

SEREBRAL İSKEMİLİ HASTALARDA ANTIAGREGAN TEDAVİNİN MİKRO EMBOLİK SİNYALLER ÜZERİNE ETKİSİ

Demet GÜCÜYENER, Nevzat UZUNER, Serhat ÖZKAN, Özcan ÖZDEMİR, Gazi ÖZDEMİR

Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji A.D., Eskişehir

ÖZET

Bu çalışmada, orta serebral arter alanında iskemik Serebrovasküler Olayı (SVO) (Kalıcı infarkt veya Geçici İskemik Atak=GIA) olan hastalarda, TCD monitörizasyonunda tespit edilen MES sayıları üzerine asetil salisilik asit (ASA) ve tiklopidin kullanımının etkilerini karşılaştırmayı amaçladık.

Çalışmaya alınan 150 hastaya randomize olarak 150 mg/gün aspirin ve 500 mg/gün tiklopidin verildi. Hastalara 2 kez TCD monitörizasyonu uygulandı (aralık; 60-290 gün). Toplam 33 kişi veri yetersizliğinden dolayı çalışmadan çıkarıldı. Tedavi öncesi 117 hastadan 43 (%36,8) tanesinde MES saptandı. Tedavi grubuna göre bakıldığında 58 hastalık tiklopidin grubunun 24 tanesinde (%41,1), 59 hastalık ASA grubunun ise 19 tanesinde (%32,2) tedavi öncesi MES bulunmaktaydı. Tedavi sonrası MES saptanan toplam hasta sayısı 33'e (%28,2) inerken, tiklopidin grubunda 20 (%34,5), ASA grubunda ise 13 (%22) hastada MES varlığı saptandı. İlaç grupları tedavi öncesi ve tedavi sonrası MES varlığındaki değişim açısından incelendiğinde ASA grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülüyordu (p=0.058).

Saptanan MES sayılarına bakıldığında tüm hastalarda tedavi öncesi ve sonrası bulunan ortalama MES sayıları sırasıyla 5.7±1.5 ve 3,7 ± 1,2, tiklopidin grubunda 4.1±1.5 ve 3.2 ± 1,0, ASA grubunda ise 7.2 ± 2.7 ve 4.2 ± 2.2 olarak saptandı. ASA grubunda ortalama MES sayısındaki azalma istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0.082). Tüm hasta grubuna bakıldığında tedavi grubu fark etmeksizin MES sayısında anlamlı bir düşme gözlemlendi (p=0.042).

Sonuç olarak; ASA iskemik SVO'lu hastalarda TCD ile saptanan MES sayı ve varlığını azaltmada tiklopidine göre daha üstün olarak görülmektedir.

Anahtar Sözcükler: İskemik stroke, transkraniyal Doppler, tiklopidin, asetilsalisilik asit

THE EFFECT OF ANTIAGGREGANT MEDICATION ON THE OCCURENCE AND COUNTS OF MICROEMBOLIC SIGNALS IN ISCHEMIC PATIENTS

The aim of the this study is to investigate the effect of antiaggregant medication on the occurrence of microembolic signals in patients who had a cerebral ischemic event in the middle cerebral artery territory. One hundred fifty patients underwent full clinical and laboratory investigations. The patients were randomized to ticlopidine (500 mg/day) or acetylsalicylic acid (150 mg /day). After randomization, we prospectively did bilateral transcranial Doppler monitoring two times from both middle cerebral arteries in all patients. Mean interval time between repeated examination. Was 140.1 ± 4.3 days. Thirty-three of 150 patients had to be excluded from the study because of missing data. The reöaining 117 patients were assessed statistically. MES were detected in 43 patients (36.8%) at initial examination. On repeated examination, MES were found less frequent in (28.2 %) in of patients. In addition, there was no significant reduction of the MES occurrence in patients given ticlopidine or acetylsalicylic acid. In conclusion, ticlopidine has an superior effect on the occurrence of MES to acetylsalicylic acid with these given dosages.

Key Words: Ischemic stroke, transcranial doppler, ticlopidine, acetylsalicylic acid

GİRİŞ

Orta serebral arterlerin (OSA) transkraniyal Doppler (TCD) monitorizasyonu ile mikro embolik sinyaller (MES) tespit edilebilmekte ve bu embolik sinyallerin sayımı, SVO riski altındaki hastaların tespit edilmesi ve/veya pre klinik tedavi girişimlerinin etkinliğinin değerlendirilmesinde kullanılabilmektedir (1-5).

Bu çalışmada, OSA alanında iskemik SVO'su olan hastalarda, TCD monitörizasyonunda tespit edilen MES sayıları üzerine asetil salisilik asit (ASA) veya tiklopidin kullanımının etkilerini karşılaştırmayı amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmada OSA arter alanında akut veya yakın

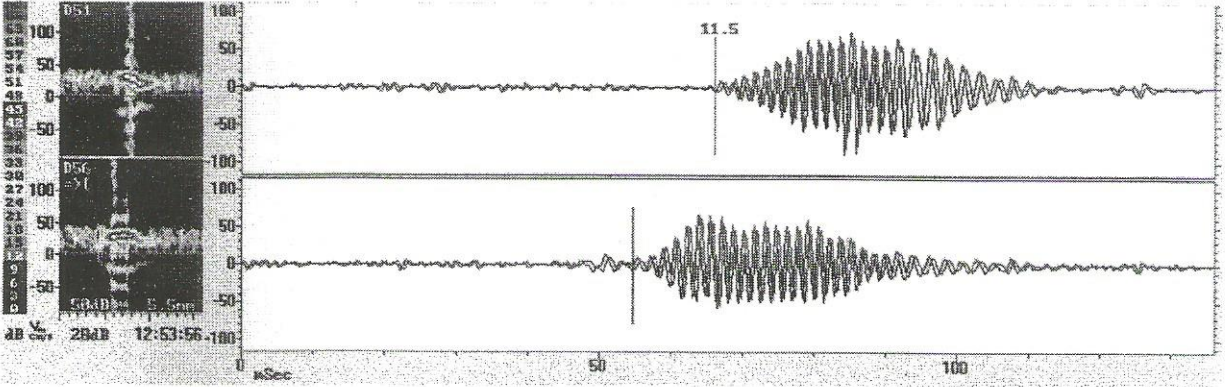
zamanda (<4 hafta) geçirilmiş iskemik SVO'su bulunan (TIA, laküner infarkt veya bölgesel infarkt) 150 hasta incelendi. Bütün hastalar, genel fizik ve nörolojik bakı, tam kan sayımı, kan biyokimyası, EKG, transtorasik ekokardiografi, karotid ultrasonografi, TCD, BBT ve/veya MRG tetkiklerini içeren rutin klinik ve tanusal incelemeden geçirildi.

Hastalar sırasıyla tiklopidin (500 mg/gün, PO, günde iki dozda) ve ASA (150 mg/gün, PO, günde tek dozda) tedavisine randomize edildi. Randomizasyon sonrası, TCD monitörizasyonları hastanın tedavisine kör bir nörolog tarafından uygulandı. İlk ve ikinci TCD incelemesi arasındaki ortalama süre 140,2±4,3 gün (aralık; 60-290 gün) idi. Uzun süreli monitörizasyon, çok kanallı TCD sistemi (Multidop X4, DWL and TCD8 software) ile, hastalar supin pozisyonda yatar

durumda istirahatte iken uygulandı. Damar ayrımı, prosedürün detayları ve MES analizleri (figür 1) standart protokole göre uygulandı. Kısaca, OSA'lerin ilk parçaları, eşzamanlı olarak 2 MHz'lik probalar ile temporal kemiklerin üstünden 50-60 mm derinlikte bilateral tespit edildi. Kanal aralığı 5 mm olarak belirlendi. Doppler sinyallerinin stabilizasyonundan sonra, probalar elastik bir kafa bandı ile sabitleştirildi. Her hasta için 30 dakikalık bilgisayarlı bilateral kayıt uygulandı.

Yüksek şiddetteki geçici sinyallerin MES olarak kabul edilmesi için kullanılan kriterler şunlardı: 100 MS'den kısa, temel aktiviteden en az 3dB daha büyük, çoğunlukla tek yönde, TCD dalga formunda değişik yerleşimli ve karakteristik 'çirp' sesi olan (6).

Bununla birlikte, biz daha yüksek bir desibeli (3 yerine 9 dB) tercih ettik. Ek olarak, kanıtlanmış MES, çok kanallı teknoloji ile iki sinyalin zaman aralığı içindeki durumuna göre de incelendi (2). Çalışmanın başlangıcından sonra, tiklopidin grubundan 17, ASA grubundan 16 hasta (toplam 33) eksik bilgi nedeniyle çalışma dışı bırakıldı.



İlk olarak 56 mm derinlikte, ikinci kez 51 mm derinlikte, 28 dB mutlak yükselme ile tespit edilmiş bir embolik sinyal. Software embolik sinyalin hızını da belirlemektedir (60 cm/s). İki sinyalin oluşması arasındaki zaman aralığı sağ tarafta hız öncesi Fourier transform sinyal olarak görülebilmektedir. İki sinyalin başlangıcı arasında 11,5ms'n'lik bir fark vardır. Bu fark embolik sinyalin ilk örnek hacimden ikincisine 6,9mm hareket ettiğini göstermektedir [(11,5 ms)ğ(600 mm/1000ms)=6,9 mm]. Kabul edilen kanal aralığı 5mm'dir.

Geriye kalan 117 hastadan 58 tanesi randomizasyona göre tiklopidin (28 bayan/30 erkek, ortalama yaş; 57,0±1,6 yıl), 59 hasta ise ASA grubuna (33 bayan/26 erkek, 56,0±1,8 yıl) alındı. Hastalar, ilaç grupları arasında tedavi öncesi ve sonrası MES varlığındaki ve sayısındaki değişimler açısından karşılaştırıldı.

İstatistiksel Analiz

Grup ortalamaları için t-test, grupların karşılaştırması için ki kare testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık; p<0,05 olarak kabul edildi. Hesaplamalar software paket istatistik programı ile yapıldı (Minitab 12).

Türk Beyin Damar Hastalıkları Dergisi 2000, 6;2; 67-70

Table 1: Tedavi gruplarına göre, tedavi öncesi ve sonrası MES görünümündeki değişiklik.

| | Toplam n | Tedavi Öncesi n | Tedavi Sonrası n |
|------------|-------------|--------------------|---------------------|
| Tiklopidin | 58 | 24 (%41.4) | 20 (%34.5) |
| ASA | 59 | 19 (%32.2) | 13 (%22.0)* |
| Toplam | 117 | 43 (%36.8) | 33 (%28.2) |

Parantez içindeki değerler yüzde oranlardır
*p=0.058 (Ki kare) (Tiklopidin ve ASA)

Table 2: Tedavi öncesi ve sonrası MES sayılarındaki farklılık.

| | Tedavi Öncesi | Tedavi Sonrası |
|------------|---------------|----------------|
| Tiklopidin | 4.1±1.5 | 3.2±1.0 |
| ASA | 7.2±2.7 | 4.2±2.2* |
| Toplam | 5.7±1.5 | 3.7±1.2** |

*p=(p=0.082) (ttesti) (Tiklopidin ve ASA)

**p=0.042 (ttesti)(tüm hastalarda tedavi öncesi ve sonrası)

SONUÇLAR

Tedavi öncesi 117 hastadan 43 (%36,8) tanesinde MES saptandı. MES saptanan hastaların alındıkları tedavi grubuna göre dağılımlarına bakıldığında tiklopidin grubunda 58 hastadan 24 tanesinde (%41,1), ASA grubunda ise 59 hastadan 19 tanesinde (%32,2) tedavi öncesi MES bulunmaktaydı. Tedavi öncesi MES saptanan hastaların tedavi gruplarına göre dağılımları arasında istatistiksel olarak farklılık yoktu.

Tedavi sonrası MES saptanan toplam hasta sayısı 33'e (%28,2) inerken, tiklopidin grubunda 20 hastada (%34,5) ASA grubunda ise 13 (%22)

hastada MES varlığı saptandı. İlaç grupları tedavi öncesi ve tedavi sonrası MES varlığındaki değişim açısından incelendiğinde ASA grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülüyordu ($p=0.058$).

TCD incelemesi sırasında saptanan MES sayılarına bakıldığında tüm hastalarda tedavi öncesi bulunan ortalama MES sayısı 5.7 ± 1.5 idi. Tiklopidin grubundaki hastalarda ortalama MES sayısı tedavi öncesi 4.1 ± 1.5 , ASA grubunda ise 7.2 ± 2.7 olarak saptandı. ASA grubunda tedavi öncesi bulunan MES sayıları tiklopidin grubuna göre daha yüksek görünüyordu. Tedavi sonrası tüm hastalarda, ortalama MES sayısı $3,7 \pm 1,2'$ ye inerken, tiklopidin grubunda ortalama MES sayısı 3.2 ± 1.0 , ASA grubunda ise 4.2 ± 2.2 olarak bulundu. ASA grubunda ortalama MES sayısındaki azalma istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.082$). Tüm hasta grubuna bakıldığında tedavi grubu fark etmeksizin MES sayısında anlamlı bir düşme gözlemlendi ($p=0.042$). Tiklopidin grubundaki azalma anlamlı bulunmadı.

TARTIŞMA

TCD ile serebral mikro emboli araştırması, serebral iskeminin patogenezinin anlaşılmasına, iskemik SVO riski yüksek olan ve öncelikli tedavi gerektiren hastaların tespit edilmesini sağlamaktadır (7,8). Benzer olarak, TCD ilaç rejimlerinin uygulanmasında da yeni bir bakış açısı sağlayabilmektedir. İskemik SVO için seçilecek medikal tedavi, günümüzde embolinin kardiyak veya arterden artere olmasına göre farklılık göstermektedir (2). Bugüne kadar, çok az sayıda TCD gözlemi antiplatelet veya antiagregan tedavinin olası profilaktik yararını desteklemektedir (9,10). Bu çalışmada, iki farklı antiplatelet ajanın -ASA ve tiklopidin-İskemik SVO hastalarında etkinliğini TCD aracılığı ile inceledik.

Hem ASA hem de tiklopidin, özellikle trombotik SVO'da etkin oldukları düşünülen antiplatelet ajanlardır. ASA trombosit siklooksijenaz enzimini geri dönüşümsüz inhibe ederek antiagregan etkinlik sağlamaktadır. Tiklopidin ise, trombositlerde GPIIb/IIIa reseptörlerinin ekspresyonunu geri dönüşümsüz olarak inhibe etmesi yanında, ayrıca güçlü trombosit agonistleri olan kollajen ve trombinin de güçlü bir şekilde inhibe etmektedir. Büyük bir olasılıkla hem trombositlerden hem de eritrositlerden salınan ADP'nin inhibisyonu ile de etkinliğini sağlamaktadır (11).

Bu çalışma, iskemik SVO'lu hastalarda TCD ile tespit edilen MES ile antiagregan tedaviler arasındaki ilişkiyi incelemek açısından anlamlı görünmektedir. Sonuçlarımız şaşırtıcı değildir,

çünkü bahsedilen etkinliklerinden dolayı her iki ilacın da MES üzerine etkili olabileceği açıktır. Bununla birlikte, ASA, tiklopidine göre daha etkin bulunmuştur. ASA ile tedavi edilen hastalarda etkin tedavi sonrası dönemde hem MES varlığında hem de ortalama MES sayısında anlamlı derecede azalma gözlenmiştir.

Daha önce bildirilen TCD ile yapılmış çalışmalarda, antiagregan tedavinin etkinliği tam açık değildir (12-16). Bu sonuçları; kullanılan TCD cihazının özellikleri, kullanılan tedavi, semptomların başlangıcından itibaren geçen süre, ve embolik sinyallerin tanımlanması için seçilen kriterler etkileyebilmektedir. Örneğin, Forteza ve ark. heparin ve ASA kullanan iki grup arasında MES bulunması yönünden bir farklılık bulamamıştır (17).

Çalışmamızda iskemik SVO alt tiplerine bakılmaksızın tüm OSA alanındaki MES varlıklarını inceledik. Grosset ve ark. MES pozitifliğinin akut iskemik SVO'da, özellikle laküner infarktlar dışlandığında daha sık olduğunu bildirmişlerdir (18). Koennecke ve ark ise akut anterior serebral dolaşım iskemisi olanların %25'inde MES-pozitifliğinden söz etmişlerdir (19). Ancak bu çalışmalar, sınırlı sayıda olgu içermesi nedeniyle, hem anterior hem de posterior dolaşımın birlikte incelendiği daha geniş serilere ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak, TCD bazal serebral arterlerde mikroemboliyi temsil eden MES'lerin araştırılması ve akut iskemik SVO'da kullanılan tedavilerin etkinliğinin değerlendirilmesi için kullanılan noninvazif bir tekniktir. Bu çalışmamız her iki antiagregan tedaviyi TCD ile saptanan MES üzerine etkinliklerine göre izlemeyi amaçlamıştır. Her iki tedavi grubunda da etkin sonuçlar alınsa da ASA grubu istatistiksel bir anlamlılık göstermiştir. Ancak bu konuda daha kararlı bir sonuca ulaşmanın tek yolu hasta sayısının artırılması, iskemik SVO alt tipleri ile tedavi etkinliğinin karşılaştırılmasına ve farklı tedavi kombinasyonlarının da incelenmesi şeklinde olacaktır. Böylece TCD ile MES saptanan iskemik SVO'lu hastalarda SVO alt tipine göre en uygun ve en güvenli ilaç veya ilaç kombinasyon seçimi yapılabilecektir.

KAYNAKLAR

1. Tong DC, Albers GW. Transcranial Doppler detected microemboli in patients with acute stroke. Stroke 1995 26:1588-92
2. Daffertshofer M, Ries S, Schminke U, Hennerici M. High-intensity Transient Signals in Patients with Cerebral ischemia. Stroke 1996, 27:1144-1149
3. Zuilen E, Gijn J, Ackerstaff R. The clinical Relevance of Cerebral Microemboli Detection by Transcranial Doppler Ultrasound. Journal of Neuroimaging. 1998,8:32-37

4. Caplan LR. Brain embolism, revisited. *Neurology* 1993;43:1281-1287
5. Tegeler CH. High-intensity signals detected by Doppler Ultrasound: searching for answer. *Cerebrovasc Dis*1994;4:379-382
6. Consensus Committee of Ninth international Cerebral Hemodynamic Symposium. Basic identification Criteria of Doppler Microembolic Signals. *Stroke*.1995, 26 1123
7. Siebler M, Nachtmann A, Sitzler M, Rose G, Kleinschmidh A, Rademacher J, Steinmetz H. Cerebral microembolism and the risk of ischemia in asymptomatic high-grade internal carotid artery stenoses. *Stroke*. 1995; 26:2184-2186
8. Marcus H. Transcranial Doppler detection of circulating cerebral emboli. A review *Stroke* 1993;24: 1246-1250
9. Marcus HS, Droste D, Brown MM. Ultrasonic detection of cerebral emboli in carotid stenosis. *Lancet* 1993;341: 1606
10. Lash S, Neweell D, Mayberg M, et al. Artery-to-artery cerebral emboli detection with transcranial Doppler: analysis of eight cases. *J Stroke Cerebrovasc. Dis* 1993;3:15-22
11. Harker L, Bruno J. Tiklopidine's Mechanism of Action on Human platelets. (in) *Tiklopidine, Platelets and vascular Disease* (edd) William Hass. 1993 Springer New York inc
12. Siebler M, Kleinschmidh A, Sitzler M, Steinmetz H. Anticoagulation monitoring and cerebral microemboli detection. *Lancet* 1994b:344-555
13. Babikian VL, hyde c, pochay V, winter MR. Clinical correlates of high-intensity transient signals detected on transcranial Doppler sonography in patients with cerebrovascular disease. *Stroke* 1994; 25:1570-3
14. Siebler M, Kleinschmidh A, Sitzler M, Steinmetz H, Freund HJ. Cerebral microembolism in symptomatic and asymptomatic high grade internal carotid artery stenosis. *Neurology* 1994;44:615-18
15. Marcus H. importance of Time Window Overlap in the detection and Analysis of Embolic signals. *Stroke*.1995;26:2044-2047
16. Marcus H, Thomson N, Brown M. asymptomatic cerebral embolic signals in symptomatic and asymptomatic carotid artery disease. *Brain* 1995;1005-1011
17. Forteza AM, Babikian VL. Hyde C. Winter M, Pochay V. Effect of time and cerebrovascular symptoms on the prevalence of microembolic signals in patients with cervical stenosis. *Stroke*.1996;27:687-690
18. Grosset DG, Georgiadis D, kelman AW, Less KR. Quantification of ultrasound emboli signals in patients with cardiac and carotid disease. *Stroke*.1993;24:1922-1924
19. Koeneche HC, Mast H, Trocio S, Sacco R, Ma Weidong. Frequency and Determinants of Microembolic Signals on Transcranial Doppler in Unselected Patients with Acute Carotid Territory ischemia. *Cerebrovascular Disease* 1998; 8:107-112