

Akut Serebro-Vasküler Hastalıklarda BOS ve Serumda Beta-Endorfin Konsantrasyon Değişimleri

Mehmet ZARİFOĞLU*

İ. Hakkı ULUS**

Sadık SADIKOĞLU***

İbrahim BORA****

Nihat BALKIR*****

Erhan OĞUL*****

ÖZET

Bu çalışmada 20 trombo-embolik, 10 hemorajik beyin damar hastalığı olan 30 olgunun 1. ve 10. günlerde BOS ve serumlarında beta-endorfin benzeri aktivite düzeyleri ölçülmüştür. Elde edilen sonuçlar literatürde bildirilen bulgularla karşılaştırılmıştır. Her iki hasta grubunda BOS ve serumlarında beta-endorfin benzeri aktivite düzeylerinde normale göre bir artma bulunamamıştır.

Bulgularımız beyin damar hastalıklarının fizyopatolojisinde beta-endorfinin rolü olabileceği görüşünü desteklememiş, konunun ileri çalışmalar gerektirdiği sonucuna varılmıştır.

SUMMARY

Changes of Consantration of B-Endorphin in CSF and Serum in Acute Cerebrovascular Diseases

In this study we have measured the Beta endorphin like activity levels in CSF and blood of 30 patients with CVA on first and 10 th days of the disease in 20 patients with thrombo-emboli and 10 with bleeding.

* Nöroloji Uzmanı.

** Doç. Dr.; Uludağ Üniv. Tıp Fak. Farmakoloji Anabilim Dah.

*** Doç. Dr.; Uludağ Üniv. Tıp Fak. Nöroloji Anabilim Dah.

**** Yard. Doç. Dr.; Uludağ Üniv. Tıp Fak. Nöroloji Anabilim Dah.

***** Prof. Dr.; Uludağ Üniv. Tıp Fak. Nöroloji Anabilim Dah.

The results were later compared with the literature finding. It has been found that in both of the patient groups there were no increase as to the normal in the Beta-endorphin like activity levels of the CSF and blood.

Our finding haven't supported the thought about the role of Beta-endorphin in CVA physiopathology and it has been thought that it needs further studies on the subject.

Akut serebrovasküler hastalıklarda yoğun klinik ve deneysel araştırmalara rağmen elde edilen tedaviye yönelik sonuçlar henüz tatmin edici deđildir¹.

Değişik nörolojik hastalıklarda yapılan opioid peptid ön alışma sonuçları endorfinlerin bazı nörolojik hastalıkların fizyopatolojisinde rol oynayabilecekleri görüşünü getirmiřtir².

Endorfinler, morfin ve diğer opiatların farmakolojik etkilerine sahip, insan beyin ve diğer dokularında doğal olarak bulunan peptid yapıda maddelerdir^{3.4}.

Ön hipofizden beta lipotropinin parçalanması ile oluşan Beta-endorfinin yaygın dağılımı SSS de endorfinlerin nöronal rolüne dikkati eker^{3.5.6.7.8}.

Beta endorfinin mü, delta ve epsilon reseptörlerine bağlandığı ve epsilon reseptörünün spesifik agonisti olduğu bilinir^{7.8}.

Beta endorfinin salıverilmesi fizyolojik ve patolojik bazı durumlarda artmaktadır.

Çalışmamız serebro-vasküler hastalıkların fizyopatolojisinde beta endorfinlerin muhtemel rolü hakkında literatürde birbirine uymayan sonuç ve yorumların ortaya çıkardığı karışıklığı bir ölçüde gidermek amacı ile klinik yönlü bir araştırma olarak düzenlenmiştir.

MATERYAL VE METOD

Çalışmamızda 20 trombo-emboli ve 10 hemoraji olmak üzere toplam 30 serebro-vasküler aksedanlı olgu incelenmiştir.

Trombo-emboli tanısı almış olguların 15'i erkek, 5'i kadın ortalama yaş 58.4 olup 14'ü sağ, 5'i sol hemiplejili, birisinde ise beyin sapı embolisi mevcut idi¹.

Hemorajili olguların 7'si kadın, 3'ü erkek olup ortalama yaş 50.6 olup, 6'sı sağ, 3'ü sol hemiplejili olup 1'i pons kanaması idi.

3 kişilik normal grubumuz istatistiksel hesaplama açısından yeterli değildir. Bunlarda bulunan BOS beta endorfin değerleri (40 pg/ml, 35.5 pg/ml, 25 pg/ml), literatürde bildirilen normal değerler (0-150 pg/ml. ye kadar) içersindedir^{9.10.11}. 3'ünde serum değerleri ise 10 pg/ml. altında bulunmuştur.

Hemorajik ve trombo-embolik olguların tamamına beta endorfin konsantrasyonuna yapabileceği muhtemel etki nedeni ile standart tedavi (% 10'luk gliserol 500 ml. 10 gün süreyle) verilmiş primer olaya yönelik başka tedavi uygulanmamıştır.

METOD

Hastalardan kan ve BOS örnekleri, endorfinlerin büyük oranda cam tüpe ya-pışması nedeni ile plastik tüplere alınmıştır.

BOS, hasta yatar pozisyonunda iken yapılan LP ile 4 ml. olarak plastik tüpe alınmış, hemen derin dondurucuya (Kelvinatör USA Seri No. 100) konmuş ve ölçümler yapılıncaya kadar -21°C de korunmuştur.

Kan örnekleri ise metal iğne ile vene girilerek 10 ml. kadar plastik tüpe alınmış, 10 dk. kadar fibrin çökmesi beklenmiş, 10 dk. 4°C de, Beckman Model TJ-6 santrifüj cihazında çevrilmiş, ayrılan 4 ml. serum aynı şekilde tüpe alınarak derin dondurucuda ölçümler yapılıncaya kadar -21°C de bekletilmiştir. Serumda ve BOS ta beta endorfin konsantrasyonları RIA ile ölçülmüştür.

BULGULAR

Tüm olgularda BOS ve serum beta-endorfin düzeyleri 1., 10. günler ve toplam (1 + 10) günler dikkate alınarak istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Trombo-emboliklerde bu iki değer arasında 1., 10. günler ve toplam olarak anlamlı ilişki tespit edilemedi (ilişki katsayıları: $r_1 = -0.013$, $r_{10} = 0.06$, $r_T = 0.11$).

Tablo: I
Tromboembolik Hastalarda BOS Beta-Endorfin Değerleri

Hasta No.	Adı Soyadı	BOS'ta Beta - endorfin Kons. (pg/ml)		Fark
		1. gün	10. gün	(1. gün - 10. gün)
1	C. E.	11.0	5.7	5.3
2	Y. Ü.	9.3	11.0	- 1.7
3	F. T.	19.7	5.7	14
4	F. K.	9.3	33.3	- 24
5	A. A.	36.3	17.0	19.3
6	O. S.	5.7	5.7	0
7	E. Ü.	19.7	Ö. D. ⁺	-
8	S. C.	24.5	17.3	7.2
9	İ. Ç.	14.0	15.5	- 1.5
10	M. Ü.	32.5	20.5	12
11	H. T.	31	15.5	15.5
12	A. Ç.	20.0	20.0	0
13	R. O.	27.5	22.0	5.5
14	Z. Ö.	26.5	6.0	20.5
15	H. E.	22.0	Ö. D.	-
16	A. Y.	21.0	15.0	6
17	M. P.	66.7	23.0	43.7
18	İ. E.	4.5	16.4	- 11.9
19	O. Y.	4.5	23.0	- 18.5
20	S. V.	24.5	5.7	18.8
Aritmetik Ortalama		21.7	15.2	6.5
Standart Sapma		15.5	7.9	16.1

$$t = 1.759 \quad 0.05 < p < 0.10 \text{ (anlamlı değil)}$$

Ö. D.⁺ : Ölçülemez düzeyde

Ö. D.' deki hastalar istatistiksel hesaplamaya dahil değildir.

Trombo-emboliklerde serum Beta-endorfin nörolojik puan karşılaştırılmasında 10. gün ve toplamda anlamlı ilişki bulundu, 1. gün değerinde anlamlı ilişki yoktu ($r_1 = -0.23, r_{10} = -0.44, r_T = 0.36$).

Hemorajik grupta yapılan değerlendirmede ise, BOS beta-endorfin değeri ile nörolojik değerlendirme puanı karşılaştırılmasında, 1. gün ve toplam değerlendirmede anlamlı ilişkiye karşılık 10. günde bu ilişki yoktu ($r_1 = 0.77, r_{10} = 0.39, r_T = 0.55$). Aynı grupta serum beta-endorfin nörolojik değerlendirme puanları karşılaştırılmasında 1., 10. günler ve toplam değerlerde 1. ve (1 + 10.) günlerde anlamlı ilişki vardı, 10. günde ise yoktu.

Yine her iki grup hastada 1., 10. ve (1 + 10.) günlerde BOS ve serum endorfin düzeyleri arasındaki ilişki araştırıldı. Trombo-embolik grupta bu değerler arasında anlamlı ilişki bulunamadı ($r_1 = 0.09, r_{10} = 0.02, r_T = 0.07$). Hemorajik hastalarda sadece 1. gün değerleri arasında ilişki vardı ($r_1 = -0.67$). BOS ve serumda, beta-endorfin değerlerinin 1., 10. toplam değerleri arasındaki ilişki araştırılmasında sadece hemorajik hastalar serumunda anlamlı ilişki bulundu ($r = 0.73$).

Trombo-embolik olgularda BOS ve serumda beta-endorfin değerleri Tablo 1-2'de hemorajik hastalardaki değerler ise 3-4'de gösterilmiştir.

Tablo: II
Tromboembolik Hastalarda Serum Beta-Endorfin Değerleri

Hasta No.	Adı Soyadı	Serum Beta - Endorfin Kons. (pg/ml)		Fark
		1. gün	10. gün	1. gün - 10. gün
1	C. E.	6	Ö. D.	—
2	Y. Ü.	Ö. D.	Ö. D.	—
3	F. T.	Ö. D.	Ö. D.	—
4	F. K.	49	107	— 57
5	A. A.	50	Ö. D.	—
6	O. S.	Ö. D.	37.3	—
7	T. Ü.	Ö. D.	139	—
8	S. C.	72	Ö. D.	—
9	İ. Ç.	31	18	13
10	M. Ü.	39	14	25
11	H. T.	38	40	— 2
12	A. Ç.	18	14.5	3.5
13	R. O.	30	10	20
14	Z. Ö.	Ö. D.	26.4	—
15	H. E.	30	10	20
16	A. Y.	15	Ö. D.	—
17	M. P.	Ö. D.	10	—
18	İ. E.	20	40	— 20
19	O. Y.	20	32	— 12
20	S. V.	90	28	62
Aritmetik Ortalama		36.5	31.4	5.1
Standart Sapma		21.2	29.0	31.8

$$t = 0.507 \quad 0.20 < p < 0.50 \text{ (anlamlı değil)}$$

Ö. D.⁺ : Ölçülemez düzeyde

Ö. D.'deki vak'alar istatistiksel hesaplama dahil edilmemiştir.

Tablo: III
Hemorajik Hastalarda BOS Beta - Endorfin Değerleri

Hasta No.	Adı Soyadı	BOS'ta Beta - Endorfin Kons. (pg/ml)		Fark
		1. gün	10. gün	(1. gün - 10. gün)
1	E. K.	89.3	47.0	42.3
2	G. A.	40.0	94.3	- 53.7
3	H. G.	28.0	49.7	- 21.7
4	A. Y.	23.0	16.5	6.5
5	E. D.	41.0	4.5	36.5
6	I. T.	24.5	30.0	- 5.5
7	R. B.	49.0	15.5	33.5
8	F. A.	5.7	16.5	- 10.8
9	I. T.	28.5	33.2	- 4.7
10	S. B.	29.0	28.6	0.4
Aritmetik Ortalama		35.8	33.6	2.2
Standart Sapma		22.2	25.6	29.4

$$t = 0.245 < p < 0.50 \text{ (anlamlı değil)}$$

Tablo: IV
Hemorajik Hastalarda Serum Beta - Endorfin Değerleri

Hasta No.	Adı Soyadı	Serumda Beta - Endorfin Kons. (pg/ml)		Fark
		1. gün	10. gün	1. gün - 10. gün
1	E. K.	Ö. D. ⁺	Ö. D.	-
2	G. A.	13.3	11.0	2.3
3	H. G.	10	Ö. D.	-
4	A. Y.	17	19	- 2
5	E. D.	32	26	6
6	I. T.	18	19	- 1
7	R. B.	13	10	3
8	F. A.	50	20	30
9	I. T.	14	12	2
10	S. B.	18	16	2
Aritmetik Ortalama		21.9	16.6	5.3
Standart Sapma		12.9	5.4	10.3

$$t = 1.455 \quad 0.10 < p < 0.20 \text{ (anlamlı değil)}$$

Ö. D.⁺ : Ölçülemez düzeyde

Ö. D.' deki hastalar istatistiksel hesaplamaya dahil edilmemiştir.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Serebro-vasküler hastalıklarla ilgili deneysel ve klinik çalışmalarda nörotransmitter değişiklikleri birçok araştırmacı tarafından incelenmiş, fakat genellikle çelişkili sonuçlar elde edilmiştir^{1,2}.

Endojen opioidlerin nörolojik hastalıkların fizyopatolojisindeki rolleri ile ilgili araştırmalar genellikle naloxon'un etki edip etmemesine dayandırılmıştır.

Son zamanlarda hayvanlarda medulla spinalis yaralanması, serebral arterlerin tıkanması, kafa travmaları ve insanlarda serebral iskemiden sonra beta-endorfin düzeyinde artma olduğu, naloxon'un oluşan nörolojik defisitleri azaltıcı etkisinin varlığı hakkında çok sayıda yayın yapılmıştır^{13.14.15}. Fakat klinik uygulama sonuçları henüz yeterli düzeyde değildir.

Baskin ve Hosobuchi ilk klinik çalışmalarında serebral iskemili 3 hastada naloxon uygulaması ile 2'sinde başlangıçta ve kısa süreli bir iyileşme olduğunu, bir hastaya morfin verilmesi ile durumunda kötüleşme meydana geldiğini göstermişlerdir. Bir hastada ölçülen BOS beta-endorfin düzeyinin normalin 2 katı olduğu ve naloxon'dan sonra bir miktar azaldığını bildirmişlerdir¹⁶. Aynı grup deneysel çalışmalarında da benzer sonuçları elde etmişler ve serebro-vasküler hastalıklarda beta-endorfinin rolü ve naloxon'un etkisine dikkati çekmişlerdir¹⁴.

Aynı deneysel modeli kullanan Holaday ve D'Amato naloxondan morbidite ve mortaliteyi değiştirici hiçbir etki elde edemediklerini bildirmişlerdir¹³.

Hubbard ve Sundt serebral iskemili kedilerde naloxon ile değişiklik olmadığını belirtmişlerdir¹⁷.

Devam eden benzer çalışmalarda, naloxon'un nörolojik defisitleri geri döndürüp döndürmeyeceği konusunda henüz kesin sonuca götürücü olmayan yeni tartışmaları ortaya koymuştur.

Deneysel beyin-damar hastalıklarında naloxon uygulayan çalışma gruplarından bazıları sonuçta, lokal beyin kan akımında belirgin artma sağlandığını belirtmişlerdir^{18.19}. Bu bulguya dayanarak beyin damar hastalıklarının fizyopatolojisinde endorfinlerin rolü olduğu ve naloxon'un etki yolunun beta-endorfin dahil endojen opioid sistem modülasyonu ile ilgili olduğu görüşünü ileri sürmüşlerdir¹⁸.

Deneysel çalışmalarında yine aynı etkiyi sağlayan bir kısım araştırmacılar ise, naloxon'un bu etkisinin opioid reseptörlerin blokajı ile ilişkisi olmadığını, lizozomal membran proteolizi, trombosit agregasyonu inhibisyonu, serebral otoregülasyonun düzenlenmesi ve beyin kan damarları vazodilatasyonu gibi etkilerle yarar sağladığını öne sürmüşlerdir^{13.19}.

Çalışmamızda serum ve BOS ta elde ettiğimiz beta-endorfin değerleri, özellikle deneysel, daha az oranda da klinik çalışmalara dayanılarak ileri sürülen, beyin damar hastalıklarında beta-endorfin miktarında artma olduğu, antagonist naloxon ile tedavi edici sonuç alınabileceği, böylece fizyopatolojisinde rol oynayabileceği görüşünü ortaya koyamamıştır.

Yine ortaya çıkan sonuçlar, az sayıdaki beyin damar hastalıklı, hasta gruplarında naloxon ile elde edildiği belirtilen yararlı etkisinin beta-endorfin üzerinden olmadığını telkin etmektedir.

Trombo-embolik ve hemorajik hastalarda elde ettiğimiz değerlerin normal sınırlarda olması, beyin damar hastalığının tipi ile beta-endorfin düzeyi arasında bir ilişkiyi düşündürmemiştir.

Trombo-embolik hastalarda BOS ve serumda beta-endorfin düzeyleri arasında ilişki olmaması, hemorajik hastalarda ise negatif ilişkinin varlığı, BOS ve serum endorfinlerinin kaynaklarının santral ve periferik olmak üzere farklı olduğunu telkin etmektedir.

Bizim çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar ve literatürde bildirilen birbirine ters düşen bulgular, bu konunun henüz yeterince tüm yönleri ile aydınlığa kavuşmamış olduğu yeni ve detaylı çalışmalara ihtiyaç gösterdiği kanısını uyandırmıştır.

KAYNAKLAR

1. FADEN, A.I., HALLENBECK, J.M., BROWN, C.O.: Treatment of experimental stroke: Comparison of naloxone and thyrotropin releasing hormone. *Neurology*. 32: 1083-1087, 1982.
2. TULUNAY, F.C., ÇULCUOĞLU, A., AYHAN, I.H., GÜVENER, A.: The effect of naloxone on some neurological disorders. Abs. of 1st Symposium of the European Neuroendocrine Ass. (ENEA). 4-7 March, 1984, Bassel.
3. ADLER, M.W.: Opioid peptides. *Life Sciences*. 26: 497-510, 1980.
4. KAHN, A.: Endorphins. *The Journal of the Arkansas Medical Society*. 76: 242-243, 1979.
5. CHRETIEN, M., SCIDAH, N.G., SCHERRER, H.: Les endorphines: Structure, roles et biogenese. Tire apart de l'Union Medicale du Canada, Tome. 112: 1-12, 1983.
6. WIED, D.: Nöropeptidler ve psikopatoloji. *Organorama*. 1: 3-9, 1983.
7. OLSON, G.A., OLSON, R.D., KASTIN, A.J., COY, D.H.: Endogenous Opiates: 1980 Peptides, 2: 349-369, 1981.
8. OLSON, G.A., OLSON, R.D., KASTIN, A.J., COY, D.H.: Endogenous Opiates: 1981 Peptides. 3: 1039-1072, 1982.
9. EMRICH, H.M., HÖLLT, V., KISSLING, W., FISCHLER, M., LASPE, H., HEINEMANN, H., ZERSSSEN, D.V., HERZ, A.: Beta-enderphin-like immunoreactivity in cerebrospinal fluid and plasma of patients with schizophrenia and other neuropsychiatric disorders. *Pharmakopsychiat*. 12: 269-276, 1979.
10. EMRICH, H.M., HÖLLT, V., KISSLING, W., FISCHLER, M., LASPE, H., HEINEMANN, H., ZERSSSEN, D.V., HERZ, A.: Measurment of Beta-endorphin-like immunoreactivity in CSF and plasma of neuropsychiatric patients. Rep. from: Modulators, mediators and specifier in brain function. Plenum PUBLISHING Corporation, New York, 1979.
11. NABER, D., PICKAR, D., POST, R., VON KOMMEN, D.P., WATERS, R.N., BALLENGER, J.C., GOODWIN, F.K., BUNNEY, W.E.: Endogenous opioid activity and beta-endorphin immunoreactivity in CSF of psychiatric patients and normal volunteers. *Am. J. Psychiatry*. 138: 1457-1461, 1981.
12. RUSSEL, R.V.R.: *Vascular Disease of the Central Nervous System*. Churchill Livingstone. Edinburg London Melbourne and New York, 1983.
13. FURUI, T., SATOH, K., ASANO, Y., SHIMOSAWA, S. HASUO, M., YAKSH, T.: Increase of beta-endorphin levels in cerebrospinal fluid but not in plasma in patients with cerebral infarction, *J. Neurosurg*. 61: 748-751, 1984.
14. GAINES, C., NEHLS, D.G., SUESS, D.M., WAGGENER, J.D., CROWELL, R.M.: Effect of naloxone on experimental stroke in awake monkeys. *Neurosurg*. 14: 308-314, 1984.

15. WEXLER, B.C.: Naloxone ameliorates the pathophysiologic changes which lead to and attend on acute stroke in stroke-prone/SHR. *Stroke*, 15: 630-634, 1984.
16. BASKIN, D.S., HOSOBUCHI, Y.: Naloxone reversal of ischaemic neurological deficit in man. *The lancet*. 8: 272-275, 1981.
17. HUBBARD, J.L., SUNDT, T.M.: Failure of naloxone to affect focal incomplete cerebral ischemia and collateral blood flow in cats. *J. Neurosurg.* 59: 237-244, 1983.
18. FALIS, R.J., FISHER, M., LOBO, R.A.: A Double blind trial of naloxone in the treatment of acute stroke. *Stroke*. 15: 627-629, 1984.
19. TURNER, M.D., KASSELL, N.F., SASAHI, T., COMAIR, Y.G., BECK, D.O., KLEIN, S.L.: Cerebral and systemic vascular effects of naloxone in pentobarbital-anesthetized normal dogs. *Neurosurg.* 14: 276-282, 1984.

Doç. Dr. Sadık SADIKOĞLU
Uludağ Üniv. Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı
BURSA