

INTRASEREBRAL HEMATOM GENİŞLEMESİNİ ETKİLEYEN OLASI FAKTÖRLER**Yahya ÇELİK, Kemal BALCI, Ufuk UTKU, Gamze VAROL****Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji ve Halk Sağlığı Anabilim Dalları, Edirne****ÖZET**

Spontan intraserebral kanamalı hastalarda hematoma genişlemesi nörolojik kötüleşmenin önemli bir nedenidir. Hematom genişlemesini etkileyen faktörlerin belirlenmesi yüksek riskli hastaların daha yakından takibini sağlayacaktır. Bu çalışmada genişleme gösteren spontan intraserebral hematoma hastaların klinik, laboratuvar ve radyolojik özellikleri incelenmiştir. Bu çalışma Eylül 1999 ve Haziran 2001 tarihleri arasında prospektif olarak planlanmıştır. Hastalar hematoma genişlemesi olup olmamasına göre gruplandırıldı. Hematom boyutları $AXBXC/2$ formülüne göre hesaplandı. İlk BT çekimindeki hacim V_1 , kontrol BT hacmi V_2 olmak üzere iki BT arasındaki hacim oranı (V_2/V_1) 1.5'den büyükse veya iki hacim arasında 10 cm^3 'den fazla fark varsa hematoma genişlemesi olarak kabul edildi. 21 hastanın beşinde hematoma genişlemesi tespit edildi. Hematom genişlemesi olan hasta grubunda yüksek üre, kreatinin, kan şekeri, düşük fibrinojen seviyesi, bilinç bozukluğu ve lökositoz varlığı istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Anahtar Sözcükler: Intraserebral hematoma, genişleme.

PROBABLE FACTORS AFFECTING THE DEVELOPMENT OF THE ENLARGEMENT OF THE INTRACEREBRAL HEMORRHAGE

The enlargement of hematoma in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage is an important cause of neurological deterioration. The determination of the factors affecting the enlargement of hematoma will provide following up of the patients with high risk more closely. In this study, we investigated the clinical, laboratory, and radiological characteristics of hematoma enlargement in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage. This study was planned prospectively between September 1999 and June 2001. The patients with spontaneous intracerebral hemorrhage were grouped according to the presence or absence of enlargement in hemorrhage. Volume of hemorrhage was calculated by using the formula of $AXBXC/2$. The volume in the first CT was determined as (V_1) and in control CT as (V_2). If the ratio between two of them V_2/V_1 was greater than 1.5 or if the difference between two volumes was greater than 10 cm^3 it was accepted as hemorrhage enlargement. Of 21 patients, hemorrhage enlargement was detected in five patients. In the group of patients with hemorrhage enlargement, high level of urea, creatinine, blood glucose, systolic blood pressure, low level of fibrinogen, presence of defect in consciousness, and leucocytosis were found different statistically.

Key words: Intracerebral hemorrhage. enlargement

GİRİŞ

Tüm stroklu hastaların %5-10'u spontan intraserebral hematoma hastalarından oluşmaktadır (1,2). Bu hasta grubunda özellikle 30 günlük mortalite oranı %44'e kadar ulaşmakta ve bu hastaların yaklaşık yarısı ilk iki gün içinde kaybedilmektedir (3). Bu hastalarda nörolojik kötüleşme nedenleri arasında özellikle serebral ödem ve hematoma genişleme yer almaktadır. Spontan intraserebral hematoma monofazik olay olduğu ve yeniden aktif kanamanın olmadığını iddia eden çalışmaların (5) yanısıra özellikle erken dönemde yapılan kontrol BT görüntülemelerinde hematoma genişlemesini gösteren çalışmalar da vardır (6-9,16).

Bu çalışmada spontan intraserebral hematoma hastalar hematoma genişlemesi olan (Grup 1) ve

olmayan (Grup 2) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Her iki grupta klinik, laboratuvar ve radyolojik parametreler tanımlayıcı istatistiksel analizler kullanılarak araştırıldı.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Prospektif olarak planlanan çalışmaya Eylül 1999 ve Haziran 2001 tarihleri arasında strok semptomlarının başlangıcından sonraki ilk 10 saat içinde başvuran ve başvurudan sonraki 30 dakika içinde kranyal BT'si çekilen spontan intraserebral hematoma hastalar alındı. Hastaların tümüne strok semptomlarının gelişiminden itibaren ilk 50 saat içinde kontrol BT görüntüleme yapıldı. Klinik kötüleşme gösteren hastalara gerektiğinde kontrol BT çekildi.

Hemorajik serebral infarktlar, tümör içi kanamalar, arteriyovenöz malformasyon ve anevrizmaya bağlı, antikoagülan ve antiagregan kullanırken gelişen intraserebral hematomlar çalışma dışı bırakıldı. Ventriküle açılmış intraserebral hematomlar, ventrikül içine açılmış kan hacminin ölçülmesinin zorluğu nedeniyle çalışma dışı bırakıldı.

Risk faktörleri olarak yaş, sigara içimi, alkol kullanımı, sistemik arteriyel hipertansiyon, diabetes mellitus, hiperkolesterolemi, karaciğer ve renal fonksiyon bozuklukları değerlendirildi. Antihipertansif ilaç kullanımı öyküsü olanlar ve/veya sistolik kan basıncı 150 mmHg diastolik kan basıncı 90 mmHg'dan yüksek olanlar hipertansif, serum kolesterol düzeyinin 200mg/dl'den yüksek olması hiperkolesterolemi olarak kabul edildi.

Karaciğer fonksiyonları SGOT, SGPT, GGT, LDH ile renal fonksiyonlar ise üre ve kreatinin değerleri ile takip edildi. Her hasta için lökosit, trombosit sayısı, pıhtılaşma zamanı, a PTT, protrombin zamanı, kırmızı küre sayısı ve fibrinojen çalışıldı. AT-III grup 1'de dört, grup 2'de 14 hasta için çalışıldı.

Hastaların nörolojik muayeneleri ve Glasgow Koma Skalası'na (GKS) göre bilinç düzeyleri değerlendirildi. Hematomlar lokalizasyonlarına göre bazal ganglionik, talamik, lobar, serebellar ve pons; sınırlarına göre düzenli (regüler) ve düzensiz (irregüler) olmak üzere sınıflandırıldı (Tablo 1).

Hematom boyutları $AXBXC/2$ formülüne göre hesaplandı (10). A, hematom boyutlarının en geniş olduğu BT görüntülemesindeki en uzun boyut; B, A'ya dik açı yapan en uzun boyut; C, birer santimetre arayla çekim yapılmış olan kranyal BT'de hematomun görüldüğü kesit sayısı esas alınarak hesaplandı. Boyutlar milimetre cinsinden formüldeki yerlerine konarak elde edilen hacim santimetreküp cinsinden değerlendirildi. İlk BT çekimindeki hacim V1, kontrol BT hacmi V2 olmak üzere iki BT arasındaki hacim oranı ($V2/V1$) 1.5'den büyükse veya iki hacim arasında 10 cm³'den fazla fark varsa hematom genişlemesi olarak kabul edilmiştir.

Tansiyon değeri olarak, hastaların başlangıçtaki sistemik arteriyel tansiyonları esas alındı. Hipertansiyon tespit edilen hastalarda sistolik kan

basıncını 160 mmHg'nın altında tutmak için öncelikli olarak diüretikler olmak üzere antihipertansif tedavi uygulandı. Bu çalışmada istatistiksel karşılaştırmalar Mann Whitney U testi ile yapılmıştır.

SONUÇLAR

21 hastanın beşinde (%23.8) strok gelişiminden sonraki 50 saat içinde yapılan kontrol BT'sinde hematom genişlemesi tespit edildi. Hematom genişlemesi gösteren (3 Erkek, 2 Kadın) beş hastanın yaş ortalaması 63.20 ± 14.36 , genişleme göstermeyen 16 hastanın (11 Erkek, 5 Kadın) yaş ortalaması 66.88 ± 12.34 bulunmuştur. Grup 1 ve 2'deki hastaların kanama lokalizasyonları Tablo 1'de gösterilmiştir. Her iki grubun Glaskow koma skorları, sistolik, diastolik ve ortalama arteriyel kan basınçları ve hematom hacimleri (V1-V2) Tablo 2a-2b ve 2c'de gösterilmiştir. Hematom genişlemesi olan grupta kontrol grubuna göre ortalama GKS'unun daha düşük, sistolik kan basıncı ortalamasının yüksek ve başlangıçtaki hematom hacminin daha fazla olduğu belirlenmiştir. Tablo 3'de görüldüğü gibi, hematom genişlemesi olan grupta kontrol grubuna göre, laboratuvar değerlerinden serum üre, kreatinin, kan şekeri, lökosit sayısı ortalamalarının yüksek; fibrinojen ortalamasının düşük olduğu bulunmuştur.

Tablo 1: Her iki gruptaki hastaların hematom lokalizasyonları

Hematom Lokalizasyonu	Grup 1 (n=5)	Grup 2 (n=16)
Bazal Ganglionik	4(2 reg, 2 irr)	9(7 reg, 2 irr)
Talamik	-	6(reg)
Lobar	-	-
Serebellar	-	1(reg)
Pons	1(reg)	-
Toplam	5	16

n = hasta sayısı

reg=regüler şekilli kanama, irr =irregüler şekilli kanama

Tablo2a: Grup 1'in klinik ve radyolojik bulgularının özeti

Grup 1(n=5)	Ortalama±SD	Maks	Median	Min
Yaş	63.20±14.36	79.00	64.00	45.00
Glasgow Koma Skoru	9.20±3.03	14.00	8.00	6.00
Sistolik Kan Basıncı	214.00±43.36	280.00	220.00	170.00
Diastolik Kan Basıncı	104.00±26.08	140.00	110.00	70.00
V1	27.20±20.51	51.30	30.00	2.00
V2	38.82±29.12	69.00	40.63	6.00

Tablo2b: Grup 2'in klinik ve radyolojik bulgularının özeti

Grup 2(n=16)	Ortalama±SD	Maks	Median	Min
Yaş	66.88±12.34	80.00	68.00	36.00
Glasgow Koma Skoru	13.50±2.37	15.00	15.00	8.00
Sistolik Kan Basıncı	186.88±16.22	220.00	180.00	160.00
Diastolik Kan Basıncı	110.00±8.17	130.00	110.00	100.00
V1	19.21±23.00	80.00	9.00	1.10
V2	18.97±22.79	80.00	9.00	1.10

Tablo 3. Grup 1 ve 2'nin laboratuvar değerleri

Parametreler	Normal değer aralığı	Grup 1(n=5) Ortalama±SD	Grup2(n=16) Ortalama±SD	p
Üre (mg/dl)	10.0 – 23.0	66.40±49.00	42.31±13.93	<0.05*
Kreatinin (mg/dl)	0.8 – 1.2	4.30±6.61	1.20±0.52	<0.05*
Açlık kan şekeri (mg/dl)	65.0 – 110.0	175.60±58.96	136.06±31.81	<0.05*
Pıhtılaşma zamanı(dk)	6.0 – 17.0	5.60±1.08	5.38±0.81	>0.05
a PTT(sn)	25 – 38	30.97±1.61	30.78±1.55	>0.05
Protrombin zamanı(sn)	11.0 – 16.0	13.18±0.39	13.03±0.77	>0.05
SGOT (U/L)	7.0 – 45.0	22.80±7.46	29.38±15.19	>0.05
SGPT (U/L)	7.0 – 45.0	17.20±4.32	24.75±15.47	>0.05
Gama GT	5.0 – 45.0	32.60±33.87	23.38±10.80	>0.05
Kolesterol (mg/dl)	130.0 – 200.0	221.60±46.06	236.56±58.33	>0.05
Fibrinojen (mg/dl)	180.0-420.0	269.00±33.99	296.06±38.15	<0.05*
Alkalen fosfataz(U/L)	50.0 – 130.0	209.00±64.13	192.75±54.03	>0.05
Beyaz küre(x10 ⁹ /cu mm)	3.50 – 5.20	14.12±6.20	9.02±2.36	<0.05*
Kırmızı küre(x10 ⁶ /cu mm)	3.20 – 3.84	4.17±1.17	4.59±0.50	>0.05
LDH (U/L)	100.0 – 250.0	581.80±107.38	448.75±76.75	>0.05
AT III(n=4) %	80.0 – 120.0	43.0±3.7	42.00±5.35	>0.05
Trombosit(x10 ⁹ /cu mm)	216.0 – 290.0	342.6±222.2	382.7±524.6	>0.05

Tablo2c: Grup 1 ve 2'nin klinik ve radyolojik bulgularının ortalamalarının karşılaştırılması

	Grup 1(n=5) Ortalama±SD	Grup 2(n=16) Ortalama±SD	Test Kalıbı
Yaş	63.20±14.36	66.88±12.34	U= 25,00; p=0.214
Glasgow Koma Skoru	9.20±3.03	13.50±2.37	U= 9,50; p=0.001
Sistolik Kan Basıncı	214.00±43.36	186.88±16.22	U= 13,00;p=0.022
Diastolik Kan Basıncı	104.00±26.08	110.00±8.17	U= 29,5; p=0.347
V1	27.20±20.51	19.21±23.00	U= 24,0 ;p=0.186
V2	38.82±29.12	18.97±22.79	U= 17,0 ;p=0.057

TARTIŞMA

Çalışmaya alınan toplam 21 hastanın beşinde intraserebral hematom genişlemesi tespit edilmiştir. Hematom genişlemesi olan hastalarda bilinç bozukluğu ve nörolojik kötüleşme daha fazla görülmektedir. Hematom genişlemesi olan beş hastamızın ortalama GKS değerleri 9.20±3.03 iken, hematom genişlemesi olmayanlarda bu değer 13.50±2.37'dir. Grup 1'de tespit edilen ilk ve kontrol BT'deki hematom hacim ortalama değeri

Grup 2'ye oranla daha yüksek olarak bulunmuştur. Başlangıç hematoma hacminin büyük olduğu hematomlar daha çok genişlemekte ve bilinç bozukluğuna yol açmaktadırlar. Bu sonuçlara göre, hematoma genişlemesi ve bilinç bozukluğu arasındaki ilişki literatürle uyumlu olarak tespit edilmiştir (3,6).

Hematoma genişlemesi olan hastalarımızda sistolik-diastolik ve ortalama kan basınçları sırasıyla 214.00±43.36 mmHg, 110.00±8.17 mmHg ve 134.13 ±11.22 mmHg iken kontrol grubunda bu değerler 186.88±16.22/mm Hg, 110.00±8.17 mmHg ve 134.13 ±11.22 mmHg arasında bulunmuştur. Özellikle artmış sistolik kan basıncı olan hastalarda hematoma genişlemesi daha belirgindir. Broderick ve arkadaşlarının çalışmasında hematoma hacminde %40'tan fazla artışla birlikte nörolojik kötüleşmesi olan altı hastadan beşinde sistolik kan basıncının ilk altı saatte 195 mmHg üzerinde olduğu bildirilmiştir (7). Aktif serebral kanamalı hastalarda belirgin hipertansiyon gözlenmiştir (6, 9).

Karaciğer fonksiyon bozukluğu, hipokoagülasyon ve trombosit agregasyonunda azalma gibi hemostatik sistem bozukluğuna neden olabilmektedir (15). Bu duruma bağlı olarak anormal protrombin zamanı, aktive parsiyel tromboplastin zamanı (11,12), a2-antiplazmin düşüklüğü (11) hematoma genişlemesi ile ilişkili bulunmuştur. Fibrinojen bilindiği gibi trombin tarafından fibrine dönüştürülmekte ve fibrin koagülasyonda son ürün olan fibrin polimerlerine dönüşmektedir. Fibrinojen aynı zamanda platelet agregasyonunda rol almaktadır. Bu nedenle düşük fibrinojen düzeyleri hematoma genişlemesi ile ilişkili bulunmuştur. Tablo 3'de görüldüğü gibi çalışmamızda hematolojik parametrelerden sadece fibrinojen düşüklüğünün hematoma genişlemesini artırdığı tespit edilmiştir.

Hematoma genişlemesi olanlarda alkol kullanımının önemli olduğuna (3,11) ve olmadığına (12) dair yayınlar bulunmaktadır. Hematoma genişlemesi olmayan 16 hastadan ikisinde alkol kullanımı öyküsü varken genişleme olan grupta alkol kullanan yoktu. Yapılan çalışmalarda hematoma genişlemesi sıklığı ilk saatte %21.4, 1-2 saatler arasında %16.9, 2-4 saatler arasında %14.0, 4-6 saatler arasında %6.8 ve 6 saatten sonra %1.9 olarak bildirilmiştir. Bu hasta grubu içinde alkol kullananlardaki hematoma genişlemesi alkol kullanmayanlara göre daha yüksek oranda olduğu bildirilmiştir (3).

Çalışmamızdaki toplam hasta sayısının ve alkol kullanımı olan hasta sayısının az olması bu konuda bir değerlendirme yapılmasını güçleştirmiştir.

Kontrol edilemeyen kan şekeri hematoma genişlemesini daha da artırmaktadır. İntraserebral hematoma veya stres reaksiyonuna bağlı olarak kan şekeri artabilmektedir. Bu nedenle hastalarda yüksek kan şekerinin hematoma genişlettiği ya da stroka bağlı stresin kan şekerini yükselttiğine ilişkin açıklayıcı bir bulgu elde edilememiştir. Ancak bu hastalarda artmış serum üre, kreatinin ve kan şekeri düzeyleri gibi diabet ve hipertansiyona bağlı organ hasarı bulguları hipertansiyon ve diabetin kontrol altına alınmadığını göstermektedir. Hiperglisemi, ateroskleroz ve arteriosklerozu artırmasına ek olarak hemorajiyi de uyarabilmektedir (12,13,14). Orta serebral arter oklüzyonu oluşturulan ratlarda hemorajik infarkt gelişimi 5, masif hematoma gelişimi 25 kat yüksek bulunmuştur (17). Hipergliseminin ödem oluşumunu artırarak ve kan beyin bariyerini bozarak kanama eğilimine neden olduğu iddia edilmektedir (18,19).

Yapılan bir çalışmada lökosit sayısının hematoma genişlemesine etkisinin olmadığı yönünde bir değerlendirme (12) olmakla birlikte Grup 1'deki hastaların ortalama lökosit sayısı belirgin olarak yüksek değerlerde bulunmuştur. Bu durum akut faz reaksiyonu, enfeksiyon, artmış kotekolamin deşarjı lehine değerlendirildi. Kliniğimizde yaptığımız bir çalışmada kötü prognozlu strok hastalarında artmış lökosit değerleri tespit edilmiştir(4).

Hematoma genişlemesi olan hastalarımızda, renal fonksiyon bozukluğunun laboratuvar bulguları olan üre ve kreatinindeki yükseklik, hipertansiyon ve diabetin renal komplikasyonunu göstermesine ek olarak, üreminin platelet agregasyon bozukluğuna neden olduğunu da düşündürmektedir.

Hematoma şeklinin düzensiz (irregüler) olmasının hematoma genişlemesi için bir prediktör olduğu bildirilmiştir. Fujii ve arkadaşlarının çalışmasında düzensiz şekildeki hematomların %23'ü genişlerken bu oran düzenli şekildeki hematomlar için %10.4 olarak bulunmuştur (3). Bu bulgu muhtemelen multipl arteriyol kanaması nedeniyle ortaya çıkmaktadır. Grup 1'de irregüler kanama olanların oranı 2/5 (%40) iken grup 2'de 4/16 (%25) olarak bulunmuştur. Hasta sayısının azlığına karşın oran olarak Grup 1'de irregüler hematoma olması literatürle uyumlu olarak bulundu.

Sonuç olarak intraserebral hematomlarda hematom genişlemesi hastalarda erken dönemdeki nörolojik kötüleşmenin önemli nedenlerinden biridir. Hematom genişlemesine etki eden faktörlerin belirlenmesi yüksek riskli hastaların daha yakından takibini sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

- 1-Mohr JP, Caplan LR, Melski JW et al. the Harvard Cooperative Stroke registry: a prospective registry. *Neurology* 1978; 28:754
- 2-Sacco RL, Wolf PA, Bharucha NE et al. Subarachnoid and intracerebral hemorrhage: natural history, prognosis, and precursive factors in the Framingham Study. *Neurology* 1987;34:847
- 3-Broderick J, Brott T, Tomsick T et al. The risk of subarachnoid and intracerebral hemorrhages in blacks as compared with whites. *N Engl J Med.* 1992; 326:733-736
- 4-Aydın N, Utku U, Yılmaz H, Erdoğan MS. İskemik stroklu olgularda hematolojik faktörlerin erken mortalite ve prognoz üzerine etkisi. *Türk Beyin Damar Hastalıkları Dergisi* 1997, 3: 93-96.
- 5-Herbststein DJ, Schaumburg HH, Bronx NY. Hypertensive intracerebral hematoma. *Arch Neurol* 1974;30:412-414
- 6-Mayer SA, Sacco RL, Shi T et al. Neurologic deterioration in noncomatose patients with supratentorial intracerebral hemorrhage. *Neurology* 1994;44:1379-1384
- 7-Broderick JP, Brott TG, Tomsick T et al. Ultra-early evaluation of intracerebral hemorrhage. *J Neurosurg* 1990;72:195-199
- 8- Broderick JP, Brott TG, Tomsick T et al. Volume of intracerebral hemorrhage. *Stroke* 1993;24:987-993
- 9-Kelley RE, Berger JR, Scheinberg P, Stokes N. Active bleeding in hypertensive intracerebral hemorrhage: computed tomography. *Neurology* 1982;32:852-856
- 10- Kothari RU, Brott T, Broderick JP et al. The ABCs of measuring intracerebral hemorrhage volumes. *Stroke* 1996;27: 1304-1305
- 11-Fujii Y, Takeuchi S, Tanaka R et al. Liver Dysfunction in spontaneous intracerebral hemorrhage. *Neurosurgery* 1994;35: 592-596
- 12-Kazui S, Minematsu K, Yamamoto H et al. Predisposing factors to enlargement of spontaneous intracerebral hematoma. *Stroke* 1997;28:2370-2375
- 13-Foster DW. Diabetes mellitus. In: Wilson JD, Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, Martin JB, Fauci AS, Root RK, eds. *Principles of Internal Medicine.* 12th ed. New York, NY: McGraw-Hill Publishing Co;1991:1739-1759
- 14-Broderick JP, Hagen T, Brott T, Tomsick T. Hyperglycemia and hemorrhagic transformation of cerebral infarcts. *Stroke* 1995;26:484-487
- 15-Niizuma H, Shimizu Y, Nakasato N et al. Influence of liver dysfunction on volume of putaminal hemorrhage. *Stroke* 1988;19:987-990
- 16-Chen ST, Chen SD, Hsu CY et al. Progression of hypertensive intracerebral hemorrhage. *Neurology* 1989;39:1509-1514
- 17-de Courten - Myers GM, Kleinholz M, Holm P, Schmitt G, Wagner KR, Myers RE. Hemorrhagic infarct conversion in experimental stroke. *Ann Emerg Med.* 1992;21:120-125
- 18-Kawai N, Keep RF, Betz AL. Effects of hyperglycemia on cerebral blood flow and edema formation after carotid artery occlusion in Fischer 344 rats. *Acta Neurochir Suppl(Wien).* 1997;70:34-36.
- 19-Dietrich WD, Alonso O, Busto R. Moderate hyperglycemia worsens acute blood-brain barrier injury after forebrain ischemia in rats. *Stroke* 1993;24:111-116