

## SEREBROVASKÜLER HASTALIKLARDA HİPERVİSKOZİTE\*

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

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı

### ÖZET

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

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

### HYPERVISCOSITY IN CEREBROVASCULAR DISEASES

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

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

### GİRİŞ

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

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

### GEREÇ ve YÖNTEMLER

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

trombositoz, trombositopeni bulunan olgular çalışmaya alınmadı.

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

Çalışma grubunun özellikleri TABLO I ve II'de gösterilmiştir.

\* 1993 XXIX. Ulusal Nöroloji Kongresi'nde sunulmuştur.

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

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

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

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

Değerlendirilen parametreler	Ortalama değer ± standart sapma (minimum- median -maksimum)
Hemoglobin (% gr)	13.1 ± 1.9 (8.1- 13.5-15.9)
Hematokrit (%)	40.3 ± 5.2 (27.1- 41.7- 48.7)
Kırmızı küre (*1000/mm <sup>3</sup> )	4759 ± 630 (3.280- 4.760- 6.060)
MCV (Femtolitre)	86.2 ± 9.8 (63- 87.4- 101)
Trombosit (*1000/mm <sup>3</sup> )	285.2 ± 109.1 (142- 262- 676)
Lökosit (/mm <sup>3</sup> )	10617 ± 4051 (5700- 9900- 20200)
Nötrofil (/mm <sup>3</sup> )	9384 ± 4085 (3900- 8500- 17100)
Fibrinojen (% mg)	455.1 ± 163.3 (202- 460- 881)
Albumin (% mg)	4.12 ± 0.55 (3.0- 4.2- 5.2)
Globulin (% mg)	2.81 ± 0.24 (2.4- 2.8- 3.3)
Albumin /globulin oranı	1.47 ± 0.18 (1.09- 1.45- 2.0)
Açlık kan şekeri (% mg)	130.1 ± 34.4 (78- 124- 202)
Kolesterol (% mg)	214.2 ± 52.5 (112.0 -208.0- 310.0)
Trigiserit (% mg)	141.3 ± 79.9 (34.0- 118.0- 380.0)
HDL (% mg)	42.2 ± 13.1 (20.0 -44.0- 64.0)

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

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

### Viskozite Tayini

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

n: viskozite  
g: yoğunluk  
t: kan akış süresi  
k: viskozimetrenin karakteristik sabiti: (k=7.3413  
10000 cm<sup>2</sup>/sn<sup>2</sup>)

**İstatistiksel Analiz**

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

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

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

**SONUÇLAR**

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

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

**TARTIŞMA**

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

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

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

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

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

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

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

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

## KAYNAKLAR

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