

ARAŞTIRMA YAZISI

ORIGINAL ARTICLE

İNTRASEREBRAL HEMATOMLARDA GÖRÜLEN MİKROKANAMALARIN PROGNOZ ÜZERİNDEKİ ETKİSİ VE RİSK FAKTÖRLERİ ANALİZİ

Yıldız ARSLAN*, Asena AHEN*, Hilal ŞAHİN, Ufuk ŞENER*, Figen TOKUÇOĞLU*, Yaşar ZORLU***
***Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İZMİR**
***Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Kliniği, İZMİR**

ÖZET

AMAÇ: Serebral mikrokkanamalar (SMK) çapı 5 mm'den küçük, yuvarlak ve hemosiderin gibi kan yıkım ürünlerine duyarlı T2 gradient EKO sekanslarında hipointens görünen lezyonlardır. Çalışmamızda intraserebral hematoma hastalarında mikrokkanama varlığı, hematoma hacimleri ve prognoz üzerine etkileri araştırıldı.

GEREÇ ve YÖNTEM: 2012-2016 yılları arasında nöroloji kliniğinde yatarak tetkik ve tedavi edilen, gradient EKO ve SWI MR görüntüleme yapılan intraserebral kanamalı 50 hasta çalışmaya dahil edildi. Cerrahi girişim uygulanan hastalar, anevrizma kanamaları ve subaraknoid, subdural ve epidural kanamalar çalışmadan dışlandı. Çalışmamıza sadece nedeni bilinmeyen ve hipertansif hematomlar dahil edildi. Tüm hastaların yatış süreleri, ilk yatış ve çıkış NIHSS skorları, vasküler risk faktörleri, antiagregan ve antikoagülan kullanımları kayıt edildi.

BULGULAR: Toplam 50 hastanın 27'sinin mikrokkanama odağı vardı, 23 hastanın yoktu. Kadın/Erkek=19/31 olarak saptandı. Mikrokkanama olanların yaş ortalaması 67.07±12.64, mikrokkanama olmayanların yaş ortalaması 65.65±14.65'di. Hematom lokalizasyonları sıklık sırasına göre en çok lobar (n: 19), bazal ganglion (n: 15) ve talamus (n: 10) olarak tespit edildi. Mikrokkanama olanların 16'sı subkortikal, 11'i kortikal lokalizasyonluuydu.

SONUÇ: Çalışmamızda SMK'nın prognoz üzerinde belirgin etkisinin olmadığı ve HT, DM, sigara içimi ve antiagregan, antikoagülan kullanımından bağımsız olduğu sonucuna varıldı. Hematom lokalizasyonları ile mikrokkanama varlığı arasında korelasyon saptanmadı, her iki grupta da hematoma hacimleri benzerdi. Çalışmada gruplar arasında SMK lokalizasyon farklılığı görülmedi. SMK'ların hematoma prognozu üzerinde etkisi olmadığı ve diğer risk faktörlerinden etkilenmediği sonucuna varılsa da geniş grupta prospektif randomize çalışmalarla etyolojinin aydınlatılması için yeni araştırmaların yapılması gerekmektedir.

Anahtar Sözcükler: : Intraserebral hematoma, mikrokkanamalar, prognoz, risk faktörleri.

THE EFFECT OF CEREBRAL MICROBLEEDS ON PROGNOSIS IN INTRACEREBRAL HEMATOMAS AND ANALYSIS OF RISK FACTORS

ABSTRACT

OBJECTIVE: Cerebral microbleeds (CMB) are hypointense lesions detected in T2 gradient ECO sequences, smaller than 5 mm in diameter, and are sensitive to blood-degradation products such as hemosiderin. We investigated the effects of CMK on hematoma volume and prognosis in patients with intracerebral hematoma.

MATERIAL and METHODS: Fifty patients with intracerebral hemorrhage who underwent gradient EKO and SWI sequences and hospitalized in neurology clinic between 2012 -2016 were included. Patients with surgical intervention, aneurysm hemorrhages, and subarachnoid, subdural, and epidural hemorrhages were excluded. Hematomas due to hypertension and unknown etiology were included. Hospitalization duration, NIHSS scores at admission and discharge, vascular risk factors, use of antithrombotic and anticoagulants were recorded.

RESULTS: 27 patients had foci of microbleeds, and 23 patients did not have any. Female /Male ratio was 19/31. The mean age of those with microbleeds was 67.07 ± 12.64, and those without microbleeds was 65.65 ± 14.65. Hematoma localizations were determined as lobar (n: 19), basal ganglion (n: 15) and thalamus (n: 10) respectively. Sixteen had subcortical and 11 had cortical localization of CMB.

CONCLUSION: We suggested that CMB has no significant effect on prognosis and is independent of HT, DM, smoking and antithrombotic or anticoagulant therapy. There was no correlation between hematoma localization and existence of CMBs. Hematoma volumes were similar in both groups. There was no difference between groups in terms of CMBs' localization. Although it was concluded that CMB had no effect on hematoma prognosis and not affected by other risk factors, studies are needed to elucidate their etiology with large group prospective randomized trials.

Keywords: Intrecerebral hematomas, microbleeds, prognosis, risk factors

GİRİŞ

Semptomatik hemoraji yılda yaklaşık 30-40/10000 kişide görülür ve klinik sonuçları kötü olabilir. İyi bilinen modifiye risk faktörleri hipertansiyon, diyabet, alkol ve sigaradır. Primer intraserebral hematomlarda hipertansif ateroskleroz ve serebral amiloid anjiyopati varlığı yaklaşık %78-88'inde hematom oluşumuna katkıda bulunur. Her iki durumda küçük vasküler frajiliteyi gösteren olası subklinik hemorajiler saptanabilir. Bu lezyonlar mikrokanama olarak adlandırılır ve makroskopik hemorajilerin habercisi olabilirler (1,2,3).

Serebral mikrokanamalar (SMK) çapı 5 mm'den küçük, yuvarlak ve hemosiderin gibi kan yıkım ürünlerine duyarlı T2 gradient EKO sekanslarında hipointens görünen lezyonlardır (3,4, 5). SMK normal yaşlanma ile artış gösterebilir, ancak aynı zamanda hipertansiyon gibi vasküler risk faktörleri, serebrovasküler hastalıklar, kognitif performans ve alzheimer hastalığıyla da ilişkili olabileceği bildirilmiştir (3,5).

Literatürde SMK'ların küçük damar mikrohemorajik veya mikroanevrizmal lezyonların belirtici olduğu gösterilmiştir (2). Bu lezyonlar makroskopik hematomların oluşum mekanizmalarını aydınlatılabilir. Ancak çok az çalışma intraserebral hematomlarda SMK'ların dağılım ve prevalansını araştırmıştır, genel popülasyondaki prevalansı %3-27 arasındadır. SMK histolojik olarak eritrositlerin önceki ekstrasvazyonundan kalan hemosiderin yüklü makrofaj odaklarına karşılık gelir (2,3,4,5). Semptomatik intraserebral hemoraji olan hastalarda küçük penetran damarların fibrohiyalinozisi ve amiloid anjiyopati ile ilişkilidir, ancak asemptomatik hastalarda böyle bir ilişkilendirme yoktur (1,2,5).

Etyolojide en sık amiloid angiopati, hipertansiyon, vaskülit ve küçük kavernomlar sayılabilir. İntraserebral hematomların altında yatan etyoloji yıllar önce başlayan amiloid angiopati veya hipertansif vaskülopati olabilir (2,3). Lobar SMK'lar genellikle amiloid angiopati ile bağlantılı iken, derin mikrokanamaların

hipertansif vaskülopatiye daha spesifik olduğu düşünülmektedir. Hipertansif lezyonlar genellikle bazal ganglionlarda, serebral amiloid angiopati ise lobar lokalizasyonludur (3). Lokalizasyon ve dağılım ayrıca amiloidi düşündürülen apolipoprotein E genotipi ile de ilişkili olabilir, ancak enflamatuar süreç henüz aydınlatılamamıştır (3,5,6).

Çalışmamızda intraserebral hematom hastalarında mikrokanama varlığı, hematom hacimleri ve prognoz üzerine etkileri araştırıldı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma grubu: Retrospektif olarak 2012-2016 yılları arasında nöroloji kliniğinde yatarak tetkik ve tedavi edilen, gradient EKO ve SWI MR görüntüleme yapılan intraserebral kanamalı 50 hasta çalışmaya dahil edildi. Cerrahi girişim uygulanan hastalar, anevrizma kanamaları ve subaraknoid, subdural ve epidural kanamalar çalışmadan dışlandı. Çalışmamıza sadece nedeni bilinmeyen ve hipertansif hematomlar dahil edildi.

Tüm hastaların gradient EKO ve SWI sekansları uzman radyolog tarafından değerlendirildi. Hematom hacimleri ve mikrokanamalar lokalizasyonlarına göre tespit edildi. Tüm hastaların yatış süreleri, ilk yatış ve çıkış NIHSS skorları, hipertansiyon (HT), diyabetes mellitus (DM), sigara, geçirilmiş serebrovasküler hastalık (SVH), antiagregan ve antikoagülan kullanımları kayıt edildi. Rutin laboratuvar değerlerinden hemoglobin, hemotokrit, platelet, üre, kreatin ve koagülasyon ölçümlerine bakıldı. Hastalar mikrokanamaları olanlar ve olmayanlar olarak iki gruba ayrıldı ve tüm istatistiksel analizler gruplar arasında karşılaştırıldı.

Nörogörüntüleme: Gradient EKO-SWI ve kranial MR görüntülerinde mikrokanama odakları ve hematom lokalizasyonu klinik kör uzman radyolog tarafından incelendi. Hematom hacimleri MR görüntülerinde $AxBxC / 2$ (boy x en x derinlik / 2) formülü kullanılarak aynı radyolog tarafından hesaplandı.

İstatistiksel analiz: Tüm veriler SPSS (statistical package for the social sciences for windows) 22 versiyonu kullanılarak değerlendirildi. Student T

ve Ki kare testleri parametrik ve nonparametrik verilerin karşılaştırılmasında kullanıldı. Ölçüm değerleri ortalama \pm standart sapma olarak ifade edildi. P değeri $<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı değer kabul edildi.

BULGULAR

Toplam 50 hastanın 27'sinin mikrokanama odağı vardı, 23 hastanın yoktu. Kadın/Erkek=19/31 olarak saptandı. Mikrokanama olanların yaş ortalaması 67.07 ± 12.64 , mikrokanama olmayanların yaş ortalaması 65.65 ± 14.65 idi. Hematom lokalizasyonları sıklık sırasına göre en çok lobar (n:19), bazal ganglion (n:15) ve talamus (n:10) olarak tespit edildi. Mikrokanama olanların 16'sı subkortikal, 11'i kortikal lokalizasyonlu idi. Mikrokanama olan ve olmayan gruplar arasında yaş, cinsiyet, NIHSS değerleri ve diğer risk faktörleri açısından anlamlı fark gözlenmedi ($p>0,05$) (Tablo I).

Tablo I. Demografik veriler.

GRUPLAR	Mikrokanama olanlar (n:27)	Mikrokanama olmayanlar (n:23)	P
Yaş	67.07 ± 12.64	65.65 ± 14.65	0.71
Cinsiyet (kadın)	9	10	0.46
HT(+)	20	15	0.49
DM(+)	4	5	0.52
İnme(+)	7	3	0.25
Sigara(+)	8	4	0.31
Antiagregan kullanımı(+)	8	7	0.95
NIHSS(giriş)	4.66 ± 4.44	3.08 ± 2.57	0.12
NIHSS(çıkış)	3.96 ± 3.49	2.69 ± 2.14	0.13

HT: hipertansiyon DM: diabetes mellitus NIHSS: National institute stroke scale

Hematom hacimleri ve kan laboratuvar parametreleri açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo II).

Her iki grup ayrıca hematom lokalizasyonlarına göre karşılaştırıldı. En sık lokalizasyon lobar bölgelerde, ikinci sıklıkta bazal ganglionlarda saptandı. Hematom lokalizasyonları açısından fark gözlenmedi (Tablo III).

TARTIŞMA

Serebral mikrokanamalar modern MRG tekniklerinin gelişimiyle fark edilmeye başlanmıştır. Klinik pratikte tanısal değerleri, ilişkili risk faktörleri ve prognostik önemleri araştırılmaktadır. SMK'lar sıklıkla inmeyle başvuran hastalarda, küçük damar hastalığı

Tablo II. Kan laboratuvar parametreleri.

GRUPLAR	Mikrokanama olanlar (n:27)	Mikrokanama olmayanlar (n:23)	P
Hematom hacmi	11036 ± 21144	11138 ± 14180	0.98
HGB	13.35 ± 1.70	13.16 ± 1.50	0.64
PLT	240.77 ± 71.79	249.17 ± 61.80	0.66
Kan şekeri	165.25 ± 61.41	136.47 ± 55.09	0.90
Üre	47.40 ± 22.00	49.69 ± 32.46	0.76
Kreatin	1.39 ± 1.30	1.08 ± 0.48	0.28
Trigliserid	135.07 ± 65.03	156.04 ± 87.62	0.33
LDL	138.74 ± 49.20	127.91 ± 37.97	0.39
PTZ	13.70 ± 0.98	13.95 ± 3.33	0.71
INR	1.11 ± 0.19	1.10 ± 0.33	0.94
Lökosit	10.87 ± 3.89	9.88 ± 2.59	0.28
Hemotokrit	41.09 ± 4.74	40.23 ± 3.98	0.49

HGB: hemoglobin PLT: platelet LDL: low density lipoprotein

Tablo III. Hematom lokalizasyonları.

Hematom lokalizasyonu	Mikrokanama olanlar	Mikrokanama olmayanlar	Toplam
Beyin sapı	1	2	3
Bazal ganglion	8	7	15
Lobar	10	9	19
Serebellum	0	3	3
Talamus	8	2	10
Toplam	27	23	50

olanlarda ve yaşlı popülasyonda gradient EKO görüntülerinde saptanmaktadır (2, 5).

SMK ileri yaş, HT, DM, sigara gibi birçok risk faktörleri ile ilişkilidir. İntraserebral hematomlarda ise risk faktörleri ileri yaş, geniş lökoriazis ve laküner enfarktler olarak sayılabilir (1). Sessiz SMK'lar yaşlı sağlıklı popülasyonda %3-6 arasındadır, yaşla birlikte prevalansı giderek artar ve 80 yaş civarında %35'e kadar yükselir (1,2). Yaş artışı ile birlikte damar duvarları zayıflar ve çevre dokulara kan sızmaya başlar (5). Çalışmamızda yaş ortalamaları arasında mikrokanama olanlar ile olmayanlar arasında fark yoktu.

ABD'de iskemik inme hastalarının %20'sinde akut intraserebral hematomların ise %54-71'inde görülmüştür (2). Olgularımızın %54'ünde mikrokanama saptanmıştır.

Lin ve ark. yaptığı çalışmada SMK ile yaş, cinsiyet, hipertansiyon veya diyabet arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda da vasküler risk faktörleri açısından anlamlı fark görülmedi.

SMK lokalizasyonunun vasküler patoloji ile ilişkili olduğuna inanılır. Subkortikal veya infratentoryal bölgedeki SMK'ların genellikle hipertansif vaskülopati ile ilişkili olduğu, kortikal olanların serebral amiloid anjiyopatiye bağlı olduğu düşünülmektedir. Çalışmamızda subkortikal

lokalizasyon daha fazla tespit edildi ve her iki grupta da lobar lokalizasyon daha fazlaydı ($p>0.05$).

Literatürde SMK'ların erken dönemde perihematomal ödem ve total lezyon hacmini arttıran önemli bir faktör olduğu ileri sürülmüştür. Hemogloblin degradasyonunun demir salınımına yol açarak beyin ödeme neden olabileceği düşünülmüştür (2). Mehdıratta ve ark. yaptığı çalışmada spontan intraserebral hematoma olan hastaların ilk 3-4 günlerde ferritin ve perihematomal ödem arasında pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir (2,7). Çalışmamızda mikrokanama olan grupta prognoz ve hematoma hacimleri karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı.

Prospektif bir çalışmada aynı zamanda rekürren inme riskini arttırdığı gösterilmiştir, böylece SMK'nın sadece hemorajik değil, küçük damar hastalığı spektrumunun parçası olarak değerlendirilmesi gerektiği vurgulanmıştır (8). Sonuç olarak SMK küçük damar hastalığının bir göstergesi olması yanısıra hipertansif vaskülopati ve serebral amiloid anjiopatide de sık görülebilir. Küçük damar hastalığında endotelial disfonksiyon ve kan beyin bariyeri harabiyeti ana patogenetik özelliğidir (3). Ayrıca CADASIL ve amiloid anjiopatide de hiçbir vasküler risk faktörü olmayanlara göre daha sık görülür, bu bulgu intraserebral hematoma riskini de arttırmaktadır (1,9). Serebral arterlerde amiloid birikimi geniş hematoma ve yüksek mortalite riskine neden olur ve hematomların yaklaşık %20'sinin etyolojisinden sorumludur (10). Literatürde yapılan prospektif ve kohort çalışmalarda serum ferritin düzeyleri, düşük LDL ve kan glukoz seviyeleri ile mortalite arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (10).

Bu çalışmada laboratuvar kan tetkiklerinde (hgb, plt, kan şekeri, üre, kreatin, trigliserid, LDL, PTZ, INR, lökosit, hematokrit) mikrokanama olan ve olmayan gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

Çalışmamızda SMK'ların tetkiki için SWI sekanslarından faydalanıldı. Bu işlem T2 gradientle kıyaslandığında daha fazla kontrast gerektirir, ancak %50-70 daha fazla oranda lezyonların görülmesini sağlar.

Çalışmanın kısıtlılıkları öncelikle retrospektif dizayn nedeniyle akut dönemde demir, ferritin gibi kan yıkım ürünlerine ait laboratuvar parametrelerinin çalışılmaması, NIHSS skorlarının taburculuk sonrası 6. ayda

tekrarlanamaması ve çalışma grubumuzdaki hasta sayısının azlığıdır.

Sonuç olarak çalışmamızda SMK'nın prognoz üzerinde belirgin etkisinin olmadığı ve kanama eğilimi yaratan laboratuvar değerlerinden ve HT, DM, sigara içimi ve antiagregan kullanımından bağımsız olduğu sonucuna varıldı. Hematom lokalizasyonları ile mikrokanama oluşumu arasında korelasyon saptanmadı, her iki grupta da hematoma hacimleri benzerdi. Çalışmada gruplar arasında SMK lokalizasyon farklılığı görülmedi ve prognoz açısından ilk yatış ve taburculuk NIHSS skorları benzerdi.

Etyolojisinde enflamasyon ve mikrovaskülopatinin öne sürüldüğü SMK'ların hematoma prognozu üzerinde etkisi olmadığı sonucuna varılrsa da geniş gruplu prospektif randomize çalışmalarla etyolojinin aydınlatılması için yeni araştırmaların yapılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Yates PA, Villemagne VL, Ellis KA, et al. Cerebral microbleeds: a review of clinical, genetic, and neuroimaging associations. *Frontiers in Neurology Stroke* 2014;4:1-13.
2. Lin WM, Yang TY, Weng HH, et al. Brain Microbleeds: Distribution and Influence on Hematoma and Perihematoma Edema in Patients with Primary Intracerebral Hemorrhage. *The Neurology Journal* 2013; 26:184-190.
3. Miwa K, Tanaka M, Okazaki S, et al. Relations of Blood Inflammatory Marker Levels With Cerebral Microbleeds. *Stroke* 2011;42:3202-3206
4. Walker DA, Broderick DF, Kotsenas AL, et al. Routine Use of Gradient-Echo MRI to Screen for Cerebral Amyloid Angiopathy in Elderly Patients. *AJR*:2004;182: 1547-1550.
5. Caunca MR, Brutto VD, Gardener H, et al. Cerebral Microbleeds, Vascular Risk Factors, and Magnetic Resonance Imaging Markers: The Northern Manhattan Study. *J Am Heart Assoc.* 2016;5: e003477 doi: 10.1161/JAHA.116.003477.
6. Mendel TA, Wierzbica-Bobrowicz T, Lewandowska E, et al. The development of cerebral amyloid angiopathy in cerebral vessels; a review with illustrations based upon own investigated post mortem cases. *Pol j pathology* 2013; 64 : 260-267.
7. Mehdıratta M, Kumar S, Hackney D, et al. Association between serum ferritin level and perihematoma edema volume in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2008; 39: 1165-1170.
8. Thijs V, Lemmens R, Schoofs C, et al. Microbleeds and the risk of recurrent stroke. *Stroke* 2010; 41: 2005-2009.
9. Lesnik Oberstein SA, van den Boom R, van Buchem MA, et al. Cerebral microbleeds in CADASIL. *Neurology* 2001;57:1066-70.
10. Senn R, Elkind MSV, Montaner J. et al. Potential Role of Blood Biomarkers in the Management of Nontraumatic Intracerebral Hemorrhage. *Cerebrovasc Dis* 2014;38:395-409.