

45 YAŞ ALTI İSKEMİK SEREBROVASKÜLER OLAYLARDA ETYOLOJİK FAKTÖRLER

Okay SARIBAŞ, Hakan AY, M.Akif TOPÇUOĞLU

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara

ÖZET

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

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

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

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

Anahtar Kelimeler: Genç stroke, etyoloji, kardiyak emboli

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

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

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

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

Key Words: Young onset stroke, etiology, cardiac embolism

GİRİŞ

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

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

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

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

GEREÇ VE YÖNTEMLER

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

Tablo-I:

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

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

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

Tablo-II:Kardiyoembolizm

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

Tablo-III:Aterosklerotik büyük damar hastalığı

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

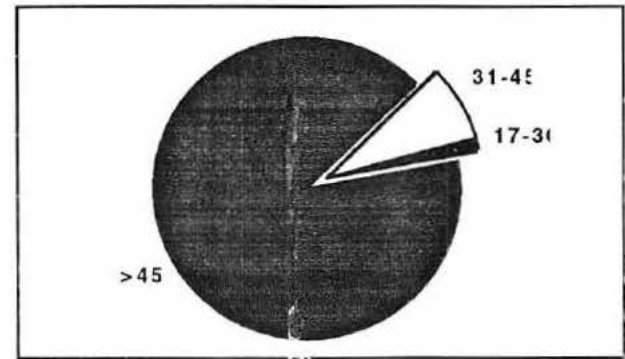
Yaş sınıflaması: Hastalar 17-30 ve 31-45 yaş olmak üzere 2 gruba ayrılmış (grup I ve II), herbir gruptaki etyolojik faktörler karşılaştırılarak yaşa özgün dağılım tanımlanmaya çalışılmıştır.

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

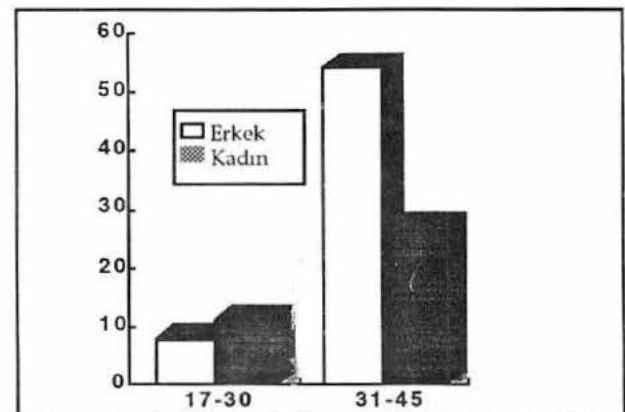
SONUÇLAR

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

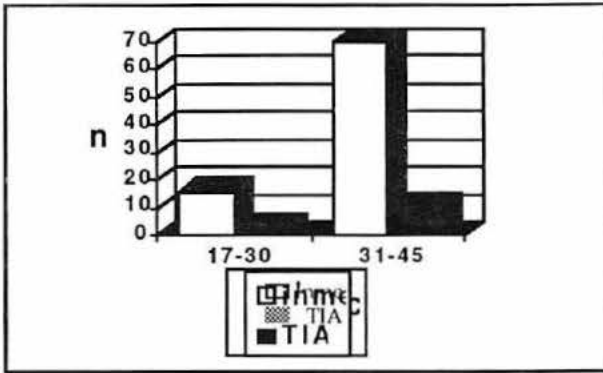
Şekil-I:Yaş dağılımı



Şekil-II:Cinsiyet dağılımı



Şekil-III:Klinik

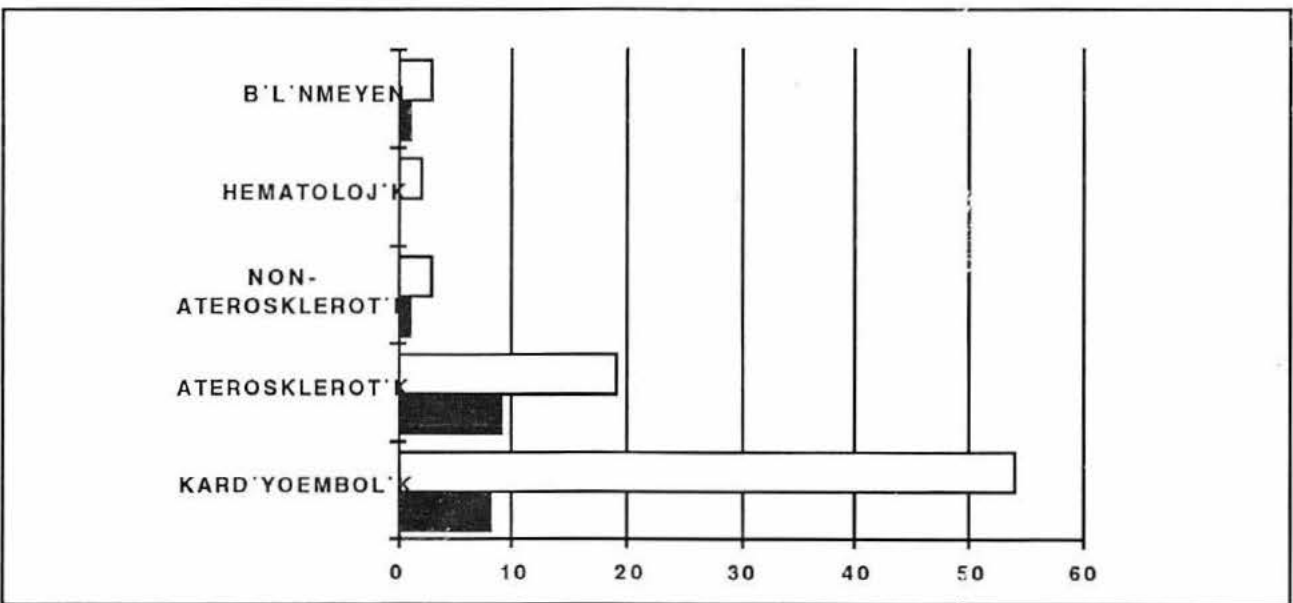


Tüm olguların %38'i kadındır. Grup I'de hastaların %57.9'u kadın iken, grup II'de bu oran %35.7'dir (şekil-II).

Klinik olarak, olguların %14'ünde T1A, % 86'sında strok saptanmıştır. T1A oranı, 17-30 yaş grubunda (%15.8), 31-45 yaş grubundan (%13.6) hafif yüksek bulunmuştur (şekil-III)

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

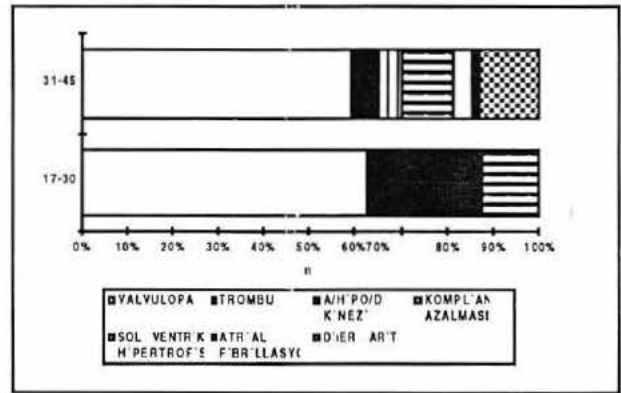
Şekil-V: Kardiyoloji Nedenler



TABLO IV

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

Şekil-IV:Etyolojik Dağılım

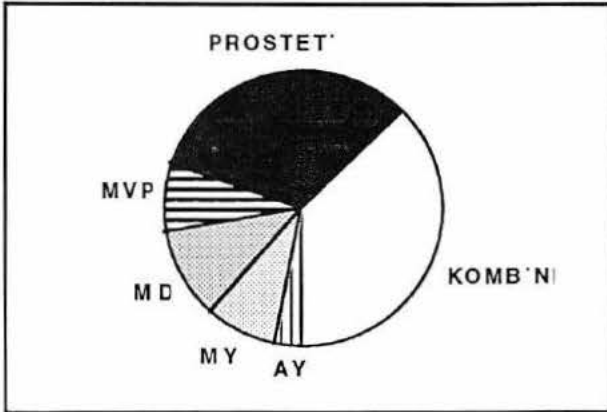


Aterotrombotik damar hastalığı olanlarda, hipertansiyon %39.3, hiperlipidemi %46.4 oranında iken, hastaların sadece %14.3'ünde hiçbir risk faktörü bulunamamıştır.

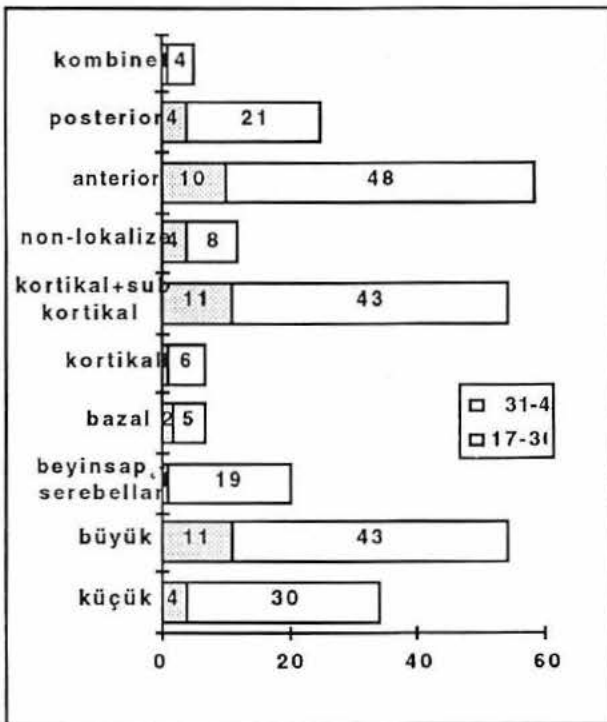
Kardiyembolizm nedeni olarak hastaların

%59,7'sinde kalp kapak hastalığı, %11,3'ünde komplians azalması %8,1'inde intra-kardiak trombus , %4.8'inde duvar hareket bozukluğu, ve %3.2'sinde izole sol ventrikül hipertrofisi saptanmıştır (şekil-V).%12.9 hastada EKO normal iken EKG'de aritmi belirlenmiştir. Kardiak faktörlerin tipi ile klinik, lezyon lokalizasyonu, topografisi ve büyüklüğü arasında anlamlı ilişki yoktur.

Şekil-VI:Kalp kapak hastalıklarının dağılımı



Şekil-VII:Lezyon topografi, büyüklük ve lokalizasyonu



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

TARTIŞMA

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

17-45 yaş arasındaki iskemik stroklar tüm strokların %9.7'sini oluşturmaktadır. Bu sonuç, literatürde değişik oranlar olmasına rağmen ortalama değer olarak kabul edilen %10 ile uyumludur (1,5,7,8,13,17-19,22-25). Erkek-kadın oranı 1.6:1 olup, bu oran 30 yaş altında(grup II) tersine dönmektedir (1:1.4). Bu bulgu, yaş azaldıkça kadın predomansının arttığını ileri süren dış kaynaklı yayınları desteklemektedir (9).

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

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

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

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

standartize çalışmalar yapılmasının gerekliliğini
işaret etmektedir.

KAYNAKLAR

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