

AKUT İSKEMİK İNMEDE NİMODİPİN'İN MOTOR DEFİSİT ÜZERİNE ETKİSİ

Aytekin AKYÜZ, Kamil TOPALKARA, İhsan TOPALKARA, Suat TOPAKTAŞ

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Anabilim Dalı, Sivas

ÖZET

Serebral iskemide tedavisinde kalsiyum antagonistlerinin etkinliği son yıllarda yoğun şekilde incelenmektedir. Bu çalışmada akut iskemik inmeli hastalarda bir kalsiyum antagonisti olan nimodipin'in motor defisit üzerine etkisi araştırıldı.

Nimodipin grubundaki akut iskemik inmeli 11 hastaya 6x60 mg/gün nimodipin ve antiagregan tedavi uygulandı. Kontrol grubundaki akut iskemik inmeli 19 hastaya sadece antiagregan tedavi verildi. Tüm olgularda 0. ve 72. saatlerde motor kuvvet değerlendirildi. 72. saatteki motor kuvvette düzelleme kontrol grubu lehine anlamlı olarak farklı idi. Ayrıca nimodipin grubundaki hastaların 0. ve 72. saatteki kan basınçları arasında fark yoktu.

Bulgularımız nimodipin'in akut iskemik inmede motor kuvvet üzerine olumsuz etki yaptığını ve bunun sistemik kan basıncı düşmesi ile izah edileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Sözcükler: Nimodipin, akut iskemik inme

THE EFFECT OF NIMODIPINE ON MOTOR DEFICITS IN ACUTE ISCHEMIC STROKE

The efficacy of calcium antagonists in treatment of cerebral ischemia has been excessively studied in recent years. In this study, the effect of nimodipine on motor deficits in acute ischemic stroke was investigated.

Eleven patients with acute ischemic stroke in the nimodipine group were given nimodipine (6x60 mg per day) and antiagregant drugs. 19 patients with acute ischemic stroke in controls group were only given antiagregant drugs. In all cases, motor strength at 0 and 72nd hours were examined. Improvement in motor strength at 72nd hours in controls group was better than nimodipine group. Also, there was no difference between arterial blood pressure at 0 and 72nd hours in nimodipine group.

Our findings suggest that nimodipine has a negative effect on motor strength in acute ischemic stroke which cannot be explained by its effect on systemic blood pressure.

Key Words: Nimodipine, acute ischemic stroke

GİRİŞ

Serebral iskemide hücre harabiyetine yol açan en önemli faktör iyon homeostazının bozulmasıdır. Hücre içine kalsiyum girişi hücre ölümü ile sonuçlanan biyokimyasal olayları başlatmaktadır. Bu durum, iskemik hücre harabiyetinin hücre içine kalsiyum girişinin engellenerek önenebileceğini düşündürmektedir (1). Akut serebral iskemik inme tedavisinde nimodipin'in kullanımı ile ilgili bir çok klinik çalışmalar yapılmıştır. İlk yapılan çalışmalarda sonuçlar olumlu iken (2-4), daha sonraki çalışmalarda olumlu bulunmamıştır (5-6).

Bu çalışmada akut iskemik inmeli hastalarda nimodipin'in erken dönemdeki motor defisitler üzerine etkinliği araştırıldı.

hastadan oluşuyordu. Kontrol ve nimodipin gruplarında yaş ortalaması sırasıyla 58.21±11.37 ve 65.18±11.33 idi. Tüm olgularda bilgisayarlı beyin tomografisi yapıldı.

Her iki grupta kadın olgulara aspirin 300 mg/gün, dipiridamol 3x75 mg/gün, erkek olgulara yalnızca aspirin 300 mg/gün verildi. Nimodipin grubundaki olgulara ayrıca nimodipin 6x60 mg/gün P.O. verildi.

Nörolojik defisitler tablo I'de gösterilen değerlendirme sistemine göre puanındaki artma klinik düzelmeye, azalma ise kötüleşmeye işaret etmektedir.

Tablo I: Motor değerlendirme skalası

Puan	Kolun omuzdan kaldırılması	Parmakların fleksiyonu	Bacağın yerden kaldırılması
1	Aktif hareket yok	Aktif hareket yok	Aktif hareket yok
2	Graviteye karşı kısmi hareket var.	Minimal istemli hareket var	Graviteye karşı kısmi hareket var.
3	Graviteye karşı kısmi hareket var. Reziyansa direnemiyor.	Parmak uçları avuca değmiyor	Graviteye karşı kısmi hareket var. Reziyansa direnemiyor
4	Reziyansa bir miktar direnmiyor.	Parmak uçları reziyansa direnmiyor	Reziyansa bir miktar direnmiyor.
5	Normal kuvvet	Normal kuvvet	Normal kuvvet

GEREÇ VE YÖNTEMLER

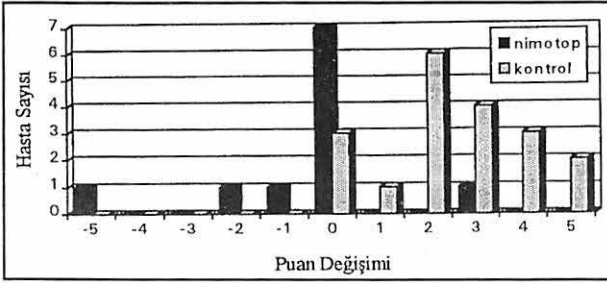
Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Kliniğine Ocak-Mayıs 1994 tarihleri arasında akut iskemik inme tanısı ile ilk 48 saat içinde yatırılan ardısıra 11 hasta nimodipin ve ardısıra 19 hasta da kontrol grubuna dahil edildi. Bilinç bozukluğu veya dakikalar içerisinde düzelleme gösteren olgular çalışmaya alınmadı. Kontrol grubu 9 kadın, 10 erkek, nimodipin grubu 4 kadın, 7 erkek

İlacın etkinliğini değerlendirmek için her bir hastadan 72. saatte elde edilen nörolojik değerlendirme puanının 0. saatteki (geliş anı) değerlendirme puanına bölünmesiyle elde edilen indeks değerleri her iki grupta istatistiksel olarak karşılaştırıldı. İndeks değerlerinin 1'den büyük olması motor defisitdeki düzelmeye, küçük olması ise kötüleşmeye işaret etmektedir. Bu verilerin istatistiksel analizi Mann-Whitney U testi ile yapıldı.

Nimodipin grubundaki bireylerin 0. ve 72. saat kan basıncı değerlerinin karşılaştırılması Wilcoxon testi ile yapıldı.

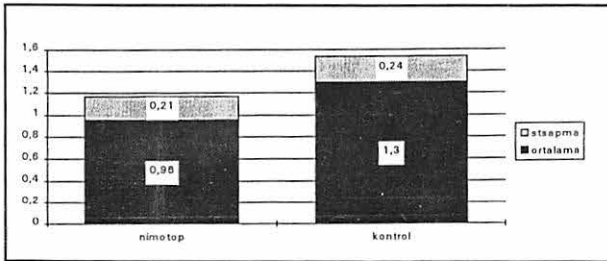
SONUÇLAR

Motor değerlendirme skalasına göre kontrol grubundaki hastaların 16 tanesinde 72. saat sonunda hafif bir düzelmeye söz konusu iken, nimodipin grubundaki hastalardan 1 tanesinde düzelmeye, 3 tanesinde kötüleşme oldu, 7 hastada değişiklik olmadı (Şekil 1).



Şekil 1: Hastaların Nörolojik Değerlendirme Puanı Değişimine Göre Dağılımı

72. saatteki nörolojik değerlendirme puanının geliş puanına bölünmesiyle elde edilen indeks değerlerin ortalaması nimodipin grubunda kontrol grubuna göre düşüktü ve fark anlamlıydı. ($p < 0.001$) (Şekil 2).



Şekil 2: Her iki gruptaki 72. saat Nörolojik Değerlendirme Puanının geliş puanına bölünmesiyle elde edilen İndeks Değerleri ortalamaları

Nimodipin grubundaki hastaların başlangıç ve 72. saatteki sistolik ve diastolik kan basınçları arasında önemli bir farklılık yoktu. ($p > 0.05$) (Tablo II).

Tablo II: Nimodipinin grubunun geliş ve 72. saat kan basıncı ortalamaları

Sistolik Kan Basıncı		Disastolik Kan Basıncı	
0. saat	72. saat	0. saat	72. saat
136±26	127±2	81±14	73±9
t=0.84 p>0.05		t=1.63 p>0.05	

TARTIŞMA

Nimodipin özellikle serebral damarlar üzerinde dilatör etkiye sahip dihidropiridin türevi bir kalsiyum antagonistidir (7). Hayvan deneyleri ile nimodipin'in fokal serebral iskemiden sonra bölgesel kan akımını artırdığı, global serebral iskemiden sonraki beyin hasarını engellediği gösterilmiştir (8). Nimodipin ayrıca voltaja bağımlı kalsiyum kanallarını bloke ederek, hücre içine kalsiyum girişini engeller (7). İskemik hücre ölümünde intrasellüler kalsiyum artışının güçlü etkisi vardır (1). Nimodipin'in vazodilatör ve kalsiyum kanallarını bloke edici etkilerinin iskemik inmelede yararlı olabileceği düşünülmüştür. İlk klinik çalışmaların sonuçları bu beklentiler doğrultusunda olmuştur (2-3). Ancak sonraki çalışmalarda, nimodipin'in, gerek fonksiyonel düzelmeye, gerekse ölüm oranı bakımından, plaseboya üstünlük göstermediği, bazı araştırmalarda ise zararlı olduğu bildirilmiştir. Nimodipin'in bu kötüleştirici etkisi kan basıncını düşürmesine atfedilmiştir (5-6).

Çalışmamızda nimodipin uyguladığımız 11 hastanın 7'sinin 72. saatteki motor defisitinde gelişine oranla düzelmeye olmadı. Oysa nimodipin vermediğimiz hastalarda hafif de olsa düzelmeye meydana geldi. Kontrol grubunda kötüleşen hasta hiç yok iken nimodipin grubunda 3 hastada nörolojik defisitler ağırlaştı. Klinik durumda gözlediğimiz kötüleşme dolayısıyla çalışmamızı 11 vaka ile sınırlayarak sonlandırdık. Nimodipin alan hastaların uzun dönem takipleri hastalar kontrole gelmedikleri için yapılamadı. Nimodipin grubundaki hastaların BT takipleri yapılamadığından ilacın infarkt alanı üzerindeki etkilerini inceleyemedik. Nimodipin grubunda kliniğe geliş anındaki ve 72. saat sonundaki kan basıncı değerleri arasında fark yoktu, bu nedenle hastaların klinik durumundaki kötüleşme ya da değişimime nimodipin'in sistemik hipotansif etkisine bağlanamamıştır.

Nimodipin'in hücre koruyucu etkisinin; ilacın yalnızca voltaja bağımlı kalsiyum kanallarını bloke edip, reseptöre bağımlı kanallar üzerine çok az etkisi olduğundan, yetersiz olacağı belirtilmiştir. Ayrıca, kalsiyum pompasında iskemiye bağlı bozulma ve intrasellüler kalsiyum salınımı, kalsiyum blokerleri ile etkilenemez (9-10). Bu

nedenlerle nimodipin'in sitoprotektif etkisinin yetersiz kalmış olduğu düşünülebilir. İlacın güçlü serebral vazodilatatör etkisi ile yol açtığı çalma fenomeni klinik kötüleşmede neden olarak ileri sürülebilir. Ayrıca nimodipin'in Ca-P homeostazını bozup beyinde ödeme yolaçtığı bildirilmiştir (7-11). Bu nedenler, akut iskemik inmede nimodipin'in yararsız hatta olumsuz etkilerinden sorumlu olabilir.

KAYNAKLAR

1. Harris R, Symon L. Extracellular pH, potassium, and calcium activities in progressive ischemia of rat cortex. *J Cereb Blood Flow Metab* 1984; 4: 178-186.
2. Gelmers HJ, Gorter K, de Weerd CJ, Wiezer HJA. A controlled trial of nimodipine in acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1988; 318: 203-207.
3. Paci A, Ottaviano P, Trenta A, Iannone G, De Santis L, Lancia G, Moschini E, Carosi M, Amigoni S, Caresia L. Nimodipine in acute ischemic stroke: a double blind controlled study. *Acta Neurol Scand* 1989; 80: 282-286.

4. Martinez-Vila E, Guillen F, Villanueva JA, Matias-Guiu J, Bigorra J, Gil P, Carbonell A, Martinez-Lage JM. Placebo-controlled trial of nimodipine in the treatment of acute ischemic cerebral infarction. *Stroke* 1990; 21: 1023-1028.
5. Trust Study Group. Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of nimodipine in acute stroke. *Lancet* 1990; 336: 1205-1209.
6. Kaste M, Fogelholm R, Erila T, Palomaki H, Murros K, Rissanen A, Sarna S. A randomized, double-blind, placebo controlled trial of nimodipine in acute ischemic hemispheric stroke. *Stroke* 1994; 25: 1348-1353.
7. Grobe-Einsler R. Clinical aspects of nimodipine. *Clin Neuropharmacol* 1993; 16 Suppl, 1P: 39-45.
8. Marinov M, Wassmann H, Natschev S. Effect of nimodipine in treatment of experimental focal cerebral ischemia. *Neurol Res* 1991; 13(2): 77-83.
9. Siesjö BK. Pathophysiology and treatment of focal cerebral ischemia, part I: pathophysiology. *J Neurosurg* 1992; 77:169-184.
10. Siesjö BK. Pathophysiology and treatment of focal cerebral ischemia, part II: mechanisms of damage and treatment. *J Neurosurg* 1992; 77: 337-354.
11. Di Lascio G, Salvini S. Nimodipine in ischemic cerebrovascular pathology. *Clin Ter* 1993; 142 (2): 123-126.