

TÜRK BEYİN DAMAR HASTALIKLARI DERGİSİ

Cilt: 5 Sayı: 1 Nisan 1999

İÇİNDEKİLER

Isparta'da İnme Epidemiyolojisi	1
Galip AKHAN, Hasan Rifat KOYUNCUOĞLU, Nezihi EREN, Rüya ALTAN, Şuayip ÇIRAK	
Deneyisel Subaaknoid Hemoraji Modelinde Nimodipin ve Nikardipinin Nöronal Koruyucu Etkisinin Karşılaştırması....	5
H. Murat GÖKSEL, Mustafa GÜRELİK, Şükrü AKYOL, Aysel ARICIOĞLU	
Beyiniçi Kanamalarda EKG'de QT Dispersiyon	11
Atilla OĞUZHANOĞLU, Asuman KAFTAN, Tülay KURT, Türker ŞAHİNER, Oktay AKALIN	
Hand Gripping Effect on Cerebral Blood Flow in Normal Subject.....	17
Nevzat UZUNER, Ömer YALINBAŞ, Demet GÜCÜYENER, Gazi ÖZDEMİR	
İlaç Kötü Kullanımı Başağrısı.....	21
Figen BAYRAMOĞLU, Fatma DOĞANAY, Betigül YÜRÜTEN, Süleyman İLHAN	
MCA Kan Akım Hızı Parmetrelerinin Erken ve Geç Dönemde Strok Tipine Göre Karşılaştırması.....	25
Demet GÜCÜYENER, Serhat ÖZKAN, Nevzat UZUNER, Gazi ÖZDEMİR	

THE JOURNAL OF TURKISH CEREBROVASCULAR DISEASES SOCIETY

Volume: 5 Number: 1 April 1999

CONTENTS

The Epidemiology Of Stroke in Isparta	1
Galip AKHAN, Hasan Rifat KOYUNCUOĞLU, Nezihi EREN, Rüya ALTAN, Şuayip ÇIRAK	
The Comparison of the Neuronal Protective Effects Of Nimodipine and Nicardipine in An Experimental Subarachnoid Hemorrhage Model.....	5
H. Murat GÖKSEL, Mustafa GÜRELİK, Şükrü AKYOL, Aysel ARICIOĞLU	
QT Dispersion at ECG in Intracerebral Hemorrhages	11
Atilla OĞUZHANOĞLU, Asuman KAFTAN, Tülay KURT, Türker ŞAHİNER, Oktay AKALIN	
Hand Gripping Effect on Cerebral Blood Flow in Normal Subject.....	17
Nevzat UZUNER, Ömer YALINBAŞ, Demet GÜCÜYENER, Gazi ÖZDEMİR	
Drug Abuse Headache.....	21
Figen BAYRAMOĞLU, Fatma DOĞANAY, Betigül YÜRÜTEN, Süleyman İLHAN	
MCA Blood Flow Velocity Parameters At Early and Late States Up to The Stroke Type.....	25
Demet GÜCÜYENER, Serhat ÖZKAN, Nevzat UZUNER, Gazi ÖZDEMİR	

ISPARTA'DA İNME EPİDEMİYOLOJİSİ (1991-1995)*

Galip AKHAN, Hasan Rifat KOYUNCUOĞLU, Nezihi EREN, Rüya ALTAN, Şuayip ÇIRAK

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı,
Isparta Devlet Hastanesi Nöroloji Kliniği, Isparta

ÖZET

Isparta İli'nde Tıp Fakültesi, Devlet Hastanesi ve Sigorta Hastanesi'ne 1991-1995 yıllarında başvuran ve inme tanısı alan hastalar çalışmaya alındı. Bu yıllar içerisinde 1579 hasta inme inme tanısı almıştı. Bunlardan 785'i kadın, 794'ü erkekti. İnme insidansı yüzbinde 137.6 , kadınlarda 150.4, erkeklerde 126.9 olarak bulundu. Yaşlara göre yüzbinde insidans dağılımı 40 yaş ve altında 5.81, 40-44 yaş 40.21, 45-49 yaş 161.5, 50-54 yaş 118.7, 55-59 yaş 158.8, 60-64 yaş 314.7, 65-69 yaş 671.9, 70-74 yaş 991.3, 75 yaş üzeri 830.2 olarak bulundu. Kış aylarında insidans artma saptandı.

Anahtar sözcükler: İnme, epidemiyoloji, insidans.

THE EPIDEMIOLOGY OF STROKE IN ISPARTA: (1991-1995)

In this study we reviewed patients who applied to medical faculty, state hospital, and insurance hospital from 1991 to 1995 in Isparta. In this years 1579 patients has been diagnosed as stroke. 785 of this patients were women, and remaining 794 patients were men. incidence of stroke has been found that 137.6 per one hundred thousand women and 126.9 per one hundred thousand men. Incidence (per one hundred thousand) distribution for age groups have found that 5.81 for 40 years old and the lower part, 40.21 for 40-44 age group, 161.5 for 45-49 age group, 118.7 for 50-54 age group, 158.8 for 55-59 age group, 314.7 for 60-64 age group, 671.9 for 65-69 age group, 991.3 for 70-74 age group, and 830.2 for 75 years old and above. It has determined that stroke incidence increased in winter months.

Key words: Stroke, epidemiology, incidence.

GİRİŞ

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) inmeyi "vasküler neden dışında açık bir nedenin olmadığı, fokal (veya global) serebral fonksiyon bozukluğuna ilişkin 24 saat ya da daha uzun süreli semptomlarla giden, hızlı gelişen klinik belirtiler" şeklinde tanımlar. Epidemiyolojik çalışmalar coğrafi, kültürel ve ırksal faktörlerin inme gelişmesi üzerine etkilerini belirlemede önemlidir. Bu çalışmamızda Isparta'da inmenin epidemiyolojik özelliklerini belirlemeyi amaçladık.

Isparta Türkiye'nin güneybatısında Göller Bölgesi'nde bir il merkezi ve önemli bir şehirdir. Nüfusu 230 000'dir. İrk ve sosyokültürel düzey yönünden homojendir. Şehir Akdeniz ve İç Anadolu (kara) ikliminin etkisi altındadır. 1991-1993 yılları arasında Isparta Devlet ve SSK Hastaneleri'nde birer nörolog bulunmaktaydı. SDÜ Tıp Fakültesinin açılmasıyla bu sayı üçe çıkmıştır.

Bu çalışma daha önce 1991-1993 yılları için yapılmış olan çalışmanın 1995 yılına kadar genişletilmesiyle oluşmuştur.

YÖNTEM

Çalışma retrospektif olarak yapılmıştır. çalışmaya 1991-1995 yıllarında Isparta'da Devlet Hastanesi, SSK Hastanesi ve SDÜ Tıp Fakültesi Hastanesinde nöroloji ve nöroşirürji uzmanları

tarafından serebrovasküler hastalık (SVH) tanısı ile izlenen olgular alınmıştır. Subaraknoidal kanamalı olgular çalışmaya dahil edilmiş, subdural ve epidural kanamalar dışlanmıştır. Yine inmenin geliştiği dönemde Isparta'da ikamet etmeyenler çalışmaya alınmamıştır. Hastalar yaş ve cinsiyet yönünden gruplandırıldı. Bazı olgularda inmenin tipi Bilgisayarlı Beyin Tomografisi (BBT) ile belirlenmişti. Hastaneler ve Isparta Nüfus Müdürlüğünden ölüm bilgileri alındı. 1991-1993 yılları için günlük meteorolojik parametreler (en yüksek ısı, günlük ısı farkı, güneşlilik süresi ve etkinliği ve hava basıncı) Meteoroloji Müdürlüğünden alındı günlük inme sayısı ile bu verilerin ilişkisi incelendi.

Beş yıl için her aydaki inme geçiren hasta sayısı karşılaştırıldı ve mevsimsel değişim c2 testiyle değerlendirildi.

SONUÇLAR

Toplam hasta sayısı 785'i kadın, 794'i erkek olmak üzere toplam 1579; erkeklerin kadınlara oranı 1,01 idi. Yaş gruplarına göre inme insidansı şekil 1'de gösterildi. Yaşla birlikte artışın hem erkek hem de kadınlarda özellikle 60-64 yaş grubunda belirginleştiği görülmektedir.

Hastaneye yatırılan inme insidansı % 0,176 olarak bulundu. Veriler bölgelere göre incelendiğinde en yüksek insidans Sütçüler'de (% 0,68) ve en düşük Gönen'de (% 0,14) bulundu

*32. Ulusal Nöroloji Kongresinde sunulmuştur.

Yazışma Adresi: Dr. Galip Akhan Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Isparta

Geliş Tarihi: 07.08.1997

(Tablo-1). Şarkikaraağaç ve Yenişarbademli ilçelerinden çok az hasta olduğu görüldü. Bunun nedeninin merkezden çok uzakta olmaları ve ilçelerdeki hastaların daha yakındaki komşu şehirlere gitmeyi tercih etmeleri olabileceği düşünüldü..

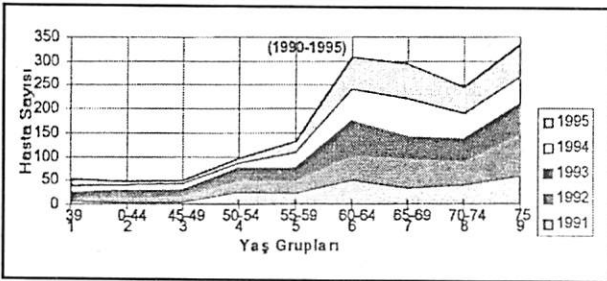
Tablo I: Isparta'nın İlçelerinde Yıllık İnme İnsidansı (%)

İlçe	İnsidans	İlçe	İnsidans
Merkez	0.38	Eğirdir	0.41
Senirkent	0.32	Atabey	0.21
Yalvaç	0.40	Keçiborlu	0.58
Uluborlu	0.30	Sütçüler	0.68
Gelendost	0.56	Gönen	0.14

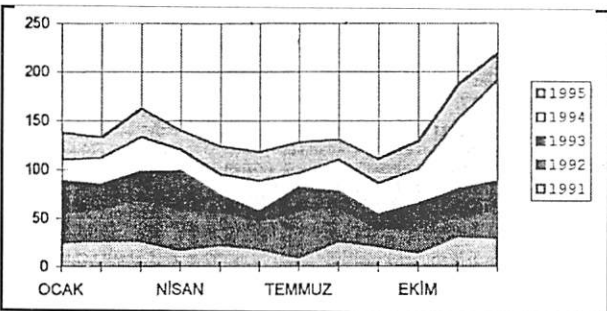
1579 inmeli hastanın 953'ünde (%60,35) tanı BBT ile doğrulanmıştı. 1991-1993 yıllarında 1196 inmeli hastanın 594'üne (%49,66) BBT uygulanmışken 1994-1995 yıllarında 383 inmeli hastanın 359'una (%93,73) BBT uygulanmıştı.

1991-1995 yıllarında BBT ile tanısı doğrulanananlardan 411'i (%43,12) intraserebral kanama, 485'i (% 50,89) tromboembolik infarkt ve 57'si (%5,98) subaraknoidal kanama olgularıydı.

İnmenin mevsimsel değişimi incelendiğinde insidansın kış aylarında daha yüksek olduğu görüldü (şekil 2). Ancak fark istatistik olarak anlamlı değildi.



Şekil 1: İnmelerin yaş gruplarına göre dağılımı (1990-1995)



Şekil II: İnmelerin Aylara Göre Dağılımı (1991-1995)

Hastaların 344'ü (%21,78) hastanede yatmakta iken (ilk bir ay içerisinde) ölmüştü. Ancak Nüfus Müdürlüğündeki ölüm belgeleri yetersiz olduğundan hastaneden taburcu edildikten sonraki ölüm oranı hesaplanamadı.

TARTIŞMA

WHO, inme insidansı konusundaki çalışmalarda çalışmanın prospektif olmasını, 5 yıllık bir dönemi içermesini ve standart tanı kriterleri kullanılmasını tavsiye etmektedir. Ayrıca inme tanısı BBT veya nekropsi ile doğrulanmalı ve inmenin tüm tipleri için oranlar verilmelidir. Bizim çalışmamız 5 yıllık bir dönemi içermesi dışındaki kriterleri tam olarak karşılamaz. Örneğin BBT incelemesi yapılamamış olgular var.

Genel nüfus için inme insidansı bildirileri Avrupa'da % 0,1-0,2(1,2) , Çin'de %0,179-0,95 (3,4) , Danimarka'da % 0,2 (5) , Polonya'da % 0,198 (6) ve İtalya'da % 0,22 (7) şeklindedir (Tablo-2). Bu çalışmada ise Biz Isparta'da inme insidansını % 0,176 bulduk. Bu sayı yalnızca nörologlar ve beyin cerrahları tarafından hastaneye yatırılan olguları içermektedir. Hastaneye yetiştirilemeyen ve evde izlenen hastalar çalışmaya dahil edilememiştir.

Tablo 2: Çalışmalarda Yaş gruplarına göre yıllık inme insidansları (%)

ÇALIŞMA	<45	45-54	55-64	65-74	75-84	>75	>84
Isparta	0.12	0.17	0.36	0.87		0.83	
Oxfordshire(8)		0.06	0.31	0.68	1.43	OV*	0.52
Umbria, Italy(7)			0.28	0.54	1.46	OV	2.03
Sodernham, İsveç(9)		0.22	0.89	1.96	OV	3.07	OV
Rochester, ABD, 1977(10)			0.17	0.51	0.96	OV	1.03
Shibata, Japan, 1977(11)				0.36	0.89	OV	0.179
Tilburg, Netherlands, 1979(12)			0.20	0.69	OV	1.61	OV
Espoo-Kaunianen, 1972(13)				0.24	0.65	OV	1.35
Auckland, Yeni Zelanda, 1981(14)			0.20	0.49	1.52	OV	2.42
			50-59	60-69	>69		
Bingazi, Libya(15)			0.29	0.35	0.46		

*OV : Oran verilmemiş.

İnmenin tiplerine baktığımızda 1991-1993 yıllarında intraserebral kanamalı olguların oranının yüksek (%50) olduğunu gördük. Oysa 1994-1995 yıllarında bu oran düşmekte (%31,7). 1991-1993 yıllarında bu oranın genel olarak rastlanandan yüksek olması genel durumu daha ağır (genellikle komada olan) hastalarda BBT çekiminin daha çok tercih edilmesiyle ilgili olabilir. 1994 yılından sonra BBT tercihi oranının %49,66'dan %93,73'e düşmesiyle paralelliği, bu olasılığı desteklemektedir.

İnmede ilk ay içinde mortalite oranı genel nüfusta %17-34 olarak bildirilmiştir (12, 16). Isparta'da ise biz bu oranı 1991-1995 yılları için % 21,78 (1991-1993 için %24, 1994-1995 için %14) bulduk. Tüm mortalite nedenleri arasında inmenin payı %10-12 olarak bildirilmiştir (1,2,16). Ölüm belgelerinin güvenilirliği hakkında yukarıda belirttiğimiz düşüncemiz nedeniyle konu üzerinde değerlendirme yapamadık.

Diğer çalışmaların sonuçlarıyla karşılaştırıldığında inme insidansı bizim çalışmamızda genç yaş gruplarında daha yüksek

iken yaşlı nüfusta daha düşükdü. Bu farkın iki açıklaması olabilir: 1) Yaşlı nüfus bizim bölgemizde Avrupa ülkelerine göre daha düşük orandadır ve çoğunlukla yaşlılar başka nedenlerle ölmektedir. Bir başka ifadeyle Bölgemizde ortalama insan ömrü Avrupa ülkelerindekine göre düşüktür. 2) Yaşlı hastalar hastaneye getirilmemekte veya yetiştirilememektedir. Libya-Bingazi(15) ve Isparta'daki inme insidenslerinin benzerliği dikkate değer bir noktadır.

İnmenin mevsimsel değişimi konusundaki çalışmalar insidansın kış aylarında daha yüksek olduğunu göstermiştir. Bu farkı destekleyen iki neden vardır: 1) Halkın bir kısmı yaz mevsiminde bir dönemde tatil nedeniyle şehir dışındadır. Bu nedenle kış aylarına göre nüfus daha azdır. 2) Kan viskozitesi ve kan basıncı kış aylarında daha yüksektir(17,18,19,20). Bizde benzer özellikleri gözledik ancak istatistik yönden anlamlı düzeyde değildi.

Çalışmamızda 1991-1993 yılları için günlük meteorolojik parametreler hasta sayısı ile korele bulunmadı. Bu bulgu He-Bi, Yaqub ve Douglas'ın bildirileriyle uyumluydu(21,22,23). Belirli inme tipleriyle bazı meteorolojik parametreler arasında korelasyon olduğu bildirilmiştir(24,25,26). Örneğin primer intrakraniyal kanama ve güneşlilik oranı arasında böyle bir korelasyon bildirilmiştir(21,22). Olgularımızın tamamında inme tiplerini belirleyemediğimizden bu konuda güvenilir bir değerlendirme yapamadık.

Sonuç olarak diyebiliriz ki bizim insidans ve mevsimsel değişim sonuçlarımız genel sınırlar içerisindedir. BBT incelemesi hastaların tamamına yapılmadığı için inmenin tipleri konusunda tam oranlar vermiyoruz. İnme sonrası mortalite oranlarımız da ölüm belgelerinin yetersizliği nedeniyle doyurucu bulunmadı.

KAYNAKLAR

1. Robinson MK, Tool FJ: ischemic cerebrovascular disease. in Jolnt RC, ed: Clinical neurology vol. 5, revised ed. Philadelphia, JB Lippincott Company, 1992; 1-5
2. Malmgren R, Warlow C, Bamford C, Sandercock P: Geographical and secular trends in stroke incidence. Lancet 1987; ii (8596): 1196-200
3. Young J: A descriptive epidemiological characteristic of stroke in 1985-1989. Chung-Hua-i-Hsueh- Tsa-Chin-Taipei 1992;25 (2): 109-13 (English abstract).
4. Hu-Ci: Cerebrovascular disease in rural areas of Sichuan. Chung -Hua-i-Hsueh-Tsa-Chin-Taipei 1989; 22 (1): 128 (English abstract).
5. Boysen G, Kure A, Enevoldsen E, et al: Apoplexy-the acute phase. Ugeskrleager 1993; 155 (21): 390-3 (English abstract).

6. Wender M, Lenart-Jankowska D, Pruchnik D, Kowal P: Epidemiology of stroke in the Poznan district of Poland. Stroke 1990; 21 (3): 390-3
7. Ricci S, Celani MG, La Rosa F, et al: SEPIVAC: a community based study of stroke incidence in Umbria, Italy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1991; 54 (8): 695-8
8. Bamford, J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C: A prospective study of acute cerebrovascular disease in the community: the Oxfordshire community stroke project 1981-86. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1990;53 (1): 16-22
9. Trent A: Prospective epidemiological survey of cerebrovascular disease in Swedish community. Upps J Med Sci 1979; 84: 235-46
10. Garraway WM, Whisnant JP, Drury r: The continuing decline in the incidence of stroke. Mayo Clin Proc 1983; 58 (8): 520-23
11. Tanaka H, Ueda Y, Date C, et al: incidence of stroke in Shibata, Japan 1976-1978. Stroke 1982; 13: 629-34
12. Herman B, Leytan A, vanLuijk JH, Frenken CW, Op de Coul AA, Schulte BP: Epidemiology of stroke in Tilburg, the Netherlands: the population based stroke incidence register 2: incidence, initial clinical picture and medical care, and three-week case fatality. Stroke 1982; 13 (5): 629-34
13. Aho K, Fogelholm R: incidence and early prognosis of stroke in Espoo-Kauniainen area, Finland, in 1972. Stroke 1974; 5 (5): 658-61
14. Bonita R, Beaglehole R, North JE: Event, incidence and case fatality rates of cerebrovascular disease in Auckland, New Zealand. Am J Epidemiol 1984; 120 (2): 519-23
15. Ashok P, Radhakrishnan K, Sriharan R, El Mangoush MA: Incidence and pattern of cerebrovascular diseases in Benghazi, Libya. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1986; 49 (5): 519-23
16. Kumral K, Kumral E: Santral sinir sisteminin damarsal hastalıkları. İzmir, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları, 1993; 9-23
17. Keating WR, Coleshaw SRK, Cotter F, Mattock M, Murphy M, Chellish R: increases in platelet and red cell counts, blood viscosity and arterial pressure during mild surface cooling: factors in mortality from coronary and cerebral thrombosis in winter. Br Med J 1984; 289 (6456): 1405-8
18. Brennan PJ, Greenberg G, Miall WE, Thompson SG: Seasonal variation in arterial blood pressure. Br Med J Clin ResEd 1982; 285 (6346): 919-23
19. Doyle JT, Kinch SH, Brown DF: Seasonal variation in serum cholesterol concentration. J Chronic Dis 1965; 18: 657-64
20. Gordon DJ, Hyde J, Trost DC, et al: Cyclic seasonal variation in plasma lipid and lipoprotein levels. J Clinical Epidemiol. 1984; 41 679-89
21. Yaqub BA, Shamina AR, Kolawole TM, Patel PJ: Cerebrovascular disease in Suudi Arabia. Stroke, 1991; 22 (9): 1173-6
22. Douglas AS, Russell D, Allan TM: Seasonal, regional and secular variations of cardiovascular mortality in New Zealand. Aust NZJ Med 1990; 20: 669-76
23. He-Bi. Epidemiological characteristic of stroke in 1985-89. Chung-Hua-i-Hsueh-Tsa-Chin-Taipei. 1993; 73 (2): 128 (English abstract).
24. Shinkawa A, Ueda K, Hasuo Y, Kiyohara Y, Fujishima M: Seasonal variation in stroke incidence in Hisayama, Japan. Stroke 1990; 21: 1262-7
25. Tsementzis SA, Kennet RP, Hitchcock ER, Gill JS, Beevers DG: Seasonal variation in cerebrovascular disease. Acta Neurochir Wien 1991; 111: 80-83
26. Kutluhan S: Serebrovasküler hastalıkların hava koşullarıyla ilişkisi. Beyin Damar Hastalıkları Dergisi, 1996; 2: 113-9

DENEYSEL SUBARAKNOİD HEMORAJİ MODELİNDE NİMODİPİN VE NİKARDİPİNİN NÖRONAL KORUYUCU ETKİSİNİN KARŞILAŞTIRMASI

H. Murat GÖKSEL, Mustafa GÜRELİK, Şükrü AYKOL, Aysel ARICIOĞLU

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nöroşirürji Anabilim Dalı, Sivas
Gazi Üniversitesi, Nöroşirürji ve Biyokimya Anabilim Dalı, Ankara

ÖZET

Nimodipinin subaraknoid kanama sonrası vazospazma bağlı gelişen serebral iskemideki terapötik etkisi iyi bilinmektedir. Bu etkinin tam mekanizması halen tartışmalıdır. Bu çalışmanın amacı, nimodipinin oluşturduğu nöronal protektif etkiyi ortaya koymak ve yeni bir kalsiyum kanal blokörü olan nikardipinle karşılaştırmaktır. Dört guinea pig grubuna intrasisternal kan enjeksiyonu yapıldı: 1) sham grubu 2) SAK grubu 3) SAK sonrası nimodipin tedavi grubu 4) SAK sonrası nikardipin tedavi grubu. Serebral iskeminin bir parametresi olarak serebral doku lipid peroksidasyon seviyeleri ölçüldü. Her iki grupta da lipid peroksidasyonunda istatistik anlamı olmayan bir düşüş gözlemlendi. Bulgular 1-4 dihidropiridin kalsiyum kanal blokerlerinin serebral vazospazmı olası bir çift etki mekanizmasıyla etkili olduğunu göstermektedir.

Anahtar Sözcükler: Serebral İskemi, Serebral Vazospazm, Subaraknoid Kanama, Kalsiyum Kanal Blokerleri, Lipid Peroksidasyonu

THE COMPARISON OF THE NEURONAL PROTECTIVE EFFECTS OF NIMODIPINE AND NICARDIPINE IN AN EXPERIMENTAL SUBARACHNOID HEMORRHAGE MODEL

Nimodipine has a well-known therapeutic effect on cerebral ischemia due to vasospasm after subarachnoid hemorrhage (SAH). The exact mechanism of this effect is still controversial. The aim of this study is to determine the possible neuronal protective effect of Nimodipine, and to compare Nimodipine with a newer Calcium-channel blocker, Nicardipine. Intracisternal injection was performed in four guinea pig groups: 1) sham operation group 2) SAH group 3) Group with Nimodipine after a short period of SAH 4) Group with Nicardipine treatment after SAH. Cerebral tissue lipid peroxidation levels were measured as a parameter of cerebral ischemia. The results revealed a non-significant decrease in lipid peroxidation in both of the groups. These data represent a possible dual action mechanism for 1-4 dihydropyridine Ca-channel blockers in case of cerebral vasospasm.

Key Words: Subarachnoid hemorrhage, Cerebral Vasospasm, Cerebral Ischemia, Lipid Peroxidation, Calcium-channel Blockers

INTRODUCTION

Cerebral vasospasm is a serious complication of aneurysmal SAH. The mechanism of this entity is not fully understood yet. Nearly all of the theories accuse "something in the blood" as the causative agent; except for the Svendgaard's "neuronal mechanism" concept (1, 2, 3, 4)

Despite the presence of different theories, the results of the cerebral vasospasm does not change; cerebral ischemia occurs and neuronal injury due to hypoxia and lack of ATP follow it. Uncontrollable intraneuronal calcium ions (Ca^{++}) entrance is an important mechanism of neuronal injury (5, 6, 7, 8). The excessive amounts of free intraneuronal Ca^{++} cause loss of integrity and function of intracellular organelles and neuronal membranes (5, 8). Peroxidation of membrane phospholipids is probably the most important contributor of cellular membrane damage (5, 6, 7, 8, 9, 10, 11). Measurement of lipid peroxidation products is a sensitive and reliable method for the determination of neuronal ischemia (10, 11, 12, 13, 14, 15). Some authors suggest that, lipid peroxidation products also cause cerebral vasospasm (11, 14, 16). Free oxygen (O_2) radicals

are another causative factors of neuronal injury after aneurysmal SAH (8, 10, 11, 17). Free intraneuronal Ca^{++} was reported to have a trigger effect for free O_2 radical production at the same time (8, 17).

A great number of different drugs and methods have been suggested for the prophylaxis and treatment of cerebral vasospasm in the last four decades. 1-4 dihydropyridine Ca-channel blocker Nimodipine has a unique position among these alternatives. This drug inhibits the action of L-type voltage operating Ca-channels (VOC) of both the vascular smooth muscle and neuronal membranes (18, 19). Cerebral vascular smooth muscle cells are high sensitive to this drug (18). A high number of 1-4 dihydropyridine sensitive neuronal membrane receptors were identified in different regions of mammalian brain (20).

Nicardipine is a newer commercially available member of this family. The membrane stabilizing action of Nicardipine is stronger than Nimodipine (21). Alps et al. showed that, the activity of Nicardipine is superior than Nimodipine in a cerebral ischemia model (22).

Despite the proven clinical efficacy of both drugs; mechanism of action is still controversial. Ca-channel blockers do not relieve the angiographic cerebral vasospasm (4, 23, 24, 25). Recently, many studies suggest that the Ca-channel blockers don't improve the cerebral blood flow significantly; thus the therapeutic action may depend on neuronal protection against ischemia (13, 23, 26, 27, 28, 29, 30, 31).

The aim of this study is, to determine the mechanism of action of Nimodipine and Nicardipine; and to compare the efficacy of these drugs in an experimental SAH model.

MATERIAL AND METHOD

28 adult guinea pigs in both sexes were used in this study. The body weights of the animals varied between 310-830 gms. (mean: 504 gm). All animals had been allowed to free access to food and water during the experimental period. The environmental temperature and humidity were kept constant for all animals.

Experimental Groups: Four experimental groups, each including 7 animals have been designed: Sham operation: The surgical procedure was performed in this group; isotonic saline was given intracisternally instead of blood and was given intraperitoneally instead of test drug according to the experimental protocol. SAH only: Fresh autologous arterial blood was given intracisternally in these animals. After a 60 minute period of SAH; the animals were sacrificed and the brains were removed. SAH + Nimodipine: SAH procedure was performed in these animals. After a 30 minute of waiting period; 2 mg/kg Nimodipine (Nimotop, Bayer AG) was given intraperitoneally. The animals were sacrificed and the brains were removed 30 minutes later. SAH + Nicardipine: The same time regimen with the former group was applied and 2 mg/kg Nicardipine (Loxen, Sandoz) was given intraperitoneally in this group.

SAH Procedure: All animals were anesthetised with intraperitoneal injection of 100 mg/kg Ketamine + 12 mg/kg Xylazine. The atlanto-occipital membranes of animals were cannulated and fresh autologous arterial blood samples were taken by this route. A stainless steel, 26G microneedle with 90° angled tip was inserted into the cisterna magna; a few drop of cerebro-spinal fluid drained and 0,25 ml. fresh autologous arterial blood was given into the cisterna. After the microneedle was removed, the hole in the atlanto-occipital membrane was occluded with a surgi-cell pack and the animal was kept in 45° head-down position for 15 minutes. At the end of the 1 hour SAH period, the animals

were sacrificed and the brains were rapidly removed and freezed in the fluid Nitrogene. These samples were stored in a deep freeze in -70 °C until the biochemical analysis.

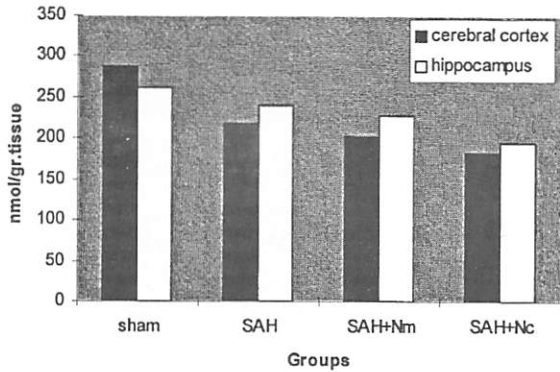
Measurement of Lipid Peroxidation Products: Analysis of the samples have been performed by the Biochemistry Dept. staff, who hasn't any knowledge about the experimental groups. From all removed brains, randomly selected right or left brain hemispheres were divided. A brain tissue sample from cerebral cortex, and another sample from the hippocampal region were obtained from the selected hemisphere. Tissue samples were homogenized with 1.15 % KCL solution to make a 10 % homogenate. One-half milliliter of the homogenate was pipetted into a 10 ml centrifuge tube, and 3 ml 1 % H₃PO₄ and 1 ml of 0,6 % TBA aqueous solution were added. The mixture was heated for 45 min. in a boiling-water bath. After cooling, 4 ml of n-butanol was added and mixed vigorously. The butanol phase was separated by centrifugation and the absorbances at 532 and 520 nm were measured. The difference was taken as the MDA (Malondealdehyde) value. With this method, the level of MDA, which is an intermediate product of lipid peroxidation, was determined in brain tissue samples; as nanomoles in Per gm. of brain tissue (nmol/ gr. tissue) (32).

Statistical Analysis: Results were analysed with the methods of Analysis of Variance (ANOVA), Kruskal-Wallis analysis and Mann-Whitney U test.

RESULTS

Fig. 1 shows the whole results in a graphic design. The measured MDA values of cortical gray matter tissue samples are showed in Table I. Both Nimodipine and Nicardipine caused a decrease in MDA values, but the difference between the SAH and drug groups are not statistically significant ($p > 0.05$). Table II shows the reduced ratios of MDA values in drug groups. There isn't any significant difference between the drug groups either ($p > 0.05$). Both drugs caused a decrease of MDA values in hippocampal tissue samples (Table III). When the MDA values of SAH and drug groups are compared, the difference is not statistically significant ($p > 0.05$). As seen in the table IV, Nicardipine causes a more evident decrease in MDA values; but the difference between the groups is not significant either ($p > 0.05$). When the MDA values of cortical gray matter and hippocampal region samples were compared (Table V), we couldn't determined any significant difference between the SAH and SAH+drug groups (Mann-Whitney U test, $p > 0.05$).

Figure 1: Average values of MDA after SAH in Cerebral Cortex and Hippocampus



Average values of MDA after SAH in Cerebral Cortex and Basal Region

Table I: MDA Values of Tissue Samples of Cerebral Cortex (SD:Standard deviation, $p > 0.05$)

Subject no	Sham	SAH*	SAH+Nm*	SAH+Nc*
1	390	155	213	167
2	275	145	124	171
3	195	273	184	205
4	157	259	160	180
5	441	292	276	200
6	355	191	216	138
7	202	212	240	221
Mean+SD	287.8±109.2	218.1±58	201.8±50.6	183.1±25.3

Table II: Decrease of MDA in Groups* ($p > 0.05$)

Group	Nimodipine	Nicardipine
Mean (%)	7.79	16.05

*: Tissue samples in cerebral cortex

Table III: MDA Values of Tissue Samples in Hippocampus (SD: Standard deviation, $p > 0.05$)

Subject no	Sham	SAH*	SAH+Nm*	SAH+Nc*
1	382	213	179	188
2	389	235	297	170
3	164	346	181	174
4	168	297	256	217
5	337	275	191	205
6	171	148	196	218
7	228	160	291	186
Mean+SD	262.7±103.3	239.1±72.2	227.2±52.6	194±19.5

Table IV: Decrease in MDA Values* ($p > 0.05$)

Group	Nimodipine	Nicardipine
Mean (%)	5.02	18.82

*: Tissue samples in hippocampus

DISCUSSION

Before the discussion of results, the theoretical base and a practical deficiency of the study must be evaluated. The high MDA values of the sham operation group need an explanation. According to Marzatico et al., any injection into the cisterna magna, causes a transient increase of lipid peroxidation in the whole brain (33). Marzatico also emphasized in another study that, an accumulation of the lipid peroxidation products in tissue homogenates occurs during the waiting period of biochemical analysis in aerobic conditions (13). This problem can be solved by using the high performance liquid chromatography for the measurement of lipid peroxidation products (16). Unfortunately we did not have this equipment.

This study has a difference from the majority of other "experimental SAH" studies; because of the used phase of SAH. "Chronic vasospasm" model has been widely accepted in these kinds of experiments but we used the "acute" phase of SAH in this study. There are two main sources of lipid peroxidation in the "milieu" of brain after SAH: 1) the ischemically injured neurons; 2) the subarachnoid clot, the vessel walls and the white blood cells and platelets in the subarachnoid space (10, 11, 12, 13, 14, 15, 16). Sano, Sakaki and Kanamura suggested in different studies that, lipid peroxidation products in the CSF and cerebral vessel walls begin to increase 5 days after SAH and reach the peak level at the eight day of SAH (14). As Wilkins and Delgado already had proved, there is a biphasic pattern of cerebral vasospasm in different species, including primates (4, 34). The first phase of vasospasm occurs in the first 30 minutes of SAH (34). During this period, the size of cerebral vessels and the global cerebral blood flow show a 40 % decrease (34, 35). Thus we assumed that, in the very early period of SAH, the majority of lipid peroxidation products in the brain tissue derived from the ischemically injured neurons. If the neurons could be protected against ischemia in this period of SAH, the lipid peroxidation products would reduce in the brain tissue. As seen in the results of this study, both Nimodipine and Nicardipine decreased the level

of MDA in all studied areas of animal's brains. The results were not statistically significant except for the comparison of sham operation group versus. Nicardipine group ($p < 0.05$). But this comparison hasn't any meaning related to the purpose of this study, so it is excluded from the discussion.

Ca-channel blocker drugs could lower the MDA values independent from the source, in our model. According to our theoretical base, except the contribution of experimental procedure, neuronal ischemia caused the MDA accumulation in the brain at the acute phase of SAH. Another evidence of this ischemic event is the measurement of higher (but insignificant) MDA level in hippocampal tissue samples. As known already, hippocampus is the most sensitive region of mammalian brain to hypoxia.

These results showed a neuronal protective effect of Ca-channel blockers in the "acute" phase of SAH. According to our findings, this effect is not the "main street" of mechanism of action. Perhaps the determination of more sensitive parameters of the integrity of cellular and subcellular membranes, such as Na-K ATPase, may be more useful in this model (13, 33).

The second purpose of this study was to compare the effectiveness of Nimodipine and Nicardipine after SAH. We couldn't find any significant difference between the "neuronal protective" effects of these drugs. However, we think that, as seen in Table II and IV, the consistency of our results emphasized a possible superiority of Nicardipine than Nimodipine in different brain areas. Alps and Whiting suggested in different studies that, since Nicardipine is a very lipophilic compound, it reaches high concentrations in lipid bilayers (21, 22). This allows a strong membrane stabilizing activity. Our results seems to have been supported by this concept.

As a conclusion, it can be said that; Ca-channel blockers at least have a "minor" neuronal protective effect. Probably Nicardipine is a better choice in the prophylaxis and treatment of SAH; but this topic needs more investigation.

REFERENCES

1. Kassell N.F., Sasaki T., Colohan A.R.T., Nazar G. Cerebral vasospasm following aneurysmal SAH. *Stroke* 1985, 16 (4): 562-572.
2. Svendgaard N.A., Delgado T.J., Arbab M.A.R.: Catecholaminergic and peptidergic pathways involved in the development of cerebral vasospasm following an experimental SAH in the rat. In Suzuki J. (ed.): *Advances in Surgery for Cerebral Stroke*, Tokyo, Springer-Verlag, pp:697-704, 1988.
3. Takakura K., Saito I., Sasaki T.: Special problems associated with subarachnoid hemorrhage. In Youmans J.R. (ed.): *Neurological Surgery*, Philadelphia, W.B. Saunders Co., Vol. 3, pp: 1865-1889, 1990.
4. Wilkins R.H.: Cerebral Vasospasm. In Wilkins R.H., Rengachary S.S. (eds.): *Neurosurgery Update II*, New York, McGraw Hill, pp:78-94, 1991.
5. Hubschmann O.R., Nathanson D.C. The role of calcium and cellular membrane dysfunction in experimental trauma and subarachnoid hemorrhage. *Journal of Neurosurgery* 1985, 62: 698-703.
6. Siesjö B.K., Smith M.L.: The biochemical basis of ischemic brain lesions. *Arzneimittelforschung* 41(1): 288-292, 1991.
7. Tirmenstein M.A., Reed D.J.: Characterization of glutathione-dependent inhibition of isolated rat liver nuclei. *Archives of Biochemistry and Biophysics* 261(1):1-11, 1988.
8. Walker V., Pickard J.D.: Prostaglandins, thromboxane, leukotrienes and the cerebral circulation in health and disease. In Symon L. et al. (eds.): *Advances and Technical Standards in Neurosurgery*, Wien, Springer-Verlag, Vol. 12, pp:3-90, 1985.
9. Frankel E.N.: Secondary products of lipid oxidation. *Chemistry and Physics of Lipids*, 45:105-115, 1987.
10. Gilboe D.D., Kintner D., Fitzpatrick J.H., Emoto S.E., Esanu P.G., Bazan N.G. Recovery of postischemic brain metabolism and function following treatment with a free radical scavenger and platelet-activating factor antagonists. *Journal of Neurochemistry* 1991, 56(1): 311-319.
11. Sano K.: Ischemic neural lesions in cerebral stroke. In Suzuki J.(ed.): *Advances in Surgery for Cerebral Stroke*, Tokyo, Springer-Verlag, pp:13-26, 1988.
12. Kidooka M., Matsuda M., Honda J. Effect of calcium antagonist and agonist on free fatty acid liberation in the ischemic brain of rats. *Surgical Neurology* 1987, 28:41-45.
13. Sakaki S., Ohta S., Nakamura H., Takeda S.: Free radical reaction and biological defense mechanism in pathogenesis of prolonged vasospasm in experimental subarachnoid hemorrhage. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 8(1): 1-8, 1988.
14. Sakamoto A., Ohnishi S.T., Ohnishi T., Ogawa R.: Relationship between free radical production and lipid peroxidation during ischemia-reperfusion injury in the rat brain. *Brain Research*, 554:186-192, 1991.
15. Kanamura K., Weir B., Simpson I., Witbeck T., Grace M. Effect of 21-aminosteroid U-74006F on lipid peroxidation in subarachnoid clot. *Journal of Neurosurgery* 1991, 74:454-459.
16. Siesjö B.K.: Mechanism of ischemic brain damage. *Critical Care Medicine*, 16(10):954-963, 1988.
17. Greenberg D.A. Calcium channels and calcium channel antagonists. *Annals of Neurology* 1987, 21:317-330.
18. Triggle D.J.: Calcium antagonists. In Antonaccio M.J.: *Cardiovascular Pharmacology*, New York, Raven Press, pp:107-160, 1990.
19. Gould R.J., Murphy K.M.M., Snyder S.H. Autoradiographic localisation of calcium channel antagonist receptor in the rat brain with [3 H] nitrendipine. *Brain research* 1985, 330: 217-223, 1985.
20. Whiting R.L., Dow R.J., Graham D.J.M., Mroczak E.J.: An overview of the pharmacology and pharmacokinetics of nicardipine. *Angiology*, 41(11): 987-991, 1990.
21. Alps B.J., Hass W.K. The potential beneficial effect of nicardipine in a rat model of transient forebrain ischemia. *Neurology* 1987, 37:809-814.
22. Castel J.P. Aspects of the medical management in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. In Symon L. (ed.). *Advances and Technical Standards in Neurosurgery*, Wien-New York, Springer Verlag 1991, Vol. 18:56-60.
23. Przuntek H., Baumgarten F.V., Mertens H.G.: Treatment of vasospasm due to subarachnoid hemorrhage with calcium entry blockers. *European Neurology* 25 (Suppl. 1):86-92, 1986.
24. Zabramski J., Spetzler R.F., Bonstelle C: Chronic cerebral vasospasm: effect of calcium antagonists. *Neurosurgery* 18(2): 129-135, 1986.

25. Adams Jr. H.P. Calcium antagonist in the management of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a review. *Angiology* 1990, 41 (11): 1010-1016.
26. Dorsch N.W.C, Branston N.M, Harris R.J., Bentivoglio P., Symon L.: An experimental study of the effect of nimodipine in primate subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochirurgica (Wien)* 1989, 99:65-75.
27. Hadani M, Young W, Flamm E.J. Nicardipine reduces calcium accumulation and electrolyte derangements in regional cerebral ischemia in rats. *Stroke* 1988, 19: 1125-1132.
28. Lazarewicz J.W, Pluta R, Puka M, Salinska E. Diverse mechanisms of neuronal protection by nimodipine in experimental rabbit brain ischemia. *Stroke* 1990, 21 (Suppl. 1V): 108-110.
29. Marzatico F, Gaetani P., Spanu G., Buratti E., Rodriguez yBaena R.: Effects of nicardipine treatment on Na-K ATPase and lipid peroxidation after experimental subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochirurgica*, 108: 128-133, 1991.
30. Sahlin C., Brismar J., Delgado T., Owman C., Salford L.G., Svendgaard N.A.: Cerebrovascular and metabolic changes during the delayed vasospasm following experimental subarachnoid hemorrhage in baboons, and treatment with a calcium antagonist. *Brain Research*, 403:313-332, 1987.
31. Welsch M., Nuglisch J., Krieglstein J.: Neuroprotective effect of nimodipine is not mediated by increased cerebral blood flow after transient forebrain ischemia in rats. *Stroke*, 21(Suppl): 108-110, 1990.
32. Uchiyama M., Mihara M: Determination of Malodealdehyde precursor in tissues by thiobarbituric acid determination test. *Annal Biochem* 86:271-278, 1978.
33. Marzatico F, Gaetani P, Buratti E, Messina A.L, Ferlanga P, Rodriguez yBaena R. Effects of high-dose methylprednisolone on Na-K ATPase and lipid peroxidation after experimental subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurologica Scandinavica* 1990, 82:263-270.
34. Delgado T.J, Brismar J, Svendgaard N. Subarachnoid hemorrhage in the rat: angiographic and fluorescence microscopy of the major cerebral arteries. *Stroke* 1985, 16(4): 595-602.
35. Solomon R.A., Antunes J.L., Chen R.Y.Z., Bland L., Chien S.: Decrease in cerebral blood flow in rats after experimental subarachnoid hemorrhage: a new animal model. *Stroke*, 16(1): 58-64, 1985.

BEYİNİÇİ KANAMALARDA EKG'de QT DİSPERSİYONU

Atilla OĞUZHANOĞLU, Asuman KAFTAN, Tülay KURT, Türker ŞAHİNER, Oktay AKALIN

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji ve Kardiyoloji Anabilim Dalı, Denizli

ÖZET

Nöro-görüntüleme yöntemleri ile kanıtlanmış olan beyiniçi kanamalı olgularda 1., 4. ve 7. günlerde çekilen EKG lerde ve kontrol grubunda çekilen EKGlerde dispersiyon özellikleri incelenmiştir.

Literatürle uyumlu olarak QT ve QT dispersiyon değerleri uzun bulunmuştur. Ayrıca literatürde rastlanmayan bir bulgu olarak kanama alanı ve kanamanın lobar yerleşimi ile QT dispersiyonu arasında pozitif ilişki bulunmuştur. Bu olguların ventriküler ritim bozukluğuna yatkınlığı vurgulanırken ilgili literatür değerlendirilmiştir.

Anahtar sözcükler: Beyiniçi kanama, elektrokardiografi, dispersiyon.

Dispersion properties of ECGs in patients with intracerebral haemorrhage which were proved by neuroimaging, were investigated.

QT and QT dispersion values were found longer which was in accord with current literature. In addition, a positive correlation was found between hemorrhage area, lobar location of hematoma and QT dispersion. Relevant literature was reviewed and it was emphasised that those patients were prone to have ventricular arrhythmia.

Key words: Intracerebral hemorrhage, electrocardiography, dispersion.

QT DISPERSION AT ECG IN INTRACEREBRAL HEMORRHAGES

Blood flow velocity parameters which have been calculated by transcranial Doppler at twenty-four patients (15 men, 9 women; mean age(SD, 57.1±13.8 years) with middle cerebral artery (MCA) infarction or transient ischaemic attack, were compared according to their CT findings. Only at the late state, patients with large cerebral infarction showed significantly lower maximum velocity (Vmax) and mean velocity (Vmean) values at the lesion side (respectively, $p<0.05$, $p<0.05$). For following up patients with MCA infarction by TCD, Vmax and Vmean values seems to be more valuable parameters than the others.

Key Words: Stroke, TCD, Velocity

GİRİŞ

Akut inmeli hastalarda belirgin kardiyak bozukluklar gelişebileceğine ilişkin 50 yıla yakın bir süredir geçerli kanıtlar vardır (1,2). İnmeli ve anormal EKGli bir olgu klinisyen için pek çok tanısal veri sunmaktadır (3). 1903'de Harvey Cushing kafaiçi basıncı artmış olgularda hipertansiyon ve bradikardi geliştiğini bildirmiştir (4,5). 1938'de Aschenbrenner ve Bodechtel bazı EKG değişikliklerinden intrakraniyal lezyonların sorumlu olduğunu öne sürmüşlerdir (6). 1947'de Byer ve arkadaşları (7), 1954'te Burch ve arkadaşları (8) subaraknoid kanamalı olgularında EKG bozuklukları tanımlamışlardır.

Daha yeni çalışmalarda akut SVHlı hastalarda ST segment çökmesi ve QT uzamasını da kapsayan repolarizasyon bozukluklarının kontrol grubunu oluşturan kolon karsinomlu hastalara göre 7 kez ; T dalgası negatifliğinin ise 4 kez fazla olduğu bildirilmiştir (9,10).

Akut inme sonrası sol aks deviasyonu, septal u dalgaları ve ST segment değişikliklerine sıklıkla rastlanmaktadır. Bu bozukluklar intraserebral kanamalarda ve özellikle SAKlı olgularda (% 60-70 oranında) yüksektir. İskemik inmelerden sonra görülme oranı % 15-20'dir (1,2). İnme sonrası bir

kaç gün ya da bir kaç ay kalıcı olabilen bu EKG değişikliklerinin koroner arter hastalığı olmadan olasılıkla nöral düzeneklerle ortaya çıkabileceğini gösteren veriler vardır. Son dönemlerde dikkatler bu değişikliklerden sorumlu tutulan insular kortekse yönelmiştir (11). EKGdeki repolarizasyon bulguları ile serebral lezyonunun lokalizasyon ilişkisini irdeleyen bir kaç çalışma yapılmıştır. Bilgisayarlı tomografi ile gösterilen spontan ya da travmatik intraserebral kanamalı 65 hastada QT uzaması ve T dalgası bozukluklarının sol frontal hematomlarla ilişkisi olduğu bildirilmiştir (12).

İnme sonrası değişik aritmiler olduğu gösterilmiştir. İnme öncesi EKGleriyle karşılaştırıldığında en sık görülen ritim bozukluğunun % 31 oranında atriyal fibrilasyon olduğu bildirilmiştir (1,13). Yeni gelişen ventriküler aritmi sıklığı ise % 8 dir (12,14,15). Di Pasquale ve ark. SAK sonrası aritmilerin ilk 48 saat içinde daha sık görüldüğüne dikkat çekmişlerdir . Bigemine ya da multifokal ventriküler aritmiler QT süresi uzaması ile birlikte daha sıkça görülürler (16).

Bu çalışmada nörolojik görüntüleme yöntemleri ile kanıtlanmış olan beyiniçi kanamalı olgularda

ilk yedi gün içindeki EKG değişimlerini incelemek amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Pamukkale Üniversitesi Hastanesine akut SVH ile başvuran ve nörolojik görüntüleme ile beyin içi kanaması olduğu gösterilen 18 olgu (12 erkek ve 6 kadın yaş ort: 64,78(SD:13,88) çalışmaya alındı. Kontrol grubu kalp hastalığı ya da nörolojik rahatsızlığı olmayan 15 olgudan (10 erkek 5 kadın yaş ort: 59,27) oluşturuldu. Her olgudan ayrıntılı bir öykü alındı ve fizik muayene yapıldı. Tüm rutin laboratuvar incelemeleri yapıldı. Önceden kalp rahatsızlığı olanlar çalışma dışı tutuldu.

Tüm olgularda intraserebral kanama (ISK) kanama tanısı bilgisayarlı tomografi ile konuldu. Tomografilerde kanamanın en büyük olduğu kesitlerde kanama alanı milimetrik kağıtla ölçülerek gerçek büyüklüğüne çevrildi(17). Kanamanın yerleşimi, lateralizasyonu, ventrikül içine yayılım, şift varlığı da kayıtlıdır.

ISKlı olguların tümünde kanamanın ilk günü, 4. günü ve 7. günü EKG çekimleri yapıldı. Kontrol olgularında bir kez çekim yapıldı. EKG değerlendirmesinde standart ölçütler kullanıldı (18). Ölçümler manuel olarak, deneyimli ama hastaların kliniğini bilmeyen bir hekimce yapıldı. Yüzey EKGlerinde birbirini izleyen iki siklusu içine alacak biçimde her elektrod için QT, QTa, QRS süreleri ölçüldü. Bu ölçümlerin en yüksek ve en düşük değerleri arasındaki fark alınarak dispersiyon(d) değerleri hesaplandı(19, 20). QT ve QTa'nın kalp hızına göre düzeltilmiş (c) değerleri Bazzer formülüne göre hesaplandı (21). Daha sonra bu değerlerin en büyüğü ile en küçüğü arasındaki fark alınarak QTc ve QTac dispersiyonları (QTcd, QTacd) bulundu.

SONUÇLAR

RR süresi ISKlı olgularda kontrol grubuna göre her üç ölçümde de kısa bulunmuştur [RR Kontrol: 859.86 msn (Standard Deviasyon: 97.49) RR1(1. gün): 765.55 msn(SD:139.20), RR2(4. gün): 715.73 msn(SD:247.59), RR3(7.gün): 757.09 msn (SD: 149.76) Mann-Whitney U testi $p<0.05$](Tablo 1).

QRS süresi ISK grubunun ilk gün çekilen EKGleride kontrol grubundan farklı değilken daha sonra ölçülen 4. ve 7. gün EKGlerinde daha kısa bulunmuştur [QRSK: 0.099 sn (SD: 0.007), QRS1: 0.095 sn(SD:0.015) Mann-Whitney U testi $p>0.05$, QRS2:0.089 (SD:0.016) $p<0.05$, QRS3:0.089 (SD:0.016) $p<0.05$](Tablo 1). QRSd ölçümleri kontrol grubundan farksızdır ($p>0.05$).

QT süresi ilk 1. gün EKGlerinde kontrole göre uzun; 4. ve 7. gün EKGlerinde farksızdır [QTK:0.353(SD:0.034), QT1:0.392(SD:0.039)

Mann-Whitney U testi $p<0.05$](Tablo 1). QTd ölçümleri kontrol grubundan farksızdır($p>0.05$).

Tablo 1: Kontrol ve ISK gruplarının 1. , 4. ve 7. gün de çekilen EKG bulguları.

Gruplar	RR(SD) msn	QRS(SD)sn	QT(SD)sn	QTc(SD)sn	QTa(SD)sn
Kontrol	859.86(97.49)	0.099(0.007)	0.353(0.034)	0.379(0.029)	0.317(0.035)
ISK	1. gün 765.55(139.2)*	0.095(0.015)	0.392(0.039)**	0.446(0.037)**	0.322(0.035)
	4. gün 715.73(247.59)*	0.089(0.016)*	0.371(0.059)	0.419(0.028)**	0.3(0.05)
	7. gün 757.09(149.76)*	0.089(0.016)*	0.376(0.04)	0.43(0.031)**	0.298(0.033)

*: Kontrol grubuna göre kısa, $p<0.05$, **: Kontrol grubuna göre uzun, $p<0.05$. SD: Standrd deviasyon.

QTa sürelerinde fark yoktur. QTad değerleri arasında 4. gün EKGsinde saptanan değer kontrol grubuna göre artmıştır[QTadKontrol:0.03(0.013) QTa2:0.051(0.019) Mann-Whitney U testi, $p<0.05$].

QTc süresi her üç EKGde de kontrol grubuna göre uzun bulunmuştur [QTcK: 0.379 (SD:0.029) QTc1: 0.446(SD:0.037); QTc2:0.419(SD:0.028); QTc3:0.43(SD:0.031), Mann-Whitney U testi $p<0.05$](Tablo 1). QTcd değerleri ilk iki EKG çekiminde ISK grubunda daha uzun ama son çekimde farksızdır [QTcdKontrol:0.045(SD:0.015) QTcd1:0.087(SD:0.108), QTcd2:0.056(SD:0.014), Mann-Whitney U testi, $p<0.05$, QTcd3:0.43 (SD:0.031) $p>0.05$].

Kontrol grubuna göre anlamlı fark olan dispersiyon ölçümleri tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2: Kontrol grubundan farklı bulunan dispersiyon değerleri.

Gruplar	QTcd(SD) sn	QTad(SD) sn
Kontrol	0.045(0.015)	0.03(0.013)
ISK	1. gün 0.087(0.108)*	0.041(0.022)
	4.gün 0.056(0.014)*	0.051(0.019)*
	7.gün 0.054(0.015)	0.035(0.013)

*: Kontrol grubuna göre uzun, $p<0.05$. SD: Standrd deviasyon.

Kanama alanı ile EKG bulguları arasında ilişki araştırıldığında, hematoma alanı ile QTc1 ($r=0.53$, $r^2=0.28$, $p=0.023$) ve QTcd3 ($r=0.79$, $r^2=0.62$, $p=0.0039$) arasında ilişki saptanmıştır.

11 derin yerleşimli olgu ile 5 lobar yerleşimli olgunun EKG bulgularının karşılaştırılmasında derin yerleşimli olguların QRS d1 [Derin=0.03 (SD:0.02), lobar=0.04(SD:0.02) Mann-Whitney U testi $p<0.05$], QTd1 [Derin=0.04(SD:0.02), lobar=0.06(SD:0.02) $p=0.05$] ve QTc1 [Derin=0.43

(SD:0.03), lobar=0.47(SD:0.04) $p<0.05$] değerlerinin daha kısa olduğu bulunmuştur.

Orta hat yapılarında şifftin varlığının EKG bulgularına etkisi araştırıldığında şifftli olguların QTc3 [Şift var=0.39(SD:0.03), yok=0.445(SD:0.012) $p<0.05$] değerleri daha kısa; QTad1 [var=0.056(SD:0.017), yok=0.035(SD:0.021) $p<0.05$] değerleri daha uzun bulunmuştur.

Ventrikül içine kanaması(VİK) olan olgularda olmayanlara göre, QTc1 [VİK var=0.478(SD:0.033), yok=0.433(SD:0.031) $p<0.05$] ve QTad1 [VİK var=0.056(SD:0.017), yok=0.035(SD:0.021) $p<0.05$] uzun, QTc3 [VİK var=0.39(SD:0.03), yok=0.445(SD:0.012) $p<0.05$] kısa bulunmuştur.

Şift miktarı ve kanama lateralizasyonu ile EKG bulguları arasında ilişki saptanmamıştır.

Hastaların % 17sinde sol anterior hemiblok ve sol aks, % 22sinde T dalga negatifliği, % 6sında P pulmonale, % 5inde sinüs taşikardisi, % 6sında atriyal fibrilasyon, % 12sinde ventriküler ekstrasistol ve % 6sında u dalgaları saptanmıştır. Kardiyak enzim ve elektrolit düzeyleri açısından kontrol grubu ile fark yoktur.

TARTIŞMA

Pek çok çalışma akut serebral olaylar ile EKG değişiklikleri irdelemiştir. Kanama olaylarını ele alan çalışmaların büyük bölümü beyiniçi kanama (12, 22, 23, 24, 25), subaraknoid kanama(SAK) (26-28) ya da ağır kraniyoserebral kanamalı(29) hastalar konusundadır.

Kreus ve ark.(22) SAKlı olgularda % 71.5 oranında EKG değişimleri saptarken Yamour ve ark.(12) 65 olgulu İSKlı çalışmalarında % 80 oranında EKG değişimleri saptamışlardır.

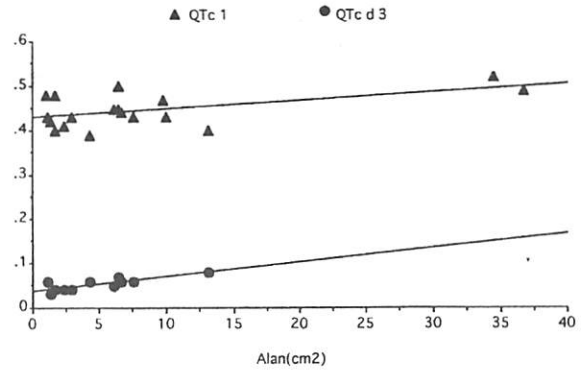
SVHlardaki belirgin EKG değişiklikleri, negatif T dalgaları, QT ve QTc sürelerinde uzama ve büyük u dalgalarıdır(8, 29). Bazı çalışmalarda D2'de 2.5 mmden yüksek P dalgalarına rastlandığı bildirilmiştir (30, 31).

Biz hastalarımızda literatürle uyumlu olarak QT ve QTc sürelerinde uzama saptadık. Ayrıca daha önce irdelenmemiş olan ve ventriküler ritim bozukluğu gelişiminin göstergesi olan QTc ve QTa dispersiyon ölçümlerini ilkinin 1. ve 4. günde ikincisini 4. günde artmış bulduk. Diğer çalışmalarda olduğu gibi bizim çalışmamızda da ritim sorunları(12-16) yanı sıra p pulmonale(32-35) saptadık.

Kanama alanı ile QTc1 ve QTc 3d arasında güçlü bir ilişki ve lobar yerleşimin QTc 1 ve QT 1d değerlerini uzattığını bulduk. Büyük kanama alanı ve lobar yerleşim ilk günlerde ritim sorunu yaratmada önemli görünmektedir. Yaptığımız literatür taramasında bu yönde bir bilgiye rastlamadık.

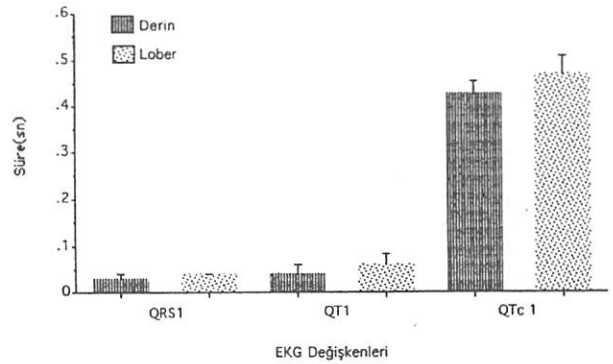
Çalışmamızda beyiniçi kanamanın ilk

HEMATOM ALANLARI İLE EKG İLİŞKİSİ



Grafik 1: Hematom alanları ile EKG bulguları ilişkisi. Alan ile QTc1 ($r=0.53$, $p=0.023$) ve QTcd3($r=0.79$, $p=0.0039$) arasında güçlü pozitif ilişki vardır.

KANAMA YERLEŞİMİ İLE EKG BULGULARI İLİŞKİSİ



Grafik 2: Hematom yerleşimi ile EKG bulguları arasındaki ilişki. Derin yerleşimli hematomlarda ilk gün çekilen EKGde QRS ve QT dispersiyonu ile QTc değerleri daha kısadır (Ortalama±SD)($P<0.05$).

gününden başlayarak ilk hafta içinde her üç EKGde de RR süresi kısalmış görünmektedir. Bu durum sempatik tonus artışının yol açtığı kalp hızı artışıyla açıklanabilir.

QRS süreleri ilk gün kontrol grubundan farklı değilken 4. ve 7. günlerde kısalması ventrikül depolarizasyonunun kısalması anlamı taşır ki bu da sempatik tonus artımının iletiyi artırmasıyla açıklanabilir.

EKG değişikliklerinin sıklıkla sol frontal lob lezyonları ile ilişkili olduğu bildirilmiş (10) olmasına karşın bizim olgularımızda lateralizasyon anlamlı bir EKG bulgusuna yol açmamıştır.

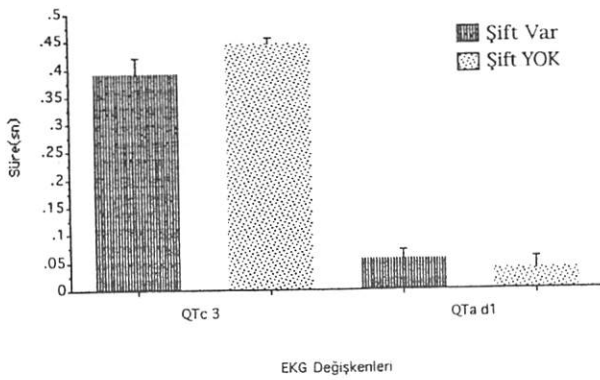
Asıl düzenek açık olmamakla birlikte inmenin yol açtığı EKG bulgularının sempatik tonusun artışına bağlı olabileceği düşünülmektedir. Noradrenerjik sodyum kanallarının aktivasyonu ile hücre membranında depolarizasyon ve bunun sonucu hücre içi proteazların etkinlik kazanması ve sonuçta myositoliz ortaya çıkmaktadır(36). Ek olarak kardiyak sempatik sinirlerde de etkilenim

ortaya çıkabilmektedir. İnme sonucu koroner arterlerde vazokonstriksiyon da oluşabilmektedir. EKGde ST segment değişikliğine yol açan bu vazokonstriksiyonun hipotalamus, santral tegmental traktus ve medial longitudina fasikülusu kapsayan merkezlerin uyarımı sonucu olduğu kabul edilmektedir (37). Koroner spazmı gösteren hastalarda malign aritmiler nedeni ile ani ve beklenmeyen ölümler olabilmektedir (38).

QT d, QTc d ve QTa d ölçümleri ventriküler toparlanma zamanındaki düzensizliği gösterir (19, 39-44) ve inme sonrası bu değerlerin uzaması sempatik aktivite artımını gösterir ki bu da ventriküler ritim sorunları için risk oluşturur.

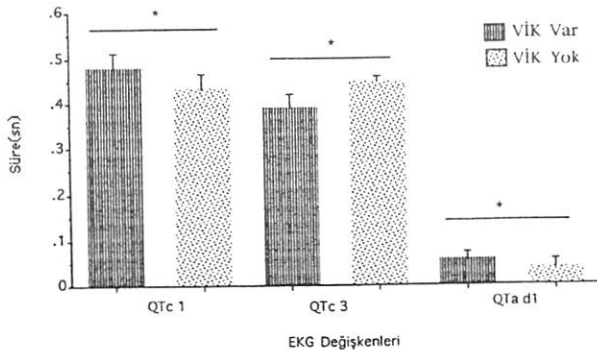
Çalışmamızda 7. gün EKGsinde saptanan (Grafik 3 ve 4) QTc 3 değerlerinin şift ve VİK varlığında daha kısa olması dikkat çekicidir. Litaratürde bu yönde bir bilgi saptanmamıştır. Eldeki bilgiler ışığında şimdilik bu durumu açıklamak mümkün görünmemektedir.

ŞİFT VARLIĞI İLE EKG BULGULARI İLİŞKİSİ



Grafik 3: Orta hat yapılarında şift varlığı ile EKG bulgularının ilişkisi. Şifti olan olguların 7. gün çekilen (QTc 3) EKGde QTc süresi kısa ama ilk gün çekilen EKGde QTa dispersiyonu uzundur (Ortalama±SD) (p<0.05).

VENTRİKÜL İÇİNE KANAMA İLE EKG İLİŞKİSİ



Grafik 4: Ventrikül içine yayılım ile EKG bulguları ilişkisi. Ventrikül içine yayılım olan olguları ilk gün çekilen EKGlerinde QTc ve QTa dispersiyon değerleri uzun, 7. gün çekilen EKGlerinde QTc değerleri kısadır (Ortalama±SD) (*: p<0.05).

SONUÇLAR

Bu çalışmada akut beyiniçi kanama olgularında ilk yedi gün içinde çekilen EKGlerde QT ve QT dispersiyonunda uzama olduğu ve bu değerlerin kanama alanı büyüklüğü ve lobar yerleşimle ilişki gösterdiği saptanmıştır.

KAYNAKLAR

- 1-Oppenheimer SM, Hachinski VC. The cardiac consequences of stroke. *Neurologic Clinics of North America* 1992; 49:697-702.
- 2-Oppenheimer SM, Lima J. Neurology and the heart. *Neurology in Medicine* 1997; November: 289-297.
- 3-Ramani A, Shetty U, Kundaje GN. Electrocardiographic abnormalities in cerebrovascular accidents. *Angiology* 1990;41: 681-686.
- 4-Cushing H. The blood-pressure reaction of acute cerebral compression illustrated by cases of intracranial hemorrhage: A sequel to the Mütter lecture for 1901. *Am J Med Sci* 1903;125:1017-1044.
- 5-Marion DW, Segal R, Thompson ME. Subarachnoid hemorrhage and the heart. *Neurosurgery* 1986; 18:101-106.
- 6-Aschenbrenner R, Bodechtel G. Über EKG-Veränderungen bei Hirntumormkranken. *Klinwochenschi* 1938; 17:298-302.
- 7-Byer E, Ashman R, Toth LA. Electrocardiograms with large, upright T waves and long QT intervals. *Am Heart J* 1947;33: 806.
- 8-Burch GE, Meyer SR, Abildskov JA. A new electrocardiographic pattern observed in cerebrovascular accidents. *Circulation* 1954;9:719-723.
- 9-Dimant J, Grob D. Electrocardiographic changes and myocardial damage in patients with acute cerebrovascular accidents. *Stroke* 1977;8:448-55.
- 10-Oppenheimer SM, Cechetto DF, Huchinski VC. Cerebrogenic cardiac arrhythmias. Cerebral electrocardiographic influences and their role in sudden death. *Arch Neurol* 1990;47:513-519.
- 11-Hachinski VC, Oppenheimer SM, Wilson JX, Guiraudon C, Cechetto DF. Asymmetry of sympathetic consequences of experimental stroke. *Arch Neurol* 1992;49(7):697-702.
- 12-Yamour BJ, Sridharan MR, Rice JF, Flowers NC. Electrocardiographic changes in cerebrovascular hemorrhage. *Am Heart J* 1980;99:294-300.
- 13-Goldstein DS. The electrocardiogram in stroke: relationship to pathophysiological type and comparison with prior tracings. *Stroke*. 1979;10: 253-259.
- 14-Oppenheimer SM, Hoffbrand BI, Oswald GA, Yudkin JS: Diabetes mellitus and early mortality from stroke. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985;291(6501).1014-5.
- 15-Stober T; Anstatt T; Sen S; Schimrigk K; Jager H. Cardiac arrhythmias in subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)* 1988;93:37-44.
- 16-Di Pasquale G, Pinelli G, Andreoli A, Manini G, Grazi P, Tognetti F. Holter detection of cardiac arrhythmias in intracranial subarachnoid hemorrhage. *Am J Cardiol* 1987;59:596-600.
- 17-Oğuzhanoğlu A, Şahiner T, Kurt T, Pay G. Beyiniçi kanamalarda bilgisayarlı tomografi özellikleri ile ölüm oranı ilişkisi. *Beyin Damar Hastalıkları Dergisi* 1995;1:99-103.
- 18-Lipman BS, Dunn M, Massie E. Clinical electrocardiography, ed 7. Chicago, Yearbook Medical Publishers Inc, 1984: 259-260.
- 19-Perkiomaki JS, Koistinen MJ, Yli-Mayry S, Huikuri HV. Dispersion of QT interval in patients with and without susceptibility to ventricular tachyarrhythmias after previous myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:174-9.
- 20-Perkiomaki JS, Ikaheimo MJ, Pikkujamsa SM, Rantala A, Lilja M, Kesaniemi YA, Huikuri HV. Dispersion of the QT interval and autonomic modulation of heart rate in hypertensive men with and without left ventricular hypertrophy. *Hypertension*. 1996; 28: 16-21.

- 21-Bazzet H. An analysis of the time relationship of electrocardiograms. *Heart* 1920; 7:353-370.
- 22-Kreus KE, Kemila SJ, Takala JK. Electrocardiographic changes in cerebrovascular accidents. *Acta Med Scand* 1969 ;185:327-34.
- 23-Surawicz B. Electrocardiographic patterns of cerebrovascular accidents. *JAMA* 1966; 197:191-197.
- 24-Mikolich JR, Jacobs WC, Fletcher GF. Cardiac arrhythmias in patients with acute cerebrovascular accidents. *JAMA* 1981;246:1314-7.
- 25-Sağduyu A, Şirin H, Kumral E. Akut serebrovasküler hastalıklarda elektrokardiografik değişiklikler. *Nörolojik Bilimler Dergisi* 1995;12:103-107.
- 26-Melin J, Fogelholm R. Electrocardiographic findings in subarachnoid hemorrhage. A population study. *Acta Med Scand* 1983;213:5-8.
- 27-Gascon P, Ley TJ, Toltzis RJ, Bonow RO. Spontaneous subarachnoid hemorrhage simulating acute transmural myocardial infarction. *Am Heart J* 1983;105:511-3.
- 28-McLeod AA, Neil-Dwyer G, Meyer CH, Richardson PL, Cruickshank J, Bartlett J. Cardiac sequelae of acute head injury. *Br Heart J* 1982;47:221-6.
- 29-Arruda WO; de Lacerda Junior FS. Electrocardiographic findings in acute cerebrovascular hemorrhage. A prospective study of 70 patients. *Arq Neuropsiquiatr* 1992;50:269-74.
- 30-Hersch C. Electrocardiographic changes in subarachnoid hemorrhage, meningitis, and intracranial space occupying lesions. *Br Heart J* 1964; 26:785.
- 31-Stolar I, Hsu I, Katz R, Racy A. P wave changes in intracerebral hemorrhage: clinical, echocardiographic, and CT scan correlation. *Am Heart J* 1984;107:784-5.
- 32-Han J, De Jalon PG, Moe GK. Adrenergic effects on ventricular vulnerability. *Circ Res* 1964;14:516-524.
- 33-Hun J, Moe GK. Non-uniform recovery of excitability in ventricular muscle. *Circ Res* 1964;14:44-60.
- 34-Merx W, Yoon MS, Han J. The role of local disparity in conduction and recovery time on ventricular vulnerability to fibrillation. *Am Heart J* 1977;94:603-10.
- 35-Kuo CS, Munakata K, Reddy CP, Surawicz B. Characteristics and possible mechanism of ventricular arrhythmia dependent on the dispersion of action potential durations. *Circulation* 1983;67:1356-67.
- 36-Egan TM, Noble D, Noble SJ, Powell T, Twist VW. An isoprenaline activated sodium-dependent inward current in ventricular myocytes. *Nature* 1987; 328:634-637.
- 37-Gutstein WH, Anversa P, Beghi C, Kiu G, Pacanovsky D. Coronary arter spasm in the rat induced by hypothalamic stimulation. *Atherosclerosis* 1984;51:135-142.
- 38-Maseri A; Severi S; Nes MD; L'Abbate A; Chierchia S; Marzilli M; Ballestra AM; Parodi O; Biagini A; Distanti A . "Variant" angina: one aspect of a continuous spectrum of vasospastic myocardial ischemia. *Am J Cardiol* 1978;42:1019-1035.
- 39-Day CP, Mc Cobm JM, Campbell RWF. QT dispersion: an indication of arrhythmia risk in patients with long QT intervals. *Br Heart J* 1990;63:342-344.
- 40-Day CP, Mc Cobm JM, Campbell RWF. QT dispersion in sinus beats and ventricular extrasystole in normal hearts. *Br Heart J* 1992;67:39-41.
- 41-Dritsas A, Gilligan D, Nihoyannopoulos P, Oakley CM . Amiodarone reduces QT dispersion in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 1992;36:345-349.
- 42-Cowan JC, Yusoff K, Moore M, Amos PA, Gold AE, Bourke JP, Tansuphaswadikul S, Campbell RWF. Importance of lead selection in QT interval measurement. *Am J Cardiol* 1988; 61:83-87.
- 43-Day CP, Mc Comb JM, Matthews J, Campbell RWF. Reduction in QT dispersion by sotalol following myocardial infarction. *Eur Heart J* 1991;12:423-427.
- 44-Zabel M, Portnoy S, Franz MR. Electrocardiographic indexes of dispersion of ventricular repolarization: an isolated heart validation study. *J Am Coll Cardiol* 1995 ;25:746-752.

HAND GRIPPING EFFECT ON CEREBRAL BLOOD FLOW IN NORMAL SUBJECT

Nevzat UZUNER, Ömer YALINBAŞ, Demet GÜCÜYENER, Gazi ÖZDEMİR

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

Summary

Purpose: The changes of regional cerebral blood flow (rCBV) related to metabolic demand depends on both integrity of neuronal function and vascular blood flow. Therefore, we assessed the motor stimulus to blood flow velocity (BFV) changes of bilateral middle cerebral arteries (MCA) by transcranial Doppler (TCD) sonography in normal subjects.

Methods: Sixteen subjects (8 female, aged 48.0 ± 3.8 years; 8 male, aged 54.4 ± 4.8 years) were investigated. Bilateral TCD sonography from both MCA were monitored during 10 cycles of 20 seconds when subjects are performing hand gripping with a frequency of one per second, and subsequently 20 seconds when they are rest to assess BFV changes on activated cortical motor areas. BFV increase was calculated off-line for each subjects.

Results: Hand gripping showed a significant BFV increase on both MCA ($p=0.000$). These values were 19.2% on the left side, and 19.2% on the right side. There was no significant side to side difference between the absolute BFV values both at rest and during hand gripping. The left side, however, showed slightly higher absolute BFVs than that of right side. Additionally, the absolute BFVs and BFV increases were not significantly different between male and female subjects. However, male subjects had a lower BFVs at rest and during hand gripping comparing to female subjects.

Conclusion: We, however, have a small sample size, and this test requires the subject cooperation. Our results suggest that hand gripping can successfully affect blood flow in both MCA without side to side differences. Finally, our suggestion is this test might be useful to assess the neurovascular integrity.

Key words: Blood flow velocity, transcranial Doppler sonography.

Introduction

Neuronal function is coupled with increased regional cerebral blood flow (rCBF) related to metabolic demand, so-called, vasoneuronal coupling. Till now, a few numbers of imaging methods were used to assess vasoneuronal coupling, such as single photon emission computerized tomography (SPECT), positron emission tomography (PET) and functional magnetic resonance imaging (MRI) [1-3]. Although these techniques have a relatively high spatial resolution, have a low temporal resolution due to long measuring periods.

Transcranial Doppler sonography (TCD) provides information about blood flow velocity (BFV) changes in individual cerebral arteries as representation of cerebral blood flow to visual stimulation [4, 5]. Moreover, TCD method is able to provide temporal information about the dynamics of the response [6].

However TCD has been used by means of visually evoked responses, no motor evoked responses has been reported. Therefore we aimed to assess the motor evoked BFV changes in both middle cerebral arteries (MCAs) using TCD monitoring in normal subjects.

Subjects and Methods

Sixteen right-handed normal subjects, who had neither active medical diseases nor histories of neurological disorders, (9 female, mean $\pm$ SEM age,

48.0 ± 3.8 years; 9 male, mean $\pm$ SEM age, 54.4 ± 4.9 years) were investigated.

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

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

Calculations were performed off-line, and individual reactivity was defined with a relative increase of blood flow velocities (DIBFV) which were calculated as percentage change of baseline value [$DIBFV = 100 \cdot (V_s - V_r) / V_r$]. Where V_s means maximum velocity when hand gripping; V_r , minimum velocity at rest; and V_{mean} , mean velocity, which is calculated by the special software of this system, during procedure as shown figure 3.

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

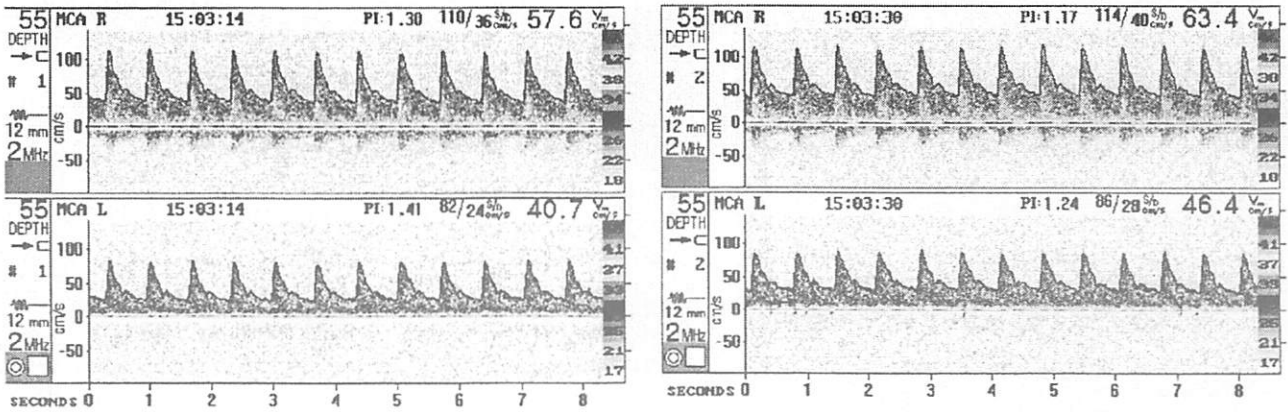


Figure 1: MCA velocity signals are recorded in the M1 segment. Left spectral recordings correspond to rest and the right one to hand gripping. Note the increase in the mean velocity when hand gripping. Depth indicates insonation depth given in millimeters; →I, flow direction; PI, pulsatility index; Vm,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

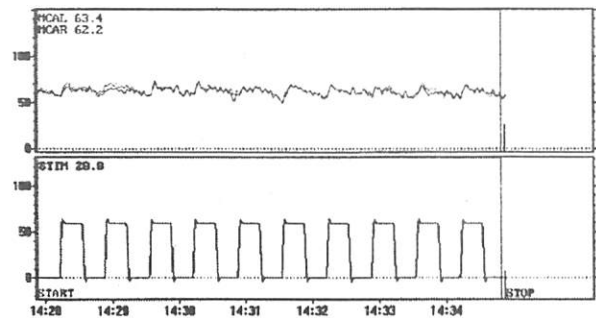


Figure 2: Continuous recordings of BFVs simultaneously in the left and right MCA during 10 cycles. Each cycle consists of a sequence of rest (20 seconds), followed by the hand gripping (20 seconds). Gripping the hands induced a regular increase of the velocities.

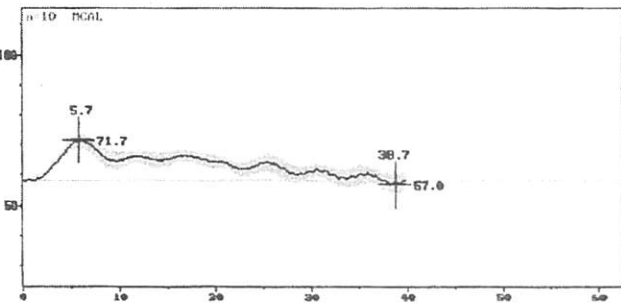


Figure 3: The figures show the waveform of the averaged responses of 10 cycles recorded in the M1 segment of both MCA during hand gripping and rest in a subject. The figures show significant increases of BFVs of MCA (mean value, the shaded areas indicate ± 2 SEM). The maximum and minimum values were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

Results

There was no significant age and gender differences. Doppler data of the subjects were shown in Table 1. Male subjects had slightly lower Türk Beyin Damar Hastalıkları Dergisi 1999, 5;1:17-20

BFVs during stimulation and rest than those of the female subjects, as well mean velocities or relative increase of BFV. On the left side all parameters were slightly higher than that of right side in both male and female subjects. However, none of these differences reached significant levels.

Table 2 shows the marked increase of the flow velocities when applied motor task. No significant differences were found between male and female subjects, as well between left and right sides.

Discussion

Motor stimuli produced a marked increase of BFV in both MCAs without a significant side to

side difference in normal subjects. However, there was a trend toward higher response on the left side. This finding is in accordance with the left hemispheric dominance for motor function.

Neuronal function is coupled with increased regional cerebral blood flow (rCBF) related to metabolic demand, so-called vasoneuronal coupling. Briefly, the activation of neurons result accumulated potassium ions in the extracellular space. Astrocytes take up this excess potassium

Table 1: footnotes
Two-tailed unpaired t-test for group means.
Values are mean $\pm$ SEM, (n) means number of the subjects

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

Table 2 footnotes
Two-tailed paired t-test for group means
Values are mean $\pm$ SEM, (n) means number of the subjects

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

and store it. The end-feet of astrocytes that contact blood vessels and the pial membrane have a much higher potassium conductance than the astrocyte cell surface. The astrocytes therefore extrude from their end-feet the excess potassium. Depending upon neuronal activity, the potassium concentration increase, and therefore the diameter of the vessels increase resulting increase blood flow so that metabolic demand can be provided [7, 8].

When considering the autoregulatory vasodilatation and vasoconstriction are limited to small cortical vessels, the relationship between blood flow velocity and blood flow of the basal cerebral arteries are linear [9]. The changes of the

diameter of these basal cerebral arteries can be neglect and therefore relative blood flow changes in these arteries reflect the relative blood flow as shown in the studies using transcranial Doppler monitoring [9, 10].

Furthermore, the changes of the regional cerebral blood flow depend on the severity and/or qualification of the stimulus. When one only thinks gripping oneself hands, the stimulated area of the motor cortex may be limited. The results of this type stimulus are expected to be lower. We, however, did not performed such stimuli. Nevertheless, the stimulation procedures above mentioned need the patients' cooperation. This is the important limitation for our study.

In conclusion, we assessed the motor evoked symmetrical and sex-independent increase of blood flow velocity, reflecting blood flow, on both middle cerebral arteries, using transcranial Doppler sonography which is non-invasive and reproducible diagnostic tool, due to metabolic demand of the activated motor areas. We, however, have a small sample size, and this test requires the subject cooperation. Our results suggest that hand gripping can successfully affect blood flow in both MCA without side to side differences.

Finally, our suggestion is this test might be useful to assess the integration between neuronal and vascular structure in any disorder affecting the neuron, astrocyte, or regional vessels. Furthermore, systemic diseases such as atherosclerosis of the large basal cerebral arteries, hypertension, diabetes mellitus, or heart failure may result measurable abnormal cerebral regulation even they were clinically regulated.

References

1. Woods SW, Hegeman IM, Zubal IG, Krystal JH, Koster K, Smith EO, Henniger GR, Hoffer PB. Visual stimulation increases Tc-99m-HMPAO distribution in human visual cortex. *J Nucl Med.* 1991; 32:210-215.
2. Connely A, Jackson GD, Frackowiak RSJ, Belliveau JW, Varga-Khadem F, Gadian DG. Functional mapping of activated human primary cortex with a clinical MR imaging system. *Radiology.* 1993; 188:125-130.
3. Mora BN, Carman GJ, Allman JM. In vivo functional localisation of the human visual cortex using positron emission tomography and magnetic resonance imaging. *Trends Neurosci.* 1989; 12:282-284.
4. Aaslid R. Visually evoked dynamic blood flow response of human cerebral circulation. *Stroke.* 1987; 18:771-775.
5. Sortenberg W. Cerebral artery blood velocity and cerebral blood flow. In: Newell DW, Aaslid R, eds. *Transcranial Doppler.* New York, NY: Raven Press Publishers; 1992:57-66.
6. Aaslid R, Lindegaard KF, Sortenberg W, Nornes H. Cerebrovascular autoregulation dynamics in humans. *Stroke.* 1989; 20:45-52.

7. Newman EA. High potassium conductance in astrocyte endfeet. Science 1986;233:453-454.
8. Paulson OB, Newman EA. Does the release of potassium from astrocyte end feet regulate cerebral blood flow? Science. 1987;237:896-898.
9. Kirkham Fj, Padayachee TS, Parsons S, Seargent LS, House FR, Gosling RG. Transcranial measurement of blood velocities

- in the basal cerebral arteries using pulsed Doppler ultrasound: velocity as an index of flow. Ultrasound Med Biol. 1986;12:15-21.
10. Bishop CCR, Powell S, Rutt D, Browse NL. Transcranial Doppler measurement of middle cerebral arter blood flow velocity: a validation study. Stroke. 1986;17:913-915.

İLAÇ KÖTÜ KULLANIMI BAŞAĞRISI

Figen BAYRAMOĞLU, Fatma DOĞANAY, Betigül YÜRÜTEN, Süleyman İLHAN

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Konya

ÖZET

Migren ve gerilim baş ağrılarının tedavileri sırasında analjezik, antiinflamatuar, ergotamin, sedatif ve hipnotiklerin belirli dozların üzerinde kullanılması, primer baş ağrısının seyrini değiştirmekte, kronik günlük baş ağrısı ortaya çıkmaktadır. Buna "ilaç kötü kullanımı baş ağrısı" (İKKB) denir.

Bu çalışmada Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Polikliniği'ne başvuran 360 baş ağrısı hastasının 18'i Uluslararası Baş ağrısı Derneği (İHS) kriterlerine göre İKKB olarak belirlenmiştir (%5). 10 hastanın primer baş ağrısı migren, 8 hastanın ise gerilim baş ağrısıdır. 5 hastada ilaç yan etkisi (ergotizm) gözlenmiştir.

Kötü kullanımı en sık görülen ilaçlar parasetamol (%50), metamizol (%38.8) ve ergotamin (%27.7)'dir. 12 hastada ilk 10 gün içinde, 5 hastada ilk 1 ay içinde, 1 hastada da 2 ay içinde ağrı şiddetinde azalma olmuş, 2 aylık takipte, 3 hastada (%11.7) relaps gözlenmiştir. Eğitim düzeyi düştükçe ilaç kötü kullanım oranının arttığı görülmüştür.

Kronik, günlük baş ağrısı olan, ilaç tedavisine cevap vermeyen hastalarda İKKB akla gelmeli, günlük-aylık ortalama ilaç miktarları ve kullanım süreleri dikkatle sorgulanmalıdır.

Anahtar Sözcük: Baş ağrısı, ilaç kötü kullanımı.

DRUG ABUSE HEADACHE

Excessive and frequent use of antiinflammatories, sedatives, hypnotics and ergotamine in the treatment of primary headache conditions such as tension-type headache and migraine may transform the characteristics of the primary headache in to the chronic daily headache so called "drug abuse headache".

In this study 18 of 360 headache patients admitted to the outpatient clinic of Neurology Department of Selçuk University School of Medicine were diagnosed as drug abuse headache using the diagnostic criteria of the IHS. The primary headache condition was diagnosed as migraine in 10 patient and tension-type headache in 8. Ergotism was observed in 5 patients. The most frequently abused drugs were paracetamol (%50), metamizol (%38.8) and ergotamine (%27.7). In 12 patients improvement was observed in the first ten days and in 5 patients in the first month, in 1 patient in the second month. 3 patients (11.7) showed relaps in 2 months follow-up period. An inverse relationship was observed between educational level and percentage of drug abused patients.

The diagnosis of drug abuse headache should be considered in chronic daily headache patients unresponsive to treatment and these patients should be carefully questioned about daily and monthly amount and usage period of the drugs.

Key words: Headache, drug abuse.

GİRİŞ

Nöroloji Polikliniğine baş ağrısı şikayetiyle başvuran hastaların ortalama %40'ında kronik günlük baş ağrısı görülür (1). Bu tip baş ağrısının sebeplerinden biri de "ilaç kötü kullanımı"dır. Migren ve gerilim baş ağrısının tedavisi için sık ve yüksek doz ağrı kesici kullanımı, günlük baş ağrılarına yolaçar ve "ilaç kötü kullanımı baş ağrısı" (İKKB) veya "ilaç suistimali baş ağrısı" olarak adlandırılır. Klinik olarak; sabah uyanınca başlayan, günboyu süren, künt bazen zonklayıcı tarzda ağrılarıdır, nadiren vejetatif belirtiler eşlik eder.

Analjeziklere yanıt veren ve sık tekrarlayan baş ağrısı ataklarında; hasta önce kullandığı ilaç dozunu artırır. Doz arttıkça baş ağrısı uzar ve hasta giderek yüksek doz, kombine veya profilaktik amaçla ilaç kullanmaya başlar. Analjezik, barbitürat, kodein, kafein, ergotamin gibi maddeler sedasyon, öfori ve uyarıcı etkileri ile

yatkınlığı artırır. Hasta giderek kendini bir kısır döngünün içinde bulur. İlaç kullanınca da, bırakınca da başı ağrıyaktadır (2).

Kronik baş ağrılarının yanı sıra hastalarda ergotizm, nefropati, gastrik ve duodenal ülserler, aplastik anemi, agranülositoz gibi ilaç yan etkileri görülebilir. Artmış sosyal maliyet de (ilaç fiyatı, tetkik giderleri, işgücü kaybı) ayrı bir problem oluşturmaktadır.

Bilinçsiz ilaç kullanımının yaygın olduğu ülkemizde, kendi polikliniğimizde İKKB'nun sıklığı ve klinik özelliklerini belirlemek ve konuya dikkat çekmek için bu çalışmayı planladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmaya Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Polikliniğine Kasım 1997-Mayıs 1998 tarihleri arasında baş ağrısı şikayetiyle başvuran hastalar alınmıştır. Toplam

360 hasta arasından, öncelikle kronik (1 aydan fazla), günlük baş ağrısı olan, ayda 30 tablet ve üzerinde ağrı kesici veya oral 2mg'in üzerinde günlük ergotamin kullanan 33'ü kadın, 8'i erkek, 41 hasta seçilmiştir (%11.3). Bu hastalar yaş, cinsiyet, öğrenim durumu, baş ağrılarının özellikleri (sıklık, süre, lokalizasyon, şiddet vb.), kötü kullanımı düşünülen ilacın kullanım süresi, günlük ve aylık ortalama kullanım adedi ve olası yan etkileri, altta yatan primer baş ağrısının özellikleri olası tanısı yönünden sorgulanmışlardır. Bütün hastaların fizik ve nörolojik muayeneleri, radyolojik incelemeleri ve ilaçların yan etkilerini belirlemek için, idrar, hematolojik ve biyokimyasal incelemeleri yapılmıştır. Hastalara baş ağrısının ilaçla ilişkisi anlatılarak ilacı tamamen kesmeleri önerilmiş, 26 hastaya profilaksi amacıyla trisiklik antidepresan, (blokör, Nifedipin veya Karbamazepin başlanmıştır. Hastalar 10 gün, 1 ay ve 2 ay sonra kontrollere çağırılmıştır. 41 hasta içinden ilaç bırakamayan 6, 2 ay sonunda ağrısında azalma olmayan 4 ve ilaç miktarı 100 tb'den az olan 13 hasta çalışma dışı bırakılmış, kalan 18 hasta (14 K, 4 E) Uluslararası Baş ağrısı Derneği (IHS)'nin 1988'de belirlediği kriterlere uygun bulunmuştur (Tablo I)(3).

Tablo I: IHS'e göre kronik ilaç kullanımına bağlı baş ağrısı

Tanı Kriterleri:

- A) İlacın 3 ay veya daha fazla günlük dozlarda alınmasıyla ortaya çıkar.
B) İhtiyaç duyulan minimal doz belirtilmelidir.
C) Baş ağrısı kroniktir (15 gün veya 1 aydan daha fazla).
D) İlacın bırakılmasından sonra 1 ay içinde baş ağrısı kaybolur.

Ergotamin Kötü Kullanımı Baş ağrısı**Tanı kriterleri:**

- A) Günlük ergotamin alımıyla başlar. (Oral 2 mg., rektal 1 mg. ve fazlası)
B) Yaygın, zonklayıcıdır. Migrenden atakların ve eşlik eden bulguların olmaması ile ayrılır.

Analjezik Kötü Kullanımı Baş ağrısı**Tanı kriterleri:**

- Aşağıdakilerin 1 veya fazlası bulunmalıdır.
1.1 ayda 50 gr. aspirin veya eşdeğeri diğer analjeziklerin alınması
2. Ayda 100 tb.'ten fazla barbitürat veya diğer non-narkotiklerle kombine analjeziklerin kullanılması
3. 1 veya daha fazla narkotik analjeziğin kullanılması.

Yorum:Tanı, yukarıda belirtilen ilaçların kesilmesiyle ağrının azalması durumunda konur.

BULGULAR

Polikliniğimize baş ağrısı şikayetiyle başvuran 360 hastanın 18'inde (%5) İKKB saptanmıştır.

Türk Beyin Damar Hastalıkları Dergisi 1999, 5:1,21-23

Bu hastaların bazı klinik özellikleri Tablo II'de özetlenmiştir.

Tablo II: İKKB Hastalarının Klinik Özellikleri

	Kadın	Erkek
Cinsiyet	14	4
Yaş Ortalaması	41.8(25-68)	42.(26-70)
İKKB Ortalama Süresi (yıl)	5(6 ay-25 yıl)	3.2(5 ay-6 yıl)
İlaç Kullanım Süresi(yıl)	5(6 ay-25 yıl)	3.12(5 ay-4 yıl)
Aylık Ortalama İlaç Miktarı		
Ergotamin(mg./ay)	81	60
Diğer(tb./ay)	133	118
Yan etki Görülen Hasta Sayısı	5(%27.7)(Hepsinde ergotizm belirtileri görülmüştür.)	
Primer Baş ağrısının Tipi		
Migren :	10 hasta(%55)	
Gerilim Baş ağrısı :	8 hasta(%44)	

Bu hastalar arasında 25 yıldır 3 tb/gün parasetamol+kafein kullanımı, 4 yıldır 2 tb./gün ergotamin veya ayda ortalama 210 tablet ağrı kesici kullanımı gibi çarpıcı kötü kullanım örnekleri vardır.

15 hastada ağrı yaygın, künt veya sıkıştırıcı tipte, ergotamin kullanan 3 hastada ise zonklayıcı tipte ve bulantı-kusma ile beraberdi.

Hastaların 2 aylık takiplerindeki sonuçlar Tablo III'de özetlenmiştir. Hastaların çoğunda (12 hasta) ilk 10 gün içinde ağrıda azalma olduğu, 2 ay içinde de tüm hastalarda azalma veya tam düzelme olduğu gözlenmiştir.

Tablo II :2 Aylık Takipte Tedavi Sonuçları

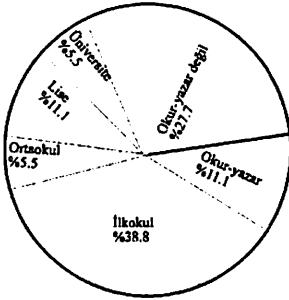
Süre	Azalma	Tam ve tama yakın düzelme	Aynı	Artma
10 gün	11(hasta)	1(hasta)	4(hasta)	2(hasta)
1 ay	5(hasta)	1(hasta)	1(hasta)	-
2 ay	1(hasta)	3(hasta)	-	-

Kötü kullanımı en sık görülen ilaçlar ve miktarları Tablo IV'de özetlenmiştir. Hastaların %50'sinde (9 hasta) 1'den fazla ilacın kötü kullanımı söz konusu idi. 3 hastada (%11.7) 2 ayın sonunda ağrılarda düzelme olduğu halde tekrar ilaç kötü kullanımı (relaps) görüldü. Bu hastaların 2'si migren, 1'i gerilim baş ağrısı idi.

İKKB hastalarının eğitim düzeylerine göre dağılımı Grafik I'de gösterilmiştir Eğitim düzeyi 5 yıl ve altında olanların ilaç kötü kullanımı oranları daha yüksektir.

Tablo IV: Kötü Kullanımı En Sık Görülen İlaçlar

İlaç	Yüzdesi
Parasetamol	%50
Metamizo	%38.8
Ergotamin	%27.7
Naproxen Sodyum	%16.6
Aspirin	%5.5
Ergotamin+Analjezik	%5.5



Grafik 1: İKKB Hastalarının Eğitim Düzeylerine Göre Dağılımı

TARTIŞMA

Baş ağrısı merkezlerinde İKKB'na %5-10 sıklıkta rastlanmaktadır(4). Ülkemizde yapılan bir çalışmada baş ağrısı hastalarının %10.61'inde ilaç suistimalinden bahsedilmektedir (5). Bizim çalışmamızda bu oran %5'tir ve diğer çalışmalar ile uyumludur. 23 hastanın çeşitli nedenlerle çalışma dışı bırakılması bu oranı hafifçe düşürmüş olabilir.

Çalışmanın başlangıcında, yurtiçi ve dışında yapılan değişik çalışmalar gözönüne alınarak ayda 30 tb.ten fazla ilaç kullananlar çalışmaya alınmışsa da; daha sonra İHS kriterlerine kesin uyum sağlamak için ayda 100 tb.ten az kullananlar elenmiştir. Ancak İHS kriterlerinin yetersiz olduğu ve klinikte görülen bazı karmaşık durumları kapsamak ve açıklamaktan uzak olduğu da ortadadır.

İKKB'nin mekanizması bilinmemektedir. Lance ve arkadaşları artrit nedeniyle günlük analjezik kullananlarda baş ağrısı ortaya çıkmadığını bildirmişlerdir (6). Aspirinin plazma serbest triptofan ve santral serotonin düzeylerini arttırdığı gösterilmiştir. Bu durum ağrı yollarıyla yakından ilişkili olan santral serotonerjik nöronlarda "down-regulation" nedeni olabilir. Ancak diğer analjeziklerin böyle bir özelliği yoktur. Santral antinösetif sistemde supresyon sonucu ağrının çıktığı ve ağrı kesicinin vücuttan atılmasıyla nösetif sistemin yeniden regüle olduğu ileri sürülmektedir (6).

Çok farklı ilaçlar baş ağrısı hastalarının

suistimal edilebilir. Ülkemizde yapılan 2 çalışmada en çok metamizol ve parasetamol kötü kullanımı görülmektedir (5,7). Bizim çalışmamızda da en sık parasetamol kötü kullanımı görülmekte idi. Bu durum farklı ilaçların etki mekanizmalarının benzer olabileceğini düşündürmektedir. Ergotamin fiziksel bağımlılığa yol açabilir. Bu özelliği muhtemelen beyindeki ödüllendirici sistemleri aktive etmesinin sonucudur(4). Bu durum bizim hastalarımız içinde migreni olanların, ilaç kötü kullanımına daha yatkın olmasını (%55) açıklayabilir.

Steiner İKKB hastalarının yaş ortalamasının 50 civarında ve erkek/kadın oranının 1/4 olduğunu belirtmektedir (8). Bizim bulgularımız da buna paraleldir. Bu durum, kadınların ilaç kötü kullanımına daha eğilimli olduğunu ya da kliniğe başvurma alışkanlığının erkeklerden daha fazla olduğunu düşündürebilir. Çalışmamızda kadınlarda ilacın ortalama kullanım süresinin uzun oluşu da bu eğilimi desteklemektedir.

Mathew ilaç kesiminden 3-4 hafta sonra hastalarında klinik düzelme sağladığını, bu sürenin 8-12 haftaya kadar uzayabildiğini ve profilaktik ilaçların eklenmesinin tedavinin etkinliğini arttırdığını belirtmektedir (9). Bizim hastalarımızda da 1. ayın sonunda klinik düzelme gözlenmiştir.

Hastalarımızda ülkemizdeki bir diğer çalışmada olduğu gibi eğitim düzeyi düştükçe kötü kullanım yüzdesi artmaktadır (7).

Sonuç olarak kronik günlük baş ağrısı nedeniyle polikliniğe başvuran hastalarda İKKB akla gelmeli ve anamnezde ilaç kullanımı sıklık, süre ve miktarları özellikle sorgulanmalıdır.

KAYNAKLAR

- 1- Mathew NT. Chronic refractory headache. Neurology 1993; 43 (Suppl 3): S26-S33.
- 2- Volker Pfaffenrath. Drug abuse headache: Diagnosis and treatment. Supplement to functional Neurology n.6, 1992;7:23-25
- 3- Olesen J. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. Cephalalgia 1988;8(suppl 7):1-96
- 4- Elkind AH. Drug abuse and headache. In: The Medical Clinics of North America. W.B. Saunders Company, 1991;75(3):717-732.
- 5- Mıhoğlu H, İnan LE, Uysal H, Ulubay H, Karagöz H, Yurdakul M. Baş ağrısı polikliniği gerekliliği ve tanı çeşitliliği. Nöroloji Bülteni 1995;2(3):82-85.
- 6- F. Cankat Tulunay. Pharmacological properties of drug abuse headache. Supplement to functional Neurology. n.6, 1992;7:15-16
- 7- Özbenli T, Onur A, Gündoğdu M, Onar M, Tunali G. İlaç kötü kullanımı baş ağrısı. 32. Ulusal Nöroloji Kongresi Kitabı. Ufuk reklamcılık ve matbaacılık, 1996;230-233
- 8- Steiner TJ, Couturier EMG, Catarci T, Hering R. The social condition of the drug misuser's headache Functional Neurology 1992;7(suppl 6):11-13.
- 9- Mathew NT, Kurman R, Perez F. Drug induced refractory headache-Clinical features and management. Headache 1990;30:634-638.

MCA KAN AKIM HIZI PARMETRELERİNİN ERKEN VE GEÇ DÖNEMDE STROK TİPİNE GÖRE KARŞILAŞTIRMASI

Demet GÜCÜYENER, Serhat ÖZKAN, Nevzat UZUNER, Gazi ÖZDEMİR

Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Eskişehir

ÖZET

Orta serebral arter (MCA) infarktı veya geçici iskemik atak öyküsü olan toplam yirmidört hastada (15 erkek - 9 bayan; 38-78 yaş arası, ortalama(SS, 57.1(13.8 yaş) iskemisinin erken ve geç dönemlerinde yapılan TCD incelemeleri ile elde edilen kan akım hızı parametreleri BT bulgularına göre aralarında karşılaştırıldı. Sadece geç dönemde lezyon olan hemisfer tarafında geniş serebral infarkt olanlarda maksimum hız (Vmax) ve ortalama hız (Vmean) değerleri diğer gruplara göre anlamlı olarak düşük bulundu (sırasıyla, $p<0.05$, $p<0.05$). MCA infarktlarında Vmax ve Vmean değerleri izlemde diğer parametrelere göre daha anlamlı gözükmektedir.

Anahtar Sözcükler: Strok, TCD, Kan Akım Hızı

MCA BLOOD FLOW VELOCITY PARAMETERS AT EARLY AND LATE STATES UP TO THE STROKE TYPE

Blood flow velocity parameters which have been calculated by transcranial Doppler at twenty-four patients (15 men, 9 women; mean age(SD, 57.1±13.8 years) with middle cerebral artery (MCA) infarction or transient ischaemic attack, were compared according to their CT findings. Only at the late state, patients with large cerebral infarction showed significantly lower maximum velocity (Vmax) and mean velocity (Vmean) values at the lesion side (respectively, $p<0.05$, $p<0.05$). For following up patients with MCA infarction by TCD, Vmax and Vmean values seems to be more valuable parameters than the others.

Key Words: Stroke, TCD, Velocity

GİRİŞ

Trankranyal Doppler (TCD), serebrovasküler dinamiklerin incelenmesinde noninvazif bir yöntem olarak sunulduğundan bu yana (1), serebrovasküler hastalıkların, özellikle okluzif serebral arter hastalıklarının incelenmesinde önemli bir yöntem haline gelmiştir. (2). Serebral arterlerin TCD ile incelenmesinde birçok akım hız parametresi elde edilmekte ve bu parametreleri inceleyen birçok çalışma bulunmasına karşın (3,4,5,6), elde edilen parametreleri kendi arasında anlamlılık yönünden değerlendiren geniş serili bir çalışma bulunmamaktadır.

TCD ile , maximum (Vmax) ve minimum (Vmin) kan akım hızları kaydedilebilmekte ve ortalama kan akım hızları (Vmean) hesaplanabilmektedir (7,8). Dolaşımdaki fizyolojik veya patolojik değişiklikler tüm damar yataklarında olduğu gibi serebral arterlerde de komplians ve rezistansı etkileyebildiği için pulsatilite indeksi ($PI=V_{max}-V_{min}/V_{mean}$) gibi farklı indeksler diğer doppler tekniklerinde olduğu gibi (9), transkranyal Doppler'de de kullanılabilmektedir. İskemik strokta serebral kan akım hızlarını inceleyen bir çok çalışma bulunmasına karşın (3, 10, 11), elde edilen parametreleri kendi arasında anlamlılık yönünden inceleyen ve karşılaştıran bir çalışma

bulunmamaktadır. Bu çalışmanın amacı, orta serebral arter (MCA) infarktı veya geçici iskemik atak (TIA) öyküsü olan hastalarda erken ve geç dönemde TCD parametrelerinin değişimlerini saptamaktır.

GEREÇ ve YÖNTEMLER:

1995-97 yılları arasında, Osmangazi Üniversitesi Eskişehir Tıp Fakültesi Nöroloji Servisi'nde MCA alanında infarkt veya TIA tanısı ile izlenen yirmidört hasta (15 erkek- 9 bayan; 38-78 yaş arası, ortalama±SS, 57.1±13.8 yaş) çalışmaya alındı. Tüm hastalara, başvurdıkları gün ve kronik dönemde en az 2 kez bilgisayarlı beyin tomografisi (BT) çekimi yapıldı. Son nörolojik tanı; öykü, klinik muayene ve BT sonuçlarına göre konuldu. MCA besleme alanında iskemisi olan hastalar klinik ve tomografik görünümüne göre; Transiyent İskemik Atak (TIA), laküner enfarkt (LI), borderzon enfarkt (BI), ve geniş serebral infarkt (GSI) olmak üzere dört gruba ayrıldı.

Tüm hastaların, trankranyal Doppler cihazı (MultidopX/TCD8, DWL Elektronische Systeme GmbH, Sipplingen) ile, nörolojik semptomların yerleşmesinden sonraki ilk 30 gün (ortalama süre±SS, 10.41±9.42 gün) içinde erken dönem

serebral kan akım hızı parametreleri incelenirken, semptomlardan 30 ila 300 gün (ortalama süre $\pm$ SS, 129.31 $\pm$ 95.41 gün) sonra kronik dönem incelemesi yapıldı. Her iki MCA kan akım hızları eşzamanlı olarak 2 MHz'lik probalar kullanılarak kaydedildi. Bilateral MCA'ların M1 parçaları temporal kemik üzerinde ortalama 48-60 mm derinlikte akım hızı proba doğru olarak monitörize edildi. Damarların ayırımı ve işlem ile ilgili detaylar başka yayınlarda belirtilmiştir (7,12). MCA'nın monitörize edilen damar olduğunun sağlanması, ters taraf el ve kol hareketi sırasında belirlenen kan akım hızındaki artış ile yapıldı. Her iki taraftaki Vmin, Vmax, Vmean, P_i ve S/D oranları hesaplandı ve sonuçlar kendi aralarında ve BT bulgularına göre karşılaştırıldı.

Akut ve kronik dönemdeki MCA kan akım hızı parametrelerinin lezyon tarafı ve karşı taraf ile karşılaştırmasında t test analizi kullanılırken, parametrelerin BT bulgularına göre gruplar arasındaki karşılaştırmada oneway ANOVA analiz yöntemi kullanıldı ve analizler SPSS paket programı ile yapıldı.

SONUÇLAR:

Erken dönemde, her iki MCA Vmin, Vmax, Vmean, P_i ve S/D değerleri karşılaştırıldığında istatistiki olarak anlamlı farklılık elde edilemedi. Aynı karşılaştırma geç dönemde yapıldığında da farklılık bulunamadı (Tablo I).

Tablo I : Akut ve Kronik dönemde MCA kan akım hızlarında değişimler

N=24	Akut Dönem		Kronik Dönem	
	Lezyon Tarafı	Kontralateral taraf	Lezyon tarafı	Kontralateral taraf
Vmax	86.95 $\pm$ 23.29	82.58 $\pm$ 15.52	83.95 $\pm$ 23.29	79.54 $\pm$ 20.93
Vmin	34.54 $\pm$ 11.79	32.62 $\pm$ 8.20	33.29 $\pm$ 12.12	31.78 $\pm$ 11.99
P _i	52.33 $\pm$ 17.97	52.50 $\pm$ 10.85	52.85 $\pm$ 15.53	51.23 $\pm$ 14.92
S/D	2.47 $\pm$ 0.75	2.62 $\pm$ 0.53	3.83 $\pm$ 6.23	3.91 $\pm$ 6.80

Tüm parametreler, lezyon olan hemisferde, erken dönemde, BT bulgularına göre gruplar arasında karşılaştırıldığı; LI bulunan grupta Vmax ve Vmean değerleri diğer gruplara göre daha yüksek düzeyde bulunmasına karşın anlamlı farklılık elde edilemedi (Tablo II)

Aynı değerlendirme, yine erken dönemde, ancak karşı hemisferde yapıldığında, GSI olan grupta Vmax ve P_i değerleri diğer gruplara göre daha düşük bulunurken istatistiki anlamlılık elde edilemedi (Tablo III).

Tablo II: MCA kan akım hızı parametrelerinin erken dönemde, lezyon olan hemisferde strok tiplerine göre dağılımı

	Vmax	Vmin	Vmean	P _i	S/D
TIA (n=6)	88.60 $\pm$ 10.70	35.00 $\pm$ 7.48	54.60 $\pm$ 8.32	0.88 $\pm$ 0.14	2.77 $\pm$ 0.57
LI (n=7)	91.62 $\pm$ 43.23	36.87 $\pm$ 14.94	58.12 $\pm$ 24.91	0.63 $\pm$ 0.40	2.09 $\pm$ 0.91
GSI (n=5)	82.00 $\pm$ 22.62	39.50 $\pm$ 21.92	48.00 $\pm$ 12.72	0.62 $\pm$ 0.37	2.59 $\pm$ 0.65
BI (n=6)	83.62 $\pm$ 9.5	33.12 $\pm$ 9.73	48.12 $\pm$ 16.03	0.82 $\pm$ 0.42	2.47 $\pm$ 0.75

Tablo III: Erken dönemde, MCA kan akım hızı parametrelerinin lezyona kontrateral hemisferde strok tipine göre dağılımı

	Vmax	Vmin	Vmean	P _i	S/D
TIA	84.80 $\pm$ 5.89	32.80 $\pm$ 5.44	53.40 $\pm$ 8.32	0.82 $\pm$ 0.28	2.70 $\pm$ 0.35
LE	82.00 $\pm$ 23.08	31.50 $\pm$ 7.48	53.50 $\pm$ 12.22	0.82 $\pm$ 0.37	2.64 $\pm$ 0.57
GSI	79.00 $\pm$ 8.48	39.00 $\pm$ 15.37	55.00 $\pm$ 14.14	0.65 $\pm$ 0.35	2.54 $\pm$ 0.63
BE	84.31 $\pm$ 14.11	33.25 $\pm$ 9.37	52.37 $\pm$ 11.28	0.81 $\pm$ 0.43	2.62 $\pm$ 0.53

Kronik dönemde, lezyon tarafındaki hemisfer MCA kan akım hızı parametreleri gruplar arasında karşılaştırıldığında, diğer gruplara göre Vmax ve Vmean değerleri, GSI'lı grupta istatistiki olarak anlamlı düşüklük gösteriyordu (sırasıyla, p<0.05, p<0.05) (Tablo IV)

Tablo IV: Geç dönemde, lezyon tarafında MCA kan akım hızı parametrelerini strok tipine göre dağılımı

	Vmax	Vmin	Vmean	P _i	S/D
TIA	86.40 $\pm$ 15.45	36.60 $\pm$ 8.38	52.80 $\pm$ 10.84	0.89 $\pm$ 0.12	2.77 $\pm$ 0.57
LE	94.62 $\pm$ 26.65	39.00 $\pm$ 9.53	61.25 $\pm$ 14.74	0.82 $\pm$ 0.14	2.09 $\pm$ 0.91
GSI	51.00 $\pm$ 24.04*	33.3 $\pm$ 17.65	32.50 $\pm$ 14.84*	0.86 $\pm$ 0.11	2.59 $\pm$ 0.65
BE	83.87 $\pm$ 16.47	32.75 $\pm$ 11.37	52.30 $\pm$ 14.45	0.91 $\pm$ 0.19	2.47 $\pm$ 0.75

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

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

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

TARTIŞMA

Çalışmamızda, erken ve geç dönemde Vmean değerleri lezyon olan ve diğer hemisfer arasında karşılaştırıldığında hem erken dönemde hem de geç dönemde anlamlı farklılık elde edilememiştir. 1992 yılında yapılan benzer incelemede; 40 MCA infarktlı hastada, erken ve geç dönemde Vmean değerleri her iki hemisfer arasında karşılaştırılmış ve erken dönemde lezyon tarafında Vmean değerleri anlamlı olarak düşük bulunurken geç dönemde istatistiki farklılık bulunamamıştır (4). Bizim sonuçlarımızda da erken dönem için de anlamlı farklılık elde edilemedi. Bu veriler ışığında, Vmean değerleri hemisferler arası karşılaştırmada anlamlı bir parametre olarak gözükmektedir. Ancak çalışmada hastalara uygulanan ilk TCD incelemesinin ortalama 10 günlük bir süre içinde gerçekleştiği ve bu süre içinde okluze damarda rekanalizasyonun gelişebileceği ve erken dönmedeki anlamlı farklılık elde edilememesinin bundan kaynaklanabileceği unutulmamalıdır. Diğer parametreler için de aynı karşılaştırma yapıldığında anlamlı farklılıklar elde edilememiştir. Bizim çalışmamızdaki TCD uygulama süreleri temel alındığında, TCD ile sağlıklı lezyon lokalizasyonu tayminin erken ve geç dönemde elde edilen parametreler ile yapılmasının güç olduğu gözükmemektedir.

Erken dönemde MCA alanında iskemik stroklu 30 hastada TCD ile elde edilen Vmean değerlerini araştıran başka bir çalışmada ise, hastalarda 3 farklı sonuç elde edilmiştir (5).

Bazı hastalarda hiç akım kaydedilemez iken, bir kısmında Vmean değerlerinde azalma, ya da artma tespit edilmiş. Bu sonuçlar da göstermektedir ki, erken dönemde iskemik strokta Vmean değerleri farklılık gösterebilmektedir. Ancak bu çalışmada hastalar tomografik görünümüne göre bir ayırma tabi tutulmamışlardır. Bizim çalışmamızda, Vmean değerleri infarkt alanına göre oluşturulan gruplar içinde karşılaştırıldığında, iskeminin olduğu damar alanı iskemik tipi akım hızlarını etkileyen en önemli faktör olduğu gözlemlendi. Verilerimize göre, laküner infarkt ve TIA grubunda lezyon olan hemisferde Vmean değerleri daha yüksek bulunurken, GSI ve BI grubunda daha düşük hızlar kaydedilmiştir. Lezyon volumu arttıkça Vmean değerlerinde de düşüş izlenmiştir. Aynı inceleme karşı hemisferde de yapıldığında, PI değerleri GSI grubunda daha düşük gözükmekteyken, diğer kan akım hızı parametrelerinde çok farklılık gözükmemektedir. Bu sonuç ise, daha geniş lezyonlarda diğer hemisferden çalma fenomeninin sonucu olarak yorumlanabilir.

Bununla bağlantılı olarak yapılan başka bir çalışmada ise, TCD'nin lezyon hacmi için bir prediktör rolü olabileceği düşüncesi ile; 81 MCA okluzyonlu hastada, ilk 24 saat ve 2 ila 3. haftalar arasında tekrarlayan TCD incelemeleri uygulanmış ve elde edilen Vmean değerleri ile BT'de tespit edilen lezyon hacmi arasındaki ilişki araştırılmış (6). Ancak bu çalışmada Vmean değerleri ile lezyon hacmi arasında anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir. Bizim çalışmamızda elde edilen Vmean değerlerinde erken dönemde daha geniş lezyonlardaki düşüklük, ilk TCD süresinin ilk 30 gün olarak seçilmiş olması ve bu süre içinde rekanalizasyonun gelişmiş olacağı yönleri ile, bu çalışmadan farklılık göstermektedir. Bu sonuçlara göre denilebilir ki TCD Vmean değerleri erken dönemde lezyon hacmi hakkında fikir vermektedir.

Çalışmamızda ayrıca, Vmax değerleri, daha geniş serebral infarktlarda hem lezyon tarafında hem de karşı taraf hemisferde daha düşük bulunmuştur. Bu da Vmax değerlerinin hiperakut dönemde olmasa da, strokun ileri dönemlerinde lezyon hacmi hakkında dolaylı bilgi verebileceğini göstermektedir, ancak kronik dönem hariç istatistiki anlamlılık çalışmada bulunamamıştır. Parametrelerin daha geniş seriler halinde incelenmesi bu konuyu daha açıklığa kavuşturabilir.

Sonuç olarak, MCA okluzyonunda TCD incelemesi ile elde edilen kan akım hızı parametrelerinde Vmax ve Vmean değerleri diğer inceleme yöntemlerine göre daha anlamlı izleme parametreleri olarak gözükmemektedir.

KAYNAKLAR:

- 1) Aaslid R, Markwalder TM, Nornes H. Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries. *J neuro-Surg.* 1982;57:769-774
- 2) Mattle h, Grolimund P, Huber P et al. Transcranial Doppler sonographic findings in middle cerebral artery disease. *Arch Neurol* 1988;45:289-295
- 3) Gosling RG, King DH. Arterial assesment by Doppler shift ultrasound. *Proc R Soc Med* 1974;67:447,449
- 4) Ni-XS. A study on middle cerebral artery territory infarction with transcranial Doppler sonography. *Chung-Hua-Shen-Ching-Ching-Shen-Ko-Tsa-Chih.* 1992 Oct; 25(5): 264-6, 315
- 5) 6) Kaps M, Teschendorf U, Dorndorf W. Haemodynamic studies in early stroke. *J. Neurol.* 1992 Mar; 239(3):138-142
- 7) Fujioka KA, Douville CM. Anatomy and Freehand examination techniques. in: Newell DW, Aaslid R, ed. *Transcranial Doppler.* New York: Raven Press. 1992;9-31
- 8) Vargek-Solter-V. Transcranial Doppler sonography in acute serebral ischemic disease. *Neurol Croat.* 1992;41(4):205-211
- 9) Lindegaard KF. Intracranial artery stenosis. in: Newell DW, Aaslid R, ed. *Transcranial Doppler.* New York: Raven Press. 1992;161-166

- 10) Hennerici M, Rautenberg W, Sitzler G et al. Transcranial Doppler ultrasound for the assesment of intracranial arterial flow velocity. II. Evaluation of intracranial artery disease. Surg Neurol 1987;27:523-532
- 11) Lindegaard KF, Bakke SJ, Aaslid R et al. Doppler diagnosis of intracranial artery occlusive disorders. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1986;49:510-518

- 12) Hennerici M, Rautenberg W, Sitzler G et al. Transcranial Doppler ultrasound for the assesment of intracranial arterial flow velocity. I. examination techniques and normal values. Surg Neurol 1987;27:439-448