

**TÜRK BEYİN DAMAR
HASTALIKLARI DERNEĞİ
3. SEMPOZYUMU**

**SEREBROVASKÜLER
OLAYLARDA PRİMER VE
SEKONDER KORUNMA
GİRİŐİMLERİ**

**21-25 NİSAN 1999
GAZİANTEP KÜLTÜR MERKEZİ**

BAZI KONFERANSLAR

STROK'TA RİSK FAKTÖRLERİ

Gazi ÖZDEMİR, Demet GÜCÜYENER

Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Eskişehir

Strok, gelişmiş ülkelerde ölüm nedenleri arasında 3. sırayı alırken fonksiyonel iş görmezlik nedenleri arasında ilk sıradadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl yaklaşık 600.000 yeni veya tekrarlayan olguya rastlanırken bunların yaklaşık 160.000'ini ölümle sonuçlanır. Yaklaşık 4.000.000 kişi hastalık sonrası fonksiyonel iş görmezliğe sahip olarak yaşamlarını sürdürmektedirler ve bu hastalar için harcanan sağlık gideri toplamı yılda 50 milyar dolar civarındadır (1). Epidemiyolojik çalışmalar son 10 yılda strok insidansında görülen azalmanın devam etmeyeceğini ve insidansın yeniden artacağını göstermektedir. Önümüzdeki 20 yılda beklenen bu artışın nedeninin, yaşlı popülasyonda görülen artışa ve düzelen ve gelişen bakım şartları ile birlikte strok geçirdikten sonra yaşamayı sürdüren hastaların yeniden hastalığı geçirme olasılığına bağlı olduğu sanılmaktadır (2).

Yapılan çalışmalarda strok prevalansı 0.5-1/1000 olarak bildirilmiştir. 60 yaşın üzerinde bu oran 8-20/1000'e kadar ulaşabilmektedir. İlk iki haftada ölüm oranı pek çok kaynakta farklı olmakla beraber % 4.6-7.8 arasında değişmektedir. Türkiye'de yapılan çalışma sayısı kısıtlı olmakla beraber 100.000'de 176 olarak bildirilmiştir. Bu ise her yıl 125.000 yeni hasta anlamına gelmektedir (3-5).

Son yıllarda yeni antiagregan ve trombolitik tedaviler ile strok'un önlenmesinde ilginç ve umut verici çalışmalar olmasına karşın, hastaların ancak çok küçük bir kısmı bu tedavilerin uygulanması için gerekli olan sürede hastanelere başvurmaktadır. Bu da göstermektedir ki, strok'un önlenmesindeki en iyi strateji hastaların sahip olduğu risk faktörlerinin belirlenmesi ve ortadan kaldırılmasıdır.

Buna göre strok'a aday kişiler üç gruba ayrılır.

1) Daha önce vasküler bir hastalık geçiren kişiler (eski strok, geçici iskemik atak, miyokard infarktüsü, periferik arter hastalığı)

2) Potansiyel strok riski taşıyan kişiler (yüksek derecede internal karotis stenozlu, atriyal fibrilasyon'lu)

3) Hipertansiyon, hiperkolesterolemi, sigara içme, diabetes mellitus, hiperhomosisteinemi, alkol kullanımı, oral kontraseptif, menapoz,

fiziksel inaktivite, obesite gibi risk faktörü taşıyan kişiler

Strok nedeni olabilecek risk faktörleri 2 ana başlık altında incelenebilir.

1) Kesin risk faktörleri

2) Olası risk faktörleri

Kesin risk faktörlerinin bir kısmı doğuştan gelen ve değiştirilemez risk faktörleridir. Bu risk faktörleri ve 60 yaşın üstünde olma modifiye edilemeyen risk faktörleri olarak bilinir.

Bir diğer grup ise hastanın daha sonra edindiği alışkanlıklar sonucu oluşan risk faktörleridir. Bunlar tedavi edilebilir ve modifiye edilebilen risk faktörleri olarak adlandırılır.

Strok risk faktörlerinin en önemlisi olarak bilinen kalp hastalıkları bir diğer ana başlığı oluşturabilir.

Böylece kesin risk faktörleri 3 ana grupta incelenebilir.

1. Modifiye edilemeyen risk faktörleri

2. Modifiye edilebilen risk faktörleri

3. Kalp hastalıkları

Tablo 1:

Kesin risk faktörleri

Modifiye edilemeyen

Yaş

İrk

Genetik faktörler

Modifiye edilebilen

Hipertansiyon

Sigara içme

Karotis arter hastalığı

Fiziksel inaktivite

Diabetes mellitus

Hiperlipidemi

Geçici iskemik atak

Kalp hastalıkları

Atriyal fibrilasyon

Koroner arter hastalığı

Konjestif kalp hastalığı

Miyokard infarktüsü

Mural trombuslu sol ventriküler disfonksiyonu

Mitral darlığı

Sol ventriküler hipertrofi

Patent foramen ovale

Atriyal septal anevrizma

Mitral anular kalsifikasyon

Aort ateromu

Aort stenozu

Mitral valv prolapsusu

Son yıllarda gerek epidemiyolojik çalışmalarda gerekse genetik çalışmalarda risk faktörü olarak karşımıza çıkan yeni veriler bulunmaktadır ki bunlar olası risk faktörleri olarak ayrı bir başlık altında yer almaktadır.

Tablo 2:

Olası risk faktörleri
Migren
Oral kontseptif kullanımı
Obezite
Alkol kullanımı
Stress
KOAH
Uyku apnesi
Sempatomimetik ilaçlar
Kokain
Amfetamin
İnfeksiyon (Klamidya pnömoni, Helikobakter pilori)
Hiperhomosisteinemi
Antifosfolipid antikorları
Sistemik inflamasyon
Protein-S eksikliği
Protein-C eksikliği
Faktör V Leiden mutasyonu
Protrombin gen 20210A

Modifiye edilemeyen risk faktörleri:

Bu risk faktörleri tedavi edilebilirlik veya önlenabilirlik şansı olmayan unsurlardır. İleri yaş, strok riskini artırır. Elli beş yaştan sonraki her 10 yılda strok riski ikiye katlanır. Kadınlarda erkeklere göre daha sık rastlanmaktadır (3). İrk ve etnik ayırım yapmak gerekirse, siyak ırk, İspanyol Amerikalılar ve Asya kökenliler beyaz ırkla karşılaştırıldığında daha yüksek risk grubunu oluştururlar. Anne ve/veya babanın strok öyküsü gelecek kuşakların riskini etkiler.

Modifiye edilebilen risk faktörleri:

Arteryal hipertansiyon, en önemli risk faktörüdür. Sistolik veya diastolikte veya her ikisindeki yükselmeler iskemik ve hemorajik tüm strok risklerini her iki cins ve yaşta ciddi şekilde artırır. Risk derecesi hipertansiyon düzeyi ile birlikte artar. Diastolik kan basıncındaki her 7.5 mmHg artış strok riskini ikiye katlar. Sistolik hipertansiyon artışı iskemik strok'ta daha ön planda görülür. Bununla beraber her iki tansiyon arteryel yükselmesi hemorajik strok nedeni olabilmektedir (6-8). Tedavi ile tansiyon arteryelin düşürülmesinin strok riskini azalttığı yolunda ciddi çalışmalar vardır. 17 farklı çalışmayı kapsayan bir meta analiz göstermiştir ki hipertansiyonun kontrolü tüm strok riskini % 38 oranında düşürebilmektedir (9). Son bir çalışma Türk Beyin Damar Hastalıkları Dergisi 2001, 7:2; 67-70

olan PROGRESS çalışması da bunu desteklemiştir (10).

1995-96 yıllarında Türk Beyin Damar Hastalıkları Derneği'nin sponsorluğunda yapılan ve Eğitim Veren 40 Nöroloji Merkezinin katıldığı 3100 strok hastasının verilerinin toplandığı "Türk Çok Merkezli Strok Çalışması (MST)" çalışmasında iskemik strokların %62.7 inde, hemorajik strok'un %79.2 de hipertansiyon öyküsü bulundu (11). Bu yüksek oranla beraber hipertansiyon en önemli strok risk faktörü olarak dikkati çekti.

Hiperkolesterolemi; iskemik strok için önemli bir risk faktörüdür. Buna karşın hemorajik strok'ta normal hatta düşük bulunabilir. Son yıllarda üzerinde en çok tartışılan konudur. Bugün artık bilinen şudur ki, statin medikasyonu ile lipid düzeyini düşürmek ile serebral atak riski azaltılabilmektedir (12). Scandinavian Simvastatin Survival çalışmasında koroner arter hastalığı olan ve hiperlipidemi saptanan 4444 erkek ve kadın, sitatin veya plasebo gruplarına ayrılarak tedavi edilmiştir. Tedavi grubunda ölümcül veya ölümcül olmayan strok riski, ilaç grubunda plasebo grubuna göre %23 oranında düşük bulunmuştur. Özellikle öncesinde miyokard enfarktüsü öyküsü olan ve hiperkolesterolemi saptanan hastalarda mutlaka tedaviye başlanmalıdır (13).

MST verileri iskemik strok'un %41.5'da, hemorajik strok'un ise %78.7 de hiperkolesterolemi saptanmıştır. Bu sonuçlara göre hiperkolesterolemi tedavide dikkate alınmalıdır (11).

Sigara içme; Sigara içmenin kan damarları ve kan elamanları üzerine etkisi çok faktörlüdür. Damar kontraktilesini ve esnekliğini azaltmak, damar kalınlığını arttırmak, ateroma yol açmak, fibrinojen düzeyini arttırmak, hematokrit ve trombosit agregasyonunu arttırmak, HDL düzeyini arttırmak bunlardan bazılarıdır. 32 çalışmalık bir meta analizde sigara içen ve içmeyen kişiler arasında strok riski açısından 1.51 kat fark olduğu gözlenmiştir. Bu fark günlük içilen sigara miktarı ile orantılıdır. Sigaranın kesilmesi strok riskini 2-5 yıl arasında azaltır(14).

MST çalışmasında iskemik strok'lu olguların %31.3'ünde, hemorajik strok'lu olguların ise %25.2'inde sigara içme öyküsü saptandı. Türk toplumu için sigara içme cinsiyet, hipertansiyon, obezite ve kolesterol yüksekliğinin ardından 5. sırada bir risk faktörü olarak görülmektedir (11).

Diabetes mellitus: İnsüline bağımlı diabet hastalarında strok riski 2 nedenle yüksek bulunur.

1) Ateroskleroza yol açması ve 2) Hipertansiyon, obezite, hiperlipidemi gibi diğer risk faktörlerini hazırlaması.

Ancak tüm bu faktörler dışlandığında diyabet bağımsız bir risk faktörü olarak karşımıza çıkmaktadır.

İnsulin kontrolü ve antidiyabetik ilaç kullanımı birincil korunmada önemlidir.

MST çalışmasında iskemik strok'ların %23.1'inde, hemorajik strok'ların ise %12'sinde diyabet saptanmıştır. Bu sonuç hastalığın Türk toplumundaki yaygınlığını göstermesi açısından önemlidir.

Geçici iskemik atak öyküsü; Tek başına bir risk faktörü değildir. Ancak bu ataktan sonraki 6 ay içinde iskemik strok görülme oranının %4 olduğu bilinmektedir (15-17). Türk MST çalışmasında iskemik strok geçirenlerin %21.1'inde öyküde bir serebral infarkt atağı, %12.3 ünde de öyküde geçici bir iskemik atak öyküsü bulunmaktadır. Bu sonuç ikincil korumanın henüz toplumumuz için yeterli olmadığı düşüncesini doğurmaktadır (11).

Oral kontraseptif kullanımı ve hormon replasman tedavisi ; 35 yaş üstü, sigara içen veya öncesinde tromboembolik hastalık öyküsü olan kadınlarda yüksek doz östrojen kullanmak strok için bir risk kabul edilmektedir. Framingham Heart çalışması hormon replasman tedavisi gören hastalarda tromboembolik hastalık geçirme riskinin 2.6 kat daha fazla olduğunu göstermiştir. Günümüzde artık östrojen düzeyi düşük 2. veya 3. kuşak ilaçlar tercih edilmektedir (18-20).

Alkol kullanımı; özellikle hemorajik strok için bir risk faktörü olarak görülmektedir. Orta dereceli alımların koruyucu etkisinden de bahsedilebilir. Ancak bunlar tartışmalıdır. Hiperkoagulabilite, hipertansiyon, kardiyak aritmi, serebral kan akımını arttırması ile alkol risk nedenleri arasında sayılabilir. MST çalışmasında alkol özellikle iskemik olaylar için daha yüksek bir risk faktörü olarak saptanmıştır (%10.6). Hemoraji için bu oran %7.5 idi. Kontrol grubundaki oranın %10.5 olması sonucun biraz tartışmalı olduğunu düşündürmektedir (11).

Fiziksel yetersizlik ve obezite ; Obezite vücut kitle indeksinin 30 kg/m² üstünde olması olarak tanımlanır. Diğer risk faktörlerine yol açması açısından önemlidir.

MST çalışmasında hastalık grupları ve kontrol grubu arasında obezite açısından bir benzerlik olması olayın sosyal bir sorun olduğunu göstermektedir.

Birincil korunmada haftada en az iki gün ve en az 30 dakika egzersiz önerilmektedir.

Hiperhomosisteinemi: Normalde 5-15 µmol/L olarak bilinen değer üstü strok için bir risk faktörü olarak bilinir. Bu riski taşıyan hastalara folik asit ve vitamin B6 tedavisi önerilir.

Atriyal fibrilasyon; Nedeni ne olursa olsun önemli bir risk faktörüdür. Türk MST çalışması da bunu açık bir şekilde göstermiştir. İskemik strok'ta %18.8 olarak ciddi bir yükseklik saptanmıştır (11).

Yüksek hematokrit düzeyi, yüksek fibrinojen düzeyi, stress, diğer kalp hastalıkları da diğer faktörler olarak karşımıza çıkmaktadır.

Gerek bilinen gerekse hala tartışmalı olan risk faktörleri birincil korunmada mutlaka düşünülmelidir. Genetik faktörlerinin varlığı ve araştırılması, aile tarama ve öyküsü asla göz ardı edilmemelidir.

KAYNAKLAR

- 1) 2000 heart and stroke statistical update. Dallas: American Heart Assoc, 2000.
- 2) Hankey GJ, Warlow CP. Treatment and secondary prevention of stroke: evidence, cost, and effects on individuals and population. Lancet 1999; 354: 1457-1463.
- 3) Brown RD, Whisnant JP, Sicks JD, et al. Stroke incidence, prevalence, and survival: secular trends in Rochester, Minnesota, through 1989. Stroke 1996; 27: 373-380.
- 4) Bogousslavsky J, Kaste M, Skyhoj Olsen T, Hacke W, Orgogozo JM. Risk factors and stroke prevention. European Stroke initiative (EUSI). Cerebrovasc Dis 2000; 10(suppl 3): 12-21.
- 5) Joseph LN, Babikian VL, Allen NC, Winter MR. Risk factors modification in stroke prevention: The experience of a Stroke clinic. Stroke. 1999; 30: 16-20.
- 6) Wolf PA. D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. Probability of stroke: a risk profile from the Framingham Study. Stroke 1991; 22: 312-318.
- 7) Wolf PA. Cerebrovascular risk. In Izzo JL, Black HR. Hypertension Primer: the essential of high blood pressure. Baltimore, Md: Lippincott Williams Wilkins;1999.
- 8) Burt VL, Whelton P, Roccella EJ. Prevalence of hypertension in the US adult population: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1991. Hypertension 1995; 25: 305-313.
- 9) The INDIANA (Individual data analysis of Antihypertensive intervention trials) project Collaborators. Effect of antihypertensive treatment in patients having already suffered from stroke. Gattering the evidence. Stroke 1997; 28: 2557-2562.
- 10) PROGRESS management Committee. Blood pressure lowering for the secondary prevention of stroke.rationale and design for PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study). J Hypertension 1996; 14 (suppl2): 41-46.
- 11) Özdemir G, Özkan S, Uzuner N, Özdemir Ö, Gücüyener D. Türkiye'de beyin damar hastalıkları için majör risk faktörleri: Türk Çok Merkezli Strok çalışması. Türk Beyin Damar Hastalıkları Dergisi 2000; 6:2:31-35

- 12) Landau WM. Is cholesterol a risk factor for stroke. Yes. Arch Neurol 1999;56(12):1518-20
- 13) Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study. Lancet 1994; 344 (8934): 1383-9.
- 14) Shinton R, Beevers G: meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. BMJ 1989; 789-794.
- 15) Howard G, Evans GW, Crouse JR, Toole JF. A prospective reevaluation of transient ischemic attacks as a factor for death and fatal or nonfatal cardiovascular events. Stroke 1994; 25: 342-344.
- 16) Whisnant JP. Natural history of transient ischemic attack and ischemic stroke. In Whisnant JP, ed. Stroke: populations, cohorts, and clinical trials. Oxford: Butterworth Heinemann, 1993: 135-53.
- 17) Gorelick PB. Stroke prevention. Arch Neurol 1995; 52(4): 357-55.
- 18) Finucane FF, Madans JH, Bush TL, Wolf PH. Decreased Risk of Stroke Among postmenopausal Hormone users. Arch Intern Med 1993; 153:73-79.
- 19) Wilson PW, Garrison RJ, Castelli WP. Postmenopausal estrogen use, cigarette smoking and cardiovascular morbidity in women over 50: the Framingham study. N Engl J Med 1985; 313:1038-1043.
- 20) Grodstein F, Stramper MJ, Colditz GA. Postmenopausal hormone therapy and mortality N Engl J Med 1997; 336: 1769-1775.

STROK VE GENETİK YAKLAŞIMLAR

Nurettin BAŞARAN

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Bilim Dalı, Eskişehir

Bilindiği üzere strok, Amerika Birleşik Devletleri'nde üçüncü sıradaki ölüm nedeni (her 15 ölümden biri) olarak kabul edilen nörolojik bir hastalıktır ve beyin nöröl dokusunu öldürerek motor, duyu ve/veya algılama fonksiyonlarının kaybı ile sonuçlanır. Strok olgularının yaklaşık % 20 kadarının beyin içerisinde kanamaya neden olan hemorajik strok, geriye kalanların da vasküler oklüzyondan kaynaklanan iskemik strok olduğu bildirilmektedir (Günel ve Lifton, 1996)

Geçtiğimiz yıllar içerisinde "strok riski"ni bireysel düzeyde tanımlamak için umut verici gelişmeler olmuş ve modern genetik yöntemler kullanılmak suretiyle önleyici tedavi yöntemleri geliştirilmiştir. "Strok genleri" hakkındaki elde edilen bilgiler, fonksiyon ve ilaç tedavisine ilişkin transgenik araştırmaları mümkün kılmıştır. Artık günümüzde bu bilgiler bağlantı ("linkage") analizleri ya da kantitatif özellik loküs ("quantitative trait locus", QTL) analizi, pozisyonel klonlama ve aday gen mutasyon taramalarıyla elde edilmektedir. Bu strateji sayesinde 15 yıldan fazla zamandır, 200 den fazla monogenik kalıtmalı sinir hastalığı ve 12 ağır strok dispozyonlu Mendeliyen özellik için sorumlu kromozom ya da gen başarıyla tanımlanmış ve bunlara ilişkin gen ya da loküsler bilinir hale gelmiştir (Tablo I). Bununla beraber, strok gen loküsleri listesinde en geniş yeri hemorajik strok tutarken, seyrek görülen ve iskemik strok gösteren CADASIL ve MELAS için de iki gen bulunmuştur. Fakat iskemik strokların çok büyük bir kısmı hala genetik bakımdan tanımlanamamıştır. İskemik strok için genetik etkenler çok büyük bir heterojenite göstermektedir ve tahmin edilen genlerin çok büyük bir kısmı hala bilinmemektedir. Bu konu genetik araştırmacıların korkulu rüyası olmaya devam etmektedir.

Epidemiyoloji

İkiz (Brass ve ark., 1992) ve familial agregasyon (Brass ve Shaker, 1992) araştırmalarından elde edilen epidemiyolojik bulgular strok patogeneğinde genetik faktörlerin rol oynadığını desteklemektedir. Hem çevresel hem de genetik

Tablo I. Strokla ilişkili gen ya da loküsler (Auberg, 1998)

Hastalık	Strok tipi	Gen/loküs
Hemiplejik migren	reversibl	CACNL1A4
Hemiplejik migren	reversibl	1q
CADASIL	iskemik	Notch3
MELAS	iskemik	Mt tRNA leu
Hereditör hemorajik telenjektazi 1	intraserbral hemorajik	Endoglin
Hereditör hemorajik telenjektazi 2	intraserbral hemorajik	Activin receptor-like kinase 1
Serebral kaverno malformasyon	intraserbral hemorajik	7q22
Hereditör serebral hemorajik amiloidoz ile-Dutch tipi protein	intraserbral hemorajik	Amiloid precursor
Hereditör serebral hemorajik amiloidoz ile-icelandic tip	intraserbral hemorajik	Cystatin C
Ehlers Danlos tip 4	subarachnoid hemorajik	Collagen 3A1
Polistik böbrek hastalığı	subarachnoid hemorajik	Polycystin
Marfan sendromu	subarachnoid hemorajik	Fibrillin

risk faktörleri iskemik strok için artık iyice belirlenmiş durumdadır (Sacco ve ark., 1997). Bunların en önemlileri yaş (tek başına en önemli risk faktörü), hipertansiyon, kardiyak hastalıklar, orak hücre hastalığı ve hiperhomosisteinemi olarak bildirilmektedir. Genel ve internal karotid arterlerin intimal-medial kalınlığı serebrovasküler olaylarla çok sıkı ilişkilidir. Duggirala ve arkadaşları (1996), toplam varyasyonun % 66-74.9 kadarını oluşturan genetik faktörlerin oldukça yüksek kalıtsallığını ("heritability") ve geriye kalanların da lipid, diyabet, kan basıncı ve sigara gibi kovaryat faktörler olduğunu göstermişlerdir (Tablo II).

Tablo II. Genel karotid arter (CCA) ve internal karotid arter (ICA) intimal-medial kalınlıklarına (IMT) ilişkin fenotipik varyansların genetik ve çevresel komponentler arasındaki yeri (Duggirala ve ark., 1996).

Varyans komponentleri	Fenotipik varyans (%)
CCA IMT	
Genler	66.0
Kovaryatlar (yaş, cinsiyet, trigliseridler TC, diyabet, HDL, kolesterol,SBP) çevre (ayrımı yapılmamış)	27.7
	6.3
ICA IMT	
Genler	74.9
Kovaryatlar (yaş, cinsiyet, trigliseridler TC, diyabet, HDL, kolesterol,SBP) Çevre (ayrımı yapılmamış)	11.5
	13.6

Diğer bir önemli durum da strok patogeneğinde hipertansiyonun önemli bir yer tutmasıdır ve hipertansiyon tedavisinin strok riskini en az % 40 düşürmesidir (MacMahon ve ark., 1990). Günel ve Lifton (1996) tarafından lipohyalinozun yalnızca tüm hipertansif bireylerde değil, aynı zamanda normotansif bireylerde de geliştiği bildirilmektedir. Bu bulgular strok patogeneğinde genetik predispozisyonun önemli bir yer tutma olasılığını artırmaktadır. Bu predispozisyon, yalnızca kan basıncının artmasına katkısı olan genleri değil, bağımsız olarak bizzat kan basıncını etkileyen genleri de kapsamaktadır.

Strok için genetik risk faktörlerinin incelendiği birkaç epidemiyolojik araştırma bulunmaktadır. Strokta aile hikayesi risk artırıcı önemli bir evrensel marker olarak kabul edilmesine karşın, geçen on yıllık süre içerisinde yalnızca 4 adet önemli araştırma dikkati çekmektedir:

1) Welin ve arkadaşları (1987) maternal strok hikayesinin hipertansiyon, abdominal obesite ve fibrinojen düzeylerinden bağımsız olarak bir risk faktörü oluşturduğunu belirlemiştir.

2) Brass ve arkadaşları (1991) miyokard infarktüsünün aksine, strokta daha yaşlı hastalarda aile hikayesinin pozitif olduğunu göstermişlerdir.

3) Brass ve Shaker (1992) yaptıkları ek bir ikiz araştırmasında, riskin monozygotik ikizlerde (% 17.7) diziyotik ikizlere (%3.6) göre beş kat yükseldiğini göstermişlerdir. Bu bulgular ayrıca, önemli bir genetik katkının yanında penetransın tam olmadığını ve diğer canlılık olaylarının da muhtemelen büyük bir rol oynadığını göstermektedir.

4) Framingham araştırma sonuçları (Kiely ve ark., 1993), strok ya da transient (geçici) iskemi riskiyle parental hikayenin (hem paternal hem maternal) çocukların hikayesinden daha yakın ilişkili olduğunu düşündürmektedir ki muhtemelen resesif mutasyonlardan ziyade dominant mutasyonların rol oynadığına işaret etmektedir.

Serebrovasküler hastalıkların genetik yönü Alberts (1991) ve Sacco (1997) tarafından ayrıntılı olarak yayınlanmıştır ve artık bugün için sistolik ve diastolik hipertansiyon, kalp hastalığı, hematokrit, fibrinojen, ırk, sigara, kontraseptif, alkol bağımlılığı ve aile hikayesinin risklerini anlamış durumdayız.

Aday Gen Mutasyon Analizi

Strok genleri ile ilgili hipotezlerin tümü

epidemiyolojik risk faktörlerinden elde edilen bilgilerden ve hipertansiyon gibi olayların risk faktörlerinin hücre biyolojisine ilişkin verilerden kaynaklanmaktadır, ancak muhtemel nedenlerin büyük bir heterojenite göstermesi strok genlerinin araştırılmasını güçleştirmektedir.

Tek başına hipertansiyonun strok-risk-faktörü için muhtemel neden oluşturan 40 dan fazla belirlenen gen bilinmektedir: Renin, kallikrein, kininase, aminopeptidase gibi enzimler; angiotensin, vasopressin, aldosterone, prostaglandin, atrial natriuretic peptide gibi hormonlar; angiotensinogen, kininogen gibi substratlar; polikistik böbrek hastalığı, feokromositoma, adrenal hiperplazi, herediter nefrit gibi diğer herediter hastalıklar.

Bu nedenle, özellikle renin-angiotensin sistemi çok-uluslu katılımla mutasyonlar bakımından ayrıntılı olarak incelenmekte olup angiotensin 1-converting enzyme geni (ACE) varyantları için belirli derecede strok riski ile asosiyasyon gösterdiği bulunmuştur, oysa daha sonra yapılan bir araştırmada (Brand ve ark., 1998) angiotensinogen için aynı rol doğrulanmamıştır. Daha sonraki araştırmalarda hipertansiyonun şunlarla asosiyasyon gösterdiği üzerinde özellikle yoğunlaşmıştır: 1) Endotheliyal constitutisive nitric oxide syntahase geninin varyantları (Uwabo ve ark., 1998), 2) Pertussis-toxin-sensitive G-protein'in bir varyantı (Siffert ve ark., 1998).

Keza obesitenin strok-risk-faktörü için son zamanlarda klonlanan leptin geninin de içinde olduğu büyük bir genetik nedenler heterojenitesi vardır ve toplam olarak 28 kromozomal loküs için içerisine katılmaktadır (Chagnon ve ark., 1998).

Bununla beraber, diyabet ve kalp hastalıkları gibi her zaman için düzinelerce potansiyel genetik etkenlere sahip diğer risk faktörlerinin de her birinin ayrı ayrı incelenmesi zorunluluğu vardır.

Ayrıca dikkat edilmesi gereken bir nokta da aday gen mutasyon analizlerinin çok sınırlı olmasıdır, çünkü halen insan genlerinin ancak % 5 kadarının fonksiyonunu anlayabilmiş durumdayız ve bütün çabalara rağmen insan genomundaki dizilerin fonksiyonel anlamda ortaya konması zaman almaktadır. Bunun için daha % 95 strok geni keşfedilmeyi beklemektedir ve hipertansiyon, diyabet, kalp hastalıkları, obesite gibi hastalıklara neden olan genlerin büyük çoğunluğunun tüm strok riski içerisinde çok küçük katkılarının olduğuna inanılmaktadır. Bu nedenle, çoğu aday gen çalışmaları tüm strok riski ile küçük bir

asosiasyon göstermektedir ve yine çoğu araştırma farklı ırk ya da genetik yapıdaki diğer hastalarda aynı sonucu vermemektedir.

Rodentlerde QTL Analizi

Poligenik ve multifaktöriyel kalıtmıli kompleks bir hastalık olan strok için bu oldukça heterojen durum ve insanlardaki yaşam tarzının önemi dikkate alındığında, maksimal düzeyde homojen genetik yapı ve yaşam olaylarıyla rodentlerde yapılacak bir araştırma büyük avantajlar sağlayacaktır. Nitekim strok riskinin inbred rodent soyları arasında genetik farklılıklar gösterdiği ortaya konmuş (Rubattu ve ark., 1996; Yang ve ark., 1997) ve tüm rodent genomundaki DNA polimorfizminden yararlanarak risk genlerinin ve muhtemel önleyici genlerin kromozomal loküsleri belirlenmiştir [Bu stajeyeye QTL ("quantitative trait locus") analizi adı verilmektedir].

QTL araştırmalarından elde edilen çok önemli bir sonuç, hipertansif hayvanlarda renal-serebral-koroner komplikasyonların ortaya çıkmasının, her hayvanın bireysel moleküler predispozisyonlarıyla belirlenmesi gerçeğidir. Bu araştırmalardaki "fawn-hooded" sıçan soyunda hipertansiyonun renal komplikasyonunun oluşmasından sorumlu iki kromozomal bölge belirlenirken, hipertansiyon düzeyini etkileyen başka bir kromozomal bölge bulunmuştur (Brown ve ark., 1996).

"Yine strok ile ilgili çok önemli bir bulgu, inbred ve kendiliğinden hipertansif rat ("spontaneously hypertensive rat", SHR) soyunda yapılan QTL araştırmalarından gelmektedir: Bu ratlarda orta serebral arter oklüzyonu oluştuktan sonraki infarkt volümü (hipertansiyon ya da vasküler patolojinin gelişmesinden çok önceki 5 haftalık ratlarda bile), diğer rat soylarındakinden çok daha büyüktür. Bu olaydan daha küçük çaplı vasküler anastomozlar sorumlu tutulmuştur.

Özel bir diyet uygulamasının başlamasından sonra strokun latent hale geçtiği zaman yapılan araştırmalarda, SHR-stroke-prone (SHRSP) hayvanlar SHR-stroke-resistant hayvanlardan ayırd edilebilmiş ve SHR hayvanlarda stroktan etkilenmeyi kontrol eden 3 kromozomal loküs gösterilmiştir (Rubattu ve ark., 1996). Daha sonra, bu üç kromozomal loküsten birisinin, orta serebral arter oklüzyonundan sonraki infarktüs volümünün yegane major determinantı olduğu gösterilmiş (Jeffs ve ark., 1997) ve 5 numaralı rat kromozomu üzerindeki bu loküs araştırmacıların

özellikle ilgisini çekmiştir, çünkü atrial ve beyin natriuretic peptide genleri bu bölge içersinde bulunmaktadır.

Bu bulgulardan üç önemli sonuç ortaya çıkmaktadır:

1) SHR ratlardaki strok eğilimi, hipertansiyona predispozisyonla ortak kalıtmıli değildir ve bazı hayvanlarda daha önceden bulunmaktadır. O nedenle strok duyarlılığı, hipertansiyon gibi farklı farklı stressörlerle sonuçta kendini klinik olarak ortaya koyan subklinik-inkomplet penetranslı bir genetik varyant olarak düşünülebilir.

2) Arterial oklüzyondaki akut iskeminin tersine, diyetin kronik progressif vasküler patoloji ve obesiteye öncelik etmesine karşın, her iki deneysel sonuç da SHR hayvanlarda ki 5 numaralı rat kromozomunda bulunan aynı loküse bağlıdır. Onun için heterojen stressör olayların göreceli olarak üniform cevap verdiği ortaya çıkmaktadır.

3) İskemi kompenzasyon mekanizmasının (strokta kadar geçen zaman uzunluğu ve strokun sınırı) iki major değişkeninin ikisi de SHR hayvanlardaki 5 numaralı rat kromozomunun aynı loküsüne bağlıdır. Belki de birkaç gen varyantı strok oluşumunda esas görevi yapmaktadır ve o nedenle çok sayıdaki muhtemel stressörlerin araştırılmasından ziyade bu birkaç genetik faktörün araştırılması daha yararlı olacaktır.

Strok genetiğindeki moleküler heterojeniteden kaynaklanan çekingenlik, araştırmacıların bu konuda çalışma isteklerini büyük oranda olumsuz etkilemektedir.

İnsanda Linkage ve Pozisyonel Klonlama

Bir rodent modelden elde edilen QTL bulguları gibi durumlarda önemli bir büyük çekince olması gerekir: Böyle sonuçların kesinlikle diğer hayvan modelleri ve en önemlisi de insan pedigrilerinde doğrulanmasıdır.

Büyük strok pedigrilerinin gerekliliğine ilişkin önem henüz yeterince vurgulanamamıştır. Bağlantı ya da "linkage" analizi, bir atadan kalıtılarak tüm çocukların etkilendiği bir tek kromozomal bölgeyi belirler ve genel olarak bir otozomal dominant mutasyonun kromozomal olarak haritalanması için 12 hasta aile bireyi yeterli olurken bir otozomal resesif mutasyonun kromozomal olarak haritalanması için 5 hasta aile

bireyi yeterli olabilmektedir. Bu yaklaşım yalnızca %5 genin fonksiyonunu ve her genin kodlanmış bölgesi içindeki mutasyonları anlamamızın çok büyük avantajıyla kalmaz, aynı zamanda ilgili tüm genetik faktörleri önyargısız ortaya koyar.

Büyük pedigrilerde yapılan bağlantı analizleri sayesinde Alzheimer (Cruts ve ark., 1996), Parkinson (Polymeropoulos ve ark., 1997), epilepsi (Biervert ve ark., 1998; Steinlein ve ark., 1995), hemiplejik migren (Ophoff ve ark., 1996), strok-CADASIL tip (Joutel ve ark., 1996) için ilk genler bulunmuş ya da manik-depressif psikoz (Blackwood ve ark., 1996; Freimer ve ark., 1996), idiopatik tortikolis (Leube ve ark., 1990) ve serebellar ataksi SCA2 (Gispert ve ark., 1993) için ilk kromozomal loküsler belirlenmiştir. Bu heterojenite ve komplekslik araştırmacıları korkutmaktadır. Tüm başarılı örneklerde bir mutasyonun etkisini tam olarak göstermesi, yani penetransa sahip olması ve monogenik aile örneği göstermesi gerekmektedir. Tüm araştırmalarda, başarıya ulaşabilmek için klinisyen tarafından genetik izolelerde bulunan yeterli büyüklükteki pedigrilerin izinin sürülmesi ve Volga Almanları (Cruts ve ark., 1996), Güney İtalya (Polymeropoulos ve ark., 1997), Avusturalya (Steinlein ve ark., 1995), Kosta Rika dağ bölgeleri ve Kuzey İskoçya (Blackwood ve ark., 1996; Freimer ve ark., 1996), Kuzey Almanya'daki bir katolik izole toplum (Leube ve ark., 1996) ve Doğu Küba (Gispert ve ark., 1993) gibi bölgelerin ortaya çıkarılması gerekir.

Genler ve Tedavi

Strok genlerini bilmeden terapötik yaklaşımlar üzerinde spekülasyon yapmak elbette yersiz olur. Bununla beraber, bireysel risk örneklerinin moleküler olarak belirlenmesinin önleyici tedaviye büyük yardımı olacaktır.

Ayrıca, yaralanmadan sonraki beyin tamir mekanizması üzerine son yıllarda yapılan araştırmadan söz etmek ve bunun getirdiği tedaviye ilişkin yaklaşımı da belirtmek gerekecektir.

1) Lipid metabolizması proteinlerinin beyin tamirinde etkili olması beklenmektedir ve apolipoprotein E varyantlarının Alzheimer hastalığında yalnızca nöronal dejenerasyonla ilişkili olmayıp infarkt bölgeleriyle de ilişkili olması çok ilginçtir (Slooter ve ark., 1997).

2) Yaralanmada anında yapılan hücrel cevabın bir bölümü olarak, "Heat shock" protein ekspresyonu temporal iskemiden "salvage" nöronlara istendiği, bir ön çalışmada belirtilmektedir (Wickelgren, 1997).

Diğer yandan "heat shock" proteinlerle (HSP72) strok ve epilepsili rat modellerinde nöroprotektif gen tedavisi yapılmıştır (Yenari ve ark., 1998). Bilindiği üzere strok ve nöbetlerle hasar gören beyin bölgeleri, yüksek düzeyde 72-kd "heat shock" proteini (HSP72) oluşturur. Bundan yararlanarak, çok miktarda hsp72 oluşturan defektif herpes simplex virüsü vektör olarak kullanılarak gen tedavisi yapılmış; fokal serebral iskemi (% 62.3 - % 95.4) ve sistemik kainik asit administrasyonuna (% 21.9 - % 64.4) karşı nöron sağkalımının arttığı görülmüştür.

Bu araştırmalar, moleküler yöntemlerle birlikte nöron tamir mekanizması hakkındaki bilgilerin, daha sonra strok genetiğinin aydınlatılmasında yardımcı olacağını göstermektedir.

KAYNAKLAR

- 1) Agerholm-Larsen B. et al. ACE gene polymorphism as a risk factor for ischaemic cerebrovascular disease. *Ann. Intern. Med.*, 127: 346-355, 1997.
- 2) Alberts MJ. Genetic aspects of cerebrovascular disease. *Stroke*, 22: 276-280, 1991.
- 3) Auberger G. New genetic concepts and stroke prevention. *Cerebrovasc. Dis.*, 8: 28-32, 1998.
- 4) Baraitser M. The genetics of neurological disorders. 3rd ed., Oxford Univ. Press, Oxford, 1997.
- 5) Biervert C. et al. A potassium channel mutation in neonatal human epilepsy. *Science*, 279: 403-406, 1998.
- 6) Blackwood DH. et al. A locus for bipolar affective disorder on chromosome 4p. *Nat. Genet.*, 12: 427-430, 1996.
- 7) Brand, E. et al.: Evaluation of the angiotensinogen locus in human essential hypertension: A European study. *Hypertension*, 31: 725-729, 1998.
- 8) Brass LM. et al. Family history patients with transient ischaemic attacks. *Stroke*, 23: 221-223, 1992.
- 9) Brass LM., Shaker LA. A study of twins and stroke. *Stroke*, 23: 221-223, 1992.
- 10) Brass L.M. et al.: The genetics of cerebrovascular disease. *Baillieres Clin. Neurol.*, 4:221-245, 1995.
- 11) Brown DM. et al. Renal disease susceptibility and hypertension are under independent genetic control in fawnhooded rat. *Nat. Genet.*, 12: 44-51, 1996.
- 12) Chagnon YC. et al. The human obesity gene map: The 1997 update. *Obes. Res.*, 6: 76-92, 1998.
- 13) Craig H.D. et al. Multylocus linkage identifies two new loci for a mendelian form of stroke, cerebral cavernous malformation, at 7p15-13 and 3q25.2-27. *Hum. Mol. Genet.*, 7: 1851-1858, 1998.
- 14) Cruts M. et al. The preserailin genes: a new gen family involved in Alzheimer disease pathology. *Hum. Mol. Genet.*, 5: 1449-1455, 1996.

- 15) Cruz-coke R. The genes of human hypertension. *Rev. Med. Chil.*, 125: 351-357, 1997.
- 16) Dietz H.C. et al. Marfan syndrome caused by a recurrent de novo missense mutation in the fibrillin gene. *Nature*, 352: 337-339, 1991.
- 17) Ducros A et al. Mapping of a second locus for familial hemiplegic migraine to 1q21-q23 and evidence of further heterogeneity. *Ann. Neurol.*, 42: 885-890, 1997.
- 18) Duggirala R et al. Genetic basis of variation in carotid artery wall thickness. *Stroke*, 833-837, 1997.
- 19) Endres M et al. Ischaemic brain injury is mediated by the activation of poly (ADP-Ribose) polymerase. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 17: 1143-1151, 1997
- 20) Feuerstein, GZ. et al. The role of cytokines in the neuropathology of stroke and neurotrauma. *Neuroimmunomodulation*, 5: 143-159, 1998.
- 21) Forsterman U. et al. Nitric oxide synthase isozymes. Characterisation, purification, molecular cloning, and functions. *Hypertension*. 23: 1121-1131, 1994
- 22) Freimer NB. et al. Genetic mapping using haplotype, association and linkage methods suggest a locus for severe bipolar disorder (BP) at 18q22-q23. *Nat. Genet.*, 12: 436-441., 1996.
- 23) Gardner, K. et al. A new locus for hemiplegic migraine maps to chromosome 1q31. *Neurology*, 49: 1231-1238, 1997.
- 24) Gispert, S. et al. Chromosomal assignment of the second (Cuban) locus for autosomal dominant cerebellar ataxia (SCA2) to human chromosome 12q23-24.1. *Nature Genet.*, 4: 295-299, 1993.
- 25) Graeber, M.B. et al. Recent developments in the molecular genetics of mitochondrial disorders. *J. Neurol. Sci.*, 153: 251-263, 1998.
- 26) Gunel M. et al. Mapping a gene causing cerebral cavernous malformation to 7q11.2-q21. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 92: 6620-6624, 1995.
- 27) Gunel M. et al. A founder mutation as a cause of cerebral cavernous malformation in Hispanic Americans. *N. Engl. J. Med.*, 334: 946-951, 1991.
- 28) Gunel M. Lifton, MR.P. Counting strokes. *Nat. Genet.*, 13: 384-385, 1996.
- 29) Hendriks, L. et al. Presenile dementia and cerebral haemorrhage linked to a mutation at codon 692 of the beta-amyloid precursor protein gene. *Nat. Genet.*, 1: 218-221, 1992.
- 30) Hiramoto M. et al. A mutation in plasma platelet-activating factor acetylhydrolase (Val279--Phe) is a genetic risk factor for stroke. *Stroke*, 28: 2417-2420, 1997.
- 31) Hou S.T. et al. Increases in DNA lesions and the DNA damage indicator Gadd45 following transient cerebral ischaemia. *Biochem. Cell Biol.*, 75: 382-392, 1997.
- 32) Jeffs B. et al. Sensitivity to cerebral ischaemic insult in a rat model of stroke is determined by a single genetic locus. *Nat. Genet.*, 6: 364-367, 1997.
- 33) Johnson D.W. et al. Mutations in the activin receptor-like kinase 1 gene hereditary haemorrhagic telangiectasia type 2. *Nat. Genet.*, 13: 189-195, 1996.
- 34) Joutel A. et al. A gene for familial hemiplegic migraine maps to chromosome 19. *Nat. Genet.*, 5: 40-45, 1993.
- 35) Joutel A. et al. Notch3 mutations in CADASIL, a hereditary adult-onset condition causing stroke and dementia. *Nature*, 383: 707-710, 1996.
- 36) Joutel A. et al. Strong clustering and stereotype nature of Notch3 mutations in CADASIL patients. *Lancet*, 350: 1511-1515, 1997.
- 37) Kiely D.K. et al. Familial aggregation of stroke. The Framingham Study. *Stroke*, 24: 1366-1367, 1993.
- 38) Kobayashi, Y. et al. Respiration-deficient cells are caused by a single point mutation in the mitochondrial tRNA-leu (UUR) gene in mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS). *A.M.J. Hum. Genet.*, 49: 590-599, 1991.
- 39) Leube, B. et al.: Idiopathic torsion dystonia: assignment of a gene to chromosome 18p in a German family with adult onset, autosomal dominant inheritance and purely focal distribution. *Hum. Mol. Genet.*, 5: 1673-1677, 1996.
- 40) Levy, E. et al. Mutations of the Alzheimer's disease amyloid gene in hereditary cerebral haemorrhage, Dutch type. *Science*, 248: 1124-1126, 1990.
- 41) Lifton RP. Genetics determinants of human hypertension. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 92: 8545-8551, 1995.
- 42) Lifton, RP. et al. Molecular genetics of human blood pressure variation. *Science*, 272: 676-680, 1996.
- 43) MacMahon S. et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Prolonged differtional studies corrected for regression dilution bias. *Lancet*, 335: 765-774, 1990.
- 44) McAllistar KA. et al. Endoglin, a TGF-beta binding protein of endothelial cells, is the gene for hereditary haemorrhagic telangiectasia type 1. *Nat. Genet.*, 8: 345-351, 1994.
- 45) Nabavi DG. et al. Prevalence of factor V Leiden mutation in young adult with cerebral ischaemia: A case-control study on 225 patients. *J. Neurol.*, 245: 653-658, 1998.
- 46) OMIM stroke, 1999.
- 47) Ophoff RA. et al. Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type-2 are caused by mutations in the Ca²⁺ channel gene CACNL1A4. *Cell*, 87: 543-552.
- 48) Palsdottir A. et al. Mutation in cystatin C gene causes hereditary brain haemorrhage. *Lancet*, ii: 603-604, 1988.
- 49) Polymeropoulos MH. et al. Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science*, 276: 2045-2047, 1997.
- 50) Qian F. et al. PKD1 interacts with PKD2 through a probable coiled-coil domain. *Nat. Genet.*, 16: 179-183, 1997.
- 51) Rastenyte, D. et al. Genetic of stroke-a review. *J. Neurol. Sci.*, 153: 132-145, 1998.
- 52) Rubattu S. et al. Chromosomal mapping of quantitative trait loci contributing to stroke in a rat model of complex human disease. *Nat. Genet.*, 13: 429-434, 1996.
- 53) Sacco, RL. et al. Risk factors. *Stroke*, 28: 1507-1517, 1997.
- 54) Siffert W. et al. Association of a human G-protein beta3 subunit variant with hypertension. *Nat. Genet.*, 18: 45-48, 1998.
- 55) Slioter AJ. et al. Apolipoprotein E epsilon4 and the risk of dementia with stroke. A population-based investigation. *JAMA*, 277: 818-821, 1997.
- 56) Steinlein OK. et al. A missense mutation in the neuronal nicotinic acetylcholine receptor alpha 4 subunit is associated with autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. *Nat. Genet.*, 11: 201-203, 1995.
- 57) Superti-Furga A. et al. Ehlers-Danlos syndrome type 4: A multi-exon deletion in one of the two COL3A1 alleles affecting structure, stability, and processing of type III procollagen. *J. Biol. Chem.*, 263: 6226-6232, 1998.
- 58) Tiret L. et al. Gene polymorphism of the renin-angiotensin system in relation to hypertension and parental history of myocardial infarction and stroke: the PEGASE study. Project d'Etude des Genes de l'Hypertension Arterielle Severe a moderee Essentielle. *J. Hypertens.*, 16: 37-44, 1998.
- 59) The European Polycystic Kidney Disease Consortium: The polycystic kidney disease 1 gene encodes a 14 kb transcript and lies within a duplicated region on chromosome 16. *Cell*, 77: 881-894, 1994.

- 60) Tournier-Lasserre et al. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy maps to chromosome 9q12. *Nat. Genet.*, 3: 256-259,1993.
- 61) Ueda S. et al. Lack of association between angiotensin converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism and stroke. *J. Hypertens.*, 13: 1597-1601, 1995.
- 62) Uwabo J. et al. Association of a variable number tandem repeats in the endothelial constitutive nitric oxide synthase gene with essential hypertension in Japanese. *Am. J. Hypertens.*, 11: 125-128, 1998.
- 63) Welin L. et al. Analysis of risk factors for stroke in a cohort of men born in 1913. *N. Engl. J. Med.*, 317: 521-526, 1987.
- 64) Wickelgren I. Heat shock protein linked to stroke protection. *Science*, 278: 1405, 1997.
- 65) Yang G. et al. C57BL/6 strain is most susceptible to cerebral ischaemia following bilateral common carotid occlusion among seven mouse strains: Selective neuronal death in the murine transient forebrain ischaemia. *Brain Res.*, 752: 209-218, 1997.
- 66) Yenari MA. et al. Gene therapy with HSP72 is neuroprotective in rat models of stroke and epilepsy. *Ann. Neurol.*, 44: 584-591, 1998.
- 67) Yoshida H. et al. A mutation in plasma platelet-activating factor acetylhydrolase (Val279Phe) is a genetic risk factor for cerebral haemorrhage but not for hypertension. *Thromb. Haemost.*, 80: 372-375, 1998.
- 68) Zablocka B. et al. Expression of Ca²⁺-dependent (classical) PKC mRNA isoforms after transient cerebral ischaemia in gerbil hippocampus. *Brain. Res.*, 779: 254-258, 1998.

HİPERTANSİYON ve İNME

Okay SARIBAŞ

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara

Hipertansiyon inme için önemli bir risk faktörüdür. Hipotansiyon epizodlarında damarlardaki resistansa karşı adeptif mekanizmalarla veya ana arterin distalindeki tıkanmalarında ve daralmalarında kollateral sirkülasyonun çalışmasıyla damarların sulanmasını sağlayan mekanizmalardır. Hipertansiyonlarda, intraluminal basıncın artmasıyla, küçük intraserebral arterlerdeki endotheliumda stres nedeniyle kan beyin bariyeri (KBB) bozulur, multi fokal beyin ödemleri gelişir. Arterlerde meydana gelen bu dejeneratif değişiklikler laküner infarktlara ve intraserebral kanamalara neden olur (1).

Hipertansiyonun iskemik inme olasılığına olan etkisini belirlemek için üç yönde düşünmek gerekir 1- Relatif risk: inme olasılığı riskle birlikte/ inme olasılığı riskle birlikte değil 2- Prevalans: toplumun belirli yaş kesiminde iskemik inme riski oranı 3- Girişim ve tedavinin inme riskine etkisi.

Belirli bir popülasyona atfedilen risk (PAR): özel bir riske bağlanan iskemik inmenin, popülasyondaki oranıdır. Bu oran aşağıdaki şekilde belirlenir.

$$PAR = \frac{P(R-1)}{P(R-1)+1} \quad P = \text{prevalans ve } R = \text{Relative risk}$$

Kan basıncı: kan basıncına etki eden bir çok faktör vardır örneğin; yaş, kolesterol, ağırlık, sigara içimi, diabet, seks, antihipertansif ilaç alımı gibi. 6122 hastada 35 yaş ve ilerisinde yapılan çalışmada, yalnız yaş, seks, sigara içimi ve antihipertansif tedavi görenlerin, kan basıncı yönünden, etkilenmiş olduğu görülmüştür (P=0.001). Örneğin 35 yaşında bir erkek ortalama sistolik kan basıncı (OSKB = diastolik kan basıncı+1/3 nabız basıncı 'sistol basıncı, diastol basıncı farkı') aynı yaşta kadına göre % 8.5 oranında daha yüksektir. Halbuki 85 yaşında OSKB erkeklerde, kadınlara göre %6.4 oranında daha düşüktür. Yine OSKB, günde 20 adet sigara içen, içmeyenlere göre % 1.5 kadar, %10 kilo fazlası olan bir kişinin OSKB cı %2 yüksektir. Keza antihipertansif ilaç kullananlarda bu oran %4 daha fazladır.

Relatif risk: Hipertansiyonu olan ve olmayan insanlarda inme olasılığını, odds ratio olarak hesaplırsak

Hipertansiyonlu hasta sayısı /Hipertansiyonu olmayan hasta sayısı
bu oran aşağıdan çıkan orana bölünür
Hipertansiyonu olan kontrol insan sayısı/
Hipertansiyonu olmayan kontrol insan sayısı

Hipertansiyonu yaş ilişkisi içinde incelediğimizde: Odds ratio 50 yaş için 4'dür. Aynı ilişkiyi sigara için düşünürsek 40 yaş için 5'dir. 90 yaşında odds ratio 1'e düşer. Çünkü bu yaşta iskemik inme için bağımsız ve belirgin risk faktörleri ortaya çıkar; örneğin iskemik kalp hastalıkları, mitral kapak hastalıkları, atrial fibrilasyon, diabet, geçici iskemik nöbetler gibi hipertansiyonla beraber veya ayrı ayrı risk faktörleri ilave olur. Hipertansiyonun relatif etkisi yaş ilerledikçe düşer. Tedavi edilmesi veya edilmemesi düşünülür. Tedavi kan basıncı düzeyine göre belirlenir.

Prevalans: Hipertansiyon prevalansı 50 yaşta % 20 artarken, 90 yaşında % 60'a ulaşmaktadır. Ayrıca genç yaşlarda prevalans erkeklerde, kadınlara göre daha çok artmaktadır, ileri yaşlarda ise prevalans kadınlarda daha yükseklerde seyretmektedir. Bu da relatif riskin yaş ilerledikçe düştüğünü göstermektedir. Hipertansiyona bağlı iskemik inme riski oranı yaş ilerledikçe azalmaktadır. Yaklaşık olarak 50 yaşında %40 risk varken, 80 yaşına bu oran %20'lere inmektedir, 90 yaşında 1'dir, yani 90 yaşında inme riski hipertansif olup olmamaya bağlı değildir.

Hipertansiyon tedavi etkisi: Son yirmibeş yılda hipertansiyon tedavi çalışma gruplarının sonuçları incelenmiştir. Genelde >160 sistolik ve > 95 hipertansiyon olarak kabul edilmiştir. İlk Amerika'da yapılan çok merkezli çalışmada 10.000 kişi ele alınmış, tedaviden sonra bütün inmelerde % 35 ve fatal inmelerde de % 40 bir azalma gösterilmiştir. Bütün ırk ve iki seks de düşme görülmüş olmakla beraber en fazla düşme siyah kadın ve beyaz erkeklerde saptanmıştır.

Son yıllarda biten isole sistolik hipertansiyonlu 60 yaş üzerinde 5.000 hasta ele alınmış, aktif tedaviyle plasebo karşılaştırılmış, yalnız sistolik hipertansiyonu olan hastalarda tedavinin etkisinin faydası yönünde bir sonuç elde edilememiştir. Tedavi görenlerde 156 serebral iskemik görülürken tedavi görmeyenlerde de 228 iskemik inme oluşmuştur (% 8'e karşı % 12)(2).

Hipertansiyon ve küçük damar bozulması

Permiabilite değişiklikleri ve beyin ödemi

Akut hipertansiyon

Deney hayvanlarında kan beyin bariyeri (KBB) sızıntısı vazo aktif maddelerden metaraminerol, norepinefrin, epinefrin, fenilefrin ve anjiotensin enjeksiyonlarıyla gösterilebilir. Kan basıncı artmasıyla ilgili olarak hangi düzeyde basınçla, vasküler tonus, basıncın uygulanma sürecinin hızı, ilaçların etki düzeyleri belli değildir. Torasik aort bağlama, karotis artere verilen basınçlı kanın vazo aktif maddelerin salınmasından ziyade damarların kuvvetle genişlemesiyle KBB'nın açılmasının mümkün olduğu gösterilmiştir. Ekstravazasyon multi fokal oluşu, ekstravazasyonun olduğu yerlerde çevre bölgelere göre serebral kan akımının artmış olması tipiktir. Kan basıncı normale döndüğünde bütün bu olaylar geri döner. Kan beyin bariyerini açan herhangi bir olayda ekstravaze olan plazma materyeli ve bunu takiben oluşan beyin ödemi kan basıncına ve devamlılığına bağlıdır.

Kronik hipertansiyon

Deney hayvanlarında, plazma muhtevasının damar duvarına sızması oluşturduğu vasküler değişiklikler ve perivasküler lezyonlar hipertansiyonun tahribatının ilk belirtileridir. Daha sonra penetre arterlerde hyalin dejeneransı ve fibrinoid nekroz görülür. Bu dejeneratif değişikliklerin ve ekstravaza olan plazma proteinlerinin etrafı spongikistik gri medde ile çevrilidir. Bunlar primer iskemik beyin lezyonlarından patolojik olarak ayrılabilir. Sitoplazma ve dendritler primer olarak tutulmuşlardır. Nöronların çekirdekleri ödemli veya spongitik ve bazen kistik gri bir madde ile korunmuştur. Daha sonra sekonder, mikro vasküler düzeyde iskemiler, nöron hücre ölümü sekonder olarak gözlenir. Bunlar küçük parçacıklar halinde beyaz cevherde, plazma

proteinlerinin gri renkte artıkları şeklinde izlenir. Bunlar genişleyerek myelin kayıplarına, parçalanmış fiber yolların ortaya çıkmasına neden olur. Hipertansiyona bağlı vasküler dejeneratif değişiklikler multi fokaldır. Bunlara bağlı olarak sekonder arter trajesinde fibrinoid nekrozlar meydana gelebilir.

Hipertansiyon ayrıca; intraserebral kanamalara, subaraknoid kanamalara, vasküler demanslara, internal karotid arter, ve diğer willis poligonundaki arterler de arteriosklerozu ağırlaştırarak; internal karotid arterde ileri stenozlara, atherom plaklardaki emboli formasyonuna neden olur (1-3).

Hipertansiyonun küçük arter üzerine etkisini elektron mikroskop gözüyle incelersek; kapiller ve arteriollerde fibrotik görünüm, bazal laminada kalınlaşma, ekstra selüler matrixde IV kollegen, laminin gibi kollogenlerin toplandığını ve normal fonksiyonlarını yapmadığını, mikro vasküler düzeyde reaktif astrositlerin ve perivasküler mikrogliaların arttığını gözleriz (4).

Hipertansiyon ve laküner infarktlar: Laküner infarktlı hastaların çoğunda hikayelerinde laküner infarkt vardır. Gündüz yükselmiş kan basıncı değerleri, sistolik gündüz kan basıncı değişimlerinin artması, gece kan basıncı değerlerinin artmasına bağlı sirkadien kan basıncı varyasyonlarında azalmasıyla laküner infarktların sayısı arasında bu parametreler arasında bir belirgin ilişki bulunamazken Lojistik analiz yapıldığında sistolik sirkadien ritim azalmasının ve gündüz sistolik ortalama kan basıncının, yaşın, hipertansiyon hikayesinin laküner infarkt oluşumu ile korelasyonu vardır (5).

Hipertansiyonun inme rekürrensine olan etkisi

Hipertansiyonun ilk inmeye risk faktörü olarak etkisi bilinmekle beraber, inmeden sonraki etkisi kesinlik kazanmamıştır. Milton ve ark. 662 inme geçirmiş hasta üzerinde, başlangıçta hipertansiyonu olan hastalar incelenmiş kan basıncı değerleri 2,4 aylık aralarla kan basınçları ölçümleri alınmış ve bu çalışma 48 aya kadar (ortalama 24 ay) takip edilmiştir. Bu hastaların % 54 ünde hipertansiyon varlığı tespit edilmiş, 81 hastanın tekrar inme geçirdiği saptanmıştır. Bunlar arasında diastolik kan basıncı 95 üzerinde olanların takip sonunda % 43'ü tekrar inme geçirdi. Bunun altında seyreden kan basınçları olan kontrol grubunda yalnız % 19'u tekrar inme geçirdi (P=.005). Diastolik basınç

kontrol edildiğinde relatif riskin =8.4 den (kötü kontrol edildiğinde) 2.0'a düştüğü (iyi kontrol edildiğinde) görülmüştür. Sistolik basıncın bu çalışmada tekrarlayan inme için kontrol grubuna göre istatistiksel bir farkı gösterilememiştir (6)

KAYNAKLAR

1- Barbro B. Johansson, Hipertensive encephalopathy. Primer on cerebrovascular disease. Primer on cerebrovascular disease. 1997: Academic Press.

2- Jack P. Whisnant. Effectiveness versus efficacy of treatment of hypertension for stroke prevention. *Neurology*. 1996; 46: 301-307.

3- Hatashita S, Hoff JT, Ishii S, Brain edema associated with acute arterial hypertension. *J Neurosurg*. 1986; 64 (4): 643-649.

4- Gary A Rosenberg, White matter disorders. Primer on cerebrovascular disease 1997: Academy press.

5- Christian Kukla, Dirk Sander, Jens Schwarse, Ingo Witrich, Jürgen Kingelhofer. Changes of circadian blood pressure patterns are associated with the occurrence of lacunar infarction. *Arch. Neurol*. 1998; 55: 683-688.

6- Milton Alter, Gary Friday, Sue Min Lai, John O'Connell, Eugene Sobel. Hypertension and risk of stroke recurrence. *Stroke*. 1994; 25: 1605-1610.

SİGARA VE İNME

Emre KUMRAL

Ege Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı İnme ve Nöropsikoloji Birimi, İzmir

Sigara, son 20 yılda yapılan çalışmalar sonucunda kardiyovasküler hastalıklarda olduğu gibi, serebrovasküler hastalıklarda da bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Özellikle, cohort ve popülasyon veya hastane tabanlı çalışmalarda yapılan analizlerde kalp ve periferik vasküler hastalıklarda olduğu gibi beyin damar hastalıklarında da sigaranın önemli rolü gösterilmiştir. Özellikle 1970'li yıllardan sonra BT, ultrasonografi gibi yöntemlerin gelişmesiyle birlikte, inme etiyopatogenezleri ve oluşan patolojiler daha açık bir şekilde ortaya konmaya başlamıştır. Sigaranın hangi mekanizmalarla, hangi inme alt tiplerine yol açtığı belirlenmesi, son yıllarda yapılan çalışmalarda daha sağlıklı bir şekilde ortaya konmaya başlanmıştır.

İskemik İnme

Sigaranın, dünyadaki çalışmalarda, iskemik inme açısından, kesin bir risk faktörü olduğu ve rölatif riskinin 1.5 ile 5.7 arasında olduğu gösterilmiştir (1,2). Bu konuda yapılan çalışmalar cohort ve olgu-kontrollü çalışmalara dayanmaktadır.

İlk epidemiyolojik verilerden olan Framingham çalışmasında, 1956-1982 yılları arasında serebral infarktı bulunduğu saptanan 243 hastanın analizinde sigaranın erkekler için rölatif riski (RR) 1.6, kadınlar için ise 1.9 olarak verilmiştir (3). Göteborg çalışmasında ise 7495 erkek izlenmiş ve 68 hastada inme gelişmiştir. Bu çalışmada sigara içiminin RR 1.7 olarak bulunmuştur (4). Honolulu Heart Program adlı çalışmada 7.872 erkek 12 yıl kadar izlenmiştir. Bu süre içinde 189 hastada tromboembolik inme gelişmiş ve sigara içiminin RR 2.5 olarak bulunmuştur (5). Kadınlar üzerinde yapılan Boston Hemşire cohort çalışmasında ise 118.539 hemşire 8 yıl kadar izlenmiş ve sigara içenlerde (>25 sigara/gün) RR'in 3.1 olduğu görülmüştür (6).

Toplum tabanlı olgu kontrol çalışmaları, daha güçlü çalışmalar olup, popülasyondaki risk faktörlerini daha doğru ve olgu seçimlerini daha gerçeğe yakın olarak yapabilmektedirler. Bonita ve ark. arının yaptığı bir çalışmada genel olarak inmede sigaranın rölatif riskinin 2.9 olduğunu göstermişlerdir (7). Donnan ve ark. ise 422 ardışık

hastada yaptıkları analizde, sigaranın tromboembolik olaylarda RR nin 5.7 olduğunu göstermişlerdir (1). Gorelick ve ark. 205 iskemik inmeli hastanın analizinde yılda 32 pakete kadar kullananlarda inme RR 2.48 ve 33 paketten fazla içenlerde ise RR 5.60 olduğunu göstermişlerdir (2). Bütün bu çalışmaların sonucunda yapılan meta-analizde, sigaranın iskemik inme için rölatif riskinin 1.5 (1.4-1.6) olduğunu göstermiştir (8).

İntraserebral Kanama

Sigara içimi, özellikle Batı ülkelerinde yapılan analizlerde, intraserebral kanama için bir risk oluşturmadığı 4 çalışmada gösterilmiş (9-12), bir başka ufak çalışma gurubunda ise protektif etkili olduğu (13) ve bir çalışmada ise intraserebral kanama riskini arttırdığı ileri sürülmüştür (14).

Honolulu Heart Program çalışmasında 7 yıllık izlem sonucunda 22 olgunun otopsi serisi yayınlanmıştır (15). Ancak, bu çalışmada subaraknoid kanama ve intraserebral kanama "intrakraniyel kanamalar" başlığı altında toplanmıştır. Bu cohort çalışma sigara içenlerde kanama riskinin arttığı görülmüştür. Honolulu Heart Program'ın 12 yıllık izleminde 7872 hastanın, 75'inde hemorajik inme gelişmiştir. Bu çalışmada sigara içmeyenlere göre içenlerde, erkek ve kadınlarda rölatif risk 2.5 (1.6-4.0) bulunmuştur. Bu arada sigara içmeyi bırakanlarda rölatif riskin 1.7'ye düştüğü görülmüştür (5).

Japonya'da bir bölgede yapılan 10 yıl izlem çalışması sonucunda, 30 serebral kanama olgusu bildirilmiştir (16). Günde 20 sigaradan fazla içenlerde rölatif inme riskinin 2.09 olduğu görülmüştür ancak bu çalışmada istatistiksel anlamlılık yoktur. Tüm yapılan çalışmaların meta-analizinde sigaranın intraserebral kanama yapma riski açısından rölatif riskinin 0.74 (0.56-0.98) olduğu görülmüştür (8). Sonuç olarak denebilir ki, sigara intraserebral kanama açısından bir risk faktörü değildir (17).

Subaraknoid Kanama

Subaraknoid kanama (SAK) meninks irritasyon kanıtlarının olumluluğu, başağrısı, bulantı, kusma yanında lateralizan bulgu genelde olmaması ve

BT'de araknoid aralıkta kan görülmesiyle, tanısı rahatlıkla konan bir klinik tablodur. Bu konuda, Bonita ve ark.'larının toplum tabanlı yaptığı çalışma da sigaranın SAK için bir risk faktörü olduğunu göstermiştir (18). Bu çalışmada 115 SAK'lı hasta 1.586 kontrol olgusuyla karşılaştırılmış ve sigaranın erkeklerdeki RR'in 3.0 (2.0-5.2) ve kadınlarda RR'in 4.7 (2.9-7.6) olduğu saptanmıştır. Bu ve diğer çalışmalarda sigaranın SAK için kesin bir risk faktörü olduğu desteklenmiştir.

Sigaranın Aterogeneze Etkisi

Sigara birçok sistem üzerinden etkileyerek aterosklerozu hızlandırmaktadır (Tablo 1). Son çalışmalar, geniş ekstrakraniyel damarlar, periferik damar sistemi ve beyin damarları için kesin bir risk faktörü olduğunu ortaya koymuştur (19). Sigara özellikle bifurkasyon alanlarında direkt etkiyle veya indirekt etkilerle aterosklerozu katkısı olmaktadır. Yapılan dupleks ve anjiyografi çalışmaları sigaranın miktarı ve içme süresiyle aterosklerozun şiddeti arasında direkt bağlantı olduğunu göstermiştir. Sigarayı uzun süre kullananlarda aterosklerotik plak boyutunun arttığı ve intima tabakasının kalınlaştığı gösterilmiştir.

Sigara içimi, endoteliuma eksojen ve endojen toksin yoluyla zarar vermektedir. Bu toksinlerin karbon monoksit, nikotin, zift (tar) veya kadmiyum olabileceği tahmin edilmektedir. Ayrıca, sigara insan ve hayvan deneylerinde lenfositozis yaparak immünolojik bir yanıtın doğmasına da yol açmaktadır. Bu immün yanıt sonrası endoteliumun yapısının bozulduğu ve endotelium integritesinin dağıldığı ve deskuamasyon geliştiği gösterilmiştir. Sigara bunun yanında lipoprotein mekanizmasını da bozmaktadır. Aşırı kolesterol birikimi endotel hücrelerinde kolesterol birikiminin artmasına ve aterosklerozun büyümesine yol açmaktadır. Koroner by-pass operasyonu geçiren kimselerin aort kolesterol ve kollajen içeriklerine bakıldığı zaman bunların içmeyenlere göre daha yüksek olduğu görülmüştür. Ayrıca kronik sigara içenlerde, serum düşük dansiteli lipoproteinlerin (LDL), yüksek dansiteli lipoproteinlere göre (HDL) daha yüksek olduğu görülmüştür (20).

Sigara aynı zamanda akciğerlere etkileyerek ve hemoglobinden karbonmonoksitle oksijenin yer değiştirmesine etkileyerek polisitemik etki ortaya çıkarır ve bunun sonucunda da polisitemi ortaya çıkar. Kronik içicilerde, yüksek karboksihemoglobinin

Tablo 1. Sigaranın aterogeneze ve hematolojik sisteme etkisi.

Hematokrit yükselmesi
Serum fibrinojen düzeyi yükselmesi
Trombosit işlevlerinin bozulması
Prostasiklin yapım bozukluğu
Sistemik lenfositozis gibi immünolojik yanıt bozukluğu
Vasküler endoteliumun yapısında bozukluk
Damar duvarlarında kolesterol birikiminin artması
LDL düzeyinin yükselmesi
HDL düzeyinin düşmesi

Kronik içenlerde serebral kan akımında azalma

vardır ve oksijen-hemoglobin disosiyasyon eğrisinde sola kayma görülür.

Serum fibrinojeni özellikle kan viskozitesini ayarlayan bir faktördür. Ayrıca pıhtılaşma sürecinde ve aterosklerozda önemli rolü vardır. Özellikle kronik sigara içenlerde, ve toplum tabanlı çalışmalarda sigara kullananların serumlarında yüksek fibrinojen düzeyi bulunmuşlardır.

Hayvan ve insan çalışmaları, sigara kullananlarda, trombosit işlevlerinde de bozukluk saptanmıştır. Kronik içicilerde koagülasyon zamanı uzamış, ADP ile olan agregasyon süreci artmış, pıhtı formasyonu ve retraksiyon oranları yükselmiştir.

Sigaranın başka bir etkisi de prostoglandin sistemi üzerinedir. Özellikle, nikotin uygulanması sonucunda hayvan ve insan aort ve periferik venöz sistemdeki prostasiklin aktivitesinin azaldığı görülmüştür.

Sigara ayrıca vasküler dokulardaki sempatetik sonlanmalardaki kateşolamin salınımını da arttırarak vazokonstriktif bir etki de ortaya çıkarır. Fakat, kronik sigara kullananlarda, kontrol gruplarına göre düşük ortalama kan basıncı vardır. Buna ek olarak da azalmış serebral kan akımı vardır. Serebral kan akımı çalışmalarında sigaranın paradoks etkilere yol açtığı görülmüştür. Kronik sigara kullananlarda, sigara içiminden hemen sonra serebral kan akımı artar, ancak sigara içmeyenlerde ise azalır (20).

Sigara Hangi inme Tipine Neden Olmaktadır?

Olgu-kontrollü veya toplum tabanlı çalışmalar, sigaranın iskemik inme için temel bir risk faktörü olduğu ve özellikle diğer risk faktörleriyle birlikte, inme riskini hemorajik inmeye göre arttırdığı gösterilmiştir (Tablo 2). Hipertansiyon yanında, yaş, cinsiyet, ailede inme veya kardiyak iskemik öyküsü,

hiperkolesterolemi, diabetes mellitusun varlığı inme tipini belirleyebilmektedir. Ayrıca, iskemik inmelerde büyük arter (arteria karotis interna, arteria serebri media, bazılar arter gibi) veya küçük-arter (derin delici arterler) hastalıkları şeklinde bir ayrımla analiz yapıldığında, sigaranın her iki tip için de risk faktörü olduğu görülmüştür (21).

Tablo 2. Hipertansif hastalarda etiyolojiyi belirleyen risk faktörleri.

İskemik inme ve hemorajik inme

Erkek

Yaş>67y + sigara + hiperkolesterolemia + aile öyküsü

Kadın

Yaş>67y + sigara + hiperkolesterolemia + (2 x aile öyküsü) + (2 x diabetes mellitus)

Büyük vs küçük damar hastalığı

Erkek

(2 x sigara) + kardiyak iskemi + aile öyküsü

Kadın

sigara

Bu faktörler yanında, sigara içen kadınlarda kontraseptif kullanımının iskemik inme riskini belirgin olarak artırdığı görülmüştür. Genç Kadınlarda inme adlı çalışmada 598 gebe olmayan kadın izlenmiş ve günde 20 sigaradan fazla içen ve kontraseptif kullananlarda RR 1.2'den 7.6 ya (3.5 - 16.7) yükseldiği görülmüştür (22). Hipertansiyon ve sigaranın, iskemik inme riskini sinerjistik olarak arttırdığı görülmüştür. Bonita ve ark.larının yaptığı çalışmada, hipertansiyonun tek başına inme riskini 4 kat, sigaranın 3 kat arttırmasına karşın, her iki risk faktörünün birlikte 20 kat fazlalaştırdığını göstermişlerdir (7). Bu risk artışı, subaraknoid kanama için de geçerlidir (18).

Sigaranın özellikle gençlerde inme riskini yaşlılara göre arttırdığı ileri sürülmüştür. Melbourne olgu kontrollü çalışmada, 65 yaş altı sigara içenlerde RR 6.8 olmasına karşın 65 yaş üstü sigara içenlerde RR 2.4 olarak bulunmuştur (1). Benzer sonuçlar Framingham çalışmasında da gösterilmiştir. Meta-analiz verileri de, gençlerde sigara içiminin, iskemik inme açısından önemli bir risk olduğunu ortaya koymuştur (8).

Sigara, vasküler sistem üzerine etkilerini yıllarca sürdürebilir. Framingham çalışması, sigara

içiminin bırakılmasından 2 yıl sonra, sigaranın rölatif riskinin kaybolduğunu göstermiştir (3). Melbourne çalışma gurubunun sonuçlarına göre ise, bu risk 15-20 yıl kadar sürmektedir (1). Yapılan diğer çalışmalarda ise fibrinojenin ve diğer bazı hematolojik parametrelerin 10 yıl kadar bozuk olarak sürebileceği gösterilmiştir (23).

Sigara içenlerin yanındakiler ve eşler de damar hastalıkları açısından risk altındadır. Sigara içen bir kişinin eşinde inme riski normale göre 1.7 kat (1.2-2.6) fazladır. Sigara içenlerin akrabalarında inme riski 1.2 kat fazla olup, istatistiksel anlam taşımamaktadır (24). Özellikle sigara içenlerin eşlerinin 1.3 paket/günden fazla içimlerde, inme risklerinin yükseldiği de görülmüştür.

Sonuç

Bugünkü veriler, iskemik inme ve subaraknoid kanama için sigaranın kesin bir risk faktörü olduğunu göstermiştir. Özellikle, gençlerde sigara kullanılması yanında hipertansiyon, kontraseptif veya diğer risk faktörlerinin eşlik etmesi durumunda, inme riskinin yükseldiği belirlenmiştir. Bugün 3. Dünya ülkelerinde sigara içiminin teşvik edildiği ve gençlerde bunun yaygınlaştığı gözlenmektedir. Bu nedenle, ulusal sağlık politikası içinde mutlaka sigaraya karşı savaşın hızlandırılması ve toplumu bu konuda eğitilmesinin sağlanması gerekmektedir. Özellikle pasif içimin de bir risk faktörü olduğu gözönüne alınırsa, kapalı toplantı salonlarında, hastanelerde, spor alanlarında, okullarda sigara içenlerin ağır cezalarla engellenmeye çalışılması toplumsal bir görev olarak karşımızda durmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Donnan GA, McNeil JJ, Adena MA, Doyal AE, O'Malley HM, Neill GC. Smoking as a risk factor for cerebral ischemia. *Lancet* 1989; ii: 643-647.
2. Gorelick PB, Rodin MB, Langenberg P, Hier DB, Costigan J. Weekly alcohol consumption, cigarette smoking and the risk of ischemic stroke: Results of a case control study at three urban medical centers in Chicago, Illinois. *Neurology* 1989; 39: 339-343.
3. Wolf PA, D'Agostino RB, Kannel WB, Bonita R, Belanger AJ. Cigarette smoking as a risk factor for stroke. The Framingham Study. *JAMA* 1988; 259: 1025-1029.
4. Harmsen P, Rosengren A, Tspogianni A, Wilhelmsen L. Risk factors for stroke in middle aged men in Göteborg, Sweden. *Stroke* 1990; 21: 223-229.
5. Abbott RD, Yin Yin MA, Reed DM, Yano K. Risk of stroke in male cigarette smokers. *N Engl J Med* 1986; 315: 717-720.
6. Colditz GA, Bonita R, Stampfer MJ, Willett WC, Rosner B, speizer FE, Hennekens CH. Cigarette smoking and risk of stroke in middle-aged women. *N Engl J Med* 1988; 318: 937-941

7. Bonita R, Scragg R, Stewart A, Jackson R, Beaglehole R. Cigarette smoking and risk of premature stroke in men and women. *Br Med J* 1986; 293: 6-8.
8. Shinton R, Beevers G. Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. *Br med J* 1989; 28: 789-794.
9. Calandre L, Arnal C, Ortega JF, Bermejo F, Felgeroso B, del ser T, Vallejo A. Risk factors for spontaneous cerebral hematomas: Case-control study. *Stroke* 1986; 17: 1126-1128.
10. Fogelholm R, Murros K. Cigarette smoking and risk of primary intracerebral hemorrhage. *Acta Neurol Scand* 1993; 87: 367-370.
11. Gill JS, Shipley MJ, Tsementzis SA, Hornby R, Gill SK, Hitchcock ER, Beevers G. Cigarette smoking: A risk factor for hemorrhagic and nonhemorrhagic stroke. *Arch Intern Med* 1989; 149: 2053-2057.
12. Monforte R, Estruch R, Graus F, Nicolas JM, Urbano-Marques A. High ethanol consumption as risk factor for intracerebral hemorrhage in young and middle aged people. *Stroke* 1990; 21: 1529-1532.
13. Bell BA, Ambrose J. Smoking and the risk of a stroke. *Acta Neurochir (Wien)* 1982; 64: 1-7.
14. Jamrozik K, Broadhurst RJ, Anderson CS, Stewart-Wynne EG. The role of lifestyle factors in the etiology of stroke: A population-based case-control study in Perth, Western Australia. *Stroke* 1994; 2: 51-59.
15. Stemmerman GN, Hanyashi T, Resch Ja. Risk factors related to ischemic and hemorrhagic cerebrovascular disease at autopsy. *The Honolulu Heart Study Stroke* 1984; 15: 23-28.
16. Tanaka H, Veda Y, Hayashi M. Risk factors for cerebral hemorrhage and cerebral infarction in a Japanese rural community. *Stroke* 1982; 13: 62-73.
17. Thrift AG, McNeil JJ, Donnan GA, for the Melbourne Risk Factor Study Group. *Cerebrovasc Dis* 1999; 9: 34-39.
18. Bonita R. Cigarette smoking, hypertension and the risk of subarachnoid hemorrhage: A population-based case control study. *Stroke* 1986; 17: 831-835.
19. Gordon T, Kannel WB. Predisposition to atherosclerosis in the head, heart and legs. The Framingham study. *JAMA* 1972; 221: 661-666.
20. Donnan GA, You R, Thrift A, McNeil JJ. Smoking as a risk factor for stroke. *Cerebrovasc Dis* 1993; 3: 129-138.
21. Bogousslavsky J, Castillo V, Kumral E, Henriques I, Van Melle G. Stroke subtypes and hypertension. Primary hemorrhage vs infarction, large vs small-artery disease. *Arch Neurol* 1996; 53: 265-269.
22. Collaborative Group for the Study of Stroke in Young Women: Oral contraceptives and stroke in young women. Associated risk factors. *JAMA* 1975; 231: 718-722.
23. Yarnell JWG, Sweetnam PM, Rogers S, El-wood PC, Bainton D, Baker JA, Eastham R, O'Brien JR, Etherington MD. Some long-term effects of smoking on the haemostatic system: A report from the Caepilly and Speedwell Collaborative Surveys. *J Clin Pathol* 1987; 40: 909-913.
24. Fielding JA, Phenow KJ. Health effects of involuntary smoking. *New Engl J Med* 1988; 39: 1452-1459.

DİYABET VE SEREBROVASKÜLER HASTALIK

Suat TOPAKTAŞ

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Sivas

Bu başlık altında önce ateroskleroz patogenezi ile ilgili en yeni bilgiler özetlenecek, Diabetes mellitus'un bu süreci hızlandırma yolları kısaca belirtilecek ve diyabet ve SVH arasındaki ilişkiden söz edilecektir.

Aterogenez ile ilgili güncel kavramlar

LDL seviyesinde artma yada HDL seviyesindeki düşmenin aterosklerozun önemli bir belirleyicisi olduğu genel olarak kabul edilmektedir. Hiperkolesteroleminin düzeltilmesi aterosklerozun progresyonunu azaltır, koroner arter hastalığı morbitide ve mortalitesini düşürür. Fakat LDL seviyesindeki yüksekliğin arter duvarındaki lezyonu nasıl başlattığı ancak yakın zamanlarda anlaşılmıştır. Burada yer alan ateroskleroz ile ilgili bilgiler Ellenberg & Rifkin's Diabetes Mellitus, (1997) dan derlenmiştir. (1) ve tüm anlatılanlar Şekil 1'de özetlenmiştir.

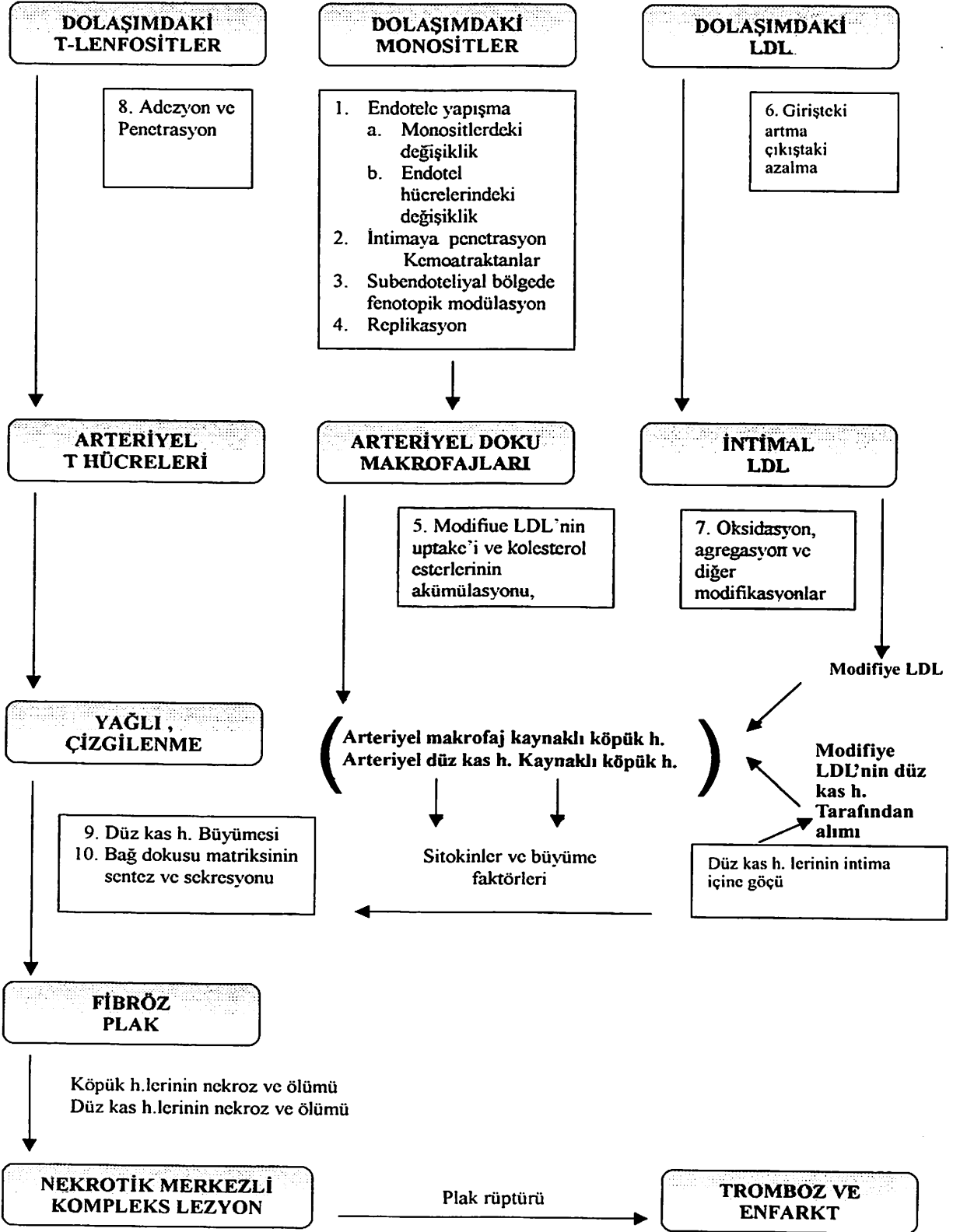
Aterosklerozdaki en erken lezyon yağlı çizgilenmedir. Bu lezyon öncelikle lipid yüklü köpük hücrelerinden oluşur. Bu hücrelerin pek çoğu sirkülasyondaki monositlerden oluşmaktadır. Kolestrolden zengin diyetle beslenen hayvanlarda sirkülasyondaki monositlerin arteriyel endoteliuma daha fazla yapıştıkları gösterilmiştir. Hiperkolesterolemi bir yolla endotel hücreleri üzerindeki spesifik adezyon moleküllerinin ekspresyonunu indüklemektedir. Hiperkolesterolemi hem LDL oksidasyonunu etkiler (arttırır) ayrıca sirkülasyondaki monositlerin endotele yapışma olasılığını artırır. Hücreler arası ilişkilerde Selectin ve integrin gibi adezyon moleküllerinin rolü üzerinde araştırmalar yapılmaktadır. Yapışan monosit kemotaktik faktörlere yanıt olarak intima-maya penetre olur. Kısaca kemotaktik faktörlerce değinecek olunursa, okside olan LDL'nin direkt olarak kemoatraktan olarak etki ettiğini belirtmek gerekir. Ayrıca okside LDL, indirekt olarak endotel hücrelerinden monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1) salınımını stimüle eder. Endotel hücrelerinde meydana gelen "platelet derived growth factor" (PDGF), makrofajlar ve düz kas hücreleri de diğer kemoatraktan adaylarıdır.

Subendotelial bölgeye giren monosit burada farklılaşma sürecine girer ve ekprese edilen genlerin repertuarını radikal olarak değiştirerek arteriyel doku makrofajı'nın özelliklerini kazanır. Bu farklılaşmanın nasıl olduğu henüz bilinmiyor. Sonraki aşamada lipit akümüasyonu başlar. Bu lipitler plazma lipoproteinlerinden gelirler, arter duvarının kendisi kolesterol sentezlemez. Lipid yüklü hücrelerdeki lipitler primer olarak kolesterol esterleridir. Kolesterol esterlerinin tümü de sirkülasyondaki lipoproteinlerden meydana gelmektedir. Fakat burada bir paradoks vardır: Hücre kültürlerinde sirkülasyondaki monositler, doku makrofajları ve düz kas hücreleri doğal LDL'yi, fazla miktarda kolesterol yapmak için yeterince hızlı bir şekilde alamazlar. Çünkü bu hücreler LDL'yi Goldstein-Brown reseptörü ile almaktadırlar. Bu reseptörler de hücrenin kolesterol miktarı arttıkça "down regulasyon" durumuna girerler. Bu, hücreyi kolesterol akümüasyonundan koruma mekanizmasıdır. O halde makrofajlar ve arter duvarındaki düz kas hücreleri aşırı miktarlarda kolesterolü nasıl kendi içlerine doldurabiliyorlar?

Diğer bir paradoks da şudur: Familial hiperkolesterolemi vakalarında LDL reseptörleri bulunmaz. Fakat bunlar tıpkı normal LDL reseptörlerine sahip ve yüksek plazma LDL düzeyi olan hastalar gibi köpük hücreleri birikimi gösterirler

Bu iki paradoks bizi şu sonuca varmaya zorlamaktadır: LDL mutlaka, bir şekilde makrofaj tarafından alınmadan önce modifiye olur. LDL'nin oksidasyonu LDL'yi doğal LDL reseptörlerince tanınmayacak şekilde modifiye eder, fakat makrofaj üzerindeki başka bir reseptörce tanınır. Bunlar muhtemelen "down regüle" olmayan reseptörlerdir. Böylece modifiye formdaki LDL yeterince hızla alınarak, hücre içerisinde kolesterol esterleri progresif olarak birikir.

En erken lezyon olan yağlı çizgilenme başlıca monosit/makrofaj orijinli köpük hücreleri ile düz kas orijinli köpük hücrelerinden ibarettir. Ancak T lenfositleri de başlangıçtan itibaren işin içerisindeyler. Bunlar köpük hücreleri popülasyonuna katkıda bulunmazlar, fakat yağlı çizgilenmenin fibröz plak'a geçişinde önemli rol oynarlar.



Bu süreç kronik inflamatuvar süreçte görülenlere benzer. Bu işlemdeki tüm major hücreler (Endotel hücreleri, makrofajlar, T lenfositler, düz kas hücreleri); kemotaktik hücreleri, mitojenik faktörleri ve çeşitli sitokinleri meydana getirme ve salgılama özelliklerine sahiptir. Tüm bu olayların sonucunda düz kas hücreleri fragmente internal elastik membran içerisinden büyürler, replike olurlar, proteoglikan, kollejan, elastin ve diğer yumuşak doku matriks elementleri salgılanır ve lezyonun tepesinde fibröz bir başlık (fibrous cap) oluşur.

Aslında yağlı çizgilenmeden fibroz plak'a geçişin nasıl olduğu tam olarak bilinmemektedir. Bazı popülasyonlarda yağlı çizgilenme var olmasına rağmen bunlar nadiren plak haline dönüşmektedirler. Yani progresyon kaçınılmaz değildir. Bir görüşe göre, tam olarak gelişmiş olan yağlı çizgilenme üzerindeki endotel hücrelerinin bütünlüğünü kaybetmesi ile alttaki lezyon kan akımına maruz kalmaktadır. Bu durumda platelet agregasyonu olur ve bunu takip ederek PDGF dahil pek çok sitokin salgılanır ve böylece yağlı çizgilenme plak'a dönüşür. Aslında bu bir tamir sürecidir.

Fibröz başlık tromboz için kaynak değildir. Plağın kendisi büyüyerek stenoza yol açabilir. Ancak tehlikeli olanı fibröz plağın erode olup rüptüre olması ve terminal trombüs oluşumudur.

Diyabet'te Ateroskleroz

Diyabetik hastalardaki lezyonlar nitelik olarak non diyabetiklerdekinden ayırdedilemez. Ancak progresyon hızı daha fazladır ve fatal sonuçlanma oranı daha fazladır.

Diyabetik hastalarda aterosklerotik sürecin hızlanması ile ilgili potansiyel mekanizmalar arasında dislipidemi, insülin rezistansı ve hiperinsülinemi, glikolizasyonun artması, lipoproteinlerin oksidasyonunun artması, düz kas proliferasyonunu yol açan hormon veya büyüme faktör düzeylerinde artış, prokuagülan durum sayılabilir (2). Diyabetiklerde glukolizasyon ile oksidasyon arasındaki ilişki önemlidir. Hiperglisemi hem LDL'nin modifikasyonunu hem de glukolize olmuş protein yapımını artırır. Glukolizasyon son ürünleri birikir.

Diyabetik hastada kan şekeri kontrolünün ateroskleroz riskini azaltıp azalmadığı söylene-memektedir. Ancak pek çok belirti hipergliseminin sıkı takibinin yararlı olacağını düşündürmektedir.

Diyabet ve Serebrovasküler Hastalık

Diyabetik popülasyonda SVH'nın sık görülmesine ve SVH'ya bağlı mortalite ve morbitidenin bu popülasyonda daha fazla olmasına karşın diyabetik hastalardaki SVH hakkında literatürde fazla bilgi bulunmamaktadır.

Non diyabetik popülasyonda iskemik serebral enfarkta bağlı strok vakalarının %80'inde, kanama % 20'sinde görülür. Diyabetik popülasyonda intraserebral ve subaraknoid kanamaya non diyabetik popülasyona oranla daha az rastlandığı ileri sürülmüştür (3). Fakat diyabetin koruyucu etkisi eğer gerçekten varsa da pek açık değildir. Olası açıklamalar şunlardır: Arter duvarındaki diyabete bağlı değişiklikler parankimal kanamadan sorunlu arteryel lezyonları geciktirebilir veya kaldırabilir. Aynı arteryel değişiklikler sakküler anevrizma oluşumunu durdurur veya kanamayı engelleyebilir. Diabetes mellitus gelişimini predispoze eden anevrizma riskini azaltan genetik bir bağlantı mevcut olabilir. Epidemiyolojik çalışmalar subaraknoid kanama (SAK) riskinin sigara için, alkol toksitesine giren veya oral kontraseptif kullananlarda daha fazla olduğunu düşündürmektedir. Diyabetik hastalar bu tür alışkanlıklarını değiştirerek (SAK) riskini azaltmış olabilirler. Ancak çok yakın zamanda yapılmış bir çalışma, akut iskemik strok nedeniyle rtPA tedavisi yapılan hastalardan diyabeti ve kan şekeri yüksek olanlarda intraserebral hemoraji riskinin arttığını göstermiştir (4). Olası açıklama hipergliseminin mikrovasküler yapı üzerindeki harabiyet yapısı etkisidir.

Diyabetik hastalarda, myokard infarktüs (MI) sonrası strok sıklığı üzerinde fazla durulmamıştır. Ancak yakın zamanlarda yapılan prospektif bir çalışmada, MI nü takiben strok prevalansının diyabetiklerde non diyabetiklere oranla daha yüksek olduğu (% 7 karşı % 3 p=0.020) bulunmuştur (5). Bu çalışmada, hipertansiyon; MI sonrası stroku artıran bir risk faktörü olarak saptanmıştır. MI sonrası embolik strok, sol ventrikül fonksiyon bozukluğuna bağlı trombüs formasyonundan orijin almaktadır. Bu çalışma ayrıca, diyabetik hastaların sol ventrikül fonksiyon bozukluğuna bağlı hipotansif strok açısından risk altında olduğunu göstermiştir.

Diyabetik Hastalarda Eksrankranial Karotis Hastalığı ile Strok ilişkisi

Bell'in diyabetik hastalardaki strok konusundaki

geniş derleme makalesinde Kuebler ve arkadaşlarına ait olan ve bu konudaki tek olan prospektif çalışmadan bahsedilmektedir (6). Bu çalışmaya göre, % 50'den fazla karotis stenozu, diyabetik hastaların % 8.2'sinde, yaş ve cinsiyeti bakımından eş kontrol grubunun %0.7'sinde saptanmıştır. Önemli ölçüde karotis darlığı olanların %20'sinde, stenozu olmayanların %2'sinde iskemik strok meydana gelmiştir. Fakat iskemik olayı olan diyabetiklerin yalnızca %28'inde önemli ölçüde karotis stenozu saptanmış, bu vakaların çoğunda enfarkt, stenoz tarafından oluşmuştur. Bu nedenle karotis darlığı diyabetik hastalarda serebral iskeminin major sebebi olarak görülemez. Aynı makalede otopsi çalışmalarının bunu desteklediği belirtilmektedir. Diyabetik hastalardaki iskemik strokların pek çoğunda olayın küçük paramedian arterlerin tıkanmasına bağlı olduğu görülmüştür. Bunun sebebi belli değildir. Kollaps, trombüs, emboli, mikroateroma veya spazm ya da tüm bunların kombinasyonu söz konusu olabilir Diyabetik hastalarda % 5'lik CO₂ inhalasyonu gibi vazodilatör stimulusa serebral kan akımı artışı cevabı gösterilememiştir. Bu yetersizliğin diyabetik otonomik nöropatiden ve/veya NO gibi endotel vazodilatör faktörün salınımında azalmaya yol açan endotel hastalığından kaynaklandığı düşünülebilir. Yakın zamanlarda yapılan bir çalışmada insüline bağımlı olmayan diyabetik hastalarda otonomik nöropati'nin strok için bağımsız bir risk faktörü olduğu (OR,6.7;% 95 C1, 1.5-29.5; p=0.012) bulunmuştur (7). Ayrıca bu çalışmada 5 yıl takip edilen diyabetik hastalarda otonomik nöropati oranı laküner enfarktı olan stroklu hastalarda, stroklu olmayanlardan fazla bulunmuştur (%50'ye karşı % 15.3 p=0.032). Bu bulgu diyabetik hastalarda laküner enfarktının otonomik nöropati ile ilgili olabileceği düşüncesini desteklemektedir.

Diyabetik Hastalarda Artmış Strok İnsidansı

Bell'in makalesinde bu konuda yapılmış popülasyon çalışmalarından söz edilir (6). Tablo 1'de bu çalışmalar özetlenmiştir. Bu çalışmalarda strok prevalansının, diyabeti bilinenlerde, tanı konmamış diyabetlilerde ve glukoz intoleransı olanlarda arttığı görülmektedir. Bu çalışmalarda relatif riskin kadın diyabetiklerde artmış olduğu, en büyük relatif riskin 5.ve 6. dekadlarda olduğu; daha ileri dekadlarda azaldığı görülmektedir. İsveç'te riskin diyabetik kadınlarda 13, diyabetik erkeklerde 6 misli arttığı dikkati çekmektedir.

Strokun relatif riski geniş bir coğrafik varyasyon göstermektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde en sık güneydoğu bölgesinde görülmektedir. Bu bölgede hipertansiyon prevalansının sık olduğu Afrika kökenli Amerika'luların çok olması strok prevalansını arttırmaktadır.

Tablo 1 : Diyabetik Popülasyonda Strok Prevalansındaki Artış

Çalışma	Relatif Risk
Framingham,MA	Erkeklerde 5 ve 6. Dekadlarda 4 misli, 7.dekadda aynı Kadınlarda 5.dekadda aynı 6. Dekatta 4 misli 7.dekadda 3 misli.
US	45-64 yaş grubunda 4 misli 65-75 " " 2.5 "
Rochester.NY	1.4 misli
US	45-69 yaş grubunda 1.4 misli.
Monroe,NY	3.3 misli.
Hollanda	2.2 "
İsrail	5.dekadda 6, 6.dekadda 3, 7. Dekadda2 misli.
Chicago	1.3misli
Birmingham,AL	3.3 " erkek, 5.7 misli kadınlarda
Hawaii	2 misli.
Japonya	2 "
İsveç	6 misli erkek, 13 misli kadınlarda "

Stroklu hastaların pek çoğunda tanı konmamış diyabet saptanır. Bu durum, random serum glukozu artışı ve glukolize hemoglobin düzeyindeki artışın birlikte olmasıyla ortaya konur. Stroklu 200 hastanın % 7'sinde tanı konmamış diyabet saptandığı bildirilmiştir (6).

İnsüline bağımlı diyabet (IDDM) vakalarında strok ve stroktan ölüm sıklığı insüline bağımlı olmayan diyabet (NIDDM) hastalarına göre daha azdır. Bell'in makalesinde mortalite çalışmalarından söz edilir (6). Buna göre, Krowelski IDDM'li hasta grubunda yalnızca bir hastanın öldüğünü (beyin kanaması); Deckert 40 yıldan fazla süren IDDM'li grupta strok insidansının % 10, ölüm oranının % 7 olduğunu; Turnbridge 50 yaş altı 448 diyabetik hastada stroktan ölüm oranını % 7, iskemik kalp hastalığından ölümü % 41, renal hastalıktan ölüm oranının % 19 olduğunu bildirmiştir. IDDM'li hastalarda strok prevalansı ve stroktan ölüm diyabetik nefropati ile ilgili olabilir.

Proteinüri geliştiğinde sistolik ve diastolik KB yükselmesinin yanısıra Von Willerbrandt faktörü, fibrinojen düzeyi, platelet sayısı ve agregabilitesi artar. Doku plazminojen aktivatörünün ve plazminojen aktivatör inhibitörünün hem bazal hem de stimülasyonlu düzeyi artar.

Glukoz intoleransı yani açlık glukoz seviyesi normal olup glukoz tolerans testinde glukoz seviyesi artmış olan hastalarda strok prevalansı araştırılmıştır. Honolulu Kalp çalışması'nda serum glukozu 115 mg. %'nin altında olanlara kıyasla, serum glukozu 199 %'de mg'ın üzerinde olan non diyabetik kişilerde tromboembolik strok riski 1.4 misli (% 95 CI 1.1-1.8 $p < 0.01$) fazla bulundu. Aynı non diyabetik popülasyonda, glukozürisi olanlarda, olmayanlara kıyasla tromboembolik strok riski 2.7 misli (% 95 CI 1.6-4.5 $p < 0.001$) fazla bulundu (8). Bu çalışmada Diabetes mellitus yada glukoz intoleransı ile hemorajik strok arasında bir bağıntı bulunmadı. Ancak çok yakın zamanda Amerika'da yapılan "III. National Health and Nutrition Examination Survey) adlı çalışmada Diabetes Mellitus'un aksine, glukoz toleransı ile strok ya da myokart enfarktüsü arasında bir ilişki bulunmadığı, daha önceki çalışmalarda bulunan risk artışının metodoloji hatalarından ileri geldiği bildirildi (9).

Strok ile gelen non diyabetik hastaların % 10'un da serum glukozu normalden yüksek bulunur. Bu vakalarda GHb düzeyi normaldir. Daha sonra yapılan glukoz toleransı testi normal bulunur (6). Buna stres hiperglisemisi denir. Sıklıkla beyin sapı infarktından sonra görülür ve beyin sapı glukoz düzenleme merkezinin hasarına bağlı olduğu ileri sürülür. Stres hiperglisemisi olan stroklu hastalarda prognoz glukoz düzeyi normal olanlardan çok daha kötüdür (6).

Diyabetli Hastalarda Strok'a İlişkin Risk Faktörleri

NIDDM'lu hastalardaki iskemik kalp hastalığı ile ilgili risk faktörlerinin, strok için de geçerli olabileceği düşünülebilir. Fakat bu risk faktörlerinin çoğunun diyabetik hastalarda strok riskini artırdığı gösterilmemiştir.

Yaş, non diyabetik popülasyonda olduğu gibi diyabetiklerde de en büyük risk faktörüdür. Irk keza major bir faktördür. Strok prevalansı yüksek olan siyahlarda ve Japon'larda, diyabetik olanlarda risk daha da artmaktadır.

Diyabetik kadınlarda cinsiyetin koruyucu etkisi kalkmıştır ve strok her iki cins diyabetikte de eşit oranda görülmektedir (6).

Genel popülasyonda hipertansiyon strok için en güçlü risk faktörüdür. Diyabetik popülasyonda hipertansiyon prevalansı yüksektir (10). Fakat Diyabetes mellitus'un kendisinin kan basıncından bağımsız bir risk faktörü olup olmadığı fazla araştırılmamıştır ve sonuçlar çelişkilidir. Ancak Barret-Connor'un popülasyon tabanlı kohort çalışmasında sistolik kan basıncı stratifiye edilerek ve multivariat (çoklu değişken) analiz yapılarak diyabetin strok için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (11).

Yakın zamanlarda yapılan bir popülasyon çalışması hiperinsülinemi ve insülin rezistansının strok riskini artırdığını göstermiştir (12).

Yine yakın zamanlarda yapılan bir çalışmada hiperinsülineminin NIDDM'li hastalarda strok için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (13).

Diyabetik nefropatide strok prevalansı yüksektir. Bu komplikasyon; hipertansiyon, hiperlipidemi, platelet agregasyonu, pıhtılaşma faktörleri ve arter duvarı endotel permeabilitesinde artış ile seyreden bir durum olduğu için strok prevalans artışı sürpriz değildir. Fakat diyabetik retinopati ile strok prevalansındaki artış yönünde bir delil yoktur.

Strok geçiren diyabetik hastalarda mortalite ve morbidite artışı

Pek çok çalışma strok geçiren diyabetik hastalarda mortalitenin arttığını göstermiştir. Bunlar arasında en dikkatlice yapılmış olanlardan birisi 20 ve 15 yıllık takiplerin yer aldığı Finlandiya çalışmasıdır. Bu çalışmada, Diyabetes mellitus, stroklu hastalarda ölüm ile ilgili en güçlü risk faktörü olarak bulunmuştur. Relatif risk erkeklerde 3.8, kadınlarda 6.0 ($p < 0.001$) idi. Bu çalışmada, çalışmanın başlangıcında diyabeti olanlar ile takip sırasında diyabeti çıkanlarda stroktan ölüm riski karşılaştırıldığında, başlangıçta diyabetik olan erkeklerde risk 6, kadınlarda 8 misli artmış bulundu (14). Bu çalışma diyabetik hastalarda stroktan ölüm riskinin çok yüksek olduğunu, diyabetin süresinde önemli bir risk faktörü olduğunu göstermektedir.

Diğer bir çalışma strok geçiren diyabetik hastalar ile non diyabetik stroklu hastaların karşılaştırıldığı survival çalışmasıdır. 5 yıl

sonunda non diyabetik grubun % 40'ı, diyabetik grubun % 20'si hayattaydı (6). Genel populasyonda bu % 80'dir. Mortalite artışı hipertansiyondan çok iskemik kalp hastalığı ile ilgili bulundu.

Çalışmalar, diyabetik hastalarda; glukoz intoleransı olanlarda ve stres hiperglisemisi olanlarda stroktan sonra morbiditenin arttığını göstermektedir (6). Morbidite artışı predizpoze metabolik durumdan çok, ilk başvurudaki glukoz düzeyi ile ilgili gibi görünmektedir. Bell, makalesinde, pek çok çalışmaya atfen kritik glukoz düzeyinin % 120 mg olduğunu belirtmektedir (6). Berger ve arkadaşları yaptıkları retrospektif bir çalışmada stroklu hastalarda açlık kan glukoz düzeyi > 150 mg/dl olanların %42'sinin ilk hafta içerisinde öldüklerini ve bunların beyinlerinde transtentoryel herniasyon saptandığını; AKŞ 100-150 mg/dl olanlarda orta derecede mortalite ve serebral ödem belirtisi olduğunu; AKŞ < 100mg/dl olanların hiçbirisinin ölmediğini tek bir hastada serebral ödem saptandığını (Tablo 2) bildirdiler (15).

Bell, makalesinde, İngiltere'de yapılan bir çalışmaya atfen, geliş glukozu < 120 mg/dl olanlarda 4 hafta içinde hemiparazinin tamamen düzeldiğini, glukoz > 120 mg/dl olanların hiçbirisinde aynı sürede tam düzelme olmadığını bildirmektedir (6).

Tablo 2 : Glukoz düzeyi ile klinik ve BT bulguları arasındaki ilişki (Berger'den modifiye edilmiştir.)

	Grup 1 (AKŞ > 150ml/dl)	Grup 2 (AKŞ=100-150 ml/dl)	Grup 3 (AKŞ<100ml/dl)
Hasta Sayısı	12	13	14
Ölen	5 (%42)	2(%15)	0
Düzelme Olmayan	4 (%33)	0	2 (%14)
Düzelen	3 (%25)	11 (%85)	12 (%86)
BT'de Shift	7 (%58)	2 (%15)	0
Ventriküler komp.	2 (%17)	4(%31)	1(%7)
Ödem Yok	3 (%25)	7(%54)	13(%93)

Diyabetik hastalarda strok mortalite ve morbiditesindeki artışın sebebi pek anlaşılammıştır. Bell'in makalesinde çeşitli yazarlara atfen yapılan hayvan çalışmalarından bahsedilmektedir (5). Bu çalışmalara göre serebral iske mi öncesinde akut hiperglisemi histolojik beyin hasarına yol açmakta ve kötü sonuçlanmaktadır. Hipoglisemide ise bunun tersi olmaktadır. Diğer taraftan hiperglisemi akut iskemik olaydan sonra akut olarak indüklenirse bunun infarkt büyüklüğü yada sonuç üzerindeki etkisi az olmaktadır. Hayvan

çalışmaları kronik hipergliseminin strok hasarını kötüleştirdiğini göstermiştir. Hem klinik hem de hayvan çalışmaları hiperglisemi ile stroka bağlı zedelenme arasındaki ilişkiyi ortaya koyduğu için buradaki mekanizmaların bilinmesi strok şiddetini azaltmak için klinik ve farmakolojik yöntemler geliştirmede yardımcı olacaktır.

Hiperglisemi olduğunda strok harabiyetinin artması ile ilgili 2 açıklama vardır:

I. Strok sonucu oluşan hipoksik durumda, glukoz anaerob olarak laktik aside metabolize edilir. Ekstra ve intrasellüler asidoz nöron, glia ve vasküler dokuda hasara yol açar. Muhtemelen iskemik alandaki laktik asit üretimine, hem kan-beyin bariyerindeki değişiklikleri, hem de nöron ve glial hücre membranlarındaki hücre içine glukoz girişinde artışa yol açacak değişikliklerin katkısı olmaktadır. Hayvan modellerinde gliseminin etkileri farklı anatomik yerlerde farklı olabilir. Enfarktın merkezinde aşırı glukoz hasarı arttırırken, çevre iskemik alanda glukoz, hasarı azaltabilir. Bu muhtemeldir, çünkü çevre iskemik alanda hipoksi dolayısıyla laktik asit üretimi daha azdır (16,17).

II. İskemi esnasında eksitator ve nörotoksik nörotansmitterler olan glutamat ve aspartat'ın ekstra sellüler konsantrasyonları artar. Normal şartlarda glutamat'ın salınımı postsinaptik reseptörlerde artar ve depolarizasyona yol açar. Hiperglisemi ve hipoksi olduğunda nöronları ölüme gönderen bu aminoasitlerin konsantrasyonu artar, çünkü hem salınım artmıştır ve hem de normalde glutamat ve aspartat'ın detoksifikasyonunu sağlayan enerjiye bağımlı reuptake bozulur. Böylece post snaptik nöron aşırı uyarılır ve nihai olarak ölüme gider; glial ve vasküler doku sağlam kalır (18,19).

Berger, inkomplet fokal serebral iske mi modelinde hiperglisemi ile indüklenen serebral doku asidozunun Ca antaganisti Nimodipin ile önlenbildiğini göstermiştir (20). Bu nedenle kalsiyum kanal blokörlerinin strok geçiren diyabetik ya da hiperglisemili hastalarda strokun şiddetini azaltmada özel tedavi değeri olabilir.

Diyabetik Hastada Stroktan Primer Korunma

Öncelikle hipertansiyonun saptanıp tedavisi gerekir. Diyabetik popülasyonda sigara, gliseminin kontrolü, obesite ve hiperglisemi strok için

bağımsız risk faktörleri olarak gösterilmemiştir (6). Ancak tüm bunlar ateroskleroz için risk faktörleridir ve bu nedenle agresif bir biçimde ortadan kaldırılmalıdır. Ayrıca kırk yaş üzerindeki diyabetik kişilerde günlük aspirin kullanımı mantıklı gibi görülse de diyabetik popülasyonda primer koruma için literatürde herhangi bir çalışma yer almamaktadır.

Diyabetik Hastada Strokta Sekonder Koruma

Geçici iskemik atak ya da strok geçiren diyabetik hastalarda antiplatelet tedavi endikasyonu vardır.

Karotid endarterektomiye giden diyabetik hastalarda perioperatif mortalite non diyabetiklerle aynı, fakat takiplerde diyabetik hastalarda myokart enfarktüsünden ölüm oranı daha yüksek (% 55'e karşı % 2) bulunmuştur (21). "Asemptomatik Karotid Ateroskleroz çalışması" (ACAS) nın cerrahi mortalite ve morbidite yönünden detaylı analizi, Diabetes mellitus'un perioperatif strok riskini arttırdığını göstermiştir (22).

KAYNAKLAR

1. Steinberg D. Diabetes and atherosclerosis. In Ellenberg and Rifkin's Diabetes Mellitus, Eds: Daniel Porte, Robert S. Sherwin. 1997. Appleton & Lange. Stamford, Connecticut. p.193-206
2. Burchfiel CM et al. Glucose Intolerance and 22-year stroke incidence. Stroke. 1994;25:951-957
3. Adams HP et al. Prevalance of Diabetes mellitus among patients with subarachnoid hemorrhage. Arch Neurol. 1984; 41:1033-1035
4. Demchuk AM et al. Serum glucose level and diabetes predict tissue plasminogen activator-related intracerebral hemorrhage in acute ischemic stroke Stroke. 1999;30:34-39
5. Pullicino PM et al. Stroke following acute myocardial infarction in diabetics. J Int Med. 1992; 231: 287-293
6. Bell DSH. Stroke in the diabetic patient. Diabetes care. 1994; 17(3): 213-219
7. Töyry JP et al. Autonomic neuropathy predicts the development of stroke in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. Stroke. 1996; 27: 1316-1318
8. Abbot RD, Donahue RP. Diabetes and the risk of stroke The Honolulu heart program. JAMA. 1987; 257(7): 949-952
9. Quareski AI et al. Impaired glucose tolerance and the likelihood of nonfatal stroke and myocardial infarction. The Third National Health and Nutrition Examination Survey. Stroke. 1998; 29: 1329-1332
10. Reaven PD, Barret-Connor EL, Browner DK. Abnormal glucose tolerance and hypertension. Diabetes Care. 1990;13(2):119-125
11. Barret-Connor E, Khaw KT. Diabetes mellitus: An independent risk factor for stroke? Am J Epidemiol. 1988; 128(1): 116-123
12. Pyörälä MP et al. Hyperinsulinemia and the risk of stroke in healthy middle-aged men. The 22 year follow-up results of the Helsinki policeman study. Stroke. 1998; 29: 1860-1866
13. Lehto S et al. Serum uric acid is a strong predictor of stroke in patient with non-insulin dependent Diabetes mellitus. Stroke. 1998; 29: 635-639
14. Tuomilehto J et al. Diabetes mellitus as a risk factor for death from stroke. Prospective study of the middle-aged Finnish population. Stroke. 1996; 27: 210-215
15. Berger L, Hakim AM. The association of hyperglycemia with cerebral edema in stroke. Stroke. 1986;17(5):865-871
16. Smith ML, Hanwehr R, Siesjö BK. Changes in extra- and intracellular pH in the brain during and following ischemia in hyperglycemic and in moderately hypoglycemic rats J Cereb Blood Flow Metab. 1986; 6(5): 574-583
17. Collins RC, Dobkin Bh, Choi DW. Selective vulnerability of the brain: New insights into the pathophysiology of stroke Ann Int Med. 1989; 110: 992-1000
18. Rothman SM, Olney JM. Glutamate and the pathophysiology of hypoxic-Ischemic brain damage. Ann Neurol. 1986; 19: 105-111
19. Olney JW et al. NMDA antagonist neurotoxicity: mechanism and prevention. Science. 1991; 254: 1515-1518
20. Berger L, Hakim AM. Nimodipine prevents hyperglycemia-induced cerebral acidosis in middle cerebral artery occluded rats. J Cereb Blood Flow Metab. 1989; 9: 58-64
21. Campbell DR et al. Carotid artery surgery in diabetic patients. Arch Surg 1984; 119: 1405-1407
22. Young B et al. An analysis of perioperative surgical mortality and morbidity in the asymptomatic carotid atherosclerosis study. Stroke. 1996; 27: 2216-2224

LİPİD METABOLİZMASI BOZUKLUKLARI VE SEREBROVASKÜLER HASTALIKLAR

Ali ÖZEREN

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Adana

Serebrovasküler hastalıklar batı ülkelerinde kalp hastalıkları ve kanserden sonra en yüksek mortaliteye sahip üçüncü hastalık grubudur. Bunun yanısıra, morbidite oranları da oldukça yüksektir. Akut dönemdeki radikal tedavi yöntemi olan trombolitik tedavi ile ilgili veriler ise tartışmaya açıktır ve henüz yaygın bir kullanım alanı bulamamıştır (1). Bir diğer deyişle, hastalığın doğal sürecini durduran ya da yavaşlatan tedavi yöntemleri henüz klinik yaygınlık kazanamamıştır. Bu durumda öncelikle hastalığın ortaya çıkışının engellenmesi önem kazanmaktadır. Bunun için de serebrovasküler hastalıklarla ilişkisi ortaya konmuş risk faktörlerinin tanınması ile primer ve sekonder korunma yöntemlerine gereksinim duyulmaktadır. İskemik inmede 'değiştirilebilir' ve 'değiştirilemez' risk faktörleri belirlenmiştir. Örneğin, hipertansiyon ve sigara kullanımı gibi modifiye edilebilir risk faktörleri tanınmış ve bu risk faktörlerinin tanınarak eliminasyonu ile inme gelişim riskinin azaltılması olanağı doğmuştur (2). Şekil 1'de risk faktörlerinin ateroskleroz sürecindeki etkileri ve dolayısıyla inme ve koroner kalp hastalığı gibi (KKH) komplikasyon sayılan hastalıkların ortaya çıkış süreci gösterilmiştir. Bu yazıda kan lipidlerinin serebrovasküler hastalık patogenezi üzerindeki etkileri gözden geçirilecek ve dislipidemilerin 'değiştirilebilir' bir risk faktörü olup olmadığı tartışılacaktır.

Şekil 1. Aterosklerotik Vasküler Hastalığın Patogenezinde Risk Faktörleri.



ATEROSKLEROZ GELİŞİMİNDE LİPİDLER

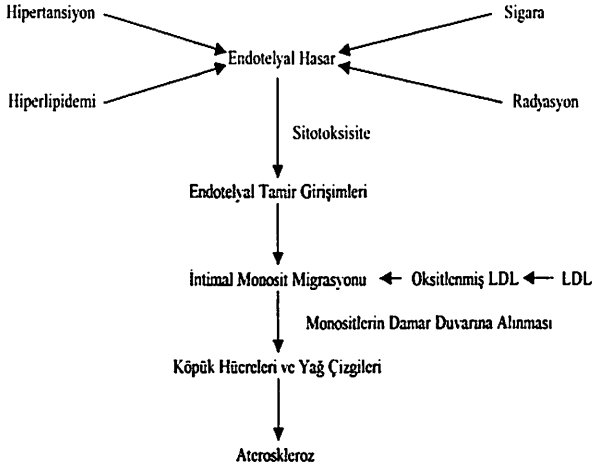
Aterogenezi ilk başlatan faktörün morfolojik ya da fonksiyonel endotelial hasar olduğuna inanılır (Hasara yanıt 'response to injury' hipotezi). Endotelial hasarı başlatan en önemli etkenler

hipertansiyon, sigara ve radyasyonun yanısıra hiperlipidemidir. Lipidlerin ateroskleroz sürecindeki rolleri kesin olarak belirlenmiştir. Arteriyel sistemdeki lipid anormalliklerinin ilk belirtisi yağ çizgilerinin belirmesidir. Bunlar erken çocukluk ya da adolesan dönemlerinde tüm arteriyel sistemde gözlenebilirler. Yağ çizgileri köpük hücreleri olarak da bilinen lipid-laden makrofajlarını ve ekstrasellüler lipid içerirler (3,4). Bu gelişim sürecinde, özellikle türbülant kan akımının olduğu bölgelerde yağ çizgilerinden kaynaklanan fibröz plaklar belirmeye başlar. Fibröz plak içinde köpük hücreleri, değişime uğramış düz kas hücreleri, lenfositler, konnektif doku matriksi ve sentral nekrotik nüve bulunur. Bu süreç kişinin yaşamı boyunca dinamik bir süreç olarak devam eder. Orta ya da ileri yaşlarda plağın yüzeyi damarın stenozuna ve dolayısıyla da damarın o segmentinden geçen kan akımının azalmasına yol açar. Bu da iskemik inme ve miyokard infarktüsü (MI) gibi iskemik komplikasyonları ortaya çıkarır (şekil 2). Örneğin LDL-kolesterol (LDL) damar duvarındaki makrofajlar tarafından alındıktan sonra, köpük hücreleri gibi aterosklerotik plağa da alınmaktadır. Plağa alınan oksitlenmiş LDL daha fazla makrofaj birikimine yol açmasının yanısıra, sitotoksik özelliklere de sahiptir (5). Aterosklerotik bir plağın dört önemli özelliği vardır;

1. Başta kolesterol ve esterleri olmak üzere, lipid birikimi,
2. Özellikle media katmanından intimaya göç eden düz kas hücrelerinin oluşturduğu hücrel proliferasyon.
3. Konnektif doku elemanlarında artış.
4. Köpük hücreleri.

İskemik bir hasar başladıktan kısa süre sonra lipid mediatörleri doku destrüksiyonunda rol alırlar. Örneğin bir beyin iskemisi başladıktan 1 dakika sonra, araşidonik aside ek olarak, serbest yağ asitleri de hızla artarlar. Kuramsal olarak postiskemik hücre ölümü, bu yağ asitlerinin birikiminin inhibisyonu ile önlenebilir (4).

Şekil 2. Aterosklerozun Gelişim Süreci (Sandin ve ark, 1997'den değiştirilerek alınmıştır).



LİPİD METABOLİZMASI BOZUKLUKLARI VE KORONER KALP HASTALIĞI

Aterogenez ve bu süreçte lipid anormalliklerinin rolü şimdiye değin çoklukla KAH olan olgularda ortaya konmuş ve hiperlipideminin KKH hastalığı için bir risk faktörü olduğu kanıtlanmıştır (5,6). Bu nedenle bu bölümde KAH ile lipid metabolizması bozuklukları arasındaki ilişki kısaca gözden geçirilecektir. Gerek vaka-kontrol gerekse de prospektif olarak dizayn edilen çalışmalarda serum kolesterol ve LDL yüksekliğinin KAH ile ilişkisi kesin olarak gösterilmiştir (7,8). Örneğin, farklı coğrafyalardaki yedi ülkeyi kapsayan 'Yedi Ülke Araştırması'nda (Seven Countries Study) kolesterol konsantrasyonları ile MI gelişimi arasında doğrudan bir ilişki olduğu saptanmıştır (7,9). Bu çalışmada en düşük oranın Japonya'da, en yüksek oranların ise ABD'de ve Finlandiya'da olduğu görülmüştür. Hastalığın en yüksek olduğu bu son iki ülkede halkın ve hekimlerin bilinçlendirilmesi amacıyla uygulanan yoğun eğitim programları sonunda, 10 yıl içerisinde KKH oranlarında belirgin bir düşüş izlenmiştir. MRFIT (Multiple Risk Intervention Trial) çalışmasında 35-57 yaşları arasındaki 360.000 erkek altı yıla yakın süre ile izlenmiş ve serum kolesterolü 6.5 mmol/L'nin üzerine çıkması ile KKH riskinin önemli ölçüde yükseldiği, 7.8 mmol/L'nin üzerinde ise eğrinin daha da dikleştiği gözlenmiştir (10). Kantitatif koroner arteriografi yönteminin uygulandığı çalışmalarda ise, kolesterol düzeylerinin düşürülmesinin KKH

riskini azaltmanın yanısıra, aterosklerotik süreci tersine çevirdiği de gösterilmiştir (11).

Bununla birlikte, total kolesterol ile KKH arasındaki bağıntı, hemen tümüyle KKH ile LDL kolesterol yoğunluğu arasındaki bağlantıya bağlıdır. LDL'yi yükselten diyetlerle deneysel olarak ateroskleroz ortaya çıkarılabilir (12). Bu bağlantı her iki cinsiyet için de geçerlidir. LDL'deki % 1 oranındaki azalma, 5-7 yıllık tedavi süreci sonunda semptomatik KKH gelişme riskini % 2 oranında azaltmaktadır (13). Bütün bu araştırmaların sonucunda, artık lipid metabolizması bozukluklarının KKH için kesin risk faktörü olduğu belirlenmiş ve bu iki süreç arasındaki ilişkiyi açıklayan 'kolesterol-diyet-kalp kuramı' geliştirilmiştir (6).

LİPİD METABOLİZMASI BOZUKLUKLARI VE SEREBROVASKÜLER HASTALIKLAR

KKH'nın tersine, bazı varsayımların ve yanlış anlaşımaların etkisi altında lipid anormalliklerinin serebrovasküler hastalıklar üzerindeki rolü yeterince incelenememiştir. Bunun en önemli nedenleri inmenin oldukça heterojen bir hastalık grubu olması ve çalışma gruplarının standardize edilememesi, ayrıca akut inmenin hipolipemik etki göstermesi ve bu dönemde yapılan çalışmalarda genellikle düşük ya da normal değerlerle karşılaşılmasıdır (14). Ancak, özellikle son yıllarda, inmenin önlenmesi yönündeki çabalarındaki artış ve ilaç çalışmalarının getirdiği ivme, lipid anormalliklerinin özellikle iskemik inme fizyopatolojisindeki rolünün daha iyi anlaşılmasına başlamasını sağlamış, bu da iskemik inmeden korunmada yeni bir alan yaratmıştır.

Epidemiyolojik ve histopatolojik çalışmaların sonuçlarından yola çıkarak, lipid metabolizması bozukluklarının KKH'dakine benzer biçimde akut beyin infarktılarının (ABI) gelişiminde de önemli rolünün olduğu söylenebilir. Bununla birlikte, ABI'larında lipid metabolizmasını araştıran ilk yayınlarda genellikle serum kolesterol ve LDL yüksekliğinin ABI gelişiminde risk faktörü olmadığı ileri sürülmüş ve bu kanı uzun süre geçerliliğini sürdürmüştür. Örneğin 1979'da, ABI'lı olgulardaki LDL ve HDL-kolesterol (HDL) düzeylerini, MI'lı olguların değerleri ile karşılaştıran Noma ve ark. (15), MI'lı olgularda HDL ve HDL/LDL oranının belirgin olarak düşük olduğunu, buna karşın ABI'lı olgularda böyle bir

farklılığın gözlenmediğini bildirmişlerdir. Benzer bulgular diğer çalışmalarda da bulunmuş ve lipid metabolizması bozukluklarının serebrovasküler hastalık patogeneğinde, en azından KKH'da olduğu kadar önemli bir rolünün olmadığı şeklinde genel bir kanı oluşmuştur (16,17).

Serebrovasküler hastalıklarla lipid metabolizması bozuklukları arasındaki ilişki sıklıkla büyük arter hastalığına bağlı ABI'lı olgularda incelenmiştir. Burada da, KAH'ndaki mekanizmaya benzer bir mekanizmanın söz konusu olduğu vurgulanarak, özellikle ekstrakraniyal karotid ve vertebrobaziler arter stenozlarında lipid metabolizması bozukluklarının önemli rolü üzerinde durulmuştur (3). Semptomatik ya da asemptomatik, ekstrakraniyal karotid aterosklerozu trombotik ya da arterden-artere embolik inme için önemli bir risk faktörüdür ve gerek medikal tedavi gerekse de endarterektomi ile iskemik doğadaki inmelerin önlenmesi mümkündür (18,19). Ekstrakraniyal karotid aterosklerozu gelişiminde lipid metabolizması bozukluklarının rolü inmenin önlenmesi ile çabalara yeni bir katkı sağlamıştır. Bu konuya odaklanan çalışmaların hemen tümünde, lipid metabolizması bozukluklarının ekstrakraniyal karotid aterosklerozu üzerinde belirli bir etkisinin olduğu gösterilmiştir (17,20,21). Doğu Finlandiya'da, yapılan bir çalışmada, serum LDL ve HDL düzeylerinin karotid aterosklerozun önemli bir belirleyicisi olduğu, LDL düzeyi ile karotid ateroskleroz arasında doğrusal, buna karşın HDL düzeyi ile de ters bir ilişki olduğu ortaya konmuştur. Aynı çalışmada LDL ve HDL düzeyleri, istatistik olarak yaş, sigara içme süresi, hipertansiyon süresi ve plazma fibrinojen düzeyleri gibi diğer risk faktörleri ile regresyon modeli içinde incelendiğinde, sadece LDL'nin karotid plak kalınlığı ile anlamlı ilişkide bulunduğu gösterilmiştir (20). Bir başka çalışmada, 30 ay süre izlenen 38 hastanın içinde asemptomatik karotid arter stenozu progresyon gösteren 8 hastanın LDL düzeylerinin progresyon göstermeyen kişilerden anlamlı olarak yüksek bulunduğu gösterilmiş ve LDL yüksekliğinin diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak karotid arter stenozundaki progresyonun belirleyicisi olduğu vurgulanmıştır (21). Bu çalışmaların sonuçlarına göre, hiperlipidemi-lerin ve özellikle LDL yüksekliğinin ekstrakraniyal karotid arter hastalığının önemli bir belirleyicisi olduğu söylenebilir.

İnme ve lipid metabolizması bozuklukları arasındaki ilişkiye bir başka kanıt inme veya geçici iskemik atak (GIA) geçirmiş veya kesin serebrovasküler aterosklerozu olan olgulardan sağlanmıştır. 1989 yılına kadar, değişik yöntemlerle (anjiyografi, B-mode ve Doppler ultrasonografi ve otopsi) kesin serebrovasküler aterosklerozu saptanan olgulardaki lipid ve lipoprotein bozukluklarını inceleyen 26 çalışmanın sonuçlarını analiz eden Tell ve ark. (22), bu çalışmaların 23'ünde bu ilişkinin kesin olarak ortaya konduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmalarda çoklukla total kolesterol ve trigliserid anormalliklerinin serebrovasküler aterosklerozla eşlik ettiği görülmüştür. Buna karşın bazı yazarlar se-rebrovasküler aterosklerozun gelişiminde LDL (23) ya da HDL düzeyi ile birlikte HDL/LDL oranının önemine dikkat çekmişlerdir (24).

Ateroskleroz gelişiminde serum lipoproteinlerin önemi anlaşıldıktan sonra, lipoproteinlerin protein komponentini oluşturan apolipoproteinlerin iskemik serebrovasküler hastalığındaki rolü incelenmiştir. Apolipoprotein A-I HDL'nin, apolipoprotein B ise LDL ve VLDL'nin yapısal apoproteinleridir. Hatta bazı çalışmalarda apolipoprotein B düzeyinin KAH'nı göstermede kolesterol ve lipoprotein düzeylerinden daha iyi bir endikatör olduğu ileri sürülmüştür (25). İskemik inmeli olgularda da apolipoprotein B ölçümünün diğer lipid ve lipoprotein düzeyleri ile korele sonuçlar verdiği ve bu nedenle bir endikatör olarak kullanılması gerektiği ileri sürülmüştür (26,27). Ayrıca, ağırlıklı olarak kolesterol taşıyan bir plazma lipoprotein partikülü olan lipoprotein (a)'nın da KAH'nın yanısıra, iskemik inme riskinde de artışa yol açtığı ileri sürülmüştür (26).

Serebrovasküler aterosklerozun gelişiminde serum lipidlerinin yanısıra diğer inme risk faktörleri de önemli rol oynarlar. Bu sırada serum lipidlerinin diğer risk faktörleri ile etkileşime girmesi ise kaçınılmazdır. 55 yaşın üzerinde inme sıklığı her bir dekada bir kat artmaktadır. Buna göre yaş, tüm inme tipleri için en önemli 'değiştirilemez' risk faktörüdür. Karotid arter plak kalınlığının belirlenmesinde de yaşın bağımsız bir faktör olduğu gösterilmiştir. Salonen ve ark'nın (20) çalışmasında 42 yaşındaki Finli erkeklerin % 1.1'inde, buna karşın 60 yaşın üzerindeki erkeklerin ise % 22.9'unda aterosklerotik karotid plak saptanmıştır. Sigara kullanımı ve sigara kullanım süresinin karotid aterosklerozun progresyonu ile bağımsız ilişki içinde ve karotid plak kalınlığının

bağımsız bir göstergesi olduğu gösterilmiştir (18,28). Lipid metabolizması bozuklukları ile etkileşime giren diğer risk faktörleri ise hipertansiyon, diabetes mellitus ve olasılıkla alkol kullanımı, erkek cinsiyeti ve serum fibrinojenidir (4). Yaş ve sigara ile aynı ağırlıkta olsun ya da olmasın, bu risk faktörlerinin de serum lipidleri ile birlikte ateroskleroz gelişiminde, serum lipidleri ile karşılıklı etkileşim içine girerek aterosklerotik süreci hızlandırdığı düşünülebilir.

İlaç tedavisi ile kolesterol düzeylerinin etkin biçimde düşürülmesinin KAH'nın yanısıra, inme riskini de önemli ölçüde azalttığını gösterilmesi, inme ve hiperlipidemiler arasındaki ilişkiye yeni bir kanıt sağlamıştır. Örneğin, lovastatin (30) ve pravastatinin (31) karotid arterlerdeki intimal-medial kalınlaşmanın progresyonunu geri döndürdükleri, bunun yanısıra major kardiovasküler olay riskini ve mortaliteyi azalttıkları gösterilmiştir. Yakın zamanlarda tamamlanan bir randomize klinik çalışmada, pravastatinin LDL düzeyleri normal KAH olgularına verilmesi ile, inme insidansının % 31 oranında düşürüldüğü gösterilmiştir (32). Bir başka çalışmada ise çok yüksek kolesterol ve LDL düzeyleri olan kişilerde simvastatinin inme insidansını azalttığı gösterilmiştir (33). 1966-1996 yılları arasında, farmakolojik yöntemlerle inmenin önlenmesine yönelik çalışmaları meta-analitik yöntemle analiz eden Bucher ve ark. (29), HMGcoA redüktaz inhibitörlerinin inme insidansını anlamlı ölçüde düşürdüklerini göstermişlerdir.

Diğer yandan, iskemik inmenin tersine, serum kolesterol düzeyi ile intraserebral hemoraji arasında ters bir ilişki olduğunu gösteren çalışmalar, lipid metabolizması bozuklukları ile serebrovasküler hastalıklar arasındaki ilişkiye bir başka boyutta dikkat çekmektedir. Örneğin, Japonya'nın Shikoku adasında yaşayan, kadın ve erkek olguların inme ve KAH gelişimi açısından izlendikleri bir çalışmada intraserebral hemoraji gelişimi ile serum kolesterol düzeyi arasında ters bir ilişki gözlenmiştir (34). Hawaii'nin Oahu adasında, 1900-1919 yılları arasında doğan, 40 yaşından büyük Japon erkeklerin 12 yıl süre ile izlendikleri bir araştırmada da benzer sonuçlar gözlenmiş, ancak bu ters ilişkinin lineer bir ilişki olmayıp, sınırdaki yüksek kolesterol düzeyleri olan olgularda gözlemlendiği bildirilmiştir (35). Benzer bulgular ABD'de sadece kadınlar için doğrulanmıştır (36). MRFIT çalışmasında ise, çok düşük düzeydeki serum kolesterolünün, hipertansiyonun eşlik

ettiği durumlarda intrakranyal hemorajiye bağlı ölüm riskini arttırdığı tesbit edilmiştir (37).

SONUÇ

İnmenin heterojen doğası nedeniyle hiperlipidemilerin serebrovasküler hastalıklar için bir risk faktörü olmadığı yolundaki görüş terk edilmiştir. Hiperlipidemilerin karotid arter stenozu ve büyük arter hastalığı şeklinde ortaya çıkan iskemik inme (ve GIA) gelişiminde bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Aterosklerotik doğası kesin olarak ortaya konan olgularda antilipemik tedavi ile inmenin belirli oranlarda önlenmesi mümkündür. Özellikle statin grubu ilaçlarla yapılan önleme çalışmaları bu açıdan ümit vermektedir. Birkaç iyi dizayn edilmiş çalışmada serum kolesterol düzeyi ile intraserebral hemoraji gelişimi arasındaki ters bir ilişki gözlenmiştir. Bu verilerin daha ileri çalışmalarla kesin patogenezinin ortaya konması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

- 1- Goldszmidt A, Wityk RJ. Recent advances in stroke therapy. *Curr Opin Neurol* 1998;11:57-64.
- 2- Wolf PA. Prevention of stroke. *Lancet* 1998;352 (suppl III): 15-18.
- 3- DeGraba TJ, Fisher M, Yatsu FM. Atherogenesis and strokes. in: Barnett HJM, Mohr JP, Stein BM, Yatsu FM. *Stroke. Pathophysiology, Diagnosis, and Management. Second edition.* New York, Churchill Livingstone, 1992:29-48.
- 4- Sandin III JA, Başkaya MK, Demsey RJ. Management of lipid metabolism. in: Welch KMA, Caplan LR, Reis DJ, Siesjö BK, Weir B eds. *Primer on Cerebrovascular Diseases.* San Diego, Academic Press, 1997:708-711.
- 5- Stone NJ, Blum CB, Winslow E. Management of Lipids in Clinical Practice. USA, Professional Communications inc., 1997.
- 6- Mahley RW (çeviri: Gökdemir O, Palaoğlu KE). Aterogenezin Hücresel ve Moleküler Biyolojisi. Kolesterol Taşınması ve Lipoprotein Metabolizması. İstanbul, Merck Sharp ve Dohme Yayını, 1993.
- 7- Pekkanen J, Nissinen A, Puska P, et al. Risk factors and 25 year risk of coronary heart disease in a male population with a high incidence of the disease: the Finnish cohorts of the Seven Countries Study *BMJ* 1989;299:81-85.
- 8- Lewis B, Tikkanen MJ, Assmann G, et al. Prevention of Coronary Heart Disease: Scientific and New Clinical Guidelines (Recommendations of The European Atherosclerosis Society prepared by the International Task Force for Prevention of Coronary Heart Disease). *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 1992;2:113-156.
- 9- Keys A, Menotti A, Karvonen MJ, et al. The diet and 15-year death in the Seven Countries Study. *Am J Epidemiol* 1986;124:903-915.
- 10- Stamler J, Wentworth D, Neaton JD. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356 222 primary screenees of Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT): *J Am Med Assoc* 1986;256:2823-2828.

- 11- Brown BG, Zhao X-Q, Sacco DE, Albers JJ. Lipid lowering and plaque regression. New insight into prevention of plaque disruption and clinical events in coronary disease. *Circulation* 1993;87:1781-1791.
- 12- Thompson GR, Wilson PW (çeviri). Koroner Risk Faktörleri. İstanbul, Turgut Yayıncılık ve Tic. A.ş., 1995.
- 13- Serter R. Lipid metabolizması bozukluklarında tedavi. in: Aral Y, Ünüvar N eds. *Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıklarında Temel Tedavi*. Ankara, Bilimsel Tıp Yayınevi, 1998:363-372.
- 14- Hachinski V, Graffagnino CG, Beaudry M, et al. Lipids and stroke. A paradox resolved. *Arch Neurol* 1996;53:303-308.
- 15- Noma A, Matsushita S, Komori T, et al. High and low density lipoprotein cholesterol in myocardial and cerebral infarction. *Atherosclerosis* 1979;32:327-331.
- 16- Rössner S, Kjellin KG, Mettinger KL, et al. Dyslipoproteinemia in patients with ischemic cerebro-vascular disease. A study of stroke before the age of 55. *Atherosclerosis* 1978;30:199-209.
- 17- Yatsu FM, DeGraba TJ. Prevention of atherothrombotic brain infarction: Role of lipids. in: Norris JW, Hachinski VC eds. *Prevention of Stroke*. New York, Springer-Verlag, 1991:37-47.
- 18- Dempsey RJ, Diana AL, Moore RW. Thickness of carotid artery atherosclerotic plaque and ischemic risk. *Neurosurgery* 1990;27:343-348.
- 19- Bornstein NM, Norris JW. Management of patients with asymptomatic bruits and carotid atherosclerosis. *Neurologic Clinics* 1992;10:269-280.
- 20- Salonen R, Seppanen K, Rauramaa R, Salonen JT. Prevalence of carotid atherosclerosis and serum cholesterol levels in Eastern Finland. *Arteriosclerosis* 1988;8:788-792.
- 21- Grotta JC, Yatsu FM, Pettigrew LC, et al. Prediction of carotid stenosis progression by lipid and hematologic measurements. *Neurology* 1989;39:1325-1331.
- 22- Tell GS, Crouse JR, Furberg CD. Relation between blood lipids, lipoproteins, and cerebrovascular atherosclerosis. A review. *Stroke* 1988;19:423-430.
- 23- Postiglione A, Rubba P, De Simone B, et al. Carotid atherosclerosis in familial hypercholesterolemia. *Stroke* 1985;16:658-661.
- 24- Murai A, Tanaka T, Miyahara T, Kameyama M. Lipoprotein abnormalities in the pathogenesis of cerebral infarction and transient ischemic attack. *Stroke* 1981;12:167-172.
- 25- Wayne TF, Alaupovic P, Curry MD, et al. Plasma apolipoprotein B and VLDL-LDL and HDL cholesterol as a risk factors in the development of coronary artery disease in male patients examined by angiography. *Atherosclerosis* 1981;39:411-424.
- 26- Pedro-Botet J, Senti M, Nogues X, et al. Lipoprotein and apolipoprotein profile in men with ischemic stroke. Role of lipoprotein (a), triglyceride-rich lipoproteins, and apolipoprotein E polymorphism. *Stroke* 1992;23:1556-1562.
- 27- Duman T, Öztürk Ş, Gürçay S. Akut strokta lipid profili, apolipoprotein A-1 ve apolipoprotein B. *Beyin Damar Hastalıkları Dergisi* 1995;1:119-123.
- 28- Dempsey RJ, Moore RW. Amount of smoking independently predicts carotid artery atherosclerosis severity. *Stroke* 1992;23:693-696.
- 29- Bucher HC, Griffith LE, Guyatt GH. Effect of HMGCoA reductase inhibitors on stroke. A meta-analysis of randomised, controlled trials. *Ann Intern Med* 1998;128:89-95.
- 30- Furberg CD, Adams, Jr HP, Applegate WB, et al. Effect of lovastatin on early carotid atherosclerosis and cardiovascular events. *Circulation* 1994;90:1679-1687.
- 31- Salonen R, Nyyssönen K, Porkkala E, et al. Kuopio Atherosclerosis Prevention Study (KAPS). A population-based primary preventive trial of the effect of LDL lowering on atherosclerosis progression in carotid and femoral arteries. *Circulation* 1995;92:1758-1764.
- 32- Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterolemia levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med* 1996;335:1001-1009.
- 33- Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-1389.
- 34- Tanaka H, Ueda Y, Hayashi M, et al. Risk factors for intracerebral hemorrhage and cerebral infarction in a Japanese rural community. *Stroke* 1982;13:62-73.
- 35- Yano K, Reed DM, MacLean CJ. Serum cholesterol and hemorrhagic stroke in the Honolulu Heart Program. *Stroke* 1989;20:1460-1465.
- 36- Gordon T, Kannel WB, Castelli WP, Dawber TR. Lipoproteins, cardiovascular disease, and death. The Framingham Study. *Arch Intern Med* 1981;141:1128-1131.
- 37- Iso H, Jacobs DR Jr, Wentworth D, et al. Serum cholesterol levels and six-year mortality from stroke in 350,977 men screened for the Multiple Risk Factor intervention Trial. *N Engl J Med* 1989;320:904-910.

STATİNLERİN STROK PROFİLAKSİSİNDEKİ YERİ

Nevzat UZUNER

Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Eskişehir

Giriş

Batı ülkelerinde stroke, iskemik kalp hastalığı ve kanserden sonra üçüncü sırada yer alan ölüm nedenidir. Bütün dünyada, yılda yaklaşık 4 milyondan fazla kişide stroke gelişmekte ve bunların 1/3'ü ölümle sonuçlanabilmektedir. Yaşayan hastaların bir çoğu da başkalarının yardımına gerek duymaktadır. Bu nedenle, stroke için risk faktörlerini azaltmaya yönelik girişimlere gerek vardır.

Yüksek kan basıncı, ırk, yaş, cinsiyet, sigara içilmesi, geçici iskemik ataklar ve diabetes mellitus gibi stroke için iyi belirlenmiş bir çok risk faktörü vardır. Pıhtılaşma artışı, insulin fazlalığı ve yükselmiş fibrinojen, stroke için giderek önemli duruma gelen risk faktörleridir. Buna karşın elimizdeki veriler, serum kolesterol değerleri ile stroke olayları arasında zayıf bir bağlantının bulunduğunu göstermektedir.

Diyet veya tedavi girişimlerini (kolestiramin, niasin, gemfibrozil veya klofibrat) içeren randomize-kontrollü 13 çalışmayı inceleyen bir meta analizde kolesterol ve stroke arasındaki bağlantı incelenmiş [1]. Bu çalışmada ölümcül stroke için odds oranı 1.3 (%95 CI 0.9-1.8) ve toplam stroke için odds oranı 0.98 (%95 CI 0.8-1.2) olarak bulunmuş. Bu analiz sonuçlarına göre de kolesterol düzeyinin azaltılması ile stroke arasında anlamlı bir bağlantı gösterilememiştir.

Bir başka epidemiyolojik analizde 45 prospektif çalışma incelenmiş [2]. Toplam 450.000 kişiyi kapsayan bu çalışmada, çalışmaya alınanların kolesterol değerleri kaydedilmiş. Ortalama 16 yıllık (aralık 5-30) takip süresince, bu kişilerin 13.397'sinde stroke gelişmiş. Yazarlar, kolesterol düzeyleri ile tıkalı tip stroke arasında pozitif, kanama olayları arasında negatif bir birliktelik olabileceğini söylemekle beraber; total kolesterol düzeyleri ve stroke arasında açıkça görülebilen bir birliktelik saptanamamış.

Kolesterol ve kalp hastalıkları

Kolesterol ve kalp hastalıkları arasındaki ilişki ayrıntılı olarak incelenmiştir. Ortalama kolesterol

değerleri ile koroner kalp hastalıkları arasında iyi bir korelasyon vardır [3-5]. Hiperkolesterolemili hastalarda kolesterolün azaltılması, koroner arter hastalıklarından ölümleri ve sakatlıkları belirgin ölçüde azaltmaktadır [6-9]. ABD Ulusal kolesterol eğitim programına (NCEP) [10] ve Avrupa Ateroskleroz Derneği'ne (EAS) [11] göre koroner kalp hastalığı olmayan kişilerdeki =240mg/dl toplam kolesterol ve =160mg/dl LDL kolesterol seviyeleri yüksek olarak kabul edilmiş ve LDL kolesterol'un lipid profilinde gerçek bir faktör olduğu ve birincil olarak LDL kolesterol seviyelerine göre tedavi planlarının yapılması öngörülmüştür. Ayrıca HDL kolesterol seviyelerinin erkeklerde 35mg/dl'nin, kadınlarda 42mg/dl'nin altında olması durumunda da bu kişilerin mutlaka tedavi edilmeleri gerektiği bildirilmiştir. Yine bu programa göre, koroner kalp hastalığı için ikiden az risk faktörü olan kişilerde LDL kolesterol seviyelerinin 155-175 mg/dl, ikiden fazla risk faktörü olan kişilerde 130-155 mg/dl ve koroner kalp hastalığı veya başka bir aterosklerotik hastalığı olan kişilerde 100-135 mg/dl olacak şekilde tedavi edilmeleri önerilmiştir.

Kolesterol ve aterosklerozis

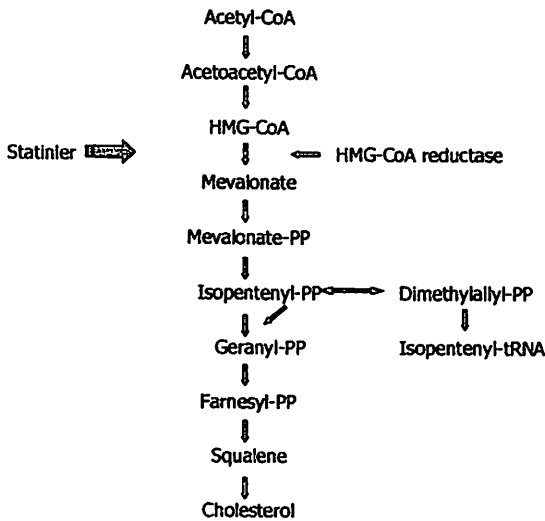
Hiperkolesterolemi, endotel hücrelerinin nitrik oksid yapımını ve salınımını etkileyerek vazoreaktiviteyi bozar ve böylece plak oluşumunda kolaylaştırıcı rol oynar [12,13]. Muhtemel hemodinamik etkiler nedeniyle aterosklerozun ortaya çıkacağı bölgelerdeki intima tabakasında apolipoprotein B içeren lipoproteinler birikir [14,15]. Erken dönemde endoteliuma monosit adhezyonu ve peşinden subendotelial bölgeye penetrasyonu söz konusudur [12,16]. Okside LDL kolesterol, monositlerden türeyen makrofajların scavenger hücre reseptörlerine bağlanarak hücre içine girerler ve makrofajlar içinde esterleşerek köpük hücresi oluşumuna yol açar [17]. Yağlanma çizgileri belirir. Aterogenezis döngüsünde arteriyel myositlerin çoğalması ve arter duvarına göç etmesi ve daha sonra arter duvarında lipidlerin depolanması anahtar rol oynar [12]. Fibröz kapsül oluşması ile birlikte monositlerin göçü ve çoğalması devam

eder, köpük hücrelerinin nekrozu ve kolesterol kristallerinin birikimi olur [18]. Lenfositler aktive olur, kalsifikasyonlar gelişir, fibröz plakta yırtılmalar gelişir [18]. Tromboz ve damar lümeninde darlık oluşur. Kolesterol aterom plaklarının içeriğinde her zaman vardır ve özellikle yumuşak plaklarda yırtılma ve arter içi trombus oluşumunda önemli etkisi vardır [19]. Damar düz kasının çoğalması, damar hastalıkları için istenmeyen bir durum olmasına karşın; intimal damar düz kasının çoğalması aterosklerotik plakların parçalanmasını engellemek suretiyle stabilizasyonu sağlamaktadır. Aterosklerozun her dönemi ile serum kolesterol ve lipoproteinler arasında yakın korelasyonlar saptanmıştır [20,21]. LDL kolesterol platelet agregasyonunu artırır [22]. Ayrıca plazma viskozitesini, hematokriti ve fibrinogeni artırır [23].

Statinler

HMG-CoA redüktaz enzimini geri dönüşümlü olarak inhibe ederler. Bu inhibisyon kolesterol sentezini erken dönemde ve hızla bağımlı olarak azaltır (Şekil 1). Böylece hücre içi kolesterol depoları azalır. Aynı zamanda LDL-kolesterol reseptörlerinin sayısında artışa neden olurlar. Hem hücre içi kolesterol dengesi sağlanır hem de LDL'nin reseptörlere bağlanması artarak plazmadan atılımı hızlanır.

Şekil 1:



Kolesterolü azaltma dışında da etkileri vardır. Olasılıkla mevalonat üretimini azalttıkları için arteriyel myosit proliferasyonunu inhibe ederler [24]. Kolesterol çoğalan hücre membranları için gereklidir. Ayrıca mevalonate kolestrol prekursoru olmanın dışında DNA çoğalmasını düzenlemektedir [25]. Pravastatin bu çoğalmayı engellemektedir, buna karşın fluvastatin, simvastatin ve lovastatin [26, 27] engellemektedir. LDL'nin oksidasyona eğilimini azaltarak LDL'nin makrofajlar tarafından alınıp, aterosklerotik lezyonlarda bol miktarda bulunan makrofajlardan türeyen köpük hücrelerine verilmesini inhibe ederler. Makrofajlar içinde kolesterol ester oluşumunu ve birikimini inhibe ederler.

Hiperkolesterolemi, artmış trombotik aktivite ile birlikte olabilir. Pravastatin platelet-trombus depolanmasını azaltırken [28], simvastatin ve fluvastatin'in böyle etkisi yoktur. Pravastatin, artmış fibrinojen seviyeleri ve plazma viskozitesini azaltır [29]. Kolesterol'den oluşan steroid hormonlarının etkilenmesi söz konusudur. Ancak belirgin değişiklikler gözlenmemiştir.

Oral emilimi en iyi olan ilaç fluvastatin'dir. Emilim sonrası bütün bu ilaçlar primer etki yerleri olan karaciğere gelirler. Karaciğerden atılımı en yüksek olan simvastatin'dir. Lovastatin, yemeklerle beraber alındığında sistemik biyoyararlanımı %50 civarında artar, simvastatin için bu durum bir değişiklik yaratmamakta, pravastatin ve fluvastatin ise yemeklerle birlikte alındığında biyoyararlanımlarında azalma ortaya çıkmaktadır. FDA'ya göre biyoyararlanımda %20 ve altındaki değişimler klinik olarak önem taşımamaktadır. Proteinlere bağlanma oranı arttıkça, ilaçların periferik dokulardaki yan etkileri azalmaktadır. Teorik olarak dolaşımda kalma süreleri uzamaktadır. Ancak klinik çalışmalarda proteinlere bağlanma oranı en yüksek olan fluvastatin'in yarı ömrü en az olanıdır. Birincil atılım yolu karaciğerdir. Karaciğer yetmezliğinde ilaçların (pravastatin ve fluvastatin) plazma konsantrasyonları artmaktadır. Ancak pravastatin hidrofilik olduğundan ve plazma proteinlerine daha düşük oranda bağlandığından böbrekler yolu ile atılımı daha fazladır. Buna rağmen, böbrek yetmezliği durumlarında pravastatin'in plazma konsantrasyonlarında belirgin değişiklik gözlenmemiştir. Buna karşın lovastatinin plazma konsantrasyonu, böbrek yetmezliği durumlarında iki kat kadar artmıştır [30].

Statinler plazma LDL kolesterol seviyelerini azalttığı için, LDL kolesterol seviyelerinin de yüksek olduğu hiperkolesterolemi olgularında tedavi amaçlı kullanılabilirler. Tablo 1'de lipoproteinler üzerine olan ortalama etkileri görülmektedir. Hemen hemen hepsinde doza bağımlı plato tarzında kolesterol azalması görülmektedir. Başka bir deyişle daha düşük dozlarda miligram başına kolesterol düşüşü daha fazla olmaktadır [30].

Tablo 1: HMG-CoA redüktaz inhibitörlerinin lipid ve lipoprotein üzerine etkileri

	Doz (mg/gün)	Lipoproteinlerde ortalama değişim (%)		
		LDL	HDL	Trigliserit
Lovastatin	20	-24	7	-10
	40	-34	9	-16
	80	-40	10	-19
Simvastatin	10	-28	5	-4
	20	-35	5	-11
	40	-40	12	-19
Pravastatin	10	-19	12	-9
	20	-25	16	-13
	40	-27	16	-16
Fluvastatin	20	-21	2	-7
	40	-25	8	-10
	80	-34	4	-12
Atorvastatin	10	-41		
	40	-55		
	80	-60		

Lovastatin

Lovastatin, *Aspergillus terreus*'den türetilmiştir. Aktif olmayan laktondır ve beta-hidroksi aside metabolize olduktan sonra etki gösterir.

Simvastatin

Lovastatin'in kimyasal modifikasyonu ile oluşmuştur. Aktif olmayan laktondır ve beta-hidroksi aside metabolize olduktan sonra etki gösterir. Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S), özellikle koroner kalp hastalığı olan hastalarda kolesterolün azaltılmasının hastalık ve ölüm üzerine etkilerini incelemek amacı ile planlanmıştır. Sekiz hafta süreyle lipid düşürücü diyet alan toplam 4444 hasta plasebo ve simvastatin'e (20-40 mg/gün) randomize edilmişlerdir. Total kolesterol seviyeleri 212-308 mg/dl olan hastalar ortalama 5.4 yıl takip edilmişler [8]. Çalışmada primer sonlandırma için strok ve geçici

iskemik atak öngörülmemesine karşın bu olayların sıklığı da saptanmış. Hastaların %28'inde GIA veya strok frekansında azalma saptanmış. Ancak yazarlar bu sonuçların objektif olmadığı görüşüne varmışlar. Dört yıl süren multicentre anti-atheroma study'de (MAAS) 20 mg/gün simvastatin ile benzer sonuçlar elde edilmiş. Bu çalışmada anjiyografik olarak koroner aterosklerozis'in belirgin olarak yavaşlatıldığı saptanmış [31].

Pravastatin

Lovastatin'in kimyasal modifikasyonu ile oluşmuştur ve aktif ilaçtır. Plak stabilizasyonu sağlar [32] ve endotelial fonksiyonu düzeltir [33]. Pravastatin'in etkinliği ve uzun dönem güvenilirliği üzerine yapılan 1062 hastayı kapsayan bir çalışmada, pravastatin (20 mg/gün) 13üncü haftada LDL kolesterol düzeylerinde (%26), total kolesterol düzeylerinde (%19) ve trigliserit düzeylerinde (%12) azalma ($p<0.001$) ve HDL kolesterol düzeylerinde (%7) artış ($p<0.001$) göstermiştir. 26 haftalık tedavi süresince plaseboda fazla yan etki gözlenmemiştir. Aksine şiddetli yan etkiler plasebo grubunda daha fazla gözlenmiştir. [34].

Yüksek kolesterol düzeyleri (230-289 mg/dl) ve önceden belirlenmiş aterosklerozu olan 151 hasta ile yapılan PLAC-II (pravastatin, lipids, and atherosclerosis in the carotid arteries) çalışmasında 3 yıllık tedavi sonucunda pravastatin'in ana karotid arterdeki aterosklerozun gelişimini plaseboya göre anlamlı derecede yavaşlattığı gösterilmiştir [35].

İlimli kolesterol yüksekliği olan erkeklerde kolesterolün azaltılması ile aterosklerozun önlenildiğini gösteren ilk çalışma pravastatin ile yapılmıştır. Dört yüz yirmi dört hastayı kapsayan Kuopio Atherosclerosis Prevention Study (KAPS) sonuçlarına göre özellikle sigara içenlerde daha etkin olmak üzere ana karotid arterlerde aterosklerozis'in ilerlemesi plaseboya göre anlamlı olarak azaltılmıştır [36].

Koroner aterosklerozun gerilemesi üzerine etkilerini göstermek amacı ile yapılan 885 hastayı kapsayan bir çalışmada (REGRESS), pravastatin koroner arterlerde plaseboya oranla belirgin derecede aterosklerozu geriletmiştir [37].

Pravastatin ile yapılan bu çalışmalarda (toplam kolesterol seviyeleri 234-258 mg/dl olan ateroskleroz saptanan yaklaşık 2000 hasta), strok primer sonlandırma nedeni olmasa da; plasebo ile karşılaştırıldığında %62 oranında ölümcül veya ölümcül olmayan strok olaylarında azalma saptanmış [38].

Hiperkolesterolemili 6595 erkek hastada kolesterol düşürülmesi ile koroner kalp hastalığı riskinin azalıp azalmayacağını araştıran bir başka çalışmada 40 mg/gün dozda verilen pravastatin, plaseboya oranla anlamlı derecede hem toplam hem de LDL kolesterol seviyelerinde azalma ortaya çıkarmıştır. Ek olarak koroner kalp hastalıklarının ortaya çıkmasını ve koroner kalp hastalıklarından ölümleri plaseboya oranla anlamlı derecede azalmıştır [39,40].

Bunlardan başka primer olarak sonlandırma için strok seçilen çalışmalarda (CARE ve LIPID) kolesterol seviyeleri ve strok arasında korelasyon bulunmamış. Ayrıca kolesterol seviyelerinde düşüş sağlandığında strok oluşumunda azalma şeklinde bir bağlantı da kurulamamış. The Cholesterol and Recurrent Events (CARE) çalışması çoğunluğunu erkeklerin oluşturduğu 4159 hasta ile yapılmış [41]. Bu hastaların 3-20 ay öncesinden akut MI öyküsü, toplam kolesterol seviyeleri <6.2 mmol/L, LDL kolesterol seviyeleri 3.0-4.5 mmol/L, trigliserid seviyeleri <4.0 mmol/L şeklinde imiş. Hastalara plasebo veya 40 mg/gün pravastatin verilmiş. LDL kolesterol seviyeleri >4.5 mmol/L'nin üzerinde olanlara ek olarak yoğun diyet uygulanmış. Primer sonlandırma olarak ölümcül olmayan MI veya ölümcül koroner olaylar; ikincil sonlandırma olarak revaskülarizasyon, koroner ve strok olaylarının kombinasyonu seçilmiş. Hastaların %80'inden fazlası ek olarak aspirin ve antihipertansif ilaç kullanmakta imiş. Plasebo ile karşılaştırıldığında, pravastatin tedavisi ile ölümcül olmayan MI veya ölümcül koroner arter hastalıklarında %24 (p<0.003), strok oluşumunda %31 (p<0.03) oranında azalma saptanmış.

Long-term intervention with pravastatin in ischaemic disease (LIPID) çalışmasında, 9014 hasta pravastatin (40 mg/gün) veya plaseboya randomize edilmişler. Hastaların öncesinde MI veya unstable angina öyküsü vardı. Total kolesterol değerleri 155-270 mg/dl ve trigliserid değerleri <445 mg/dl olan hastalar çalışmaya seçildiler. Primer objektif pravastatin'in koroner kalp hastalığı üzerindeki mortalitesini incelemektir. Sekonder sonlandırma için toplam ölüm, MI, toplam strok ve kanama dışı strok seçildiler. Hastalar 6 yıl boyunca takip edildiler. Hastaların %80'inden fazlası aspirin kullanıyordu. [42]. Çalışmanın sonunda pravastatin kullananlarda koroner arter hastalığı, total mortalite, ölümcül koroner kalp hastalığı ve ölümcül olmayan MI, stroke insidansı belirgin derecede azalmış olarak saptandı (p<0.05). Ölümcül olan

veya olmayan strok insidansı pravastatin grubunda %19 oranında azalma gösterdi (p=0.048). Bu sonuçlar aspirin veya antihipertansif kullanımına ek olarak gelişmiştir.

Hem CARE hem de LIPID çalışması sonuçları, pravastatin'in ortalama veya normal kolesterol değerleri olan kişilerde ölümcül veya ölümcül olmayan strok ve/veya CIA riskini azalttığını göstermektedir [41].

Fluvastatin

İlk tamamıyla sentetik HMG-CoA redüktaz inhibitörüdür ve aktif ilaçtır. Klinik çalışmalarda LDL kolesterolü %20-26 oranında düşürdüğü gösterilmiştir [43, 44]. Dokuz yüz on sekiz hastalık bir çalışmada 48 hafta boyunca hastalar takip edilmişler. Hastaların %10'u 20mg/gün, %56'sı 40mg/gün ve %34'ü fluvastatine ek olarak kolestramin almışlar. LDL kolesterol azalması %26-30 arasında görülmüştür. Kolestramin eklenmesi ek olarak %5'lik azalma sağlamıştır [45].

Atorvastatin

5 mg tedavi ile total ve LDL kolesterol seviyelerinde anlamlı düşümlere yol açar. Daha yüksek dozlarda trigliserit ve apo B seviyelerinde de belirgin düşümlere neden olur. LDL kolesterol, toplam kolesterol, VLDL kolesterol, toplam trigliserid ve apolipoprotein B düzeylerini etkin bir şekilde düşürür. 10-40-80 mg/gün dozlarda LDL kolesterolde %41-55-61 oranında azalma sağlamaktadır. İlk 16 haftada LDL kolesterol düzeylerinde %37 azalma ortaya çıkarmaktadır. Yan etkilere bağlı tedaviyi bırakma sıklığı %2 olarak saptanmıştır. Tedaviyi bırakma nedenleri arasında; bulantı, ağrı, depresyon, myalji, karın ağrısı ve karaciğer fonksiyon testinde anormallik bulunmaktadır. Diğer görülen yan etkiler içinde kabızlık, şişkinlik ve gaz, midede yanma hissi yer almaktadır. Doza bağlı olarak yan etki sıklığı değişmemektedir. Normalin üç katını aşan transaminaz düzeyleri oranı %0.7'dir. Transaminazların yükselmesi tedaviye başladıktan sonraki 16 hafta içinde görülmektedir. Myalji, artları ve kas hastalıklarının görülme sıklığı anlamlı değildir. Miyoglobülinüri veya akut böbrek yetmezliği görülmemiş [46,47]. Atorvastatin ile tedavi edilen hastaların %70'inde LDL kolesterol düzeyleri 135 mg/dl'nin altına inmektedir. Ayrıca trigliserid düzeylerindeki azalma da atorvastatin ile

daha fazla oranda gerçekleşmiştir. Hastaların %90'ında istenen düzeyde kolesterol azalması ilk iki hafta içinde gerçekleşmektedir [48].

Cerivastatin

0.4mg/gün dozlarda etkindir. Hastaların %40'ından fazlasında %40'dan fazla LDL düşüşü gözlenir. Yüksek dozlarda trigliseritlerde belirgin düşüş ortaya çıkarır. HDL kolesterol ve apolipoprotein A-I düzeylerinde belirgin artışa neden olur. KC'e daha selektiftir. Lovastatin'in dozlarından 100-150 kere daha düşük dozlarda etkindir. Düz kas hücrelerinin proliferasyonunu ve migrasyonunu engeller.

Yan etkileri

HMG-CoA redüktaz inhibitörleri yüksek oranda tolere edilebilen ilaçlardır. İlacı bırakma sıklığı (%1-4.6) kontrol gruplarından farklı bulunmamıştır [49-52]. Hidrofilik karakterdeki lovastatin ve simvastatin nadiren uykusuzluk oluşturabilmektedirler [52,53].

En sık görülen şiddetli yan etkileri karaciğer üzerine olan toksik etkileridir (%1) ve bu etki doza bağımlıdır. Genellikle klinik bulgu ortaya çıkmadan transaminazlarda yükselme olur. İlacın kesilmesi ile birlikte transaminaz düzeyleri yavaşça normale iner. Mevalonat eklenmesi ile birlikte toksisite engellenmektedir. Bu, ilacın etki mekanizması ile toksisite arasındaki bağlantıyı göstermektedir [52,54]. Rutin olarak transaminaz düzeylerinin takip edilmesi HMG-CoA redüktaz inhibitörleri ile tedavide tavsiye edilmelidir.

Myopati çok nadir olmasına karşın en dramatik yan etkidir. Hastalarda yaygın kas ağrıları ve kuvvetsizlik ortaya çıkabilir [52]. Beraberinde aşırı yükselmiş kas enzimleri saptanır. Bu yan etki de doza bağımlı olarak gelişir ve gemfibrozil, nikotinik asit, eritromisin ve siklosporin ile birlikte alındığında görülme riski artar [52].

Jeneralize egzamatöz döküntüler görülebilmektedir.

İnsanlarda kanserojen ya da teratojenik yan etki gözlenmemesine karşın, ilaçların etki mekanizmaları böyle bir olasılığı da düşündürmektedir. Yukarıda adı geçen ilaçlar dışında propranolol, pravastatin ve lovastatin'in biyoyararlanımını %20 civarında azalttığı, buna karşın fluvastatin ve simvastatin üzerine etkileri olmadığı gösterilmiştir [50,55,56]. Ayrıca citokrom P450 inhibitörleri

fluvastatin'in biyoyararlanımını arttırmaktadır [57].

Başağısı, asteni ve mide barsak sistemine ait hafif ve geçici yan etkiler görülebilir [52].

Düşünceler ve sonuç

Koroner arter hastalığı (KAH) gelişen kişilerin %80'inin total kolesterol düzeyleri, KAH bulunmayan kişilerdeki düzeylere benzemektedir [58]. Başka bir deyişle, KAH gelişen kişilerin ancak %20'sinde kolesterol düzeyleri normal kişilerden yüksektir. Bu nedenle başlangıç kolesterol düzeyinin, mutlak sayı yerine bir oran dahilinde düşürülmesi akla daha yakın gelmektedir. Lipid düşürücü tedavi ile birlikte akdeniz diyetinin de uygulanması daha uygun görülmektedir.

LDL ve kardiovasküler olaylar

REGRESS çalışmasında; ortalama koroner arter segment çapı değişiklikleri, en az tıkanıklık çapı ve klinik olaylar bazal LDL kolesterol seviyeleri ile ilişkisizdir. Benzer olarak 4S çalışmasında da; major koroner olaylar azalmakla birlikte bazal LDL kolesterol seviyeleri ile ilişkisizdir. WOSCOPS çalışmasında; LDL veya total kolesterol seviyeleri ile koroner kalp hastalığı riskini araştırmıştır. LDL kolesterol'un düşüşü ile koroner kalp hastalığı olayları arasında ilişki belirsiz olarak bulunmuştur. Bu çalışmaların sonucunda kardiovasküler olayların azalmasında lipid düşüşünden farklı mekanizmaların rol oynadığı görüşü hakim olmuştur.

Endotelial fonksiyon

Hiperkolesterolemide, endotele bağlı vasodilatasyon bozulmuştur. Kolesterol'un düşmesi ile birlikte asetilkoline'nin indüklediği vasokonstriksiyon da azalır (pravastatin ve lovastatin). Simvastatin ile periferik NO'a bağlı vasküler dilatasyon düzelir. Koroner arter hastalarında kolesterol düşmesi ile birlikte koroner arterlerde akım düzelir, myokardial pefüzyon normale döner. Kolesterol azalması ile birlikte orta derecede hipertansiyon olanlarda, anjiyotensin II ve norefinefrine cerebrovasküler reaktivite azalır (pravastatin).

İnflamasyon

Aterogenezi erken dönemde endoteliuma monosit adhezyonu ve peşinden subendotelial

bölgeye penetrasyonu söz konusudur. Okside LDL monositlerden türeyen makrofajların scavenger hücre reseptörlerine bağlanarak köpük hücresi oluşumuna yol açar. Makrofaj ve T hücrelerinden salınan inflamatuvar sitokinler endotelial fonksiyonu, hücre proliferasyonunu, kollogen parçalanmasını ve trombus oluşumunu modifiye ederler. Kolesterol düşmesi ile birlikte plak içinde inflamatuvar hücreler azalır.

Plak stabilizasyonu üzerine lipid içeriğinin etkisi

Plak stabilitesi için relatif kolesterol içeriği önemli rol oynamaktadır. Lipid içeren makrofaj köpük hücreleri genişleme kapasitesinden ve iletilen enerjileri absorbe etmekten yoksundurlar. Çevresel gerginlik stresi fibröz kapsül üzerinde yoğunlaşmıştır. Plakın yırtılması ile birlikte plak içindeki maddeler kana karışır ve trombogenezis başlamış olur. Statinler kolesterol esterlerinin makrofajlar içinde birikimini engeller.

Düz kas hücre proliferasyonu ve kollogen sentezi

Düz kas hücreleri, fibröz kapsülün gücünü arttıran makromolekülleri sentezler. Bunlar endotelial yüzeydeki gerilme stresini azaltırlar. Mekanik gerilme stresi kas hücresinin sentez kabiliyetini artırır. Düz kas hücresi aynı zamanda normal iyileşme sürecinde de rol oynar. Plak ülseri olduktan sonra, normal iyileşme için düz kas hücresinin çoğalması gerekmektedir. Düz kas hücreleri interstisial kollogenlerin sentezini düzenlerler (transformin growth faktör ve plateletten türeyen growth faktör tarafından stimule edilirken, interferon gamma tarafında inhibe edilirler). Pravastatin hariç diğerleri düz kas hücresinin çoğalmasını ve proliferasyonunu inhibe ederler.

Trombotik faktörler

Plak yırtılması ile birlikte lipid komponentin, düz kas hücrelerinin ve proteoglikan komplekslerin kan ile etkileşimi; lokal kan akımı özellikleri; dolaşımdaki homeostatik faktörler trombogeniktir.

Doku faktörü

Aterosklerotik plaktaki makrofajlar doku faktörü ve mesajcı RNA içermektedirler. Doku faktörü, plazma faktör VIIa'nın kofaktörüdür ve faktör

VIIa'nin hücresele reseptörüdür. Böylece dış koagülasyon yolunun başlatıcısı olarak rol oynar. Lipofilik statinler (fluvastatin ve simvastatin) doku faktör ekspresyonunu engellerler. Bu dış koagülasyon aktivasyonu, serin proteaz inhibitörü (TEPI) tarafından dengelenir. TEPI faktör Xa'a bağlanarak doku faktörüne bağlı koagülasyonu, faktör Xa'yı doku faktörüne bağlayarak oluşturduğu kompleks vasıtası ile engeller. Dolaşan TEPI, LDL'nin yoğun alt tipi, lipoprotein a ve HLD ile taşınır.

Platelet agregasyonu

Yüksek LDL seviyesi plateletlerin agregasyonunu kolaylaştırır. LDL, hücre içi asidleşmeye neden olur (Na⁺/H⁺ antiportunu inhibe eder), böylece hücre içi calsiyum mobilize olur. ADP'nin indüklediği plateletlere fibrinojenin bağlanması LDL artışına paralel olarak artar. Simvastatin platelet agregasyonunu ve tromboksan üretimi, lipidlerin azalmasından daha sonraki haftalarda azaltır. Statinler platelet agregasyonunu, platelet membranının kolesterol içeriğini değiştirmek suretiyle (böylece membranın akıcılığı) platelet agregasyonunu azaltırlar. Fluvastatin ve lovastatin'de azaltır. Pravastatin etkilemez.

Fibrinojen ve viskosite

Lovastatinin, fibrinojen seviyeleri üzerine etkisi tartışmalıdır. Pravastatin fibrinojen seviyelerinde düşüşe neden olduğu belirtilse de bu sonuçlarda tartışmalıdır. Simvastatin fibrinojen seviyelerinde bir değişiklik yapmamaktadır. Fluvastatin'in yayınlanmış bir etkisi yoktur. Atorvastatin ile yapılan çalışmalarda doza bağımlı olarak fibrinojen seviyelerinde artış gözlenmiştir.

Fibrinolitik balans

Pravastatin PAI-1 antijen seviyelerini düşürür, böylece fibrinolizis kolaylaşır. Lovastatin'in hem azaltır, hem de yükseltir. Atorvastatin artırır, simvastatin artırır. Fluvastatin değişikliğe neden olmaz. Lipoprotein a; plasminojen reseptörleri, fibrinojen ve fibrin ile kompetitif olarak etkileşir ve fibrinolizisi etkiler. Net etki, plasminojen aktivasyonunun ve trombus yüzeyinde plasmin oluşumunu engellenmesidir. Lipoprotein a seviyeleri statin tedavisi ile artar.

Son söz

Statinler ile yapılan çalışmalar tek tek

incelendiğinde, primer koruma çalışmalarında strok riskini azalttığı gösterilememiştir. Sekonder koruma çalışmalarında ise sonuçlar tartışmalıdır. Ancak, yapılan meta-analiz çalışmaları ile, statinlerin sekonder strok profilaksisinde önemli yeri olduğu işaret edilmektedir [59]. Özellikle yaşlı popülasyonda, statin tedavisinin gerekliliği vurgulanmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Atkins D, Psaty BM, Koepsell TD, Longstreth WT Jr, Larson EB. Cholesterol reduction and the risk for stroke in men. A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med.* 1993 Jul 15; 119 (2): 136-45
2. Prospective studies collaboration. Cholesterol, diastolic blood pressure, and stroke: 13,000 strokes in 450,000 people in 45 prospective cohorts. *Lancet.* 1995 Dec 23-30; 346 (8991-8992): 1647-53
3. Martin MJ, Hulley SB, Browner Ws, Kuller LH, Wentworth D. Serum cholesterol, blood pressure, and mortality: Implications from a cohort of 361,662 men. *Lancet.* 1986 ii: 933-936.
4. LaRosa JC, Hunninghake D, Grundy SM, Wilson PW, Clarkson TB, Hay JW. The cholesterol facts. A summary of the evidence relating dietary habits, serum cholesterol, and coronary heart disease. A joint statement by the American Heart Association and the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation.* 1990; 81: 1721-1733.
5. Neaton JD, wentworth DF. Serum cholesterol, blood pressure, cigarette smoking, and death from coronary heart disease. Overall findings and differences by age for 316,099 white men. *Arch Intern Med.* 1992; 152: 56-63.
6. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Multiple risk factor intervention trial. *JAMA.* 1982; 248 (12): 1465-1477.
7. Anonymous. The lipid research clinics coronary primary prevention study results II. The relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering. *JAMA.* 1984; 251: 365-367.
8. Pedersen TR. Scandianvian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian simvastatin survival study (4S). *Lancet.* 1994; 344: 1383-1389.
9. Rossouw JE. The effects of lowering serum cholesterol on coronary heart disease risk. *Med clin North Amer.* 1994; 78: 181-195.
10. Anonymous. National cholesterol education program: second report of the expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel II). *Circulation.* 1994; 89: 1333-1445.
11. Pyarola K, De Backer G, Graham I, Poole-Wilson P, Wood D. Prevention of coronary heart disease in clinical practice: Recommendations of the Task Force of the European Society for Cardiology, European Atherosclerosis Society and European society of Hypertension. *Atherosclerosis.* 1994; 110: 121-161.
12. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: A perspective for the 1990s. *Nature* 1993; 362: 801-809.
13. Levine GN, Keaney JF, Vita JA. Cholesterol reduction in cardiovascular disease. Clinical benefits and possible mechanisms. *New Engl J Med* 1995; 332: 512-522.
14. Gown AM, Tsukada T, Ross R. Human atherosclerosis II: Immunocytochemical analysis of the cellular composition of human atherosclerotic lesions. *Am J Pathol.* 1986; 125: 191-207.
15. Feldman DI, Hoff H, Gerrity RG. immunohistochemical localization of apoprotein B in aortas from hyperlipidemic swine: preferential accumulation in lesion-prone areas. *Arch Pathol Lab Med.* 1984; 108: 817-822.
16. Schwartz CJ, Valente AJ, Sprague EA. A modern view of atherogenesis. *Amer J Cardiol* 1993; 71: 9B-14B.
17. Gerrity RG. Transition of bloodborne monocytes into foam cells in fatty lesions. *Am J Pathol.* 1981; 103: 181-190.
18. Bocan TMA, Schifani TA, Guyton JR. Ultrastructure of the human aortic fibrin lipid lesion; formation of the atherosclerotic lipid-rich core. *Am J Pathol.* 1986; 123: 413-424.
19. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995; 92: 657-671.
20. Holme I, Solberg LA, Weissfeld L, Helgeland A, Hjermann I, Leren P, Strong JP, Williams OD. Coronary risk factors and their pathway of action through coronary raised lesions, coronary stenoses and coronary death: Multivariate statistical analysis of an autopsy series: The Oslo Study. *Amer J Cardiol* 1985; 55: 40-47.
21. Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. Natural history of aortic and coronary atherosclerotic lesions in youth: Findings from the PDAY study. *Atheroscl Thromb* 1993; 13: 1291-1298.
22. Aviram M, Brook JG. Platelet activation by plasma lipoproteins. *Prog Cardiovasc Dis.* 1987; 30: 61-70.
23. Lowe GDO, McArdle BM, Stromberg P, Lorimer Ar, Forbes CD, Prentice CRM. increased blood viscosity and fibrinolytic inhibitor in type II hyperlipoproteinemia. *Lancet.* 1982; 1: 472-475.
24. Corsini A, Raiteri M, Soma MR, Bernini F, Fumagalli R, Paoletti R. Pathogenesis of atherosclerosis and the role of drug intervention: Focus on HMG-CoA reductase inhibitors. *Amer J Cardiol* 1995; 76: 21A-28A.
25. Quesney-Huneus V, Galick HA, Siperstein MD, Erickson SK, Spencer TA, Nelson JA. The dual role of mevalonate in the cell cycle. *J Biol Chem.* 1983; 258: 378-385.
26. Corsini A, Raiteri M, Roma MR, Gabbani G, Paoletti R. Simvastatin but not pravastatin has a direct inhibitory effect on rat and human myocyte proliferation. *Clin Biochem.* 1992; 25: 399-400.
27. Falke P, Mattiasson I, Stavenow L, Hood B. Effect of competitive inhibitor (mevinolin) of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase on human bovine endothelial cells, fibroblasts and smooth muscle cells in vivo. *Pharmacol Toxicol.* 1989; 64: 173-176.
28. Davi G, Averna M, Novo S, Barbagallo CM, Mogavero A, Notarbartolo A, Strano A. Effects of synvinolin on platelet aggregation and thromboxane B2 synthesis in type IIA hypercholesterolemic patients. *Atherosclerosis* 1989; 79: 79-83.
29. Jay RH, Rampling MW, Betteridge DJ. Abnormalities of blood rheology in familial hypercholesterolemia: effects of treatment. *Atherosclerosis.* 1990; 85: 249-256.
30. Blum CB. Comparison of properties of four inhibitors of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase. *Am J Cardiol* 1994; 73: 3D-11D.
31. MAAS Investigators. Effect of simvastatin on coronary atheroma: the multicentre anti-atheroma study (MAAS). *Lancet* 1994; 344: 633-638.
32. Brown GB, Zhao XQ, Sacco DE, Albers JJ. Arteriographic view of treatment to achieve regression of coronary atherosclerosis and to prevent plaque disruption and clinical cardiovascular events. *Br Heart J* 1993; 69: S48-S53.
33. Lueng WH, Lau CP, Wong CK. Beneficial effect of cholesterol lowering therapy on coronary endothelium-dependent relaxation in hypercholesterolemic patients. *Lancet* 1993; 341: 1496-1500.

34. The pravastatin multinational study group for cardiac risk patients. Effects of pravastatin in patients with serum total cholesterol levels from 5.2 to 7.8 mmol/liter (200 to 300 mg/dl) plus two additional atherosclerotic risk factors. *Am J Cardiol.* 1993; 72: 1031-1037.
35. Crouse JR, Byington RP, Bond MG, Espeland MA, Craven TE, Sprinkle JW, McGovern ME, Furberg CD. Pravastatin, lipids, and atherosclerosis in the carotid arteris (PLAC-II). *Am J Cardiol* 1995; 75: 455-459.
36. Salonen R, Nyssönen K, Porkkala E, Rummukainen J, Belder R, Park J-S, Salonen JT. Kuopio Atherosclerosis Prevention Study (KAPS). A population based primary preventive trial of the effect of LDL lowering on atherosclerotic progression in carotid and femoral arteries. *Circulation* 1995; 92: 1758-1764.
37. Jukema JW, Bruschke AVG, van Boven AJ, Reiber JHC, Bal ET, Zwinderman AH, Jansen H, Boerma GJM, van Rappard FM, Lie KI; on behalf of the REGRESS Study Group. Effects of lipid lowering by pravastatin on progression and regression of coronary artery disease in symptomatic men with normal to moderately elevated serum cholesterol levels. *Circulation* 1995; 91: 2528-2540.
38. Byington RP, Jukema JW, Salonen JT, Pitt B, Bruschke AV, Hoen H, Furberg CD, Mancini GB. Reduction in cardiovascular events during pravastatin therapy. Pooled analysis of clinical events of the Pravastatin Atherosclerosis intervention Program. *Circulation.* 1995; 92: 2419-2425.
39. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, Macfarlane PW, McKillop JH, Packard CJ for the west of Scotland coronary prevention study group. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995; 333: 1301-1307.
40. West of Scotland Coronary Prevention Group. West of Scotland Coronary Prevention Study: identification of high-risk groups and comparison with other cardiovascular intervention trials. *Lancet* 1996; 348: 1339-1342.
41. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, Brown L, Warnica JW, Arnold JMO, Wun C-C, Davis BR, Braunwald E. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators. *N Eng J Med.* 1996; 335: 1001-1009.
42. The LIPID Study Group. Design features and baseline characteristics of the LIPID (long-term intervention with pravastatin in ischemic disease) study: A randomized trial in patients with previous acute myocardial infarction and/or unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1995; 76: 474-479.
43. Levy RI, Troende AJ, Fattu JM. A quarter century of drug treatment of dyslipoproteinemia, with a locus on the new HMG-CoA reductase inhibitor fluvastatin. *Circulation.* 1993; 87: 45-53.
44. Peters TK, Mehra M, Muratti EN. Efficacy and safety of fluvastatin in hypertensive patients. An analysis of a clinical trial database. *Am J Hypertens.* 1993; 6: 340-345.
45. Davidson MH. Fluvastatin long-term extension trial (FLU-ENT): Summary of efficacy and safety. *Am J Med.* 1994; 96: 415-445.
46. Dart A, Jeriums G, Nicholson G, d'Ermedem M, Hamilton-Craig I, Tallis G, Best J, West M, Sullivan D, Bracs P, Black D. A multicenter, double-blind, one-year study comparing safety and efficacy of atorvastatin versus simvastatin in patients with hypercholesterolemia. *Am J Cardiol.* 1997; 80 : 39-44.
47. Black DM, Bakker-Arkema RG, Nawrocki JW. An overview of the clinical safety profile of atorvastatin (lipitor), a new HMG-CoA reductase inhibitor. *Arch Intern Med.* 1998; 158: 577-584.
48. Bertolini S, Bon GB, Campbell LM, Farnier M, Langan J, Mahla G, Pauciuolo P, Sirtori C, Egros F, Fayyad R, Nawrocki JW. Efficacy and safety of atorvastatin copared to pravastatin in patients with hypercholesterolemia. *Atherosclerosis.* 1997; 130: 191-197.
49. Bradford RH, Shear CL, Chremos AN, Dujovne C, Downtom M, Franklin FA, Gould AL, Hesney M, Higgins J, Hurley DP, Langendörfer A, Nash DT, Pool JL, Schnaper H. Expanded clinical evaluation of lovastatin (EXCEL) study result. *Arch intern Med.* 1991; 141: 43-49.
50. Merck and Company. Zocor (simvastatin) package insert 1993.
51. Bristol-Myers Squibb company. Pravachol (pravastatin) package insert. 1993.
52. Plosker GL, MacTavish D. Simvastatin. A reappraisal of its pharmacology and therapeutic efficacy in hypercholesterolemia. *Drugs* 1995; 50 (2): 334-363.
53. Roth T, Richardson GR, Sullivan JP, Lee RM, Merlotti L, Roehrs T. Comparative effects of pravastatin and lovastatin on nighttime sleep and daytime performance. *Clin Cardiol* 1992; 15: 426-432.
54. Kornbrust DJ, MacDonalds JS, Peter CP, Duchai DM, Stubbs RJ, Germershausen JI, Alberts AW. Toxicity of the HMG-CoA reductase inhibitor, lovastatin, to rabbits. *J Pharmacol Exp Ther.* 1989; 248: 498-505.
55. Pan HY, Triscari J, DeVault AR, Smith SA, Wang-Iverson D, Swanson BN, Wilalrd DA. Pharmacokinetic interactions between propranolol and the HMG-CoA reductase inhibitors pravastatin and lovastatin. *Br J Clin Pharmacol.* 1991; 31: 665-670.
56. Smith HT, Jokubaitis LA, Troendle AJ, Hwang DS, Robnson WT. Pharmacokinetics of fluvastatin and specific drug interactions. *Am J Hypertens.* 1993; 6: 1S-8S.
57. Vyas KP, Kari PH, Prakash SR, Duggan DE. Biotransformation of lovastatin II. In vitro metabolism by rat and mouse liver microsomes and involvement of cytochrome p-450 in dehydrogenation of lovastatin. *Drug Metab Dispos.* 1990; 18: 218-222.
58. Kannel WB, Castelli WP, Gordon T. Cholesterol in the prediction of atherosclerotic disease. New perspectives based on the Framingham study. *Ann Intern Med.* 1979; 90: 85-91.
59. Blauw GJ, Lagaay AM, Smelt AHM, Westendorp RGJ. Stroke, statins, and cholesterol. A meta-analysis of randomized, placebo-controlled, double-blind trials with HMG-CoA reductase inhibitors. *Stroke.* 1997; 28: 946-950.

SEREBROVASKÜLER OLAYLARDA AGREGASYON ARTIŞI VE ANTIAGREGANLAR

Kürşad KUTLUK

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, İzmir

PLATELETLERİN NORMAL ROLÜ:

Plateletlerin normal görevi hasarlanmış damar duvarına yapışarak kan kaybını önlemektir. Bunun için gerekli adımlar plateletlerin adhezyonu, aktivasyonu ve hızlı morfolojik değişikliklerle birlikte agregasyonudur. Agregasyon olması için önce plateletlerin aktive olması gerekir. Platelet aktivasyonu çok farklı uyarılarla (agonistler) başlayabilir. Adhezyon dışında ortamda bulunan Adenosin Difosfat (ADP), adrenalin, trombin ya da kollajen de, platelet aktivasyonuna yol açan etkenler arasında yer alırlar (Şekil I). Aktivasyon; bir dizi intrasellüler kimyasal ileti sistemini çalıştırıp diğer reaksiyonlarla beraber psödopodların ekstansiyonu, granül sekresyonu gibi morfolojik değişikliklere yol açar. Sonuçta, yüzeye sunulan reseptörler (glukoprotein IIb/IIIa reseptörü) fibrinojenle reaksiyona girip bağlanarak agregasyonu oluştururlar. Özet olarak agregasyon; bir fibrinojen molekülünün iki ucundan birer platelete bağlanması demektir (Şekil II). Ancak doğal dengelerin bilinen ve bilinmeyen mekanizmalarla bozulması sonucu plateletlerin anormal görevi ortaya çıkar: myokard infarktı, inme ve diğer trombotik olaylarda temel görevi üstlenmek.

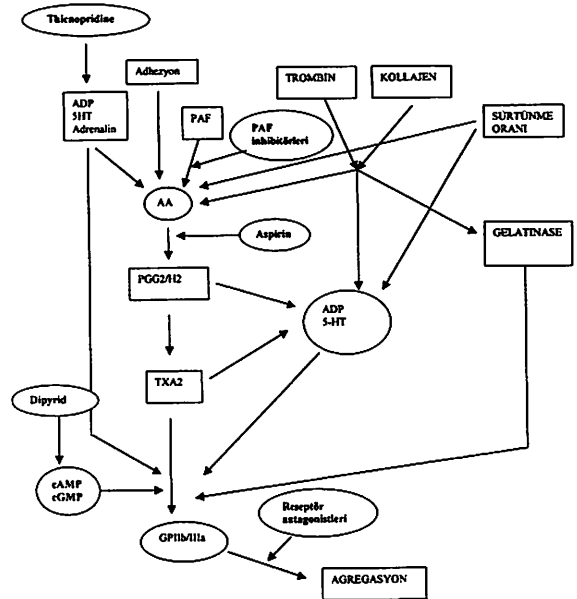
ANTIAGREGANLAR

Antiagregan ilaçların herbiri, farklı mediatörler üzerine etkilidir (Şekil I).

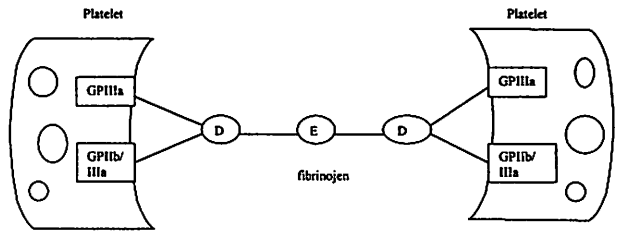
Aspirin: Bir asırlık geçmişi olan mucize ilaç Aspirinin antiagregan etkisi, aterosklerotik inme tehdidi altındaki hastalarda % 27 oranında bir risk azalması sağlar (1). Her ne kadar meta-analiz sonuçları bu etkinin sanılandan daha az ve % 16 oranında olduğunu ileri sürmekte ise de (2), günümüzde bu grup hastalarda Aspirin ilk seçenek olma özelliğini korumaktadır. Tromboxane A2 inhibisyonu yapar ve diğer agregasyon mekanizmalarına etkisizdir. 30 - 300 mg arasında değişen günlük dozlar kullanılmaktadır. Günde 300 mg optimum doz gibi görünmekteyse de, antiagregan etkisinin dozla ilişkili olmadığı görüşü giderek ağırlık kazanmaktadır. Sıklıkla

Tablo 1: GPIIb/IIIa Reseptör Antagonistleri

INTRAVENÖZ AJANLAR	ORAL AJANLAR
Monoklonal antikörler abciximab	Xemilofiban SC-54684A
Disintegrinler RGD proteinleri	Orofiban SC57099B
Senteil peptidler Integrilin, eptifibatide	Lefradafiban
Nonpeptid inhibitörler tirofiban- MK 383 Lamifiban- Ro44 9883 Fradafiban	Sibrafiaban Roxifiban MK-0853



Şekil 1: Farklı stimullarla oluşan platelet aktivasyonu ve agregasyonu ile, antiagreganların etki mekanizmaları. Herman'dan geliştirilmiş modifikasyon (8). Kısaltmalar: AA, araziidonik asit; TXA2, Tromboxane A2; cAMP/cGMP, cyclic adenosine monophosphate, cyclic guanosine monophosphate; Dipyrid, dipiridamole; GPIIb/IIIa, glycoprotein IIb/IIIa



Şekil II: Agregasyon

diğer antiagreganlarla kombine etme eğilimi vardır.

Dipyridamole: Fosfodiesterazı inhibe ederek cyclic AMP ve GMP'nin konsantrasyonlarını artırır, prostasiklin ve nitrik oksit etkilerini potansiyelize eder. Aspirinle kombinasyonunun tek başına Aspirine karşı önemli bir üstünlük sağlamadığı düşünülen ve uzun yıllar reçetelerde görülmeyen dipyridamole, European Stroke Prevention Study 2 (ESPS 2) yayınlandıktan sonra (3) tekrar tartışmaya açılmıştır. Çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü bu çalışmada 6602 geçici iskemik atak ve inme hasta alınmış, 2 yıllık izleme sonucu primer son nokta olan inme ve ölüm oranları incelenmiştir. Çalışmada 4 grup oluşturulmuştur: Bir grup plasebo, ikinci grup Dipyridamole 2x200 mg (yüksek doz, kontrollü salınımlı çalışma preparatı) almıştır. Üçüncü grubu tek başına Aspirin alanlar (2x25 mg) oluşturmuş ve nihayet son gruba da yukarıdaki dozlarda Dipyridamole + Aspirin verilmiştir. Sonuç:

Risk azalması:

Dipridamol	Aspirin	Dipridamol +Aspirin
% 16.3	% 18.1	% 37
p= 0.039	p= 0.013	p< 0.001

ESPS 2 çalışmasının sonucu: 50 mg kadar bir düşük doz Aspirinde bile koruyucu etki vardır (% 18.1). Aspirini tolere edemeyen olgularda tek başına Dipridamol buna yakın koruyucu etki sağlar (% 16.1). Aspirin + Dipridamol kombinasyonu her iki ilacın izole kullanılmasından daha yararlıdır (% 37).

Ticlopidine: Adenozin difosfatın (ADP) aktive ettiği agregasyonu azaltır. TASS (Ticlopidine Aspirine Stroke Study Group) çalışmasına göre 3069 semptomatik olguda Ticlopidine; inme, myokard infarktı ve eksitusa karşı hastaları Aspirine göre daha iyi korumuş ve relatif risk azalmaları 1 yılda % 36, 2 yılda % 17, 3 yılda % 9 oranlarında bulunmuştur (4). Sadece Aspirin kullanamayan ya da dirençli olgularda (Aspirine rağmen geçici iskemik atak) kullanılsa bile bu ilacın tercih edileceği geniş bir hasta kitlesi var demektir. Ancak nötropeni riskine karşı ilk 3 ay, kan

sayımlarını ciddi olarak yapmak gerekmektedir.

Clopidogrel: Ticlopidine gibi ADP'nin indüklediği agregasyon yoluna etkilidir. CAPRIE çalışmasında (Clopidogrel versus Aspirin in Patients with Risk of ischaemic events) 19185 gibi oldukça yüksek bir semptomatik grup 1 – 3 yıl izlenmiş ve inme, myokard infarktı ve eksitusa karşı yıllık risk Clopidogrel'de % 5.32; Aspirinde ise % 5.83 bulunmuştur (5). Hafif bir üstünlük hali Clopidogrel lehine çıkmış (relatif risk azalması: % 8.7) ve anlamlı bulunmuştur (p= 0.043)

Gastrointestinal yan etkiler (% 0.97) Aspirinden az ortaya çıkmış (% 1.22), yine nötropeni (% 0.10) bile Aspirin grubundaki kadar (% 0.17) görülmemiştir. CAPRIE'nin sonucu: Clopidogrel Aspirin kadar etkilidir, Ticlopidine'den daha güvenlidir.

Ginkgo Biloba: Platelet aktive edici faktör (PAF) inhibisyonu yapar fakat daha ziyade membran stabilizatörü, nörotransmitter modülatörü olarak ele alınmış (6) ve antiagregan etkisinin üzerinde pek durulmamıştır.

GPIIb/IIIa antagonistleri: Teorik olarak, GPIIb/IIIa reseptörlerinin fibrinojene bağlanma yerini bloke etmek agregasyonu önlemek için kesin çözümdür. İntravenöz ya da oral uygulamaları olan ve kardiyolojideki denemeleri biraz daha önde giden ilaçlar henüz günlük pratiğe geçememişlerdir (7). Tablo I'de çalışmaları planlanan ya da sürmekte olan reseptör antagonistleri görülmektedir.

ANTIAGREGAN TEDAVİ SEÇENEKLERİ

Başta da belirtildiği gibi, plateletlerin aktive olmasını sağlayan ve sonunda da GPIIb/IIIa reseptörünü fibrinojene bağlayıp agregasyona yol açan yollar farklıdır. Bu yollar mevcut agoniste göre değişir. Uyarılardan çoğu araşidonik asit (AA) salınımını gerçekleştirirler. AA'nın tromboksan A2'ye (TXA2) dönüşmesi intrasellüler kalsiyumu artırır ve GPIIa/IIIb reseptörünün açığa çıkması için can alıcı reaksiyon gerçekleşmiş olur.

Tedavideki zorluklar ve bilinmezlikler, agregasyonu tek bir stimulusun yapmadığı ve farklı mediatörlerin farklı yollardan işlediği gerçeğinden kaynaklanmaktadır. Seçilen bir drog ister aktive edici uyarıyı baştan bloke etsin; isterse AA'nın TXA2'ye dönüşmesini engellesin, sonuçta tek bir

yol üzerine etkilidir. Şekil I'de açıkça görülebileceği gibi Aspirin AA metabolizmasına etki ederken; ADP, kollajen ya da yeni tanımlanmış olan metalloproteinase gelatinase A yoluna bir yararı yoktur (9). Thienopridin ADP'yi bloke eder ama TXA2 'ye etkisizdir. Eğer sadece bu noktadan yola çıkılacak olursa ilaçların kombine kullanılması akılcı görünmektedir.

Böylece hem antiagregan spektrum genişler, hem de sinerjizm nedeniyle daha düşük dozlar yeterli olur. Yan etkilerin de bu sayede azalması beklenir. Ancak en ideal kombinasyonun hangisi olduğu da kesin değildir. Örneğin Clopidogrel'in Aspirin'le; ya da Aspirin'in Ticlopidine'le kombinasyonu hakkında hiçbir fikrimiz yoktur. Agregasyon mekanizmalarını çok yönlü kırmak için onlarca çalışma gerekirken, belki de bu arada en stratejik noktadan etkisi olan ilaçlar (reseptör antagonistleri?) günlük pratiğe kazandırılacaktır.

Bugüne döndüğümüzde, elimizdeki olanaklara bakarak varacağımız sonuçlar şunlardır:

- İdeal antiagregan henüz yoktur. Elimizdeki ilaçların % 15-35'lik risk azaltma katkıları, serebrovasküler hastalıklardan korunmaya yetmez. Ayrıca ideal ilacın ucuz olması, yan etkilerinin bulunmaması gerekmektedir.

- Aspirin yaygın görüşe göre birinci seçenektir. Günde 300 mg kullanılmasına karşın, 50 mg.lık bir dozun da koruyucu etkisi olduğunu bilmek "iç rahatlatıcıdır". Anamnezde gastrointestinal yakınması olan hastalara çok küçük dozlar verilebilir.

- Aspirini kullanamayan hastalara, en azından düşük doz Aspirine eşdeğer etkide bulunan, kontrollü salınlı Dipyridamole 400 mg.lık günlük dozda verilebilir (3). Yine bu "tek"çalışmaya göre ikisinin birlikte koruyucu etkisinin, ayrı ayrı koruyucu etkilerinden daha yüksek olduğu görülmüştür.

- Aspirine diğer ilaçların kombinasyonu (warfarin, ticlopidine) sonuçlanmış çalışmalar olamasa bile, yüksek riskli hastalara ya da karotis operasyonunu kabul etmemiş kişilere uygulanabilir.

- Clopidogrel'in yan etkilerinin az olması önemli avantajlarıdır. Maliyet hesaplarının yapılması ve Aspirine olan üstünlüğünün iyi belirlenmesi gerekir.

- Hipertansiyonun tedavisi ve sigaranın bırakılması gibi risk faktör modifikasyonlarının, en etkili koruyucu tedavi olduğu unutulmamalıdır.

Not: Yazımın hazırlanması sırasında yardımlarını gördüğüm Doç. Dr. Bülent Ünder'a (DEÜTF Hematoloji Onkoloji Bilim Dalı) teşekkür ederim.

KAYNAKLAR

- 1-Antiplatelet Trialists Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy, I: prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994, 308: 81-106
- 2- Algra A, Van Gijn J. Aspirin at any dose above 30 mg offers only modest protection against cerebral ischemia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996, 60: 197-199
- 3- Diener HC, Cunha L, Forbes C et al. European Stroke Prevention Study 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* 1996, 143: 1-13
- 4- Hass WK, Easton JD, Adams HP Jr et al. A randomised trial comparing ticlopidine hydrochloride with aspirin for the prevention of stroke in high-risk patients: Ticlopidine Aspirin Stroke Study Group. *N Engl J Med* 1989, 321: 501-507
- 5- CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at high risk ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996, 348: 1329-1339
- 6- LeBars PL, Katz MM, Berman N et al. A placebo-controlled, double-blind, randomised trial of an extract of ginkgo biloba for dementia. *JAMA* 1997, 278: 1327-1332
- 7- Lefkowitz J, Plow E, Topol E. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptors in cardiovascular medicine. *N Engl J Med* 1995, 332: 1553-1559
- 8- Herman AG. Rationale for the combination of anti-aggregating drugs *Thrombosis Research* 1998 (suppl), 92: 17-21
- 9- Sawicki G, Salas E, Murat J, Miszta-Lane H, Radomski MW. Release of gelatinase A during platelet activation mediates aggregation. *Nature* 1997, 386: 616-619

GEBELİK ve STROKE

Ufuk UTKU

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Edirne

Gebelikte serebrovasküler hastalıkların arttığına ilişkin özellikle daha önceki yıllara ait çok sayıda literatür bulunmaktadır (1,2,3,4). Bu çalışmaların bir kısmı bir referans hastanesinin kayıtları olması veya kranial CT, MRI ya da anjiyografi gibi tetkik yöntemlerinin uygulanmaması nedeniyle, serebral venöz trombozların, iskemik stroklarda karıştırılması gibi nedenlerle, genellikle gebelikte strokların oldukça yüksek oranda görünmesine yol açmıştır. Wineben ve arkadaşları, gebelikte strokların 13 kat fazla olduğunu söylemişlerdir (1). Daha sonra ve aynı risk faktörlerini taşıyan kontrol grupları ile karşılaştırılan ve ileri tetkik yöntemlerinin uygulandığı, topluma dayalı çalışmalarda strot subtiplerine göre farklı sonuçlar bulunmuştur (4,5,6,7). Shanson ve arkadaşlarının, 1989 ile 1992 yılları arasında, Fransa'da Il de France yöresinde yapmış oldukları topluma dayalı çalışmada, gebelik veya postpartum ilk 2 haftayı kapsayan dönemde, 15 nonhemorajik ve 16 intraparakranial kanama bulmuşlar ve nonhemorajik strot oranını 100000 doğumda 4.3, hemorajik strot oranını ise 4.6 olarak bulmuşlardır. Bu oranların hamilelikle ilişkisiz genç stroklu kadınlardan farksız olduğu gösterilmiş, fakat hemorajik strotun, iskemik stroklardan fazla bulunması, hafifçe hemorajik strotun arttığını düşündürmüştür. Ayrıca, buldukları önemli bir sonuç da gebelikte iskemik strokların % 47.2'si, hemorajik strokların % 44.2'nin eklampsiyle ilişkili olmasıdır (5). Bir diğer çalışmada da yine gebelikte strot oranı 100000 doğumda 5 olarak bulunmuştur (4). Yine topluma dayalı bir başka çalışmada, gebelikte strot oranı 100000 doğumda 3.8 bulunmuştur (7). Kittner ve arkadaşları ise 1988-1991 yılları arasında yaptıkları çalışmada, gebelikte, nonhemorajik strot riskini 0.7, postpartum 8.7, hemorajik strot içinse gebelikte 2.5, postpartum dönemde 28.3 olarak bulmuşlardır. Her iki strot subtipi açısından hamilelik ve 6 haftayı kapsayan postpartum dönemde ortalama risk 2.4 olup 100000 hamilelikte 8.1 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada eklampsiyle ilişkili iskemik strot oranı %2.4, hemorajik strot oranı ise % 14'tür (6). Lidengard ve arkadaşları ise postpartum dönemi gözönüne almadan yaptıkları

çalışmada strot riskini 1.2 olarak bulmuşlardır (8).

Bu çalışmalardan anlaşıldığı gibi, iskemik strot riski gebelikte muhtemelen artmamakta, artış özellikle postpartum dönemde olmaktadır. Postpartum dönemde fazla miktarda kan kaybı, hormonal dengede ani değişme veya damar duvar değişikliklerinin bu artışa neden olduğu düşünülmektedir.

Postpartum dönemde bir diğer artış gösteren damar hastalığı, serebral venöz trombozlardır. Bir çalışmada, SVT, postpartum dönemde gebeliğe göre 13 kat fazla görülmektedir (9). SVT 100000 doğumda 11.4 olarak bulunmuştur (10). Gebelikte görülen strot nedenlerinin bir kısmı, sadece gebeliğe özgü riskler olup diğerleri aynı yaş grubundaki kadınlardaki risk faktörlerinden farklı değildir.

Gebelikte başlıca strot nedenleri:

1. Eklampsi ile ilişkili iske mi ve hemorajiler
2. Kardioembolizm (Peripartum kardiomyopati ve bazı diğer kalp hastalıklarının gebelikte artışı)
3. Postpartum serebral anjiyopati
4. Amniotik sıvı embolizmi ve koryokarsinom
5. Nadiren ekstrakranial ve intrakranial atero-tromboz
6. SLE ve bazı vaskülitlerin agravyasyonu
7. Hematolojik hastalıklar
8. AVM ve anevrizma rüptürleri
9. Serebral venöz trombozlar

EKLAMPSİ İLE İLİŞKİLİ İSKE Mİ VE HEMORAJİLER

Çeşitli çalışmalarda, gebelikte veya postpartum dönemde görülen strokların yarıya yakını veya en az 1/4'ü eklampsiye bağlıdır (5,6). Bilindiği gibi, eklampsi hipertansif ensefalopatinin özel bir formu olup, önce tansiyon yükselmesi, arteryel endotelial hasar, platelet adezyonu ve intravasküler koagülasyona yol açar. Diğer bulguları başağrısı, epilepsi nöbetleri ve bilinç kaybıdır (11). Ağır eklamptik vakalarda, kranial MR'da gri-beyaz cevher ayırım bölgelerinde ayrıntılı kesitlerde, multifokal lezyonlar ve eklampsiye özgü posterior bölgelerde hiperintens lezyonların yanısıra, sentrum semiovalede ve bazal

gangliyalarda iskemi, büyük çoğunlukla kanama gösterir. Bazı vakalarda ise kortikal hemorajiler gösterilmiştir (13). Bu bulgulara dayanarak, fokal bulgu gösteren eklampitik hastalarda kranial MR yapılarak strok tanısı ve tedavisinde gecikilmemesi gerektiği söylenmektedir. Fatal eklampside %40 oranında subaraknoid veya intraparenkimal kanama vardır. Kanamanın yanı sıra kranial MR'da T2 ağırlıklı kesitlerde derin subkortikal beyaz cevherde hiperintens, multipl iskemik lezyonların (lokal ödem) bulunması, eklampsi için oldukça tipiktir (13).

KARDİOEMBOLİZM

Gebelikte ortaya çıkan kardioembolizme yol açan kalp hastalıklarının bir kısmı, daha önceden varolan kalp hastalıklarının gebeliğe bağlı artış göstermesi ve risk oranının yükselmesine bağlıdır. Bunlar arasında, akut eklem romatizması öyküsü ve buna bağlı gelişen kardit, veya subakut bakteriyel endokardit, volüm artışına bağlı kalp yetmezliğinin ağırlaşması, sağ atrium basıncının yükselmesi ile foramen ovalenin açılması ve bacak ve pelvis venlerindeki staza bağlı paradoksal embolinin artışıdır. Bunlar dışında gebeliğe özgü olduğu düşünülen bir hastalık da postpartum kardiomyopati'dir (1). Amerika Birleşik Devletlerinde 1300-4000 doğumda bir görülen, zencilerde, multiparlarda ve yaşlı gebelerde daha sık görülen sebebi bulunmayan bir hastalıktır (14). Gebeliğin son ayı veya postpartum ilk ayda ortaya çıkan, en öncelikli tanı kriteri, daha önce kalp hastalığının olmamasıdır. Etiyolojisinde fetal antijene bağlı maternal immünite, virüsler, östrojen, progesteron ve prolaktin suçlanmışsa da kesin sebebi belli değildir, dispne, halsizlik, taşikardi, telekardiografide kardiomegali, pulmoner venöz konjesyon, plevral effüzyon görülür. Mortalite %25-50 olup, ölüm ani gelişen kalp yetmezliği veya ventriküler trombüze bağlı emboli yoluyla oluşur. En önemli nokta, diğer gebeliklerde de nüksetmesidir. Bazı vakalar, yetmezlik tedavisinin yanı sıra immünsüpresif tedaviden yararlanabilir.

POSTPARTUM SEREBRAL ANJİOPATİ

Postpartum serebral anjiopati, muhtemelen hormonların neden olduğu, postpartum dönemde ortaya çıkan, intraserebral damarlarda yer yer vazospazma yol açan bir hastalıktır. Hastalık

bazen iskemi bazen de hemorajik seyreder. Anjiografide görülen "beading-boncuklu" manzarası genellikle geçicidir. Bu hastalığın ayrı bir antite mi yoksa "benign izole cerebral angiitis" ile aynı hastalık mı olduğu tartışmalıdır (15).

AMNİYOTİK SIVI EMBOLİZMİ VE KORYOKARSİNOM

Gebelikte nadir görülen emboli nedenlerindedir. Amniyotik sıvı embolizmi, hiçbir neden bulunmayan hastalarda santral venöz kateterle sağ atriumdan alınan kanda fetal epitelyal hücrelerin bulunması, koryokarsinom ise serumda HCG yüksekliği ile tanınır.

EKSTRAKRANİYAL ve İNTRAKRANİYAL ATEROTROMBOZ

Bu hastalıklar bilinen ateroskleroz risk faktörü taşıyan, genellikle yaşlı gebelerde doğumda veya postpartum dönemde ortaya çıkarlar. Genellikle hemodinamik infarktlara yol açarlar. Bir çok seride vakaların genç olması nedeniyle etyolojide bulunmayabilir (5).

SLE VE BAZI VASKÜLİTLERİN AGREASYONU

SLE, genellikle gebelikte ağırlaşır, buna bağlı olarak gelişen stroklarda, tedavide rutin yöntemler kullanılır. Gebe hastada bu hastalıklar daha çok delirium ve epilepsi nöbetlerine yol açar (1).

HEMATOLOJİK HASTALIKLAR

Hamilelikte plazma fibrinojeni, faktör VII, IX, XI artar. Pıhtılaşma faktörleri (protein C ve S) azalır. Bu nedenle özellikle 3. trimesterde hiperkoagülabilité olur. Plazma proteinlerindeki değişiklikler de hiperkoagülabilitéye yol açar. Bu durum, genellikle venöz trombozları açıklasa da, nadiren iskemik strokla da birlikte olabilir. Ayrıca orak hücreli anemi, özellikle, düşük oksijen taşınması nedeniyle, gebelikte ağırlaşır ve multipl serebral infarktlara yol açar. Gebeliğin 2. yarısında veya postpartum dönemde artan bir diğer hematolojik hastalık da trombotik trombositopenik purpura'dır.

AVM ve ANEVİZMA KANAMALARI

Bazı hamilelerde anevrizma veya AVM'ye bağlı

intrakranial kanama % 0.01-0.05 olarak bildirilmiş olup, mortalitesi % 40-50'dir. Maternal mortalitenin % 5-12'si ise intrakranial kanamaya bağlıdır (13). Önceki yayınlarda, AVM'lerin özellikle gebelikte kanama oranını arttırdığına dair yayınlar bulunsa da, kontrollü çalışmalarda bu oran % 3.5 olarak bulunmuştur. Daha önce kanama geçiren AVM'li hastalarda gebelikte tekrar kanama oranı ise %5.8'tir (16). Bir çalışmada gebelikte görülen intraserebral kanamalı 156 vakanın %77'sinde anevrizma, %23'ünde AVM bulunmuştur. Kanamaların %92'si antepartum, %8'i postpartum dönemde olmaktadır. Yine bu kapsamlı çalışmada, AVM veya anevrizma rüptürünün doğum sayısı ile ilişkili olmadığı, doğum şeklinin kanamayı etkilemediği (vaginal veya sectio), SAK tanısı olanlarda gebe olmayanlarla aynı nöroşirürjikal protokolün uygulanmasının gerektiği, küçük AVM'lerde, daha önce hasta kanama geçirmemişse beklenebileceği vurgulanmaktadır. Bir seride, anevrizmalılarda mortalite %3-5, AVM kanamalarında %28 olarak bulunmuştur (13). Burada en önemli nokta, anevrizma veya AVM kanaması geçiren hastalarda, eğer hipertansiyon da varsa eklampsiye bağlı kanamalarla karıştırılmamasıdır. Hipertansiyon her iki grupta da görülebilir. MR'da eklampsiye özgü bulgular bulunmakla birlikte (17), şüpheli vakalarda anjiyografi yapılmalıdır. Anjiyografideki kontrast madde, büyük molekülü olduğundan, gebelerde teratojenite riski yoktur. MRA'da kullanılan gadolinium ise henüz kuşkuludur (12).

SEREBRAL VENÖZ TROMBOZLAR

Serebral venöz trombozlar, postpartum dönemde gebeliğe göre 13 kat fazla bulunurlar. Gelişmekte olan ülkelerde örneğin Hindistan'da 1000 doğumda 4.5 olmak üzere daha fazladır (9). USA'daki bir çalışmada 100000'da 11.4 olarak bulunmuştur (10). Gebelik ve postpartum dönemde, anemi, dehidratasyon ve daha önce varolan tromboza eğilim (Protein C, S eksikliği, APC rezistansı ve protrombin gen mutasyonu) genellikle etyolojide bulunur (18). Bu vakalarda, tekrarlayıcı derin ven trombozu ve ailevi trombozlar oldukça sık görülmüştür. Buna karşın SVT prognozunun gebelerde daha iyi olduğu saptanmıştır (9).

TEDAVİ

Gebelerde görülen iskemik strok tedavisi

gebelik dışı tedavilere benzerlik gösterir. Öncelikle, risk faktörleri aranmalı, nadiren, sadece gebeliğe özgü postpartum kardiomyopati, postpartum serebral anjiyopati, amniotik sıvı embolisi ve yağ embolisi gözden kaçırılmamalıdır. Tedavide en önemli farklılık, gebeliğin ilk trimestrinde endikasyon olsa bile warfarin türevlerinin kullanılmamasıdır. Aspirin ve standart heparinin bir teratojenik etkisi bulunmamaktadır.

AVM ve anevrizma tedavisinde ise farklılık mevcuttur. Anevrizma geçirenlerde öncelikle nöroşirürjikal protokol hamile olmayanlardan farksız şekilde uygulanmalı, küçük ve daha önceki gebeliklerde kanamayan AVM'lerde ise postpartum dönem beklenebilmektedir. Seksiyo kararı, her iki durumda da sadece obstetrik endikasyon varsa alınmalıdır (1,13,16).

KAYNAKLAR

1. Wiebers DO. Ischemic cerebrovascular complications of pregnancy. Arch Neurol 1985; 42: 1106-1113.
2. Amias AG. Cerebral vascular disease in pregnancy, II: occlusion. J Obstet Gynecol Br Common 1970; 77: 312-325.
3. Bornes JE, Mobott LH. Cerebral complications during pregnancy and puerperium. Am J Obstet Gynecol. 1961; 82: 192-207.
4. Cross JN, Castro PO, Jennett WB. Cerebral strokes associated with pregnancy and puerperium. Br Med J 1968; 3: 214-218.
5. Shanson T, Lany C, Mas JL. Incidence and causes of strokes associated with pregnancy and puerperium. Stroke 1995; 26: 930-936.
6. Kittner SJ, Barney MPH, Stern J et al. Pregnancy and the risk of stroke. N Engl J Med 1996; 335: 768-774.
7. Wiebers DO, Whisnant JP. The incidence of stroke among pregnant women in Rochester, Minn, 1955 through 1979. JAMA 1985; 254: 3055-3057.
8. Lidgard O. Oral contraception and risk of a cerebral thromboembolic attack of a case-control study. BMJ 1993; 306: 956-63.
9. Conti C, Barinangainementania F. Cerebral venous thrombosis associated with pregnancy and puerperium. Review of 67 cases. Stroke 1993; 24: 1880-1884.
10. Lansha DJ, Kryocio RJ. stroke and intracranial venous thrombosis during pregnancy and puerperium. Neurology 1998, 51: 1622-1628.
11. Clark SL, Divon MY, Phelon JP: Preeclampsia/Eclampsia: Hemodynamic and neurologic correlations. Obstet Gynecol 1985; 66: 337-340.
12. Digre KB, Jarner MW, Osborn AG, Crawford S: Cranial magnetic resonance imaging in severe preeclampsia vs eclampsia. Arch Neurol 1993; 50: 399-406.
13. Dias MS, Schhas LN. Intracranial hemorrhage from aneurysms and arteriovenous malformations during pregnancy and the puerperium. Neurosurgery 1990; 27: 855-866.
14. Homans DC. Peripartum cardiomyopathy. N Engl J Med 1985; 22: 1432-1437.
15. Ursell MR, Marras CL, Faib R et al. Recurrent cerebral hemorrhage due to postpartum cerebral angiopathy. Implications and management. Stroke 1998; 29: 1995-1998.

16. Horton JC, Chambers WA, Lyons SL et al. Pregnancy and the risk of hemorrhage from cerebral arteriovenous malformations during pregnancy and the puerperium. *Neurosurgery* 1990; 27: 855-866.
17. Grosset DG, Ebrahim S et al. Stroke in pregnancy and the puerperium: what magnitude of risk? Editorial. *J Neuro Neurosurg Psych* 1995; 58: 129-131.
18. Deschiens MH, Conard J, Horellon MU et al. Coagulation studies, factor V Leiden and anticardiolipin antibodies in 40 cases of cerebral venous thrombosis. *Stroke* 1996; 27: 1727-1740.

OKS KULLANIMI ve STROKE

1960'lı yılların başından itibaren oral kontraseptif kullananlarda ortaya çıkan pulmoner embolizm ve stroke vakaları, vaka takdimleri olarak yayınlanmaya başlanmış, 1970'li yıllarda ise daha geniş epidemiyolojik çalışmalar yayınlanmıştır. Bu yıllardaki çalışmalar, genellikle, yüksek doz östrojen içeren OKS kullanan hastalarda yapılmış ve OKS'lerin stroke ve venöz tromboz riskini arttırdığını göstermiştir (1,2,3,4). Daha sonraki yıllarda 2. (50 mgr altı) ve 3. kuşak (50 mgr altı ve/veya progesteron) OKS kullananlarda çalışmalar yapılmış ve farklı sonuçlar bulunmaya başlanmıştır. Bu konuda ilk kapsamlı çalışma Lidegaard ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışma olup, Danimarka'da 1985-1989 yılları arasında 15-44 yaş arası stroke geçiren kadınlar incelenmiş ve 50 mgr östrojen içeren preparatlarda OR: 2.9, 30-40 mgr östrojen içeren preparatlarda OR: 1.8, sadece progesteron içeren OKS'lerde OR: 0.9 bulunmuştur. Sonuçta düşük doz östrojen içeren preparatların stroke riskini hafifçe arttırdığı, kombine veya daha düşük dozların kullanılması ile, bu oranın 1/3 oranında düştüğü öne sürülmüştür (5). 1996 yılında WHO'nun 4 kıtada 21 merkezde yapmış olduğu çalışma yayınlanmış ve Avrupa için, OKS kullanımında iskemik stroke relatif riski 2.99, Avrupa dışı ülkeler içinse 2.93 bulunmuştur. Yine Avrupa'da 50 mgr altında preparat kullananlarda risk 1.53 iken yüksek dozda 5.30 bulunmuş ve stroke riski, bir önceki çalışmada olduğu gibi dozla ilişkili bulunmuştur (6). Her iki çalışmada ortak bulunan sonuç, hipertansiyon öyküsü olanlarda, bu riskin en az 2 kat arttığıdır (5,6). WHO çalışmasında, ayrıca, sigara içimi ve 35 yaşın üstünde olmak da arttırırken bir başka çalışmada, diğer risk faktörleri olmadığında yaşın tek başına riski arttırmadığı yönündedir (7). Bir diğer kapsamlı çalışma olan Royal College çalışması da, 1968-1990 yılları arasında OKS kullanan kadınlarda, uzun yıllar takipte OKS kullanımı ile

stroke riskinin 1.5 kat arttığı, birlikte yine hipertansiyon ve sigara içiminin ilişkili olduğu tespit edilmiştir (8). Heinemann ve arkadaşlarının İngiltere, Almanya, Fransa, İsviçre ve Avusturya'daki 16 merkezi kapsayan çok merkezli çalışmasında, birinci kuşak OKS kullananlarda relatif risk 4.4, ikinci kuşakta 3.4, üçüncü kuşakta 3.9 bulunmuş ve tüm gruplarda hipertansiyon ekarte edildiğinde riskin 1.8'e indiği görülmüştür (9). Amerika Birleşik devletlerinde 1991-1994 yılları arasında, aynı anda iki bölgede benzer çalışma yürütülmüş ve daha sonra bu çalışmaların ortak sonuçları yayınlanmıştır (10). İlk çalışmada Kaliforniya yöresinde 15-44 yaş grubundaki kadınlar çalışmaya alınmış ve bu bölgedeki iskemik stroke riski 5.4/100.000 kadın-yıl, hemorajik stroke ise 5.6/100.000 kadın-yıl bulunmuştur. Düşük doz OKS kullananlarda ise iskemik stroke için OR: 1.18, hemorajik stroke için ise OR: 1.14 bulunmuştur. Tek anlamlı parametre olarak sigara içimi ile hemorajik stroke arasında ilişki bulunmuş, hipertansif hasta sayısı az olduğundan bir bağlantı kurulamamıştır (11).

Washington'da aynı yıllarda yapılan çalışmada ise yine düşük doz OKS kullanan kadınlarda iskemik stroke için OR: 0.89, hemorajik stroke için 0.93 bulunmuştur. Daha önce ilaç kullanıp bırakanlarda oranların daha düşük bulunması, vaka seçimi ile ilgili olabilir. Bu çalışmada bulunan bir diğer ilginç sonuç, norgestereol veya levonorgestereol içeren düşük doz OKS kullananlarda hemorajik stroke riskinin 3.23, anevrizma kanaması için 4.46 bulunmasıdır (12). Yine WHO tarafından 1996 yılında yayınlanan ve OKS'lerin hemorajik stroke riski ile ilgili yapılan çok merkezli çalışmada, gelişmekte olan ülkelerde hemorajik stroke riski 1.76, Avrupa'da 1.38 bulunmuştur. Bu çalışmada 35 yaş üzerindeki kadınlarda risk 2'nin üstüne çıkmakta, 35 yaş altında ise 1'e yaklaşmaktadır. Hipertansiyon varlığı, riski 10-15 kat, sigara içimi ise 3 kat arttırmaktadır. Sonuçta, 35 yaş üstü, hipertansif ve sigara kullanan kadınlarda, OKS dışında bir kontrasepsiyon yöntemi önerilmektedir (15). Subaraknoid kanamalarda OKS'nin riskini araştırmak için yapılan bir meta analizde (1960 ve sonrası) relatif risk 1.42 bulunmuştur. Yüksek doz östrojen içeren preparatlarda bu rakam 1.94'e çıkmaktadır (13). İngiltere'de 40 yaş altı kadınlardaki hemorajik stroke riskinin OKS'ye bağlı riski ise 1.1 olarak bulunmuş, okluzif stroke için ise bu risk 4.4 bulunmuştur (14). Bu durum, OKS'lerin

hafifçe kan basıncını yükseltmesi veya arterlerin duvar elastikiyetini azaltarak, anevrizması olanlarda kanamaya yol açması ile izah edilmiştir. Fakat, SAK normal popülasyonda 15/100000 olduğundan, sadece OKS'ye bağlı SAK artışı yılda 5 vaka olarak hesaplanmıştır (13).

Kaliforniya ve Washington'daki çalışmaların meta analizini içeren, düşük doz OKS kullananlarda, iskemik stroke için OR: 0.66, hemorajik stroke için 0.95 bulunmuştur. Bu çalışmada migren öyküsü bulunanlarda iskemik stroke için OR 2.08, hemorajik stroke için 2.15'e çıkmaktadır. Bu durum migrenle beraber OKS'nin riski artırdığı yönünde yorumlanacağı gibi, migrenlilerdeki strokeun, migrenöz stroke olması ile yorumlanabilir (10). Fakat Chang ve arkadaşlarının 5 Avrupa ülkesini kapsayan WHO kapsamındaki çalışmasında, migrenlilerde OKS kullanımının stroke riskini artırdığı kesin olarak gözlenmiştir (16). Bu çalışmaların bir diğer ortak sonucu da daha önce OKS kullanıp bırakanlarda, stroke riskinin artmadığı hatta iskemik stroke riskinin azaldığı (vaka seçimi hatası) yönündedir (10,12,17).

1968-1974 yılları arasında OKS kullanmaya başlayan kadınların 45 yaşına kadar izlenmesiyle yapılan bir prospektif çalışmada ise, iskemik stroke relatif riski 2.9 bulunmuş, 1 yılda fazladan 1 stroke vakası görülmesi için, 5880 kadının OKS kullanması gerektiği hesaplanmıştır. OKS kullanmayı bırakanlarda ise relatif riskte bir artış gözlenmemiştir (18). Oral kontraseptiflerin, iskemik stroke riskini niçin hafifçe artırdığı bilinmemektedir. Fakat bazı vaka bildirimlerinde, OKS kullananlarda anjiyografide multipl intrakranial ve ekstrakranial arterlerde stenoz ve oklüzyon gözlenmiştir (19). Histopatolojik olarak, intimal hiperplazi, dev hücreler, internal elastik laminada parçalanmalar, anjiyografide moya moya benzeri görüntüler (rete mirabilis) tespit edilerek, OKS'lere özgü, muhtemelen immünolojik olarak gelişen bir vaskülopati olabileceği ileri sürülmüştür (20). Anti-ethnyl östradiol antikolar, bu olguların bazılarında tespit edilmiştir. Moya moya benzeri olgularda sigara içenlerle birlikte oklüzyon ve stenozların artması sigara ile OKS kullanımının stroke riskini artırdığını gösteren geniş çalışmalarla uyumludur (19).

OKS kullananlarda fibrinojenin %10-20 oranında artması, fibrinopeptid A, faktör VII'nin artması, %10-20 oranında protein S'in azalması, venöz trombozlaraya yol açmaktadır. Çalışmada

4/100.000 olarak görülen serebral venöz trombozlar da postpartum dönemde olduğu gibi OKS kullananlarda fazladır. Danimarka'da yapılan 40 serebral sinüs trombozlu kadının kontrollü olarak incelenmesinde, OKS kullanımı %85 olarak bulunmuştur. Aynı yaş grubunda, toplumda OKS kullanımı ise % 45'tir. OKS kullanımı için OR: 13 olarak bulunmuştur. OKS kullanan ve serebral trombozlu vakalarda protrombotik duruma yol açan trombofililerin oranı ise %19'dur. Tüm popülasyonda trombofili oranı ise %7'dir. OKS ile trombofilinin birlikte olması, serebral venöz tromboz riskini 30 kat arttırmaktadır (21). Martinelli ve arkadaşlarının çalışmasında FVL mutasyonunun varlığı, serebral venöz trombozu 9 kat arttırmaktadır. OKS kullanımı da 4.2 kat arttırmaktadır (22,23). Bu çalışmada bulunan ilginç bir nokta, OKS kullananlarda ve heterozigot FVL mutasyonu bulunan venöz trombozlu hastalarda, riskin homozigot FVL mutasyanlulara yaklaşmasıdır. OKS'lerin, protein C rezistansını da bizzat arttırdığına dair yayınlar bulunmaktadır. Son zamanlarda bulunan bir diğer önemli protrombotik durum olan protrombin gen mutasyonu (guanin-adenin 20210) ile OKS kullanımı ise, serebral venöz trombozu 149.3 kat arttırmaktadır (24). Fakat, tüm trombotik durumların araştırılması, oldukça pahalı ve zaman alıcı bir yöntem olduğundan, OKS kullanımı öncesi bu tetkiklerin yapılması cost/benefit oranı açısından uygun değildir. Sadece, ailede venöz trombozların bulunduğu veya derin ven trombozu geçirenlerde, farklı kontrasepsiyon yöntemlerinin denenmesi uygundur.

KAYNAKLAR

- 1- Sartwell PE, Masi AT, Arthes FG et al: Thromboembolism and oral contraceptives:an epidemiologic case-control study. *Am J Epidemiol* 1969; 90: 365-80
- 2- Oral contraceptives and venous thromboembolic disease, surgically confirmed falls the Boston Collaborative Drug Surveillance Programme *Lancet* 1973; 1: 1399-404
- 3- Lidegaard O, Soe M, Anderson MW: Cerebral thromboembolism among young women and men in Denmark 1977-1982. *Stroke* 1986 Jul-Aug; 17 (4): 670-5
- 4- Jick H, Zeiler K, Holznar F et al: Wien Klin Wochenschr. Status of oral contraceptives as a risk factor in cerebrovascular diseases. 1986 May 16: 98 (10): 304-10
- 5- Lidegaard O: Oral contraception and risk of a cerebral thromboembolic attack: result of a case-control study. *BMJ* 1993 Apr 10; 306 (6883): 956-63
- 6- WHO Collaborative study of cardiovascular disease and steroid hormone contraception: Ischemic stroke and combined oral contraceptives: results of an international, multicenter, case-control study. *Lancet* 1996 Aug 24; 348 (9026): 498-505

- 7- Stenchever MA: Risk of oral contraceptive use in women over 35. *J reprod Med* 1993 Dec; 38 (12 supp): 1030-5
- 8- Hannaford PC, Craft PR, Koy CR: Oral contraception and stroke. Evidence from the Royal College of general Practitioners. Oral Contraception Study. *Stroke* 1994 May; 25 (5): 935-42
- 9- Heinemann LA, Lewis MA, Thorogood M et al. Case - control study of oral contraceptives and risk of thromboembolic stroke: result from international study on oral contraceptives and health of young women. *BMJ* 1997 Dec 6; 315 (7121): 1502-4
- 10- Schwartz SM, Petitti DB, Siscovich DS et al: Stroke and use of lowdose oral contraceptives in young women. A pooled analysis of two us studies. *Stroke* 1998; 29: 2277-2284
- 11- Petitti DB, Sidney S, Bernotein A et al: Stroke in users of low dose oral contraceptives ^a *N Engl J Med* 1996; 335. 8 - 15
- 12- Schwartz SM, Siscovich DS, Longstreet WT et al: Use of low-dose oral contraceptives and stroke in young women. *Ann Intern Med* 1997; 127: 596-603
- 13- Johnston SC, Colford JM, Gress DR: Oral contraceptives and the risk of subarachnoid hemorrhage A meta-analysis. *Neurology* 1998; 51: 411-418
- 14 Thorogood M, Mann J, Murphy M et al: fatal stroke and use of oral contraceptives: findings from an case-control study. *Am J Epidemiol* 1992 Jul; 136 (1): 35-45
- 15- WHO collaborative study of cardiovascular disease and steroid hormone contraception: hemorrhagic stroke, overall stroke risk and combined oral contraceptives: result of an international, multicentre, case-control study. *Lancet* 1996 Aug 24; 348 (9026): 505-10
- 16- Chang CL, Donashy M, Poulter N: Migraine and stroke in young women: case-control study. The World Health Organisation Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. *BMJ* 1999 Jan 2; 318 (7175): 13-8
- 17- Stampfer MJ, Willett WC, Colditz GA et al: A prospective study of past use of oral contraceptive agents and risk of cardiovascular diseases. *N Engl J Med* 1988 Nov 17; 319(820): 1313 -7
- 18- Mont J, Painter R, Vessey M: Risk of myocardial infarction, angina and stroke in users of oral contraceptives: an updated analyses of a cohort study. *Br J Obstet Gynecol* 1998 Aug; 105 (8): 890-6
- 19- Levine SR, Fagon SG, Pessin MS et al: Accelerated intracranial occlusive disease, oral contraceptives and cigarette use. *Neurology* 1991; 41: 1893-1901
- 20- (18 in 15 i) Gordon-Hardy S, Fredy D, Chodkiewicz JP et al: Angiography of cerebrovascular accidents in patients taking contraceptive pills: an analysis of 85 cases. *J Neuroradiol* 1979; 6; 239-254
- 21- (1 in 6 si) Oral contraceptives and venous thromboembolic disease, surgically confirmed gallbladder disease and breast tumours: report from the Boston Collaborative Drug Surveillance programme. *Lancet* 1973; 1: 1399-404
- 22- De Bruijn SFTM, Stam J, Koosman MMW et al: Case-control study of risk of cerebral sinus thrombosis in oral contraceptive users who are carriers in hereditary prothrombotic conditions. *BMJ* 1998; 316: 589-592
- 23- Martinelli I, Landi F, Merati G et al: Factor V gene mutation is a risk factor for cerebral venous thrombosis. *Thromb haemost* 1996; 75: 393-394
- 24- Martinelli I, Rosendaal FR, Vanden brouche JP et al: Oral contraceptives are a risk factor for cerebral vein thrombosis. (letter) *Thromb Haemost* 1996; 76: 477-478
- 25- Martinelli I, Sacchi E, Landi G et al: High risk of cerebral vein thrombosis in carriers of a prothrombin gene mutation and in users of oral contraceptives. *N Eng J Med* 1998; 338: 179-7

CERRAHİ GİRİŞİMLER VE SEREBROVASKÜLER HASTALIK

Nermin MUTLUER, Canan Togay IŞIKAY

Ankara Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara

Cerrahi girişime bağlı serebrovasküler hastalık (SVH) hastaların postoperatif mortalite ve morbiditelerini önemli ölçüde etkileyen ciddi bir komplikasyondur (1). Perioperatif nörolojik komplikasyonların cerrahi sonrası mortaliteyi 5-10 kat artırdığı bilinmektedir (1). Perioperatif nörolojik komplikasyon gelişen hastalarda mortalite oranı %21-29 arasında değişmektedir. Bu oranın bir dekad öncesine göre farklılık göstermemiş olması perioperatif SVH tedavisinde etkin olunamadığını, profilaksiye yönelik tedbirlerin daha yüzyüzdürücü olabileceğini göstermektedir (1). Bunun için hangi hasta gruplarında perioperatif SVH riskinin daha yüksek olduğu ve hangi cerrahi girişimlerin perioperatif SVH açısından yüksek risk oluşturduğu bilinmelidir.

Cerrahi klinikler, öyküsünde SVH olan veya preoperatif karotis stenozu/oklüzyonu saptanan hastalar için sıklıkla nöroloji konsültasyonuna gereksinim duyarlar. Bu hasta gruplarıyla ilgili olarak cerrahi kliniklerin nörologlara en sık yönelttiği sorular şunlardır (1,2): 1) Öyküsünde SVH olan hastalar cerrahi girişim sonrası rekürren SVH açısından ne kadar risk altındadır? Bu hastalarda perioperatif yaklaşım nasıl olmalıdır? 2) Yakın zamanda geçirilmiş SVH cerrahi girişime kontrendikasyon oluşturur mu? 3) Karotid stenozu/oklüzyonu cerrahi girişime kontrendikasyon oluşturur mu? Bu hastalarda perioperatif SVH riski yüksektir ve yaklaşım nasıl olmalıdır?

Perioperatif inme intraoperatif veya postoperatif dönemde gelişebilir. Intraoperatif inme hasta anesteziden uyandığında farkedilir, postoperatif inme terimi ise operasyon sonrası ilk bir ay içinde gelişen inmeler için kullanılmaktadır. Intraoperatif ve postoperatif inmelerin klinik seyir ve prognozlarının farklı olması etyolojilerinin de farklı olduğunu düşündürmektedir. Intraoperatif gelişen inmelerin mortalitesi perioperatif inmelere göre daha yüksektir (3). Cerrahi girişime bağlı SVH'ların yarısından fazlası postoperatif ilk 48 saat içinde gelişmektedir.

Perioperatif inme geçiren 30 hastalık bir seride hastaların %17'sinde intraoperatif, %47'sinde postoperatif ilk 24 saatte, %24'ünde postoperatif 24-48 saatlerde ve 2 hastada 5. ve 11. günlerde inme

geliştiği gösterilmiştir (4).

Genel cerrahi girişimler sonrası SVH riski oldukça düşüktür. Ancak bu riskin arttığı bazı cerrahi girişimler vardır. Bunlar kardiopulmoner bypass gerektiren kardiovasküler cerrahi girişimler ve asendan aortaya yönelik yapılan cerrahi girişimlerdir. Karotid arter ve kardiovasküler cerrahi dışındaki cerrahi girişimlere bağlı SVH insidansı %0.2'dir (5). Bu oran değişik çalışmalarda %0.2-0.7 arasında değişmektedir (6). Larsen ve ark.'larının çalışmasında genel cerrahi sonrası 2463 hastanın 6'sında inme gelişmiştir. Hastaların hepsinde inme postoperatif 5-26. günlerde gelişmiştir (5). Bu hastalarda inmenin geç postoperatif dönemde gelişmiş olması komplikasyonun anestezisi ve cerrahi girişimden bağımsız olabileceğini düşündürmektedir. Bu çalışmada perioperatif inmenin, elektif cerrahilerden çok acil cerrahi girişimler sonrası ortaya çıktığı, inme geçiren hastaların yaş ortalamasının daha yüksek olduğu ve bu hastaların öyküsünde SVH, kardiyak, periferik vasküler hastalık ve hipertansiyon insidansının daha yüksek olduğu vurgulanmıştır. Gebelerde de perioperatif inme riski daha yüksektir. Gebelerin, aynı yaş grubundaki gebe olmayan kadınlara göre 13 kat fazla risk taşıdıkları bildirilmiştir (7).

Cerrahi girişimler arasında kardiyak cerrahiye bağlı nörolojik komplikasyonlar önemli yer tutmaktadır. İlk yapılan retrospektif çalışmalarda açık kalp operasyonlarını takiben inme ve anoksik ensefalopati sıklığının %20'leri geçtiği gösterilmiştir (3,8). Anestezik maddeler ve cerrahi teknikler giderek gelişmektedir ve daha iyi perioperatif izlem imkanları vardır. Bunun sonucu olarak perioperatif ağır, kalıcı nörolojik defisit sıklığı azalmıştır. Ancak diğer yandan kardiyak cerrahiye alınan hastaların yaş ortalaması giderek yükselmektedir, koroner bypass cerrahisi sayısı giderek artmaktadır ve kardiyak transplantasyon yaygınlaşmaktadır. Bu nedenle kardiyak cerrahi sonrası nörolojik sekel hala sık karşılaşılan bir sorundur. Amerika Birleşik Devletleri'nde kardiopulmoner bypass ve kardiyak cerrahi geçiren hastaların yılda yaklaşık 70.000 kadarında minör veya major nörolojik sekel ve 3.000-15.000 kadarında da perioperatif inme geliştiği tahmin

edilmektedir (3).

Kardiak operasyonlar sırasında başvuru kardiopulmoner bypass'ın "postperfüzyon sendromu" olarak isimlendirilen bazı sonuçları vardır. Bunlar postoperatif inme oluşumunda rol oynayabilecek faktörlerdir.

1. Pıhtılaşma faktörlerinde azalma: Kardiopulmoner bypass sırasında trombositlerin ve pıhtılaşma faktörlerinin aşırı tüketimi söz konusudur. Bypass pompasının filtrasyon veya oksijenatör sisteminde trombositler fizyolojik olmayan yüzeye yapışabilirler. Bunun sonucu olarak trombosit embolileri gelişebilir veya trombosit tüketimine bağlı kanama eğilimi ortaya çıkabilir. Dolaşımdaki trombositlerde de fonksiyon kaybı meydana gelebilir. Kardiopulmoner bypass sırasında pıhtılaşma faktörleri de tüketilir. Bypass pompa oksijenatöründen geçerken taşıyıcı proteinler ve lipoproteinler denatüre olabilirler. Uygun heparinizasyona rağmen bu denatüre proteinler koagülasyon sistemini aktive edebilir. Bu hematolojik değişikliklerin nadiren de olsa iskemik veya hemorajik SVH ile sonuçlanabileceği düşünülmektedir (9).

2. Ekstrakorporeal dolaşım sırasında non-endothelial yüzeyle temas eden eritrositler parçalanır ve anemi, hemoglobinemi ve hemoglobinüri meydana gelebilir.

3. Postoperatif geçici kardiak aritmiler oluşabilir. Atrial fibrilasyon bunlar arasında önemli yer tutar ve kardiak emboliye neden olabilir.

Kardiak cerrahi girişimler 4 gruba ayrılabilir:

1. Perkutanöz transluminal koroner anjioplasti (PTCA)

2. Ekstrakardiak olanlar: Koroner arter bypass graft

3. İntrakardiak olanlar: Valvüler replasman/ Konjenital kalp hastalığı/ Ventriküler anevrizma operasyonu

4. Kardiak transplantasyon

PTCA sonrası SVH sıklığı %0.2 (<%0.5) civarındadır. PTCA sonrası inmenin hava embolisi/ asendan aortadan kopan aterosklerotik materyal embolisi veya hipotansiyona (kontrast maddenin etkisine bağlı veya vagal reaksiyon ile oluşan) bağlı gelişebileceği düşünülmektedir (10). Ekstrakardiak operasyonlarda perioperatif inme sıklığı için %0.4-5.4 arasında değişik oranlar bildirilmiştir (1,3,8,11-13). Bu risk intrakardiak cerrahi girişimler için %5-10'lara çıkmaktadır (11). intrakardiak cerrahiye bağlı yüksek inme riskinin kardiak makroemboliye bağlı olduğu

düşünülmektedir. Makroemboli, kalp boşluklarında kalan cerrahi debris ve doku artıklarına bağlı gelişmektedir.

Kardiak transplantasyon sonrası serebral infarkt oranı otopsi serilerinde %20, klinik serilerde ise %13-15'lerdedir. Kardiak transplantasyon sonrası serebral infarktın embolizme ve serebral hemorajinin de postoperatif relatif serebral hiperperfüzyona bağlı olduğu düşünülmektedir (9,11).

Cerrahi girişim sonrası hemorajik SVH oldukça nadir gelişir. intraserebral/subdural veya epidural hematoma gelişebilir. Trombosit ve pıhtılaşma faktörlerinin ekstrakorporeal dolaşımda tüketilmesi, dolaşımdaki trombositlerin fonksiyon kaybına uğraması, heparinizasyon ve kontrol altına alınamayan hipertansiyon hemorajik SVH'nın başlıca nedenleridir (9).

Genel cerrahi girişimlerde perioperatif inme mekanizmaları (14,15):

● İntraoperatif/postoperatif hipotansiyon (Özellikle serebral arterlerin stenozu veya oklüzyonu eşlik ediyorsa)

● Antitrombotik ilaç kullanımına veya dissemine intravasküler koagülabiliteye (DiK) bağlı hemostatik defekt (Hemorajik SVH için risk faktörü oluşturur)

● Genel anestezi uygulanan hastalarda trakeal entübasyon sırasında veya perioperatif dönemde boynun hiperkstensiyonuna bağlı servikal arterlerin pozisyonel travması ve disseksiyonu. Bu durum özellikle karotis ve vertebral arter stenozu/oklüzyonu olan hastalarda risk oluşturmaktadır.

● Postoperatif derin ven trombozuna bağlı paroksizmal embolizm

● Boyun cerrahisi veya venöz (juguler veya subklavian ven) kateterizasyon sırasında boyun arterine penetran travma gelişmesi

● Perioperatif miyokard infarktı veya atrial fibrilasyon

● Postoperatif hiperkoagülabilité: Trombosit sayısında ve fonksiyonunda değişiklikler, trombin oluşumunda artma, fibrinojen ve faktör 8 düzeyinde artma ve fibrinolitik aktivitede azalma postoperatif hiperkoagülabilité nedeni olabilir. Hemostatik markerlardaki bu değişikliklerin perioperatif serebral infarkt oluşumundaki rolü henüz tam olarak bilinmemektedir.

Kardiak cerrahi girişimlerde perioperatif inme mekanizmaları şunlardır (1,3,8-10,11,14,16-20):

● Cerrahi sırasında mikroembolizasyon: Trombosit

agregatları, fibrin, aort veya mitral valvdeki kalsifik debris, intrakardiyak trombus, endokardit, aortadaki ateromatöz debris, yağ, hava ve pompa-oksijenatör sistemden kaynaklanan partiküller emboli kaynağı olabilir.

● Perioperatif hipotansiyona bağlı global hipoperfüzyon ve iskemi

● Cerrahi sırasında hemodilüzyon

● Simültan karotid endarterektomi

● Kolesterol embolizasyon sendromu

● Postoperatif embolizm: Sütür hattı veya protez materyali üzerinde oluşan trombus, postoperatif miyokard infarktı, atrial fibrilasyon veya infektif endokardit sonucu gelişebilir.

● Heparin kullanımına bağlı gelişen trombositopeni tromboz riskini artırır

● Trombositopeni ve antitrombotik ilaç kullanımına bağlı intrakranial hemoraji

Serebral hipoperfüzyona bağlı infarkt gelişen hastalarda mortalite (%47), embolik infarkt gelişen hastalara (%24) oranla daha yüksektir. Bu durum serebral hipoperfüzyon sonucu gelişen serebral lezyonun daha diffüz olmasına bağlı olabilir (3,21).

Koroner arter bypass sonrası hastaların %30'unda atrial fibrilasyon ve diğer supraventriküler taşiaritmiler gösterilmiştir (22). Atrial fibrilasyon koroner arter bypass sonrası serebral infarkt riskini 3 kat arttırmaktadır (23). Koroner arter bypass sonrasında 453 hastadan postoperatif atrial fibrilasyonu olan grubun %7'sinde, atrial fibrilasyonu olmayan grubun ise sadece %1'inde inme geliştiği gözlenmiştir (24).

Perioperatif inme riskini artıran faktörler (1,2,6,10,14-18,22,24,25)

● İleri yaş (>60 yaş)

● **Medikal öykü:** Medikal öyküde SVH, karotid stenozu/oklüzyonu, kalp kapak hastalığı, disritmi, stabil olmayan angina, miyokard infarktı, koroner bypass, konjestif kalp yetmezliği, hipertansiyon, periferik vasküler hastalık, diabetes olması.

● **Preoperatif faktörler:** Sistolik kan basıncının >180 mmHg olması

● **İntraoperatif faktörler:** Proksimal aort aterosklerozu, intrakardiyak cerrahi girişim uygulanması, uzamış kardiopulmoner bypass süresi (>120 dakika), ortalama arterial basıncın <30-40 mmHg'nin altına düşmesi, Hb düzeyinin 4.5 g/dl'den fazla düşmesi.

● **Postoperatif faktörler:** Disritmi (Atrial fibrilasyon ve diğerleri), konjestif kalp yetmezliği (3).

60 yaşın üzerindeki hastalarda perioperatif inme riski daha genç yaştaki hasta grubuna göre 4.5 kat fazla bulunmuştur (26). Bir başka çalışmada perioperatif inme sıklığı 5. dekaddaki hasta grubunda %0.4, 6. dekaddaki hasta grubunda %1.3, 7. dekaddaki hasta grubunda %3.0, ve 8. dekaddaki hasta grubunda %6.3 olarak gösterilmiştir (3,25). 75 yaşın üzerinde koroner bypass operasyonu geçiren hastalarda perioperatif inme sıklığı, daha genç hasta grubuna göre 4 kat fazla bulunmuştur (27).

SVH öyküsü olanlarda perioperatif inme riski daha yüksektir (3,6,28). Preoperatif ilk 3 ay içinde inme geçiren hastalarda cerrahi girişimin nörolojik defisitine artmasına neden olabileceği bilinmektedir. Bu kolayca zarar görebilme özelliğine sahip olan periinfarkt alanın serebral hipoperfüzyona bağlı etkilenmesine ve infarkt alanının genişlemesine bağlıdır. Bu nedenle inme sonrası cerrahi girişimlerin mümkünse en az 3 ay ertelenmesi önerilmektedir (16). 3 aydan daha evvel geçirilmiş SVH da perioperatif inme riskini arttırmaktadır (3,6,8). Bu hastalarda nörolojik defisitine ağırlaşmasından çok yeni bir nörolojik defisitine eklendiği görülmektedir. Bu hastalarda en sık görülen inme mekanizmasının (%50) embolizm olduğu öne sürülmüştür (16). SVH öyküsü genel cerrahi girişimler için de risk oluşturmaktadır. Genel cerrahi girişimlerde perioperatif inme oranı <%1 iken, SVH öyküsü olan hastalarda bu oran %1.5-2.9'a çıkmaktadır (6). Bunun en basit nedenlerinden biri, embolik SVH profilaksisi için antikoagülan kullanan hastalarda tedavinin preoperatif dönemde kesilmesi olabilir. Bu sonucun rastlantısal olabileceği üzerinde de durulmuştur, ancak bu durumda beklenen rekürren inme oranı (%0.01-0.5) elde edilenden oldukça düşüktür (6).

Aortada aterom plağı, aortanın klampe edilmesi, klampın çekilmesi veya aortanın kanülasyonu sırasında emboli için risk oluşturur (1,14,17). Koroner arter bypass cerrahisine alınan hastaların tümünün %12'sinde, 70 yaşından büyük olanların ise %20'sinde asendan aortada ateroskleroz olduğu gösterilmiştir. Bu oran yaşla birlikte artmaktadır ve bu hastalarda perioperatif inme riski 4 kat artmaktadır (1).

Asemptomatik karotid arter stenozu ile perioperatif inme arasındaki ilişki henüz kanıtlanmamıştır (2,8,28). İntraoperatif Transkranyal Doppler çalışmalarında ileri karotid stenozu veya oklüzyonu olan tarafta orta serebral arter kan akımında

değişiklik gösterilememiştir. Ayrıca bu hastalarda da postoperatif inmenin intraoperatif inmeden daha çok görülüyor olması, hipoperfüzyondan çok, atrial fibrilasyon veya koagülasyon değişikliklerinin etken olabileceğini düşündürmektedir (8,14).

Sonuç olarak hernekadar karotid arter ileri stenozunun veya oklüzyonunun serebral hipoperfüzyon veya intraoperatif inme riskini arttırması akla yatkın görünse de bunu doğrulamayan çalışmalar vardır.

Karotid stenozu olan hastalara yaklaşım:

● İleri karotid stenozu olan asemptomatik hastalarda perioperatif inme riskinin daha yüksek olduğu kanıtlanmış değildir. Bununla ilgili çelişkili sonuçlar vardır (2,8,13,18,24,27,28).

● Karotid stenozu olan asemptomatik hastalarda koroner arter bypass ile kombine veya aşamalı endarterektominin perioperatif inme riskini azalttığına ilişkin kanıtlar henüz yoktur (11). Bugün için asemptomatik ileri (>%60) karotid stenozu olan hastalarda endarterektomi sonrası kabul edilebilir nörolojik morbidite ve mortalite oranı %3'dür. Aynı oran, semptomatik hastalarda %5'dir (30).

● Semptomatik ileri karotid stenozu olan hastalarda veya bilateral ileri karotis stenozu olan hastalarda aşamalı endarterektomi uygulaması yaygındır (11,17). Hastaların kardiyak durumu stabilse koroner bypass operasyonu öncesi endarterektomi uygulanmaktadır (11). Bu nedenle bu hastaların perioperatif inme riski hakkında çok fazla veri bulunmamaktadır. Kardiyak durumu stabil olmayan hastalarda kombine endarterektomi ve koroner bypass operasyonu uygulanması önerilmektedir (11).

● Karotid endarterektomisi uygulanan hastalarda perioperatif inme riskini arttıran faktörler şunlardır (30): Hastanın 75 yaşın üzerinde olması, diyabetik olması, preoperatif ciddi hipertansiyonu veya postoperatif hipertansiyonu olması, stabil olmayan anginası olması, hastanın koroner bypass için hazırlanıyor olması ve internal karotis oklüzyonunun karotid sifona yakın olmasıdır.

● Kritik ve semptomatik karotid arter stenozu ile stabil olmayan angina, sol ana koroner arter veya 3 damar hastalığı olanlarda kombine cerrahi yaklaşım önerilmektedir. Ancak kombine cerrahi girişim ancak intraoperatif anjiyografi imkanı olan merkezlerde yapılabilir.

Perioperatif inme riskini azaltmaya yönelik tedbirler:

● Kardiyopulmoner bypass süresinin <120 dakika tutulması

● Ortalama arteriyel kan basıncının >50 mmHg'nin üzerinde tutulması

● Özellikle 70 yaşından büyük veya aterom formasyonu için yüksek risk grubu hastalarda asendan aortada aterom plağının araştırılması (1,17)

● Eğer hastanın kardiyak durumu gerektirmiyorsa (Stabil olmayan angina, bakteriyel endokardit, mikosoma gibi emboli kaynağının acilen ortadan kaldırılmasını veya kardiyak hemodinaminin düzeltilmesini gerektiren bir durum yoksa) kardiyak operasyonun inmeden en az 3 ay sonrasına ertelenmesi gereklidir (11,16)

● Serebral embolizasyon riskini azaltmak için membran oksijenatör ve mikrofiltre sisteminin kullanılması, sistemik heparinizasyon ve hemodilüzyon uygulanması.

● Semptomatik ileri karotid stenozu (>%70) olan hastalarda preoperatif veya ameliyathane ekip ve ekipmanı yeterli ise eş zamanlı karotid endarterektomi uygulanması önerilmektedir (11,18).

KAYNAKLAR

1. Roach GW, Kanchuger M, Mangano CM et al. For the multi-center study of perioperative ischemia research group and the ischemia research and education foundation investigators. Adverse cerebral outcomes after coronary bypass surgery. *N Engl J Medicine* 1996; 25: 1857-1863.
2. Furlan AJ, Craciun AR. Risk of stroke during coronary artery bypass graft surgery in patients with internal carotid artery disease documented by angiography. *Stroke* 1985; 16: 797-799.
3. Blossom GB, Fietsam R, Bassett JS, Glover JL, Bendick PJ. Characteristics of cerebrovascular accidents after coronary artery bypass grafting. *Am Surgeon* 1992; 58: 584-589.
4. Hise JH, Nipper ML, Schnitker JC. Stroke associated with coronary artery bypass surgery. *AJNR* 1991; 12: 811-814.
5. Larsen SF, Zaric D, Boysen G. Postoperative cerebrovascular accidents in general surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1988; 32: 698-701.
6. Landercasper J, Merz BJ, Cogbill TH, Strutt PJ, Cochrane RH, Olson RA, Hutter RD. Perioperative stroke risk in 173 consecutive patients with a past history of stroke. *Arch Surg* 1990; 125: 986-989.
7. Brown DL. Neurological complications of anesthesia. In: Aminoff MJ ed. *Neurology and General Medicine*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1995: 895-915.
8. Furlan AJ, Breuer AC. Central nervous system complications of open heart surgery. *Stroke* 1984; 5: 912-915.
9. Sila CA. Spectrum of neurologic events following cardiac transplantation. *Stroke* 1989; 11: 1586-1589.
10. Galbreath C, Salgado ED, Furlan AJ, Hollman J. Central nervous system complications of percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Stroke* 1986; 4: 616-619.

11. Wong DHW. Perioperative stroke part II: Cardiac surgery and cardiogenic embolic stroke. *Can J Anaesth* 1990; 38: 471-488.
12. Breuer AC, Furlan AJ, Hanson MR, Lederman RJ, Loop FD, Cosgrove DM, Greenstreet RL, Estefanous FG. Central nervous system complications of coronary artery bypass graft surgery: Prospective analysis of 421 patients. *Stroke* 1983; 14: 682-687.
13. Frye RL, Kronmal R, Schaff HV, Myers WO, Gersh BJ and the Participants in the Coronary Artery Surgery Study: Stroke in coronary artery bypass graft surgery. An analysis of the CASS experience. *International J Cardiol*,1992; 36: 213-221.
14. Tettenborn B, Caplan LR, Sloan MA, Estol CJ, Pessin MS, DeWitt LD, Haley C, Price TR. Postoperative brainstem and cerebellar infarcts. *Neurology*,1993; 43: 471-477.
15. Weintraub MI, Khoury A: Cerebral hemodynamic changes induced by simulated tracheal intubation. A possible role in perioperative stroke? Magnetic resonance angiography and flow analysis in 160 cases. *Stroke*, 1998; 29: 1644-1649.
16. Rorick MB, Furlan AJ. Risk of cardiac surgery in patients with prior stroke. *Neurology* 1990; 40: 835-837.
17. Wareing TH, Davila-Roman VG, Daily BB, Murpy SF, Schechtman KB, Barzilai B, Kouchoukos NT. Strategy for the reduction of stroke incidence in cardiac surgical patients. *Ann Thorac Surg* 1993; 55: 1400-1408.
18. Fessatidis I, Prapas S, Hevas A, Didilis V, Alotzeilat A, Missias G, Asteri T, Spyrou P. Prevention of perioperative neurological dysfunction: A six year perspective of cardiac surgery. *J Cardiovasc Surg* 1991; 32: 570-574.
19. Moody DM, Bell MA, Challa VR, Johnston WE, Prough DS: Brain microemboli during cardiac surgery or aortography. *Ann Neurol* 1990; 28: 477-486.
20. Van der Linden J, Casimir-Ahn H: When do cerebral emboli appear during open heart operations? A transcranial Doppler Study. *Ann Thorac Surg* 1991; 51: 237-241.
21. Coffey CE, Massey EW, Roberts KB, Curtis S, Jones RH, Pryor DB. Natural history of cerebral complications of coronary artery bypass graft surgery. *Neurology* 1983; 33: 1416-1421.
22. Crosby LH, Pifalo WB, Woll KR, Burkholder JA: Risk factors for atrial fibrillation after artery bypass grafting. *The Am J Cardiol* 1990; 66: 1520-1522.
23. Reed III GL, Singer DE, Picard EH, DeSanctis RW: Stroke following coronary-artery bypass surgery: A case-control estimate of the risk from carotid bruits. *N Engl J Med* 1988; 319: 1246-1250.
24. Taylor GJ, Malik SA, Colliver JA et al. Usefulness of atrial fibrillation as a predictor of stroke after isolated coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 1987; 60: 905-907.
25. Gardner JT, Horneffer PJ, Manolio TA, Pearson TA, Gott VL, Baumgartner WA, Borkon AM, Watkins L, Reitz BA: Stroke following coronary artery bypass grafting: A ten-year study. *The Annals of Thoracic Surgery* 1985; 40: 574-581.
26. Slogoff S, Girgis KZ, Keats AS. Etiologic factors in neuropsychiatric complications associated with cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 1982; 61: 903-911.
27. Glower DD, Christopher TD, Milano LA. Performance status and outcome after coronary artery bypass grafting in persons aged 80 to 93 years. *Am J Cardiol* 1992; 70: 567-571.
28. Gerraty RP, Gates PC, Doyle JC: Carotid stenosis and perioperative stroke risk in symptomatic and asymptomatic patients undergoing vascular or coronary surgery. *Stroke* 1993; 24: 1115-1118.
29. Dashe JF, Pessin MS, Murphy R.E, Payne DD. Carotid occlusive disease and stroke risk in coronary artery bypass graft surgery. *Neurology* 1997; 49: 678-686.
30. Young B, Moore WS, Robertson JT, Toole JF, Ernst CB, Cohen SN, Broderick JP, Dempsey RJ, Hosking JD, for the ACAS investigators: An analysis of perioperative surgical mortality and morbidity in the asymptomatic carotid atherosclerotic study. *Stroke* 1996; 27: 2216-2224.

BESLENME ÖZELLİKLERİ VE SEREBROVASKÜLER HASTALIK RİSKİ

Taşkın DUMAN

Bayındır Tıp Merkezi Nöroloji Kliniği, Ankara

İnsanlık tarihi boyunca toplumlar çeşitli özelliklerde beslenme alışkanlıkları geliştirmişler ve bunlara paralel olarak da farklı hastalık risklerinin ortaya çıktığı gözlenmiştir. Beslenme ile ilgili özelliklerin, strok etiopatogenezinde yer alan ateroskleroz, hipertansiyon ve diabetes mellitus gibi birçok faktörü etkilemesi yanında strokun kendisi için de risk faktörü olduğu belirlenmiştir.

Serebrovasküler hastalıklar dahil olmak üzere vasküler hastalıkların ileri yaş hastalıkları olduğu düşünülse de, bu hastalıkların gelişimlerine ilişkin risk faktörlerinden bir kısmının doğumdan itibaren hatta intrauterin yaşamdan başladığını düşündüren bilgiler vardır. Maternal ve fetal beslenmeye ilişkin özelliklerin intrauterin yaşamdan itibaren serebrovasküler hastalık riskini etkilemeye başladığını düşündüren veriler çok yönlüdür. Hayvan deneylerinde intrauterin devrede yetersiz beslenmenin sonucu olarak çeşitli metabolik, endokrin ve immün bozuklukların ortaya çıktığı gözlenmiştir. Kolesterol metabolizması, kan basıncı ve kan şekeri reülasyonu bunların arasındadır (Barker 1997). İnsanlarda ise düşük doğum ağırlığı ve baş çevresi ölçümü ile koroner kalp hastalıkları arasında ilişki bulunduğu bildirilmiştir (Stein 1996, Barker 1993). Farklı toplumlarda yapılan çalışmalarda doğum ağırlığı vasküler hastalıklar için majör risk faktörü olarak kabul edilen hipertansiyon ve diabetes mellitus riski ile ilişkili bulunmuştur (Hales 1991, Valdez 1994, Curhan 1996, Barker 1995, Barker 1989, Mc Cance 1994).

Diyetin düzenlenmesi, vasküler hastalıklarda potansiyel risk faktörlerinin kontrolünde önemli "etkilenebilir risk faktörü" olarak görülmektedir. Diyetle tuz kısıtlaması, total ve sature yağların azaltılması ile balık, meyve ve sebzenin artırılmasının hipertansiyonun kontrolünde önemli olduğu belirtilmektedir. (Beilin 1994). 1950'li yıllardan itibaren sağlıklı beslenme ile ilgili olarak diyetin yağ içeriği konusuna ilgi yoğunlaşmaya başlamış ve diyetteki yağ ve kolesterol oranları ile kalp hastalıkları arasındaki ilişki gündeme gelmiştir. O yıllarda diyetteki yağlar hakkında günümüzdeki kadar ayrıntılı bilgiler bulunmamakla birlikte, diyetteki yağ oranının,

sature yağların ve kolesterolün azaltılması üzerinde önemle durulmuştur. Bu yıllardan sonra ABD'de strok ve koroner kalp hastalıklarında ölümden izlenen azalmada bunun da rolü olduğu düşünülmektedir (Kritchevski 1998).

Bazı gıdaların doğrudan ve dolaylı olarak strok riski üzerine etkileri birçok araştırmanın konusu olmuştur. Bunların başında balık gelmektedir. Diyetle fazla miktarda balık tüketen bazı topluluklarda vasküler hastalıklar ve strok insidansının düşük olması bu konuda ilgi uyandırmıştır. Fazla miktarda balık tüketiminin koroner kalp hastalıkları mortalitesini azalttığı tespit edilmiştir (Kromhout 1985). Bu sonucun muhtemelen n-3-polyunsaturated yağ asitlerinin platelet agregasyonu, serum trigliserid düzeyi ve kan basıncı üzerindeki olumlu etkileri ile ilgili olduğu düşünülmüştür. Protein kaynağı olarak balık ile beslenen ratlarda serum ACE aktivitesi konvansiyonel beslenme uygulananlardan düşük bulunmuştur (Murakami 1994). Bu konuda strok için yapılan değerlendirmelerde ise haftada bir defadan fazla balık tüketen beyaz kadınlarda strok insidansının hiç balık tüketmeyenlerden belirgin olarak düşük bildirilmiştir. Siyah kadın ve erkeklerde de benzer koruyucu etki gözlenmiştir. Beyaz erkeklerde ise balık tüketimi ile strok riski arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (Gillum 1966). 40-55 yaşları arasında 2107 erkeğin 46426 kişi-yıl izlendiği bir çalışmada da balık tüketiminin en fazla olduğu grupta strok insidansı en yüksek bulunmuştur (Orencia 1996). "Physicians Health Study"de izlenen 21185 erkeğin değerlendirildiği bir prospektif kohort çalışmada diyetle balık ve omega-3 yağ asitleri alımı ile strok, miyokard infarktüsü ve kardiovasküler ölüm arasında ilişki bulunmadığı saptanmıştır (Morris 1995). Susamın antihipertansif etkisini test amacıyla yapılan bir çalışmada susamlı diyetle beslenen ratlarda hipertansiyon gelişiminin daha az olduğu, sol ventrikül hipertrofisi ve renal arterlerde intima kalınlaşması ve fibrinoid dejenerasyonun daha az olduğu gözlenmiştir (Matsumura 1998). Erkeklerde yapılan bir gözlemede, diyetle sebze ve meyve alımının stroktan koruyucu etkiye sahip olduğu bildirilmiştir (Gillman 1995).

Akdeniz'e kıyısı bulunan 16 ülkede kültürel, sosyoekonomik, politik ve diğer birçok özelliklerin farklı olmasına rağmen "Akdeniz tipi" olarak adlandırılan bir beslenme rejiminin bulunduğu yaygın olarak gözlenmiştir. Toplumdan topluma farklılıklar göstermekle birlikte bu diyetin başlıca özellikleri enerjinin büyük bir kısmının tahıllardan sağlanması ile bol miktarda taze sebze ve meyve içermesidir. Yağ olarak da başta zeytin yağı olmak üzere bitkisel yağlar ağırlıktadır. Dolayısıyla kompleks karbonhidratlar ve monosature yağların oranı yüksek, hayvansal yağlar ve basit şekerlerin oranı düşüktür. Kuzey Avrupa ile kıyaslandığında et tüketimi daha düşük bulunmuştur ve 1960'larda bu diyet özelliğini gösteren Akdeniz kıyısındaki Avrupa ülkelerinde kronik hastalıkların oranının Dünyanın diğer gelişmiş ülkelerinden daha az olduğu bildirilmiştir (Helsing 1995). Akdeniz tipi diyetin protektif etkisini değerlendirmek amacıyla koroner arter hastalığı bulunan hastalarda kardiyovasküler komplikasyon gelişimi dikkate alınarak yapılan bir çalışmada bu diyetin majör komplikasyonlar için %76, tüm komplikasyonlar için %37 risk azalması sağladığı görülmüştür. Koruyucu etkinin Mediterranean diyetin içerdiği omega-3 yağ asitleri, oleic asit ve antioksidan vitaminlerle ilgili olabileceği hipotezi ileri sürülmüştür (DeLorgeril 1996). Fransa'da izlenen diyet, Akdeniz tipi diyetin temel özelliklerini taşımasına rağmen bazı farklılıklar göstermektedir ve "Fransız stili Akdeniz diyeti" olarak adlandırılmıştır. Bu diyetin içerdiği yağ oranı ve et tüketimi yüksektir. Buna karşın koroner kalp hastalıkları oranının düşük olması "Fransız paradoksu" olarak adlandırılmıştır. Fransa'da kişi başına tüketilen et miktarı İngiltere'den fazla olmasına rağmen koroner kalp hastalığı oranı İngiltere'de daha yüksek bulunmuştur. Fransız paradoksunu açıklamak amacıyla birçok düşünce ortaya atılmış olup Fransa'da sarımsak tüketiminin fazla olması ve sarımsağın antikoagülan etkiye sahip olması bunlardan biridir. Ayrıca ılımlı miktarda tüketilen alkolün koroner kalp hastalıkları ve iskemik strok riskini azalttığı ve hipertansiyonun kontrolünde etkili olduğunun bildirilmiş olması dikkate alınarak, Fransız toplumunda şarap tüketiminin yaygın olmasının da bu paradoksu açıklamada önemli olabileceği belirtilmiştir (Rimm 1995).

Bir başka Akdeniz ülkesi İspanya'da 1966 yılından sonra et, süt ürünleri, balık ve meyve tüketiminde artış, buna karşın zeytinyağı, şeker ve karbonhidrattan zengin yiyeceklerin tüketiminde

azalma gözlenmiştir. Diyetteki yağ oranı ve sature yağların tüketimi artmıştır. Aynı dönem içerisinde kadınlarda ve erkeklerde kardiyovasküler nedenlere ve stroka bağlı ölüm oranları ise azalmıştır. Bu duruma da "İspanyol paradoksu" adı verilmiştir. Aslında birçok batı toplumunda görülen bir durumun İspanya'da daha göze çarpıcı olarak ortaya çıkması söz konusudur. İspanyol paradoksu klinik bakım koşullarının iyileşmesi, hipertansiyonun kontrolünde etkinliğin artması, tuz alımının azaltılması, sigara tüketiminin azalması ile açıklanmaya çalışılmıştır (Serra-Majem 1995). İspanya'da 1960 ile 1993 yılları arasındaki dönemleri değerlendiren bir başka araştırmaya göre 1964-1980 yılları arasındaki dönemde meyve tüketiminde artış ve şarap tüketiminde azalma olmuş ve bunu izleyen dönemde ise serebrovasküler olaylara bağlı mortalite azalması gözlenmiştir (Rodríguez 1998). Asyalı topluluklarda yapılan bazı çalışmalarda da diyetle alınan sature yağların oranı ile serebrovasküler hastalık riski arasında zıt korelasyon bulunduğu bildirilmiş olup, ABD'de 45-64 yaşları arasındaki 832 erkekle yapılan bir değerlendirmede de benzer sonuca varılmış, diyetle total, sature ve monosature yağ oranı arttıkça iskemik strok riskinin azaldığı bulunmuştur. Aynı izlem sonuçlarına göre monosature yağ alımının koroner kalp hastalığı riskini arttırdığı tespit edilmiştir (Gillman 1997). Bu sonuçlar diyetteki yağ oranı ve yağ tiplerinin vasküler hastalık riski için tek başına belirleyici olamayacakları şeklinde yorumlanmıştır.

Avcılık ve toprakla uğraşan topluluklarda örneğin Doğu Afrika göçerlerinde ve Eskimolarda serum total kolesterol düzeyleri düşük bulunmuştur. Papua New Guinea'da yapılan bir gözlem çalışmasına (Kitava Study) göre burada yaşayan ağırlıklı olarak hindistan cevizi, kök, meyve ve balıkla beslenen buna karşın rafine yağlar ve şeker, alkol ve tahıl tüketmeyen ve çok az miktarda tuz alan zayıf yapılı çiftçiler tanımlanmıştır. Batılı tipin beslenme özelliklerinin yaygınlaşmamış olduğu bu toplulukta plazma plazminojen aktivatör inhibitör-1 aktivitesi düşük, total kolesterol düzeyleri muhtemelen hindistan cevizinden alınan sature yağlara bağlı olarak biraz yüksek bulunmuş. Sistolik basınç değerleri erkeklerde ve kadınlarda 50 yaşından sonra lineer olarak artış gösterirken, diastolik basınçta ise yaşa bağlı artış izlenmemiş. Bu kişilerde vasküler hastalıklarla ilgili morbidite ve mortalitenin ise oldukça nadir olduğu tespit edilmiş. Enfeksiyonlar, kazalar,

gebelik komplikasyonları ve yaşlılığın başlıca ölüm nedenleri olduğu görülmüş (Lindeberg 1997).

KAYNAKLAR

- 1- Barker DJP, Osmond C, Simmonds SJ et al. The relation of small head circumference and thinness at birth to death from cardiovascular disease in adult life. *Br Med J* 1993; 306: 422.
- 2- Barker DJP. Fetal origins of coronary heart disease. *Br J Med* 1995; 311: 171.
- 3- Barker DJP. Maternal nutrition, fetal nutrition and disease in later life *Nutrition* 1997; 13: 807-813.
- 4- Beilin LJ. Non-pharmacological management of hypertension: optimal strategies for reducing cardiovascular risk. *J Hypertens Suppl* 1994; 12: S 71-81.
- 5- Curhan GC, Willett WC, Rimm EB et al. Birthweight and adult hypertension and diabetes in US men. *Am J Hypertens* 1996; 9: 11.
- 6- De Lorgirel M, Salen P, Martin JL et al. Effect of mediterranean type of diet on the rate of cardiovascular complications in patients with coronary artery disease. Insights into cardioprotective effect of certain nutrients. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 1103-8.
- 7- Gillman MW, Cupples LA, Gagnon D et al. Protective effect of fruits and vegetables on development of stroke in men. *JAMA* 1995; 12: 1113-7.
- 8- Gillman MW, Cupples LA, Millen BE, Ellison RC, Wolf PA. *JAMA* 1997; 278 (24): 2145-2150.
- 9- Gillum RF, Mussolino ME, Madanas JH. The relationship between fish consumption and stroke incidence. The NHANES epidemiologic follow-up study (National Health and Nutrition Examination Survey). *Arch Intern Med* 1996; 56: 537-42.
- 10- Hales CN, Barker DJP, Clark PMS et al. Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. *Br Med J* 1991; 303: 1019.
- 11- Helsing E. Traditional diets and disease patterns of the Mediterranean, circa 1960. *Am J Clin Nutr* 1995; 61 (6 suppl) 1329S-1337S.
- 12- Kritchevski D. History of recommendations to the public about dietary fat. *J Nutr* 1998; 128: 449S-452S.
- 13- Kromhout D, Bosschietter EB, Coulander C. The inverse relation between fish consumption and 20 year mortality from coronary heart disease. *N Eng J Med* 1985; 313: 820.
- 14- Linderberg S, Berntorp E, Nilsson-Ehle P et al. Age relations of cardiovascular risk factors in a traditional Melanesian society. *Am J Clin Nutr* 1997; 66: 845-52.
- 15- Matsumura Y, Kita S, Tanida Y et al. Antihypertensive effect of sesamin. III. Protection against development and maintenance of hypertension in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Biol Pharm Bull* 1998; 21: 469-73.
- 16- Mc Cance DR, Pettit DJ, Hanson RL et al. Birthweight and non insulin dependent diabetes: "thrifty genotype", "thrifty phenotype" and "surviving small baby genotype"? *Br Med J* 1994; 308: 942.
- 17- Morris MC, Manson JE, Rosner B et al. Fish consumption and cardiovascular disease in the physicians' health study: a prospective study. *Am J Epidemiol* 1995; 142: 166-75.
- 18- Murakami T, Soga M, Mitsunaga T et al. The vascular tissue angiotensin I-converting enzyme activity and aortic elastin content in stroke prone spontaneously hypertensive rats fed fish diet. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1994; 21: 453-61.
- 19- Orenca AJ, Daviglius ML, Dter AR et al. Fish consumption and stroke in men. 30 year findings of the Chicago Western

Electric Study. *Stroke* 1996; 27: 204-9.

20- Rimm EB, Ellison RC. Alcohol and the Mediterranean diet. *Am J Clin Nutr* 1995; 61 (6 suppl): 1378S-1382S.

21- Rodriguez Artalejo F, Guallar-Castillon P, Banegas JR et al. Consumption of fruit and wine and decline in cerebrovascular disease mortality in Spain. *Stroke* 1998; 29: 1556-1561.

22- Serra-Majem L, Ribas L, Tresserras R et al. How could changes in diet explain changes in coronary heart disease mortality in Spain? The Spanish Paradox. *Am J Clin Nutr* 1995; 61 (6 suppl) 1351S-1359S.

23- Stein CE, Fall CHD, Kumaran K et al. Fetal growth and coronary heart disease in South India. *Lancet* 1996; 348: 1269.

24- Valdez R, Athens MA, Thompson GH et al. Birthweight and adult health outcomes in a bioethnic population in the USA. *Dizbetologia* 1994; 37: 634.

FİZİKSEL AKTİVİTE VE SEREBROVASKÜLER HASTALIK RİSKİ

Fiziksel aktivitenin vasküler sistem üzerindeki etkileri, değişik yönleriyle incelenmiş ve oldukça iyi araştırılmış bir konudur. Bu konudaki çalışmaların önemli bir kısmı fiziksel egzersizin serebral kan akımı üzerindeki etkilerini incelemeye yönelik araştırmalardır. Farklı yöntemlerle yapılmış birçok çalışma, egzersiz esnasında serebral kan akımında artış olduğunu göstermektedir (Pannier 1977). Domuzlarda yapılan bir çalışmada ılımlı ve şiddetli egzersiz sonucu serebral kan akımında % 10 düzeyine kadar artış olduğu, serebral gri madde veya beyaz maddede artış oranları yönünden fark bulunmadığı, her ikisinde birbirine yakın oranlarda artış görüldüğü, hafif, ılımlı ve şiddetli egzersiz aktivitelerinin her üçünde de gri maddenin beyaz maddeden daha fazla kanlandığı, serebellum kan akımında ise egzersizle önemli derecede değişim olmadığı saptanmıştır (Foreman 1976).

İnsanlarda yapılan birçok çalışmada kullanılan ölçüm yöntemi ve uygulanan metodolojinin farklılığı nedeniyle verileri birbirine tam olarak uyum içinde olmasa da bu çalışmaların çoğunun ortak sonucu dinamik egzersizin serebral kan akımında artışa yol açtığı şeklindedir. Ancak ılımlı düzeydeki fiziksel egzersizin global serebral kan akımında artışa neden olduğu buna karşın şiddetli egzersizlerin ise global serebral kan akımında azalmaya yol açtığını gösteren çalışmalar da vardır. Bu azalmanın muhtemelen hiperventilasyona sekonder olan arteriel PCO₂ azalmasına bağlı olarak meydana geldiği düşünülmüştür (Hellstrom 1996). İnsanlarda transkranial doppler sonografi ve Xenon133 kullanılarak yapılan çalışmalarda dinamik egzersiz sırasında orta serebral arter ortalaması maksimal akım hızının arttığı gösterilmiştir

(Madsen 1993). Transkraniyal doppler ile yapılan bir çalışmada dinamik egzersiz esnasında orta serebral arterden ölçülen kan akım hızında önemli düzeyde artış olduğu statik kasılmada ise bunun gözlenmediği belirlenmiştir (Jorgensen 1992). Genç kadınlarda düzenli fiziksel egzersizin serebrovasküler tonüs üzerindeki etkilerini inceleyen bir çalışmada, haftada 3-5 gün 50 dakikalık sürelerle aerobik yapan kadınlarda serebrovasküler tonus düzenli egzersiz yapmayanlara göre belirgin olarak düşük bulunmuştur (Hata 1998).

Fizyolojik özellikler dikkate alınarak yapılan birçok yorumda egzersizin strok riskini azaltacağı bir ön görüş olarak belirtilmiştir. Düzenli yapılan egzersizin, başta hipertansiyon olmak üzere serebrovasküler olmak üzere serebrovasküler hastalıklar için kabul edilmiş olan değiştirilebilir risk faktörlerinin kontrolünde önemli olduğunu gösteren veriler vardır. Egzersizin hipertansiyonun kontrolünde etkili olduğu ve bu etkinin hiperkolesterolemiyi ve vücut ağırlığını azaltmak yanında doğrudan etkiyle de sağlandığı belirtilmektedir (Kesaniemi 1991). Düzenli fiziksel aktivite, yaşlı populasyonda en yaygın hipertansiyon formu olan ve serebrovasküler hastalıklar için yüksek morbidite ve mortalite riski ile birlikte bulunan izole sistolik hipertansiyonun kontrolünde de etkili bulunmuştur (Tonkin 1996). Düzenli egzersiz, hipertansiyonun kontrolü ile kardiovasküler ve serebrovasküler hastalık riskini azaltmada önerilen non-farmakolojik yöntemler arasında önemli yer tutmaktadır (Beilin 1994).

Hayvan deneylerinde fiziksel aktivitenin karaciğerden kolesterolün mobilize olmasını sağlamak suretiyle kolesterol düzeyinde düşüşe yol açtığı gösterilmiştir (Abe 1989). Yüksek kolesterolü diyetle beslenen maymunlarda aerobik egzersizleri şeklinde yaptırılan düzenli fiziksel aktivite ateroskleroz gelişimini yavaşlatmaktadır (Eichner 1984). Fiziksel aktivitenin Non-insulin Dependent Diabetes Mellitus gelişim riskini azalttığı erkeklerde yapılan bir değerlendirmede bildirilmiştir (Manson 1992). Egzersiz, tromboxane-prostacyclin balansını antitrombotik yönde etkilemekte ve vasküler endotelde doku plasminogen aktivatör salınımı ile fibrinolitik aktiviteyi artırmaktadır. İnsanlarda da düzenli aerobik yapılması sonucu prostasiklin aktivitesinin arttığı ve platelet agregabilitesinin azaldığı izlenmiştir. Uzun mesafe koşucularında koşudan sonra platelet agregabilitesinin azaldığı gösterilmiştir. Kısa sürede yapılan zorlu egzersizin ise platelet

agregabilitesini arttırdığı belirtilmiştir. Egzersiz koroner arter hastalığı riskini azaltmaktadır (Leon 1987, Powell 1987, Garcis-Palmieri 1982, Berlin 1990, Shaper 1991). Düzenli fiziksel aktivitenin hem erkekler hem de kadınlar için stroktan koruyucu etkisinin bulunduğu aksine fiziksel aktivite azlığının ise strok riskini arttırdığı bildirilmiştir (Gillum 1996, Lindenstrom 1993). Bir çalışmada fiziksel aktivite azlığının strok için risk faktörü olduğu ancak mortalite üzerine etkisinin olmadığı bildirilmiştir (Haheijn 1993). Erkeklerde yapılan bir gözlem çalışmasında fiziksel aktivitenin strok riskini azalttığı, ancak bu olumlu etkinin sigara içenlerde izlenmediği belirtilmiştir (Addott 1994). Orta yaşlı İngiliz erkeklerinde yapılan bir gözlemlerde ılımlı fiziksel aktivitenin iskemik kalp hastalığı bulunan ve bulunmayan erkeklerde strok riskini azalttığı saptanmıştır (Wannamethee 1992). Afrikalı Amerikalılarda diyetin düzenlenmesi, egzersiz artışı, hipertansiyonun kontrolü ve aspirin kullanımı ile strok mortalitesinin azaldığı gözlenmiştir (Gillum 1997). Düzenli koşu yapmış olan atletlerde serebrovasküler risk faktörlerini daha az taşıdıkları saptanmıştır (Mengelkoch 1997).

Emeklilik yaşına gelen kişilerle ilgili bir gözlem çalışmasında emekliler 1- Emekli olan ve egzersiz yapmayanlar 2- Emekli olup düzenli egzersiz yapanlar 3- Emekli olmayıp çalışmaya devam edenler olarak gruplandırılmış. Dört yıllık izlem sonunda 1. Grupta serebral kan akımının azalmış olduğu, 2. Grupta ve 3. Grupta ise bu süre zarfında serebral kan akımında önemli bir değişim olmadığı saptanmıştır. Kognitif durum için yapılan değerlendirmede ise çalışmaya devam edenler en iyi durumda bulunmuştur (Rogers 1990).

Egzersiz strok sonrası yaşam kalitesini de olumlu yönde etkilemektedir. Strok geçiren hastaların strok sonrası yaşam kaliteleri incelendiğinde, daha önce düzenli olarak ılımlı egzersiz yapmış olanlarda strok sonrası yaşam kalitesinin daha iyi olduğu gözlenmiştir. Düzenli fiziksel aktivite uzun yaşama ile de ilgili bulunmuştur (Lee 1997).

KAYNAKLAR

- 1- Abbott DR, Rodriguez BL, Burcfield CM, Curb JD. Physical activity in older middle-aged men and reduced risk of stroke: The Honolulu Heart Program. *Am J Epidemiol* 1994; 139(9): 881-93.
- 2- Abe T, Sakamoto T, Higashi T, Hirota K. Effects of exercise on hypocholesterolemia of stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Atherosclerosis* 1989; 79(2-3): 113-9.

- 3- Beilin LJ. Non pharmacological management of hypertension: optimal strategies for reducing cardiovascular risk. *J Hypertens Suppl* 1994; 12(10): 871-81.
- 4- Berlin JA, Colditz GA. A meta analysis of physical activity in the prevention of coronary heart disease. *Am J Epidemiol* 1990; 132: 612-28.
- 5- Eichner ER. Platelets Carotids and Coronaries. Critique on antithrombotic role of antiplatelet agents, exercise and certain diets. *Am J Med* 1984; 77(3): 513-23.
- 6- Foreman DL, Sanders M, Bloor CM. Total end regional blood flow during moderate and severe exercise in miniature swine. *J Appl Physiol* 1976; 40(2): 191-5.
- 7- Garcis-Palmeri MR, Costas R Jr, Cruz-Vidal M. Increased physical activity; a protective factor against heart attacks in Puerto Rico. *Am J Cardiol* 1982; 50: 749-55.
- 8- Gillum RF, Mussolini ME, Ingram DD. Physical activity and stroke incidence in women and men. The NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. *Am J Epidemiol* 1996; 143(9): 860-9.
- 9- Gillum RF. Secular trends in stroke mortality in African Americans: the role of urbanization, diabetes and obesity. *Neuroepidemiology* 1997; 16(4): 180-4.
- 10- Haheim LL, Holme I, Hjermann I, Leren P. Risk factors of stroke incidence and mortality. A 12-year follow up of the Oslo Study. *Stroke* 1993; 24(10): 1484-9.
- 11- Hata K, Hata T, Miyazaki K, Kunishi H, Masuda J. Effect of regular aerobic exercise on cerebrovascular tone in young women. *J Ultrasound Med* 1998; 17(2): 133-136.
- 12- Hellstrom G, Fischer-Colbrçe W, Wahlgren NG, Jogestrand T. Carotid artery blood flow and middle cerebral artery blood flow velocity during physical exercise. *J Appl Physiol* 1996; 81: 413-8.
- 13- Jorgensen LG, Perko M, Hanel B, Schoeder TV, Secher NH. Middle cerebral artery flow velocity and blood flow during exercise and muscle ischemia in humans. *J Appl Physiol* 1992; 72(3): 1123-32.
- 14- Kesaniemi YA, Lilja M. Hypertension, plasma lipids and antihypertensive drugs. *Ann Med* 1991; 23(3): 347-51.
- 15- Lee IM, Paffenberger RS, Hannekens CH. Physical activity, physical fitness and longevity. *Aging* 1997;9(1-2): 2-1.
- 16- Leon AS, Connet J, Jacobs DR. Leisure time physical activity levels and risk of coronary heart disease and death. *JAMA* 1987; 258: 2388-2395.
- 17- Lindenstrom E, Boysen G, Nyboe J. Lifestyle factors and risk of cerebrovascular disease in women. The Copenhagen City Heart Study. *Stroke* 1993; 24(10): 1468-72.
- 18- Madsen PL, Sperling BK, Warming T, Schmidt JF, Secher NH, Wildschiodtz G, Holm S, Lassen NA. Middle cerebral artery blood velocity and cerebral blood flow and O2 uptake during dynamic exercise. *J Appl Physiol* 1993; 74(1): 245-50.
- 19- Mengelkoch LJ, Pollock ML, Limacher MC, Graves JE, Shireman RB, Riley WJ, Lowenthal DT, Leon AS. Effects of age, physical training, and physical fitness on coronary heart disease risk factors in older track athletes at twenty-year follow up. *J Am Geriatr Soc* 1997; 45(12): 1446-53.
- 20- Pannier JL, Leusen I. Regional blood flow in response to exercise in conscious dogs. *Eur j Appl Physiol* 1977; 36(4): 255-65.
- 21- Powell KE, Thompson PD, Caspersen CJ. Physical activity and the incidence of coronary heart disease. *Annu Rev Public Health* 1987; 8: 253-87.
- 22- Rogers RL, Meyer JS, Mortel KF. After reaching retirement age physical activity sustains cerebral perfusion and cognition. *J Am Geriatr Soc* 1990; 38(2): 123-8.

- 23- Shaper AG, Wannamethee G. Physical activity and ischemic heart disease in middle aged British men. *Br Hearth J* 1991; 66: 384-94.
- 24- Tonkin A, Wing L. Management of isolated systolic hypertension. *Drugs* 1996; 51(5): 738-49.
- 25- Wannamethee G, Shaper AG. Physical activity and stroke in British middle aged men. *BMJ* 1992; 304(6827): 597-601

KİŞİLİK ÖZELLİKLERİ VE SEREBROVASKÜLER HASTALIK RİSKİ

Strok riski ile kognitif fonksiyonlar arasındaki ilişkiye çeşitli açılardan bakmak mümkündür.

1-Strok öncesi ortaya çıkan sessiz infarktlar veya iskemi alanları gibi bazı değişiklikler kognitif fonksiyonlarda latent değişimlere yol açabilmektedir. Dolayısıyla kişilik özellikleri ve davranışlara ait bazı değişiklikler strokun öncü belirtileri olabilmektedir.

2-Bazı davranış kalıpları ve kişilik özelliklerinin strok riskini etkilediği ileri sürülmüştür.

3-Strok sonrası kişilik özelliklerinde değişimler gözlenebilmektedir.

Düşünmek, davranışların planlanması problem çözmek ve diğer kognitif aktiviteler serebral kan akımında değişimlere yol açmaktadır. Emosyonel durum ve reaksiyonlar serebral kan akımını önemli ölçüde etkilemektedir. Hayvanlarda yapılan PET çalışmalarında anksiyetenin serebral kan akımında azalmaya yol açtığı gösterilmiştir (Mountz 1989). Anksiyeteli hastalarda Xenon 133 ile yapılan bir çalışmada da yoğun anksiyete durumunda serebral kortikal perfüzyonun azaldığı bildirilmiştir (Zohar 1989).

Serebrovasküler hastalıkların sonucu olarak çeşitli formlarda kişilik değişiklikleri ortaya çıkabilmektedir. Kişilik değişiklikleri multi infarkt demansın yaygın belirtileri arasındadır ve kişilik özelliklerindeki değişimler lezyon lokalizasyonu ve volümü ile ilişkili bulunmuştur (Mahler 1991). Hipertansif kişilerde spontan aktivite ve inisiyatif kaybı, pasifleşme, apati, motivasyon kaybı, alışılmış uğraşı ve hobilere ilgisizlik ve affektin düzleşmesi şeklinde ortaya çıkan bir tablo tanımlanmıştır (Habib 1991). Periferik vasküler hastalığı bulunan kişilerin kognitif fonksiyonları kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur (Phillips 1997). Psikik faktörlerin hastalıklara ilişkin etkileri öncelikle kardiovasküler sistemde dikkati çekmiştir. Günümüzden iki bin yıl kadar önce Celsus duygusal dalgalanmaların kalp üzerinde etkileri olduğunu yazmıştır. 1628 yılında Harwey

emosyonel olayların kalbi etkilediğini ifade etmiştir. 18. yy İngiliz hekimlerinden Haberdan, Parry ve Hunter emosyonel olayların kalp hastalıklarının ortaya çıkmasında etkili faktörler olduğunu bildirmişlerdir. 1897 yılında Osler, yaşama ait gerginlik ve endişelerinin damar dejenerasyonu ile ilgili komplikasyonlara yol açtığı görüşünü belirtmiştir.

1950 yıllarında kardiyovasküler sistemle ilgili araştırmalar yapan Friedman ve Rosenman muayenehanelerinin bekleme salonlarında bulunan sandalyelerin daha çok ön tarafının ve uçlarının yıprandığını görmüşler ve bunu hastalarının çoğunun sabırsız ve mücadeleci kişiler olmasının bir işareti saymışlardır. Araştırmacılar bu ipucunu değerlendirmek için bir dizi araştırma gerçekleştirmişlerdir. Friedman ve Rosenman araştırmalarında kişilik özelliklerini, dikkate aldıkları çeşitli parametrelere göre A tipi veya B tipi olarak iki gruba ayırmışlardır. O dönemden buyana kişilerin davranış özellikleri yada davranış kalıpları ile hastalık riskleri arasındaki ilişkiyi araştıran birçok çalışmada kişilik özellikleri A tipi veya B tipi olmak üzere gruplandırılmıştır. Genellikle kişilerin davranışları tamamen A tipi veya tamamen B tipi olmayıp bu tiplerden biri daha ağırlıklı olmak üzere her ikisini de içerir. Ancak bu konudaki araştırmalarda denekler genellikle ağırlıklı olan tipe dahil edilmek suretiyle sınıflandırılmışlardır.

A tipi davranış özelliklerine sahip kişiler yaşamları boyunca "bitmeyen bir savaşım" içindedirler. Sürekli birileriyle veya bir şeylerle yarışır. Zamana karşı yarışma halinde hatta savaş halindedirler. Kendilerine yarar sağlamayacak şeylere pek zaman harcamazlar. çok kısa zamanda sınırsız kazanımlar elde etmek gibi düşünceleri vardır. Amaçladıkları şeylerden bir kısmını, aynı ortamı paylaştıkları kişilerden veya bu kişilere karşı elde etmek istedikleri kazanımlar oluşturur. İş arkadaşları, kulüp arkadaşları, aile dostları hatta aile içi bireyler bile kimi zaman rakipleri olurlar. Ayrıntılarla aşırı derecede ilgilenirler. Karar verme aşamasında genellikle bu ayrıntılara takılarak zorlanırlar. Bu kişiler çabuk reaksiyon gösterme eğilimindedirler. Kolayca öfkelenirler. Tepkileri sert ve keskindir. Hatta zaman zaman saldırgan veya düşmanca davranışları gözlenir. Diş gıcırdatma, dişlerini sıkma, ellerini yumruk yapma gibi bazı alışkanlıkları vardır. Davranış ve ifadelerine kesinlik hakimdir. Esneklik pek görülmez. Konuşurken

konuları bir doğrultu üzerinde yönlendirirler ve sürekli olarak bir amaca yönelik konuşurlar. Keskin vurgulamalar ve kuvvetli jestler yaparlar. Arada derin nefes aralıkları bulunur, Friedman bunları "tükeniş işareti" olarak adlandırmıştır. Kendileri ve çevreleri hakkında yüksek düzeyde beklentileri vardır. Bunlara ulaşmak için sürekli olarak çırpınma içindedirler. Yollarındaki en küçük bir engel veya aksama onları derin bir mutsuzluğa iter. Başarıları ile mutlu olmaları gereken zamanlarda bile mutluluklarını bozacak bir ayrıntı bulurlar. çevreleriyle, zamanla ve kendileriyle sürekli yarışma halinde oldukları halde bunları maskeleyerek ve davranışlarını kabul edilebilir formlara sokmak için de sürekli çaba gösterirler ancak gizleme uğraşlarına rağmen öfke ve düşmanlık duyguları zaman zaman belirgin hale gelir. Rekabet duygusu çoğunlukla mantık ve zekalarını kullanmalarını engelleyecek kadar baskındır. Bu nedenle ciddi hatalar yapabilirler. Çok kısa zaman sürecinde bütün isteklerini ve başarıları elde etmeye çalışırlar. Bu özellik en küçük davranış birimine kadar yansımıştır. Örneğin, konuşanın sözünü keserler, yemeğin tuzuna bakmadan tuz dökerler. Beklemeye tahammül edemezler. Sabırsızlık sürekli gözlenir. Düşünceleri kendilerine ve amaçlarına yöneliktir. Yaşamları çok yönlülüğünden yoksundur. Hatta aileleri bile yaşamlarında fazla yer tutmayabilir. Çevrelerindeki insanlarla irtibatları dostluktan çok "çıkara dayalı ilişkiler" şeklindedir. İnsanlarla ilişkilerini yakın ilişkiler ve uzak ilişkiler şeklinde kalıplara koyarak düzenlerler. Sürekli rekabet içinde başarıya ulaşma çabası, abartılmış bir zaman darlığı ile saldırganlık ve düşmanlık duyguları A tipi kişilik yapısı için başlıca belirleyiciler olarak ifade edilmiştir.

B tipi davranış kalıbını sergileyenler daha rahat insanlardır. Bunlar uysal, uyumlu, gevşek ve sakin kişilerdir. Rekabet veya saldırganlık özellikleri çok fazla değildir. Zaman baskısını pek hissetmezler. Ayrıntılara takılmak yerine olaylara geniş bir perspektiften bakarlar. Daha kolay karar verebilirler. Kolay kolay paniğe kapılmazlar. Tepkileri ılımlı ve yumuşaktır. Kendilerini bütün zamanlarını işlerine ayırmak zorunda hissetmezler. Meslekleri dışındaki konularla uğraşmaktan keyif alırlar. Kolay gülen kolay neşelenen insanlardır.

A tipi davranış kalıbının kalp hastalıkları riski ile yakından ilgili olduğu bildirilmiştir. Bir izlem çalışmasının sonuçlarına göre A tipi kişilik özellikleri gösteren erkeklerde kardiyovasküler hastalık

çıkma riski %70, B tipinde % 30 olarak bildirilmiştir. A tipi kişilik yapısı ile iskemik kalp hastalıkları arasındaki ilişkinin yaş, sigara kullanımı, sistolik kan basıncı, serum kolesterol düzeyi, vücut yapısı ve sosyal-profesyonel durumdan bağımsız olduğu bildirilmiştir. Koroner kalp hastalıkları mortalitesi ile "Öfkelilik" arasında anlamlı ilişki bulunmadığını bildiren çalışmalar da vardır (Hearn 1989). "Kişilik özellikler" serebrovasküler hastalıklar için major risk faktörü olarak kabul edilen hipertansiyonun gelişiminde etkili faktörler arasında yer almaktadır (Schneiderman 1989). Hipertansiyonun gelişiminde anksiyete ve depresyon da belirleyici olabildikleri bildirilmiştir (Jonas 1997). Kişilik özellikleri ile karotid ateroskleroz arasındaki korelasyonun araştırıldığı bir çalışmada karotid aterosklerozun derecesi, "öfke" ve "dışa vuran agresyon" ile ilişkili bulunmuştur (Matsumoto 1993). Psikolojik streslerin platelet agregasyonunu arttırdığı gösterilmiştir (oliva 1981). Fizyolojik olarak stres reaksiyonunda gördüğümüz fibrinojen ve trombosit aktivitesinde artış, ile kan glukoz düzeyinde yükselme eğilimi A tipi kişilerde süreklilik kazanmıştır. Pıhtılaşma zamanı kısadır. Bunların sonucu olarak A tipi kişilik özelliği gösteren kişilerde diabete eğilim ve tromboemboli riski artmıştır. Yaş ve cinsiyet faktörleri hesaba katılarak yapılan bir değerlendirmede A tipi davranış kalıbı gösterenlerde arter çaplarının B tipine göre önemli ölçüde dar olduğu tespit edilmiştir. A tipi kişilik özellikleri gösterenlerde serum kolesterol düzeyi B tipine göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bir problem çözmeye yönelik çaba esnasında A tipi kişilik özelliği gösteren kişilerin B tipine göre 40 kez fazla kortizol ve 4 kat fazla adrenalin salgıladıkları saptanmıştır. A tipi kişilik özelliği gösterenlerde plazma norepinefrin düzeyi kontrollerden belirgin olarak yüksek bulunmuştur (Garruthers 1969). Serebrovasküler hastalıklar için yapılan bir çalışmada hastalar A tipi kişilik özellikleri yönünden değerlendirilmiş ve iskemik

serebrovasküler hastalığı olanlarda ve özellikle büyük damar hastalığı bulunanlarda "gerilim" skorlarının yüksek olduğu, hemorajik stroklu hastaların ise gerilim skorları kontrollerden farksız bulunmuştur (Kim 1998). Çin'de yapılan bir çalışmada strok geçiren hastalara ait özellikler açısından diğer risk faktörleri yanında A tipi kişilik yapısının da önem taşıdığı bildirilmiştir (Han 1989).

KAYNAKLAR

- 1- Baltaş A Baltaş Z. Stres ve başa çıkma yolları. Remzi Kitabevi, İstanbul, 1990.
- 2- Garruthers ME. Aggression and atheroma. Lancet 1969; 2: 1170.
- 3- Habib M, Royere ML, Habib G, et al. Changes in personality and hypertension. The "athymhormic" syndrome. Arch Mal Coeur Vaiss 1991; 84: 1225-30.
- 4- Han TR. A Study of personality type and its pathogenetic effect on patients with cerebrovascular disease. Chung Hua Shen Ching Shen Ko Tsa Chih 1989; 22: 198-201.
- 5- Hearn MD, Murray DM, Luepker RV. Hostility, coronary heart disease, and total mortality: a 33-year follow-up study of university students. J Behav Med 1989; 12: 105-21.
- 6- Jonas BS, Franks P, Ingram DD. Are symptoms of anxiety and depression risk factors for hypertension? Longitudinal evidence from the National Health and Nutrition Examination Survey Epidemiologic Follow-up Study. Arch Fam Med 1997; 6: 43-9
- 7- Kim JS, Yoon SS, Lee SI et al. Type A behavior and stroke: High tensenss dimension may be a risk factor for cerebral infarction. Eur Neurol 1998; 39: 168-173.
- 8- Mahler ME, Cummings JL. Behavioral neurology of multi-infarct dementia. Alzheimer Dis Assoc Disord 1991; 5: 122-30.
- 9- Matsumoto Y, Uyama O, Shimizu S. Do anger and aggression affect carotid atherosclerosis? Stroke. 1993; 24: 983-6.
- 10- Mountz JM, Modell JG, Wilson MW et al. Position emission tomographic evaluation of cerebral blood flow during state anxiety in simple phobia. Arch Gen Psychiatry 1989; 46: 501-4.
- 11- Oliva PB. Pathophysiology of acute myocardial infarction. Ann Intern Med. 1981; 94: 136-50.
- 12- Phillips NA, Mate-Kole CC. Cognitive deficits in peripheral vascular disease. A comparison of mild stroke patient and normal control subjects. Stroke 1997; 28: 777-84.
- 13- Schneiderman N, Chersney MA, Krantz DS. Biobehavioral aspects of cardiovascular disease: progress and prospects. Health Psychol 1989; 8: 649-76.
- 14- Zohar J, Insel TR, Berman KF et al. Anxiety and cerebral blood flow during behavioral challenge. Dissociation of central from peripheral and subjective measures. Arch Gen Psychiatry 1989; 46: 505-10.

OBESİTE VE STROKE

Dursun KIRBAŞ

Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi 3. Nöroloji Kliniği, İstanbul

İnme, son yıllarda azalmış olsa da, ölüm ve disabilitenin önde giden sebeplerinden biri olmaya devam etmektedir. Ne yazık ki, ilerleyen yaşla birlikte inme riski arttığı için yaşlı papulasyonların artmasıyla sağlık kurumlarına inmenin getirdiği yük de artmaktadır. İleri yaşlardaki papulasyonlar için inme ve sonuçlarının önlenmesi, geciktirilmesi ve en aza indirilmesi çok önemli bir ihtiyaçtır. Bu nedenle inme riskini değiştirmede rol oynayacak faktörlerin belirlenmesi çok önemlidir.

Uzun yıllardır obesitenin inme için bir risk faktörü olup olmadığı şaşırtıcı olarak aydınlatılmadı. Uzmanlar obesite ile inme arasındaki ilişki konusunda fikir birliğine varamadılar. Oysa obesite gerek erkek, gerekse kadında koroner arter hastalığı için önemli bir risk faktörü olarak kabul edilmiştir. Hiperlipidemi, hipertansiyon, hiper-glisemi gibi diğer koroner arter hastalığı risk faktörlerinin obesite ile sıklıkla birlikte olması nedeniyle obesitenin bağımsız etkisini bunlardan ayırmak güç olmuştur.

Framingham çalışmasında elde edilen bilgiler obesitenin koroner arter hastalığı (KAH) için bağımsız bir risk faktörü olduğunu, inme, kalp yetersizliği ve ölüme artışa yol açtığını ortaya koymuştur. Obesite yüksek kan basıncı, diyabet ve artmış kan lipidleri mekanizmaları yoluyla inmeye neden olabilir. Framingham çalışmasından çıkan verilere göre obesite tek başına anlamlı olarak artmış inme riskini temsil ediyor (9). Oysa bir çok prospektif kohort çalışma ile artan vücut kitle indeksi ile inme arasında çok küçük bir ilişki olduğu ya da hiç ilişki olmadığı ortaya konmuştur.

Obesite genellikle vücut ağırlığında %20 üzerinde artış olarak tanımlanır. Obesite ölçütü olarak en çok vücut ağırlığının (kg), boyun karesine (m²) bölünmesiyle elde edilen beden kitle indeksi (BKİ) kullanılır. Bel-kalça oranı (BKO) veya deri altı yağ dokusu ölçümleri gibi vücuttaki yağ dağılım şeklini göstermemesi bir eksikliği olmakla birlikte, ölçümün kolay, güvenilir, ucuz ve tekrarlanabilir oluşu, yaygın olarak kabul görmesine yol açmış ve epidemiyolojik çalışmalarda obesiteyi değerlendirmek için en çok tercih edilen parametre olmuştur. BKİ nin 25 kg/m² den küçük olması normal kabul edilir. 20 kg/m² nin altındaki

değerler malnutrisyon sınırlarına girerken, 25-30 kg/m² arası kilo fazlalığı, 30-40 kg/m² arası obesite, 40 kg/m² nin üzeri belirgin yada morbid obesite olarak sınıflandırılır (12) (Tablo 1).

Batı toplumlarında obesite prevalansı 45-54 yaş erkeklerinde %15, kadınlarda %20 kadar olup, önemli bir sağlık sorunudur.

Son zamanlara kadar epidemiyolojik çalışmalarda vücut yağı, relatif ağırlık veya vücut kitle indeksi ile değerlendirildi. Oysa şimdilerde santral ya da abdominal obesite hem kardiyovasküler hastalıklar hem de inme için daha kuvvetli bir gösterge olarak kabul ediliyor. Santral obesite yağın daha çok karın bölgesinde toplanmasını ifade eder ve bel-kalça oranının (BKO) artmasına neden olur. BKO yüksekliğinin hipertansiyon, hiperlipidemi, kanda fibrojen yüksekliği ve hipertrigliseridemide olduğu gibi KAH ve inme ile epidemiyolojik olarak ilişkisi gösterilmiş ve diğer risk faktörleri ile arasında pozitif ilişki bulunmuştur. Bu da intraabdominal yağın subkutan yağ dokusuna göre daha yüksek lipolitik aktiviteye sahip olmasına ve insülinin lipoliz üzerindeki inhibitör etkisine daha az sensitif (has-sas) olmasına bağlıdır. Abdominal adiposite artışı sonucu karaciğere daha yüksek oranda serbest yağ asidi girmekte ve VLDL Kolesterol üretimi artmaktadır. Yüksek seviyelerdeki serbest yağ asitleri insülinin hepatik klirensini etkileyerek hiperinsülinemi ve artmış hipertansiyon riskine yol açmaktadır.

Türk Kardiyoloji Derneğinin öncülüğünde yapılan TEKHARF 1990 çalışmasında Türkiye'de obesite de değerlendirilmiş (Tablo 1). Ortalama BKİ erkeklerde 24.4 kg/m², kadınlarda 26.4 kg/m² bulunmuş. Obesite prevalansı erkeklerde Akdeniz ve Karadeniz bölgelerinde en yüksek, Ege'de en düşük; kadınlarda Karadeniz'de en yüksek, Akdeniz'de en düşük bulunmuş.

BKİ'nin arter basıncını pozitif etkilediği saptanmış. Obesitenin kardiyovasküler risk faktörlerini artırıcı etkisi bu taramada doğrulanmıştır. Türkiye'deki obesite prevalansı diğer ülkelerle kıyaslanınca erkeklerde obesite prevalansının Avrupalı erkeğe göre önemli bir farklılık göstermediği, kadınlarda ise obesitenin önemli bir risk

faktörü olduğu ortaya çıkmaktadır.

Ülkemizdeki BKO incelendiğinde, BKO prevalansı en yüksek Karadeniz en düşük Ege bölgesindedir. BKO'nun diğer risk faktörleri açısından incelenmesinde ise risk faktörlerini artııcı etkisi gösterilmiştir (11).

-Abbott ve arkadaşları Honolulu Kalp programından alınan veriler ile BKİ ve tromboembolik inme arasındaki ilişkiyi 55-68 yaşları arasında 1163 sigara içmeyen erkek üzerinde incelemişler. Hipertansiyon, diabet gibi inme için risk faktörü olanlar analiz dışı bırakılmışlar, 22 yıllık takip sonrası, vücut kitlesindeki artış ve görülen inme oranı arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş. Artan vücut kitlesinin, sigara içmeyen ve kardiovasküler hastalıklar ile ilgili durumlar dışında kalan ileri orta yaşlardaki erkeklerde artmış tromboembolik inme riski ile ilişkili olduğu sonucuna varılmış (1).

Yine Honolulu Kalp programında toplanan verilerin ışığında yapılan bir başka çalışmada, BKİ, santral yağlanma ve santralite indeksi ile koroner kalp hastalığı ve inme arasındaki ilişki başka çalışmacılar tarafından araştırılmış. Bu çalışmada santral yağlanma subskapular deri kıvrım kalınlığı (SDKK) ile, santralite indeksi SDKK ve triceps deri kıvrım kalınlığı (TDKK) arasındaki oranla tesbit edilmiştir. BKİ, SDKK ve sentrolite indeksi koroner kalp hastalığı ile anlamlı ilişkili bulunmuştur. Ancak SDKK tek başına inme ile ilişkili bulunurken, BKİ ve santralite indeksi ile inme arasında ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (2).

John Hopkins Üniversitesi Halk Sağlığı Bölümünde yapılan bir başka çalışmada vücut kitle indeksi ve abdominal obesitenin inme ilişkisi 40-75 yaş arası 28643 erkek üzerinde 5 yıl boyunca izlenmiş. Sonuçta artmış beden kitle indeksinin değil, abdominal obesitenin erkeklerde inme riski ile ilişkisi gösterilmiştir (3).

Birmingham Üniversitesinde yapılan vaka kontrollü bir çalışmada, hastaneye inme ile başvuran toplam 125 kadın ve erkek, 198 kontrol gurubu ile karşılaştırılmış. SDKK değerlerinin en ince ve en kalın olduğu sınıf aralığında olan bireylerin, SDKK değerlerinin orta sınıf aralığında olduğu bireylere göre artmış inme riskine sahip olduğu bulunmuştur. Çalışmaya katılan hastaların yaşamlarında tesbit edilen en yüksek BKİ leri değerlendirildiğinde obesitenin zararları görülmüş ve erişkin yaşta fazla kilo ve obesiteden kaçınmanın inmeye karşı bir korunma olacağı

kabul edilmiştir (4).

1997 Jama'da yayınlanan bir başka çalışmada kadınlarda BKİ ve ağırlık değişimi ile inme riski arasındaki ilişki prospektif olarak araştırılmış, 30-55 yaş aralığında 116.759 kadında 16 yıllık gözlem sonucunda 403 iskemik, 269 hemorajik olmak üzere 866 inme vakası görülmüş, sonuçta obesite ve kilo alımının kadınlarda iskemik inme için önemli bir risk faktörü olduğu, fakat hemorajik inme için önem taşımadığı görülmüştür (5).

Whitehall çalışmasında ise inme sonucu oluşan ölümlerde artan kilo fazlalığının oluşturduğu risk araştırılmış, obesitenin genç ve sigara içmeyen bireylerde inme sonucu oluşan ölümlerde daha belirgin bir risk oluşturduğu saptanmış, 80 yaşın altındaki inme sonucu ölümlerin % 60 gibi önemli bir bölümünün sigara ve obesiteden kaçınarak önlenebileceği sonucuna varılmıştır (6).

Chicago inme çalışmasında, genel ve abdominal obesitenin inme riskini artırmadaki etkisi kardiovasküler hastalıklara ait risk faktörlerinden bağımsız olarak araştırılmış, çalışma popülasyonunda genel ve abdominal obesitenin tek başına bir risk faktörü olmadığı görülmüş, obesitenin inme riskini diğer kardiovasküler risk faktörleri ve diabetes mellitus ile ilişkisi yoluyla etkilediği sonucuna varılmıştır (7).

Güney Kore kaynaklı bir diğer çalışmada hemorajik ve iskemik inmeli kadın hastalar obesite ve malnütrisyon açısından vaka kontrol yöntemiyle incelenmiş, inmenin akut döneminde hemorajik inmeli hastalarda malnütrisyonun serebral enfarktli hastalara göre daha sık görüldüğü, diğer yanda serebral enfarktli hastalarda obesitenin daha yaygın olduğu izlenmiştir. Malnütrisyonlu hastalarda kan proteinleri ve kolesterol düzeyinin düşük olması sonucu damar bütünlüğünün kolayca bozulabildiği ve hemorajiye neden olduğu savunulmuştur. Akut inme hastalarında malnütrisyonun intraserebellar hemorajili hastalarda sık görüldüğü ve hastaneye baş vurulduğunda erken dönemde özel nütrisyon desteği almaları gerektiği sonucuna varılmış (8).

Kendi Kliniğimizde 1999 yılı başlarında başlattığımız ve hala devam eden bir çalışma ile, kliniğimize yatan inmeli hastalarda obesitenin, inme ve diğer risk faktörleriyle ilişkisi, yaş gruplarına göre dağılımının bulunması amaçlanmıştır.

Nisan 1999 itibariyle kliniğimize yatan 26-96 yaşları arasında, 30 kadın 22 erkek toplam 52 hasta çalışmaya alınmıştır (Tablo 1). Çalışmaya alınan 52 hastadan 42 si iskemik inme, 10'u hemorajik inme

vakasıdır. Bu hastaların BKİ leri hesaplanmıştır. BKİ 20 nin altında 2 erkek 4 kadın, BKİ 20-25 kg/m² aralığında 11 erkek 11 kadın, BKİ 25-29.9 kg/m² aralığında 7 erkek 10 kadın, BKİ 30-39.9 kg/m² aralığında 2 erkek 5 kadın bulunmaktadır (Tablo 2).

Tablo 1:

	Tıkaçıcı inme	Kanayıcı inme	Toplam
Kadın	24	6	30
Erkek	18	4	22
	42	10	57

Tablo 2:

BKİ	Erkek	Kadın	Erkek	Kadın	Toplam
<20	2	4	13	15	28
20.24,9	11	11	%9.75	%28.8	%53.84
25-29,9	7	10	9	15	24
30-39,9	2	5	%17.31	%28.8	%46,15
>40	-	-	-	-	-

Hastalarımızın 24 tanesinde (% 46) kilo fazlalığı tesbit edilmiştir. Bunlardan 9 tanesi erkek (%17), 15 tanesi (%29) kadın hastadır.

Sonuç olarak toplam erkek sayısının % 41'i toplam kadın sayısının % 50'sinde kilo fazlalığı veya obesite vardır.

Hastalar diğer risk faktörleri açısından değerlendirildiğinde; 20 hastada sigara, 14 hastada TIA veya geçirilmiş inme, 22 hastada kalp hastalığı, 4 hastada alkol, 16 hastada diabet, 38 hastada hipertansiyon öyküsü pozitif olup, 17 hastanın kan lipid değerleri yüksektir (Tablo 3)

Risk faktörü	Hasta sayısı	
	n	%
Sigara	20	%38
GİA ve/veya inme	14	%26.9
Kalp Hastalığı	22	%42
Diabet	16	%30.7
Hipertansiyon	38	%73
Hiperlipidemi	17	%32.7
Alkol	4	%7.7

Sadece sigara kullanımı, hipertansiyon, hiperlipidemi ve diabet açısından incelendiğinde 52 hastanın 47 tanesinde (% 90) enaz 1 risk faktörü bulunmakta idi.

6 hastada (% 11.5) hiç risk faktörü yokken 17 hastada (%32) bir risk faktörü, 15 hastada (%28.8) 2 risk faktörü, 11 hastada (%21.15) 3 risk faktörü, 3 hastada (%5.77) 4 risk faktörü bir arada bulunmakta idi (Tablo 4).

Tablo 4:

	0		1		2		3		4	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
BKİ>25	1	1.9	8	15.38	8	15.38	6	11.53	3	5.77
BKİ<25	5	9.6	9	17.31	7	13.46	5	17.85	-	-
Toplam	6	11.5	17	32.69	15	28.8	11	21.15	3	5.77

Hipertansiyon görülme oranı BKİ açısından değerlendirildiğinde, kadınlarda BKİ > 25 kg/m² olanlarda hipertansiyon prevalansı %86, BKİ < 25 kg/m² olanlarda hipertansiyon prevalansı %73 bulunmuştur. Erkeklerde hipertansiyon prevalansı BKİ > 25 kg/m² olanlarda %77, BKİ< 25 kg/m² olanlarda %38 bulunmuştur. Toplam hasta sayısına bakıldığında; hipertansiyon prevalansı BKİ> 25kg/m² olan grupta %55, BKİ<25 kg/m² olan grupta %44 olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Tablo 5).

Tablo 5:

	Hipertansiyon (+)			Hipertansiyon (-)		
	Kadın	Erkek	Toplam	Kadın	Erkek	Toplam
BKİ>25	13	7	20	2	2	4
	%9.25	%13.46	%38.46	%3.85	%3.85	%7.60
BKİ<25	11	5	16	4	8	12
	%21.15	%9.62	%30.77	%7.69	%15.38	%23.08
Toplam	24	12	36	6	10	16
	%46.15	%23.08	%69.23	%11.5	%19.23	%39.77

Hiperlipidemi görülme oranı BKİ açısından değerlendirildiğinde; kadınlarda hiperlipidemi prevalansı BKİ> 25kg/m² olanlarda %46.6, BKİ< 25 kg/m² olanlarda %26.6 bulunmuştur. Erkeklerde hiperlipidemi prevalansı BKİ>25 kg/m² olanlarda %30.77, BKİ<25 kg/m² olanlarda %22.22 olarak bulunmuştur. Toplam hasta sayısına bakıldığında; hiperlipidemi prevalansı BKİ> 25 kg/m² olanlarda % 64, BKİ< 25 kg/m² olanlarda %35 olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Obesite ve hipertansiyon açısından

incelendiğinde BKİ'leri 25 kg/m² ve üzerinde olan 13 kadın (%9.25) ve 7 erkek (%13.46), toplam 20 olguda (%38.46) hipertansiyon tesbit edilmiştir. BKİ'leri 25kg/m² altında olan 11 kadın (%21.15) ve 5 erkek (%9.62) toplam 16 olguda (%30.77) hipertansiyon tesbit edilmemiştir. Bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Tablo 6).

Tablo 6:

	Hiperlipidemi (+)			Hiperlipidemi (-)		
	Kadın	Erkek	Toplam	Kadın	Erkek	Toplam
BKİ>25	7 %13.46	4 %7.69	11 %21.15	8 %15.38	9 %17.31	17 %32.69
BKİ<25	4 %7.69	2 %3.85	6 %11.5	11 %21.15	7 %13.46	18 %34.6
Toplam	11 %24.15	6 %11.5	17 %32.69	19 %36.54	16 %30.77	18 %67.3

Diabetes Mellitus görünme oranı BKİ açısından değerlendirildiğinde; diabet prevalansı kadınlarda BKİ >25kg/m² olanlarda %33.3, BKİ<25kg/m² olanlarda %40 iken erkeklerde BKİ> 25kg/m² olanlarda %15.3, BKİ< 25kg/m² olanlarda %33.3 olarak bulunmuştur. Toplam hasta sayısına bakıldığında BKİ>25kg/m² olanlarda %43, BKİ<25 kg/m² olanlarda %58 bulunmuş olup bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Tablo 7).

Tablo 7:

	Diabet (+)			Diabet (-)		
	Kadın	Erkek	Toplam	Kadın	Erkek	Toplam
BKİ>25	5 %9.6	2 %3.85	7 %13.46	10 %19.23	11 %21.5	21 %40.38
BKİ<25	6 %11.5	3 %5.77	9 %17.31	9 %17.31	6 %11.5	15 %28.8
Toplam	11 %21.15	5 %9.62	16 %30.77	19 %36.54	17 %32.69	36 %69.23

Sonuç olarak obesitenin inme için bağımsız bir risk faktörü olup olmadığı tartışmalıdır.

Çalışmaya alınan olgular hastane temelli olduğu, sayısı yeterli olmadığı ve kontrol grubu bulunmadığı için bu çalışmayı dayanak göstererek obesitenin bağımsız bir risk faktörü olup olmadığını söylemek mümkün olmamaktadır.

Türkiye'de inme ile obesite arasındaki ilişkiyi daha iyi değerlendirebilmek için geniş çaplı prospektif toplum temelli çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- Abbott RD, Behrens GR; Sharp DS; Rodriguez BI, Burchfield CM, Ross GW., Yano K, Curb JD Body mass index and thromboembolic stroke in nonsmoking men in older middle age The Honolulu Heart Program. Stroke 1994; 25: 2370-2376.
- Curb JD, Marcus EB. Body fat, coronary heart disease, and stroke in Japanese men. Am J Clin Nutr. 1991; 53:1612S-5S
- Walker SP, Rimm EB, Ascherio A, Kawachi I, Stampfer MJ, Willett WC. Body size and fat distribution as predictor of stroke in US men. Am J Epidemiol 1996; 144:1143-50
- Shinton R, Sagar G, Beevers G. Body fat and stroke: unmasking the hazards of overweight and obesity. J Epidemiol Community Health 1995; 49:259-264
- Rexrode KM, Hennekens CH, Willett WC, Colditz GA, Stampfer MJ, Edwards JR, Speizer FE, Manson JE. A prospective study of body mass index, weight change, and risk of stroke in women. JAMA 1997; 45: 138-145
- DiPietro L, Ostfeld AM, Rosner GL. Adiposity and stroke among older adults of low socioeconomic status: The Chicago Stroke Study. Am J Public Health 1994; 84:14-19
- Shinton R, Shipley M, Rose G. Overweight and stroke in Whitehall Study. J Epidemiol Community Health 1991; 45: 138-145
- Choi-Kwan S, Yang YH, Kim EK, Jean MY, Kim JS. Nutritional status in acute stroke: undernutrition versus overnutrition in different stroke subtypes. Acta Neurol Scand 1998; 98: 187-192
- Wolf PA, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. Probability of stroke: a risk profile from the Framingham Study. Stroke 1991; 22: 312-318
- Başoğlu S, Karaağaoğlu N, Erbaş N, Ünlüer A. Malnütrisyonlu hastaların antropometrik yönden değerlendirilmesi ve izlenmesi: Enteral ve Parenteral Beslenme 1996:17-37
- Onat A, Avcı GŞ, Soydan I, Koylan N, Sansoy V, Tokgözoğlu L. Türk erişkinlerde beden kitle indeksi ve bel kalça oranları: Türk erişkinlerinde kalp sağlığının dünü bugünü TEKHARF 1990 çalışması 1996: 91-100

HEMATOLOJİK HASTALIKLAR VE VİSKOZİTENİN SVO'DAKİ ÖNEMİ

Nezih YÜCEMEN

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara

ÖZET

İskemik inmenin nedenleri arasında hematolojik nedenler de sayılabilir. İskemik inmeye neden olabilecek bilinen bir düzineden fazla hematolojik hastalık vardır. Bunlar herediter veya akkiz olabilir. Ayrıca hiperviskozite iskemik inme için bir risk faktörüdür. Burada iskemik inme ile hematolojik parametrelerin ilişkisi özetlenmeyi çalışılacaktır.

Anahtar Sözcükler: İskemik inme ile hematolojik hastalıklar, hiperviskozite.

THE IMPORTANCE OF HAEMATOLOGIC DISORDERS AND HYPERVISCOSITY IN ISCHEMIC STROKE

Haematological disturbances take place among the causes of ischemic stroke. There are more than a dozen of haematological disorders either hereditary or acquired which may cause ischemic stroke. Besides, hyperviscosity is a risk factor for ischemic stroke. In this review, the relationship between ischemic stroke and haematological parameters is summarized.

Key words: Ischemic stroke, haematological disorders, hyperviscosity.

İskemik inmelerin gençlerde %4, erişkinlerde ise %1'nin nedeni hematolojik hastalıklardır (Okay 33-45). Normal endotel, trombüs oluşumunu ve büyümesini inhibe etmeye yönelik en önemli faktördür. Bu vasküler endotelial fonksiyonların birindeki bozukluk, kan koagülasyon proteinaz aktivitesinin inhibitör etkisini aşması tromboz riskinde artma yani hiperkoagülabilité ve eş anlamlı trombofiliye neden olur. Bu kalıtsal veya edinsel olabilir (44).

Kalıtsal tromboembolik komplikasyonların gelişebileceği ancak 20. yüzyılın ikinci yarısından itibaren belirlenmiştir. 1965 yılında ailesel antitrombin III (AT III) eksikliği tanımlanmış ve uzun yıllar doğumsal trombofilinin tek nedeni olarak kalmıştır. 1980'li yıllarda protein C ve protein S eksikliklerinin tespit edilmesi ile hiperkoagülabilitéye neden olabilecek yeni inhibitörlerin eksikliklerinin araştırılmasına başlanmıştır (13, 58).

1993 yılında faktör V genindeki bir nokta mutasyonu ile oluşan faktör V Leiden, 1994 yılında hiperhomosisteinemi, 1996 yılında da protrombin geninde 20210 pozisyonunda bir nokta mutasyonu sonucunda oluşan protrombin 20210 6 aleli kalıtsal trombofili nedenleri olarak tanımlanmıştır (26,53).

Arter hastalığı ile kalıtsal trombofili ilişkisini gösteren bir çok çalışma olmasına rağmen kalıtsal trombofilinin önde gelen klinik belirtisi venöz tromboembolizmdir. Yaş, şişmanlık, immobilizasyon, gebelik, oral kontrastif kullanımı, travma,

cerrahi girişimler, sepsis, kanser, nefrotik sendrom, myeloproliferatif hastalıklar, antifosfolipid sendromları gibi edinsel nedenler sadece normal kişilerde tromboza eğilimi arttırmakla kalmaz, kalıtsal bozukluğu olan hastalarda ise tetik mekanizması olarak rol oynar.

40 yaş öncesi venöz tromboembolizm gelişmesi, öyküde risk faktörlerinin olmaması, aile bireylerinin en az birinde daha tromboembolizm öyküsü bulunması, bu tromboembolik olayların mutad olmayan yerlerde görülmesi (vena kava, serebral venler gibi) tekrarlayıcı olmaları, varfarine bağlı deri nekrozları, venöz ülserasyonlarla seyreden postflebitik sendromların görülmesi tekrarlayıcı ölü doğum ve neonatal purpura fulminans varlığında kalıtsal trombofili düşünülmelidir.

İSKEMİK İNMEYE NEDEN OLAN HEMATOLOJİK BOZUKLUKLAR (Tablo 1)

Herediter

- Protein-C ve S eksikliği
- Antitrombin III eksikliği
- Orak hücreli anemi
- Homosistinüri
- Disfibrinojenemi

Edinsel

- Antifosfolipid antikor sendromu
- Trombotik trombositopenik purpura
- Malinite ile ilgili trombozis
- Dissemine intravasküler koagülasyon
- Essansiyel trombositoz
- Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri
- Myelositik lösemi
- Nefrotik sendrom

SPESİFİK HEMATOLOJİK BOZUKLUKLAR VE BUNLARIN İSKEMİK İNME İLE İLİŞKİSİ (Tablo 2)

Bozukluk	Muhtemel	Belirsiz
Hereditör	Antitrombin III	Protein S
Koagülasyon inhibitör eksikliği	Protein C	Heparin Kofaktör II
Hereditör fibrinolitik bozukluklar	Disfibrinogenemi	Plazminojen eksikliği Plazminojen aktivatör eksikliği Faktör XII eksikliği Prekallikrein eksikliği
Koagülasyon faktörlerinin konsantrasyonlarında artma		Faktör VIII Faktör V
Otoantikör sendromları	Lupus antikoagulanları Antifosfolipid antikörleri	
Eritrosit bozuklukları	Polistemia vera Orak hücreli anemi	Sekonder polistemia Paroksizmal Nokturnal Hemoglobinuri
Trombosit bozuklukları	Esansiyel trombositoz Myeloproliferatif hastalıklar	β talasemi Hiperagregasyon (sticky) yapan trombositler

PROTEİN C ve S EKSİKLİĞİ

Protein C ve kofaktörü protein S karaciğerde vitamin K'ya bağımlı olarak sentezlenen glikoproteinlerdir. Protein C 2'nci kromozomdaki bir gen tarafından kontrol edilir (48). Plazma konsantrasyonu 3-5 μ g/ml yarı yarı ömrü 6-8 saattir. Protein C trombin ile yavaş aktive olur, bir endotel reseptörü olan trombomodülin ile kompleks oluşturması ile bu aktivasyon 2000 kat artar.

Aktive protein C'nin (APC) başlıca kofaktörü protein S'dir (PS). 3. kromozom tarafından kontrol edilir. Endotel, megakaryosit ve Leydig hücrelerinde bulunur. Plazma konsantrasyonu 20-25 μ g/ml, yarı ömrü 42 saattir. Protein S plazmada serbest ve kompleman sisteminin bir üyesi olan C4b ile kompleks halinde bulunur (C4bBP). Bağlı hali APC için kofaktör aktivitesi gösteremez. PS'nin %60-65'i bu kompleks formdadır (26).

PS, APC'nin negatif yüklü fosfolipidlere afinitesini artırır. Sonuçta membrana bağlı APC-PS kompleksi oluşur ve FVa ve FVIII'a'yı inhibe ederek antikoagulan etki gelişir. Ayrıca plazminojen aktivatörü inhibitör-1 protein antagonizmi ile fibrinolitik etki gösterirler.

PC ve PS eksikliği toplumda birbirine yakındır. Seçilmemiş venöz trombozlu olgularda PC eksikliği %3.2, PS eksikliği %2.2'dir. PC eksikliği iki tipte görülür:

Tip I'de PC hem antijenik hem de aktivite olarak eş oranda azalmıştır (Kantitatif defekt), Tip

II'de ise antijenik olarak normal olan düzeye aktivite düşüklüğü eşlik eder (Kantitatif).

PS Eksikliği: Tip I'de, hem total hem de serbest PS antijenik eksikliği ve aktivite düşüklüğü eşlik eder (Kantitatif). Tip II'de total ve serbest PS antijen düzeyi normal, aktivite düşüktür (Fonksiyonel, kalitatif eksiklik). Tip III'de ise total PS antijen düzeyi normal, serbest antijen ve aktivite düzeyi düşüktür.

Homozigot PC ve PS eksikliklerinde hayatın erken dönemlerinde cilt belirtileri görülür (Neonatal purpura fulminans), Trombofilili belirlenen hastalar daha ziyade heterozigottur ve trombotik olayların ortaya çıkış yaşı ortalama 24'dür (12). Venöz sistem yanında arteryal sistemde tromboembolizm olabilir fakat nadirdir (4,10,18,40,46,47).

Büyük arter tıkanıklığı sonucu gelişen inmelede PC ve serbest PS düzeyleri düşmektedir. Bunun kötü prognoz için bir gösterge olabileceği öne sürülmektedir (3). PC kullanımının artması, serbest PS'in düşüşü ise akut faz reaktanı olan ve inme esnasında artan C4b BP'nin PS'e bağlanması sonucudur.

Aktive Protein C Rezistansı (APCR)

Trombin etkisi ile aktif hale geçen FV (Fva) APC'nin etkisine açık hale gelir. Faktör V genindeki nokta mutasyonu sonucu arginin 506'nın yerine glisin geçmekte ve PC ile faktör V arasındaki etkileşim bozulmaktadır (7,31). Bu mutant faktör V'e "faktör-5 Leiden" denir. Bu mutant faktör V'nin prokoagulan etkisi devam ederken APC'nin antikoagulan etkisinde oynadığı rol bozulmaktadır. Sonuçta tromboza meyil artmaktadır (60). Avrupa'da sağlıklı bireylerde %7 oranında görülür. Homozigot olguların %40, heterozigotların %20'sinde 33 yaş civarında tromboembolik fenomenler gelişir.

APCR'nin arteryel trombozdaki önemi net bilinmemektedir (54). Bazı çalışmalarda inme için risk faktörü olduğu öne sürülürken, bunun karşılığı çalışmalar da mevcuttur (29,54). İskemik inmede APC'nin hızlı aktivasyon neticesinde düzeyinin düştüğü bilinmektedir, ayrıca PC'yi aktive eden trombomodülin düzeyi de düşmektedir, bu da relatif APCR'ye yol açmaktadır (27).

APC rezistansı FV Leiden dışında, APC'ye dirençli F VIII, Lupus anti koagulanı ve antifosfolipid antikörleri varlığında gelişebilir. Venöz tromboembolizm öyküsü olanlarda, tüm intrakranial venöz sinüs trombozlarında, oral kontraseptif ve migren ile ilişkilendirilen inmelerde APCR

araştırılması uygun olabilir (27).

ANTİTROMBİN III EKSİKLİĞİ

Anitrombin III (AT-III) serum proteaz inhibitörüdür, antirombin aktivitesinin %70'ini AT III oluşturmaktadır. Diğerleri ise a2-makroglobulin ve a1-antitripsindir. Trombin ile inaktive olmaktadır. Antitrombin III trombin, FXa, FIXa, FXIa, FXIIa'yı inaktive eder. Heparin AT III'ün yukarıdaki faktörleri inhibe etmesini şiddetle artırır.

AT III'ün plazma konsantrasyonu yaklaşık 125 mg/ml ve plazma yarı ömrü 65 saattir. Trombofilik bireylerde %4 oranında eksikliği bildirilmiştir (Hem 16).

Kalıtsal geçişi otozomal dominant olan AT III eksikliğinin iki tipi söz konusudur. Birinci tipte (Tip I) AT düzeyi %50-70 oranında azalmıştır. İkinci tipte (Tip II) AT seviyesi normal olduğu halde molekülün ya reaktif bölgesinde, ya heparin bağlanma yerlerinde anomali vardır (44).

Homozigot AT-III eksikliği olanlarda hem arteryel, hem de venöz tromboz riskini yüksek olarak taşırlar. Tekrarlayıcı trombotik olay hikayesi olan hastaların %20'sinde PC, PS ve AT III eksikliği gösterilmiş olup, PC ve PS anormallikleri A III'e göre 8 misli daha fazladır.

AT III eksikliğine bağlı akut trombotik olaylarda heparin tedavide tek başına yeterli değildir, çünkü heparinin antikoagulan etkisi için antirombine ihtiyacı vardır. Başlangıçtaki heparin tedavisine warfarin eklenmesi gereklidir. Karaciğer hastalıkları, nefrotik sendrom gibi sekonder AT III eksikliklerinde AT III replasmanı yapılabilir (33).

Disfibrinojenemi

Fibrinojen geniş linear bir moleküldür, 3 farklı proteinin birbirine sarılmasından oluşur. Fibrinojeni kontrol eden gen 4.kromozomdadır. Hiperfibrinojenemi kardiyovasküler hastalıklar ve inme için önemli bir risk faktörü olarak öne sürülmektedir (37). Diğer yandan bazı araştırmalarda fibrinojenin yüksek bulunmasının serebrovasküler hastalık için sadece bir marker olduğunu ve bazı fibrinojen moleküllerinin ateroskleroz gelişiminde direkt rol oynadığı öne sürülmektedir (35).

Genetik mutasyon sonucu fibrinolizise dirençli veya plateletlere şiddetle bağlanan fibrinojen molekülleri sentezlendiği düşünülmektedir. Bu mutasyonun görüldüğü ailelerde venöz ve arteryel trombotik olaylar, inme de dahil olmak üzere görülme riski artmaktadır (19).

Displazminojenemi

Plazminojen tek zincirli bir glikoproteindir, doku plazminojen aktivatörleri aracılığı ile proteolitik bir enzim olan plazmine döner ve fibrini parçalar. Bu fibrinolitik aktivitenin azalması neticesinde trombüs gelişmesi, büyümesi engellenmez ve trombotik olaylara eğilim artar.

Plazminojene bağlı hipofibrinolizis ile ilgili 4 tip mekanizma öne sürülmüştür.

Tip I hipoplazminojenemi, plazminojenin dolaşımdaki seviyesi azalmıştır. Tekrarlayıcı venöz trombüslerle karakterizedir (43). Plazminojen eksikliği olan ailelerde, tekrarlayıcı venöz trombüsler dışında az da olsa inme ile ilgili vakalar bildirilmiştir. Plazminojen eksikliği olan bir ailenin 3 ferdinde venöz trombüs ve 4'üncüde ise 26 yaşında gelişen A.serebri media tıkanıklığına bağlı inme bildirilmiştir (20).

Tip II Plazminojenin aktivitesi azalmıştır. Homozigot ve heterozigot vakalar bildirilmiştir. Gençlerde tekrarlayıcı pulmoner emboli veya venöz trombüsler şeklinde kendisini gösterir.

Tip III plazminojen aktivatörlerinin inhibitörlerinin artması, tekrarlayıcı venöz trombüslerle karakterizedir (36). 45 yaşından önce myokard infarktüsü geçiren 75 hastada doku plazminojen aktivatörlerinin inhibitörlerinin plazma konsantrasyonları artmış olarak gösterilmiştir (32). Genç inmeli hastalarda benzer bir ilişki olup, olmadığı henüz net bilinmemektedir.

Tip IV plazminojen aktivatörlerinin seviyelerinin düşük olması, tekrarlayıcı venöz trombüs ve artrit ile kendini gösterir (34).

Faktör XII veya prekallikreinin herediter eksiklikleri protrombotik olaylara neden olup olmadığı halen araştırılmakla beraber, bu ihtimalin düşük olduğu yaygın bir kanıdır (30).

Koagulasyon Faktörlerinin Konsantrasyonlarında Artış:

Yükselmiş olan koagulasyon faktörlerinin tromboza zemin hazırladığı şüphelidir (9,39). Koagülasyon faktörleri dolaşımda inaktif durumdadır, bu nedenle dolaşımdaki seviyelerinin yüksekliği hiperkoagulabiliteye neden olması zordur.

Ailesel faktör V yüksekliği veya faktör VIII'in ailesel veya sporadik yüksekliği neticesinde geliştiği bildirilen trombotik vakaların daha ziyade protein C ve S eksikliğine bağlı olduğu gösterilmiştir (23,30,39). Faktör VIII ve faktör V akut faz reaktanlarıdır. Halen bu koagülasyon faktörlerinin seviyelerinin yüksekliği ile iskemik inme arasında açık bir ilişki kurulamamıştır.

Polistemia Vera

Polistemia vera primer myeloproliferatif bir hastalıktır. Kırmızı küre sayısında artış; yüksek hematokrit değerleri nedeniyle hiperviskozite gelişir, bu da serebral kan akımında yavaşlamaya neden olur. Bunun en ciddi nörolojik gösterisi %4-5 oranında görülen iskemik inmedir, ayrıca baş ağrısı, görme bulanıklığı gibi semptomlar da ortaya çıkabilir (33).

Tromboz riski, hemotokrit yüksekliği, yaş ve flebotomi sıklığı ile korelasyon gösterir. Flebotomi ve Aspirin tedavisi trombotik olayları azaltabilir fakat kanamaya da neden olabilir. Arteriyel kataterizasyon ve cerrahi girişimler tromboz gelişmesini presipite edebilir (67).

Sekonder polistemia ile iskemik inmenin ilişkili olduğu öne sürülmektedir (59). Siyanotik kalp hastalığı olup kompensatuvar polistemi gelişen genç erişkin 204 hasta üzerinde yapılan çalışmada inme görülmediği bildirilmiştir (56). Ayrıca hipertansif, şişman, sigara içen orta yaşlı erkeklerde gelişen pseudopolistemi ile inme arasında açık bir ilişki kurulamamıştır (21,52).

Paroksimal Nokturnal Hemoglobinüri

Nadir, edinsel kök hücresi bozukluğudur. Bozuk eritrosit hücre membranları kompleman tarafından lizise uğratılır. Genç erişkinleri etkiler, klinik kronik hemolitik anemi şeklindedir. Kortikal ve sağittal ven trombozları sıklıkla görülür, iskemik inme daha nadirdir (16,64).

Orak Hücreli Anemi

15 yaş altında görülen iskemik inmelerin %8-17'sinin nedenidir. Bu hastalarda özürüllülüğe neden olan sebeplerin başında gelir (51). Ayrıca yaşın ilerlemesi ile serebral parankim kanamalarına neden olur. İnmenin orak hücre krizi ile belirli bir ilişkisi yoktur. Orak hücreli anemide hastaların arter duvarlarında fibroblastlar ve intimal myositler proliferer olur ve arteriopatı gelişir. Asemptomatik hastaların magnetik rezonans anjiyografi ve doppler USG'de arter duvarlarında düzensizlik tespit edilebilir, bu da inmeye zemin hazırlar (41). Beyindeki bu progressif oklusif vaskulopati gelişimi transkranyal doppler ile takip edilebilir.

Eğer orak hücreli anemi tedavi edilmezse iskemik inmenin tekrarlama riski %50'nin üzerindedir. Tedavide hipertransfüzyon yararlı olabilmektedir. Bu tedavi uygulanırken transkranyal doppler ile takip yapılabilir (12). Diğer yandan bu veya başka tedaviler uygulansa bile damardaki tahribat nedeniyle erişkin yaşlarda serebral hemoraji riski artmaktadır.

Hiperhomosisteinemi

Bir koagulopatiden ziyade bir vaskülopatidir, muhtemelen damar endotelinde zedelenmeye neden olarak trombüs oluşumuna yol açmaktadır. Homosistein ve alakalı disülfid bileşiklerinin seviyelerinin yüksek olması inme için açık bir risk faktörüdür (49).

Homozigot ve heterozigot sistatyon â eksikliği olan bireylerde erken atheroskleroz ve inme riski taşır (11). Trombotik olaylar sıklıkla arteriel kökenlidir. Bu hastalar idrarla homosistein atarlar, plazmada homosistein ve ilgili aminoasitler 20 misli veya daha fazla artmıştır. Plazma homosistein miktarının 5 misli kadar artmış olması bile inme için risktir (17).

Hafif ve orta hiperhomosisteinemiler edinsel olarak da gelişebilir. Bu metabolizma için esansiyel kofaktör olan kobalamin, folik asit, pirodoksin eksikleri sonucu hiperhomosisteinemi gelişebilir.

Esansiyel Trombositemi

Myeloproliferatif bir hastalıktır. Platelet sayısı 1.000.000m³, geniş ve disfonksiyoneldir. Hiperviskoziteye yol açar, mikrovasküler tromboz gelişir ve sıklıkla iskemik inmeye ve serebral venöz trombozise neden olur (50). Trombositozis derecesi ile trombüs gelişimi arasında açık bir ilişki yoktur.

Bu hastalarda Aspirin kanama zamanını uzatır ve trombotik olayların gelişmesini önleyebilir fakat kanamaya eğilimi artırır. Hydroxyurea bu hastalarda tromboz riskini etkili bir şekilde düşürür (15).

Sekonder trombositozisin iskemik inme ile bir ilişkisi olmadığı öne sürülmektedir. Uzun süredir inme ile plateletlerin intra ensek hiperaktivitesi arasındaki ilişki araştırılmaktadır. Trombosit bozukluklarının daha ziyade risk faktörleri ile ilişkili olarak iskemik inmeye neden olduğu düşünülmektedir (2). Myeloproliferatif hastalıklar sonucu oluşan "sticky" plateletlerin ise predispozisyon olan hastalarda trombozise neden olduğu gösterilmiştir (2).

Heparin kullanımı sonucu gelişen trombositopeni nadirdir, immunolojik bir olaydır, inme dahil trombotik olaylara neden olabilir. Heparin alan hastaların %1-5'inde heparin kesiliminden sonra ortaya çıkar. Bunun iskemik inme ile ilişkisinin çok zayıf olduğu bildirilmiştir (5).

Trombotik Trombositopenik Purpura (TTP)

Nedeni bilinmeyen trombotik bir hastalıktır, erkeklere göre kadınlarda daha sık görülür ve 50 yaş civarında bir pik yapar (6,42).

Hastaların %60'ında başlangıç semptomları nörolojiktir. Şuur seviyesinde bozulma, epileptik nöbet, fokal nörolojik defisit ayrıca ateş, coomb's negative mikroanjiopatik hemolitik anemi, trombositopeni ve böbrek yetmezliği ile karakterize bir tablodur (57).

Nörolojik ve iskemik semptomların çoğu küçük arter ve kapillerdeki multiple mikrovasküler platelet-fibrin trombüslerine bağlıdır, geniş arteryel inmeler nadir olmakla beraber görülebilir (6). Mikrovasküler tıkanıklıklar bazen puntat beyin kanamalarına veya beyinde purpuraya neden olabilir.

TTP, sistemik Lupus Eritamatosuz ve diğer romatizmal hastalıklarla beraberse sıklıkla Coomb's (+) hemolitik anemi eşlik eder.

TTP'li hastalarda koagülasyon çalışmaları ve fibrin yıkım ürünlerinin düzeyleri genellikle normaldir, fakat fibrinojenin plazma seviyesi artmış olarak bulunur. Hemolitik-üremik sendrom (HUS) 5 yaşın altında görülür, TTP ile aynı klinik tabloyu ve patolojiyi gösterir; ayrımı oldukça güçtür.

Dissemine İntravasküler Koagülasyon (DIC)

Kronik dissemine intravasküler koagülasyon bir malinite varlığında gelişiyorsa ortaya çıkan hiperkoagülabilité nedeniyle tekrarlayan inmeler olabilir. DIC ile TTP'nin nörolojik gösterileri aynı olabilir. Venöz, büyük veya küçük arterlerde gelişen fibrin trombüsleri serebral infarktlara neden olur, ayrıca hemorajik lezyonlar da görülebilir. Ayrıca nonbakteriyel endokardit sonucu kardiyak embolilere bağlı infarktlar gelişebilir (8).

Akut promyelositik lösemi kardiyak nedenlerden bağımsız arteryel ve venöz oklüzyonlar oluştururken bazı lenfomalar ve adenokarsinomalar marantik endokardit ve buna bağlı kardiyoembolik inme gelişir (8).

Trombositopeni, uzamış protrombin zamanı, parsiyel tromboplastin zamanı, düşük fibrinojen seviyesi ve fibrin yıkım ürünlerinin artışı tespit edilen maliniteli hastalarda inme veya fokal nörolojik bulgular geliştiğinde DIC düşünülmelidir.

Hemostazın bütün safhaları inme sırasında ve sonrasında çeşitli fonksiyonel değişiklikler göstermektedir. Trombosit agregabilitesi inme sonrasında artar (62). Bunun trombin oluşumundaki artma neticesinde oluştuğu düşünülmelidir. Trombindeki artış ayrıca Antitrombin III ve Protein C'de kullanıma bağlı azalmaya neden olmaktadır (61,65).

Fibrinolitik sistemin regülasyonunda "tissue type" plazminojen aktivatör (t-PA) ve plazminojen aktivatör inhibitör (PAI-1) önemli rol oynarlar.

Bu faktörler endotele veya fibrine bağlanıp lokal fibrinlizis ile pıhtı oluşumunu sınırlandırır.

Fibrinolitik aktivite plazmadaki: D-dimer (Dd), Tissue type plazminojen aktivatör (t-PA), Plazminojen aktivatör inhibitör (PAI-1), Plazmin alfa2-antiplazmin kompleksi (PAP) düzeyleri ile ölçülür. Bu faktörlerde inme tipine göre çeşitli değişiklikler olmaktadır (65).

Aterotrombotik inmelerde trombin jenerasyonunda bir değişiklik olmadan D-dimer düzeyinde artma görülmektedir (62,66). Kardiyoembolik inmelerde ise "tissue type" plazminojen ve trombin-antitrombin kompleksi düzeylerinde artış olmaktadır (1). Laküner infarktlarda hematolojik parametrelerde değişiklikler beklenmemektedir (65). TIA'larda ise akut devrede fibrinopeptid A, D-dimer ve trombin-antitrombin kompleksi düzeylerinde artış olmaktadır (1).

Fibrinojen, fibrinopeptid A, "tissue type" plazminojen aktivatör, plazminojen aktivatör inhibitör akut faz reaktanlarıdır. Bu yükseklik 24 saat sonunda kaybolmaktadır. Bu faktörlerdeki değişikliğin inme sonucu değil de, inmenin nedeni olduğunu düşünen araştırmacılar mevcuttur (25).

Hiperviskozite

Viskozite şekilli kan elemanları, özellikle de eritrositlerle ve ayrıca plazma proteinleri ile ilgidir. Kanın viskoziteleri, ile hemotokrit arasında lineer bir korelasyon vardır. Eritrositlerin agregasyonu, internal viskoziteleri, fleksibilitelerinin azalması ve deformasyonları viskoziteyi etkileyen faktörlerin başında gelir. Ayrıca plateletler ve endotel faktörleri de hiperviskozite gelişiminde rol oynar. Her tip lösemide özellikle de myeloid lösemide beyaz küre sayısındaki artış da hiperviskozite nedenidir.

Plazma viskozitesi proteinlerle ilgilidir.

Proteinlerin molekül büyüklüğü ve şekli ayrıca bu proteinlerle hücrel elemanların etkileşimi de viskozite üzerinde rol oynarken vasküler yatağın özellikleri de ihmal edilmemelidir. Ig M molekül ağırlığı yüksek olması nedeniyle monoklonal Ig M proteinlerinin artışı ile karakterize makroglobulinemi viskoziteyi arttıran en önemli nedenlerden biridir. Ig A-M kompleksi de viskoziteyi arttıran diğer nedenlerdendir. Ayrıca Kappa hafif zinciri ile hiperviskozite arasında ilişki mevcuttur. Bu proteinin Ig M molekülleri ile birleşmesi neticesinde viskozitede artış olur. Kryoglobulinemi;

Waldenstrom makroglobulinemi, multiple myelom, hiperfibrinojenemi, disfibronjenemi serum viskozitesini arttıran nedenlerdir.

Hiperviskoziteye bağlı semptomlar kan akımına karşı resistansın artması, staz gelişmesi sonucu oluşur. Klasik olarak visüel bozukluklar, nörolojik bulgular ve kanamayla karakterizedir. Kan akımı hızındaki yavaşlama renkli Doppler sonografi ile objektif olarak tespit edilebilir. Bu hastalarda tipik göz dibi bulguları gelişir. Nörolojik olarak serebral vasküler okluzyonlar sonucu baş ağrısı, vertigo, şuur seviyesinde bozulma, epileptik nöbet, iskemik inme, serebral hemoraji gelişebilir.

Kanserli hastalarda, kronik DIC, nonbakteriyel (marantik) endokardit, Trousseau's sendromu, kemoterapi, fibrinojen seviyesinin yükselmesi (özellikle paraproteinemiler ve lösemi), hiperviskozite neticesinde iskemik inme gelişir.

KAYNAKLAR

- Altes A, Abellan T, Mateo J. Hemostatic disturbances in acute ischemic stroke; A study of 86 patients. *Acta Haematol* 1994; 94: 10-15.
- Al-Metty O, Marano G, Razajaman S, Rodman N. Transient ischemic attacks due to increased platelet aggregation and adhesiveness. *J Neurosurg* 1979; 80: 449-453.
- Anzola GP, Magoni M, Maffi V. Early prognostic factors in ischemic stroke. The role of protein C and protein S. *Stroke* 1993; 24: 1496-1500.
- Barinagarmenteria F, Cantu-Brio C. Prothrombotic states in young people with idiopathic stroke. A prospective study. *Stroke* 1994; 25: 287-290.
- Becker S, Miller T. Heparin-Induced thrombocytopenia. *Stroke* 1989; 20: 1449-1459.
- Ben-Yehude D, Rose M, Michaeli Y. Permanent neurologic complication in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Haematol* 1988; 29: 74-78.
- Bertina RM, Koeleman BP, Koster T. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 1994; 369: 64-67.
- Biller J, Challa R, Toole F. Nonbacterial thrombotic endocarditis. A neurologic perspective of clinicopathologic correlations of 99 patients. *Arch Neurol* 1982; 39: 95-98.
- Bogousslavsky J, Van Melle G, Regli F. The Lausanne Stroke Registry: Analysis of 1000 consecutive patients with first stroke. *Stroke* 1988; 19: 1083-1094.
- Camerlingo M, Finazzi G. Inherited protein-C deficiency and non-hemorrhagic arterial stroke in young adults. *Neurology* 1991; 41: 1371-1373.
- Clarke R, Daly L, Robinson K. Hyperhomocysteinemia: An independent risk factor for vascular disease. *N Eng J Med* 1991; 324:1149-1155.
- Cohen A, Martin M, Silber J. A modified transfusion program for prevention of stroke in sickle cell disease. *Blood* 1992; 79: 1657-1661.
- Comp P, Esmon C. Recurrent venous thromboembolism in patients with a partial deficiency of protein S. *N. Eng J Med* 1984; 311:1526-1530.
- Cooper PC, Hampton KK, Makris M. Further evidence that activated protein C resistance can be misdiagnosed as inherited functional protein S deficiency. *Br J Haem* 1994; 88: 201-204.
- Cortelazzo S, Finazzi G, Ruggeri M, Barbui T. Hydroxyurea for patients with essential thrombocythemia and a high risk of thrombosis. *N. Engl J Med* 1995; 332: 1132-1136.
- Coull M, Clark M. Abnormalities of hemostasis in ischemic stroke. *Med. Clin.* 1993; 77: 77-94.
- Coull M, Malinow R, Beamer N. Elevated plasma homocysteine concentration as a possible independent risk factor for stroke. *Stroke* 1990; 21: 572-576.
- Davous P, Horellou M, Samama M. Cerebral infarction and familial protein S deficiency. *Stroke* 1990; 21: 1730-1741.
- DiMinno G, Martinez J, Cerbone A. A role for platelets and thrombin in the juvenile stroke of two siblings with defective thrombin absorbing capacity of fibrinogen. *Arteriosclerosis Thromb* 1991; 11: 785-796.
- Dolan G, Graves M, Cooper P. Thrombovascular disease and familial plasminogen deficiency: A report of three kindreds. *Br J Haematol* 1988; 70: 417-421.
- Doll DC, Greenberg BR. Cerebral thrombosis in smoker's polycythemia. *Ann Intern Med* 1985; 102: 788-787.
- Erneruth J, Olsson JE, Von Schenck H. Antithrombin III deficiency in ischemic stroke. *Stroke* 1990; 21: 967-970.
- Etol C, Pessin MS, DeWitt D, Caplan LR. Stroke and increased factor VIII activity. *Neurology* 1989; 39 (Suppl 1): 159.
- Fabiger I, Brucker S, Lechner K. Hereditary deficiency of antithrombin III protein C and protein S: Prevalence in patients with a history of venous thrombosis and criteria for rational patient screening. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1992; 3: 547-557.
- Feinberg M, Bruch C, Ring E, Corrigan J. Hemostatic markers in acute ischemic stroke. *Stroke* 1989; 20: 592-597.
- Finazzi G, Mannucci MP. Inherited thrombophilia: Pathogenesis, Clinical Syndromes and Management. *Blood* 1996; 87: 9-13.
- Fisher M, Fernandez JA, Ameriso SF. Activated protein C resistance in ischemic stroke due to factor V arginin 506 glutamine mutation. *Stroke* 1996; 27:1163-1166.
- Fon A, Mackey A, Cote R. Hemostatic markers in acute transient ischemic attacks. *Stroke* 1994; 25: 282-286.
- Forsyth PD, Dolan G. Activated protein C resistance in cases of cerebral infarction. *Lancet* 1995; 345: 795.
- Good enough LT, Saito H, Ratnoff OD. Thrombosis or myocardial infarction in congenital clotting factor abnormalities an chronic thrombocytopenias: A report of 21 patients and a review of 50 previously reported cases. *Medicine* 1983; 62:248-255.
- Greengard JS, Sun X. Activated protein C resistance caused by Arg 506 G in mutation in factor Va. *Lancet* 1994 343: 1361-1362.
- Hamsten A, Wiman B. Increased plasma levels of rapid inhibitor of tissue plasminogen activator in young survivors of myocardial infarction. *N Engl J Med* 1985; 313:1557-1563.
- Hart RG, Kanter MC. Hematologic disorders and ischemic stroke: a selective review. *Stroke* 1990; 21: 111-1121.
- Isacson S, Nilsson IM, Berg B. Coagulation and fibrinolysis in young female arteritis. *Acta Med Scand* 1971; 190: 179-183.
- Joist JH. Hypercoagulability: Introduction and perspective. *Semin Thromb Hemost* 1990; 16:151x157.
- Jorgensen M, Bonnevie-Nielsen V. Increased concentration of the fast-acting plasminogen activator inhibitor in plasma associated with familial venous thrombosis. *Br J Haematol* 1987; 65: 175-180.
- Kannel WB, Wolf PA, Castelli WP. Fibrinogen and risk of cardiovascular disease. *Jama* 1987; 258: 1183-1186.

38. Kazama M; Tahara C, Suzuki Z. Abnormal plasminogen a case of recurrent thrombosis. *Thromb Res* 1981, 21: 517-522.
39. Kitchens CS. Concept of hypercoagulability: A review of its development, clinical application and recent progress. *Semin Thromb Hemost* 1985, 11: 293-315.
40. Köller H, Sitzer M, Burk M. Deficiency of both protein C and protein S in family with ischemic strokes in young adults. *Neurology* 1994, 44: 1238-1240.
41. Kugler S, Aderson B, Cross D. Abnormal cranial magnetic imaging scans in sickle cell anemia. *Arch Neurol* 1993, 50: 629-635.
42. Kwan C. Clinicopathologic features of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Semin* 1987, 24: 71-81.
43. Lottenberg R, Dolly FR, Kitchens CS. Recurring thromboembolic disease and pulmonary hypertension associated with severe hypoplasminogenemia. *Am J hemtol* 1985,19: 181-193.
44. Makris M, Rosendal FR, Prestan PE. Familial thrombophilia: genetic risk factors and management. *J Int Med (supp 740)* 1997, 9: 15-22.
45. Martinez HR, Guevra RA, Marfil LJ. Ischemic stroke due to deficiency of coagulation inhibitors, report on 10 young adults. *Stroke* 1993, 24: 19-25.
46. Matsushida K; Kuriyama Y. Cerebral infarction associated with protein C deficiency. *Stroke* 1992; 23: 611-614.
47. Mayer SA, Sacco Ri. Free protein S deficiency in acute ischemic stroke. A case control study. *Stroke* 1993, 24: 224-227.
48. Miletich JP. Laboratory diagnosis of protein C deficiency. *Semin. Thromb. Hemost.* 1990; 16: 169-176.
49. Mudd H, Skouby F, Leuy L. The natural history of homocystinuria due to cystathionine B-synthase deficiency. *Am J Hum Genet* 1985, 37: 1-31.
50. Murphy S, Hand H, Rosenthal D, Lazi J. Essential thrombocythemia: an interim report of the polycythemia vera study group. *Semin Hematol* 1986, 23:177-182.
51. Ohene-Frempong K. Stroke in sickle cell disease: Demographic, clinical and therapeutic considerations. *Semin Hematol* 1991, 28: 213-219.
52. Pearce JMS, Chandrasekera CP, Ladusans EJ. Lacunar infarcts in polycythemia with raised packed cell volumes. *Br Med J* 1983, 287: 935-937.
53. Poort SR, Rosendal FR, Reitsma PH, Bertina RM. A common genetic variation in the 3' untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood* 1996, 88:3698-3701.
54. Press RD, Liu XY, Beamer N. Ischemic stroke in the elderly: Role of common factor V mutation causing resistance to activated protein C. *Stroke* 1996, 27: 44-48.
55. Ridker M, Hennekes H, Stampher J. Prospective study of endogenous tissue plasminogen activator and risk of stroke. *Lancet* 1994, 343:940-943.
56. Rosove MH, Hocking G, S Hortan D. Chronic hypoxaemia and decompensated erythrocytosis in cyanotic congenital heart disease. *Lancet* 1986, 2:313-315.
57. Ruggenti P, Remuzzi G. Thrombotic thrombocytopenic purpura and related disorders. *Hematol Oncol Clin North Am* 1990, 4:1219-241.
58. Schwars HP, Fischer M, Hopmeler P, Grittin J. Plasma protein S deficiency in familial thrombotic disease. *Blood* 1984, 64:129-132.
59. Schwarcz TH, Hogan LA, Kazmers A, Hyde L. Thromboembolic complications of polycythemia: Polycythemia vera versus smokers polycythemia. *J Vasc. Surg.* 1993, 17: 518-523.
60. Sun X, Evatt B, Griffin JH. Blood coagulation abnormality associated with resistance to activated protein C in venous thrombophilia. *Blood* 1994, 83:3120-3125.
61. Tahano K, Yamaguchi T, Homae T. Activation of coagulation in acute cardioembolic stroke. *Stroke* 1991, 22:12-16.
62. Takano K, Yamaguchi T, Uchida K. Markers of a hypercoagulable state following acute ischemic stroke. *Stroke* 1992, 23:194-198.
63. Van Kooteen F, Crabattoni G, Patrono C. Evidence for episodic platelet activation in acute ischemic stroke. *Stroke* 1994, 25:278-281.
64. Ware E, Hall E, Rosse F. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with onset in childhood and adolescence. *N. Engl J. Med* 1991, 325:991-996.
65. Wehler B. Hematologic disease and ischemic stroke. *Curr Opin Neurology.* 1995, 8:38-44.
66. Yamazaki M, Uchiyama S, Maruyama S. Alterations of haemostatic markers in various subtypes and phases of stroke. *Blood Coag Fibrinolysis* 1993, 4:707-712.
67. Zinn P, Applegate RJ, Walsh RA. Acute total aortic occlusion during cardiac catheterization associated with polycythemia vera. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1988, 14:108-110.
68. Zöller B, Dahlback B. Evolution of the relationship between proteins and C4b-binding protein isoforms in hereditary protein S deficiency demonstrating type I and type III deficiencies to be phenotypic variants of the same genetic disease. *Blood* 1995, 85: 3524-3527.