

## AKUT İSKEMİK STROK TEDAVİSİNDE HEMODİLÜSYON'UN ETKİNLİĞİ\* (Prospektif, Randomize, Kontrollü Çalışma)

Zeki ÖZÖNER, Şükrü TORUN, Nevzat UZUNER, Demet GÜCÜYENER, Seval UYSAL, Gazi ÖZDEMİR

Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji AD., Eskişehir

### ÖZET

Akut iskemik strok'un erken fazında, %6'lık hidroksetilstarch (HES) 200/0.5 ve veneseksiyon kombinasyonu ile gerçekleştirilen hemodilüsyon tedavisi prospektif, randomize, kontrollü çalışmayla değerlendirildi. 95 hasta (ort. yaş 61.4 ± 11.7) hemodilüsyon tedavi grubuna (HG), 84 hasta (ort. yaş 62.3 ± 13.5) ise kontrol grubuna (KG) alındı. Çalışmada yeralan hastalar cinsiyet, yaş, medikal öykü, semptomların ortaya çıkışı ile tedaviye başlama arasındaki süre, atrial fibrilasyon varlığı, hastanede kalış süreleri ve BT'deki infarkt lokalizasyonlarına göre ayrılarak ölüm oranları ve nörolojik iyileşme sonuçları açısından analiz edildi. Tedavinin 3. gününde HG hastalarının %81'inde nörolojik skorlarda iyileşme gözlenirken bu oran KG'da %63 hastada görüldü ( $p < 0.05$ ). Beşinci günde HG hastalarının %83'ünde, KG'nun ise %76'sında iyileşme saptandı ( $p < 0.05$ ). Gruplar arasındaki bu anlamlı iyileşme farkı 3. aydaki prognostik skorlara yansımada. Üçüncü ayda HG hastalarının %92'sinde, KG hastalarının ise %86'sında iyileşme vardı ( $p > 0.05$ ). Hemodilüsyon tedavisi uygulanan AF'lu hastaların KG'daki AF'lu hastalara göre üçüncü ay sonunda daha yüksek düzeyde iyileşme gösterdikleri belirlendi.

Anahtar Kelimeler: Strok, hemodilüsyon

### THE EFFECTS OF HEMODILUTION IN ACUTE ISCHEMIC STROKE

The effects of isovolemic hemodilution (IVHD) in patients with acute ischemic stroke (AIS) were studied in a randomized, controlled, clinical, single - centre trial. Patients with hematocrit levels between 38% and 50% were randomized within 48 h of onset of symptoms to treatment with venesection and concomitant hydroxyethyl starch (HES 200/0.5) administration, or to a control group. Exclusion criteria were deep coma, dependence prior to stroke, intracranial haemorrhage, myocardial infarction within last eight weeks, renal failure, terminal systemic illness, and to be on anticoagulant treatment. The study involved 179 patients (95 patients in the treatment group, 84 in control group). In the treatment group, the IVHD procedure reduced mean hematocrit from 45.4 ± 3.3% at entry to 37.6 ± 2.6% over the first three days and was maintained at this level throughout the first 10 days. Mean hematocrit level was essentially unchanged in control patients in this period. The only difference between the hemodiluted group and control group was seen in neurological score over the acute period. The proportion of patients who improved was significantly greater in hemodiluted than in non-hemodiluted patients (81% vs. 63% on day 3, and 83% vs. 76% on day 5). Neurological scoring and activity of daily living performance at the third month was not significantly improved by hemodilution. Case fatality rate was not significantly affected by IVHD. Among hemodiluted patients, a small subgroup with atrial fibrillation (AF) showed better long-term neurological outcome than patients without AF. As a conclusion, although it cannot be recommended for routine use, IVHD may have a beneficial effect in some selected patients with AIS.

Key Words: Stroke, hemodilution

### GİRİŞ

Hemoreolojik faktörlerin değiştirilmesinin, serebral kan akımı (SKA)'nın artırılması yolu ile serebral iskemi de yarar sağlayacağı varsayılmaktadır (1). Kanın viskozitesini etkileyen faktörler arasında Hct, fibrinojen konsantrasyonu, eritrosit agregabilitesi, eritrosit deformabilitesi, trombosit agregasyonu ve kanın akış hızı (velocity gradient = biçimsel değişim hızı, shear rate = kayma hızı) sayılabilir. Kan non-Newtonian bir sıvı olduğundan viskozitesi sabit olmayıp, akış hızına göre değişir. Kan viskozitesinin azaltılması SKA'nı artırır (1,2). Hemoreolojik faktörlerin olumlu yönde düzeltilmesi Hct'i düşürerek, fibrinojen konsantrasyonunu azaltarak veya eritrosit deformabilitesini artırarak elde edilebilir. Yüksek sınırdaki Hct, artmış kan viskozitesi, azalmış SKA ve infarkt genişliğinin artması ile bağlantılandırılmıştır (3).

Çalışmamızda bu bilgilerden yola çıkarak, akut iskemik strok tanısı almış hastalarda, tedavi kombinasyonları içinde önemli bir yer tutma potansiyeli bulunan hemodilüsyon uygulamasının etkinliğini araştırmayı amaçladık.

### GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nöroloji Kliniğine fokal nörolojik defisit nedeni ile başvuran ve etyolojisinde serebrovasküler olay düşünülen 426 hastadan 179'u katıldı. Bu hastalar HG ve KG'na sırayla ve rastgele dahil edildiler. Çalışmaya aldığımız 179 hastadan 95 hasta HG'da, 84 hasta ise KG'da yer aldı. HG'daki hastaların yaş sınırları 24-81 (ortalama 61.4 ± 11.7). KG'daki hastaların yaş sınırları 25-90 (ortalama 62.3 ± 13.5) idi.

## Çalışmaya kabul kriterleri

1. Nörolojik semptomların oluşumundan sonraki 48 saat içinde tedaviye başlanmış olması,
2. BT ile intrakranial hemorajinin ekarte edilmiş olması,
3. Hct seviyesinin %38.0-50.0 arasında olması,
4. Sistolik kan basıncının  $\leq 250$  mmHg, diastolik kan basıncının  $\leq 130$  mmHg olması,
5. Strok başlangıcından önceki 1 ay içinde MI, şiddetli angina pectoris, kontrolsüz aritmi ve ciddi sol ventrikül yetmezliği olmaması,
6. Antikoagulan tedavi almıyor olması,
7. Renal yetmezlik olmaması,
8. Terminal dönemde bir hastalık olmaması,
9. Strok öncesinde günlük yaşam fonksiyonlarında ve nörolojik durumda ileri derecede yetersizliğe neden olacak bir bozukluğun olmaması,
10. Ağrılı uyarana yanıtız derin koma durumunun olmaması,

HG'na alınan 95 hastaya kliniğimizde geliştirilmiş olan dinamik hemodilüzyon protokolü uygulandı. Hct değeri %42.0'den fazla olan ve sistolik kan basıncı 130 mmHg olan hastalardan ilk iki gün veneseksiyon yoluyla 500 ml, Hct değeri %38.0-41.90 olanlardan ise 250 ml kan alındı. Hastalara eş zamanlı olarak diğer koldan olmak üzere total 500 ml %6'lık HES 200/0.5 infüzyonu sağlandı.

Üç, dört ve beşinci günler hiçbir hastaya veneseksiyon yapılmadı. Fakat tüm hastalara 500 ml %6'lık HES 200/0.5 infüzyonu uygulandı. Tüm hastaların tam kan değerleri 10 gün boyunca günlük olarak kaydedildi.

Nörolojik değerlendirme, Robert ve ark.'nın ortaya koyduğu Hemisferik Strok Skalası kullanılarak yapıldı (4).

Verilerin gruplar arasında karşılaştırılması için student t testi ve Khi kare testleri kullanıldı.

## Subgrup Analizleri

Hastalar ayrıca cinsiyet, yaş, medikal öykü, sigara alışkanlığı, tedaviye başlama zamanı, girişteki Hct düzeyi, veneseksiyon volumü, atrial fibrilasyon (AF) varlığı ve beyin infarkt lokalizasyonlarına göre subgruplara ayrılıp, bu gruplardaki iyileşme ve vaka ölüm oranları açısından araştırıldı.

## BULGULAR

Çalışmaya aldığımız akut iskemik strok tanılı 179 hasta (HG n=95, KG n=84)'nın yaş, cinsiyet ve prognostik risk faktörleri açısından durumları Tablo I'de gösterilmiş olup gruplar arasında tüm bu değişkenler açısından istatistiksel olarak önemli bir farklılık yoktu.

HG'da veneseksiyon ve %6'lık HES 200/0.5 infüzyonu sonrasında Hct değeri ortalama  $45.4 \pm 3.3$ 'den ortalama  $37.6 \pm 2.6$ 'ya düştü ( $p < 0.05$ ). Sıfıncı gün nörolojik defisit skoru; HG'da ortalama 45.6 puan, kontrol grubunda ise 50.4 puandı. Üçüncü gün yapılan değerlendirmede HG'daki 92 hastanın (3 hasta eksitus) 75'inde (%81) düzelme mevcuttu. KG'de ise 82 hastanın (2 hasta eksitus) 52'sinde (%63) düzelme görüldü. Üçüncü gündeki ortalama nörolojik defisit skoru HG'da 39.6, KG'da 48.2 puandı ( $p < 0.001$ ) Beşinci gün yapılan değerlendirmeye göre ise HG'daki 91 hastanın (%76) 76'sında, (%83) KG'da ise 80 hastadan 61'inde (4 hasta eks) skor düzelmesi görüldü. Ortalama skorlar HG'da 35.5 KG'da ise 43.2 olarak değerlendirildi ( $p < 0.05$ ). (Tablo II)

Üçüncü ayda yapılan değerlendirmelere göre, HG'daki 83 hastanın (12 hasta eks) 77'sinde, (%92) KG'daki 72 hastanın (12 hasta eks) 62'sinde, (%86) nörolojik defisit skorları açısından düzelme görüldü. Ortalama nörolojik defisit skorları HG'da 26.9, KG'da ise 31.7 puandı ( $p > 0.05$ ).

Tablo I : Yaş, cinsiyet ve medikal öyküye göre 95 hemodilüzyon ve 84 kontrol hastasının verileri.

		HG	KG
Yaş (Yıl)	ortalama	61.4 11.7	62.3 13.5
	yaş sınırları	24-81	25-90
Erkek/Kadın (%)		54/46	51/49
Medikal öykü (%)	Hipertansiyon	65	51
	Diyabetes Mellitus	17	21
	Serebrovasküler Hastalık	19	12
	Atrial Fibrilasyon	21	21
	Kalp Hastalığı	43	46
Sigara Alışkanlığı (%)		41	31
Alkol Alışkanlığı (%)		9	4
Horlama (%)		39	30
Genel Anestezi Öyküsü (%)		31	21

Tablo II : Hastaların çalışma süresi boyunca (0., 3., 5. günler ve 3. ay) hemisferik strok skalasına göre aldıkları puanlar (ortalama olarak)

	0. gün	3. gün	5. gün	3. ay
HG	45.6	39.6	35.5	26.9
KG	50.4	48.2	43.2	31.7

Hastaların skorlarındaki düzelleme miktarı (girişteki nörolojik skor ile üçüncü aydaki nörolojik skor arasındaki fark) açısından gruplar arasındaki farklar önemli olmadığı görüldü ( $t:0,005, 50: 10.638, p:0.0996 > 0.05$ ) (Tablo III).

Tablo III : Hastaların çalışmaya giriş nörolojik skoru ile 3. gün, 5. gün ve 3. ay nörolojik skorları arasındaki farklar.

	3. gün	5. gün	3. ay
HG	6.0	10.1	18.8
KG	2.2	7.2	18.7

Tablo IV : Akut iskemik stroklu 95 Hemodilüzyon ve 84 kontrol hastasında cinsiyet, yaş ve risk faktörlerine göre klinik sonuçlar.

	Sayı		Ölüm Oranı (%)		İyileşme Puanı	
	HG	KG	HG	KG	HG	KG
<b>Cinsiyet</b>						
Erkek	54	43	63.6	50.0	19.6	18.2
Kadın	41	41	36.4	50.0	17.7	19.3
<b>Yaş</b>						
66	62	44	72.7	58.3	18.8	19.3
66-74	25	27	27.2	33.4	18.1	16.9
75	8	13	0.0	8.3	19.7	17.4
<b>Medikal Öykü</b>						
Strok	18	10	27.2	33.3	20.4	22.0
Hipertansiyon	62	43	72.7	58.3	16.5	17.4
Kalp Hastalığı	41	39	54.5	58.3	19.8	20.3
Diyabetes Mellitus	16	18	18.1	33.3	18.0	23.4
Atrial Fibrilasyon	20	18	36.3	41.6	27.0	19.3
Sigara	39	26	58.3	41.6	17.5	18.7

Üçüncü aylık izleme dönemi sonunda vaka ölüm oranı HG'da %12.6, KG'da ise %14.2 idi ( $p>0.05$ ). Ortalama hastanede kalış süresi HG hastalarında 12.3 gün, KG'da ise 14.4 gün olup 2 grup arasında önemli bir farklılık yoktu ( $p>0.05$ ).

### Subgrup Analizleri

Vakaların ölüm oranı yaş, cinsiyet ve risk faktörleri subgruplarına göre değerlendirildiğinde, HG ile KG hastaları arasında önemli farklılık

görülmüdü. Tablo IV de görüleceği gibi tüm subgruplarda ilk üç ayda nörolojik skor yükselmesine rağmen nörolojik defisitlerdeki iyileşme miktarı açısından HG ile KG hastaları arasında AF'lu hastalar dışında önemli farklılık bulunamadı. HG'daki AF'lu hastalar, KG'daki AF'lu hastalara göre daha fazla nörolojik iyileşmeye sahipti ( $p<0.01$ ).

HG'daki hastalar tablo V'te görüldüğü gibi tedaviye başlama zamanına göre 3 ayrı subgrupta incelendiğinde ilk 12 saat içinde tedaviye alınan hastalar (1. subgrup) ile diğer subgrup hastaları arasında nörolojik iyileşme skoru açısından istatistiksel olarak önemli bir farklılık bulunamadı ( $p>0.05$ ). (AF'li hastalar dahil)

Hastalar serebral infarkt lokalizasyonuna göre kortikal (büyük damar) ve derin (küçük damar) infarktı olarak 2 subgruba ayrıldı. Bu subgruplara göre de tablo VI'da görülebileceği gibi ne nörolojik iyileşme, ne de mortalite açısından subgruplar arasında önemli bir istatistiksel farklılık bulunamadı ( $p>0.05$ ).

Tablo V : 95 HG hastasında tedaviye başlama zamanına göre hasta sayısı ve nörolojik iyileşme puanı.

	Tedaviye Başlama Zamanı (saat)	Hasta Sayısı	İyileşme puanı (3. ay)
1. subgrup	12	29	20.5
2. subgrup	13-24	41	17.6
3. subgrup	25-48	25	18.5

Tablo VI : HG hastaları arasında serebral infarkt lokalizasyonuna göre ortalama nörolojik iyileşme miktarı ve vaka ölüm oranı.

	BT Bulgusu	Hasta Sayısı	Ölüm Oranı (%)	Ortalama Nörolojik İyileşme Puanı
1. subgrup	Kortikal İnfarkt (büyük damar)	63	12.6	19.8
2. subgrup	Derin İnfarkt (Küçük damar)	32	12.5	16.6

## TARTIŞMA

İskemik stroklu hastalarda hemodilüsyon uygulaması ile ilgili eski kontrollü klinik araştırmalar çelişkili sonuçlar vermektedir. 1970'li yılların sonlarına kadar gerçekleştirilen ve hepsi hipervolemik özellikler taşıyan bu hemodilüsyon çalışmalarının hiçbirinde Hct 'teki değişimler rapor edilmemiştir.

Strand ve ark. (5) kontrollü, randomize prospektif bir çalışma ile veneseksiyon ve dekstran 40 uygulamasının sonuçlarını araştırmışlardır. Bu çalışma izovolemik hemodilüsyon uygulamasına yer verilen ilk kontrollü çalışmadır. Araştırmacılar çalışma sonunda %2-8 arasında mortalite azalması ile %20 oranında daha yüksek düzeyde nörolojik iyileşme gözlemişlerdir. Ancak aynı araştırmacılar bu yararlı etkileri multisentrik olarak gerçekleştirdikleri çalışma ile tekrar elde edememişlerdir (6).

Bizim çalışmamızın genel strok popülasyonumuzun %42'si (426 stroklu hastanın 179'u) gibi oldukça büyük bir kısmını içermesi sonuçlarımızın geçerliliği açısından önemli bir avantaj sağlamaktadır.

Çalışmamızda kullandığımız HES 200/0.5 özellikle son yıllardaki hemodilüsyon çalışmalarında sıkça kullanılan kolloid bir ajandır (7,8). %6 ve %10'luk solüsyonları dekstran 40'ın reolojik etkilerine benzer sonuçlar vermektedir. Bunun yanında koagülasyon sorunları ve allerjik reaksiyon insidensi dekstran'dan daha düşüktür. Tekrarlanan infüzyonları plazma akümülyasyonuna ve viskozite artışına sebep olmamaktadır (9).

Deneyisel çalışmalar Hct düzeyinde bazal düzeyinin en az %15'i kadar bir azalma sağlamanın viskoziteyi azaltıp SKA'da artış sağlayacağını göstermektedir (10). Bizim çalışmamızda %17.1 oranında gerçekleşen Hct azaltımı bu veriler doğrultusunda değerlendirildiğinde anlamlı ve başarılı bir düzeydedir.

Hemodilüsyon girişimi uygulanan hastalarda tedavinin akut döneminde (ilk beş gün) saptadığımız nörolojik düzelme Grotta (7), Goslinga (11) ve Koller'in (12) çalışmalarında da ortaya çıkmış olup literatürle uyumludur.

Kronik AF'lu hastalarda SKA'nın azaldığı ve bu azalmanın atriyumlardaki sistol kaybından dolayı

kardiyak output'da %25 ile %33 arasında gözlenen bir azalma ile birlikte olduğu gösterilmiştir (13). Kronik AF'da ortaya çıkan SKA azalmasının kişiyi serebral iskemik hasara daha yatkın bir hale getirmesi olasıdır. Hemodilüsyon girişimi, azalmış kardiyak output'u ve SKA'yı artırarak AF'lu hastalarımızdaki pozitif sonuçları doğurmuş olabilir. Ancak AF'lı hastalarda yararlı etkinin ilk günlerde değil de 3. ayda görülmesine yönelik bir açıklama yapamadık.

AF'lı hastalarda kronik serebral perfüzyon yetmezliği belki serebral kollateral yetersizliği ile birlikte bulunmakta olup hemodilüsyon ile serebral kallotal rezerv kapasite aktif hale gelmekte ve bu değişim tedavinin ilk günlerinde değil de 3. aydaki klinik iyileşmeye yansımaktadır (Uzun bir süre sonu klinik iyileşmeye yansıyan yararlı etki).

İskemik strok'ta hemoreolojik tedavi prensiplerinin geçerliliği için kollateral kan desteğinin varlığına ihtiyaç duyulur (14). Büyük damar oklüzyonlu hastalarımızda iyileşme skorlarının istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha yüksek bulunması tedavinin etkinliğinde kollateral kan dolaşımı varlığına olan ihtiyacı destekler niteliktedir.

Sonuç olarak, çalışmamızda akut iskemik stroklu hastalarda izovolemik hemodilüsyon girişiminin AF'lu hastalar dışında uzun dönemdeki sonuçları üzerine olan pozitif etkinliği, iskemik penumbra bölgesinde daha çok bu dönemde gözlenen hipoperfüzyon durumunun düzeltilmesi ile ortaya çıkmaktadır. Akut dönemde gözlediğimiz pozitif sonuçların, uzun dönem sonuçlarına yansımamış olması hemodilüsyon tedavi süresinin yetersizliği ile ilişkili olabilir. Bu durum daha uzun etkili plazma genişleticiler kullanılması veya tedavi süresinin uzatılması ile araştırılmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Wood JH, Kee DB JR : Hemorheology of the cerebral circulation in stroke. Stroke 1985;16 : 765 - 772,
2. Gündoğan NÜ : Reoloji, Gazi Tıp Dergisi 1990;1 : 14 - 23,
3. Harrison MJG, Pollock S, Kendall BE, Marshall J : Effect of hematocrit on carotid stenosis and cerebral infarction. Lancet 1981;2 : 114 - 115,
4. Adams RJ, Meador KJ, Seath KD, Grotta JC, Thomson DS :

Graded neurologic scale for use in acute hemispheric stroke treatment protocols. *Stroke* 1987;18 : 665 - 669,

5. Strand T, Asplund K, Eriksson S, Hagg E, Luthner F, Wester PO: A Randomized controlled trial of hemodilution therapy in Acute Ischemic Stroke. 1984;15:980 - 989,

6. Scandinavian Stroke Study Group : Multicenter trial of hemodilution in ischemic stroke - Background and study protocol. *Stroke* 1985;16:885 - 890,

7. Hemodilution in Stroke Study Group : Hypervolemic hemodilution treatment of acute stroke, Results of a randomized multicenter trial using pentastarch. *Stroke* 1989;20 : 317 - 323,

8. Mast h, Marx P : Neurological deterioration under isovolemic hemodilution with hydroxyethyl starch in acute cerebral ischemia : *Stroke* 1991;22 : 680 - 683,

9. Kroemer H, Haass A, Müller K, Jager H, Wagner EM, Heimburg P, Klotz U: Hemodilution therapy in ischemic stroke : plasma concentrations and Plasma Viscosity during long - term infusion of Dextran 40 or Hydroxyethyl Starch

200/0.5. *Eur. J. Clin Pharmacol.* 1987;31 : 70005 - 710,

10. Wood JH, Simeone FA, Flink EA, Golden MA: Hypervolemic hemodilution in experimental focal cerebral ischemia. Elevation of cardiac output, regional cortical blood flow, and ICP after intravascular volume expansion with low molecular weight dextran. *J. Neurosurg* 1983;59 : 500 - 509,

11. Goslinga H, Ewzenbach V, Heuvelmans JH, Van-der-Laan-de-Vries-E, Melis UM, Schmid Schonbein H, Benzener PD: Custom-tailored hemodilution with albumin and crystalloids in acute ischemic stroke. *Stroke* : 1992;23 (2) : 181-8,

12. Koller M, Haenny P, Hess K, Weniger D, Zangger P : Adjusted hypervolemic hemodilution in acute ischemic stroke. *Stroke* 1990;21:1429-1434,

13. Godfredsen J, Petersen P : Thromboembolic complications in atrial fibrillation. In Refsum H, Sulg IA, Rasmussen K (eds) : *Heart Brian and Heart Heidelberg*, Springer - Verlag, 1989, pp 225-229.

14. Toghi H, Yamanouchi H, Murakami M et al; Importance of the hematocrit as a risk factor in cerebral infarction. *Stroke* 1978;9:369,