were most frequent in both unilateral and bilateral advanced stenosis. MCA cortical branches were influenced more than the deep branches.

Key words: Artery-to-artery stroke-carotid artery diseases-computed tomography imaging-carotis doppler.

GİRİŞ

Bilgisayarlı beyin tomografisinde (BT) görülen infarktlar, şekil, boyut, yerleşim ve patogenezi-lerinde rol alan faktörler gözlemlenerek şu şekilde sınıflandırılabilir:

1) Serebral mikroangiopatiji gösteren infarktlar (lakünler)

2) Ekstrakranial ve intrakranial makroangiopati

Intrakranial makroangiopatinin strok popülasyonunun yalnızca küçük bir alt grubunu yansıttığı belirtilmektedir. Intrakranial makroangiopati, geniş intrakranial serebral arterlerde aterosklerotik plaklar üzerine eklenen trombozla meydana gelir. Akut inme ile gelen bir hastada, teritoryel infarktların sebebi olarak geniş serebral arterlerin trombozu pratikte ihmal edilebilir (1). Ekstrakranial makroangiopati, uzak hemodinamik etki ile subkortikal besleme alanlarında terminal zon infarktlarına ya

da tipik kortikal-subkortikal watershed infarktlara; arteriyel embolik veya kardiyak embolik etki ile pial arterlerde teritoryel infarktlara sebep olur (2). Arterioembolik kaynaklar, internal karotid arterde (YCA) trombotik olarak aktif ülser plaklar, ileri derecede stenozlar veya oklüzyonlar, diseksiyonlardır (1-3).

Bu çalışmada, etyolojik olarak arterioembolik kaynak saptanan hastalarda BT'de infarktın lokalizasyonu incelenmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Arterden artere embolik inme tanısında aşağıdaki kriterler kullanılmıştır:

1) Duplex scan ve color doppler ultrasonografi ile ekstrakranial YCA'da ileri stenoz (%70 ve üzeri) veya

* 4. Avrupa Strok Konferansı'nda Poster Olarak Sunulmuştur.

Adres: Uz. Dr. Sibel Karşıdağ Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi 1. Nöroloji Kliniği 34747 Bakırköy / İstanbul
Tel: 543 65 65 Fax: 0-212-571 24 51

2mm. yi aşan derin ülsere plak saptanması

2) Fizik muayene, elektrokardiografi (EKG), transtorasik ekokardiografi ile kardiyak embolik kaynağın dışlanması

Asemptomatik ileri stenozlar çalışma dışı bırakılmıştır. Tüm vakalara erken dönemde BT çekilmiş olup, ilk 3 gün içinde tekrarlanmıştır. İntrakranial kanama, tümör ve diğer akut beyin hastalıkları BT ile dışlanmıştır. Carotid doppler ultrasonografi çalışmaları, 7.5mHz'lik prob ile Acuson XT-5 aletiyle yapılmıştır. BT'de görülen hemisferik infarktlar şu şekilde sınıflandırılmıştır:

1. Ana intraserebral arterlerin dallarının besleme alanına uyan bölgesel infarktlar (Pial arter territoryel infarkt). Territoryel infarktlar kendi aralarında etkilenen damar alanına göre anterior serebral arter (ACA), middle serebral arter (MCA), posterior serebral arter (PCA) olarak ayrılmıştır. MCA alanına sınırlı infarktlarda kendi aralarında, üst divisiyondan ya da alt divisiyondan çıkan dalları kapsayan infarktlar yüzeysel kortikal etkilenim olarak, üst ve alt divisyonu birlikte içeren infarktlar geniş kortikal etkilenim olarak sınıflandırılmıştır (4).

2. Hemodinamik olarak meydana gelen subkortikal terminal besleme alanlarında lokalize infarktlar (terminal zon infarkt) ve tipik kortikal-subkortikal watershed infarktlar (borderline infarkt)

3. Derin dalları etkileyen infarktlar (Striatokapsüler infarkt)

Burada lezyon kaudat nukleus başı, internal kapsül, lentiform nukleus, eksternal kapsül, klaustruma sınırlıdır (2).

SONUÇLAR

Hastanemiz strok polikliniğinde takip edilen 638 hastadan, iskemik strok olarak kabul edilen 516'sı çalışma kapsamına alınmıştır. Bu hastalardan 55'inde (yaş ort: 64.11±11.13, kadın/erkek :30/25) etyolojik faktör olarak arterden artere emboli saptanmıştır. % 60'da (n: 33) tek taraflı ileri stenoz, %34.5'de (n:19) bilateral ileri stenoz, %5.4'de (n: 3) ülsere plak tespit edilmiştir. YCA ileri stenozundan dolayı meydana gelen iskemik beyin lezyonlarının lokalizasyonlarına göre dağılımı Tablo 1'de gösterilmektedir. İki taraflı ileri stenoz saptanan olgulardan ikisinde kombine infarkt (pial + striatokapsüler infarkt ve pial + terminal zon infarkt) saptanmıştır. Tablo 2'de pial arter infarktlarının etkilenen ana damara göre dağılımları görülmektedir. Striatokapsüler infarktlar MCA, anterior koroidal arter ve kısmen PCA'yı kapsadıkları için sadece Tablo 1'de gösterilmiş, Tablo 2'de dikkate alınmamıştır. Tablo 3'te MCA'yı kapsayan infark-

tlar, yüzeysel kortikal dalların etkilenim ve geniş kortikal etkilenim gözönüne alınarak ayrılmıştır.

Tablo-1: YCA'da ileri stenoz saptanan 55 hastada infarktların yerleşimi

	Tek taraflı ileri stenoz (n:33)	İki taraflı ileri stenoz (n:19)	Derin ülsere plak (n:3)
1-Pial arter territoryel infarkt	22	12	2
2-Terminal zon infarkt	4	4	1
3-Striatokapsüler infarkt	7	1	-
1, 2, 3 'ü değişik kombinasyonlarda içeren infarktlar	-	2	-

Tablo-2: Pial Territoryel infarktlarda vasküler dağılım paterni.

Pial arter territoryel infarkt	Tek taraflı ileri stenoz (n:22)	İki taraflı ileri stenoz (n:14)	Derin ülsere plak (n:2)
ACA	1	-	-
MCA	19	14	1
PCA	1	-	1
ACA ve/veya MCA ve/veya PCA'yı birlikte içeren infarktlar	1	-	-

Tablo-3: MCA infarktlarında etkilenim şekli

MCA territoryel infarkt	Tek taraflı ileri stenoz (n:20)	İki taraflı ileri stenoz (n:14)	Derin ülsere plak (n:1)
Yüzeysel kortikal etkilenim	14	12	1
Geniş kortikal etkilenim	6	2	-

TARTIŞMA

Çeşitli çalışmalarda kardiyak orijinli inmelerin tüm serebral iskemik strokların % 6-23'üne karşılık geldiği (5-8), buna karşın karotid arter hastalığına bağlı strokların yaklaşık % 22'sini oluşturduğu bildirilmektedir (1,9,10). Serebral iske mi ve infarkt patogene zinde karotid arter aterosklerozunun önemi yıllardır bilinmektedir (11). Strokun gelişiminde karotid aterosklerotik plağın patojenik rolü, em-

boligenik ve hemodinamik önem taşımalarına dayanır (11-13). Eğer tam tıkalı değilse, karotiddeki ve Willis poligonundaki akım normal perfüzyon basıncını idame ettirir. Karotis ve Willis poligonu vasıtasıyla sirkülasyon yetersiz hale geldiği zaman oftalmik arteriyel kollateraller ve leptomeningial kollateraller fonksiyonel hale gelir. Ciddi bir karotid lezyonun distalinde hemodinamik yetmezlik gelişmesi için bu kollateral desteğin yetersiz olması gerekir. Hemodinamik yetmezlik ile infarkt gelişimi güç iken, aterosklerotik plak boyutu arttıkça türbülant akımın artması, daha trombogenik komplike friable lezyonların gelişiminden dolayı daha muhtemel tromboembolizm kaynağı olur.

Hemodinamik yetmezlik ile cerebral iskemik lezyonların patogenezi aydınlatmada sadece karotid stenoz derecesini kullanmanın yetersiz olduğu, serebral hemodinami hakkında karar vermek için PET ve serebral kan ölçümünün birlikte kullanılması önerilmektedir (12). Bununla birlikte lumeni 70-75% daraltan, az organize, içinde hemoraji gelişen, intraluminal yüzeyi modifiye eden ülserasyona sahip plaklar strot için yüksek risk taşır (3,11). Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda kardiyak ve arteriyel kaynaklı embolik infarktların farklı boyut ve lokalizasyonda olmalarının nedeni olarak şu faktörler ileri sürülmüştür (14-16):

- Pıhtının farklı boyutta olması
- Embolusun bileşimi
- Kollateral perfüzyonun yeterliliği
- Rekanalizasyonun başlama zamanı

Geniş damarlardan kopan embolizm beyaz trombusten (platelet agregatları), kardiyak kaynaklı embolizm kırmızı trombusten (trombosit+fibrin ağları) dolaydır. Bu nedenle kardiyak embolizmde pıhtının tip ve boyutu daha büyük olmalıdır. Yapılan çalışmalarda kardiyak embolizmde gelişen infarktın daha geniş volüme sahip olduğu saptanmıştır. Arterden embolizmde süperfisyal infarktlar daha sık iken, kardiyak embolizmde süperfisyal+derin infarktlar sık saptanmıştır (14). Arteriyel orijinli stroklarda, lentiform nukleusları kapsayan infarktların nadir görüldüğü kaydedilmekte ve derin yerleşimli infarktlar düşük akıma atfedilmektedir (17). Derin lentikülostriat dallar daha az kollateral sirkülasyon potansiyeline sahiptir ve yetersiz perfüzyon durumunda infarkt gelişimine adaydır (17,18). Bizim vakalarımızda striatokapsüler infarktlar, tek taraflı stenozlarda % 21, iki taraflı stenozlarda % 5 oranında saptanmıştır. İki taraflı stenozlarda derin yerleşimli infarktların az görülmesinin nedeni olarak, Willis poligonunun posterior kısmında kompensasyonun gelişmesi öne sürülebilir. Bunu destekleyici olarak iki taraflı stenozlarda PCA alanında da infarkt saptanmamıştır.

ICA hastalığında kollateral anastomotik kanalların mevcut olmaması veya sınırlı olmasının geniş serebral infarktlara neden olduğu ileri sürülmektedir (17). Bizim çalışmamızda geniş infarktlar, tek taraflı karotis stenozunda daha yaygın görülmektedir. Bu olgularda serebral kan akımı ve PET yapılmış olsaydı, kollateral akımın geniş infarkt oluşumundaki rolü daha iyi anlaşılabilirdi. Karotid arter oklüzyonunda, watershed ve terminal zon infarktları büyük olasılıkla distal akım yetmezliğine, çok nadiren mikroembolilere bağlanmaktadır (19). Bizim çalışmamızda terminal zon infarktları, tek taraflı stenozda %12, iki taraflı stenozda %21 oranında saptanmıştır. İki taraflı stenozda posterior kollaterallerle akım desteklenmeye çalışılsa da serebral kan akımında özellikle distalde egemen düşük akım beklenen sonuçtur. Bizim çalışmamızda karotis hastalıklarında CT'de en sık görülen infarkt paterni pial territoryel infarktlardır. MCA, en sık etkilenen damar iken, kortikal etkilenim belirgindir. Sonuç olarak, karotiste stenozu yol açan aterosklerotik plaktan kopan embolik fragmanlarla oluşan strokta, kollateral sirkülasyon iyi gelişmiş, embolus küçük ve distal dallara parçalanıp gidiyorsa, rekanalizasyon hızlı ise infarkt boyutu küçük olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Ringelstein EB, Koschorke S, Holling A, Thron A, Lanzert H, Minale C. Computed tomographic patterns of proven embolic brain infarctions. *Ann Neurol* 1989; 26: 759-765.
2. Ringelstein EB, Zeumer H, Angelou D. The pathogenesis of stroke from internal carotid artery occlusion. Diagnostic and therapeutical implications. *Stroke* 1983; 14: 867-875.
3. O'Holleran LW, Kennelly MM, McClurken M, Johnson JM. Natural History of Asymptomatic carotid plaque. *The American Journal of Surgery* 1987; 154: 659-661.
4. Damasio H. A computed tomographic guide to the identification of cerebral vascular territories. *Arch Neurol* 1983; 40: 138-142.
5. Mohr JP, Caplan LR, Melski JW, Goldstein RJ, Duncan GW, Kistler JP, Pessin MS, Bleich HL. The Harvard Cooperative Stroke Registry: A prospective registry. *Neurology* 1978; 28: 754-762.
6. Wolf PA, Kannel W, McGee DL, Meeks SL, Bharucha NE, McNamara PM. Duration of atrial fibrillation and imminence of stroke: The Framingham Study. *Stroke* 1983; 14: 664-667.
7. Caplan LR, Hier D, D'Cruz I. Cerebral embolism in the Michael Reese Stroke Registry. *Stroke* 1982; 14: 530-537.
8. Cerebral Embolism Task Force. Cardiac embolism. *Arch Neurol* 1989; 46: 727-743.
9. Cujec B, Polasek P, Voll C, Shuaib A. Transesophageal echocardiography in the detection of potential cardiac source of embolism in stroke patients. *Stroke* 1991; 22: 727-733.
10. Lee RJ, Bartzokis T, Yeoh TK, Grogan HR, Choi D, Schnitger I. Enhanced detection of intracardiac sources of cerebral emboli by transesophageal echocardiography. *Stroke* 1991; 22: 734-739.
11. Gomez CR. Carotid plaque morphology and risk for stroke. *Stroke* 1989; 24: 25-29.

12. Powers WJ, Press GA, Grubb RL, Gado M, Raichle ME. The effect of hemodynamically significant carotid artery disease on the hemodynamic status of the cerebral circulation. *Annals of Internal Medicine* 1987; 106: 27-34.
13. Zhu CZ, Norris JW. Role of carotid stenosis in ischemic stroke. *Stroke* 1990; 21: 1131-1134.
14. Timsit SG, Sacco RL, Mohr JP, Foulkes MA, Tatemichi TK, Wolf PA, Price TR, Hier DB. Brain infarction severity differs according to cardiac or arterial embolic source. *Neurology* 1993; 43: 728- 733.
15. Rodda RA, Path FRC. The arterial patterns associated with internal carotid disease and cerebral infarcts. *Stroke* 1986; 17: 69-75.
16. Mosmans PCM, Veering MM, Jonkman EJ. ISI values and interhemispheric differences in patients with ischemic cerebrovascular disease; Correlations with clinical and angiographic findings. *Stroke* 1986; 17: 58-63.
17. Caplan L, Babikian V, Helgason C, Hier DB, DeWitt D, Patel D, Stein R. Occlusive disease of the middle cerebral artery. *Neurology* 1985; 35: 975-982.
18. Ringelstein EB, Biniek R, Weiller C, Ammeling B, Nolte PN, Thron A. Type and extent of hemispheric brain infarctions and clinical outcome in early and delayed middle cerebral artery recanalization. *Neurology* 1992; 42: 289-298.
19. Timsit SG, Sacco RL, Mohr JP, Foulkes MA, Tatemichi TK, Wolf PA, Price TR, Hier DB. Early clinical differentiation of cerebral infarction from severe atherosclerotic stenosis and cardioembolism. *Stroke* 1992; 23: 486-491.

STROK'TA ANTİKARDİYOLİPİN ANTİKORLARI

Nebahat TAŞDEMİR, Temel TOMBUL, Uzun ATEŞ, Mehmet GÜLERSÖNMEZ,

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı

ÖZET

Bazı otoimmün, enfeksiyöz ve kardiyovasküler hastalıklarda yükseldiği bilinen antikardiyolipin antikorların (ACA) strok etyopatogeneziinde de önemli rol oynadığı kaydedilmiştir. ACA'lar serebral damarlarda nonvaskülitik trombotik bir lezyona yol açarak iskemik stroka neden olur.

Bu çalışmada yaşları 25-85 arasında (Ort. ve SD: 58,42±14,02) olan, 24'ü erkek 19'u kadın, 43 strok olgusu incelemeye alındı. Hastaların 34'ü iskemik, 9'u hemorajik stroktu. ACA'lar RIA yöntemiyle çalışıldı. Olguların 8'inde ACA yüksekliği saptandı. Bunların 4'ü IgG, 4'ü IgM grubu antikorlardı. ACA'yu yüksek olan grupta yaş ortalaması normal olanlara göre anlamlı olarak küçük bulundu (Ort. ve SD: 57,25±11,59), ($t=12,41$, $P<0,001$). Erkek olgularda yüksekliğin daha fazla olduğu saptandı. 8 olgusunun 3'ünde rekürrens olması, kardiyovasküler risk faktörlere sıkça rastlanması dikkati çekti.

ACA yüksekliğinin insidans, yaş, cins, risk faktörleri, rekürrens ve laboratuvar bulguları ile ilişkisi literatürle karşılaştırılarak değerlendirildi. Rutin tetkiklerle etyolojisi saptanamayan, özellikle genç yaşta iskemik strok vakalarında tanı ve takibe yönelik önemi vurgulandı. Serebral ve periferik vasküler tromboembolilerdeki rekürrense ilişkin yol göstericiliği tartışıldı.

Anahtar Kelimeler : Antikardiyolipin antikorları, Strok

ANTYCARDIOLYPYN ANTYBODIES ON STROKE

It has been recorded that the anticardiolipin antibodies which known that rise in some autoimmune, infectious and cardiovascular diseases take role on stroke ethiopathogenesis. The ACA's cause to ischemic stroke investigating a nonvasculitic thrombotic lesion in cerebral veins and arteries.

In this study 43 stroke cases have been taken for investigation, containing 24 males and 19 females who are 25-85 years old (Ave. and SD:58,42±14,02) 34 of patients were ischemic and 9 of them were hemorrhagic stroke. ACA highness has been determined on 8 of the total cases, 4 of them were IgG and 4 of them IgM group antibodies. The average age has been found significantly small. In the group who have high ACA, in comparison with the group who have normal ACA (Ave. and SD:57,25±11,59), ($t=12,41$; $P<0,001$). It has been determined that, the rising was higher in male cases than the female. It has been noted occurrence of recurrence on 3 of 8 cases and encountering of cardiovascular risk factors in the half of patients. The incidence, age, sex, and risk factors of ACA highness, and their relationship with recurrence and laboratory symptoms have been evaluated in comparison with the literature.

It has been emphasized its importance inclined to diagnose and follow up the ischemic stroke cases whose etiology can not be determined through routine check up, especially in the prime of their life. Its guideness has been discussed with regard to recurrence in cerebral and peripheric vascular thromboembolies.

Key words: Anticardiolipin Antibodies, Stroke

GİRİŞ

Antikardiyolipin antikorlar (ACA), lupus antikoagulanları ile birlikte antifosfolipid antikorların (aPLab) bir alt grubudur. Negatif yüklü veya nötral fosfolipidlere bağlanırlar. Serumda dolaşan ve IgG, IgM, IgA alt grupları içeren poliklonal immünglobulinlerdir (1,2,3,4,5,6).

Çeşitli organlarda tekrarlayabilen arteriyel ve venöz trombozların etyolojisinde rol oynarlar (7). Özellikle sistemik lupus eritematozus'da (SLE) ve diğer bazı otoimmün hastalıklarda yükseldikleri bildirilmiştir. Strok, geçici iskemik atak (GYA) ve diğer nörolojik hastalıklarda yükseldiklerini bildiren yayınlar vardır. (1,2,3,4,5,6). ACA yüksekliğinin bulunabildiği sistemik ve nörolojik hastalıklar Tablo I ve Tablo II'de verilmiştir.

TabloI: ACA ile ilişkili Sistemik hastalıklar

Tekrarlayan tromboemboliler (arteriyel veya venöz) (7)
Koroner kalp hastalıkları (9,10)
İdiopatik trombositopenik purpura
Degas sendromu (malign atrofik papulozis)
Sjögren sendromu
Behçet hastalığı
Waldenström makroglobülinemisi
Lyme hastalığı
Romatoid, osteoartrit, psöriatik artrit
Dermatomiyoit, polimiyozit
Sneddon sendromu (Livedo retikularis ve strok) (11)
AIDS
Timoma
Livedo retikularis.
Spontan abortus.

Tablo II: ACA İle İlişkili Nörolojik hastalıklar (2,3,4,6)

Serebral İnfarkt
Geçici iskemik atak
Monoküler görme bozukluğu (amorozis fugax)
Vasküler Demans
Epileptik nöbetler (nadiren)
Serebral venöz tromboz
Transvers miyelit, multipl skleroz

Ayrıca çeşitli enfeksiyonlarda da ACA titresinin yükseldiğini bildiren yayınlar vardır. Bunlar Epstein-Barr, viral hepatit, kızıl, kızamık, su çiçeği, viral pnömoniler ve mikoplazma enfeksiyonlarıdır (12).

ACA yüksekliği olan hastalarda SLE, sistemik vaskülit veya inflamatuvar durum olmaksızın, multipl serebral infarktlar görülebilmektedir (7,8). Multipl serebral infarkt ve demansı olan, dolaşımında yüksek titrede ACA saptanan ve başka bir otoimmün hastalığı bulunmayan olgular yayınlanmıştır (6).

Vasküler ve nonvasküler nörolojik hastalıklarla ilgili çalışmalarda vasküler olanların oranının daha fazla olduğu (%70) bildirilmiştir (6,7).

Patogeneizde immün sistemin devrede olduğu protrombotik bir durumun rol oynadığı düşünülmektedir (3,8). Antifosfolipid antikorların hedef yapıları olarak endotelial hücre aktivatörü olan prostasiklin (PGI), antitrombin III, protein C ve S, plasental antikoagulan proteini (PAP), prekallikrein ve trombositler gösterilmektedir. ACA'lara bağlı potansiyel mekanizmalar bu yapıların inhibisyonu ile olmaktadır (5).

Histopatolojik olarak trombosit fibrin plakları tarafından oluşturulan mikrovasküler oklüzyon gösterilmiştir. Sınırlı sayıda patolojik çalışmalarda büyük ve küçük serebral damarlarda noninflamatuvar trombotik lezyonların varlığı bildirilmektedir (6,7).

ACA, ELYSA (enzyme linked immunosorbent assays) ve RIA (radioimmunoassay) yöntemleri ile test edilir. Doğruluk oranı ELYSA'da daha yüksektir. Benzer antikorlarla yanlış pozitif sonuç verilmektedir (2,3,4,5,6).

Biz de çalışmamızda strokta antikardiolipin antikorlarını araştırarak, tanı ve rekürrens yönünden değerini, yaş ve risk faktörleri ile ilişkisini ortaya koymayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Kasım 1994 - Mayıs 1995 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji kliniğine yatırılan 19'u kadın, 24'ü erkek, 43 strok olgusu çalışmaya alındı. Yaş aralığı 25 - 85 olup, ortalama ve standart sapması $58,42 \pm 14,02$ bulundu.

Hastalar, başlangıç semptomundan sonra ilk 72 saat içinde başvurmuştu. Tanı, klinik nörolojik bulgular ve bilgisayarlı beyin tomografisi ile konuldu. Olguların çoğunu iskemik serebrovasküler olaylar oluşturuyordu. Risk faktörleri yönünden hipertansiyon, diabetes mellitus, kalp hastalığı, sigara, rekürrens, hiperkolesterolemi ve periferik tromboemboli değerlendirildi. Rutin laboratuvar tetkikleri yapıldı. Başlıca kan sayımı, sedimantasyon hızı, serum lipid ve kolesterol düzeyleri, protrombin zamanı ve parsiyel tromboplastin zamanı (APTT) ölçüldü. Kardiyovasküler sistem yönünden, tele, ekokardiyografi, EKG ve karotis doppler incelemeleri yapıldı.

Tüm hastalarda antikardiolipin antikorlar, RIA yöntemi ile çalışıldı. IgM için 20 U/ml ve IgG için 15 U/ml 'nin üzerindeki değerler patolojik kabul edildi. Ölçümlerin bir kısmında, istatistiki değerlendirmede student-t testi uygulandı.

SONUÇLAR

ACA (+) olan olgular, yaş, cins, risk faktörleri, rekürrens ve laboratuvar bulguları yönünden analiz edildi. Bu parametreler ACA yüksekliği olmayan olgularla karşılaştırıldı. Stroklu 43 hastanın 34'ünde infarkt, 9'unda hemoraji mevcuttu.

ACA titresini yüksekliği 43 olgunun 8'inde saptandı (%18,6). Antikorların 4'ü Ig G, 4'ü IgM alt grubundandı. Bunlar infarktlı hastaların %20'sini oluşturuyordu. Yaş ortalama ve standart sapması $57,25 \pm 11,59$ bulundu. ACA (-) olan olgularda $58,73 \pm 7,7$ olarak bulundu. Bu iki grup arasında istatistiki olarak anlamlı fark saptandı. ($t=12,41; p<0,001$). Buna göre ACA titresini yüksek olan stroklu hastaların, normal olanlara göre daha genç oldukları söylenebilir. Olguların 19'u kadın 24'ü erkekti. ACA yüksekliği saptananların ise 1'i kadın, 7'si erkekti.

Nörolojik muayenede değişik düzeylerde kognitif fonksiyon ve/veya bilinç bozukluğu, motor ve duysal defisitler ve patolojik reflexler saptandı.

ACA yüksekliği gösteren 3 olguda rekürrens vardı (%37,5). Bunlarda kardiyovasküler risk faktörlerinin olmaması dikkati çekti. Bu üç vakada IgM yüksekliği vardı. Risk faktörleri yönünden incelendiğinde, 3'ünde hipertansiyon, 4'ünde

kardiyak sorunlar, 1'inde hiperkolesterolemi, 1'inde polisitemi saptandı. 3 olguda rekurrens, 1'inde periferik arter embolisi (sağ femoral arter) gelişmişti. Bu risk faktörleri ACA normal olan 35 olgu ile karşılaştırıldı. (Tablo III.).

Tablo III: ACA Yüksekliği Olanlarda Rekurrens Ve Risk Faktörlerinin Dağılımı :

ACA	HT n %	Diabet n %	Kalp Hast n %	Rekurrens n %	Kolesterol n %	Periferik Emboli n %
Yüksek	3 37,5	1 12,5	4 50	3 37,5	1 12,5	1 12,5
Normal	10 28	4 11	13 17	7 20	3 8,5	2 5,7

Stroka eşlik eden kalp hastalığının tanısına yönelik incelemeler sonucu ACA (+) olan grupta %50 oranında patolojik saptandı (Tablo IV).

Tablo IV : ACA (+) Strok Olgularında Kalp Hastalığı :

Kalp Hastalığı	n	%
Aterosklerotik Hast.	2	25
Valvuler Hast	1	12,5
Disritmi	1	12,5
Normal	4	50

TARTIŞMA

Strok popülasyonunda ACA yüksekliği insidansı hakkında literatürde değişik sonuçlar (%15-38) bulunmaktadır (3,12,13). Muir ve ark (1994) kontrol grubu ile karşılaştırılmalı yaptıkları geniş serili araştırmada, insidansın yüksek olduğunu, ancak ACA titre değerleri ortalamalarının hasta grupta kontrol grubuna göre anlamlı bir fark taşımadığını kaydettiler. Dolayısı ile bu parametrenin strok için "genç hastalarda bağımsız bir risk faktörü" olduğu hipotezine katılmadıklarını bildirdiler. Ancak stroklu olguların %38'inde göreceli de olsa yükselme görüldüğüne dikkati çektiler (12). APASS'da (Strokta Antifosfolipit Antikorları çalışması) 60 yaş üzerindeki olgularda insidans %27 olarak bildirilmiştir(16). ACA yüksekliği ile strok arasında bağlantı olduğuna dair yayınlar giderek artmaktadır (1,4,5,6,8,13,14.). Muir ve ark, IgG grubu ACA'larda kontrol grubuna göre artış saptarken, IgM ve IgA' da hafif bir azalma bildirdiler (12). Biz tüm olgularımızın %18'inde, infarklı olanların ise

%20'sinde yükseklik bulduk. Bunların 4'ü IgM grubu antikorlardı.

Keith ve ark'nun (1994) çalışmasında ACA(+)liği olan nonselektif stroklu hastaların %11' inin primer intraserebral hemoraji olduğu bildirilmiştir (12) Bizim serimizdeki bu grup hastaların biri hemorajikti (%12,5).

Özellikle genç hastalarda IgG grubu ACA'nın daha sıklıkla yüksek olduğu kaydedilmiştir(3,12,15).

Miyokard infarktusu geçirenlerin genç olanlarında ACA yüksekliği daha fazla bulunmuştur(5). Bir çalışmada strokta ACA insidansı 50 yaşın altındaki hastalarda %46, 50 yaş üzerinde ise %20 olarak kaydedilmiştir (8). Bizim olgularımızda yaş ortalamasının düşük olması literatürle uyumlu idi. 50 yaşın altında, ACA yüksekliğinde kadın-erkek oranının eşit olduğu, 50 yaşın üzerinde erkeklerde daha fazla görüldüğü yayınlanmıştır (7). Bizim 8 olgumuzun 7'si erkekti (%87,5).

ACA yüksekliği ile giden 8 vakamızdan 3'ünde rekurrens saptadık, Bunlarda ayrıca geçici istemik atak öyküsü de vardı (%37,5), Saptanabilen başka bir risk faktörünün olmaması dikkat çekiciydi. ACA(+) olan olgularda rekurrens oranı olmayanlara göre göreceli olarak daha fazlaydı. Rekurrens ile ilgili yorumlarda ACA yüksekliğinin rekurrens için bir yol gösterici olduğu bildirilmektedir. Levine ve ark 1,18 yıl içerisinde strokta %18,7, GIA'da %15,8 (toplam %35) rekurrens bildirdiler. çalışmaya kabul edildikleri stroktan önceki dönemde ise bu oran %25'di (14). Diğer yazarların sonuçları da bu doğrultudadır (2,7,8). Rekurrens gösterenlerde IgM grubu ACA ların yükseldiğine ilişkin bir yayına rastlamadık.

Diğer iskemik risk faktörleri yönünden yapılan değerlendirmede sigara kullanımı %50, dislipidemi %19-33, hipertansiyon %23-26, diabetes %6-10, olarak bildirilmiştir (2,8). Bizim serimizde hipertansiyon daha fazla görüldü. Diğer risk faktörlerinin oranı ise literatürdeki değerlere yakındır. Risk faktörlerinin ACA(+) olgularda daha yüksek oranda rastlanması kayda değer bulundu. Valvuler kalp hastalığı ile ACA'ların birlikte bulunduğu olgular bildirilmiştir. Bunlarda profilaktik antikoagulan tedavi faydalıdır(13,18). İskemik kalp hastalığı ile birlikte olduğundan da söz edilmektedir(4,9,19). Bizim bir hastamızda mitral kapak hastalığı, 4'ünde iskemik

kalp hastalığı mevcuttu.

ACA'ların geçici iskemik atak ve strokta tromboz riskiyle ilişkili olduğu söylenir. Periferik arter ve ven trombozları görülebilir. Literatürde % 46' ya varan oranlarda bildirilmektedir (1,8,13,14). Ayrıca warfarin kesilmesi ile oluşan tekrarlayıcı tromboembolilerin tanı ve önlenmesinde de yol göstericidir(7). Bizim bir olgumuzda femoral arter embolisi vardı. Bu nedenle ACA yüksekliği ile giden strok vakalarında rekürrens varsa veya periferik emboli de eşlik ediyorsa antikoagulan tedavi tavsiye edilmektedir (8,17).

Pıhtılaşma sistemi üzerinde ACA'ların değişiklik yaptığı ve APTT'yi % 50-70 sıklıkla uzattığı bildirilmiştir (1,2,6). Michael ve ark.'nın prospektif çalışmasında ancak % 7 hastada uzama tespit edilmiştir(4). Bizim iki vakamızda (% 25) bu bulguyu saptadık.

Levine ve ark.'nın çalışmasında sedimantasyon yüksekliği %46-52, trombositopeni % 20-31 olguda bildirilmiştir. Bizim olgularımızda ESR yüksekliği % 50 (n : 2) ve trombositopeni %12,5 (n:1) olguda bulundu.

ACA yüksekliğinin eşlik ettiği stroklu olgularda tedavide antikoagulan, antiagregan, kortizon, immunsupresör ve intravenöz immunglobulin verilmesi tavsiye edilmektedir (1,3,7,14,17).

Sonuç olarak stroklu hastalarda tanı ve tedavi açısından antikardiolipin antikor titre tayininin faydalı olacağı kanaatindeyiz. Özellikle genç olgularda ve rutin tetkiklerinde etyolojik faktör saptanamayanlarda bunun önemi daha belirgindir. ACA, rekürrens açısından önemli bir kriter olarak kabul edilebilir.

KAYNAKLAR

- 1- Levine R, Kim S, Deegan MJ, Welch KMA. Ischemic stroke associated with anticardiolipin antibodies. *Stroke* 1987; 18: 1101-1106
- 2-Levine RS, Deegan J, Futrell N, Welch KMA. Cerebrovascular. and neurologic disease associated with antiphospholipid antibodies: 48 cases. *Neurology* 1990;40:1181-1189

- 3-Coul BM, Goodnight SH. Antiphospholipid antibodies and coagulations disorders in ischemic stroke. In: Barnett HJM, Mohr JP, Stein BM, Yatsu FM ed. *Stroke Pathophysiology, Diagnosis and Management* (second edition). New York: Churchill Livingstone, 1992, pp:859-873
- 4-Kushner M. Prospective study of anticardiolipin antibodies in stroke. *Stroke* 1990; 21: 295-298
- 5-Chakravarty KK, AL-Hyllavi AH, Byron AM, Durkyn CJ. Anticardiolipin antibody associated ischemic strokes in elderly patients without systemic lupus erythematosus. *Age and Ageing*. 1990;19:114-118
- 6- Coull MB, Bourdette DN, Goodnight Jr SH, Briley DP, Hart R. Multiple cerebral infarctions and dementia associated with anticardiolipin antibodies. *Stroke* 1987 ; 18:1107-1112
- 7- Asherson RA, Chan JKH, Harris EN, Gharavi AE, Hughes GRV. Anticardiolipin antibody, recurrent thrombosis, and warfarin withdrawal. *Annals of the Rheumatic Disease* 1985;44:823-825
- 8-Hess DC. Stroke associated with antiphospholipid antibodies. *Stroke* 1992;23 (suppl 1): 1-23-1-28
- 9-Klemp P, Cooper RC, Strauss FJ, Jordaan ER, Przybojewski JZ. Anticardiolipin antibodies in ischemic heart disease. *Clin Exp Immunol* 1988;74: 254-257
- 10-Montalban J, Ordi J, Barquinero J, Vilarrodel M, Sneddon's syndrome and anticardiolipine antibodies (Letter). *Stroke* 1988; 19:785-786
- 11-Vaara O, Palosuo T, Kleemola M, Aho K. Anticardiolipin response in acute infections. *Clin Immunol Immunopathol* 1986; 41: 8-15
- 12- Muir KW, Squire IB, Alwan W, Lees KR. Anticardiolipin antibodies in an unselected stroke population. *Lancet* 1994, 355; 344:452-456
- 13-Kittner SJ, Gorelick PB. Antiphospholipid antibodies and stroke: An epidemiological perspective. *Stroke* 1992; 23:19-22
- 14- Levine SR, Brey RL, Joseph CLM, Havstad S. Risk of recurrent thromboembolic events in patients with focal cerebral ischemia and antiphospholipid antibodies. *Stroke* 1992; 23(suppl 1): I-29 - I-32
- 15- Nencini P, Baruffi MC, Abbate R, Massai G, Ammadi L, Inzitari D. Lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in young adults with cerebral ischemia. *Stroke* 1992; 23: 189-193
- 16-The Antiphospholipid Antibodies in Stroke Study Group (APASS). Clinical and laboratory findings in patients with antiphospholipid antibodies and cerebral ischemia. *Stroke* 1990;21:1268-1273
- 17-Babikian VL, Levine SR. Therapeutic considerations for stroke patients with antiphospholipid antibodies. *Stroke* 1992;23:33-37
- 18- Barbut D, Borer JS, Charavi A, Wallerson D. Increase prevalence of the anticardiolipin antibody in valvular heart disease, and relation to stroke. *irculation* 1990;82:110.
- 19-Hamster A, Bjorkholm M, Nonberg R, De Firre U, Holm G. Antibodies to cardiolipin in young survivors of myocardial infarction: an association with recurrent cardiovascular events. *Lancet* 1986; 113-115.

TALAMİK HEMATOMLARDA POSTSTROK HİPERGLİSEMİ

Taşkın DUMAN, Şerefür ÖZTÜRK, Sabahat GÜRÇAY

Ankara Numune Hastanesi Nöroloji Kliniği

ÖZET

Serebrovasküler olaylarda poststrok hiperglisemi ve bunu etkileyen faktörler halen tartışma konusudur. Lezyon lokalizasyonu ile poststrok hiperglisemi arasındaki ilişkiye değinen çok az sayıda çalışma vardır. Bu çalışmada talamik lokalizasyonlu hematomlarda hiperglisemi araştırıldı. Kliniğimizde 1 şubat 1993 - 1 Haziran 1994 tarihleri arasında izlenen talamik hematomlu 53 hasta, başlangıç kan şekeri yönünden değerlendirildi. Diabetik olmayan 53 hastanın 35'inde (%66) strok başlangıcında kan şekeri yüksek bulundu. Bu oran, strokta hiperglisemi insidansına ilişkin olarak yayınlanmış verilerden belirgin olarak yüksektir. Talamik bölge lezyonlarında hiperglisemi oluşumunda, strokta hiperglisemiye açıklayan diğer mekanizmaların yanında, hipotalamik disfonksiyon ve regülatuar merkezin irritasyonu da ilgili görünmektedir. Talamik bölgeyi ilgilendiren hematomların, poststrok hiperglisemi yönünden daha yüksek risk taşıdıkları düşünüldü.

Anahtar kelimeler: Talamik hematom, poststrok hiperglisemi, strok

POSTSTROKE HYPERGLYCEMIA IN PATIENT WITH THALAMIC HEMATOMAS

Poststroke hyperglycemia and involved factors are still a discussion field in cerebrovascular accidents. There are few studies which note a relationship between poststroke hyperglycemia and lesion localization.

In this study, hyperglycemia was investigated in the patients with thalamic hematoma. 53 patients who were admitted to our department between January 1993 and June 1994 with the diagnosis of thalamic hematoma were evaluated for admission blood sugar. On stroke onset, increased blood glucose was found in 35 patients of 53 patients with thalamic hematoma. This ratio is significantly higher than results which were reported as related to the incidence of hyperglycemia in acute stroke.

In occurrence of hyperglycemia in thalamic lesions, behind the mechanisms which explain hyperglycemia acute stroke, hypothalamic disfunction and irritation of the regulator center seems also involved.

It was considered that, hematomas which effect thalamic region have higher risk for poststroke hyperglycemia.

Key words: Thalamic hematoma, poststroke hyperglycemia, stroke

GİRİŞ

Poststrok hiperglisemi, daha önce diabetik olmayan strok hastalarında, strok başlangıcında tedaviye bağlı olmaksızın ortaya çıkan hiperglisemik durumdur. Poststrok hipergliseminin strokun akut stres etkisine bağlı olarak meydana geldiği düşünüldüğünden, poststrok stres hiperglisemi ya da reaktif hiperglisemi terimleri de kullanılmaktadır. Stres hiperglisemi muhtemelen izole bir fenomen değil, akut strokla birlikte oluşan reaksiyonlar kompleksinin bir komponentidir.

Stres cevap otonomik, endokrin ve davranışsal komponentlerin koordinasyonu ile karakterizedir (1,2,3,4). Bu sendromun koordine olarak oluşumunun nöral temeli tam olarak anlaşılamamıştır. Akut strokta lezyon lokalizasyonu ile poststrok hiperglisemi arasındaki ilişkiye ait kesinleşmiş bilgi yoktur.

MATERYAL VE METOD

Bu çalışmada 1 şubat 1993 - 1 Haziran 1994 tarihleri arasında kliniğimize yatırılan hastalardan klinik değerlendirmeye göre akut strok tanısı konulan ve BT ile talamik hematom tespit edilen hastalar

incelendi. Strok başlangıcından itibaren 24 saat içinde açlık kan şekeri, üre, elektrolitler, SGOT, SGPT, LDH, total protein, albumin, globulin, total kalsiyum, fosfat, magnezyum, total lipid, kolesterol ve trigliserid düzeyleri değerlendirildi. Hepatik veya renal fonksiyon bozukluğu, malignite veya akut enfeksiyonu olan veya kan glukoz düzeyini etkileyebilecek ilaç alan hastalar çalışmaya alınmadı. Diabet anamnezi bulunan veya strok sonrası takipte DM tanısı alan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

BT'de tespit edilen hematomlar; sadece talamusa lokalize olanlar küçük, bazal ganglionlar bölgesini aşmamış olanlar orta, bazal ganglionlar bölgesini aşmış ve çevre serebral dokuya yayılmış olanlar geniş olmak üzere gruplandırıldı. Hematomlar ayrıca ventriküle açılma yönünden radiyografik olarak değerlendirildi.

Verilerin istatistiksel değerlendirmesi Mann-Whitney U testi, tek yönlü varyans analizi, Pearson's χ^2 testi ve bağımsız iki grup ortalaması için Student t testi kullanılarak yapıldı.

SONUÇLAR

Çalışmada 29 kadın (yaş sınırları 45 - 80 , ortalama=62.44±7.72) 24 erkek (yaş sınırları 50 - 80 , ortalama=64.25±7.69) talamik hematoma 53 hasta değerlendirildi. 31 hastanın sağda, 22 hastanın solda talamik hematomu vardı. Hematomların 22'si ventriküle açılmış 31'i açılmamıştı. Hematom boyutları, dikkate aldığımız kriterlere göre değerlendirildiğinde 7 hastada küçük, 31 hastada orta, 15 hastada büyük hematom tespit edildi. Açık kan şekeri (AKŞ) düzeyi için normal değer sınırı 120 mg/dl olarak kabul edildiğinde 35 hastanın değerleri bu sınırın üstünde, 18 hastanın değerleri ise sınırın altındaydı. Hiperglisemik grubun AKŞ ortalaması 161.11±36.45 mg/dl normoglisemik grubun AKŞ ortalaması ise 91.94±10.94 mg/dl bulundu.

Bulguların istatistiksel değerlendirmesi sonucunda kadınların AKŞ ortalaması (=140.24±46.72 mg/dl) ile erkeklerin AKŞ ortalaması (=134.45±42.99 mg/dl) arasında fark bulunmadı ($p=0.71$). 29 kadın hastanın yirmisinde (%69), 24 erkek hastanın onbeşinde (%62,5) hiperglisemi gelişmişti ve kadınlarla erkekler arasında hiperglisemi gelişimi açısından fark bulunmadı ($p=0.62$).

Hematomun ventriküle açılması dikkate alındığında hematomu ventriküle açılmış olan 31 hastadan 18 hastada (%58.1), açılmamış olan 22 hastadan 17 hastada (%77.3), hiperglisemi gelişmişti. Buna göre yapılan değerlendirmede istatistiksel anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0.14$). Ventriküle açılmış grubun AKŞ ortalaması (=130.96±41.9 mg/dl) ile açılmamış grubun ortalaması (=147.0±41.9 mg/dl) karşılaştırıldığında da benzer sonuç elde edildi ($p=0.21$). Hematom boyutları ile hiperglisemi gelişimi arasında anlamlı ilişki yoktu ($p=0.11$). Lezyonu sağda veya solda oluşu ile hiperglisemi gelişimi arasında ilişki yoktu ($p=0.14$). Lezyonu sağda olan 31 hastanın AKŞ ortalaması (=135.74±53.14 mg/dl) ile lezyonu solda olan 22 hastanın AKŞ ortalaması (=140.27±30.15 mg/dl) karşılaştırıldığında da ilişkisiz bulundu ($p=0.72$). Hasta grubunun tamamı dikkate alınarak yapılan değerlendirmede talamik hematomlarda hiperglisemi gelişme oranı %66 olarak bulundu.

TARTIŞMA

Stres hiperglisemisinin, doku hasarı ve akut stresin oluşturduğu multiple otonomik, hormonal ve metabolik değişikliklerin bir yansıması olduğu düşünülebilir. Stres, katekolamin salınımı ile glukozun geri alınımını bloke ederek, glukozun

hepatik salınımını artırarak, pankreatik hücrelerden insülin salınımını inhibe ederek hiperglisemi oluşturabilir (5). Bu mekanizmanın varlığı, akut stroklu hastalarda yükselmiş üriner katekolamin sekresyonu ile de desteklenmiştir (6). Stresle ilgili overaktivite reaksiyonu ve doku hasarı da stres hiperglisemisinin oluşmasında bir faktör olabileceği ileri sürülmüştür (7). Hipotalamus, kan glukoz seviyesine duyarlı olan glukoz reseptörlerine sahiptir (8). Ranson, deney hayvanlarında, hipotalamusun değişik bölgelerine elektrotlarla stimulus vermekle ortaya çıkan farklı otonomik reaksiyonları tanımlamış, bunlar içinde en kalıcı olanların hipotalamusun lateral ve posterior kısımlarının stimülasyonu ile elde edilen sempatik cevap olduğunu belirlemiştir (9). Talamik bölge infarktlarında beyin glukoz metabolizmasının bozukluğu, lezyon tarafında hipometabolik bozukluklar gözlemlendiği belirtilmişse de bunun periferik yansımaları tam olarak bilinmemektedir (10).

Akut stroku izleyerek oluşan hiperglisemik reaksiyonu açıklamak için birkaç mekanizma ileri sürülmüş olup bunlar; otonomik, hormonal ve metabolik değişikliklerle birlikte olan doku hasarı ve akut strese nonspesifik reaksiyon, akut strok ile alta yatan latent diabetin ortaya çıkması, strokun neden olduğu hipotalamik disfonksiyon nedeniyle growth hormon sekresyonunda artma ve hipotalamus ile beyin sapında glukoz regülatuar merkezin irritasyonudur (11). Hayvanlarda yapılan deneysel çalışmalarda özellikle 4. ventrikül tabanı ve hipotalamus olmak üzere beynin spesifik bölgelerindeki irritatif lezyonları izleyerek hiperglisemi ve glukozüri oluşturulmuştur (12). Stria terminalisin derin ganglionları otonomik aktivite ve kortikosteroid sekresyonunu içeren stres cevabının bazı komponentlerinin regülasyonundan sorumludur (13-16).

Hipotalamik nöronların çoğu sirkülasyondaki hormonların salınımını kontrol ederken, aynı zamanda bu hormonlardan etkilenirler. Bu bio feed-back etkilenme hem kısa hem de uzun vadede geçerlidir. Stresi takiben adrenal bezlerden salınan glukokortikoidler, kortikotropik releasing faktör salınımı ile ilgili hücrelere etki ederek kısa süreli supresyona neden olur ve böylece adrenal glukokortikoid salınımı azaltılır. Hipotalamik nöronal disfonksiyon durumunda bu fizyolojik siklus bozulur. Teorik olarak, strok nedeniyle hipotalamik fonksiyon bozukluğu ortaya çıktığında bu durum hipofizden growth hormon sekresyonu disfonksiyonuna neden olabilir ve growth hormonun diabetojenik etkisi de hiperglisemiyi destekleyici bir etken olabilir.

Poststrok hiperglisemiye ilişkin olarak yapılmış çalışmaların büyük bir kısmında prognoz ile ilişki incelenmiştir ve poststrok hipergliseminin strokta kötü prognozu gösterdiğini bildiren çalışmalar (17-20) olduğu gibi, ilişki bulunmadığını bildirenler (21,22) de vardır. Poststrok hiperglisemi ile lokalizasyon arasındaki ilişki ise çok az sayıda çalışmaya konu olmuştur. Hemorajik strok ve beyin sapı infarktılarında kan glukozunun daha yüksek olduğu ifade edilmiştir. Lokalizasyon ayrımı yapılmaksızın yapılan bir değerlendirmede akut stroklu hastalarda poststrok hiperglisemi gelişim oranı % 28 olarak bildirilmiştir (11). İzlediğimiz talamik hematomlu olgularda poststrok hiperglisemi oranını %66 bulduk ve diğer parametreler için yaptığımız değerlendirmeye göre bu sonuç hematomun ventriküle açılmış veya açılmamış olmasından, hematomun hacminden ve hematom lateralizasyonundan bağımsız olarak meydana gelmektedir.

Sonuçlar bize talamik hematomların poststrok hiperglisemi gelişimi açısından diğer stroklardan farklı özellik taşıdığını düşündürdü.

KAYNAKLAR

- 1- Arnsten AFT, Berridge C, Segal DS. Stress produces opioid-like effects on investigatory behavior. *Pharmacol Biochem Behav* 1985; 22: 802 - 809.
- 2 - Holson RR, Scallet AC, Ali SF, Sullivan P, Grough B. Adrenocortical, beta-endorphin and behavioral responses to graded stressors in differentially reared rats. *Physiol Behav* 1988; 42: 125-130.
- 3 - Nilsum JH. A model of the eustress system for health / illness. *Behav Sci* 1985; 30: 179-186.
- 4 - Selye H. Confusion and controversy in stress field. *J Hum Stress* 1975;1: 37- 44.
- 5 - Huff TA, Lebovitz HE. Dynamics of insulin secretion in myotonic dystrophy. *J Clin Endocr* 1986; 28: 992-998.
- 6 - Tomamatsu T. ECG observations and urinary excretion of catecholamines in cerebrovascular accidents. *Jap Circ J* 1964;28 :905-912.
- 7 - Ross HL, Jhonston DA, Welborn TA, Wright AD. Effect of abdominal operation on glucose tolerance and serum levels of insulin, growth hormones and hydrocortisone. *Lancet* 1966; 2: 563 - 566.
- 8 - Kupfermann I. Hypothalamus and limbic system; peptidergic neurons, homeostasis, and emotional behavior. In : *Principles of Neural Science*. Edited by, Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM. USA. 3th ed. 1991 Chap. 48 /57
- 9 - Ranson SW. The hypothalamus: Its significance for visceral innervation and emotional expression. *Trans Coll Physicians Phila* 1934; 2: 222 - 242.
- 10 - Laterre EC, Volder AC, Gofinet AM. Brain glucose metabolism in thalamic syndrome. *J Neurol Neurosurg and Psychiatry* 1988; 51: 427-428.
- 11-Melamed ER. Reactive hyperglycaemia in patients with acute stroke. *J Neurol Sci* 1976; 29:267-275.
- 12- Paton A. The hypothalamus and carbonhydrate regulation. *J Endocr* 1957;15:33-39.
- 13-Dunn JD. Plasma corticosteron responses to electrical stimulation of bed nucleus of the stria terminalis. *Brain Res* 1987; 407: 327-331.
- 14-Feldman S, Conforti N, Saphier D. The preoptic area and bed nucleus of the stria terminalis are involved in the effects of the amygdala on adrenocortical secretion. *Neuroscience* 1990 ; 37: 775-779.
- 15-Helmer L, Alhaid GF, Zaborsky L. Basal ganglia. In : Poxinos G. ed. *The rat nervous system*. vol .1. Sydney: Academic press; 1985, 37-86
- 16-Sawchenko PE, Swanson LW. The organisation of forebrain afferents to paraventricular and supraoptic nuclei of the rat. *J Comp Neurol* 1983; 218: 1211-144.
- 17- Öztürk Ş, Duman T, Gürçay S. The relationship between early fatality and stress hyperglycemia in acute stroke. In : *Hemosatasis and stroke*, Edited by Kessler C M, Rasengart A. Florida CRF Press 1994:99-102
- 18- Duman T, Öztürk Ş, Gürçay S, Gençtaş S. Serum fruktozamin düzeyi, poststrok hiperglisemi ile diabetik hipergliseminin ayırımında kriter olabilir mi? *Nöroloji* 1994; XXİ:1-7.
- 19 - Oppenheimer SM, Holbrand BF, Oswald SA, Yudkin JS. Diabetes mellitus and early mortality from stroke. *Br J Med* 1985; 291:1014-1015.
- 20 - O'Neill PA, Davyes J, Fullerton KJ, Bennet D. Stress hormone and blood glucose response following acute stroke in the elderly. *Stroke* 1991; 22: 842 -847.
- 21 - Mohr JP, Rubinstein LV, Tatemichi TK et al. Blood sugar and acute stroke. The NINCDS pilot stroke data bank (abs). *Stroke* 1985;16:143
- 22 - Adams HP, Olinge C, Biller J et al. Usefulness of admission blood glucose in predicting outcome of acute cerebral infarction (abs). *Stroke* 1987;18:297.

SEREBROVASKÜLER HASTALIKLARDA HİPERVİSKOZİTE*

Can CANDAN , Ufuk UTKU, Ahmet SALTİK , Babürhan GÜLDİKEN Hüseyin TOPALLAR

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı

ÖZET

Çalışmamızda akut iskemik serebrovasküler hastalığı (SVH) olan 25 hastada kan viskozitesini tayin ederek SVH risk faktörleri, diğer hemoreolojik değişiklikler, iskemik lezyonun boyutu ve prognoz ile ilişkisini araştırdık. Yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş 18 kişilik sağlıklı kontrol grubu ile yapılan istatistiksel değerlendirmeler sonunda hasta grubunda kan viskozitesinin anlamlı olarak yüksek olduğu bulundu (Mann-Whitney testi; $z=2.897$, $p=0.0038$). Artmış kan viskozitesi hematokrit, hemoglobin ve eritrosit sayısı ile pozitif korelasyon, plazma albumin, alfa 1 ve alfa 2 globulin düzeyleri ile negatif korelasyon gösterdi. Kan fibrinojen, serum lipid düzeyleri, lezyon genişliği ve SVH prognozu ile ilişki saptanmadı.

Anahtar Kelimeler: Kan viskozitesi, serebrovasküler hastalık, hematokrit, plazma proteinleri, hiperviskozite

HYPERVISCOSITY IN CEREBROVASCULAR DISEASES

We assessed the blood viscosity of 25 patients with acute ischemic cerebrovascular disease (CVD) and investigated for an association between the blood viscosity and risk factors of CVD, other hemoreological alterations, size of the infarct and prognosis. The blood viscosity was found significantly increased in patients group (Mann-Whitney test; $z=0.897$, $p=0.0038$) when compared to the age- and sex-matched control group consisting of 18 normal people. Increased viscosity was associated with elevated hematocrit, hemoglobin, red blood cell count and decreased plasma albumin, alfa1 and alfa 2 globulin levels. No correlation was found related with fibrinogen, blood lipids, size of the lesion and prognosis of CVD.

Key Words: Blood viscosity , cerebrovascular disease, hematocrit, plasma proteins, hyperviscosity

GİRİŞ

Serebrovasküler hastalıklarda akut dönemde tam kan ve plazma viskozitesinde artış bulunmasının "akut faz reaksiyonu" olup olmadığı ve hangi faktörlerle ilişkili olduğu hala araştırma konusudur (1). Serebrovasküler hastalık risk faktörü kabul edilen diabetes mellitus, hipertansiyon, hiperlipidemi, obezite ve sigara içimi bilindiği gibi viskozitenin yükseldiği durumlardır (2-4). Bu durumda hiperviskozitenin tek başına risk faktörü olup olmadığı ve diğer faktörlerin viskoziteye katkısı tartışılabilir.

Biz bu çalışmamızda tıkalı tipte serebrovasküler hastalık geçiren hastalarda akut dönemde tam kan viskozitesi tayin ederek viskozitenin yükselmesine hangi faktörlerin ne derecede katkısı olduğunu araştırdık.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışmaya 17'si erkek, 8'i kadın olmak üzere Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji servisine iskemik tipte serebrovasküler hastalık ön tanısı ile yatırılan 25 hasta alındı. Semptomların başlangıcından itibaren bir haftadan fazla süre geçenler, son bir ayda miyokard infarktüsü geçirenler, sepsis, kanser, gebelik, karaciğer ve böbrek yetmezliği, derin ven trombozu,

trombositoz, trombositopeni bulunan olgular çalışmaya alınmadı.

Yaş ortalaması 64.0 ± 10.9 (40-65-88) olan 25 hastada bu ortalama erkeklerde 65.5 ± 10.8 (44-64-75); kadınlarda 61 ± 11.4 (40-62-75)' ti. Kontrol grubu olarak ise SVH ve SVH ile ilgili risk faktörü taşımayan 7 kadın, 11 erkekten oluşan, yaş ortalaması 60.9 ± 9.3 (45-64-75) olan 18 denek alındı. Hasta grubunun hastaneye girişinde, 24. saat sonunda ve taburcu oluş gününde modifiye Matthews skalasına göre nörolojik skorlaması yapıldı. 24. saat skorlaması sonuçlarına göre 4 vaka (%19) geçici iskemik atak şeklinde seyretti. Hastaların 21' ine, (%84) antiagregan tedavi, 4' üne antikoagulan tedavi başlandı. Çekilen bilgisayarlı beyin tomografilerinde 5 vakada (%27.8) laküner infarkt, 12 vakada (%66.7) büyük arter tıkanmasına bağlı infarkt, bir vakada (%5.6) mikst tipte infarkt görüldü. 7 olgunun BT'sinde patolojik lezyon gösterilemedi. Karotis ultrasonografisinde 8 vakada (%34.8) karotid arterde aterom plağı tespit edildi. Yapılan akut dönem tedavileri sonrası 4 vaka (%23) hafif, 6 vaka (%35) orta, 7 vaka (%41) ağır sekellerle, 4 vaka tam iyileşme ile taburcu edildi. 4 vaka ise exitus oldu.

Çalışma grubunun özellikleri TABLO I ve II'de gösterilmiştir.

* 1993 XXIX. Ulusal Nöroloji Kongresi'nde sunulmuştur.

Adres: Prof. Dr. Ufuk Utku Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji ABD EDİRNE Tel: 0.284. 235 76 41 6 1533

TABLO I:SVH tanısı ile yatırılan 25 hastada potansiyel risk faktörleri .
(nominal olanlar)

Risk faktörü	Risk faktörü taşıyanları n sayısı ve oranı
Hipertansiyon	17 kişi, %68
Diabetes mellitus	14 kişi, %24
Kalp hastalığı	14 kişi, %56
Sigara	6 kişi, %24
Öyküde SVH	7 kişi, %28

TABLO II: SVH tanısıyla yatırılan 25 hastada potansiyel risk faktörleri .
(nümerik olanlar)

Değerlendirilen parametreler	Ortalama değer ± standart sapma (minimum- median -maksimum)
Hemoglobin (% gr)	13.1 ± 1.9 (8.1- 13.5-15.9)
Hematokrit (%)	40.3 ± 5.2 (27.1- 41.7- 48.7)
Kırmızı küre (*1000/mm3)	4759 ± 630 (3.280- 4.760- 6.060)
MCV (Femtolitre)	86.2 ± 9.8 (63- 87.4- 101)
Trombosit (*1000/mm3)	285.2 ± 109.1 (142- 262- 676)
Lökosit (/mm3)	10617 ± 4051 (5700- 9900- 20200)
Nötrofil (/mm3)	9384 ± 4085 (3900- 8500- 17100)
Fibrinojen (% mg)	455.1 ± 163.3 (202- 460- 881)
Albumin (% mg)	4.12 ± 0.55 (3.0- 4.2- 5.2)
Globulin (% mg)	2.81 ± 0.24 (2.4- 2.8- 3.3)
Albumin /globulin oranı	1.47 ± 0.18 (1.09- 1.45- 2.0)
Açlık kan şekeri (% mg)	130.1 ± 34.4 (78- 124- 202)
Kolesterol (% mg)	214.2 ± 52.5 (112.0 -208.0- 310.0)
Trigiserit (% mg)	141.3 ± 79.9 (34.0- 118.0- 380.0)
HDL (% mg)	42.2 ± 13.1 (20.0 -44.0- 64.0)

tutulması için duyarlılığı ± 0.001 C° olan termostatta tutuldu ve 25 C° ortam ısısında ve 1 saat içinde aşağıdaki yöntemle viskozite ölçümleri yapıldı (5): Çapı 17 mm, uzunluğu 20 cm, üst ve alt işaretler arasındaki uzaklığı 10 cm olan viskozimetre tüpüne düşme zamanını tayininde kullanılan 15,7 mm çapında ve 4.53 gr ağırlığında cam bilye bırakıldı. Bilyenin düşüşü esnasında üst ve alt çizgi arasında geçen süre, test beş kez yinelenerek, ortalaması alınarak ve hata ± 0.001 sn'ye kadar düşürülerek ölçüldü. Diğer ölçümlere geçmeden önce alet saf suyla temizlendi, etanol ile durulandı ve tekrar saf suyla 25 C° 'de kalibre edildi. Kan örneklerinin ayrıca 10 ml'lik piknometre ile 25 C° 'de yoğunlukları ölçüldü. yoğunlukları ve düşme süreleri ölçülen tüm kan örneklerinin viskoziteleri, değerler aşağıdaki formüle konarak hesaplandı:

$$n = g \cdot t \cdot k$$

Viskozite Tayini

Tam kan viskozitesi için hastalardan ilk bir hafta içinde nonparalitik koldaki antekubital venlerden minimal staz ile 40 cc kan alındı. Venöz ponksiyon örnekleri etilendiamid tetraasetik asit (EDTA) içeren tüplere konuldu (1.5mg/ml kan). Kan örnekleri, ölçüme kadar sıcaklıklarının sabit

n: viskozite
g: yoğunluk
t: kan akış süresi
k: viskozimetrenin karakteristik sabiti: (k=7.3413 10000 cm²/sn²)

İstatistiksel Analiz

Elde edilen viskozite sonuçları ve hasta verileri Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı ABD'da bilgisayarda paket programa (NCSS) yüklenerek değerlendirilmiştir. Bağımlı değişken olarak kan viskozitesi tanımlanmış, bunu etkileyebilecek diğer değişkenler ise potansiyel bağımsız değişkenler (açıklayıcı, explanatory) olarak alınmıştır. Bağımsız değişkenler, kategorik (örn. hipertansiyon var/yok...) ve nümerik olanlar (plasma fibrinojen düzeyi, serum albumini gibi...) iki gruba ayrılmıştır. Nümerik değişkenlerin kendileriyle ve bağımlı değişken ile aralarında 2'li korelasyon katsayıları hesaplanarak, 0.5'ten büyük ve anlamlı olanlar belirlenmiştir. Bunlardan da kendi aralarında çok yüksek derecede korele olanlar dışarıda bırakılarak, geri kalan 6 bağımsız değişken (hematokrit, hemoglobin, eritrosit sayısı, protein elektroforezinde albumin %'si, protein elektroforezinde alfa 1 ve 2 globulin %'leri) çoklu regresyon analizi modeline sokularak değerlendirilmiştir. Kategorik değişkenlerde ise potansiyel risk etmeninin olduğu ve olmadığı gruplarda kan viskoziteleri ortalamaları karşılaştırılmıştır (Mann-Whitney testi ile). Çoklu regresyon analizi sonuçları TABLO III' te dir.

TABLO III: Bağımlı değişken kan viskozitesi ile bağımsız 6 potansiyel açıklayıcı değişken arasında çoklu regresyon analizi sonuçları.

Potansiyel etkili bağımsız değişkenler	Sıralı R2	Basit r	Parsiyel r
Hemoglobin	.3615	.572	.029
Hematokrit	.3303	.575	.009
Kırmızı küre	.3615	.566	.214
Protein elektroforezinde albumin yüzdesi	.4512	-.500	-.292
Protein elektroforezinde alfa 1 globulin yüzdesi	.6081	-.600	-.244
Protein elektroforezinde alfa 2 globulin yüzdesi	.6732	-.554	-.255

SONUÇLAR

TABLO I' de SVH öntanısıyla yatırılan 25 hastadaki kategorik potansiyel risk etmenleri, TABLO II'de nümerik etmenler gösterilmiştir. Hasta

grubunda ortalama kan viskozitesi 0.030 ± 0.004 gr.sn/ml ($0.020-0.032-0.039$), kontrol grubunda ise 0.026 ± 0.003 bulunmuş olup aradaki fark anlamlıdır (Mann-Whitney Testi ; $z=2.897$, $p=0.0038$). Bağımlı değişken olarak kabul edilen kan viskozitesi ile bağımsız 6 potansiyel açıklayıcı değişken arasındaki çoklu regresyon analizi sonuçları TABLO III' te gösterilmiştir. Bu sonuçlara göre hematokrit, hemoglobin, eritrosit sayısı kan viskozitesi ile pozitif korelasyon; protein elektroforezinde albumin, alfa-1 ve alfa-2 globulin yüzdesi ise negatif korelasyon göstermiştir. Plazma fibrinojen düzeyi, açlık kan şekeri, kolesterol, trigliserid, HDL, serum albumin / globulin oranı, ortalama korpusküler volüm, nötrofil, lökosit ve trombosit değerleri ile kan viskozitesi arasında korelasyon gösterilememiştir.

TARTIŞMA

Bu çalışmada, akut serebral iskemili hastalarda kan viskozitesi, sağlam kontrol grubundan yüksek bulunmuştur ($p=0.0038$). Çalışmanın ikinci aşamasında, bu yüksekliğin diğer risk etmenleri ile ilişkisi incelenmiş ve hemoglobin, hematokrit ve eritrosit sayısının kan viskozitesini artırıcı yönde etkilediği; albumin ile alfa 1 ve 2 globulinlerinin ise azaltıcı yönde etkilediği saptanmıştır. Diğer risk etmenlerinin kan viskozitesine anlamlı etkisi bulunmamıştır.

Serebrovasküler hastalıklarda, akut dönemde kan ve plazma viskozitesinin yükseldiği bilinmektedir (1,7-10). Bu durum geçici iskemik ataklı vakalarda da gösterilmiştir (11). Kan viskozitesini belirleyen en önemli faktör hematokrit olarak bulunurken (1,4,12-14), total plazma proteininin de etkisi olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur (3).

Kan, içerdiği hücreler nedeniyle non-Newtonian bir sıvı olduğundan, hematokrit seviyesi plazma viskozitesinden çok total kan viskozitesini belirler. Eritrosit agregasyonunun da hematokrit ve plazma protein konsantrasyonuna bağlı olması hematokritin önemini vurgulamaktadır (15). Biz de çalışmamızda kan viskozitesi ile korele olan en önemli faktör olarak hematokrit düzeyini bulduk. Ayrıca hematokrit ile ilişkili olan eritrosit sayısı ve hemoglobinin de viskoziteye katkıda bulunduğunu tespit ettik.

Çalışmamızda vardığımız bir diğer önemli sonuç, albuminin tüm protein fraksiyonları içinde relatif düşüklüğünün viskozite ile ilişkili bulunmasıdır. Akut inme hastalarında bu durum önceleri, kötü beslenmeyle bağlanmışsa da (16), değişen hepatik sentez veya transvasküler albumin kaybının, hypoalbuminemisinin sebebi olduğu

düşünülmektedir (1). Çalışmamızda ayrıca alfa 1 ve alfa 2 globulin düzeyleri de albumin gibi viskozite ile ters ilişkili bulunmuştur. Bu durum, vaka sayısının azlığı nedeniyle istatistiksel çalışmanın hatalı sonuçlarına bağlı olabileceği gibi; viskozitenin artmasından bu proteinlerin sorumlu olmadığını da düşündürmektedir. Bir diğer çalışmada da sadece bizim çalışmamızda ölçemediğimiz Ig G ve Ig M'deki artışın özellikle eritosit agregasyonunu artırarak viskoziteye katkıda bulunduğu bildirilmektedir (17). Çalışmamızda fibrinojen düzeyini kan viskozitesi ile ilişkili bulmayışımızın en önemli sebebi, bu parametrenin kan viskozitesinden çok plazma viskozitesini belirlemesidir (13).

Lezyonun genişliği ve nörolojik defisit ile eritosit agregasyonu arasındaki bağlantıyı inceleyen bir başka çalışmada olumlu bir sonuç elde edilememiştir (15). Biz de bu çalışmamızda nörolojik defisitinin ağırlığı ile kan viskozitesi arasında bir ilişki bulamadık. Ayrıca vaka sayısı yeterli olmadığından, viskozitenin değişik stroklarda (kardioembolik, laküner send...) dağılımını inceleyemedik. Kan viskozitesinin açlık kan şekeri ve kolesterol düzeyleri ile ilişkisini bulmayışımız da literatürdeki bazı çalışmalar ile uyumludur (1,15). Diabetes mellitusun sadece eritosit agregasyonunu artırdığına dair sonuçlar mevcuttur (2,15).

Serebrovasküler hastalıklarda hiperviskozitenin sadece akut dönemde değil, kronik dönemde de gözlenmesi, geçici akut dönem reaksiyonu olmadığını göstermektedir (9). Ayrıca serebrovasküler hastalık risk faktörü taşıyan kişilerde de hiperviskozitenin bulunması (1) tedavi edilebilir bir risk faktörü olarak önemini ortaya koymaktadır. Viskozite ölçümlerinin oldukça komplike ve zaman alıcı olmasından dolayı, bunu

belirleyen en önemli faktörler olan hematokrit ve plazma albumin düzeyinin ve/veya albumin/globulin oranının tayini, hiperviskozitenin ortaya konmasında önemli ipuçları olacaktır.

KAYNAKLAR

- 1-Coull B, Beamer N, de Garmo P, Sexton G, Vordt F, Knox R, Seamen GVF. Chronic blood viscosity in subject with acute stroke, transient ischemic attack and risk factors for stroke. *Stroke* 1991;22: 162-168
- 2-Mc Millan DE. Plasma protein changes, blood viscosity and diabetic microangiopathy. *Diabetes* 1967;25 (Suppl 2):858-864
- 3-Ernst E, Matrai A. Abstinence from chronic cigarette smoking normalizes blood rheology. *Atherosclerosis* 1987;64:75-77
- 4-de Simone G, Devereux RB, Chien S, Alderman MH, Atlas SA, Laragh JH. Relation of blood viscosity to demographic and physiologic variables and to cardiovascular risk factors in apparently normal adults. *Circulation* 1990;81:107-117
- 5-Crackford HD and Nowell JW. *Laboratory manual of physical chemistry*. John Wiley and sons. Inc. New York. + the Printing, 1968, pp 55-58
- 6-Tanokan M, Kaneshino S, Nishimoto W, Takabotake H: *Bulletin of the chemistry. Soc. of Japan*. 1973;46:364-368
- 7-Wood JH, Kee DB. Hemorheology of the cerebral circulation in stroke. *Stroke* 1985;16:765-772
- 8-Schönbein HS. Macrorheology and microreology of blood in cerebrovascular insufficiency. *Eur. Neurol.* 1983;22 supply 1pg 2-22
- 9-Fisher M, Meiselman HJ. Hemorheological factors in cerebral ischemia. *Stroke* 1991;22:1164-1169
- 10-Thomas DJ. Whole blood viscosity and cerebral blood flow. *Stroke* 1982;13:285-287
- 11-Ernst E, Matrai A, Marshall M. Blood rheology in patients with transient ischemic attack. *Stroke* 1988;19:634-636
- 12-Thomas DJ, Du Boylay GH, Marshall I, Pearson IC, Russek RWR, Symon C, Wetherley-Mein G, Zilkha E. Effect of haematocrit on cerebral blood flow in man. *Lancet* 1977;2:941-943
- 13-Taghs H, Yamanuchi H, Murhomi M, Kamayama M. Importance of haematocrit as a risk factor in cerebral infarction. *Stroke* 1978;9:369-374
- 14-Kiyohara Y, Veda K, Hasegawa Y, Fujii I, Yanai T, Wada I, Kawano H, Shikata T, Omeo T, Fukushima M. Haematocrit as a risk factor in cerebral infarction: Longterm prospective population survey in a rural Japanese community. *Stroke* 1986;17:687-692
- 15-Tanahashi N, Gotoh F, Tonita M, Shinohara T, Terayama J, Mihano B, Ohta K, Vara M. Enhanced erythrocyte aggregability in occlusive cerebrovascular disease. *Stroke* 1989;20:1202-1207
- 16-Axelsson K, Asplund K, Norberg A, Alafunoff I. Nutritional status in patients with acute stroke. *Acta med Scand.* 1988;22:217-224
- 17-Chien S, Usami S, Dellenbach RJ, Gregarson MI. Shear dependent interaction of plasma proteins in blood rheology. *Am. J. Physiology* 1970;219:143-153
- 18-Crotta J, Acherman R, Coreia J, Fallich G, Chang I. Whole blood viscosity parameters in cerebral blood flow. *Stroke* 1982;13:524-526

İSKEMİK - DAMAR HASTALIKLARINDA KROMOZOM ANALİZİ İLE GENETİK ÇALIŞMA

Mehmet ZARİFOĞLU, Sevim AKÇAĞLAR, Asuman ALI, İbrahim BORA, Ö. Faruk TURAN

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı

ÖZET

Strokun genetik geçişli bir hastalık olduğu yolunda, moleküler düzeydeki genetik çalışmalarda kanıtlar ortaya konmaktadır. Vasküler orijinli hastalıkların familial sıklık göstermesi, tıkalı tip Beyin Damar Hastalıklarında da risk faktörü olarak kabul edilir.

Bu çalışmalarda iskemik strokta kromozomal anomalinin olabilirliğini araştırmak amacıyla, bilinen bir risk faktörü olmayan, 9 hasta ve I. dereceden yakını 17 kişide kromozom analizi yapılmıştır.

Sonuçta toplam 26 kişinin yapılan kromozom incelemesinde herhangi bir sayısal ve morfolojik anomali saptanmamıştır.

Anahtar Kelimeler: İskemik Beyin Damar Hastalığı, Strokta Genetik, Kromozom Analizi.

A GENETIC STUDY ON ISCHEMIC CEREBROVASCULAR DISEASES

Evidences of genetic studies in molecular level showed that stroke may be genetic transmission disease, this may be receive risk factor in occlusive cerebrovascular diseases.

In this study, for the purpose of research possibility of chromosomal malformations in ischemic stroke, chromosomal analysis made in 9 patients and 17 persons first level relatives of those patients, which not demonstrated any risk factor for stroke.

And the end in chromosomal analysis of 26 persons not found any numerical and morphological malformation

Key Words: Ischemic Cerebrovascular Disease. Genetic in Stroke. Chromosomal Analysis.

GİRİŞ

Beyin Damar Hastalıkları (BDH) nın patogeneğinde genetik faktörlerin rolü, özellikle 1970'li yıllardan beri yapılan çalışmalarla yeniden önem kazanmıştır¹. Moleküler ve popülasyon genetiğinde gelişmeler BDH, Koroner Arter Hastalığı (KAH) gibi vasküler orijinli hastalıkların oluşumunda genetik geçişin rolünü ortaya koyan bulgular vermiştir.

Bu çalışmada tıkalı BDH'da genetik faktörlerin önemli rol oynadığının belirlenmesi dikkate alınarak, ailevi özelliği olan hastalarda ve I. derece yakınlarında kromozom anomalileri bulunup bulunmadığının, lökosit kültür kitleleri kullanılarak karyotip analizleri ile araştırılması planlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

1992-1993 yıllarında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji ABD'na başvurup hospitalize edilen 5'i erkek, 4'ü kadın, 9 serebral tıkanma olgusu ve bunların 8'i erkek, 9'u kadın olan I. derece yakınları çalışmalarda alınmıştır. Hastaların yaş ortalaması kadınlarda 40.258.63, erkeklerde 44.606.49 idi. Olgular yaşça genç ve hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi, artmış

hematokrit v.b gibi bilinen risk faktörlerini taşımayan, bilgisayarlı tomografi ile iskemik strok tanısı konmuş olanlardan seçilmiştir. Bunların pedigrileri çıkarılmış ve I. derece yakınlarıyla birlikte kromozom analizi işlemine alınmıştır. Kromozom analizi çalışmaları. U.Ü Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ABD Genetik Laboratuvarı'nda yapılmıştır. 26 olguda toplam 520 metafaz incelenmiştir. 9 aileden ikisinin özgeçmişlerinde BDH görülmüş, diğer fertlerde ise BDH ve KAH da yoğunlaşma saptanmıştır. İncelemeye alınan hasta ve yakınlarında viral bir enfeksiyon olmaması, yakın bir zamanda röntgen ışını almaması ve bilinen başka bir genetik hastalığı olmamasına dikkat edilmiştir.

Çalışmaya alınan olguların kromozom analizleri "Moorhead" yöntemine göre yapılmış, elde edilen metafaz plakları Giemsa, Tripsin-Giemsa ve "Sister Chromatid Exchange" yöntemleriyle boyanarak incelenmiştir².

İstatistiksel değerler oranlar arası farkın Z değerine göre saptanmıştır³.

BULGULAR

* Çalışma U.Ü. Araştırma Fonu tarafından desteklenmiştir.

Giemsa yöntemiyle kromozomların sayısal analizleri ile kırık noktaları ve "gap" bölgeleri, Tripsin-Giemsa yöntemiyle her kromozomun kendine özgü açık ve koyu boyanan bant bölgelerindeki delesyon ve insersiyonlar; "Sister Chromatid Exchange" yöntemiyle metafaz kromozomlarında morfolojik değişiklik göstermeyen özdeş segmentlerdeki simetrik değişim sonucu kromatidlerde oluşan farklı boyanmalar incelenmiştir. Toplam 26 olgunun klinik bulguları ve kromozom analiz özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1: Olguların klinik ve kromozom analiz sonuçları

Olgu No	Cins	Yaş	Özgeçmiş	Soygeçmiş	İncelenen metafaz sayısı	Kromozom kırığı	Kromatid kırığı	Sayı anomalisi	Delesyon	İnsersiyon	KKD
1	K	40	KAH	KAH	20	1	1	Yok	Yok	Yok	2
2	E	65	DM Tip II	KAH	20	0	1	"	"	"	0
3	E	65	Sağlıklı	KAH	20	0	0	"	"	"	0
4	E	37	KAH	KAH	20	1	0	"	"	"	0
5	E	64	KAH	KAH	20	1	0	"	"	"	0
6	K	58	Sağlıklı	KAH	20	0	0	"	"	"	0
7	E	23	BDH	BDH	20	1	0	"	"	"	1
8	K	63	Sağlıklı	MI,KAH	20	0	1	"	"	"	0
9	E	65	KAH	KAH	20	0	1	"	"	"	0
10	K	42	Sağlıklı	KAH	20	1	1	"	"	"	0
11	K	40	Parkinson	KAH	20	1	1	"	"	"	0
12	E	38	Sağlıklı	KAH,MY	20	1	0	"	"	"	0
13	K	35	Epilepsi	KAH,MY	20	1	1	"	"	"	0
14	K	30	Sağlıklı	KAH,MY	20	0	0	"	"	"	0
15	K	18	BDH	KAH	20	0	0	"	"	"	0
16	E	41	BDH	KAH	20	0	1	"	"	"	1
17	K	41	Sağlıklı	KAH	20	0	0	"	"	"	0
18	E	50	BDH	BDH	20	0	1	"	"	"	0
19	E	58	BDH	KAH	20	1	0	"	"	"	0
20	E	70	BDH	KAH	20	1	0	"	"	"	1
21	K	60	DM Tip II	KAH	20	0	0	"	"	"	1
22	K	43	BDH	N	20	0	1	"	"	"	0
23	E	40	BDH	N	20	1	1	"	"	"	0
24	E	55	BDH	KAH	20	1	0	"	"	"	0
25	K	60	BDH	N	20	1	0	"	"	"	0
26	E	70	BDH	KAH	20	0	0	"	"	"	0

KAH:Koroner Arter Hastalığı BDH:Beyin Damar Hastalığı
MY:Miyokard Enfarktüsü KKD:Kardeş Kromatid Değişimi

Dokuz aile soygeçmiş ve özgeçmişlerine göre incelendiğinde, soygeçmişinde KAH'na sahip iki hastanın özgeçmişinde de KAH görülmektedir. Soygeçmişinde KAH sahip 4 hastanın da özgeçmişinde BDH rastlanmıştır. Soygeçmişinde BDH'a sahip 1 hastanın özgeçmişinde de BDH saptanmıştır. Soygeçmişinde normal olduğu bilinen 2 hastanın da özgeçmişinde BDH görülmüştür. Hasta ve yakınları toplam 26 kişinin bahsedilen yöntemlerle yapılan kromozom analizlerinde sayısal anomali, delesyon, insersiyon

ve kromatidlerin farklı boyanması sonucunda morfolojik bir bozukluk saptanmamıştır. ($p>0.05$) Onüç kişinin 46,XX, diğer 13 kişinin ki ise 46, XY kromozom yapısına sahip olduğu bulunmuştur.

TARTIŞMA

BDH ile ilgili bazı epidemiyolojik ve genetik çalışmalarda, hastalığın rastlanma sıklığının hastaların birinci ve ikinci derece yakınlarında genel popülasyondakinden daha fazla olduğunu göstermektedir^{1,2,4,5,6,7}.

Moleküler ve popülasyon genetiğindeki

gelişmeler strok, KAH ve benzeri vasküler hastalıkların patogeneğinde genetik faktörlerin rolünü ortaya koymaktadır^{2,5,6,8,9}.

Strok, KAH, hipertansiyon gibi hem genetik hem de çevresel faktörlerin rol oynadığı kompleks bir hastalıktır. Ayrıca sonuçta stroka neden olan ateroskleroz poligenik sentetik geçiş için bir örnektir⁴.

Spontan hipertansif stroka eğilimli sıçanlarda yapılan hayvan çalışmalardalarının bazılarında resesif geçiş öne sürülürken, bazılarında da multifaktöriyel gen etkisine ait bulgular elde edilmiştir¹⁰.

Tıkayıcı tip beyin damar hastalıklarında hipertansiyon , diabet , hiperlipidemi, fibrinojen yüksekliği gibi iyi bilinenlerin yanında hastalığın aile içinde sıklık göstermesi de risk faktörü olarak kabul edilebilir. Bazı çalışmalarlar BDH ' da genetik faktörü bağımsız risk faktörü olarak ortaya koyarken , tersini savunan çalışmalar da yayınlanmıştır 1,11.

Bu çalışmalarda da ailevi sıklık gösteren veya genetik faktörün diğer risk faktörlerinden bağımsız görüldüğü olgular kromozom incelemesine alınmıştır.

Soygeçmişinin normal olduğu bilinen 2 hasta ile soygeçmişinde BDH ve KAH saptanan olguların oranlarının karşılaştırılmasında , soygeçmişin hastalığın ortaya çıkmasına etkili bir faktör olduğu belirlenmiştir (p<0.05)

Literatür verileri ve yapılan çalışmalardan sonuçları tıkayıcı tip strokta , kromozom üzerinde yapılan incelemelerden ziyade , genetik geçişli olabileceğini düşünerek bu tür multifaktöriyel nitelikteki hastalıklarda rekombinan DNA tetkiki

şeklinde moleküler genetik düzeyindeki çalışmalarda da daha kesin sonuçların elde edilmesine imkan sağlayacağı kanısına varılmıştır.

KAYNAKLAR

- 1- Diaz JF, Hachinski VC, Pederson LL, Donald A. Aggregation of Multiple Risk Factors for Stroke in Siblings of Patients With Brain Infarction and Transient Ischemic Attacks. *Stroke* 1986; 17:1239-1242.
- 2- Lütleci G, Başaran S, Bağcı G, Keser I. Sitogenetik Uygulama Yöntemleri. Ankara, 1990.
- 3- Kan I. Biyoistatistik. U.Ü Basımevi 1994; 108-109 4- Alberts MJ. Genetic Aspects of Cerebrovascular Disease. *Stroke* 1991; 22: 276-280.
- 5- Alberts M. Genetics. *Stroke* 1990; 21 (Suppl III): 138.
- 6- Blizard DA, Challa VR, Iskandar SS, Tamawy MS, Adams N. Modification of Stroke Susceptibility by Genotype-Dependent Maternal Influences. *Stroke* 1990; 21 (Suppl III):134-137.
- 7- Welin L, Svardsudd K, Wilhelmsen L, Larsson B, Tibblin G. The New England Journal of Medicine 1978; 317 (9): 521-526.
- 8- Alberts MJ. Genetics of Cerebrovascular Disease. *Stroke* 1990; 21 (Suppl.III):127-130.
- 9- Yatsu FM, Kasturi R, Alam R, Krausd, Rogers S, De Graba T. Molecular Biology of Atherothrombotic Brain Infarction. *Stroke* 1990; 21 (Suppl III): 131-133.
- 10- Coyle P, Odenheimer DJ, Singh CR. Cerebral Infarction After Middle Cerebral Artery Occlusion in Progenies of Spontaneously Stroke-Prone and Normal Rats. *Stroke* 1986; 15(4): 711-716.
- 11- Kiely DK, Wolf PA, Cupples LA, Beiser AS, Myers RH. Familial Aggregation of Stroke, The Framingham Study. *Stroke* 1993; 24: 1366-1371.

SIÇANLARDA SUBARAKNOİD KANAMAYA BAĞLI VAZOSPASM ÜZERİNE MAGNEZYUM SÜLFATIN ETKİSİ*

Ö. Faruk TURAN, Mustafa BAKAR, Şahsine TOLUNAY, Mehmet ZARİFOĞLU,
İbrahim BORA, Sadık SADIKOĞLU, Erhan OĞUL

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı

ÖZET

Bu deneysel vazospazm modeli sıçanların sisterna magnasyna otolog kan verilmesi ile oluşturuldu. Magnezyum sülfat günde iki defa 300 mg/kg i.m. verildiğinde kronik (7 gün) vazospazm üzerine baziler arterin morфометrik ölçümlerinde ve histopatolojik incelemesinde plasebo grubuna göre anlamlı bir değişiklik izlenmedi.

Anahtar Kelimeler: Deneysel subaraknoid kanama, Vazospazm, Magnezyum Sülfat, Baziler Arter.

EFFECT OF MAGNESIUM SULFATE ON VASOSPASM AFTER SUBARACHNOID HEMORRHAGE IN RATS

This experimental vasospasm model was made by giving autologous blood into the cisterna magna in rats. When giving 300 mg/kg twice daily magnesium sulfate on chronic vasospasm (7 days) on basilar artery, both morphologic measurements and histopathological changes were not seen than plasebo groups.

Key Words: Experimental subarachnoid hemorrhage, Vasospasm, Magnesium Sulfate, Basilar Artery.

GİRİŞ

Vazospazm; anormal, uygunsuz ve uzamış kan damarı kontraksiyonudur(1). Subaraknoid kanamayı (SAK) takiben ortaya çıkan vazospazm ise serebral damarlarda daralma ile birlikte olan iskemik nörolojik defisit olarak tanımlanır(2). SAK sonrası anjiyografik olarak gösterilen spazm %75 oranında görülürken, semptomatik vazospazm %20-30 oranındadır(3). Serebral vazospazm, anevrizmal SAK sonrası görülen en ciddi komplikasyonlardan biridir ve yüksek mortalite ve morbidite nedenidir(4).

Serebral vazospazmın patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır(5). Son yıllarda gebelik toksemisinde serebral vazospazma işaret edilmiştir(6). Eklampsik kadınların beyin tomografisinde bazal ganglion ve kortekste iskemiye düşündürücü hipodens lezyonlar(7,8) anjiyografide tüm intrakranial arterlerde diffüz daralmanın gösterilmesi(9,10) patogeneizde serebral vazospazma işaret etmektedir. Preeklampsi ve eklampsinin tedavisinde magnezyum sülfat uzun yıllardan beri başarı ile kullanılmaktadır(11). Bu ilişki magnezyum sülfatın SAK sonrası gelişen vazospazm tedavisinde kullanımını gündeme getirebilir.

Bu çalışmada magnezyum sülfatın deneysel olarak oluşturulan serebral vazospazm üzerine etkisini araştırdık.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmada ortalama ağırlıkları 275 gr olan Sprague-Dawley tipi sıçanlar kullanıldı. Pentotal anestezisinden sonra parmak arasından alınan 0.5 ml. otolog kan PPD iğnesi ile kranioservikal bileşken girilerek sisterna magna'ya verildi. Sıçanlar 2 dakika süre ile başaşağı tutularak kanın subaraknoid boşluğa geçmesi sağlandı. 1. gruptaki 10 sıçana 7 gün süre ile günde 2 kez 300mg/kg magnezyum sülfat i.m., 2. gruptaki 10 sıçanada SAK sonrası aynı sürede sadece serum fizyolojik verildi. Tedavi sonrası dekapite edilen sıçanların beyinleri çıkarıldı ve formolde tespit edildi. Pons düzeyinden geçen kesitlerde Hematoksilen Eozin boyasıyla yapılan preparatlarda baziler arterin yapısı ışık mikroskopisinde incelendi.

Baziler arterin morфометrik ölçümlerinde ise arterin lümeni (L), duvar kalınlığı (D), damar çapı (Ç) en dar ve en geniş yerlerinden ölçülerek ortalaması alındı. Ayrıca çap/lümen (Ç/L), çap/duvar kalınlığı (Ç/D) oranları hesaplandı. İstatistik hesaplar eşleştirilmiş t testine göre yapıldı.

BULGULAR

Basiler arter duvarı ışık mikroskopisinde incelendiğinde anlamlı bir patolojik değişikliğe rastlanmadı. Baziler arterin morфометrik ölçümlerine ait veriler tedavi grubu tablo 1' de, plasebo grubu tablo 2'de takdim edildi. Tedavi ve

* XXX. ulusal Nöroloji Kongresinde sunuldu. (9-14 Ekim 1994 Adana)

Adres: Doç Dr. Faruk Turan, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji ABD. 16059 BURSA Fax:224-4428038

plasebo grupları arasında L, D, Ç ölçümleri ve Ç/D oranı arasında anlamlı bir fark yokken sadece Ç/L oranı anlamlı bulundu.

TARTIŞMA

Morfometrik ölçümler deneysel SAK araştırmalarında vazospazmı göstermesi yönünden tercih edilen bir yöntemdir.

Deneysel SAK sonrası baziler arter duvarında kalınlaşma, lümeninde daralma, damar çapında azalma, Ç/L oranında artma, D/W oranında azalma vazospazma işaret etmektedir(12,13).

Deneysel SAK çalışmalarında uygun model ve hayvan arayışlarının devam etmesine rağmen bugün için kolay olması nedeniyle sıçanlarda sisterna magnaya otolog kanın verilmesi tercih edilen yöntemdir(12,13).

SAK'a bağlı gelişen serebral vazospazm patogeneğinde çeşitli faktörler gösterilmekle birlikte son ortak yolda kalsiyum homeostazı bozulmaktadır(14). Son yıllarda yapılan çalışmalarda kalsiyum kanal blokerleri ve kalmodulin inhibitörleri vazospazma bağlı oluşan iskemik hasarı ya önlemekte ya da geriye döndürmektedir(15,16,17).

Tablo 2:
Plasebo Grubunda Baziler Arterin Morfometrik Ölçümleri (mm)

Sıçan No	Lumen (L)	Duvar (D)	Çap (Ç)	Ç/L	Ç/D
1	0.405	0.085	0.700	1.718	8.235
2	0.540	0.065	0.770	1.925	11.846
3	0.520	0.075	0.790	1.549	10.533
4	0.645	0.070	1.000	1.550	14.285
5	0.462	0.091	0.714	1.588	8.418
6	0.245	0.115	0.490	2.000	4.260
7	0.490	0.110	0.700	1.428	6.363
8	0.330	0.120	0.580	1.757	4.833
9	0.390	0.100	0.600	1.538	6.000
10	0.605	0.085	0.800	1.322	9.411
A.O.	0.462	0.091	0.714	1.588	8.418
S.D	0.130	0.020	0.150	0.208	3.390

Tablo 1:
Tedavi Grubunda Baziler Arterin Morfometrik Ölçümleri (mm)

Sıçan No	Lumen (L)	Duvar (D)	Çap (Ç)	Ç/L	Ç/D
1	0.475	0.085	0.800	1.684	9.411
2	0.415	0.100	0.730	1.759	7.300
3	0.640	0.100	1.100	1.718	11.700
4	0.435	0.100	0.770	1.800	7.950
5	0.375	0.095	0.640	1.706	6.736
6	0.310	0.135	0.600	1.935	4.444
7	0.575	0.100	0.960	1.669	9.600
8	0.435	0.100	0.770	1.800	7.950
9	0.435	0.075	0.730	1.678	9.733
10	0.265	0.110	0.590	2.226	5.363
A.O.	0.436	0.100	0.768	1.796	7.948
S.D.	0.126	0.017	0.180	0.194	2.340

Magnezyum sülfatın eklampstik vazospazma etkisi kalsiyuma antagonist bir etkiyle olduğu düşünülmektedir(18). Magnezyum sülfat yüksek dozda nöromusküler lavyakta ve iskelet kasında presinaptik kalsiyum ve kalsiyuma bağlı asetil kolin sekresyonunu azaltarak etki etmektedir(6). Deneysel SAK'a bağlı vazospazm tedavisinde magnezyum sülfatın kullanımı ile ilgili çalışmalar son derece azdır. Ram ve ark. SAK sonrası 72 saatte topik olarak magnezyum sülfat uygulayarak spastik baziler arterde çok belirgin vazodilatasyon saptamış, intravenöz uygulamada ise kontrol grubunda %75 dilatasyon yaptığı yüksek büyütme gücü olan operasyon mikroskopu ile görüntülemişlerdir(19).

Bizim çalışmamızda kronik vazospazm döneminde baziler arterdeki morfometrik ölçümlerde L, D, Ç ölçümlerinde ve Ç/D oranında plasebo grubuna göre anlamlı bir fark görülmemiş, Ç/L oranında ise anlamlı bir fark tespit edilmiştir. Benzer şekilde yaptığımız bir diğer çalışmada Nimodipinin baziler arterde kontrol grubuna göre damar duvarında azalma, Ç/D oranında anlamlı artmayı göstermiştik(13).

Işık mikroskopisinde baziler arter duvarındaki histopatolojik değişiklikler araştırıldığında 1-2 hafta sonra yapılan çalışmada myonekroz ve subintimal - hücre infiltrasyonu olduğu

gösterilirken(7), bir diğer çalışmada deneysel SAK'da 5 gün sonra herhangi bir patolojik bulgu gösterilememiştir(20). Bizim çalışmamızda bu dönemde herhangi bir histopatolojik değişikliğe rastlanmamıştır. Elektron mikroskopik çalışmalarda erken dönemde intrastoplazmik vakuolizasyon, endotel hücrelerinin lamina elastika internadan ayrılması, media tabakasındaki düz kas hücre düzensizlikleri ve stoplazma dansitesindeki farklılık görülmektedir(20). Bu çalışmamızda elektron mikroskopik çalışma yapılmamıştır. Sonuç olarak bizim çalışmamızda ve literatürdeki bilgilerle ortak bir kanıya varmak mümkün değildir. Bu konu daha yüksek dozlarda, farklı SAK modellerinde ve farklı parametrelerle de araştırılmalıdır.

KAYNAKLAR

- 1- With RP: Responses of isolated cerebral arteries to vasoactive agents. *Neurosurgery clinics of North America* 1990; (2): 401-415.
- 2- Levy ML, Giannotta SL: Induced hypertension and hypervolemia for treatment of cerebral vasospasm. *Neurosurgery Clinics of North America* 1990; (2): 357-364.
- 3- Kassel NF, Sasaki T, Colohan ART, Nazar G: Cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1995;16:562-572.
- 4- Sundt TM Jr, Whisnant JP: Subarachnoid hemorrhage from intracranial aneurysm. Surgical management and natural history of the disease. *N. Eng Med J.* 1978;299:112-116.
- 5- Okhuma H, Suziki S, Kimura M, Sobata E: Role of platelet function in symptomatic cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1991;22:854-859.
- 6- Sadeh M: Action of magnesium sulfate in the treatment of preeclampsia - eclampsia. *Stroke* 1989;20:1273-1275.
- 7- Galtz JP, Bamford CR: Unusual Computed Tomographic Scan in eclampsia. *Arch Neurol* 1982;39:66.
- 8- Kyrby JC, Jaindy JJ: Cerebral CT finding in toxemia of pregnancy. *Radiology* 1984;151:114.
- 9- Will AD, Lewis KL, Hinshaw DB, Jordan K, Cousins LM, Hasso AN, Thompson JR: Cerebral vasoconstriction in toxemia. *Neurology* 1987;37: 1555-1557.
- 10- Tromner BL, Homer D, Michael MA: Cerebral vasospasm and eclampsia. *Stroke* 1988;19:326-329.
- 11- Pritchard JA: The use of magnesium sulfate in preeclampsia/eclampsia. *J. Reprod Med.* 1979;23:107-114.
- 12- Mayberg MR, Okada T, Bard DH: The significance of morphological changes in cerebral arteries after SAH. *J. Neurosurg* 1990;72:626-633.
- 13- Evren A, Oğul E, Zarifoğlu M, Turan F: Morphometric and ultrastructural changes of rat basilar artery after experimental subarachnoid hemorrhage. Third meeting of the European Neurological Society. 27 June - 1 July 1992 Lausanne, Switzerland.
- 14- Hubschmann OR, Nathanson DC: The role of calcium and cellular membrane dysfunction in experimental trauma and subarachnoid hemorrhage. *J. Neurosurg* 1985;62:698-703.
- 15- Auer LM: Acute operation and preventive nimodipine improve outcome of patients with ruptured cerebral aneurysms. *Neurosurgery* 1984;61: 857-863.
- 16- Kokubu K, Tani E, Nakoza M, Minami N, Shindo H: Effects of ML-9 on experimental delayed cerebral vasospasm. *J. Neurosurgery* 1989;71:916-922.
- 17- Turan F, Zarifoğlu M, Evren A, Oğul E, Bora Y: Effect of nimodipine on vasospasm after experimental subarachnoid hemorrhage in rats. *Marmara Medical Journal* 1992;5(4):145-148.
- 18- Zaret GM: Possible treatment of preeclampsia with calcium channel blocking agents. *Med Hypothesis* 1983;12:303-309.
- 19- Ram Z, Sadeh M, Shacked I, Sahar A, Hadari M: Magnesium sulfate reverses experimental delayed cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage in rats. *Stroke* 1991;22:922-927.

45 YAŞ ALTI İSKEMİK SEREBROVASKÜLER OLAYLARDA ETYOLOJİK FAKTÖRLER

Okay SARIBAŞ, Hakan AY, M.Akif TOPÇUOĞLU

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara

ÖZET

Amaç: Kırkbeş yaş altı iskemik stroklarda klinik ve etyolojik özelliklerin saptanması

Metod: 1990-1994 yılları arasında iskemik stroke tanısıyla Hacettepe Üniversitesi Hastanesi Nöroloji Servisinde izlenmiş olan 1034 hasta içerisinde 45 yaş ve altında olan 100 sayıdaki hasta konsektif olarak çalışmaya alınmıştır. Tüm hastalar etyopatogeneze yönelik standart bir protokol çerçevesinde değerlendirilmiştir. Hastalar 17-30 ve 31-45 yaş olmak üzere iki gruba ayrılmış, gruplar arası etyolojik farklılıklar incelenmiştir. Stroke nedeni olabilecek etyolojik faktörler TOAST stroke klasifikasyon sistemine göre sınıflandırılmıştır. Ayrıca her bir etyolojik gruba göre lezyon büyüklüğü, lokalizasyonu ve topografisi belirlenmiştir.

Bulgular: 45 yaş altı iskemik stroklar, tüm hastaların %9.7 sini oluşturmaktadır. Kardiyembolizm (% 62) en önemli stroke nedeni iken, literatürdeki sık nedenlere (diseksiyon, migren, patent foramen ovale) rastlanmamıştır. Hastaların ancak %4 ünde neden bulunamamıştır.

Sonuç: Hastaların % 62 sinde bir yada daha fazla kardiyak emboli kaynağının bulunmuş olması, bu hastalara rutin olarak transtorasik EKO yapılmasının önemini ortaya koymaktadır. Etiyolojik özelliklerin literatüre göre önemli farklılıklar göstermesi bu konuda çok merkezli multidisipliner çalışmaların gerekliliğini işaret etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Genç stroke, etyoloji, kardiyak emboli

Aim: This study was designed to determine etiological and clinical features of ischemic strokes under age 45.

Methods: One hundred consecutive patients under age 45 among 1034 ischemic strokes hospitalized in the Neurology Service of Hacettepe University Hospital during the period of 1990-1994 were enrolled. A detailed etiological analysis according to our standard protocol was performed in all subjects. We evaluated patients in 2 groups as 17-30 years and 31-45 years. Etiologic factors responsible for the stroke were classified according to TOAST criteria. The groups were compared in respect to the lesion size, localization and topography.

Results: Ischemic strokes under age 45 constituted 9.7% of all patients. Cardioembolism was found to be the leading cause of stroke (62%). Other common causes reported in the literature (dissection, migraine, patent foramen ovale) were not observed in our study group. We could not find any etiology in 4% of patients.

Conclusion: The high frequency of cardioembolism emphasizes the importance of performing transthoracic ECHO to all patients under age 45. The difference in underlying etiologies between our study population and literature indicates the immediate necessity of multicenter trials in Turkey.

Key Words: Young onset stroke, etiology, cardiac embolism

GİRİŞ

Kırkbeş yaş altı iskemik stroklar, tüm tromboembolik strokların %3-30 unu [ort.%8-12] oluşturmaktadır. Bunlar etyolojik, prognostik ve diagnostik yaklaşımlar açısından diğer yaşlardaki olgulardan belirgin farklılıklar gösterirler(7,8). Olguların ancak %55-93'ünde en az bir etyolojik faktör tespit edilebilmektedir(1,2,5,18-20,22,27). Literatürde kardiyak faktörler %12-38.4 ile birinci sırada yer almakta ve bunu %5-39 ile ateroskleroza bağlı damar hastalıkları izlemektedir(5,7,8,13,17,28,29). Hematolojik nedenler (%7-16.7) ve primer antifosfolipid sendromu son zamanlarda artan oranlarda bildirilmektedir(3,10,12,16,26).

Genç SVO hastalarına rutin ekokardiyografi [EKO] yapılmasıyla birlikte orta ve düşük derecede kardiyembolizm riski olan antitelerin (Mitral kapak prolapsusu , mitral anüler kalsifikasyon , patent foramen ovale, atrial septal anevrizma, hipokinetik duvar hareket bozuklukları gibi) tek başına gö-

rülme sıklıkları artmıştır(4,6,11,15,21,31). Ancak bu patolojilerin embolijenik potansiyelleri henüz yeterince aydınlatılamamıştır(14).

Bu çalışmada 45 yaş altı hastalarda etyopatogeneze rolü olan faktörlerin görülme sıklıkları belirlenmeye çalışılmış ve son literatür verileriyle karşılaştırılmıştır. Ayrıca yaşa spesifik etyolojik faktörlere göre serebral lezyonların tipi , büyüklüğü ve lokalizasyonunun değişimi incelenmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

1990-1994 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Servisinde iskemik stroke tanısıyla izlenmiş 1034 sayıdaki hasta içerisinde 45 yaş ve altındaki 100 konsektif hasta çalışmaya alınmıştır. Tüm hastalar prospektif olarak etyopatogeneze yönelik standart bir protokol çerçevesinde değerlendirilmiştir(Tablo-I)

Tablo-I:

- 1-Total kan sayımı, Tüm kan biyokimyası
- 2-EKG, Akciğer Grafisi
- 3-Transtoraksik Ekokardiyografi
- 4-Kranial-BT ve/veya kranial MRI
- 5-Renkli karotid-vertebral doppler USG
- 6-Açlık lipit ve lipoprotein analizi
- 7-ANA, Anti-DNA, Anti-kardiolipin Ak (%74), C3, C4
- 8-Fibrinojen, Antitrombin-III, Protein C ve S(%68)
- 9-Lipoprotein(a) düzeyi(%24)
- 10-Holter monitorizasyon*
- 11-Dört sistem selektif serebral anjiyo(%24)

*EKO'da patoloji saptanmayan ancak kardiyoembolizm düşünülen 3 hastaya uygulanmıştır.

Etyolojik Sınıflandırma: Hastalar kardiyoembolik [tablo-II], aterosklerotik büyük damar hastalığı [tablo-III], küçük damar hastalığı, non-aterosklerotik vaskülopati [migrenöz strok, kollajen doku hastalıkları, vaskülitler, arteriyel diseksiyonlar, peripartum strok], hematolojik nedenlere bağlı, nedeni bulunamayanlar ve sınıflandırılmayanlar şeklinde gruplandırılmıştır. Sınıflandırılmayan gruba hem aterosklerotik büyük damar hastalığı hem de kardiyoembolizm kriterlerini sağlayan hastalar alınmıştır.

Tablo-II:Kardiyoembolizm

- 1-Klinik:
 - Ani başlangıç (10 dakikadan kısa süre)
 - Hızlı düzelme (ilk 1 saatte)
 - Hemisferik klinik sendromlar (Wernicke afazisi gibi)
 - Başlangıçta şuur durumu bozukluğu
- 2-EKO, EKG veya Holter monitörizasyonunda kardiyak patoloji saptanması
- 3-Ateroskleroz risk faktörlerinin(DM, hiperlipidemi, malign hipertansiyon) olmaması
- 4-Karotid doppler USG'de:
 - İpsilateral türbilans yaratmayan %50'den az darlık olması
 - %50'den az darlık yapan plağın ülser ve tromboze olmaması
 - %50'den az darlığa neden olan plağın homojen olması
- 5-BT ve MRI'da hemodinamik bozukluk veya hipertansiyona bağlı lezyon olmaması

Tablo-III:Aterosklerotik büyük damar hastalığı

- 1-Klinik:
 - Fraksiyone üst ekstremité kuvvet defisiti
 - Antesedan T.i.A. olması
 - Broca afazisi
- 2-Ateroskleroz risk faktörlerinin [DM, hipertansiyon, hiperlipidemi] olması
- 3-Klinik,EKG veya EKO ile gösterilmiş major kardiyoembolik odak olmaması
- 4-EKO veya Doppler USG ile gösterilmiş asendan aorta veya karotid arterlerde aterom plağı olması [Alan darlığı derecesi kriter olarak alınmamıştır.]

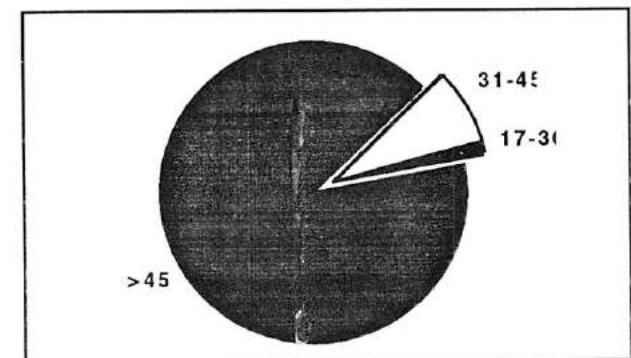
Yaş sınıflaması: Hastalar 17-30 ve 31-45 yaş olmak üzere 2 gruba ayrılmış (grup I ve II), herbir gruptaki etyolojik faktörler karşılaştırılarak yaşa özgün dağılım tanımlanmaya çalışılmıştır.

Lokalizan sınıflandırma: Kranial-CT ,Kranial MRI ve Anjiyografi ile lezyon büyüklüğü, lokalizasyonu ve topografisi radyodiagnostik kriterler kullanılarak belirlenmiştir. Buna göre lezyon büyüklüğü major serebral arterlerin kök veya ana dal tıkanıklıklarında "büyük" ve kortikal veya bazal uç dal tıkanıklıklarında "küçük" olarak kabul edilmiştir. Lezyon lokalizasyonu ön (Karotid), arka sistem (Vertebro baziler) ve kombine (en az bir ön ve bir arka) şeklinde yapılmıştır. Lezyon topografisi, kortikal ,kortikal+subkortikal, bazal ve beyin sapı-serebellar olarak gruplandırılmıştır.

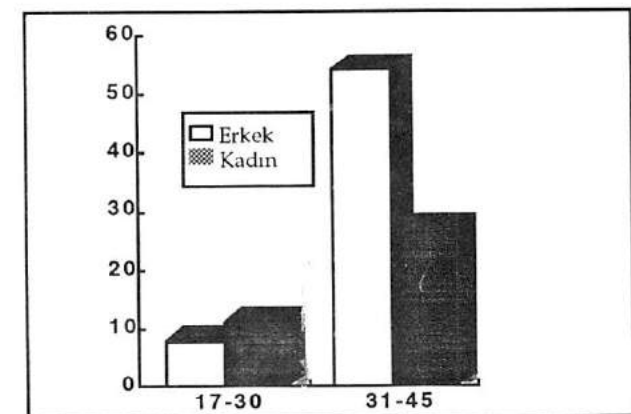
SONUÇLAR

1990-1994 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi Nöroloji bölümünde izlenen 1034 iskemik strok olgusunun 100'ü 45 yaş ve altındadır. Genç iskemik stroklerin tüm stroklere oranı %9.67'dir. Bu hastaların 19'u(%1.8) otuz ve daha küçük yaşlarda iken 81'i (%7.3) otuzbir ve daha büyük yaşlardadır (şekil I).

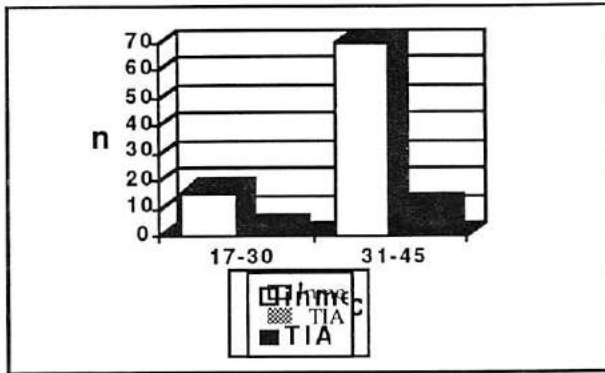
Şekil-I:Yaş dağılımı



Şekil-II:Cinsiyet dağılımı



Şekil-III:Klinik

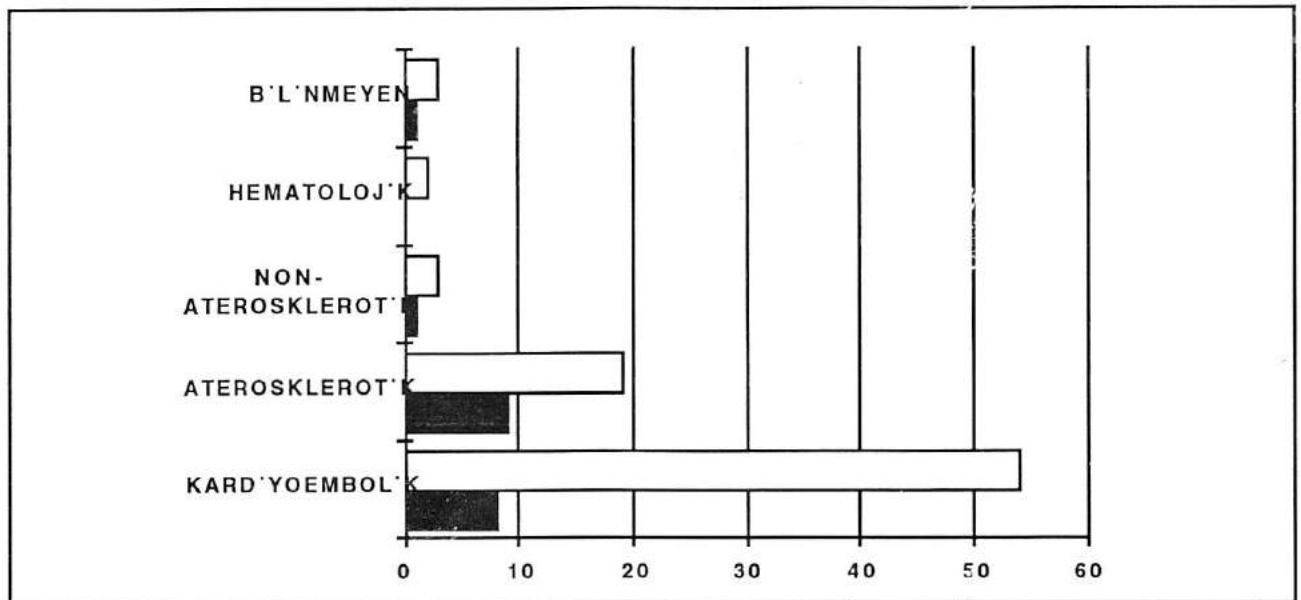


Tüm olguların %38'i kadındır. Grup I'de hastaların %57.9'u kadın iken , grup II'de bu oran %35.7'dir (şekil-II).

Klinik olarak, olguların %14'ünde TıA, % 86'sında strok saptanmıştır. TıA oranı,17-30 yaş grubunda (%15.8), 31-45 yaş grubundan (%13.6) hafif yüksek bulunmuştur (şekil-III)

Hastalarda etyolojik faktör dağılımı şekil-IV ve Tablo-IV'de gösterilmiştir. Çalışma grubunda, kardiyembolizm %62, aterotrombotik damar hastalığı %28, kollajen doku hastağı %4 ve hematolojik nedenler %2 oranında bulunmuştur. %4 hastada hiçbir etyolojik faktör bulunamamıştır. Bu nedenlerin grup I ve grup II arasında farklı olmadığı görülmektedir. Hiçbir hastada laküner infarkt yoktur. Non-aterosklerotik vaskülopati [hepsi kollajen doku veya Behçet hastalığı] %4 oranında bulunmuştur. 2 hastada, akut dönemde ve stroktan 3 ay sonra yapılan incelemelerde protein-S düşüklüğü saptanmıştır.

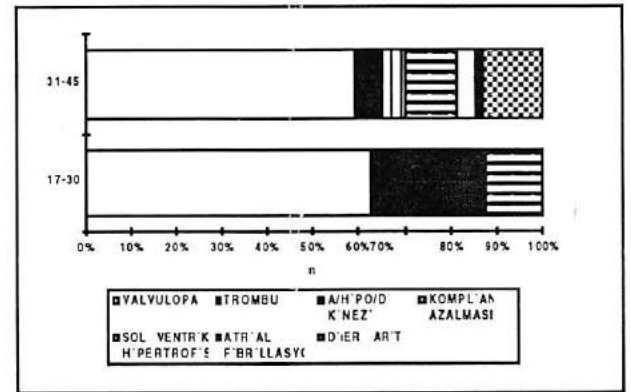
Şekil-V: Kardiyoloji Nedenler



TABLO IV

FAKTÖR	17-30	31-45	TOPLAM
	n (%)	n (%)	n (%)
KARDİYOEMBOLİK	8 (42.1)	54 (66.7)	62 (62)
ATEROSKLEROTİK	9 (46.7)	19 (23.3)	28 (28)
NONATEROSKLEROTİK VASKÜLOPATİ	1 (5.6)	3 (3.7)	4 (4)
HEMATOLOJİK	0 (0)	2 (2.6)	2 (2)
BİLİNMEYEN	1 (5.6)	3 (3.7)	4 (4)

Şekil-IV:Etyolojik Dağılım

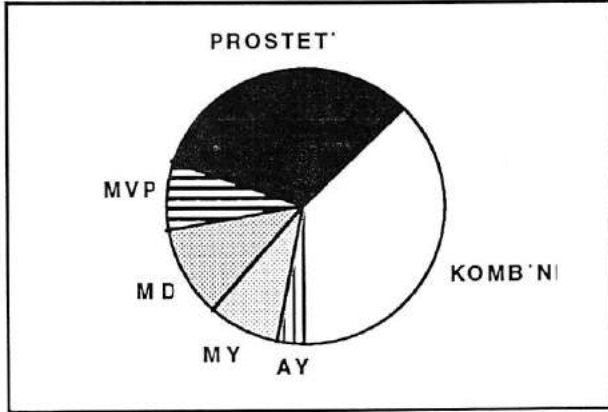


Aterotrombotik damar hastalığı olanlarda, hipertansiyon %39.3, hiperlipidemi %46.4 oranında iken, hastaların sadece %14.3'ünde hiçbir risk faktörü bulunamamıştır.

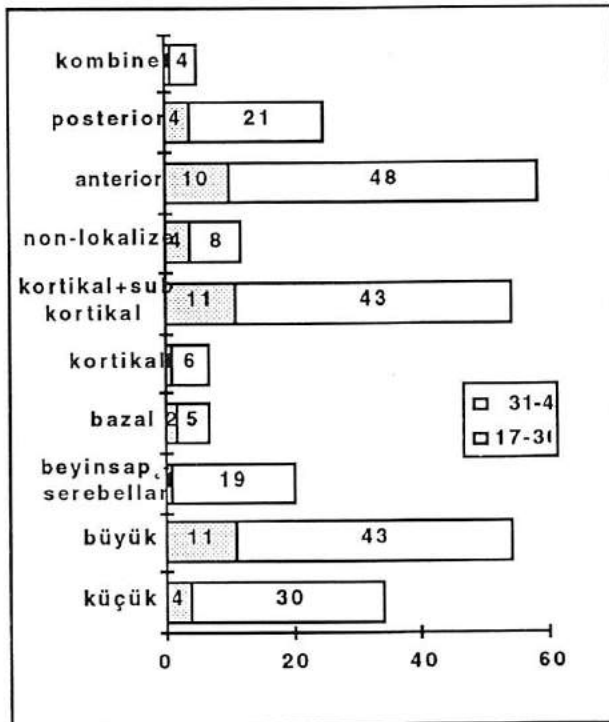
Kardiyembolizm nedeni olarak hastaların

%59,7'sinde kalp kapak hastalığı, %11,3'ünde kompians azalması %8,1'inde intra-kardiak trombus, %4,8'inde duvar hareket bozukluğu, ve %3,2'sinde izole sol ventrikül hipertrofisi saptanmıştır (şekil-V).%12,9 hastada EKO normal iken EKG'de aritmi belirlenmiştir. Kardiak faktörlerin tipi ile klinik, lezyon lokalizasyonu, topografisi ve büyüklüğü arasında anlamlı ilişki yoktur.

Şekil-VI:Kalp kapak hastalıklarının dağılımı



Şekil-VII:Lezyon topografi, büyüklük ve lokalizasyonu



Lezyon lokalizasyonu, topografisi ve büyüklüğü şekil-VII'de verilmiştir. Infarktların %58'i ön sistemde iken, %25'i sadece vertebrobaziller sistemde yer almaktadır. %5 vakada hem ön hemde arka sistemde yer alan multipl lezyonlar saptanmıştır. Büyük arter tutulumu %54 oranında iken, hastaların %7'sinde sadece kortikal, %7'sinde non-laküner bazal ve %20'sinde de beyin sapı infarktı tespit edilmiştir. Infarkt topografisi, lokalizasyonu ve büyüklüğü açısından iki grup arasında fark yoktur.(şekil-VII)

TARTIŞMA

Ülkemizde 17-45 yaş arası iskemik strokların klinik, etyolojik ve prognostik özelliklerini yansıtan, standart metodolojik yaklaşımla yapılmış bir çalışma yoktur. Bu çalışma, daha önce yapılmış olan hasta serilerinden, konsektif olması, etyopatogeneze yönelik ayrıntılı incelemelerin tüm hastalara yapılması ve etyolojik sınıflandırma kriterlerinin literatürle uyum içerisinde olması açısından farklılıklar taşımaktadır. Bununla birlikte, genel popülasyon baz olarak alınarak yapılan bir çalışma olmadığı için, popülasyon prevalansı ve insidansı hakkında ayrıntılı çıkarımlarda bulunmak mümkün değildir.

17-45 yaş arasındaki iskemik stroklar tüm strokların %9,7'sini oluşturmaktadır. Bu sonuç, literatürde değişik oranlar olmasına rağmen ortalama değer olarak kabul edilen %10 ile uyumludur (1,5,7,8,13,17-19,22-25). Erkek-kadın oranı 1,6:1 olup, bu oran 30 yaş altında(grup II) tersine dönmektedir (1:1,4). Bu bulgu, yaş azaldıkça kadın predomansının arttığını ileri süren dış kaynaklı yayınları desteklemektedir (9).

Etyolojik, topografik, klinik özellikler ve lezyon lokalizasyonu açısından, grup I ile II arasında anlamlı farklılıklar olmaması, 45 yaş altı hastaların bir bütün olarak ele alınması gerektiğini işaret etmektedir. Bununla birlikte, 30 yaş altında aterosklerotik vaskülopatinin, istatistiksel anlama ulaşamamış olsa bile, dominans göstermesi nedeniyle klinik yaklaşımda ailevi hiperlipidemi akılda tutulmalıdır.

Kardiyoembolizm genç strokların en önemli nedeni olup, yaklaşık üçte birinden sorumlu tutulmaktadır. (% 23-35)(13,22,27.). Çalışma grubumuzda, hastaların % 62'sinde strok nedeni olarak kardiyoembolizm saptanmıştır. Literatürle karşılaştırıldığında bu oranın belirgin derecede yüksek olması, genel popülasyon bazında bazı mesajlar vermektedir. şöyle ki, literatürde her üç genç stroklu hastanın birinden kardiyoembolizm sorumlu iken, toplu-

mumuzda her üç hastanın ikisinden kardiyomembolizm, birinden ise multipl kapak tutulumuyla karakterize Akut Romatizmal Ateş sekeli valvülopati sorumludur. Genç hastalarda sık görüldüğü rapor edilen, strok nedeni olabilecek mitral kapak prolapsusu düşük oranda bulunurken, patent foramen ovaleye hiç rastlanmamıştır (4,11,23,30). %62 hastada bir yada daha fazla kardiyak emboli kaynağının tespit edilmiş olması, 45 yaş altı tüm hastalara transtorasik EKO yapılmasının gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Literatürde ilk sıralarda yer alan migren, arterial diseksiyon ve oral kontraseptif kullanımı gibi nedenler, çalışma grubumuzda bulunmamaktadır (7,8). 17 hastada migren hikayesi varken, hiçbirinde strok nedeni olarak migren sorumlu bulunmamıştır. Bu sonuçlar, popülasyonumuzda genç strokların etyolojik açıdan önemli farklılıklar gösterdiğini ortaya koymakta ve toplum bazında multidisipliner,

standardize çalışmalar yapılmasının gerekliliğini işaret etmektedir.

KAYNAKLAR

- 1-Adams H.P.,Buttler M.J., Biller J.,Toffol G.S.:Nonhemorrhagic cerebral infarction in young adults.Arch Neurol-43:793-796,1986
- 2-Awada A.Stroke in saudi arabian young adults:a study of 120 cases.Acta Neurol.Scand-89:323-328,1994
- 3-Barigarrementeria F. et al:Prothrombotic states in young people with idiopathic stroke:a prospective study.Stroke-25:287-290,1994
- 4-Besson G.,Bogousslavsky J.,Hommel M. et al:Patent foramen ovale in young stroke patients with mitral valve prolapse.Acta Neurol Scand-89:23-26,1994
- 5-Bevan H.,Sharma K.,Bradley W.:Stroke in young adults.Stroke-21:382-386,1990
- 6-Biller J.,Johnson M.R.,Adams H.P.:Echocardiographic evaluation of young adults with nonhemorrhagic cerebral infarction.Stroke-17:608-612,1986
- 7-Bogousslavsky J.:Stroke in young adult. Barnett H.J.M. et al.(Edits) STROKE.Churchill-Livingstone,New York,Second edition,P:895-901,1992
- 8-Bogousslavsky J.,Pierre P.:Ischaemic stroke in patients under age 45.Neurologic clinics. Feb.,V:10,N:1,P:113-124,1992
- 9-Bogousslavsky J.,Regli F.:Ischaemic stroke in adults younger than 30 years of age : Causes and prognosis. Arch Neurol-44:479-482,1987
- 10-Brey R.L., Hart R.G., Sherman D.G., Tegeler C.H. Antiphospholipid antibodies and cerebral ischaemia in young people. Neurology-40:1190-1196,1990
- 11-Cabanes L.,Mass J.L.,Cohen A.,Amaranco P. et al:Atrial septal aneurysm and patent foramen ovale as a risk factors of cryptogenic stroke in patients less than 55 years of age:A study of using transesophageal echocardiography. Stroke-24:1865-1873,1993
- 12-Call K.C.,Lyver S.M.,Rodgers G.M.:Stroke in young :The role of hypercoagulable states[abstract]Neurology-43:242,1993
- 13-Carolei A.,Marini C.,Ferranti E. et al.:A prospective study of cerebral ischaemia in the young. Analysis of pathogenic determinants. Stroke-24:362-367,1993
- 14-Conti C.R.:Embolic stroke:Are we missing the source in many young patients? : Clin Cardiol.-16:83-84,1993
- 15-Egeblad H.,Soelberg sorenson P.:Prevalance of mitral valve prolapse in younger patients with cerebral ischaemic attacks:A blinded controlled study.Acta Med Scand-216:385-391,1985
- 16-Ferro D.,Quintarelli C.,Rasua M. et al.:Lupus anticoagulant and the fibrinolytic system in young patients with stroke.Stroke-24:268-370,1993
- 17-Hart R.G.,Miller R.T.:Cerebral infarction in young adults:A practical approach.Stroke-14:110-114,1983
- 18-Hilton-jones D.,Warlow P.:The causes of stroke in the young.J Neurol-232:137-143,1985
- 19-Kapelle L.J.,Adams H.P.,Heffner M.L.,Torner J.C.,Gomez F.,Biller J.Prognosis of young adults with ischaemic stroke.Stroke-25:1360-1365,1994
- 20-Kittner L.J.[The Baltimore-Washington Young stroke Group]: The distribution of probable and possible causes of cerebral infarction in young adults.Neurology-43:A-390,1993
- 21-Kouvaras G.,Bacoulas G.:Association of mitral valve leaflet prolapse with cerebral ischaemic events in the young and early-middle-aged patients.Q J Med-55:387-392,1985
- 22-Lanzio G.,Andreoli A. et al.:Etiopathogenesis and prognosis of cerebral ischaemia in young adults.A survey of 155 treated patients.Acta Neurol Scand-84:321-325,1991
- 23-Lee R.J., Bartzokis T., Yeah T et al. Enhanced detection of intracardiac sources of cerebral embolism by transesophageal echocardiography. Stroke-22:734-739,1991
- 24-Lisovsky F.,Rousseaux P.:Cerebral infarction in young people.A study of 148 patients with early cerebral angiography. J Neurol Neurosurg Psych-54:576-579,1991
- 25-Marini C.,Carolei A.,Roberts R.S. et al:Focal cerebral ischaemia in young adults:A collaborative case control study:The national Research Council study Group.Neuroepidemiology-12:70-81,1993
- 26-Martinez H.R.,Rangel-Guerra R.A.,Marfil L.J.:Ischaemic stroke due to deficiency of coagulation inhibitors:Report of ten young adults. Stroke-24:19-25,1993
- 27-Maitas-Guiu J.,Alvarez J. et al:Ischaemic stroke in young adults.Analysis of risk factors in etiological subgroups.Acta Neurol Scand-81:314-317,1990
- 28-Nagayama M.,Shinohara Y.,Nagayama T.:Lipoprotein(a) and ischaemic cerebrovascular disease in young adults.Stroke-25:74-78,1994
- 29-Smoker W.R.K.,Biller J.,Hington W.C.,Adams H.P.,Toffol

İSKEMİK STROKLARIN ÖNLENMESİNDE ASİRİN TEDAVİSİ İLE BAŞARILI OLUNMAYAN VEYA ASİRİN KULLANAMAYAN HASTALARDA TIKLOPİDİN'İN ETKİSİ.

Sevin BALKAN, Hülya AYDIN, Z. ÖNAL, B. AKTEKİN

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Antalya.

ÖZET

Gelişmiş ülkelerde myokard infarktüsü ve kanserden sonra üçüncü sıklıkta ölüme neden olan bir hastalık olması nedeniyle strok önlenmesi bir sağlık sorunudur. Strok profilaksisinde kullanılan çeşitli ilaçlar arasında aspirin en sık kullanılan ajandır ve strok rölatif riskini % 30 civarında azaltır. Yeni bir antiplatelet ilaç olan tiklopidinin TIA ve stroklu hastalarda strok ve ölümleri önlemede aspirinden daha etkili olduğu gösterilmiştir. Bu çalışma ile iskemik serebrovasküler hastalığı olan ve aspirin ile başarılı tedavi edilemeyen ya da aspirini tolere edemeyen bir grup hastada tiklopidinin etkinliğinin incelenmesi amaçlanmıştır. 26 TIA veya iskemik strok (RİND, minor veya majör strok)' lu hasta total 6.9 aylık (4-11 ay) takip süresince 500 mg/gün tiklopidin ile tedavi edildi. Çalışma sonucunda 24 hastada cinsiyet ayrımı olmaksızın ilacın kesin etkili olduğu (etkinlik % 92.4) gösterildi. Hastalar arasında 2 hastada (% 7.6) deri döküntüsü şeklinde yan etki görüldü. Sonuç olarak; TIA ve iskemik strokların önlenmesinde tiklopidinin aspirinden daha etkili olduğu ve aspirini tolere edemeyen hastalara verilebileceği saptandı.

Anahtar Kelimeler: Tiklopidin iskemik strok.

THE EFFECT OF TICLOPIDINE PREVENTING IN ISCHEMIC STROKE IN PATIENTS WHO CANNOT TOLERATE ASPIRIN OR WHO HAVE NOT HAD SUCCESS WITH ASPIRIN THERAPY.

Prevention of stroke is a health care problem as stroke is the third cause of death after myocard infarct and cancer, in developed countries. Among various drugs for the prophylaxis of stroke aspirin is the most widely used agent with its relative risk reduction for stroke of about 30 %. Ticlopidine a new antiplatelet agent, has been shown to be more effective than aspirin in preventing stroke and death in patients with TIA and stroke. The purpose of this study was to determine the efficacy of ticlopidine in a group of patient with ischemic cerebrovascular disease who had not success with aspirin therapy or who could not tolerate aspirin. During the total follow-up period of mean 6.9 months (4-11 months), 26 patients with TIA or stroke (RİND, Minor or major stroke) were treated with ticlopidine 500mg/day. Prophylactic efficacy of the drug has been definitely shown at the end of the trial in 24 patients (efficacy of 92.4 %) without any sex differences. Among these patients percentage of adverse effects seen as skin rash was 7.6 %. In conclusion ticlopidine in preventing TIA and stroke is more effective than aspirin and can be prescribed in patients who are unable to tolerate aspirin.

Key Words: Ticlopidine, ischemic stroke,

GİRİŞ

Strok günümüzde gelişmiş ülkelerde iskemik kalp hastalıkları ve kanserden sonra üçüncü sırada gelen bir ölüm nedeni olup, ileri yaşlarda da sakatlığa neden olan hastalıkların başında gelmektedir (1,2,3). Son yıllarda dünyada 65 yaş üzeri nüfusun hızla artması ile birlikte 1945-1975 yılları arasındaki strok insidansında görülen % 50' lik azalma durmuş ve hatta giderek artmaya başlamıştır (1,2). Bu duruma paralel olarak da strok profilaksisi ve tedavisi için yapılan çalışmalar da yoğunluk kazanmıştır. Strokların ortalama yüzde seksen iskemik, yüzde yirmisi ise hemorajiktir ve strok geçiren kişilerde rekürrens riski strok atağını takip eden üç yıl için % 40' dır (1,2,4). İskemik strokda antiagregan ve antikoagülan ilaçlar ve karotis endarterektomi temel profilaksi yöntemlerinin başında gelmekte olup bunlardan

tüm dünyada en yoğun antiagreganlar kullanılmaktadır (1,2,3).

Serebral iskemide antitrombotik ajanların seçimi patogeneze bağlıdır. Antiplatelet ajanlar trombotik strokda en etkili iken, antikoagülanlar ise kardiyembolik strok profilaksisinde yararlıdır. Antiplateletler içinde aspirin değişen dozlarda en yaygın kullanılan ve yararı bir çok çalışmada gösterilmiş bir ilaçtır (5,6,7,8). Ancak aspirin özellikle gastrointestina! yan etkileri nedeniyle bazı hastalarda kullanılamamakta veya bazı hastalarda da aspirin kullanımına rağmen iskemik strok atakları görülebilmektedir. İşte son yıllarda klinik kullanıma giren tiklopidin, aspirinden daha etkili bir antiplatelet ajan olarak özellikle bu tip hastalarda önerilmektedir. Ayrıca aspirinin kadınlardaki profilaktik etkisinin tartışmalı olmasına rağmen

tiklopidinin profilaktik etkisinde cinsler arası fark bulunamamıştır (8,9). Tiklopidin, aspirinden farklı olarak aktive trombositlerdeki reseptörlere fibrinojenin yapışmasını engeller (1-4,9). Bu prospektif çalışmada da kliniğimize iskemik strok atağı ile başvuran ve aspirin kullanamayan veya aspirin kullanımına rağmen TIA ve/veya strok geçiren bir grup hastada Tiklopidin kullanılarak ilacın profilaktik etkinliği, yan etkileri ile birlikte değerlendirilmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Kliniği'ne iskemik serebrovasküler hastalık nedeniyle başvuran hastalar arasında aşağıdaki kriterlere uyanlar alınarak, günde iki kez 250 mg dozunda tiklopidin başlandı. Çalışmaya kabul kriterleri; 1-Daha önce antiagregan tedavi (300mg/g aspirin, 300mg/g aspirin ve coumadin) almasına rağmen iskemik strok atakları tekrarlayan hastalar. 2- Gastrik yakınmaları nedeniyle aspirin başlanamayan ya da aspirin kullanımı sırasında yan etkileri nedeniyle aspirinin kesilmiş olduğu hastalar. Bu koşullara uyan serebrovasküler hastalık geçiren 32 hasta çalışmaya alındı, ancak 6 hasta çeşitli nedenlerle (bir hasta nedeni belli olmayan eksitus, diğerleri düzenli kontrollere gelmeme) çalışma dışı bırakıldı. Geri kalan 10' u kadın 16' sı erkek, yaşları 32-75 arasında (ortalama 57,7) olan 26 hastanın klinik ve laboratuvar değerlendirmeleri yapıldı.

Tüm hastalara BT, EEG, tam kan sayımı, sedimentasyon, biyokimyasal çalışmalar, PA akciğer grafisi, EKG, Ekokardiyografi, kardiyolojik değerlendirme, Karotis doppler ultrasonografi yapıldı ve BT' de hemoraji olmadığı gösterilen hastalar çalışmaya alındı. Klinik değerlendirmeye göre 11 hasta TIA (24 saat içinde tamamen düzelen fokal iskemik serebrovasküler olay), 5 hasta minör strok (kalıcı minimal nörolojik defisit bırakan ve üç hafta içerisinde en az %80 iyileşen, fokal iskemik serebrovasküler olay), 7 hasta majör strok (kalıcı nörolojik defisit bırakan ve üç hafta içerisinde %80' den daha az iyileşen, fokal iskemik serebrovasküler olay), ve üç hastada RİND (24 saatten daha uzun, üç haftadan daha kısa süre devam eden ve daha sonra hastanın tam olarak iyileştiği, fokal iskemik serebrovasküler olay) olarak kabul edildi. Hastalarda tiklopidin tedavisine başlama nedenleri; 16 hastada aspirin kullanımına rağmen iskemik strok atağı geçirilmesi, 1 hastada aspirin ve coumadine rağmen strok atağı geçirilmesi, 5 hastada aspirin kullanımına bağlı gastrik yan etkilerin çıkması ve 4 hastada da var olan gastrik yakınmalar nedeniyle tedavide aspirinin başlanamaması idi. Tüm hastalar 4-11 ay (ortalama 6.9 ay) süre ile klinik ve laboratuvar olarak izlendi. Tiklopidinin sabit plazma düzeyine ulaşabildiği birinci haftanın sonuna kadar hastaların tedavisine 100mg/gün aspirin eklendi ve birinci hafta sonunda kesildi. Tiklopidinin nötropeni ve trombositopeni gibi yan etkileri olması nedeniyle; ilaç öncesi, ilaca başlandıktan sonra ilk hafta gün aşırı daha sonra üçüncü ayın sonuna kadar onbeş günde bir tam kan

Tablo-1: Hastaların klinik özellikleri ve risk faktörleri

Yaş	(yıl)	ortalama	57,7	(75-32)
Cins	kadın	10		
	erkek	16		
İskemik strok tipi			(%)	
	TIA	11	(42,3)	
	strok	15	(57,7)	
	(RİND,minor,majör)			
Risk faktörleri				
	TIA	15	(57,7)	
	Hipertansiyon	18	(69,2)	
	Diabet	4	(15,4)	
	Hiperlipidemi	7	(26,9)	
	Kalp hastalığı			
	(MI, ritm bozukluğu, kapak	4	(15,4)	
	hastalığı)			
	Periferik arter hastalığı	1	(3,5)	
	Sigara	10	(38,5)	
	Vaskülit	1	(3,5)	

Tablo-2: TIA geçiren hastaların Özellikleri

Hasta no/yaş/cins	Emboli kaynağı	Önceki tedavi ve süresi	Önceki atak sıklığı	Tiklopidin sonrası atak sıklığı	Tiklopidin sonrası takip süresi
1/ E/ 42	-	aspirin, 4 yıl	ayda 3 kez	-	7ay
2/ K/ 60	-	cumadin ve aspirin, 2 yıl	ayda 5 atak	8 ay içinde iki atak	8 ay
3/ K/ 62	-	aspirin, 1 yıl	ayda 4 atak	-	4,5 ay
4/ E/ 70	-	1	10 yıl içinde 3 atak	-	7 ay
5/ E/ 73	Karotiste aterom plağı	aspirin,1,5 yıl	ayda 4 atak	ayda 2 atak	8ay
6/ K/ 66	-	1	yılda 5 atak	-	5 ay
7/ K/ 57	Karotiste aterom plağı	aspirin, 1 yıl	yılda 3 atak	-	4 ay
8/ E/ 75	-	aspirin, 1 yıl	yılda 3 atak	-	11 ay
9/ E/ 32	-	aspirin, 1 ay	ayda 2 atak	-	4,5 ay
10/ K/ 63	-	aspirin, 3 ay	ayda 4 atak	-	4,5 ay
11/ K/ 40	-	aspirin,3 yıl	yılda 2 atak	-	10 ay

11: Gastrik yakınmaları nedeniyle aspirin verilemeyen hastalar.

sayımları yapıldı. Üç ayını tamamlayan hastalara ayrıca aylık kontrollerle nörolojik muayene ve laboratuvar analizleri yapıldı, nörolojik defisitleri değerlendirildi ve yeni atak geçirip geçirmediikleri kaydedildi.

SONUÇLAR

Toplam 26 hastada tiklopidinin profilaktik etkisi ortalama 6,9 aylık takip süresi sonunda değerlendirildi. Bu hastaların klinik özellikleri, risk faktörleri ile birlikte Tablo1' de gösterilmiştir.

Hastalarda saptanabilen risk faktörleri içinde hipertansiyon (%69,2), TIA (%57,7) ve sigara kullanımı (%38,5) önde gelmektedir. Tablo-2' de sadece TIA atakları geçiren 11 hastanın özellikleri ve tiklopidin tedavisi sonrası takip süreleri ile klinik sonuçlar gösterilmiştir. 5' i kadın, 6' sı erkek ve ortalama yaşları 58,1 (32-75) olan 11 hastanın 2' sinde karotis doppler ultrasonografide karotis

arterde aterom plağı saptandı ancak bu iki hastanın biri malign hipertansiyon diğeri de ileri yaş nedeni ile antikoagüle edilemedi. 11 hastanın 8' inde önceden ortalama 18,4 aylık süre ile aspirin kullanım anamnezi ve bir hastada iki yıldır coumadin ve aspirin kullanım anamnezi vardı. 2 hastada eroziv gastrit nedeni ile aspirin kullanamıyordu.

Bu grubun tiklopidin sonrası ortalama 6,9 aylık takip süresi sonucu 9 hastada TIA ataklarının hiç görülmediği, bir kadın hastada atak sıklığının sekiz aylık takipte ayda 4-5 iken tiklopidini takiben 5 ay atığın hiç olmadığı, sonra da atakların ayda 2' ye indiği, ve bir erkek hastada da atak sıklığının ayda dört kezden 2' ye düştüğü saptandı. Tablo-3' de tiklopidin başlanan strok geçirmiş hastaların özellikleri gösterilmiştir. 4' ü kadın, 11' i erkek ve ortalama yaşları 57,3 (41-72) olan bu hastaların strok tipleri bir hastada RIND, bir hastada TIA+ minor strok, bir hastada TIA+ majör strok, bir

Tablo-3: Tiklopidin Başalanan Strok Geçirmiş Hastaların Özellikleri.

Hasta no/ yaş/cins	Strok atağı sayısı	Geçirdiği strok tipleri	Önceki tedavi ve süresi	Tiklopidin sonrası takip süresi	Tiklopidin sonrası T1A veya strok atağı sayısı
1/ K/ 60	ilk atak	majör strok	1	9 ay	-
2/ E/ 72	2'nci atak	T1A+majör strok	aspirin,5yıl	8,5 ay	-
3/ E/ 49	ilk atak	majör strok	aspirin,2ay	8,5 ay	-
4/ K/ 56	3'ncü atak	T1A+ RİND	aspirin,2yıl	8 ay	-
5/ K/ 61	2'nci atak	majör strok	aspirin,2yılı	8 ay	-
6/ E/ 60	ilk atak	minor strok	1	8 ay	-
7/ E/ 65	2'nci atak	majör strok	aspirin,5ay	7 ay	-
8/ K/ 41	ilk atak	minor strok	11	7 ay	-
9/ E/ 58	4'ncü atak	RİND+mino r strok	aspirin,5yıl	7 ay	-
10/ E/ 60	2'nci atak	T1A+minor strok	aspirin,2yıl	6,5 ay	-
11/ E/ 53	ilk atak	minor strok	aspirin,4yıl	6 ay	-
12/ E/ 53	ilk atak	majör strok	aspirin,5yıl	6 ay	-
13/ E/ 44	ilk atak	majör strok	1	5,5 ay	-
14/ E/ 62	ilk atak	minor strok	1	5 ay	-
15/ E/ 69	4'ncü atak	T1A+RİND	aspirin,4ay	5 ay	-

Gastroik yakınmaları nedeniyle aspirin verilemeyen hastalar.

11: Aspirin yan etkisi nedeniyle tiklopidin'e geçilen hastalar.

hastada RİND+ minor strok, 4 hastada minor strok ve beş hastada da majör strok idi. 8 hasta tek atak, 7 hasta multipl atak geçirmişti. 11 hastada öncesinde aspirin kullanım hikayesi vardı, 4 hastaya ilk kez tiklopidin başlandı. Bu grubun tiklopidin sonrası ortalama takip süresi 7 ay (5-9 ay) olup, bu süre içinde hastaların hiçbirinde T1A veya strok atağı olmadığı görülmüştür. Sonuç olarak tiklopidin « kullanımı tüm hasta grubundaki etkinliği, cins ayrımı olmaksızın % 92,4' dür.

26 hastanın 2' sinde (%7,6) yan etki olarak ürtiker ve kaşıntı gibi cilt reaksiyonları saptandı ancak bunlar da üç gün içerisinde spontan olarak düzeldi.

TARTIŞMA

Serebrovasküler hastalıklar içinde en sık aterotromboz veya kardiyak emboliye sekonder, iskemi veya infarkt görülür. Bunlarda antiplatelet ajanlar veya antikoagülanlarla antitrombotik tedavi yapılmaktadır (10). Özellikle son iki dekad içinde yapılan eksperimental araştırmalar ve klinik çalışmalar strok riskinin platelet agregasyonunu inhibe eden ilaçlarla %23 azaltılabileceğini göstermiştir (4).

Aterosklerozla bağlı iskemik strok trombosit, fibrin veya ateromatöz plak materyalinin embolisi (tromboembolik) ve damar içinde trombüs oluşumuyla gelişir (1-5). Strok profilaksisinde risk

faktörlerinin belirlenip kontrolünün yanı sıra profilaktik tedavide antiagregan ve antikoagülan ilaçlar kullanılmaktadır. Antiagregan ilaçlar içinde aspirin tüm dünyada en yoğun kullanılan ilaçtır. Aspirinin strok rölatif riskini % 30, strok ve ölüm riskini % 20 ve vasküler mortaliteyi % 15 azalttığı gösterilmiştir (11).

Yapılan araştırmalarda düşük ve yüksek doz aspirinin etkisi arasında profilaktik etkinlikte belirgin bir fark bulunamamış, ancak yüksek dozlarda yan etki ve komplikasyonların daha fazla görüldüğü bildirilmiştir (11). Aspirin siklooksijenaz enzimini irreversibl olarak asetilleyerek tromboksan A₂'nin oluşumunu engelleyip antiagregan etki yapmaktadır. Ancak yapılan çalışmalarda aspirinin majör strok profilaksisinde etkinliğinin plaseboda farklı olmaması, kadın hastalarda erkek hastalardan daha az etkin olması ve gastrointestinal yan etkilerinin olması gibi nedenlerle bu gruplardaki vasküler olayların önlenmesini sağlayacak yeni tedavi arayışlarını da gündeme getirmiştir (12). Bu amaçla yeni bir antiagregan ilaç olan tiklopidin geliştirilmiştir. Trombosit agregasyonunda fibrinojen reseptörlerinden glikoprotein b/ a önemli rol oynar. Trombositler ADP, kollajen, trombin ve platelet aktive eden faktör (PAF) gibi çeşitli maddelerin trombosit membranındaki reseptörlerle etkileşimi sonucu aktive olur. ADP kendi reseptörüne bağlandığında trombosit yüzeyinde yer alan fibrinojen reseptörleri aktive olarak fibrinojeni bağlar, sonuçta trombosit agregasyonu oluşur. Trombosit aktivasyonu ayrıca trombosit granüllerinde bulunan çeşitli maddelerin ve bu arada ADP'nin salınımına neden olup yeni bir agregasyon oluşmasına yol açar (13). İşte tiklopidin ADP'nin indüklediği agregasyonu inhibe eder, fibrinojenin trombosit üzerinde bulunan aktif duruma geçmiş, fibrinojen reseptörlerine bağlanmasını önleyerek trombosit agregasyonunu engeller (3,6,2,14,15). Bu nedenle tek yoldan etkili inhibitörlerin aksine bütün uyaranlara bağlı olarak gelişen trombosit agregasyonunu bloke eder. Tiklopidin ayrıca araşidonik asit, kollajen, PAF, adrenalin, trombin ve serotoninine cevap olarak gelişen trombosit agregasyonunu da inhibe eder bu nedenle aspirinden farklı olarak bilinen trombosit agregasyon agonistlerinin global bir inhibitörüdür (2,3,6,7,13,16,17). Tiklopidin trombosit agregasyonunu dozla bağlantılı olarak irreversibl şekilde inhibe eder. Önerilen klinik kullanım dozu 500 mg/gündür (18).

Tiklopidinin trombosit agregasyonundaki üstünlüğünü gösteren çok merkezli klinik araştırmaların başında TASS ve CATS gelmektedir. TASS' da son üç ayda TıA veya minor strok geçiren

3069 hastada randomize çift kör olarak tiklopidin 500 mg/ gün, aspirin 1300 mg/ gün ile karşılaştırılmış ve 2-6 yıllık takip sonucunda tiklopidinin 3 yıllık fatal veya nonfatal strok rölatif riskini aspirine göre % 21 azalttığı gösterilmiştir (8). CATS' de ise yine randomize çift kör olarak 500 mg/ gün tiklopidinin profilaktik etkisi 1072 hastada plasebo ile karşılaştırılmıştır. Bu araştırmadaki hastalar strok sonrası 1 hafta ile 4 ay arası zamanda tedaviye alınmış ve tiklopidin alanlarda strok, myokard infarktüsü (MI) veya vasküler ölüm rölatif riskinin % 30,2 azaldığı saptanmıştır (12). Diğer çok merkezli bir çalışma olan STIMS' de de intermitan kladikasyonu olan 266 hastada MI, strok ve TıA insidansına tiklopidinin etkisi plasebo ile karşılaştırılarak ortalama 5,6 yıl takip ile yapılmış ve tiklopidin alan grupta kardiyovasküler ve serebrovasküler morbidite ve mortalitenin azaldığı saptanmıştır (19).

Tiklopidinin, aspirin ve plaseboya göre yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda bu olumlu profilaktik etkisine rağmen yüksek maliyeti ve yan etkileri nedeniyle antiagregan tedavide bugün için ilk planda tercih edilecek ilaç olarak önerilmemektedir. İlacın endikasyonu; aspirin kullanımına rağmen iskemik strok atağı geçirenler veya aspirini gastrik nedenlerle kullanamayanlardır (20,21). Bizim çalışmamızda da endikasyon böyle konmuş ve TıA ve strok atakları olan hastalarda (tablo 2, 3) tiklopidin ile ortalama 6,9 aylık takip sonucunda olumlu sonuçlar alınmıştır. Tiklopidini aspirine göre olumsuz gösteren özelliklerinin başında yan etkileri gösterilmektedir. Yapılan çok merkezli çalışmalarda yan etkiler tiklopidin alanlarda % 60, aspirin alanlarda % 53, plasebo alanlarda ise % 34,3 olarak bildirilmiştir (22). Tiklopidin kullananlarda en sık görülen yan etki diare (% 20,7) olup bunu deri döküntüsü (%11,6) ve bulantı (% 11,4) takip eder. Biz de 26 hastanın 2' sinde (% 7,6) yan etki olarak ürtiker ve kaşıntı gibi cilt reaksiyonlarına rastladık. Tiklopidinin aspirine olan bir diğer üstünlüğü etkinliğinde cinsiyet farkının olmamasıdır. Aspirinle yapılan bazı çalışmalarda kadınlarda profilaktik etkinin yeterli olmadığı gösterilmiş ve bu da kadınlardaki testosteron yetersizliğine bağlanmıştır (9). Bizim hasta grubumuzda da tiklopidine yeterli cevabın alınamadığı 2 olgunun biri kadın biri erkekti. Sonuç olarak, çalışmamızda gösterilen tiklopidinin olumlu % 92,4' lük profilaktik etkisi ve bugüne değin yapılan çok merkezli çalışmaların sonuçlarına göre tiklopidin, TıA, RIND, minor ve majör strokların profilaksisinde cins ayırımı olmaksızın etkin bir antiagregan ilaç olduğu söylenebilir. Çalışmamız 17 hasta ile aspirine dirençli vakalardaki tiklopidin

etkisinin araştırılması ile yayınlanmış diğer çalışmalardan farklılık göstermektedir.

Literatürde aspirine dirençli olup tiklopidine yanıt veren tek hastanın olgu sunumuna rastlanmış, daha fazla sayıdaki hasta grubunda ilacın etkinliği araştırılmamıştır (23). Bu çalışmanın hasta sayısı artırılarak daha uzun süreli takibi planlanmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Easton J.D. Update on antiplatelet therapy for stroke prevention. *Cerebrovascular Diseases*, 1993; 3 (suppl 1): 15-23.
2. Barnett HJM, Eliasziw M, Meldrum HE. Drugs and surgery in the prevention of ischemic stroke. *N Engl J. Medicine*. 1995; 332:4; 238-248.
3. Harker LA. Stroke prevention: The pharmacologic basis of platelet antiaggregant therapy. in: *Stroke; epidemiologic and therapeutic update*. Ed. Mohr J.P. Phase Five Communications, inc, NY, August 1992; 15-20.
4. Albers GW. Antithrombotic agents in cerebral ischemia. *Am. J. Cardiology*. 1995 Feb 23; 75(6): 34B-38B.
5. Adams RD, Victor M. in: *Principles of Neurology*, V. Edition, 1993, Mc GrawHill, New York. Chap 34:617-692.
6. Ordinas A, Escolar G, Bastida E. Mechanism of action of ticlopidine mediating its antithrombotic efficacy. Ticlopidine in the prevention of major ischemic vascular events. 11th international congress on thrombosis. Ljubljana; Yugoslavia, on 27 June 1990.
7. Mc Tavis D, Faulds D, Goa KL. Ticlopidine on updated Review of its pharmacology and therapeutic use in platelet dependent disorders. *Drugs; Focus on Ticlopidine*; 40(2); 238-259, 1990.
8. Hass WK, Easton JD, Adams HP, Pryse-Phillips W, Molony BA, Anderson S, Kamm B, for the Ticlopidine Aspirin Stroke Study group. A randomised trial comparing ticlopidine hydrochloride with aspirin for the prevention of stroke in high risk patients. *N Engl J Med*; 321: 501-507, 1989.
9. Hershey LA. Stroke prevention in women: role of aspirin versus ticlopidine. *Am J Med*. 1991 Sep; 91 (3): 288-292.
10. Oczkowski WJ, Turpie AG. Antithrombotic treatment of cerebrovascular disease. *Baillieres. Clin. Haematol*. 1990; Jul. 3 (3): 781-813.
11. Easton JD. Antiplatelet therapy in the prevention of stroke. *Drugs*, 1991; 42, Suppl 5: 39-50.
12. Gent M, Blakely JA, Easton JD, et al and the CATS group. The Canadian- American Ticlopidine study (CATS) in thromboembolic stroke. *Lancet*, 1989; i: 1215-1220.
13. Maffrand J-P, Defreyn G, Bernat A et al. Reviewed pharmacology of ticlopidine. *Act Med Int-Angiologie* 5 (suppl 77): 1988: 6-13.
14. Thebault JJ, Blatrix CE, Blanchard JF, Panak EA. Effects of ticlopidine, a new platelet aggregation inhibitor in man. *Clin Pharm Ther*, 18: 485-490: 1975.
15. Iovine C, d' Avenia V, Turco S et al. Ex vivo effects of ticlopidine on human platelets: inhibition of fibrinogen binding by a mechanism independent of thromboxane formation. *Agents Actions* 15 (suppl): 105-107; 1984.
16. Saltiel E, Ward A. Ticlopidine: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in platelet- dependent disease states. *Drugs* 34: 222-262, 1987.
17. Chignard M, Lafau Keraly C, Delautier D et al. Reduced sensitivity of human platelets to PAF-acether following ticlopidine intake. *Haemostasis* 19: 213-218, 1989.
18. Ito MK, Smith AR, Lee ML. Ticlopidine: a new platelet aggregation inhibitor. *Clin Pharm*; Jul, 11 (7): 603-617; 1992.
19. Janzon L, Bergqvist D, Bober J et al. Prevention of myocardial infarction and stroke in patients with intermittent claudication; effects of ticlopidine. Results from STIMS, The Swedish Ticlopidine Multicentre Study. *Journal of internal medicine*. 1990; 227; 301-308.
20. Unwin DH, Greenlee RG JR. Prophylactic drug therapy in cerebrovascular disease. *Am Fam-Physician*. 1993 Jul; 48 (1): 85-90.
21. Haynes RB, Sandler RS, Larson EB, Pater JL, Yatsu FM. A critical appraisal of ticlopidine, a new antiplatelet agent. Effectiveness and clinical indications for prophylaxis of atherosclerotic events. *Arch Intern Med*. 1992 Jul; 152 (7): 1376-1380.
22. Molony B. A risk-benefit analysis of ticlopidine in stroke prophylaxis. *Stroke, Epidemiologic and therapeutic update*. 1992; august, 27-31.
23. Himmelreich G, Riess H. Recurrent thromboembolism due to increased acetylsalicylic acid resistant platelet aggregation. *Dtsch Med Wochenschr*. 1991 Sep 6. 116 (36). P 1353-6.

KALP VE BEYİN İLİŞKİSİ

Gazi ÖZDEMİR

Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Başkanı - Eskişehir

*"Ajitasyona neden olacak ağrı,
tizintili veya sevinç gibi
duygusal yaşamı etkileyen
herhangi bir durumun etkisi
kalbe kadar uzanır."*

WILLIAM HARVEY (1628)

ÖZET

Merkez sinir sistemi, otonomik sistemin balansı ve nöroendokrin etkilerle kardiyovasküler sistemin fonksiyonel regülasyonunda kompleks bir role sahiptir. Beyin ve kalp arasında fizyolojik ve patolojik durumlarda karşılıklı bir etkileşim vardır. Embolik strokta en etkili risk faktörleri atrial fibrilasyon, prostetik kapak, mitral stenoz ve yeni miyokard enfarktüsüdür. Strokun başlangıç döneminde, bazı serebral lezyonlar, kalpte ritim bozukluklarına yol açabilirler.

Anahtar Kelimeler: Kalp, beyin

HEART and BRAIN

Central nervous system has complex role in the functional regulation of the cardiovascular system by autonomic nervous system balance and neuroendocrinal effects. There is a reciprocal affects between the heart and brain during the physiologic and pathologic changes. The essential risk factors for embolic stroke are atrial fibrillation, prosthetic valves, mitral stenosis and new myocard infarction, cerebral lesions in the initial period of stroke may lead to rhythmic disturbances of the heart.

Key Words: Heart and brain

Kardiyovasküler fonksiyonun regülasyonunda Merkez Sinir Sisteminin (MSS) rolü olduğu yaklaşık bir asırdır bilinmesine rağmen, öneminin iyice vurgulanmağa başlanması son 30 yıl içinde olmuştur.

THOMAS WILLIS 1664 yılında yazmış olduğu "De Anatome Cerebri" isimli kitabında beyin ve kardiyovasküler sistemin birbirleri ile iletişimlerinin varlığından bahsetmiştir. Memelilerde beyin sapında pressör ve depressör merkezlerin varlığı 1870 yılında DITMAR tarafından açıklanmış, 1899 da FRANÇOIS FRANCK Anjina ağrısına karşı nosisseptif kardiyak efferentlerin engellenmesi amacıyla servikotorasik sempatektomi önermiş, 1945 yılında SMITH, Frontal Lob Cingulate Girus'unun elektrik akımı ile stimülasyonunun geçici olarak kalbin çalışmasını durdurduğunu, yine 1945 te ALEXANDER, 1960 ta BARD Bulbar Vazomotor Merkezin kan basıncı, kardiyak output ve farklı organlara kanın dağıtımını regüle ettiğini bildirmişlerdir.

İlk kez 1965 yılında DAVYD COHEN kalp atım sayısına Merkez Sinir Sistemi (MSS)'nin etki ettiğine dikkati çekmiş ve bu ilişkinin araştırıldığı bilim dalına "Cardiovascular Neurobiology" terimini önermiştir (1).

Bu konuya dikkatler yoğunlaştıkça anlaşılmıştır ki MSS, sempatik ve parasempatik otonom sistemin balansının regülasyonunda, kardiyovasküler reflekslerin kontrolunda ve kardiyovasküler regülasyonun nöroendokrin yönünün düzenlenmesinde de kompleks bir rol oynamaktadır.

Kardiyak patolojili bir hasta geldiğinde kardiyolog tüm dikkatini kalbin çalışma düzenine, fonksiyon durumuna ve tedavi stratejilerine yoğunlaştırmakta ve temel hedef organ kalp olmakta, strok'lu bir hasta geldiğinde de nörolog için temel hedef organ beyin olmaktadır. Ancak hangi gruptan olursa olsun gelen hastalar 3 alt grup içinde yer alabilmektedir:

A - Serebrovasküler olay ile koroner hastalık aynı hastada birlikte bulunabilmektedir. Yaygın aterosklerozu bulunan hastaların çoğunda asemptomatik veya tanısı konulmamış serebral vasküler minimal patolojiler ve koroner etkilenim birlikte seyretmekte ve bunlardan herhangi birinin ön plana geçmesi ile hasta kliniğe başvurmaktadır.

B - Eski kardiyak patolojiye bağlı olarak serebral bir emboli gelişmiş olabilmektedir. Serebral emboliye yol açabilecek başlıca kardiyak patolojiler Tablo-1' de gösterilmiştir.

Kardiyembolik kaynak olmaları yönünden tabloda

sayılan kardiyak patolojiler iki grupta toplanabilir:
 1 - Kuvvetli risk olanlar: AF, prostetik kapaklar, mitral stenoz, yeni MI vs.
 2 - Zayıf risk olanlar: patent foramen ovale, mitral kapak prolapsusu, mitral annulus kalsifikasyonu vs. (2).

TABLO-1: SEREBRAL EMBOLİZME YOL AÇABİLEN KARDİYAK PATOLOJİLER (3)

- I - KALP DUVARINI ETKİLEYEN DURUMLAR**
 - Akut Miyokard İnfarktüsü
 - İnfark sonrası : Akinetik segmentler
 Anevrizmalar
 - Konjestif kalp yetmezliği
 - Kardiomiopati
 - Atrial mikzoma
 - Konjenital kalp hastalığı - paradoxical embolism (Patent Foramen Ovale, Pulmoner arterio-venöz fistül vs)
 - Atrial septal anevrizmalar
- II - KAPAK HASTALIKLARI**
 - Mitral stenoz / regurjitasyon(%13-15 inde)
 - Mitral valve prolapsusu
 - Prostetik kapak
 - İnfektif endokardit
 - Nonbakteriel trombotik endokardit
- III- RİTİM BOZUKLUKLARI**
 - Atrial Fibrilasyon (AF)(% 75-90 yılda)
 - Braditaşidisritmiler
- IV - GİRİŞİM KOMPLİKASYONLARI**
 - Kardiyak Kateterizasyon
 -Kalpcerrahisi

Son yıllarda yoğun bakım olanakları yanında özellikle hücresel düzeydeki değişikliklerin git-tikçedaha ayrıntıları ile belirlenmesi ve bunlara yönelik tedavi stratejilerinin uygulanmağa başlan-ması ile stroklu hastaların mortalite ve morbiditel-erinde azalmalar dikkati çekmektedir. Buna karşın strok ile birlikte saptanankalp patolojilerinin sayısı artmaktadır. Bu artışta, son yıllarda büyük ilerle-meler gösteren kardiyak non-invazif tanı yöntemleri (ECHO, uzun süreli kardiyak monitarizasyon, ra-dyonuklid sol ventrikül kardiyografisi vs) rol oy-namaktadır.

Kalpten kaynaklanan embolilerin yaklaşık %50'si serebral dolaşımda okluzyona yol açmaktadır. Bunların %90'ı karotis sistemin distalinde oluş-maktadır. Çünkü karotislerdeki kan akımı, vertebral sisteme göre 3 kat daha hızlıdır ve sol ventrikülden karotis ve orta serebral arteregiden yolçok daha kısa ve düzdür.

Kardiyak kökenli serebral emboli olgularının bir özelliği %60'ının hemorajiye dönüşmesidir.

C - Serebral lezyonlu hastanın, serebral lezyonu-nun yerine göre farklı olmak üzere kalbin ritmi ve fonksiyonu etkilenebilmektedir.

Beyin ve kalp birbirlerini aradaki afferent ve efferent iletişim yolları aracılığı ile etkilemektedirler. Do-layısıyla bu etkileşimde tam bir dengelilik halinin devamlılığı için beyin, kalp ve iletişim yollarının sağlam ve ahenkli bir çalışma düzeni içinde olma-ları gerekmektedir.

Bu konuya açıklık getirebilmek için MSS, aradaki bağlantı yolları ve periferik sistem hakkında kısa bir bilgi verilmesi uygun olacaktır.

KARDİYOVASKÜLER MSS MERKEZLERİ VE ETKİLERİ

Serebral Hemisferlerde;

Serebral korteks düzeyinde olmak üzere frontal lob ön kısmı, orbito-frontal korteks, motor ve pre-motor alanlar, temporal lobun ön kısmı, singulate girus ve insula'da spesifik pressör ve depressör lo-kusların olduğu belirlenmiştir (4).

Orbito-frontal korteks'in stimülasyonu katekola-min düzeyini arttırıcı etki yapmaktadır (5). Hall ve ark. larına göre (1977) bu bölgenin elektrikle stimu-lasyonu ile EKG değişiklikleri ve miyokard lez-yonları oluşmaktadır. Görülen multifokal miyo-kardial lezyonlar, subaraknoid hemoraji nedeniyle hipotalamusun etkilendiği durumlara benzerlik göstermektedir (6). Ancak kortikal düzeydeki bu merkezlerin otonomik fonksiyonla ilgili spesifik kortikal alanlardan ziyade somatik aktivite ile ba-ğlantılı alanlar olduklarına dikkat çekilmektedir (6).

Akut Strok veya başka herhangi bir serebral olaydan sonra kalbin elektriksel çalışmasını etki-leyerek gelişen sekonder kardiyak disfonksiyon, erken ölüm veya morbiditede önemli bir katkı sağ-lamaktadır.

Serebral olay ya kardiyovasküler regülasyonla ilgili olan merkezleri direkt veya kafa içi basıncını arttırıp endirekt, ya da serebral olayın neden olduğu nöro-transmitterler yolu ile etkileyerek kardiyak fonk-siyonu değiştirmektedir.

Subaraknoid hemorajiden sonra kardiyak disrit-miler oluştuğu, kafa travmalarıyla sonra epidural veya subdural kompresyonlara ilişkin EKG deği-şiklikleri (P-dalgası varyasyonları, dal blokları, S-T segmenti displasmanları, derin negatif T dalgası, kısa PR intervalleri, uzamış akut QTc ve geniş U dalgaları vs) görüldüğü birçok klinik ve deneysel çalışma ile vurgulanmıştır. EKG değişikliklerinin direkt veya endirekt olarak hipotalamik merkezlerin etkilenmesi sonucu daha sık görüldüğü belirtil-miştir. EKG'deki bu değişikliklere Nörojenik Pat-

tem veya Nörojenik Kardiyak Disfonksiyon denmektedir (5)

EKG abnormaliteleri intraserebral hemorajili hastaların %50-70 inde, serebral infarktlarda %15-40, SAK'lılarda %40-70 oranlarında rastlanmaktadır (7). Bu abnormalitelerin özellikle dominant frontal lob lezyonlarında rastlandığı belirtilmiştir.

Offerhaus ve Van Gool (1969) eksperimental subaraknoid kanamadan sonra kalp dokusunun katekolamin düzeyinin artış gösterdiğini ilk kez açıklamışlar ve bundan sonra dikkatler konunun transmitter yönüne kaymıştır.

Graf ve Rossi (1987)'nin saptamalarına göre kafaiçi basıncındaki ani yükselmeye, global MCA okluziyonuna veya beyin sapının mekanik distorsiyonuna bağlı olarak ventriküler ve supraventriküler aritmiler, taşikardi, AF oluşum eşiğinde azalma, sistemik hipertansiyon, nörojenik pulmoner ödem, kardiyak enzim yüksekliği, miyokard harabiyeti, ani kardiyak ölüm, epinefrin düzeyinde 1200 kat, norepinefrinde 145 kat, dopaminde ise 35 kat artış olmaktadır (8). Araştırmacılar bu değişiklikleri 3 cü ventriküldeki basınç artışının hipotalamus'ta özellikle paraventriküler ve supraoptik sempatik merkezleri etkilemesi veya fronto-kortikal-beyinsapı yolunun destrüksiyon veya irritasyonu ile açıklamışlardır. Bilindiği gibi bu oluşumların stimulasyonu sistemik veya miyokard gibi belli organlarda lokal olarak katekolamin düzeyinde artışa yol açmaktadır. Katekolamin düzeyindeki artışın miktarı miyokard lezyonunu ve hastanın prognozunu etkiler bulunmuştur.

Kafaiçi basıncındaki ani ve belirgin artış ile hemen hemen daima, minimal veya progressif artışta ise nadiren kardiyak disfonksiyon oluşmaktadır.

Hachinski ve ark. (1985)'nin araştırma sonuçlarına göre Middle Serebral Arter okluziyonundan sonra plazma norepinefrin düzeyi ve somatosempatik aktivite artmaktadır. Bu artış sonucunda miyokard harabiyeti ve aritmiler oluşmaktadır.

Strok öncesinde miyokard iskemisi veya başka bir kalp patolojisi varsa, oluşacak serebral lezyon belki de mevcut patolojiyi agrave edecektir (5).

Hipotalamus'un Paraventriküler Nukleus'unun (PVN) postero-lateral kısmının stimulasyonu ile kalp atım sayısı ile kan basıncında artma ve miyokard infarktüsünden sonra sıklıkla ortaya çıkmakta olan Ventriküler Fibrilasyon (VF) eşiğinde azalma, ST değişiklikleri ve aritmiler, anterior kısmının stimulasyonunda ise vazodilatasyon ve bradikardi oluştuğu sayısız çalışmalarla vurgulanmıştır (4).

Posterior hipotalamus gibi beyinsapı Retiküler Formasyon (RF)'un da stimulasyonu ile sinus taşikardisi, A-V dissosyasyonu, bigemine, trigemine ve unifokal veya multifokal ventriküler taşikardi

oluşturduğu da belirtilmiştir (9).

Beyin Sapında;

Medulla'nın dorsal ve ventral kısımları kardiovasküler etkili nöronlar içermektedir.

Son yıllarda dorsal medulla'da sempatik fonksiyonları olan iki merkez bulunduğu belirtilmiştir:

1 - Area Postrema (AP): Pressör etkili

2 - Nukleus Traktus Solitarius (nTS): Depressör etkili. Bu nukleus karotis ve aort kavsindeki yüksek basınç baroreseptörlerinden, kemoreseptörlerden ve solunum sisteminden afferentlerin MSS'ne giderken ilk sinaps yerleridir. nTS, komşusu olan AP'yi, Vagal Dorsal Motor Nukleusu (VDMN), Nukleus Ambiguusu (NA), spinal intermediolateral (YML) kolondaki nöronları, serotonerjik rafe nukleusunu ve ventrolateral meduller retiküler formasyonu da innerve eder.

AP, pressör etkisini Anjiyotensin II (AgII) üzerinden gerçekleştirir. Dolayısıyla AP, nöroendokrin bir transducer gibi çalışmaktadır. Buranın aktive oluşu, sempatoeksitator bir etki oluşturur. Bu etki, doğrudan değil yakınında bulunan ve "Vazomotor Merkez" diye tanımlanan "Rostral Ventrolateral Medulla" daki nöronlar aracılığıyla oluşur. Buradaki nöronlar adrenerjik özelliktedirler ve "C1 adrenerjik hücre grupları" diye tanımlanırlar. nTS' deki nöronlar aldıkları uyarıları AP gibi bu nöronlara da aktarırlar. Nöronlar aracılığıyla devam eden etki, torasik medulla spinalis'in YML hücre grubuna ulaşır. Burada preganglionik sempatik hücreler bulunur. AgII' nin kardiovasküler regülasyondaki önemi belirlendikçe bu konudaki çalışmalar artış göstermiştir. LIND ve ark.nın 1985 yılındaki araştırmaları ile AP, nTS ve VDMN dışında 3 cü ventrikül ön kısmında ve subfornikal organda AgII'ye oldukça duyarlı reseptörler bulunduğu belirlenmiştir (11). AgII, sempatetik vazomotor çıkışı stimüle ederek susuzluğu, natriürezisi, ACTH ve pitüiter vazopressin salınımını artırır.

Vazopressin'in nTS ve VDMN daki nöronlar üzerinden baroreseptör ve vagal yolları etkileyerek MSS'nin kardiyovasküler regülasyonuna katkı sağladığı belirtilmiştir (12). Vazopressin'in düzeyi, osmotik reseptörler ve baroreseptörlerin etkilenmeleri ile ayarlanır. Örneğin kardiopulmoner ve sinoatrial baroreseptörlerin stimulasyonu vazopressin salgısını inhibe eder ve bu inhibisyon diüzeze yol açar. Ventral meduller bölgedeki nöronlar, dorsaldekilerden farklı olarak Substans P içerirler ve A1 diye tanımlanan bu hücrelerin, noradrenerjik özellikte olmalarına karşın sempatetik vazomotor uyarı ile pitüiter vazopressin salınımına inhibitör etkileri olduğu açıklanmıştır. Ventrolateral bölgedeki bir kısım nöron serotonerjik özellikte olup B1 ve B3 hücre grupları olarak tanımlanırlar (10).

İletişim Yolları

Kardiyovasküler sistemin fonksiyonlarının nöral regülasyonunu, bu regülasyonda rolleri olan merkezleri birbirine bağlayan serebral yollar ile, afferent ve efferent periferik otonom sistem yolları sağlar.

Otonom sistem bu fonksiyonel regülasyonu ;
 - Elektrolit dengesini (Böbrekleri)
 - Su dengesini (Böbrekleri)
 - Hormonal mekanizmaları (Özellikle Renin, Anjiotensin II, Vazopressin) etkiliyerek yerine getirir.

Serebral yollar

Kortikal alanlardaki otonomik impulslar nTS, limbik lob, hipotalamus ve pons'taki parabrakial nukleuslara ulaşırken, orbitofrontal korteksten ise 3 yol ayrılır;

1) Talamus'a giden yol.: Bu yol ile sensorial impulsların otonomik aktiviteye göre kontrolü sağlanmış olur.

2) Temporal lob ve amigdaloid nukleusa giden yol.: Bu yolun etkisi tam olarak bilinmemektedir. Ancak iç organların regülasyonunda endirekt olarak etkin olduğu belirtilmektedir.

3) Beyin sapındaki subtalamus, dorsal hipotalamus ve Forel alanlarına giden yol (Frontokortikal-beyin sapı yolu): Bu yolun visseral ve özellikle kardiyak fonksiyonların regülasyonunda önemli olduğu vurgulanmıştır (6). Bu yolun bloke edilmesi, koroner damarların okluzyonundan sonra ortaya çıkabilecek ventriküler fibrilasyonu engellemiş veya geciktirmiş, stimülasyonu ise ventriküler orijinli aritmilere neden olmuştur. Beta blokerler bu yolun aktivitesini inhibe edici etki gösterirler (6).

Kardiyovasküler fonksiyonla doğrudan bağlantılı olan kortikal alanlar sayesinde kardiyovasküler regülasyon duygusal veya motor davranış yanında nöroendokrin ve diğer otonomik aktivitelerin etkisi altındadır. Dolayısıyla stresor durumlar veya periferik sistemin elektriki stimülasyonu üst serebral merkezleri etkilemekte, etkilenen bu merkezler otonom sistemin balansını bozmakta ve kardiyovasküler regülasyon negatif veya pozitif yönde etkilenmektedir. Agressif, aşırı titiz, sürekli yarış gerektirecek iş veya pozisyonda olma, sınırlı zaman diliminde iş yetiştirme zorunluluğunda bulunma denilen kişilik yapısı A TIPI KİŞİLİK YAPISI'na girmekte ve bu yapıda olanlar miyokard infarktüsü ve/veya ani kardiyak ölüm ve ateroskleroza yatkın olmaktadır. Bunlarda stres ile aşırı bir plazma adrenalini ve noradrenalini yanıtı oluşmaktadır. Miyokard infarktüsü oluşmadan görülen ani kardiyak ölümlerin gerçekte, VF sonucu oluşan elektriki ölüm olarak tanımlanabileceği ileri sürülmektedir (4). Amerika'da bir yılda görülen ani kardiyak

ölümlerin yarısının semptomların ortaya çıkışından sonraki ilk dakikalarda olduğu vurgulanmış olup bu özellik, infarktüssüz miyokard iskemisi sonucu oluşan VF'nun ölüm nedeni olduğunu desteklemektedir. Ani ölümlerle ilgili yapılan çalışmalarda, ani ölümlerin %21'inin çok yakın birinin kayından sonra, %9'unun yakın birinin ölüm tehlikesi atlatmasını takiben, %6'sının onur kırıcı bir durumdan sonra, %27'sinin tehlikeli veya korkutucu bir olaydan veya yaralanmadan sonra, %6'sının ise gurbette iken kavuşma sevinci, kazanma heyecanı veya başka mutlu bir olaydan sonra görülmüş olması MSS'nin tetiklediği VF'u ve dolayısıyla elektriki ölüme ilişkin görüşü pekiştirmektedir. VF, otonom sinir sisteminin herhangi bir stimulus ile aktive edilmesi sonucu oluşan akut koroner vazospazma (Varian anjina veya Prinzmetal anjinası) bağlanmaktadır (13). Çünkü infarktli veya infarktsız koroner iske mi, otonomik dengeyi sempatik aktivasyon yönünde etkilemektedir.

B TIPI KİŞİLİK YAPISI'nda olanlar ise A tipinin tersi karakterde olanlardır ve bunlarda kalp hastalıklarına yakalanma oranı oldukça düşüktür. Kişilik yapısı önemli olduğuna göre burada genetik yatkınlıktan da bahsetmek gerekmektedir.

Anatomik olarak sol sempatik sistem dominansı gösterenlerde strese kardiyak yanıt ve VF oluşma oranı daha fazla olmaktadır (14).

Afferent yollar;

Kardiyovasküler afferent yollar arteriel ve kardiyopulmoner baroreseptör ve kemoreseptörlerle miyokard ve atriumdan aldıkları uyarıların bir kısmını parasempatik IX ve X cu kranial sinirlerle nTS ve VDMN'a, bir kısmını da sempatik ganglionlar ve medulla spinalis üzerinden MSS'ne ulaştırırlar.

Efferent Yollar;

Sempatik ve parasempatik efferent yolların başlangıç çıkış yerleri Hipotalamus'tur. Buradaki PVN dan çıkan efferentler beyin sapı üzerinden Medulla Spinalis' teki sempatik ve parasempatik merkezlere ulaşırlar.

PVN den çıkan aksonlar: 1) Doğrudan spinal YML'deki nöronlara, 2) Bulbus'taki ventrolateral A1 ve C1 sempatik nöronlara, 3) Lokus Seruleus ve oradan Raphe nukleusundaki nöronlara, 4) VDMN'deki nöronlara ulaşırlar. Buralardan çıkan tüm aksonlar spinal intermediolateral sempatik nöronlarla sinaps yaparlar. Bu nöronlar preganglionik sempatetik nöronlardır. Bu nöronların aksonları Trunkus Sempatikus Ganglionlarındaki nöronlara, oradan da üst, orta, alt servikal ve torasik sempatik kardiyak sinirlerle kardiyak pleksusa katılırlar.

Parasempatik preganglionik nöronlar, beyin sapındaki VDMN ve NA'da bulunurlar. Nervus Vagus olarak devam eden aksonların soldakileri su-

perfisial kardiak pleksusa ve oradan Atrioventriküler Nodüle, sağdakiler ise derin kardiak pleksusa ve oradan Sinoatrial Nodüle katılırlar. Dolayısıyla sol vagus'un stimülasyonu AV bloka, sağ vagus'un stimülasyonu ise sinus arrestine yol açmaktadır (13).

Kardiak aurikul ve atrioventriküler huzme bilateral vagal ve sempatik aksonlar alırken, ventriküller yalnız sempatik aksonlar alır.

Vazomotor tonusun kontrol ve regülasyonu sempatik sistem tarafından sağlanırken, kardiak atım ve output sempatik ve parasempatik sistemlerin karşılıklı etkileşimi ve balansı ile sağlanır.

Sol stellat ganglion stimülasyonu ventriküler veya supraventriküler özellikte taşiaritmilere yol açarken, sağ ganglionun stimülasyonu ile böyle bir etkinin oluşmadığı belirtilmiştir (14). Sempatik sistemin sol tarafının dominansına karşılık, parasempatik sistemde sağ dominans durumuna da değinilmiştir.

Nörotransmitterler ile ilgili çalışmalarda enkefalinlerin sempatik presinaptik inhibisyon yaptıkları, sempatik ganglionlarda somatostatin'e benzer peptid olan Substans-P'nin önemli olduğu belirlenmiştir.

1990 yılında kliniğimizde yapılan çalışmamızda 52 si erkek, 28 i kadın toplam 80 serebrovasküler olaylı hasta, iki boyutlu ve dopplerli ECHO cihazı ile kardiak patoloji yönünden incelendiler (1991). Vakaların 57 sinin EKG si, 62 sinin transtorasik ECHO bulguları patolojik (%71.2 - %77.5) bulundu..

Sol ventrikül patolojisi %50, mitral kapak hastalığı %20.9 ve diğer patolojiler (kardiyomiyopati, aort kapak hastalığı, sol atrial trombus, septum hipertrofisi, septumda hipokinezi, perikard sıvısı ve triküspid kaçağı) %29.1 oranlarında idi.

ECHO patolojili 62 hastanın (32 sinde) %51.6 sında major kortikal arter tutulması olup bunların da %82.2 sinde kardiak patoloji sol ventrikül veya mitral kapak patolojisi şeklindedir. 24 hastada subkortikal tutulum vardı.

Önceden kalp hastalığı bulunan 26 vakanın (%30.2 - Stroke Prevention Study'nin oranı %28, Framingham-%14.5) 14 ünde kalp yetmezliği, 3 ünde kalp yetm.+ AF, 3 ünde Mitral stenoz, 5 inde protez kapak, 1 inde MI+AF vardı. AF 14 vakada (%24.5)

vardı.(Framingham-%14.5). 23 vakada nonspesifik ST-T değişiklikleri saptandı (%40.3).

Sonuç olarak akut intrakranial lezyonlar, kronik dejeneratif veya metabolik hastalıklar ve psikososyal olaylar, birçok yönden yatkın olan kişilerde gerek korteksi, gerekse korteksten beyinsapına giden yolları veya beyin sapını etkileyerek kalbin elektriksel çalışma dengesini bozmakta ve aritmiler dışında ani ölümlere de neden olabilmektedirler. Bunun yanında kalpte mevcut yapısal bozuklukların etkisi ile, herhangi bir zamanda beyin kan ihtiyacı belli miktarların altına düşer veya oluşan bir kan pıhtısı kalbe ulaşırsa bu kez beyinde iskemik tablolar gelişebilecektir.

Risk faktörlerinin hemen hemen aynı oluşu dışında mevcut bir kalp hastalığı strok için, beyin hastalığı ise kalp hastalığı için önemli birer risk faktör olmaktadır (15).

KAYNAKLAR

- 1 - Furlan AJ: The Heart and Stroke. Exploring mutual cerebrovascular and cardiovascular issues. Springer-Verlag, London 1987, yx.
- 2 - Mas JL : Heart and brain relationship-what's new? The News,1993,33:6-7
- 3 - Sandok BA: Evaluation of patients with suspected cardioembolic brain infarction. Chapter 3 in the Heart and Stroke. Springer-Verlag, 1987, 37-45
- 4 - Levine SR et al: Are Heart Attacks Really Brain Attacks. Chapter 11 in The Heart and Stroke. Springer-Verlag 1987, 185-216
- 5 - Norris JW and Hachinski VC: Cardiac dysfunction following stroke. Chapter 10 in the Heart and Stroke. Springer Verlag 1987, 171-83.
- 6 - Hall RE et al: Orbital cortical influences on cardiovascular dynamics and myocardial structure in conscious monkeys. J Neurosurg 46: 630-47
- 7 - Talman WT: Cardiovascular regulation and lesions of the central nervous system. Ann Neurol 1985, 18: 1-12.
- 8 - Graf CJ and Rossi NP: Catecholamine response to intracranial hypertension. J Neurosurg. 1987, 49: 862-68.
- 9 - Talman WT: Cardiovascular regulation and lesions of the central nervous system. Ann Neurol 1985,18: 1-12.
- 10 - Barnes KL and Ferrario CM: Role of the Central Nervous System in Cardiovascular Regulation. Chapter 9 in the Heart and Stroke. Springer-Verlag, 1987,155-169.
- 11 - Lind RW, Swanson LW, Ganten D: Organisation of angiotensin II immunoreactive cells and fibers in the rat central nervous system. Neuroendocrinology 1985, 40:2-24
- 12 - Blegion A et al: Arginin-vasopressin binding sites in rat brain: a quantitative autoradiographic study. Neurosci Lett 1984, 44:229-34.
- 13 - Benjamin HN: Neurocardiology. An Interdisciplinary area for the 80s. Arch Neurol. 1985, 42:178-84.
- 14 - Schwartz PJ et al: Effects of unilateral stellate ganglion blockage on the arrhythmias associated with coronary occlusion. Am Heart J 1976, 92: 589-99.
- 15 - Stroke and Heart Disease: Atherosclerosis considered the link. News from the International Stroke Prevention Council. 3:1, 1992
- 16 - Erdinç O, Özdemir G, Timuralp B, Kutlu C: Correlation of CT findings and cardiac pathologies in ischemic brain infarction. International Conference on Stroke, Geneva 1991.

TÜRKİYE'DE HALK SAĞLIĞI AÇISINDAN STROK TÜRKİYE'DE STROK İÇİN HİZMETİN ORGANİZASYONU ve YÖNETİMİ

Dursun KIRBAŞ, Göksel BAKAÇ, Lütfü HANOĞLU

Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi, BİTAM ve 3. Nöroloji Kliniği

1. DEMOGRAFİ/EPİDEMİYOLOJİ ve STROK

1.1 Türkiye'nin coğrafi ve demografik özellikleri:

1.1.1. İdari ve coğrafi özellikler:

Türkiye farklı coğrafi özelliklerin, gelenek, görenek ve kültürlerin bir arada bulunduğu bir ülkedir. Farklı kültürlerle bağlı farklı yaşam biçimleri ilginç bir mozaik oluşturmaktadır. Üç tarafı denizlerle çevrili, ortası ve doğusu dağlık olan ülkenin batısındaki kentler civarında sanayi gelişmiştir. Güney ve batı kıyılarında turizm, doğu ve orta Anadolu'da ise tarım ve hayvancılık önemli gelir kaynaklarını oluşturur.

Şekil: Türkiye ve İsveç Nüfus Piramitleri (Sümbüloğlu ve Sümbüloğlu, 1995)

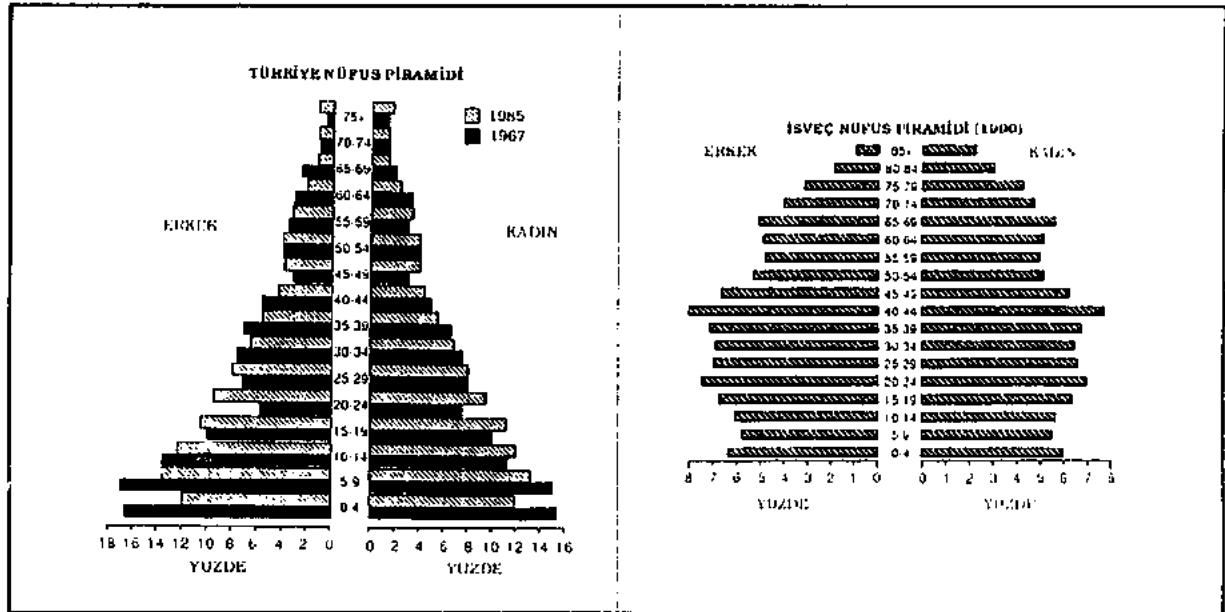
İdari açıdan Türkiye 79 il ve 838 ilçeye ayrılmıştır. İller merkezden atanan vali, ilçeler ise kaymakamlar tarafından yönetilir. Ayrıca her il, ilçe ve mahalli beldelerde seçimle iş başına gelen belediye başkanları yönetime katılır.

1.1.2 Nüfus özellikleri:

Türkiye'nin 1992 yıl ortası nüfusu 58.584.000 (1990 yılında yapılan nüfus sayımından projeksiyonla), nüfus artış hızı % 21.6 (1991 - 1995) dir. (TCSB 1992a)

Nüfusun 2000 yılında 66 milyon, 2025 yılında ise 90 milyon civarında olacağı tahmin edilmektedir. (TCSB 1992b)

Türkiye genç bir nüfusa sahiptir. 65 yaşın üzerindeki nüfusun oranı %4.7'dir. Ancak bu oranın 2000 yılında %5.3'e, 2025 yılında ise %10 lara ulaşması beklenmektedir. (TCSB 1992b, 1992d)



1950'lerden sonra kırsal kesimden kentlere, özellikle batıda sanayinin gelişmesine paralel olarak, batıdaki büyük kentlere göç yaşanmıştır, bu durum devam etmektedir. Halen nüfusun %50.87'si kırsal alanda, %49.13'ü ise kentlerde yaşamaktadır. (TCSB 1992a) Bu nedenle metropol kentlerde ciddi kentleşme ve sağlık problemleri meydana gelmektedir.

Tablo 2.—Yıllara göre kır/kent nüfus oranları değişimi

YILLAR	KIR	KENT
1990	%52	%48
1995	%49	%51
2000	%46	%54
2025	%30	%70

1.1.3 Çevresel Faktörler:

Strok riski açısından çevresel faktörleri iki biçimde ele alabiliriz.

a) Zararlı alışkanlıklar:

• **SİGARA:** 1988 yılında yapılan bir araştırma, Türkiye genelinde sigara içme oranını %43.6 (erkeklerde %62.8, kadınlarda %24.3) olarak göstermektedir. Sigaraya başlama yaşı ortalama 11'dir. Gelişmiş ülkelerin aksine Türkiyede sigara içme oranında bir artış söz konusudur. (TCSB 1992d)

• **ALKOL:** Alkol bağımlılığı WHO raporlarına göre %1-7 oranında bildirilmektedir. BRSHH AMATEM verilerine göre Türkiye için bu oran % 2-3'tür. Alkol kullanımının diğer ülkelere göre düşük olduğu izlenimi vardır. Ancak DIE'nün verilerine göre, %75'i bira olmak üzere 1990 yılı Türkiye alkol üretimi 447 milyon litredir. (TCSB 1992d)

b) **Toplum beslenmesi:** Türkiye beslenme durumu yönünden hem gelişmekte, hem de gelişmiş ülkelerin sorunlarını birlikte içeren bir görünüme sahiptir. Halkın beslenmesi tahıl ve tahıl ürünlerine dayalı olup, batıdan doğuya, kentsel alandan kırsal alana gidildikçe ve gelir düzeyi düştükçe tahıl tüketiminde artma, hayvansal gıdaların tüketiminde azalma görülmektedir. Süt ve süt ürünleri tüketimi düşük düzeyde olup, et tüketimi de yıllara bağlı olarak azalma göstermektedir. Ayrıca Karadeniz bölgesinde tereyağ, Akdeniz ve Ege bölgesinde ise sıvı yağ kullanımı yaygındır. (TCSB 1992d)

1.2 Strok için hedef kitle ve beklenen inme sıklığına ilişkin veriler/projeksiyonlar:

Türkiye'de strok epidemiyolojisine ilişkin sağlıklı ve yeterli bilgi verebilecek bir çalışma bulunmamaktadır. SB'nin kayıtlama sistemi de hem kayıt biçiminin düzensizliği ve güvenilirliği, hem de hastanelere başvurmayan olgular hakkında bilgi vermemesi nedeni ile bu alanda bilgi vermekten uzaktır.

Yine de aşağıda bu alanla ilişkili bulunabilen çalışmalardan ve SB'nin kayıtlarından bir takım dökümanlar aktarılmıştır.

1.2.1.İnsidans ve Prevalans bilgileri:

Türkiye'de strok prevalansı için yapılmış iki alan çalışması mevcuttur. S Ertan ve ark'ın yaptıkları, Silivri, Çatalca ve Büyük çekmece bölgelerinde (İstanbul'un batı banliyö bölgeleri) 40 yaşın üzerinde 397 kişiyi kapsayan saha araştırmasında inme prevalansı %15.6 bildirilmiştir. (Ertan ve ark, 1995)

Nöroepidemioloji Çalışma Grubu ise Adana-Karataş ilçesinde bir çalışma başlatmış, ilk bildirimlerinde, 35yaş üzerinde 297 kişilik bir popülasyonda 23 geçirilmiş strok saptanmışlar ve prevalansı %7.7 olarak bildirmişlerdir. (Nöroepidemiology Study Group, 1995)

İnsidans verilerinden biri, Akhan ve ark.larının İsparta ilinde bölgedeki hastanelere başvuru strok tanısı alan hasta sayısını bölgedeki toplam nüfusa bölerek elde ettikleri değerdir. Ortalama insidansı 167/100 bin olarak bildirmişlerdir. (Akhan ve ark, 1995). Diğer veri SB'nin 1991 yılı "155 başlıklı A formu" aracılığı ile yataklı tedavi kurumlarından topladığı verilere dayanmaktadır. Bu verilere göre yıllık insidans 74.9/100 bin dir. (TCSB 1992e)

Kısıtlı sayıda popülasyon ve alanda yine çok elverişli olmayan metodoloji ile yapılmış olan bu çalışmaların Türkiye hakkında bir fikir verebilmekten uzak olduğu açıktır. Ancak, WHO tarafından yakın zamanda gelişmekte olan ülkelere yapılan çok merkezli çalışmalar bu ülkelerdeki strok insidansının gelişmiş ülkelerin oranları ile karşılaştırılabilir olduğunu ortaya koymuştur. (WHO, 1978) Bu yüzden Akhan ve ark. larının bildirdiği insidans hızının da uygunluk gösterdiği Kurtzke'nin verdiği 100 -200/100 bin oranının Türkiye'de uygulanabileceği düşünülebilir. (Kurtzke, 1985) Buradan hareketle her yıl Türkiye'de 93.000 - 124.000 civarında yeni inmenin ortaya çıkması beklenebilir.

1.2.2.Fatalite hızı:

Bakaç ve ark. (1994) strok nedeniyle hospitalize edilen 172 olguda fatalite hızını %24 olarak bildirmişlerdir. Yine tek hastanenin kayıtlarına dayalı bir çalışmada Ulubay ve ark. (1994) 279 olguluk

serilerinde %16 fatalite bildirmişlerdir. SB'nin 1991 yılı Türkiye bazında hastane kayıtlarına göre ise, Türkiye'deki fatalite hızı %17.40 olarak bildirilmektedir. (TCSB, 1992e) Tüm bu çalışmalar hastanede yatış süresi içinde ortaya çıkan erken dönem ölümleri değerlendirmektedir.

Tablo 3.—Türkiye genelinde hastane bazlı bildirimlere göre 1991 yılı strok insidans ve ölüm hızları

1991 yılı nüfusu	57.318.586
Bildirilen inme sayısı	42.984
Yıllık insidans	74.9/100 bin
İnme tanısı alıp ölenler	7482
Fatalite hızı	%17.40

Yalnız iskemik strok'un değerlendirildiği IST çalışması'nın 2.12.1994 tarihli ara analizine göre (Türkiyeden İstanbul ilinde bulunan 3 merkezin sonuçlarını içeren) katılan diğer ülkelere göre iskemik strok'da 14. gün ve 6. ayda fatalite hızı Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4.—IST Fatalite Verileri: Türkiye ve Bütün Ülkeler

	n	14 günde ölen	n	6 ayda ölen
Türkiye	76	10(%13)	32	11(%34)
Bütün Ülkeler	799	757(%9)	532	1322(%25)
	4		1	

faktörlerini vermemekte ise de, global olarak fikir vermek amacıyla içlerinden birkaç örnek aşağıda gösterilmiştir.

Tablo 5.—İnme Tipleri

HASTANE	OLGU SAYISI	İSKEMİ(%)	HEMORAJİ (%)
SSK Ankara*	264	65.2	34.8
Cerrahpaşa†	494	62	32
Marmara‡	120	60.9	16
Bursa Dev.H.§	424	82.3	17.8
Dicle¶	254	63.0	31.1
BİTAM‡	258	81	19
*Tandıçgöve ark,1990	†Bozkulcuay ve ark,1991	‡Aktınve ark, 1992	
§Hamıstaft oğlu ve ark, 1993	¶Yayla ve ark, 1993	‡Karşıçgöve ark,1994	

Yalnız iskemik inmenin değerlendirildiği IST çalışması'nın 2.12.1994 tarihli ara analizine göre (Türkiye'den İstanbul ilinde bulunan 3 merkezin sonuçlarını içeren) katılan diğer ülkelere göre iskemik strok tiplerine dağılım tabloda gösterilmiştir.

Tablo 6.—Hastaların Çeşitli Strok Altgruplarına Dağılımı

	n	yaş>75	TACI	PACI	POCI	LACI
Türkiye	89	19(%21)	32(%36)	24(%27)	13(%15)	20(%22)
Bütün Ülkeler	8672	3907(%45)	2168(%25)	3449(%40)	1033(%12)	1996(%23)

1.2.3.Strok tipleri ve risk faktörleri:

Bu alanda Türkiye'nin değişik bölgelerinden değişik tipte (SB,SSK,Tıp fakültesi) hastanelerin kayıtlarına göre strok tiplerinin yüzdesi ve bu gruplar içinde bilinen risk faktörlerine rastlanma sıklığı bildirilmiştir. Bu veriler Türkiye için gerçek risk

Türkiye'nin değişik bölgelerinden hastane kayıtlarına göre inmede risk faktörlerinin rastlanma sıklıkları şöyledir.

Tablo 7.—Risk Faktörleri

HASTANE	OLGU	K/E	Yaş	HYP	KAR	DM	LP	Si	AL
Marmara*	120	47/73	59.6	68.3	49.2	23.4	40.8	26.7	7.5
Bursa†	424	207/217	64.14	77.5	46.6	31.6	20.4	20.0	-
BİTAM‡	258	140/118	62.77	67.7	25.7	15.5	-	33.2	14.5

Aktan ve ark, 1992 ♦

†Hacımustafaoğlu ve ark, 1993 ♦

‡Karşıdağ ve ark, 1994

Yalnız iskemik inmenin değerlendirildiği IST çalışması'nın 2.12.1994 tarihli ara analizine göre (Türkiye'den İstanbul ilinde bulunan 3 merkezin sonuçlarını içeren) katılan diğer ülkelere göre iskemik strok tiplerine dağılım tabloda gösterilmiştir.

Tüm çalışmalar bir arada değerlendirildiğinde iskemik inmelerin belirgin olarak hemorajilerden fazla olduğu, hipertansiyonun en yüksek oranda strokla birlikte olduğu, bunu kardiopatinin izlediği görülmektedir.

Gerçek risk faktörlerini belirleme açısından daha uygun bir çalışma modeli olan "vaka kontrollü" ile yapılmış yalnızca iskemik strok ile ilişkili iki çalışma mevcuttur. Ancak bunlarda hem Türkiye'nin belirli bir bölgesinde yapılmışlar, hem örneklem grubu olarak küçük, hem de kontrol eşlemeleri 1/1'in altında olan çalışmalardır. (Gökçil ve ark, 1994; Gören ve ark, 1992)

I. Basamak Sağlık Hizmetleri:

• Kırsal alanda her 5 -10 bin, kentsel alanda her 50 bin nüfusa bir sağlık ocağı. Bu sağlık ocağında hekim, hemşire, sağlık memuru, ebe, ve diğer görevliler bulunmaktadır. (Dirican, 1990) Türkiye'de 1991'in verilerine göre 3672 sağlık ocağı bulunmaktadır. (TCSB, 1992e)

• Sağlık ocaklarına bağlı her 2500 - 3000 nüfus için bir sağlık evi planlanmıştır. Burada bir ebe görev yapmaktadır. (Dirican, 1990) 1991 verilerine göre Türkiye'deki sağlık evi sayısı 11.262'dir. (TCSB, 1992e)

II. Basamak sağlık hizmetleri:

• Nüfusu ortalama 50 - 100 bin olan bölgelerde 50 - 100 yataklı sağlık grup hastaneleri. Bu hastanelerde, genel cerrahi, iç hastalıkları, kadın hastalıkları ve doğum, çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanları bulunmak zorundadır. Son yıllarda bu tip hastanelerde Nöroloji uzmanları da genellikle bulunmak-

Tablo 8.—Strok Risk Faktörlerine Yönelik Vaka-Kontrol Çalışmaları

Kurum	vaka(n)	Kontrol(n)	Yaş ort.	Tanımlanan risk faktörleri
GATA Ankara	452	90	V: 61.9 K:59.2	Hipertansiyon, kardiyopati, sigara, kolesterol,diabet
SSK, İzmir	300	100	V: 62.6 K:51.0	Yaş, hipertansiyon, kalp damar hastalığı, kötü beslenme alışkanlığı, obezite, alkol alışkanlığı, diabet, hematokrit, kolesterol

2.SAĞLIK SİSTEMİ ve STROK:

2.1. Türkiye'de sağlık sisteminin genel organizasyonu:

Türkiye'de sağlık, 5 ocak 1961'de kabul edilip uygulamaya konulan ve halen uygulanmakta olan 224 sayılı "Sağlık hizmetlerinin sosyalleştirilmesi" yasasına göre organize edilmektedir. (Dirican, 1990) Bu uygulamaya göre:

tadır. Bu birimlerde ayaktan, ya da yatarak sağlık hizmeti verilmektedir.

• Nüfusu 250 - 300 bin olan bölgelerde ise 200 - 500 yataklı il hastaneleri bulunmaktadır. Burada tüm uzmanlık dallarından hekimler yer almaktadır. İkinci basamak tedavi ve rehabilitasyon hizmetleri bu basamakta yürütülmektedir. (Dirican, 1990)

III.Basamak sağlık hizmetleri:

Bu basamakta Yüksek ihtisas, eğitim hastaneleri, Tıp

fakülteleri yer almaktadır.

33 Tıp fakültesi 26 il'e, 41 eğitim ve yüksek ihtisas hastanesi 3 ile dağılmıştır. 10 Tıp fakültesi ve 41 eğitim hastanesi Ankara, İstanbul ve İzmir'de yoğunlaşmıştır.

Hasta sevkinin I. basamaktan III. basamağa kadar bir zincir oluşturması planlanmış olmakla beraber, bu zincir çoğu yerde çalışmamaktadır, yada II. basamaktan başlamaktadır. (Hayran ve ark, 1991) Sağlık hizmetlerinin büyük bir kısmı Sağlık Bakanlığı tarafından verilmektedir. Sağlık Bakanlığı ve Tıp fakülteleri dışında, SSK, MSB ve birtakım diğer kamu kuruluşlarının hastaneleri de kendi mensuplarına hizmet vermektedir. Bunun dışında özel hastaneler, özel muayenahaneler ve poliklinikler de sağlık hizmeti vermektedirler. (TCSB, 1992c)

Tablo 9.—Türkiye'de Hastanelerin ve Hastane Yataklarının Dağılımı, 1991		
Kurum	Hastane n	Hastane yatağı, %
Sağlık Bakanlığı	616	51.9
SSK	103	4
Milli Savunma Bakanlığı	42	15.8
Üniversiteler	25	8
Başka Kamu Kurumları	22	11.3
Özel	112	9
Diğer	21	13.1
Toplam	941	1
		2.97
		3.12
		1.59
		100.0

MSB ve diğer münferid kuruluşlara ait olanların dışında, SB'nın Türkiye'nin il, ilçe ve büyük belde- lere dağılmış 616, SSK'nın 103, Tıp fakültelerinin 33 hastanesi mevcuttur. şu anda 838 ilçenin 527'sinde yataklı tedavi kurumu vardır.

2.2. Nöroloji Üniteleri ve dağılım özellikleri:

Türkiye'de inmeli hasta çoğu zaman ya II.; yada III. basamak sağlık kuruluşlarına doğrudan baş vurmaktadır. Bu basamaklarda genellikle Nöroloji uzmanı bulunmaktadır. Nöroloji uzmanının bulunmadığı yerlerde ise stroklu hasta dahiliye uzmanı ya da pratisyen hekim tarafından takip edilmektedir.

Sosyoekonomik düzeyi düşük bölgelerde (kırsal alan, gecekondü) önemli bir grup hastanın hiç hekime başvurmadan ailesi tarafından bakıldığı düşünülmektedir.

Büyük kentlerde "Hızır acil servis" ambulansları ile hastaların yataklı tedavi kurumuna transportu sa-

ğlanmaktadır.

Türkiye'de halen değişik hastanelerde görev yapan toplam 592 Nöroloji uzmanı mevcuttur. (TCSB, 1992e) Bu nöroloji uzmanlarından Sağlık Bakanlığı'na bağlı olanlar, 79 il merkezinin 59'unda, ayrıca 58 ilçe merkezinde görev yapmaktadır. Söz konusu 58 ilçenin biri de merkezinde nöroloji uzmanı olmayan bir ildir. Dolayısıyla 60 ilde nöroloji uzmanı vardır.

Tablo 10.—Yataklı tedavi kurumlarında görevli Nöroloji uzmanlarının kuruluşlara dağılımı

(1992)		
KURUM	SAYI	%
SB	267	45.1
SSK	121	25.9
Üniv	153	20.4
Diğer	51	8.6
Toplam	592	100.0

Türkiye'deki toplam bilgisayarlı tomografi aygıtı sayısı sürekli değişmektedir. Özel sektöre ait tomografi aygıtı sayısı ve bunların dağılımı konusunda kesin bilgi edinmek, bu konuda merkezi bir kayıt sistemi bulunmadığından, çok güçtür. Ancak, SSK, Sağlık Bakanlığı, üniversiteler ve Milli Savunma Bakanlığı'na bağlı 53 tomografi aygıtı bulunmaktadır. Bunlar 25 il merkezinde bulunmaktadır. Ayrıca 12 il merkezinde kamu kuruluşlarına, 5 il merkezindeyse özel kuruluşlara ait MR mevcuttur. Özel sektörün elinde de 45 adet (özel hastaneler hariç) BT bulunmaktadır ve bunlar 21 il merkezine dağılmıştır.

2.3. Stroklu Hastaya Yaklaşım

Yukarıda, 79 ilin 60'ında nöroloji uzmanı olduğu belirtilmişti; bu da 60 ilde stroklu bir hastanın bir nöroloğa ulaşma şansı olduğunu gösterir. Yirmibeş il merkezinde kamuya, 21'inde de özel sektöre ait bilgisayarlı tomografi aygıtı bulunmaktadır ve inmeli hasta kolayca bu merkezlerden birine transfer edilebilir. Dolayısıyla hemorajik/obstrüktif strok ayırımı kolaylıkla yapılabilir.

Türkiye'de, stroklu hastalarda standart değerlendirilmenin parçası olarak büyük damarları incelemeye yönelik Doppler tekniklerinin ve ekokardiyografik incelemelerin kullanılmaya başlanması görece kısadır. Ekokardiyografik inceleme tıp fakültesi bulunan 26 merkezde yapılabilmektedir.

Standart a-kan biyokimyası incelemeleri hemen

hemen her yerde yapılabilirken, daha karmaşık vakaların (örneğin vastkülitlen kuşkulananların) Ankara, İstanbul, İzmir ya da Adana'ya gönderilmesi gerekmektedir.

2.4. Rehabilitasyona yönelik hizmetler:

Strok geçiren hastanın rehabilitasyonu uzun zaman ihmal edilmiştir. Ancak strok konusunda uy-
anan ilgi kendisini rehabilitasyon alanında da göstermektedir. Türkiye'nin şu andaki durumu bu açıdan gözden geçirildiğinde;

- Halen Kamu kuruluşlarına ait değişik birim birimlere ve hastanelere dağılmış durumda 168 fizyoterapist ve 393 fiziktedavi ve rehabilitasyon uzmanı vardır. (TCSB, 1992e)
- Sağlık Bakanlığı'na ve diğer kurumlara bağlı, toplam 810 yatak kapasitesi olan 6 adet "Fizik tedavi ve rehabilitasyon hastanesi" mevcuttur. (TCSB, 1992e)
- Ayrıca yukarıda belirtilen tıp fakültelerinin, bir kısım MSB'ye ve SSK'ya bağlı hastanelerin Fizik tedavi klinikleri mevcuttur.
- Son zamanlarda bazı strok üniteleri ihtiyaçlarını karşılamak amacı ile bu ünitelerle ortak çalışma yoluna gitmektedirler. Örneğin BİTAM bu amaçla İstanbul Fizik tedavi ve rehabilitasyon hastanesi ile bir protokol oluşturmuştur.
- SBI. basamakta strok hastalarının rehabilitasyonu ile ilişkili bir eğitim programı planlamaktadır. Bu konu 3.4. de ele alınacaktır.

2.5. Halk eğitime yönelik çalışmalar

Bu alanda da henüz yeterli ve organize bir çalışma mevcut değildir. SB'nin yukarıda anılan projesi kapsamında personel eğitiminin ardından halk eğitime yönelik çalışmalar plan dahilindedir. Bunun dışında değişik strok birimleri zaman zaman radyo -TV konuşmaları, gazete ve dergi röportajları ile konunun önemini anlatmaya çalışmaktadırlar.

2.6. Türkiye'de sağlık sisteminin mali portresi:

- Fert başına düşen GSMH oranı 1992'de 1500 \$ dır.
- GSMH'da fert başına düşen toplam sağlık harcamaları miktarı 79 \$ dır.
- Sağlık Bakanlığı bütçesinin %27.38'i içinde aşılama, nüfus planlaması, ana çocuk sağlığı gibi hizmetlerin ağırlıkta olduğu temel sağlık hizmetlerine, %51.39'u ise yatarak hasta tedavisine yönelik tedavi hizmetlerine ayrılmıştır.
- Hizmet türüne göre sağlık hacimleri: Koruyucu sağlık hizmetleri %1.8, Birinci basamak sağlık hizmetleri %60.7 ve Hastane hizmetleri için %37.5 dir. (TCSB, 1992e)

Tablo 11.—Türkiye'de Sağlık hizmetini kim ödemektedir (1987)

KURUM	ORAN
GENEL BÜTÇE	%34.1
SİGORTA PRİMLERİ	%16.9
DİREKT KİŞİSEL HARCAMALAR	%49.0
TOPLAM	%100.0

2.7. Akut Evredeki Stroklu Bir Hasta İçin Tanı ve Tedavinin Maliyeti:

Genç bir stroklu hastanın akut dönemdeki tanı ve tedavisinin maliyeti Tablo 12'de sunulmuştur. Bu rakamlara, kayda değer ölçüde değişkenlik gösteren özel hastane konsültasyon ücretleri ve ilaç bedelleri dahil değildir. Hasta yoğun bakım biriminde yatmışsa, bu değerlere 500 ila 1000 dolar daha eklenmesi gerekir. Bu değerler, toplam sağlık harcamalarının %49'unun bireyler tarafından yapıldığını ve bedellerinin daha sonra herhangi bir kurumdan tahsil edilmediğini gösteren Tablo 11 ile birlikte ele alınır ve Türkiye'de kişi başına gayri safi milli hasılanın 1500 dolar dolayında olduğu hesaba katılırsa, durum açıkça anlaşılabilir.

Tablo 12.—Stroklu Bir Hastada Akut Dönem Tanı ve Tedavi Giderleri

Harcama Kalemi	Kamu	Özel
BT	80	125 - 140
MR*	230	230 - 300
MR anjiyografi*	230	230 - 300
Doppler	80	100 - 150
Ekokardiyografi	80	125 - 150
Laboratuvar	100	150 - 200
Yatak ücreti (10 gün)	125	400 - 1000
Toplam	465	900 - 1640

2.8. Hizmet sunumu problemleri:

- Birinci basamak sağlık hizmetleri gereken şekilde ve düzeyde gelişmemiştir. Bu amaçla planlanmış olan sağlık ocaklarında malzeme ve personel eksiktir.
- Bütün dünyada kabul edilmiş olan birinci basamakta entegre hizmet verme anlayışı gelişmemiştir. Hala SO'ların yanı sıra aynı amaçlı AÇS, VSD, SSK dispanserleri, MEB dispanserleri vb. faaliyet

göstermektedir. Bu hem hizmetlerde duplikasyona hem de bazı hizmetlerin kimse tarafından verilmemesine yolaçmaktadır.

- İkinci basamak olan hastaneler sevk zinciri işlemlenmektedir.
- Hastanelerde yatak kullanım oranları %45 - 50 civarında kalmaktadır. (TCSB, 1992b)
- DSÖ'nün belirttiği ideal oran %5 - 7 civarında iken, Sağlık bakanlığı bütçesinin GSMH içindeki payı %1.26'dır. (TCSB, 1992e) Bu da tüm sağlık hizmetlerinin verilmesinde sorunlar yaratmaktadır.
- Özellikle I. basamak sağlık hizmetlerinde eğitim noksanlıkları mevcuttur.
- Yine genel kayıt sistemlerinde aksamalar ve uygun bir kayıt sistemi (ICD-10 gibi) kullanılmaması yüzünden istatistiksel veriler sağlıklı değildir.
- Bu alandaki sorunlar konusunda hem sağlık personelinin hem de halkın dikkatinin çekilmesi gerekmektedir.

3.YAKIN ZAMANDA DOĞRUDAN STROK ÖN-LEME, TEDAVİ, REHABİLİTASYON ve ARAŞTIRMALARINA YÖNELİK GİRİŞİMLER:

3.1. Strok ile doğrudan uğraşan özel birimlerin oluşumu

İstanbul, Ankara, İzmir, Adana, Eskişehir ve Edirne'deki Tıp fakültelerinde strok ile uğraşan ayrı üniteler mevcuttur, bunlara yenileri eklenmektedir.

Ayrıca Sağlık Bakanlığı'na bağlı özel dal eğitim hastanesi konumunda olan BRSSH'de Bakırköy İnme Tedavi, Araştırma Merkezi (BİTAM) kurulmuştur.

Sözü edilen bu merkezlerde strok hastalarının incelenmesine yönelik alt yapı, teknik kadro mevcuttur.

3.2. Beyin Damar Hastalıkları Derneği ve Çalışmaları:

1993 yılında Eskişehir'de Prof. Dr. Gazi Özdemir başkanlığında kurulan "Beyin Damar Hastalıkları Derneği":

- 29 Nisan - 1 Mayıs 1994 tarihlerinde "Akut İskemik Strokta Tedavi İlkeleri" isimli bir sempozyum düzenledi.
- Dernek, üyelerine her ay strok ile ilgili med-line taramalarını ulaştırmaktadır.
- "Beyin Damar Hastalıkları" dergisi derneğin yayın organı olarak yayınlanma aşamasına gelmiştir.
- Dernek Türkiye'de strok epidemiyolojisi ile ilişkili çok merkezli bir çalışmanın koordinatörlüğünü üstlenmiş bulunmaktadır.

DERNEK ADRESİ:

Prof.Dr.Gazi Özdemir
Beyin Damar Hastalıkları Derneği
Şair Fuzuli cad. Kıdanış Hanı 20/2
26010 Eskişehir
Tel. ve faks: +222 - 2309696

3.3. DSÖ ile ilişkili faaliyetler ve sonuçları

WHO adına Dr.M Leonardy'nin katılımı ile 14 - 16 Kasım 1994 tarihinde, "Nöroloji ve Halk sağlığı" workshop'u BRSSH'de gerçekleştirilmiştir. Ayrıca aynı toplantıya Pakistan ve Mısır'ın da katılmışlardır.

Bu toplantıda Türkiye'de yapılmış strok ve epidemiyoloji ile ilgili araştırmalar sunulmuştur. Bu çalışmaları ve çalışma gruplarının raporlarını içeren kitap yayınlanmak üzeredir.

Türkiye'de strok ve halk sağlığı ayrı bir oturumda bir çalışma grubu oluşturularak ele alınmıştır. Türkiye'deki çeşitli strok ünitelerinin, Beyin Damar Hastalıkları Derneğinin temsilcilerinin katıldıkları bu çalışma grubunda:

- Sağlık Bakanlığı'nın kullandığı 150 başlıklı listeden 999 başlıklı listeye (ICD-10) geçilmesinin önerilmesi.
- Toplumdaki SVH'a ilişkin en doğru verilerin topluma dayalı çalışmalardan elde edilebileceği saptanmıştır. Bu doğrultuda bir komisyon oluşturulmuş ve Türkiye ölçekli bir proje hazırlanıp bunun finansmanı için Sağlık Bakanlığı, DPT, Üniversite fonları, TÜBYTAK, DSÖ, Dünya Bankası, UNFPA ve uzmanlık derneklerine baş vurulması.
- Kısa vadede hastanelerde toplanan SVH'a ilişkin verilerin standardizasyonunun sağlanarak minimum verileri içeren ortak bir formun oluşturulması ve ortak bir çalışma ile geniş serilere ulaşılabilmesi için bir komisyon kurulmuştur.
- SVH'a yönelik yapılacak topluma dayalı ve hastane içi çalışmalarda tanı ve tedavi olanaklarının ve hastanelerin teknik donanımlarının yeterli hale getirilmeleri ve bu ekonomik yükü kaldıramayan hastaların bu olanaklardan mahrum bırakılmaması için ilgili makamlar düzeyinde girişimlerde bulunulması.
- Araştırma ve yoğun tedavi uygulamaları amacıyla "strok üniteleri"nin kurulma girişimlerinin desteklenmesi.
- SVH'nın topluma ve aileye getirdiği sosyo - ekonomik yüklerin azaltılması ile ilgili çalışmalarda "Beyin Damar Hastalıkları Derneği" öncülük edecek ve resmi yazışmalarda muhattap olması kararlaştırılmıştır.(The Report of The Cerebrovascular Diseases Workshop, Kırbaş et al, ed, 1995)

3.4.Sağlık Bakanlığı'nın girişim ve planları:

Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü SB'nin I.basamak sağlık hizmetlerini organize etmekle görevli organıdır. Bu bölümün başında halen bir nöroloji uzmanı bulunmaktadır. 14 - 16 kasım 1994 tarihinde yapılan "Nöroloji ve Halk sağlığı" toplantısı itici bir güç oluşturmuş ve söz konusu kuruluş "Birinci basamak Nörolojik hastalıkların Önlenmesi, Tanı, Tedavi ve Rehabilitasyonu" isimli bir proje hazırlamıştır. Bu proje kapsamında serebrovasküler hastalıklar da yer almaktadır. Projede:

- Birinci basamak sağlık hizmeti veren sağlık personelinin proje kapsamına giren nörolojik hastalıklar konusunda bilgi ve becerilerinin geliştirilmesi, konuya duyarlılığın artırılması. Birinci basamakta söz konusu hastalıkların tespiti, en aza indirilmesi, tanı, tedavi ve rehabilitasyonlarının sağlanması amaçlanmaktadır.
- Sağlık projesi kapsamındaki illerde bulunan tüm sağlık ocaklarında görev yapan bir hekim ve bir yardımcı personelin 1996 yılı sonuna kadar belirlenen eğitim programı dahilinde eğitilmesi, oluşturulan eğitim materyalinin(broşür, kaynak kitap vb.) proje kapsamındaki tüm sağlık ocaklarına yaygınlaştırılması, sağlık ocağı kayıtlarında söz konusu hastalıklar ile ilgili kayıtların düzeltilmesi hedeflenmektedir.

Söz konusu projenin danışmanlığını Prof. Dr. Osman Hayran, Prof. Dr. Çağatay Güler ve Doç Dr.Dursun Kırbaş yürütmektedir.

DPT'nin 6. beş yıllık kalkınma planı hedefleri: içerisinde ("Stratejik hedefler" 5. madde) Özürlü, yaşlı ve akıl hastaları için rehabilitasyon hizmetlerinin sağlanması yer almaktadır.(DPT, 1989)

2000 yılında Herkese sağlık - sağlık durumu hedefleri planı: "Dolaşım sistemi Hastalıkları" bölümünde;

- 2005 yılına kadar yaşı 65'in altında olanların dolaşım sistemi hastalıklarından kaynaklanan ölümlerini %15'in altına düşürmek amaçlanmaktadır,
- Bunun için, sigara içmenin önlenmesine yönelik kampanyalar, Sağlıklı yaşam biçiminin özendirilmesi(yemek rejimi, beden hareketleri, gerilimi azaltma), Hipertansiyonun kontrolü alanında çalışılması önerilmektedir.

3.5.Uluslararası çok merkezli çalışmalara katılım:

Türkiye strok ile ilgili uluslararası çok merkezli çalışmalara ilgi duymaktadır. Türkiye IST çalışmasına ekim 1993'den bu yana İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp fakültesinin öncülüğünde katılmaktadır. Daha sonra Marmara Üniversitesi, BYTAM ve

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi strok merkezleri de çalışmaya iştirak etmişlerdir. Halen çalışmanın Türkiye sorumlusu Prof.Dr.Sara Bahar'dır.

3.6.Karotis endarterektomi grupları ve çalışmaları:

Strok da preventif amaçla uygulanan Endarterektomi Türkiye'de strok merkezlerinin yönlendirdiği hasta grupları ile belirli merkezlerde uygulanmaktadır.

Halen aktif olarak faaliyet gösteren İstanbul, Ankara ve İzmir'de toplam 6 merkez mevcuttur.

3.7.Primer korunma ile ilişkili diğer organizasyonların çalışmaları:

Kalp - damar hastalıkları derneği, Hipertansiyon derneği, Diabet cemiyeti, Türk kardioloji cemiyeti, Türk Kalp Vakfı, Sigara İçmeyenler Derneği gibi kuruluşlar halen faaliyet göstermektedir. Gerek Beyin Damar Hastalıkları Derneği kanalı ile, gerekte değişik strok ünitelerinin doğrudan strok epidemiyolojisi ve önlenmesi ile ilgili ortak alana sahip bu dernekler ile iş birliği çalışmaları gündemdedir. Örnek olarak Hipertansiyon Derneği 1994 yılı kongresinde inme ve hipertansiyon ilişkisine özel bir bölüm ayırmıştır.

Yazarlar, Prof. Dr. Sara Bahar ve Yard. Doç. Dr. Hande Gençel-Harmanlı'ya katkıları için teşekkür ederler.

KAYNAKLAR

- 1- Akhan G, Kalkan E, Çırak Ş, Şahin B: The epidemiology of Stroke in Isparta: 1990-1993. Kırbaş D, Leonardy M, Karalı A. ed: Neurology and public health. İstanbul, BİTAM Yayınları, 1995; 115-20.
- 2- Aktan S, Avcı M, Aykut C, Işgör E: Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji ABD'de izlenen CVA'ların klinik özellikleri ve risk faktörleri. 5. Ulusal Nöroloji Kongresi, 21-25 Ekim 1992, Marmaris.
- 3- Bakaç C, Yandım D, Hanoğlu L, Kırbaş D: XXX. Ulusal Nöroloji Kongresi, 9-14 Ekim 1994 Adana. Adana, Çukurova Nörolojik Bilimler Derneği yayını No: 2, 1994; PR-24: 180-1.
- 4- Bozluoğlu M, Ertan S, Göksan B, Denktaş H: Serebrovasküler hastalıklarda risk faktörlerinin değerlendirilmesi. 4. Nöroloji Kongresi, 30 Ekim-2 Kasım 1991, Kuşadası. İzmir, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayını, 1991; 3-4.
- 5- Çukurova Neuroepidemiology Study Group: Stroke prevalence and vascular risk factors in Karataş District, Çukurova. Kırbaş D, Leonardy M, Karalı A. ed: Neurology and public health. İstanbul, BİTAM Yayınları, 1995; 104-8.
- 6- Kurtzke JF: Epidemiology of cerebrovascular diseases. McDowell F and Caplan L, ed: Cerebrovascular report for the national institute of neurological and communicative disorders and stroke, rev. ed. 1985. Rochester, Whiting Press, 1985, 1. (Aktaran Davis PH, Hachinski V: Epidemiology of cerebrovascular disease. Anderson DW, Schoenberg DG, ed: Neuroepidemiology: a tribute to Bruce Schoenberg. Boca Raton, CRC press, 1991, 27-54.
- 7- Dirican R: Toplum hekimliği Dersleri. Ankara, Hatiboğlu Yayınları, 1990.
- 8- Karşıdağ S, Sönmez N, Soysal A, et al: Strok alt gruplarında risk faktörlerinin dağılımı. XXX. Ulusal Nöroloji Kongresi, 9-14 Ekim 1994 Adana. Adana, Çukurova Nörolojik Bilimler Derneği yayını No: 2, 1994; PB-24: 81.
- 9- Ertan S, Oral Y, Göksan B, et al: Stroke subtypes and risk factors in a rural area of northwestern Turkey: a pilot study in a limited elderly population.

Kırbaş D, Leonardy M, Karalı A. ed: Neurology and public health. İstanbul, BITAM Yayınları, 1995; 109-14.

10- Gökçil Z, Odabaşı Z, Özkardeş A, Özsoy Ö, Vural O, Yardım M: İskemik serebrovasküler hastalıklarda risk faktörleri. XXX. Ulusal Nöroloji Kongresi, 9-14 Ekim 1994 Adana. Adana, Çukurova Nörolojik Bilimler Derneği yayını No: 2, 1994; S20: 16.

Gören A, Budak F, Başoğlu M: İskemik serebrovasküler hastalıklarda risk faktörlerinin araştırılması. SSK Tepecik Hast. derg. 1992; 2 (1): 33-40.

11- Hacımustafaoglu T, Evren A, Uçkunkaya Ç: Beyin damar hastalıklarında risk faktörleri. XXIX. Ulusal Nöroloji Kongresi, 4-6 Ekim 1993, İstanbul, İstanbul, P1-3.

12- Hayran O ve ark: Kentel bölgede halkın sağlık kuruluşlarını seçimini etkileyen faktörler. Klinik Gelişim 1991; 4: 1052-5.

13- Sümbüloğlu V, Sümbüloğlu K: Sağlık hizmetlerinde veri toplama ve değerlendirme yöntemleri. Ankara, TCSB Sağlık Projesi Genel Koordinatörlüğü, 1995

14- TCSB: Sağlık İstatistikleri. Ankara, TC Sağlık Bakanlığı Araştırma, Planlama ve Koordinasyon Kurulu Başkanlığı Yayın No: 549, 1992.

15- TCSB: Türkiye sağlık reformu: sağlıkta mega proje. Ankara, TCSB Sağlık Projesi Genel Koordinatörlüğü Yayını, 1992.

16- TCSB: I. Ulusal Sağlık Kongresi, 23-27 Mart 1992, Ankara. Ankara, TCSB yayını, 1992.

17- TCSB: Ulusal sağlık politikası. Ankara, TCSB Sağlık Projesi Genel Koordinatörlüğü yayını, 1992.

18- TCSB: Yataklı tedavi kurumları istatistik yılı. Ankara, TCSB Tedavi Hizmetleri Genel Müdürlüğü yayını No: 553, 1992.

19- Report of a WHO Study Group: The application of advances in neurosciences for the control of neurological disorders. Geneva, WHO Publications, 1978.

20- Türkiye Devlet Planlama Teşkilatı: Türkiye sağlık sektörü master plan etüdü: mevcut durum raporu. Ankara, Devlet Planlama Teşkilatı (yayınlanmamış rapor), 1989.

21- Tanrıdağ T, Sümer M, Özbakır Ş: İskemik ve hemorajik serebrovasküler hastalığı olanlarda risk faktörleri. 3. Nöroloji Kongresi, 8-11 Kasım 1990, İstanbul, 71.

22- The Report of The Cerebrovascular Diseases Workshop. Kırbaş D, Leonardy M, Karalı A. ed: Neurology and public health. İstanbul, BITAM Yayınları, 1995; 29-31.

23- Ulubay H: Serebrovasküler olay nedeniyle ölen hastaların özellikleri. İskemik strokta akut tedavi ilkeleri sempozyumu, 29 Nisan-1 Mayıs 1994, Eskişehir. Eskişehir, Beyin Damar Hastalıkları Derneği ve Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi ABD yayını, P17

24- Yayla V, Haksal S, Huhan A, Apak İ: İskemik serebrovasküler hastalık risk faktörleri ve kardiyolojik değerlendirme. XXIX. Ulusal Nöroloji Kongresi, 4-6 Ekim 1993, İstanbul, İstanbul, P1-49.

AKUT İSKEMİK İNMEDE KALSİYUM ANTAGONİSTLERİNİN GENEL DEĞERLENDİRMESİ

Emre KUMRAL

ÖZET

Akut iskemik strok'ta, bugüne kadar 9 çalışmada 120 mg oral (PO) nimodipin ve 2 çalışmada 1-2 mg/s intravenöz (IV) kullanılmıştır. Bu çalışmalarda 3632 hastaya PO nimodipin veya plasebo, 392 hastaya ise IV nimodipin veya plasebo kullanılmıştır. Çalışmaların çoğunda Barthel skoruyla fonksiyonel gidiş, Mathew skalasıyla da sekel durum değerlendirilmiştir. 12 saatten önce PO nimodipin ile sağaltıma başlayanlarda (330 hasta) plasebo grubuna göre daha iyi bir klinik durum saptanmıştır. 13 ile 24 saat arasında sağaltıma başlananlarda anlamlı düzelme görülmemiştir. 24 saatten sonra sağaltıma başlananlarda ilacın bir etkisi olmadığı veya kötüleşme gözlenmiştir. Nörolojik skor orta veya ciddi bozuka ilacın daha etkili olduğu görülmüştür. Intravenöz nimodipin uygulayan çalışmalarda ise nörolojik iyileşme açısından olumlu sonuçlar alınamamıştır. Nikardipin ile yapılan çalışmalar daha yetersiz olmakla beraber, ilk sonuçlar erken sağaltıma başlayanlarda olumlu gözükmektedir.

Anahtar Kelimeler: Kalsiyum kanal antagonistleri, iskemik strok, nimodipin, nikardipin

RESULTS OF Ca⁺⁺ CHANNEL ANTAGONISTS in ISCHEMIC STROKE

In acute ischemic stroke, nine multi-centre, placebo controlled oral nimodipine studies included 3632 patients and two studies with IV nimodipine against placebo were carried on 392 patients. A favorable functional outcome was assessed by Barthel score and by Mathew disability scale. The patients treated with oral nimodipine within 12 h had benefits but those treated between 13 and 24 h had no effect and those treated after 24 h had a worse clinical outcome. The effect was more evident when the initial neurologic scores showed moderate to severe impairments. The studies with IV nimodipine showed no benefit in acute ischemic stroke. Nicardipine would require further studies for to evaluate the effect in acute ischemic stroke.

Key Words: Calcium channel antagonists, ischemic stroke, nimodipine, nicardipine

GİRİŞ

Serebral iske mi birçok patofizyolojik reaksiyona yol açar. Bunlardan biriside, hücre ölümünün son basamaklarından biri olan hücre içine kalsiyumun girmeye başlamasıdır. Bu süreç voltaja bağlı kalsiyum kanalları ve özellikle L-tipi kanallarla olmaktadır. Bu nedenle iske mi sonrası kalsiyumun hücre içine girmesini önleyen ve böylece iske minin vereceği hasarlanmaya minime indirecek "kalsiyum antagonistleri" denenmeye başlamıştır (1-5). Bunlar içinde en önemlilerinden biride dihidropiridinler olup bunun en tanınanı nimodipin olup fokal ve global beyin iskemilerinde kullanılmaya başlanmıştır. Nimodipin sitoprotektif etkisi yanında yaptığı vazodilatasyonla serebral kan akımını artırıcı etkisi vardır (1-3).

Oldukça ümit verici hayvan çalışmalarından sonra 1980 lerin ortasında klinik çalışmalar başlamıştır. Yapılan sağaltım çalışmalarında genellikle 60-240 mg (ortalama 120 mg) ve 21-28 gün süreyle uygulama yapılmıştır. İlaç genellikle strok'un başlangıcından 24-48 saat içinde uygulanmaktadır. Bu çalışmalar oldukça iyi düzenlenmiş çok-merkezli çalışmalar olup, iskemik beyin patofizyolojisi hakkında bilgilerin artmasını sağlamıştır. Bir başka kalsiyum antagonisti nikardipin 12 saat içinde 57 hastaya IV olarak 3 mg/ s şeklinde ilk olarak uygulanmıştır (6). Sağaltıma erken başlananlarda (<12 saat) iyi sonuçlar bildirilmiştir.

Akut iskemik strok'ta ilk çift-kör, plasebo-kontrollü oral nimodipin çalışması Gelmers ve ark. (7) tarafından yapılmış ve sonuçta nimodipin alan hastalarda mortalitede anlamlı azalma görülmüştür. Fakat diğer çalışmalarda mortalite ve nörolojik düzelmede aynı iyi sonuçlar görülmemiştir. Bugüne kadar bir ilaç için yapılan en fazla hasta alımı nimodipin için yapılmış olup, Mohr ve ark. (8) nın meta-analizinde 4.324 hasta gözden geçirilmiştir. Bunun içinden 120 mg/gün nimodipin alanlar ve strok başlangıcından sonra ne kadar süre içinde ilaç aldığı belli olan hastalar (toplam 3.632) değerlendirilmeye alınmıştır. Bugüne kadar yapılan nimodipin çalışmalarının genel karakteristiği şöyle sıralanabilir (9-16).

Kullanma Zamanı ve Dozu:

Çalışmalarda PO doz olarak genelde standard doz olarak 120 mg, IV çalışmalarda 1-2 mg/saat kullanılmıştır. PO kullanan hastalar günde üç kez 40 mg veya dört kez 30 mg şeklinde kullanılmışlardır. Intravenöz kullanan bir çalışma 5 gün sonra 120 mg PO nimodipin ile 21 gün devam etmiş (18), diğer çalışma 10 gün sonra 180 mg PO dozla 6 ay sağaltıma devam etmiştir (17).

Strok'tan Sağaltıma Olan İnterval:

Yapılan meta-analizde, sağaltım 12 saat içinde başlamışsa fonksiyonel ve nörolojik gidişte dü-

zelme olduğu görülmüştür.

13 ile 24 saat arasında sağaltıma başlayanlarda yararlı bir etki görülmemiştir. 24 saatte sonra başlayanlarda ise hafif bir negatif etki saptanmıştır. 6-8 saatten önceki durumu değerlendirmek için yeterli hasta bulunmadığı için yeterli değerlendirme yapılamamaktadır. Bu çalışmalardan görüleceği gibi erken bir sağaltım nimodipinin yararlılığını ortaya koyabilir ancak bunun için 6-8 saatten önce nimodipin uygulamasını içeren bir çalışmanın gerekliliğine dikkat çekilmektedir. Geç dönemde (>12 saat) uygulanan sağaltımın bir yararı olmayacağıda bir başka önemli noktadır. Geç dönemde negatif etkinin görülmesi ödemden sonra yeniden düzenlenmeye çalışılan serebral otonöregülasyonun bozulması ve kan basıncındaki düşmeyle açıklanmaktadır.

İzlem Süresi ve İzlem Skalaları:

Nimodipin uygulaması çalışmalarda genellikle 14 ile 28 gün sürmüş ve bir IV nimodipin çalışmasında yaklaşık 6 ay sürmüştür

(8). Mortalite bir çok çalışmada son nokta olarak kabul edilmiş ve ayrıca hastalar çok-merkezli çalışmalarda Mathew skalası, Toronto Inme skalası, Orgogozo skalaları, kas gücü ile izlenmiştir. Hastaların düzelmeleri skalalardaki % 50 nin üzerinde düzelme olduğunda "iyi" olarak kabul edilmiştir.

SONUÇ

Çalışmalarda önemli ve dikkat çekilen bir nokta fokal beyin hasarında ortaya çıkabilecek ve aşırı nöron ölümüne yol açabilecek "aşırı kalsiyum yüklenmesi" nin kalsiyum antagonistleriyle sağlanabilmesidir. Kalsiyum antagonistleri ayrıca serebral kan akımını arttırarak iskemik alanın ufalmasını ve penumbranın daha iyi beslenmesini sağlayabilir fakat şimdiye kadar olan çalışmalar bu konuya yeterli ışık tutmamıştır. Bugüne kadar olan çalışmalar, akut dönemdeki uygulamaların iskemik stroke'nin sağaltımında büyük yeri olabileceğini gösteren ilk çalışmalar olmalarından dolayı da önem taşımaktadır. Bilindiği gibi iskeminin erken döneminde NMDA antagonistleri, antioksidanlar, trombolitik ajanlar ve diğer maddeler uygulanmaktadır ve birçok çalışma sürmektedir. Yakın bir

gelecekte, şimdiye kadar umutsuz ve kötü gidişli ve sekele bırakıcı kabul edilen iskemik stroke'lerin sağaltımı konusunda çok daha büyük aşamaların olacağı kesindir.

KAYNAKLAR

1. Grotta JC: Clinical aspects of the use of calcium antagonists in cerebrovascular disease. *Clin Neuropharmacol* 1991;124:373-390
2. Gotoh D, Mohamed A, McCulloch J, Graham DL, Harper AB, Teasdale GM: Nimodipine and the hemodynamics and histopathologic consequences of middle cerebral artery in the rat. *J Cereb Blood Flow Metab* 1986;6:312-331
3. Siesjö BK, Bengtsson F: Calcium, calcium antagonists, and calcium-related pathology in brain ischemia, hypoglycemia and spreading depression: A unifying hypothesis. *J Cereb Blood Flow Metab* 1989;9:127-141
4. Kumral K, Kumral E: Serebral Dolaşımın Fizyolojisi ve Fizyopatolojisi. *Santral Sinir Sisteminin Damarsal Hastalıkları*, Ege Üniversitesi Basımevi, 1993, s:25-46
5. Kumral E, Kumral K: Kalsiyum Antagonistlerinin serebrovasküler hastalıklardaki yeri. *Nöropsikiyatri Arşivi* 1990;27:39-48
6. Rosenbaum D, Zabramski S, Frey S: Early treatment of ischemic stroke with a calcium antagonist. *Stroke* 1991;22:437-444
7. Gelmers HJ, Gorter K, deWeerd CJ, Wiezer HJ: A controlled trial of nimodipine in acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1988;318:203-207
8. Mohr JP, Orgogozo JM, Harrison MJG, Hennerici M, Wahlgren NG, Gelmers JH, Martinez-Vila E, Dyck J, Tiettenborn D: Meta-analysis of oral nimodipine trials in acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 1994;4:197-203
9. Paci A, Ottaviano P, Trenta A, Iannone G, De Santis L, Lancia G, Moschini E, Carosi M, Amigoni S, Caresia L: Nimodipine in acute ischemic stroke. A double-blind controlled study. *Acta Neurol Scand* 1989;80:282-286
10. Bogousslavsky J, Regli F, Zumstein V, Köberling W: Placebo-controlled trial of nimodipine in the treatment of acute ischemic cerebral infarction. *Eur Neurol* 1990;30:23-26
11. Wimalaratna C, Capildeo R: Nimodipine in acute ischemic stroke. *J Neurol* 1990;237:146
12. Martinez-Vila E, Guillen F, Villanueva JA, Matias-Guiu J, Bigorra J, Gil P, Carbonell A, Martinez-Lage JM: Placebo-controlled trial of nimodipine in the treatment of acute ischemic cerebral infarction. *Stroke* 1990;21:1023-1028
13. Trust Study Group: Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of nimodipine in acute stroke. *Lancet* 1990; 336:1205-1209
14. Kramer G, Tiettenborn B, Rothacher G, Hacke W, Busse O, Hornig CR, Aichner F, Ladurner G: Nimodipine in acute ischemic stroke. Results of the nimodipine German Austrian Stroke Trial. *Cerebrovasc Dis* 1994;4:182-188
15. The American Nimodipine Study Group: Clinical trial of nimodipine in acute ischemic stroke. *Stroke* 1992;23:3-8
16. Hennerici M, Kramer G, Northj PM, Schmitz H, Tiettenborn D: Nimodipine in the treatment of acute MCA ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 1994;4:189-193
17. Norris JW, LeBrun LH, Anderson BA, The Canwin Study Group: Intravenous nimodipine in acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 1994;4:194-196
18. Wahlgren NG, MacMahon DG, deKeyser J, Indredavik B, Ryman T: INWEST of nimodipine in the treatment of acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 1994;4:204-210