

Akut Serebrovasküler Hastalıklarda Gliserolün Antiödem Etkisinin Kompüter Tomografi ile İncelenmesi

Faruk TURAN*
Sadık SADIKOĞLU**
Nihat BALKIR***
Erhan OĞUL***

ÖZET

Akut serebrovasküler hastalıklarda ölümün temel sebebi beyin ödemidir. Beyin ödeminin tanısında CT önemli bir tanı metodudur.

Bu çalışmada akut CVA lı hastalarda gliserol'ün antiödem etkisi CT ile incelenmiştir. Sonuçlar literatür bulguları ışığında tartışılmıştır.

SUMMARY

Investigation of Antiedema Effect of Glycerol in Acute Cerebrovascular Diseases by Computed Tomography

The main cause of death in acute cerebrovascular diseases is brain edema. The CT an important diagnostic methode in the diagnosis of the brain edema.

In this study the antiedema effect of glycerol in patients with acute CVA has been investigated by CT and the results have been discussed in the light of the literature data.

1970'lerde Komputer Tomografisinin (CT) nöroloji pratiğine girmesiyle strokun tanı ve tedavisinde büyük değişiklikler olmuştur. Noninvazif bir yöntem olması infarkt ve hemorajinin ayrımını kolaylıkla yapabilmesi yanında derin lezyonları göstermesi CT'yi rutin tetkikler arasına sokmuştur.

* Nöroloji Uzmanı

** Doç. Dr.; U.Ü. Tıp Fak. Nöroloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

*** Prof. Dr.; U.Ü. Tıp Fak. Nöroloji Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri

CT 4 kanal anjiyografi, BOS muayeneleriyle birlikte yapılan tüm araştırmalarda bütün strokların % 33 tromboz, % 31 serebral emboli, % 18 lakün infarkt, % 11 hipertansif serebral hemoraji, % 7'si subaraknoid kanama olduğu gösterilmiřtir¹.

Shaw ve ark. nekropsi serilerinde akut serebral infarktan erken ölümü, direkt serebral ödem ve değişme şeklinde ona eşlik eden masif ensefalomalaziye baęlamıřlardır².

Basit şekilde beyin ödemi, beyin dokusunda volümetrik genişlemenin eşlik ettiği anormal sıvı birikimi olarak tanımlanabilir. Serebral ödem Hipokrat zamanından bu yana bilinmektedir. İkinci tanım 9. yy. Razi tarafından travmatik beyin ödemi olarak yapılmıştır. Klatzo (1967) nöropatolojik açıdan beyin ödemi vazojenik ve sitotoksik olmak üzere iki bölümde incelemiştir. Vazojenik ödem serebral damarlar da oluşan hasar sonucu plazma muhtevasının çevre parankim dokusuna geçtiği tip olarak tanımlanmıştır. Sitotoksik tip ödem ise etkileyici faktörün intra selüler şişme oluşturacak şekilde parankim yapısal elementlerini etkilemesiyle oluşan ve vasküler permeabilitenin değişmeden kaldığı tiptir³.

Vazojenik tip ödem: Beyin tümörlerinde, hematolarda ve inflamatuvar olaylarda olur. Özellikle beyaz cevherde görülür. Kan bariyeri bozulmuştur. Sitotoksik tip ödem: T.E.T. intoksikasyonları, anoksi ve su intoksikasyonu durumlarında oluşan tiptir. Bu ödem şekli gri ve beyaz cevheri etkiler, kan beyin bariyeri bozulmuřtur³. Üçüncü bir ödem şekli Fishman tarafından intertisyel ödem olarak tanımlanmıştır. Hidrosefalide serebrospinal sıvının periventriküler dokuya doğru yaptığı basınç sonucu oluřur⁴. Fokal iskemiye bağlı oluşan ödem tipi ise sitotoksik tipte başlar ve vazojenik olarak devam eder^{5,6}.

CT, serebral ödem çalışmalarında yeni bir alan açmıştır. CT ile 4 farklı ödem tipi tanımlanmıştır (vazojenik, iskemik, sitotoksik, periventriküler ödem). Vazojenik ödemde, beyaz cevher tutulması, kontras madde enjeksiyonunu takiben anormal kontras tutulumuyla iskemik ödemden ayırt edilebilir. İskemik ödemde düşük dansiteli alanlar gri ve beyaz cevheri tutar ve belli bir damar dağılımına uyar. Kontras maddenin bolus tarzında verilmesiyle willis poligonunda kontras madde azalması veya görülmemesi serebral sirkülasyonun arrest olduğu ve beyin ödeminde yol açtığı düşünülebilir. Periventriküler intertisyel ödem sıklıkla akut veya subakut hidrosefaliye işaret eder⁷.

Rieth ve ark. deneysel olarak oluşturulan serebral ödemde seri olarak çekilen CT lerde ödemin başlangıç, maksimum ve regresyon ödemlerini incelediler. Maksimal serebral ödemin 3 ila 6. günlerde en fazla 5. günde oluştuğunu ve 17. günde normale döndüğünü gösterdiler⁸.

Akut serebral infarktlarda ödem düşük dansiteli alanlar olarak görülür. Hemorajik infarktlarda kan ilavesiyle CT normal görülebilir. Akut serebral infarktda ödemli sıvıda lipit miktarının azaldığı gösterilmiştir. Ödemli dokuda lipit kaybı CT de beyin ödemi tanısını sınırlar^{3,9,10,11}. CT de serebral ödemin şiddeti, ventriküler sisteme fokal veya diffüz kompresyonla ve orta hat yapılarında şift ile olur¹². Ropper ve Shafran serebral ödem kliniğinde en önemli semptomun uykuya meyil olduğunu göstermişlerdir. Strok sonrası normal veya minimal CT bulgusu olan hastalarda uykuya meyil başlamasıyla çekilen CT lerde pineal gland ve septum pellisidüm şifti görülmüřtür¹³.

Yaygın geniş infarktlarda ödem belirtisi 24 saatten önce de görülür. Bu dö-

nemlerde etkilenen sulkuslarda ve silvian fissürde silinme, aynı tarafı ventrikülde küçülme olur. 3. ventrikül, pineal gland, koroid pleksus yer değiştirir ve subaraknoid mesafelerde silinme olur. Kitle etkisi serebral infarktlerde % 21-70 arasında bildirilmiştir. Küçük infarktlerde ya kitle etkisi yoktur veya fokal ventrikül torsionu mevcuttur. Kitle etkisi en sık 3 ila 5. günlerde olur¹⁴.

Taze hematolar kontrastsız çekimlerde etrafı iyice belirlenmiş yuvarlak veya oval şekilde hemojen, dens 55-90 hü olarak görülür¹⁵. 3-4 gün sonra düşük dansiteli alanlar hematomu beyaz cevherden ayırır. Bu hipodens alan kan beyin bariyerinin bozulmasına bağlı gelişen ödem ve dokuyu çevreleyen iskemik nekroza bağlıdır¹⁶. Kitle etkisi hematolarda 4 hafta gibi belirgin olarak uzayabilir. Hematolarda kitle etkisinin en erken azalması kanamadan 16.7 gün sonra olduğu bildirilmiştir¹⁷.

Akut serebrovasküler hastalıklarda ilk haftada serebral ödemin azaltılmasıyla morbidite ve mortalitede azalma beklenecektir. İnfarktlerde ilk haftada antiödem ajanlarda tedavi edilmeyenlerde mortalite % 22-48 kadar yükseldiği bildirilmektedir^{18,19}.

Geniş olarak ventriküle açılan hematolarda prognoz ağırdır. Graep ve ark. intra ventriküler hemorajilerde total mortaliteyi % 50, hafif derecede sekel veya normale dönüşü % 21 olarak rapor ettiler²⁰.

Cantore ve ark. ilk defa kraniumda yer işgal eden lezyonlarda oral gliserol kullanılarak serebral ödem ve BOS basıncının düşürdüğünü rapor ettiler²¹. Daha sonra Meyer ve ark. % 10 luk gliserolu akut serebral infarktlı hastalarında kullandılar²⁰. Daha sonraki çalışmalarında gliserolun infarktlı hemisferde beyin kan akımını arttırdığı, serebral ödemi azalttığı, serebral O₂ tüketimini ve CO₂ yapımını azalttığını, EEG yi ve hastaların klinik tablosunu düzelttiğini bildirdiler²³.

DeneySEL çalışmalarda gliserolun serebral ödeme bağlı ultrastrüktürel yapılarıdaki değişiklikleri önlediği, gliserolle tedavi edilen dokulardaki ödematöz etkinin astrositik komponentlere sınırlı kaldığı gösterilmiştir²⁴.

Gliserolle yapılan tedavilerde çok yüksek ve çok düşük skorlu hastalarda iyileşme gözlenmemektedir. Stupor veya koma tablosu olan hastalarda prognoz iyi değildir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu tartışmalara katılmak için planlanan çalışmamız Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Kliniğinde uygulanmıştır.

Bu çalışmaya 10'u akut serebral infarkt, 10'u akut serebral hematoma üzere 20 hasta alınmıştır. 6'sı akut serebral infarkt, 1'i akut serebral hematoma hastalar antiödem tedavinin 3 ve 7. günlerinde 1'i karotis interna diğeri A. serebri media sulama alanına uyan 1 hasta, ayrıca yaygın olarak ventriküle açılmış intrahemisferik hematoma hastalar kısa sürede kaybedildikleri için çalışmaya alınmış ancak değerlendirme dışı tutulmuştur.

Kesin lateralizasyon bulgusu olan şuuru açık, ödemi olmayan infarktlar, lakün infarktlar ve küçük hematoma bu çalışmaya dahil edilmemiştir.

Serebral infarktlı 10 hastanın 5'i erkek, 5'i kadın hematoma grupta ise 10 hastanın 6'sı erkek, 4'ü kadındı. İnfarktlı grupta yaş ortalaması 66.2, hematoma grupta yaş ortalaması 55.5 idi.

Bu çalışmaya semptomların başlangıcından itibaren ilk 24 saatte başvuran ve ilk CT leri 24-48 saatler arasında kontrastsız ve kontrastlı olarak çekilen ve kesin tanıları konulan hastalar alındı. Hastalara 10 gün süreyle % 10 luk gliserol (500 cc) verildi.

Çalışmaya alınan tüm hastalarda kesin lateralizasyon bulgusu mevcuttu. Ödemin en önemli kriteri olarak infarktlı grupta şuur bulanıklığı, uykuya meyil 6, koma tablosu 1 hastada mevcut iken, hematomlu grupta 7 şuur bulanıklığı, 3 koma tablosu mevcuttu. Literatür bilgileri ışığında ödemin maksimum olduğu 4. günde 2. kontrastsız CT ler ödemin azaldığı rezorbe olduğu 10 günde 3. kontrastsız CT ler çekilmiştir. CT çekimlerinde 3. generasyon 0.5 mm. spatial rezolüsyon kapasiteli Philips Tomoscan kullanılmıştır.

Hastaların nörolojik muayene sonuçlarının değerlendirilmesi Gilzans ve ark. nın serebral infarktlı hastaların nörolojik durumlarını değerlendirmede kullandıkları skalanın modifiye şekline göre 2, 4 ve 10 nuncu günlerde yapıldı.

BULGULAR

Gilzans'dan modifiye edilmiş skalaya göre yapılan klinik değerlendirmede infarktlı grupta 2. günde yapılan nörolojik değerlendirmede ortalama puan 38.4 iken, 10 günlük tedavi sonrası bu değer 40.2'ye yükseldi. Hematomlu grupta 2. günde ortalama puan 36.4 iken 10 günlük tedavi sonrası bu değer 45.3 yükseldi. İnfarktlı hastaların 5'i az derecede, 1'i orta derecede klinik olarak iyileşti. 4 hastanın durumu daha da kötüleşti. Hematomlu gruptaki hastaların 1'i ileri derecede, 2'si orta derecede, 6'sı az derecede iyileştiler. 1 hastada değişiklik olmadı. Her iki grupta iyileşmeler sırasıyla şuur durumunda ve konuşmada ve gözlerin konjuge deviasyonunda olduğu dikkati çekti.

İnfarktlı grupta iyileşme istatistiki olarak anlamlı bulunmadı ($t = 0.640$, $sd: 9$, $P < 0.50$). Hematomlu grupta iyileşme istatistiki olarak anlamlı bulundu ($t = 3.826$, $sd: 9$, $0.001 < P < 0.005$).

İnfarktlı grubun CT çekimlerinde geniş infarkt sahasıyla birlikte ödem, 4 hastada belirgin olarak orta hat yapılarında şift mevcuttu. 1 hastamızda sol parieto-okspital bölgede infarkt sahası mevcut iken 2. CT de sol fronto-parieto-okspital bölgede infarkt ve belirgin şift mevcuttu.

2. CT çekimlerinde 2 hastanın infarkt sahasında artma ve şift gözlendi, geri kalan hastalarda bir değişiklik gözlenmedi (Resim: 1-2). 3. CT çekimlerinde 4 hastada bir değişiklik gözlenmedi, 5 hastanın ödeminde hafif olarak azalma, 1 hastada orta derecede düzleme gözlendi. Hematomlu grupta 1. CT çekimlerinde belirgin ödemle birlikte 1 hasta hariç tümünde orta hat yapılarında şift mevcuttu. 2. CT çekiminde 2 hastanın ödem ve şiftinde artış oldu. Diğerlerinde bir değişiklik olmadı (Resim: 3-4). 3. CT de 3 hastada bir değişiklik gözlenmedi. 7 hastada hematomda hafif derecede rezorbsiyon gözlendi. Hematomun etrafındaki hipodens saha devam etti.

FIKRI HALKARA
NOROLOJİ
BD: 65 Y M
ED: 04 APR 85
EXNR: 8500568
SN: 107
TM: 10-45-29 6
KV: 120 FIL: 25
HA: 300 EXT: 1 2
TYP: 0 SCT: 4 8
TH: 9.0 FOV: 200
AN: -20 0 CF: 5
SP: 55 9

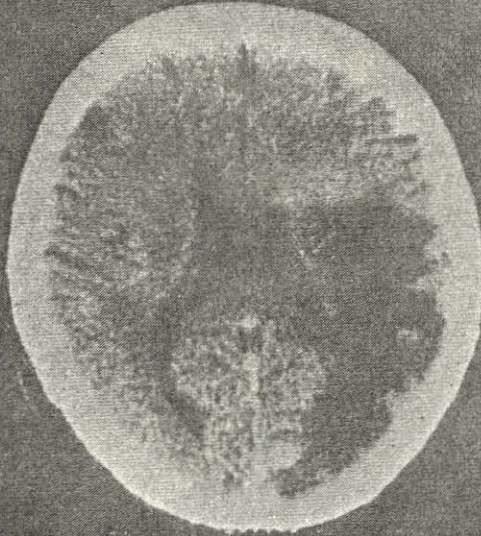


ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ GÖĞEŞİ TANI VE TEDAVİ KLİNİĞİ

Resim: 1

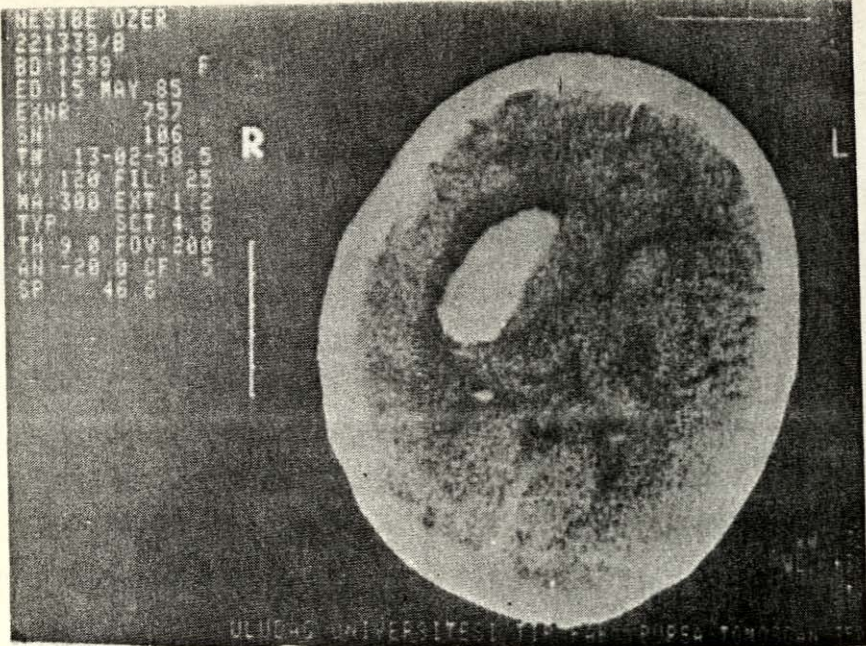
1 No.lu Hastanın İlk CT si. Sol Parietookspital Geniş İnfarkt Sahası ve Serebral Ödem

FIKRI HALKARA
NOROLOJİ
BD: 65 Y M
ED: 05 APR 85
EXNR: 8500568
SN: 107
TM: 10-45-29 6
KV: 120 FIL: 25
HA: 300 EXT: 1 2
TYP: 0 SCT: 4 8
TH: 9.0 FOV: 200
AN: -20 0 CF: 5
SP: 55 9



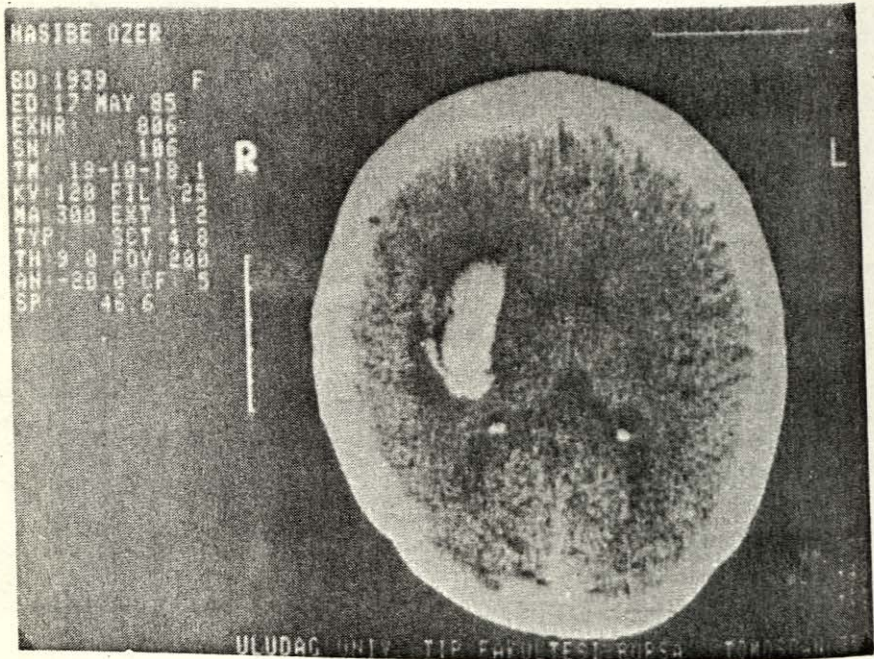
Resim: 2

1 No.lu Hastanın 2. CT si: Mevcut Bulgularda Bir Değişme Yok



Resim: 3

Hematomlu 6 No.lu Hastanın İlk CT si: Sağda Derin Parietalde Hematom, Ödem ve Şift Görülüyor.



Resim: 4

Hematomlu 6 No.lu Hastanın 2. CT si: İlk CT ye Göre Bir Değişme Yok.

TARTIŞMA

Beyin ödemi tedavisinde hiperosmolar ajanlar (gliserol-mannitol-üre), fosfodiesteraz inhibitörleri, hiperventilasyon ve hipotermi, barbitüratlar, diüretikler ve steroidler kullanılmaktadır. Antiödem ajanlar arasında gliserol, steroid + diüretikler ve fosfodiesteraz inhibitörleri etkili görünmektedir^{1,4}. Hiperosmolar ajanlardan üre, dekstran ve mannitol beyin ödemi tedavisinde etkilidirler ancak Rebound fenomeninden dolayı kullanımları sınırlıdır^{2,2,25}.

Literatürde gliserolle iyi sonuç alındığını bildiren yayınlar çoğunlukta-
dır^{18,22,23,24}.

Gliserolle tedavi edilen hastalarda çok yüksek ve düşük skorlu hastalar IV. gliserol uygulanmasından fayda görmemişlerdir¹⁸. Bizim çalışma grubumuzda yüksek skorlu hastalar örneğin lakün infarktlar, ödemi olmayan küçük ve orta derecedeki infarktlar ve küçük hematomlar çalışma dışı bırakılmışlardır. İnfarkt grubumuz genelde büyük arterlerin sulama alanına uyan çeşitli derecelerdeki şuur bozuklukları ve ağır nörolojik bulguları olan, ödemi orta hat yapılarında şift yapan hastaları içermektedir. Çalışmaya alınan ancak değerlendirme dışı tutulan ve antiödem tedavi sırasında vefat eden hastaların büyük bir kısmı A. karotis interna, A. serebri media ve büyük dallarını içeren infarktlardır.

Steroidlerin latent diabeti ortaya çıkarması, mevcut diabeti alevlendirmesi, enfeksiyonları arttırması, Cushing sendromu ve öldürücü üst GES kanamalara yol açması nedeniyle kullanımı sınırlıdır^{22,25}. Gliserol insanlarda nontoksiktir. Antiketogenik özelliğinden dolayı diabetik hastalarda rahatlıkla kullanılabilir.

Bu çalışma ışığında A. karotis interna, A. serebri media, A. serebri medianın büyük dallarının tıkanmasına bağlı olarak gelişen tablolarda antiödem tedavinin fazla etkili olmadığı, buna mukabil ventriküle açılmayan veya çok az açılan tamponant oluşturmamayan hematomlarda ise antiödem tedavinin daha etkili olduğu sonucuna varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. MOHR, J.P., FISHER, C.M., ADAM, R.D.: Cerebrovascular diseases. In: Harrison's principles of internal medicine. Edited by: Isselbacher, K.J., Adam, R. D., Braunwald, E., Petersdorf, R.G., Wilson, J.D., Mc Graw-Hill Book Company 9th. ed. p. 1911-1942; 1980.
2. SHAW, C.M., ALVORD, E.C., BERRY, R.G.: Swelling of the brain following ischemic infarction with arterial occlusion. Arch. Neurol. 1: 161-177, 1959.
3. KLATZO, I.: Neuropathological aspects of brain edema: Presidential address. J. Neuropathol. Exp. Neurol. 26: 1-14, 1967.
4. FISHMAN, R.A.: Brain edema. N. Engl. J. Med. 293: 706-711, 1975.
5. KATZMAN, R., CLASEN, R., KLATZO, I., MEYER, J.S., PAPPUS, H.M., WALTZ, A.G.: IV. Brain edema in stroke. Report of joint committee for stroke resources. Stroke V: 8 (4): 512-540, 1977.

6. KLATZO, I.: Pathophysiology of brain edema: Pathological aspects in. *Advances in Neurosurgery*. Edited by: K. Schurmann et al. Springer-Verlag, Berlin p. 1-4, 1973.
7. DRAYER, B.P., ROSENBAUM, A.E.: Brain edema defined by cranial Computed tomography. *J. Comput. Assist. Tomogr.* V: 3(3): 317-323, 1979.
8. RIETH, K.G., FUJIWARA, K., DI CHIRO, G., KLATZO, I., BROOKS, R.A., JOHNSTON, G.S., O'CONNOR, C.M., MITCHELL, L.G.: Serial measurements of CT attenuation and specific gravity in experimental cerebral edema¹, *Radiology* 135: 343-348, 1980.
9. ALCALA, H., GADO, M., TORACK, R.M.: The effect of size, histologic elements and water content on the visualization of cerebral infarcts. *Arch. Neurol.* 35: 1-7, 1978.
10. LANKSCH, W., OETTINGER, W., BAETMANN, A., KAZNER, E.: CT findings in brain edema compared with direct chemical analysis of tissue samples in. *Dynamics of brain edema.* Edited by: Pappius H.M., Feundel, W., Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, p. 283-287, 1976.
11. PENN, R.D.: Cerebral edema and blood volume in man measured by CT scan in. *Dynamics of brain edema.* Edited by: Papius, H.M., Feundel, W., Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, p. 288-292, 1976.
12. INOUE, Y., TAKEMOTO, K., MIYAMOTO, T., YOSHIKAWA, N., TANIGUCHI, S., SAIWAI, S., NISHIMURA, Y., KOMATSU, T.: Sequential computed tomography scans in acute cerebral infarction¹. *Neuroradiology* 135: 655-662, 1980.
13. ROPPER, A.H., SHAFRAN, B.: Brain edema after stroke clinical syndrome and intracranial pressure. *Arch. Neurol.* V: 41: 26-29, 1984.
14. MASDEU, J.C., AZAR-KIA, B., RUBINO, F.A.: Evaluation of recent cerebral infarction by computerized tomography. *Arch. Neurol.* 34: 417-421, 1977.
15. GOLDBERG, H.I.: *Stroke in Cranial Computed Tomography.* Edited by: Lee S.H., Rao, K.C.V.G., Mc Graw-Hill Book Company, Newyork, p. 583-646, 1983.
16. LASTER, D.W., MOODY, D.M., BALL, M.R.: Resolving intracerebral hematoma: Alteration of the "Ring Sign" with steroids. *Am. J. Roentgenol.* 130: 935-939, 1978.
17. DOLINSKAS, C.A., BILANAU, L.T., ZIMMERMAN, R.A., KUHL, D.E.: Computed tomography of intracerebral hematomas I: Transmission CT observations on hematoma resolution. *Am. J. Roentgenol* 129: 681-688, 1977.
18. FRITZ, G., WERNER, I.: The effect of glycerol in acute cerebral infarction. *Acta Med. Scand.* V: 198: 287-289, 1975.
19. MILLIKAN, L.H.: Summary of the eight princeton conference on cerebral vascular diseases. January 5-7, 1972. Nassau Tavern, Princeton New Jersey. *Stroke* V: 3(2): 105-116, 1972.
20. GRAEB, D.A., ROBERTSON, W.D., LAPOINTE, J.S., NUGENT, R.A., HARRISON, P.B.: Computed tomographic diagnosis of intraventricular hemorrhage. *Radiology* 143: 91-96, 1982.
21. CANTORE, G., GUIDETTI, B., VIRNO, M.: Oral glycerol for the reduction of intracranial pressure. *J. Neurosurgery.* 21: 278-283, 1964.

22. MEYER, J.S., CHARNEY. J.Z., RIVERA, V.M., MATHEW, N.T.: Treatment with glycerol of cerebral edema due to acute cerebral infarction. The Lancet Saturday, 6: 993-997, 1971.
23. MEYER, J.S., FUKUUCHI, Y., SHIMAZU, K., OHUCHI, T., ERICSSON, A. D.: Effect of intra venous infusion of glycerol on hemispheric blood flow and metabolism in patient with acute cerebral infarction Stroke, V: 3: 168-179, 1972.
24. DODSON, R.F., TAGASHIRA, Y., WAI-FONG CHU, L.: The effects of glycerol on cerebral ultrastructure following experimentally induced ischemia. Journal of Neurological Sciences, 26: 235-244, 1975.
25. NORRIS, J.W.: Steroid therapy in acute cerebral infarction. Arch. Neurol. V: 33, 69-71, 1976.
26. GILZANS, V., BUENCUERPO, J., REBOLLAR, J.C., CHANTRES, M.T.: Controlled trial of glycerol versus dexamethasone in the treatment of cerebral edema in acute cerebral infarction. The Lancet May, 10: 1049-1051, 1975.

Doç. Dr. Sadık SADIKOĞLU
U.Ü. Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı
BURSA