

İSKEMİK STROK'LU HASTALARDA YÜKSEK YOĞUNLUKTA GEÇİCİ SİNYALLERİN TANI DEĞERİ

Gazi ÖZDEMİR, Nevzat UZUNER, Demet GÜCÜYENER

Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Eskişehir

ÖZET

Bu çalışmanın amacı, transkranyal Doppler sonografi ile yüksek yoğunlukta geçici sinyallerin (high intensity transient signals "HITS") iskemik strokta ortaya çıkışını göstermek ve tanılabilirliğini tartışmaktır. Akut strok'lu (≤ 4 hafta) 128 hasta ve kronik strok'lu (> 4 hafta) 118 hasta ile strok geçirmemiş olan 134 kişi üzerinde prospektif olarak eş zamanlı-iki taraflı transkranyal Doppler incelemesi yaptık. Standart protokole uygun olarak HITS analizi yapıldı. İskemik strok'lu hastalarda (%37,8), kontrol grubuna göre (%22,4) belirgin olarak yüksek oranda HITS saptandı ($p=0.0021$). Strok'lu hastalar klinik alt gruplara göre değerlendirildiğinde HITS oluşumu yönünden belirgin bir farklılık saptanmadı. Aynı şekilde, görüntüleme yöntemleri ile sınıflandırılan lezyon tipleri arasında da HITS oluşumu açısından belirgin farklılık saptanmadı. Akut ve kronik strok'lu hastalar arasında da HITS açısından farklılık bulunmadı. Başta HITS olmak üzere, hiperlipidemi, prostetik kalp kapağı, iskemik kalp hastalığı, diabetes mellitus, ağır sigara içimi ve genel anestezili operasyon varlığı iskemik strok için bağımsız risk faktörleri olarak saptandı. Sonuçlarımız HITS'in iskemik strok için bağımsız bir risk faktörü olduğunu ortaya çıkardığından dolayı iskemik strok'ta transkranyal Doppler ile HITS taramasının önemini vurgulamıştır.

Anahtar Sözcükler: İskemik strok, transkranyal Doppler sonografi, tanı yöntemleri.

THE DIAGNOSTIC VALUE OF HIGH INTENSITY TRANSIENT SIGNALS IN ISCHEMIC STROKE

The aim of this study was to investigate the high-intensity transient signals (HITS) occurrence in patients with ischemic stroke using transcranial Doppler monitoring to find out diagnostic relevance. We prospectively performed bilateral transcranial Doppler monitoring from the both middle cerebral arteries in 128 patients with an acute (≤ 4 weeks), in 118 patients with a chronic (> 4 weeks) cerebral ischemic event, and in 134 control subjects without a cerebral ischemic event. HITS were analyzed according to a standardized protocol. Patients with ischemic stroke had a significantly ($p=0.0021$) higher rate of HITS occurrence (37.8%) than that of control subjects (22.4%). Clinical subgroups of patients did not show any significant differences between HITS occurrence, as well neuroimaging results. We did not find any significant differences between acute and chronic ischemic events when considering HITS occurrence. Moreover, HITS, hyperlipidemia, prosthetic heart valves, ischemic heart disease, diabetes mellitus, current smoking and old operation with general anesthesia showed that each of them was an independent risk factor for ischemic stroke. Our results underline the importance of transcranial Doppler monitoring for detecting HITS in ischemic stroke patients, because HITS occurrence was found as the independent risk factor for ischemic stroke.

Key Words: Ischemic stroke, transcranial Doppler sonography, diagnostic tools.

GİRİŞ

Strok yeryüzünde, özellikle yaşlı populasyon içinde, işgörmezlik ve ölüm nedenlerinin başında gelmektedir. İskemik stroklar ise tüm strokların yaklaşık %80' ini oluşturmaktadır. İskemik strokların %30'u embolik kökenlidir (1,2,3). Bu tip stroklarda emboli kaynağının ortaya konması, gelecekteki yeni iskemileri önlemeye yardımcı olur.

Noninvaziv bir yöntem olan Doppler sonografi ile serebral embolilerin saptanması, serebrovasküler hastalıkların tedavisinde ve önlenmesinde yardımcı bir yöntem olabilir. Karotis arter hastalığı, prostetik kalp kapağı, atriyal fibrilasyon, karotis endarderektomisi ve kardiyopulmoner bypass gibi cerrahi girişimler, arterden artere kaynaklı emboliler için potansiyel bir kaynaktır (4). Son yıllarda önem kazanan bir düşünceye göre internal karotis arter hastalığı bulunan kişilerde, TCD ile saptanan HITS'ler strok riskinin artışı göstermek açısından önemlidir (5). Bununla birlikte TCD ile saptanan HITS'lerin

HITS : High Intensity Transient Signal
TCD : Transcranial Doppler
MCA : Middle Cerebral Artery

nörolojik komplikasyonlarla olan ilgisi tam olarak bilinmemektedir. Asemptomatik HITS'lerin daha sonra oluşabilecek klinik görünümle ilgisi saptamak amacıyla, var olan HITS'lerle ilgili frekans ve insidans çalışmaları bulunmaktadır (6,7).

Bizim çalışmanın amacı, TCD sonografi ile HITS'in iskemik strokta ortaya çıkışını, iskemik alan ve iskemi zamanı ile ilişkisini göstermek ve tanılabilirliğini tartışmaktır.

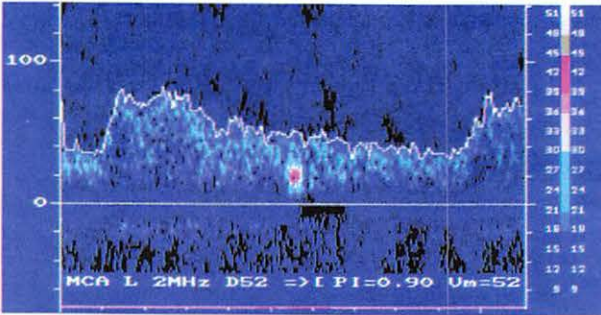
GEREÇ ve YÖNTEMLER

Akut iskemik strok'lu (≤ 4 hafta) 128 hasta, kronik iskemik strok'lu (> 4 hafta) 118 hasta ve iskemik strok olmayan, yaş ve cins uyumlu 134 hasta kontrol grubu olarak peşi sıra seçildiler. Tüm hastaların nörolojik muayeneleri, kan ve idrar tetkikleri, EKG, EKO, BBT ve/veya MRI

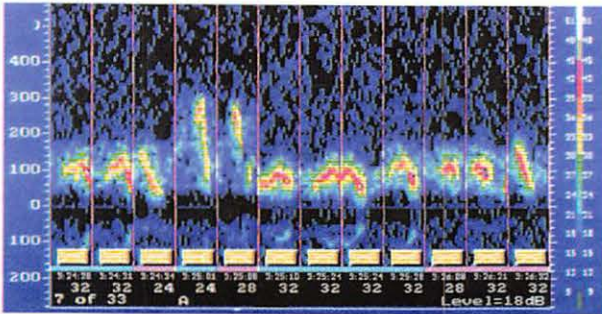
incelemeleri yapıldı. çoğu hastaların karotis Doppler incelemeleri bildirilen kriterlere uygun yapılamadığı için bu tetkik sonuçları değerlendirme dışı bırakıldı. Hastaların klinik ve görüntüleme yöntemlerine göre sınıflaması literatürde bildirilen kriterler ışığında yapıldı (8,9).

Transkranyal Doppler (TCD) incelemesi, hastaların klinik durumundan habersiz kişi (N.U.) tarafından yapıldı ve analiz edildi. TCD (Multidop X2 DWL) incelemesi bildirilen standart kriterlere uygun olarak yapıldı. Kısaca, hastalar yatar pozisyonda ve istirahat halinde iken, 2 MHz'lik probe'lar ile eşzamanlı olarak iki taraflı temporal kemik üzerinden her iki MCA'nın 1.parçası 50-60 mm derinlikte (Güç=100, sample volum=13, gain=8, akım yönü proba doğru) saptandıktan sonra elastiki kafa bandı ile probe'lar sıkıca tespit edildi. Her hasta için 30 dakika süreyle kayıt yapıldı ve bilgisayara kaydedildi. Bu kayıt sırasında (on-line) ve kayıt sonrasında yine aynı kişi tarafından hastanın kimliği bilinmeden (off-line) HITS analizleri yapıldı. Şekil 1'de görüldüğü gibi, bu geçici sinyallerin HITS olarak kabul edilmesi için standart kriterler (300 ms'den kısa sürmesi, zemin aktivitesinden en az 3 dB daha büyük olması, tek taraflı olması ve karakteristik olarak "chirp" sesinin alınması) kullanıldı (10).

İstatistiksel analizlerde, grup ortalamaları için unpaired t-testi, grup değerleri için nonparametrik khi kare analizleri, risk faktörlerinin değerlendirilmesinde lojistik regresyon analizi kullanıldı ve istatistiksel anlamlılık için $p < 0.05$ kabul edildi.



Şekil 1: HITS olarak kabul edilen sinyalin spektral görünümü.



Şekil 2: Cut and shift yöntemi ile sırasıyla kabul edilen HITS'ler ardı sıra kaydedilmektedir.

SONUÇLAR

Toplam 246 iskemik strok'lu hasta grubu (ort±SH; 58.63±0.74 yıl, 149 erkek/97 kadın) ile 134 kişi içeren kontrol grubu (ort±SH; 57.37±1.07 yıl, 67 erkek/67 kadın) arasında yaş ve cins açısından anlamlı farklılık saptanmadı.

Tablo I: Olguların yaş ve cins özellikleri

	Hasta grubu		Kontrol grubu	
	n	Ortalama yaş ± SH	n	Ortalama yaş ± SH
Erkek	149	59.07 ± 0.94	67	60.45 ± 1.41
Kadın	97	57.95 ± 1.20	67	54.30 ± 1.53
Toplam	246	58.63 ± 0.74	134	57.37 ± 1.07

$p > .05$ (t-testi)

İskemik strok zamanına göre HITS ortaya çıkışı arasında anlamlı farklılık bulunmadı.

Tablo II: İskemik strok zamanına göre HITS oluşumunun dağılımı

İskemik strok zamanı	HITS		
	Var	Yok	Toplam
Akut iskemik strok	48	80	128
Kronik iskemik strok	45	73	118
Toplam	93	153	246

Hasta grubunda HITS (%37.8) saptanması kontrol grubuna (%22.4) göre anlamlı derecede yüksek bulundu. Buna karşın hasta grubu içinde klinik strok sendromlarına göre HITS oluşumu anlamlı farklılıklar göstermedi.

Tablo III: Klinik olarak strok alt gruplarına göre HITS oluşumunun dağılımı

	HITS		
	Var	Yok	Toplam
Kontrol grubu*	30 (22.4)	104 (77.6)	134
Hastalar	93 (37.8)	153 (62.2)	246
Geçici iskemik atak	13 (28.9)	32 (71.1)	45
TACS ve PACS	38 (40.0)	57 (60.0)	95
POCS	8 (34.8)	15 (65.2)	23
LACS	34 (41.0)	49 (59.0)	83

Parantez içindeki değerler % ile ifade edilmiştir

* $p = .0021$ (Khi kare testi)

TACS : Total anterior circulation stroke

PACS : Partial anterior circulation stroke

POCS : Posterior circulation stroke

LACS : Lakuner stroke

Hasta grubu içinde görüntüleme yöntemlerine göre lezyonların yerleşimi yapıldığında; HITS saptama açısından anlamlı farklılıklar bulunmadı.

Tablo IV: Görüntüleme yöntemleri ile saptanan lezyon tiplerine göre HITS oluşumunun dağılımı

BT ve/veya MRI'a göre lezyonların tipi	HITS		Toplam
	Var	Yok	
Normal	26 (35.6)	47 (64.4)	73
Lakuner infarkt	32 (41.0)	46 (59.0)	78
Ana damar tutulumu	21 (35.0)	39 (65.0)	60
Border zone infarkt	8 (66.7)	4 (33.3)	12
Beyin sapı/serebellar infarkt	6 (26.1)	17 (73.9)	23
Toplam	93 (37.8)	153 (62.2)	246

p>.05 (Khi kare testi)

İskemik strok için bilinen ve öngörülen risklerin HITS oluşumu üzerine etkilerinin olup olmadığını incelediğimizde; iskemik strok'lu hastalarda prostetik kalp kapağının bulunması, kontrol grubunda ise alkol kötü kullanımının HITS oluşumu üzerine bağımsız risk oluşturduğu gösterildi.

Tablo V: Hastalarda iskemik strok için bilinen risk faktörlerinin HITS oluşumu üzerine etkilerinin karşılaştırılması

Risk faktörleri	Hastalar				Khi kare p değeri
	HITS				
	Var	Yok	Var	Yok	
Prostetik kalp kapağı *	9	84	5	148	0.035
Alkol kötü kullanımı	13	80	12	141	0.122
Atrial fibrilasyon	14	79	14	139	0.157
Hiperlipidemi	17	76	36	117	0.331
Hipertansiyon	54	39	80	73	0.377
Genel anestezi	30	63	43	110	0.489
Ağır sigara içimi	28	65	41	112	0.575
Obesite	17	76	32	121	0.615
Diabetes Mellitus	18	75	29	124	0.938
İskemik kalp hastalığı	9	84	15	138	0.974

Tablo VI: Kontrollerde iskemik strok için bilinen risk faktörlerinin HITS oluşumu üzerine etkilerinin karşılaştırılması

Risk faktörleri	Hastalar				Khi kare p değeri
	HITS				
	Var	Yok	Var	Yok	
Alkol kötü kullanımı *	7	23	6	98	0.004
Ağır sigara içimi	8	22	15	89	0.117
Genel anestezi	8	22	18	86	0.253
Hipertansiyon	16	14	46	58	0.378
Hiperlipidemi	2	28	11	93	0.524
İskemik kalp hastalığı	1	29	2	102	0.645
Atrial fibrilasyon	2	28	9	95	0.727
Diabetes Mellitus	3	27	10	94	0.950
Obesite	4	26	14	90	0.985

HITS oluşumunun, iskemik strok için bağımsız bir risk faktörü olup olmadığı incelendiğinde; bilinen risk faktörlerine ek olarak HITS, bağımsız risk faktörü olarak saptanmıştır.

Tablo VII: Hasta ve kontrol gruplarında iskemik strok için bilinen risk faktörlerinin HITS oluşumu üzerine etkilerinin karşılaştırılması

Risk faktörleri	Hastalar		Kontrol		Khi kare p değeri
	Var	Yok	Var	Yok	
Atrial fibrilasyon	14 (50.0)	14 (50.0)	2 (18.2)	9(81.8)	
Alkol kötü kullanımı	13 (52.0)	12 (48.0)	7 (53.8)	6 (46.2)	
Diabetes Mellitus	18 (38.3)	29 (61.7)	3 (23.1)	10 (76.9)	
Hipertansiyon	54 (40.3)	80 (59.7)	16 (25.8)	46 (74.2)	
Prostetik kalp kapağı	9 (64.3)	5 (35.7)	0	0	
Hiperlipidemi	17 (32.1)	36 (67.9)	2 (15.4)	11 (84.6)	
İskemik kalp hastalığı	9 (37.5)	15 (62.5)	1 (33.3)	2 (66.7)	
Obesite	17 (34.7)	32 (65.3)	4 (22.2)	14 (77.8)	
Genel anestezi ameliyat	30 (41.1)	43 (58.9)	8 (30.8)	18 (69.2)	
Ağır sigara içimi	28 (40.6)	41 (59.4)	8 (34.8)	15 (65.2)	

Tablo VIII: İskemik strok için risk faktörleri

Risk faktörleri	Hastalar		Kontrol		Khi kare p değeri
	Var	Yok	Var	Yok	
HITS	93	153	30	104	0.002
Hiperlipidemi	53	193	13	121	0.003
Prostetik kalp kapağı	14	232	0	134	0.004
İskemik kalp hastalığı	24	222	3	131	0.006
Diabetes Mellitus	47	199	13	121	0.016
Ağır sigara içimi	69	177	23	111	0.017
Genel anestezi ameliyat	73	173	26	108	0.029
Obesite	49	197	18	116	0.113
Hipertansiyon	134	112	62	72	0.126
Atrial fibrilasyon	28	218	11	123	0.330
Alkol kötü kullanımı	25	221	13	121	0.886

TARTIŞMA

HITS'lerin transkraniyal Doppler sonografi ile ortaya konması ile embolik kaynaklı iskemilerin tanısı oldukça ilgi çekici hale gelmiştir. Son yıllardaki birçok çalışma klinik ve görüntüleme yöntemleri ile geniş damar infarktı olan hastaların patogeneplerinde HITS'in açıkça önem taşıdığını göstermektedir (11,12).

Küçük damar infarktı veya transient iskemik atak geçiren hastalarda durum farklı olabilir. HITS, nonlaküner, geniş damar tutulumlu veya bir embolik kaynağa sahip olduğu bilinen semptomatik hasta gruplarında daha sık görülebilmektedir (13,14,15).

Birçok çalışma, HITS'in saptanması ile gelecekteki pek çok iskemik olayın önceden tahmin edilebilmesine olanak sağlar görüşünü destekler (16,17).

Bizim sonuçlarımız, strok geçirmiş hastaların % 37.8'inde MCA arter alanında HITS'in varlığını

göstermektedir. Bu sonuç kontrol grubu ile karşılaştırıldığında oldukça anlamlıdır (%22.4). HITS saptanan hastalar içinde prostetik kalp kapağı bulunan hastalar anlamlı derecede yüksekti ($p < 0.035$). Bunu sırasıyla alkol alımı ve atriyal fibrilasyon izledi. Kontrol grubunda HITS saptanan hastalar arasında ise alkol kullanımı anlamlı derecede yüksek bulundu ($p < 0.004$). Daha önceki çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. 38 hastalık bir çalışmada anterior sirkülasyonda %11 (4) oranında HITS saptanmıştır. Bu hastalardan 2 tanesi prostetik valve, 1 hasta yüksek dereceli karotis stenozuna, 1 hasta ise patent foramen ovale'ye sahiptir. Bu hastaların hepsinde daha öncesinde bir serebrovasküler olay hikayesi bulunmaktadır (18).

Markus ve arkadaşlarının bir diğer çalışmasında kapak hastalığı bulunan hastalarda her 20 dakikada 2.2 adet HITS ortaya çıkmıştır (19).

İskemik olayın ortaya çıkış zamanı ile HITS sayısı arasında anlamlı bir ilişki bulamadık. Bu etki daha çok kullanılan antiagregan veya antitrombotik tedaviye cevabı izleme açısından önemli olabilir. Antitrombotik tedavi alan hastalarda TCD ile yapılan çalışmalar tam açık olmamakla birlikte tedavinin etkinliğini gösterebilir (18).

Önceki bir çalışmada görüntüleme yöntemlerine (CT/MRI) göre geniş damar tıkanıklığı olan hastalarda saptanan HITS miktarı, küçük damar tıkanıklığı veya gelip geçici iskemisi olan hastalara göre daha yüksek bulundu (20). Bizim sonuçlarımız bunu doğrulamamakla beraber geniş serili çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızın sonuçları HITS oluşumunun tek başına iskemik strok için bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermektedir. Bu açıdan daha önce yapılan benzeri çalışmalarla uyumluluk göstermektedir. Klinik ve görüntüleme yöntemleri ile saptanan alt strok tipleri arasında ise HITS oluşumu anlamlı farklılık göstermemektedir. Sonuç olarak bu çalışma, iskemik strok'lu hastalar ve HITS birlikteliğini ve tanı yöntemi olarak transkranyal Doppler'in önemini vurgulamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Tegeler C. High-Intensity Transient Signals Detected by Doppler Ultrasonography: Searching for Answers.

Cerebrovac Dis 1994; 4:379-382

2. Gavrilescu T, Kase C. Clinical Stroke Syndromes: Clinical-Anatomical Correlations. Cerebrovascular and Brain Metabolism Reviews 1995; 7:218-239

3. Wolf P, Cobb J, D'Agostino R. Epidemiology of stroke. In: Barnett H, Mohr J, Stein B, Yatsu F, eds. Stroke: Pathophysiology; Diagnosis and Management. 2nd ed. New York; NY: Churchill Livingstone Inc; 1992;4-6

4. Sliwka U, Job F P, Wissuwa D, Diehl R R. Occurrence of Transcranial Doppler High-Intensity Transient Signals in Patients With Potential Cardiac Sources of Embolism. Stroke; 1995; 26:2067-2070.

5. Valton L, Larrue V, Arruue P. Asymptomatic Cerebral Embolic Signals in Patients With Carotid Stenosis. Stroke. 1995; 26: 813-815.

6. Lash S, Newel D, Spence A, Douville C, Byrd S, Winn HR. Artery-To-Artery Cerebral Emboli Detection With Transcranial Doppler: Cerebrovascular Disease. 1993 ; 3:15-22

7. Georgiadis D, Kaps M, Kelmann AW, Faichney A, Less KR. Prevalence And Characteristics Of Intracranial Mikroemboli Signals in Patients With Different Types Of Prosthetic Cardiac Valves. Stroke. 1994; 25: 587-592

8. Bamford-J, Sandercock-P, Dennis-M, Burn-J. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. Lancet:1991, 22; 1521-1526

9. Ringelstein EB, Koschorke S, Holling A, Thron A, Lambertz H. Computed tomographic patterns of proven embolic brain infarction. Ann Neurol. 1989;26:759-765

10. Consensus committee of the Ninth international Cerebral Hemodynamic Symposium. Basic Identification Criteria of Doppler Microembolic Signals. Stroke 1995; 26 :1123

11. Tegeler CH: Ultrasound in cerebrovascular disease; Greenberg J (ed): Neuroimaging. New York, Mc Graw-Hill, 1994.

12. Berger Mpi Tegeler CH: Embolus detection using Doppler ultrasonography: in Babikian V, Weshler L (eds): Transcranial Doppler Ultrasonography. St.Louis, Mosby-Yearbook, 1993, pp 232-241

13. Feinberg WM, Seeger JF, Carmody RF, Anderson DC, Hart RC, Pearce LA: Epidemiologic features of asymptomatic cerebral infarction in patients with nonvalvular atrial fibrillation. Arch Intern Med 1990; 150:2340-2344

14. Mast H, Thompson LP, Voller H, Mohr JP, Marx P; Cardiac sources of embolism in patients with pial artery infarcts and lacunar lesions. Stroke 1994; 25:776-781

15. Tegeler CH, Shi F, Morgan T: Carotid stenosis in lacunar stroke. Stroke 1991;22: 1124-1128

16. Siebler M, Nachtmann A, Sitzer M, Rose G, Kleinschmidt A, Rademacher J, Steinmetz H. Cerebral microembolism and the risk of ischemia in asymptomatic high-grade internal carotid artery. Stroke 1995;26:2184-2186

17. Tegeler CH, Burke GL, Dalley GM, Stump DA. Carotid emboli predict poor outcome in stroke. Stroke 1993;24:186

18. Davic C. Tong, Gregory W. Albers. Transcranial Doppler-Detected Microemboli in Patients With Acute Stroke. Stroke 1995;26:1589-1592

19. Markus HS, Droste DW, Brown MM. Detection of asymptomatic cerebral embolic signals with Doppler ultrasound. Lancet. 1994;343:1011-1012

20. Daffertshofer M, Ries S, Schminke U, Hennerici M. High-Intensity Transient Signals in Patients With Cerebral Ischemia. Stroke; 1996;27;10: 1844-1849