

İskemik İnme Sonrası Kumadine Bağlı Oluşabilecek İntrakraniyal Kanama Riskinin Manyetik Rezonans Görüntüleme İle Takibi

Risk Assessment Of Coumadin-related Intracranial Hemorrhage Via Magnetic Resonance Imaging In Patients With Ischemic Stroke

F. İrsel Tezer, Murat Arsava, Adeviye Gökoğlu, Erdem Karabulut, Hakan Ay, Okay Sarıbaş

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı

Amaç: Oral antikoagülan (OaK) ile tedavi edilenlerde, intraserebral kanama gelişme ihtimali, özellikle iskemik inme sonrası, benzer risk faktörleri olanlara göre 8-11 kat artmıştır. Kranial manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gradiyent eko (GE) kesitlerle mikrokanamaların gösterilmesi, bu risk altında olan popülasyonun tanımlanabileceğini düşündürmektedir. Bu çalışmada koruyucu inme tedavisiyle mikrokanamaların şiddeti arasındaki ilişkinin ortaya konulması amaçlanmıştır.

Hasta ve Yöntem: Antikoagülan veya antiagregan tedavi alan 37 iskemik inmeli hastanın altı ay arayla çekilen GE-MRG 'lerinde, küçük kanama odaklarının sayısındaki değişim izlenmiştir. Bunla ilişkili olabilecek klinik ve MRG özelliklerinin belirlenmesi hedeflenmiştir. Ayrıca altıncı ay kontrol MRG 'si çekilemeyen 26 hastanın ilk MRG 'leri, birinci grubun ilk MRG 'leriyle birlikte değerlendirilmiştir.

Bulgular: İlk MRG'leri değerlendirilen 63 hastanın %60 'ında mikrokanama saptanmıştır. Yaşın artmasıyla mikrokanama sayısının arttığı gözlenmiştir. Mikrokanama insidansının ve sayısının, laküner enfarkt ve orta ve ağır derecede lökoarozis de ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Altı ay sonra MRG'si tekrarlanan 37 hastanın 14 'ünde, mikrokanamalarda artış gözlenmiştir. Bunun tedavi gruplarında farklı olmadığı; yaşın, lökoarozis derecesinin, lakün sayısının ve diğer inme risk faktörlerinin etkili olmadığı istatistiksel olarak gösterilmiştir.

Sonuç: Bu çalışma ileri yaşta, MRG 'de lökoarozis ve laküner enfarktı olan hastalarda, mikrokanama odakları bulunma olasılığının yüksek olduğunu göstermiştir. GE-MRG bu aşamada iskemik inmeli hastaların intraserebral kanama geliştirme riskinin ortaya konmasında önemli bir rol oynayabilir.

Anahtar Kelimeler: **mikrokanama, lökoarozis, iskemik inme, gradient eko MRG, kumadin**

Introduction: The risk of intracerebral hemorrhage is increased to 8-11 fold, especially in patients with ischemic stroke. Gradient echo magnetic resonance imaging (GE-MRI) is able to show microhemorrhages. In that study, relationship between the frequency of microhemorrhage foci and treatment was investigated.

Method: The changes of microhemorrhages in patients having anticoagulant or antiaggregant drugs due to ischemic stroke were followed with GE-MRI in six months interval. The clinical and MRI findings were also revealed. The first and second MRIs of 37 patients were compared. The first MRI findings of these patients and 26 patients who had no sixth month MRI were evaluated as first MRIs.

Results: Microhemorrhages were documented in the 60% of 63 patients in the first MRIs. The frequency was found to be increased with age, presence of lacuner infarction and moderate to severe leukoarosis. An increase of microhemorrhages was seen in the 14 of 37 patients in the six month follow-up, but there were no statistically significant impact of treatment, MRI findings and other risk factors. **CONCLUSION:** The study pointed out the GE-MRI seems to be a pivotal role in the assessment of the risk of intracranial hemorrhage in patients with ischemic stroke especially with advanced age, leukoarosis and lacuner infarction.

Key Words: **microhemorrhage, leukoarosis, ischemic stroke, gradient echo MRI, coumadin**

Başvuru tarihi: 30.08.2007 • Kabul tarihi: 05.05.2008

İletişim

F. İrsel Tezer
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı
Tel : (312) 305 11 82
E-posta adresi: irseltezer@yahoo.com.tr

İskemik inmede sekonder koruyucu tedavide, oral antikoagülan (OaK) kullanımının en büyük riski, morbidite ve mortalitesi yüksek olan majör kanamalardır. Bu kanamalar yılda %8 oranında görülürken, %1 oranında da fatal seyrederekler. %65 mortalite oranı ile intraserebral kanama (İSK), majör kanamaların içinde önemli bir yer tutmaktadır (1).

Oral antikoagülan ile tedavi edilen hastalarda, İSK gelişme ihtimali benzer risk faktörleri olanlara göre 8-11 kat artmıştır (1,2). Normal koagülasyon fonksiyonu olan bireylerde asemptomatik seyreden mikroanevrizma, fibrinoid nekroz, lipohyalinozis gibi lokal vasküler patolojilere bağlı küçük spontan kanama odaklarının, antikoagülasyon sonrası genişlediği ve İSK' lara neden olduğu savunulmaktadır (2,3). Uzamış protrombin zamanına sahip olan veya aspirin kullanılan yaşlı hastalarda; özellikle hipertansiyon, kafa travması ve daha önceye ait iskemik inme öyküsü varsa kanama riskinin arttığı gözlenmiştir (2,3). Bu, bir anlamda inme riskini azaltmak için verilen bir ilacın ciddi ölüm riski taşıyan inmeye neden olması anlamına gelmektedir. Bu nedenle, iskemik inme tedavisi ile kanama geliştirme riski altındaki populasyonun belirlenmesi önem taşımaktadır.

Son yıllarda kraniyal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile klinik belirtisi olmayan küçük spontan kanama odakları gösterilmeye çalışılmıştır. Hemosiderine hassas gradiyent eko (GE) kesitlerinin kullanımı sonuçları daha güvenilir hale getirmiştir. Yapılan retrospektif çalışmalarda özellikle 65 yaş üzerinde, ciddi lökoariozisi olanlarda ve arteriyel orijinli iskemik inmelerde, mikrokanamaların arttığı ve İSK için bir altyapı oluşturabileceği rapor edilmiştir (4-9).

Bu çalışmada; OaK veya antitrombosit ilaçlarla uygulanan, koruyucu inme tedavisi ile mikrokana-ma odaklarının sayısı arasındaki, muhtemel ilişkiyi kanıtlayabilmek için prospektif bir plan yapılmıştır. Küçük kanama odaklarının sayısındaki zaman içindeki değişimin GE-MRG ile izlenmesi, iki farklı iskemik inme tedavi protokolü ile ilişkisinin ortaya konulması ve ayrıca bu mikrokanamalara sahip hastaların, klinik ve MRG özelliklerinin (yaş, sistemik hastalık, inme alt tipi, lökoariozis derecesi gibi) araştırılması planlanmıştır.

Hastalar ve Yöntem

Çalışma için Haziran 2002 - Kasım 2002 tarihleri arası merkezimizde acil polikliniğine veya nöroloji polikliniğine başvuran iskemik inmeli hastalar belirlenmiştir. Araştırma için dahil edilme kriterlerine uyan hastalar başvuru sırasına göre değerlendirilmişlerdir (Tablo1). Ancak bunun öncesinde Üniversitemiz Etik Kurul Komitesince değerlendirilip kabul edilen "Hasta Onay Formu" ile hasta veya yakınından izin alınması şartı aranmıştır.

Tablo 1. Hastaların çalışmaya alınma kriterleri

1. 24 saat veya daha uzun süreli akut semptomlarla acil polikliniğine başvuran;
 - a. Kraniyal BT' sinde intrakraniyal kanaması olmayan,
 - b. 1,5 Tesla MR ile inme protokolüne göre görüntülemesi yapılan ve bunda kliniği ile uyumlu hemorajik konversiyonu olmayan iskemik lezyonu saptananlar
 - c. İntravenöz veya intraarteriyel trombolitik tedavi almayan
 - d. Etiyolojik açıdan TOAST klasifikasyonuna göre grup 1, 2, 3 ve 5' e giren*
 - e. 6 aylık takibinde kumadin, antiagregan veya her ikisini birlikte kullanması planlanan
 - f. Endarterektomi veya kraniyal bir cerrahi uygulanmayan
 - g. 6. ayda 2. MRG için onay alınan
2. Hayatının herhangi bir döneminde iskemik inme tanısı alan ve polikliniğe kontrole gelen,
 - a. 1,5 Tesla MR ile kraniyal görüntülemesi yapılan ve bunda tanıyı destekleyecek kronik iskemik lezyonu saptanan
 - b. Etiyolojik açıdan TOAST klasifikasyonuna göre grup 1, 2, 3 ve 5' e giren
 - c. 6 aylık takibi süresince tedavi planında çalışma nedeni ile değişiklik yapılmayan
 - d. Endarterektomi veya kraniyal cerrahi uygulanmayan
 - e. 6. ayda 2. MRG için onay alınan

* Tablo 2' de açıklanmıştır.

Hastaların kimlik bilgileri, kullandıkları ilaçlar, önceye ait inme ve sistemik hastalık öyküleri, antiagregan ve/veya antikoagülan tedavi ile izlenmeye başlandıkları iskemik inme tarihleri dosya bilgilerinden veya hastalardan öğrenilmiştir. Akut inme sonrası çalışmaya alınan hastaların inme risk faktörleri ve etyopatogenezi açısından tüm tetkikleri yapılmıştır. Polikliniğe başvuranlardan ise etyopatogenezi kesinleştirilmemiş ve eksik bilgileri olanların tetkikleri tamamlanmıştır. İki veya daha fazla ölçümde, kan basınçları 130/85 mmHg üzerinde saptanan ya da daha önce antihipertansif tedavi başlanmış olan hastalar hipertansif olarak kabul edilmiştir. İki ölçümde açlık kan şekeri düzeyleri 126 mg/dl üzerinde olan, ya da antidiyabetik tedavi başlanmış olanlar ise DM olarak değerlendirilmiştir. 14 saat açlık sonrası serum kolesterol, trigliserid, VLDL, LDL, HDL ve lipoprotein a düzeylerine göre (kolesterol düzeyi >200mg/dl, lipoprotein a >30mg/dl) hiperlipidemi tanısı konulmuştur. Ayrıca serum homosistein düzeyi 15mg/dl' nin üzerinde olan hastalarda homosisteinemi varlığı kabul edilmiştir. Halen sigara kullananlar veya daha önce kullanıp bırakanlar, miktarı-

Tablo 2. İskemik inme sınıflandırması (TOAST kriterlerine göre)

- I. Aterotrombotik büyük damar hastalığı
 - A. Klinik
 - Kortikal fonksiyon kaybı (afazi, ihmal, fraksiyone üst ekstremitede kuvvet kaybı gibi)
 - Aynı vasküler alanla uyumlu geçici iskemik atak öyküsü
 - Karotis üfürümü veya nabız şiddetinde azalma
 - B. Ateroskleroz için risk faktörlerinin olması (DM, Hiperlipidemi)
 - C. EKO, ;EKG' de majör kardiyak emboli kaynağı olmaması
 - D. Doppler USG veya arteriyografi ile ekstrakraniyal - intrakraniyal damarlarda ve kortikal dallarında >%50 darlık veya tam tıkanma saptanması (Ayrıca EKO ile asendan aortada gösterilmiş aterom plağı olması)
- I. Kardiyoembolizm
 - A. Klinik
 - Aterosklerotik büyük damar hastalığına benzer ani başlangıçlı, hızlı düzelebilen hemisferik bulgular
 - Birden fazla vasküler alana uyan önceye ait geçici iskemik atak veya inme öyküsü
 - Emboli oluşumu için kardiyak etyolojiye sahip olma*
 - B. EKO, EKG ve holter monitorizasyonda kardiyak patoloji saptanması*
 - C. Karotid-vertebral doppler USG' de
 - İpsilateral darlığın %50' den az olması
 - %50' den az darlık yapan plağın ülser olmaması
 - D. BT ve MRG' de hemodinamik bozukluk veya hipertansiyona bağlı lezyon olmaması
- II. Küçük damar oklüzyonu (laküner enfarkt)
 - A. Klinik
 - Saf motor hemiparezi, saf sensoriyal hemihipoestezi, dizartrik hemiparezi, sensorimotor hemiparezi, dizartri ve beceriksiz el ile uyumlu bulgular
 - Kortikal serebral fonksiyon bozukluğu olmaması
 - B. DM veya hipertansiyon öyküsü
 - C. BT ve MRG' nin normal olması veya beyin sapsi-subkortikal hemisferik 1.5cm' den daha küçük çaplı iskemik lezyonun saptanması
 - D. Kardiyak emboli kaynağının olmaması
 - E. Ekstrakraniyal büyük arterlerde ipsilateral tarafta %50' den büyük darlık saptanmaması
- III. Nedeni gösterilmiş diğer iskemik inmeler
 - Kan testleri ve arteriyografi ile sık olmayan bir nedenin belirlenmesi
 - Aterotrombotik olmayan vaskülopati:
 - İnflamatuvar: PAN, SLE, Behçet, granülomatöz anjitis
 - Non-inflamatuvar: Diseksiyon, radyasyon, displazi, moyamoya
 - Hematolojik: Hiperviskosite, koagülopati, anemi
- IV. Nedeni bulunamayan iskemik inmeler
 - A. Sınıflandırılmayan: En az iki grup kriterinin birlikteliği
 - B. Bütün değerlendirmelerin negatif olması
 - C. Yetersiz değerlendirilme

* Kardiyak emboli kaynağı için yüksek ve orta riskli hasta grupları da TOAST sınıflamasına göre belirlenmiştir.

na bakılmaksızın sigara kullanıcısı olarak değerlendirilmiştir.

Kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı ve aritmilere yönelik tüm hastaların elektrokardiyografileri ve transtorasik ekokardiyografileri (TTE) çekilmiştir. Kardiyak emboli kaynağı düşünülen hastalar ayrıca transözofajial ekokardiyografi ve/veya holter ile değerlendirilmiştir. Kalp yetmezliği TTE' de ejeksiyon fraksiyon değerinin %40 ve altında olmasına göre belirlenmiştir. Ayrıca TTE' de kalp kapak alanları ve fonksiyonları, sol atriyum çapı, akinezi-hipokinezi-diskinezi şeklindeki duvar hareket bozuklukları değerlendirilmiştir. TEE'de ise

intraarteriyal veya intraventriküler trombüs varlığı, septal anormallikler, aortadaki aterom plaklarının özellikleri ve spontan eko kontrast pozitifliği araştırılmıştır.

İskemik inme etyolojisini aydınlatmada, servikal damarlara yönelik olarak tüm hastalarda MR anjiyografi, renkli karotid-vertebral doppler ultrasonografi ve serebral anjiyografi tetkiklerinden en az biri uygulanmıştır. Bu tetkiklerin sonucuna göre karotis darlığı hafif (<%30), orta (%30-70) ve ağır (>%70) olarak derecelendirilmiştir.

Diğer etyopatogeneze yönelik çalışmalar arasında özellikle genç has-

talarda tromboza yatkınlığı gösteren hematolojik ve immünolojik parametreler yer almaktadır. Bu nedenle 45 yaş altındaki tüm hastalarda protein C, protein S, aktive protein C rezistansı, antitrombin III, antinükleer antikor, antiDNA, ekstraktabl nükleer antijen (ENA) ve antikardiyolipin antikorlarına bakılmıştır.

Etyopatogeneze yönelik incelemeler sonucunda TOAST kriterleri (10) (Tablo 2) temel alınarak hastalar gruplandırılmıştır.

Akut inme ile acile başvuran hastaların kraniyal görüntülemeleri ilk 24 saat içinde BT ve inme protokolü-

ne uygun MRG ve MR Anjiyografi (MRA) ile yapılmıştır. MRG tetkiki, transvers T1 ağırlıklı, T2 ağırlıklı, FLAIR, difüzyon, gradient-eko ve MRA-TOF kesitlerini içermektedir. Tetkikler 1.5 tesla Siemens Magnetom Symphony görüntüleme cihazı kullanılarak elde edilmiştir. Kronik dönemde polikliniğe kontrole gelen hastalardan da çalışma süresince kontrol amacı ile istenen MRG'leri de aynı protokole göre çekilmiştir. Bu MRG'ler 1. MRG olarak değerlendirilmiştir.

Enfarktın lokalizasyonu arter hasasına göre sınıflandırılmıştır (orta serebral arter alanı, anterior serebral arter alanı, posterior serebral arter alanı ve vertebral-baziller arter alanları). Akut dönemde hemorajik enfarkt olanlar çalışma dışında bırakılmıştır. 15mm'den daha küçük çaplı pons, talamus, bazal ganglia ve korona radyata-daki enfarkt alanları ise laküner enfarkt olarak adlandırılmıştır. Bunlar T1 ağırlıklı ve FLAIR kesitlerde hipointens ve T2 ağırlıklı kesitlerde hiperintens özellik göstermektedirler. FLAIR kesitteki lezyon etrafında görülen hale nedeni ile yama tarzındaki periventriküler beyaz cevher değişikliğinden ayırt edilmektedir (11).

T2 ağırlıklı kesitlerde hiperintens olarak görülen periventriküler beyaz cevher değişiklikleri Fazekas'ın sınıflamasına göre derecelendirilmiştir (12):

Derece 0: Sadece ventriküllerin anterior boynuzlarında küçük üçgen şeklinde

Derece 1: Anterior ve posterior boynuzları saran ve/veya yama tarzında

Derece 2: Yaygın yama tarzında veya erken dönemde birleşme gösteren

Derece 3: Lateral ventrikülleri tamamen saran, birleşme gösteren

Küçük, klinik olarak sessiz olan mikrokanama odakları ise T2 ağırlıklı ve gradient-eko kesitlerinde değerlendirilmiştir. Tüm beyinde bu hipointens odaklar sayılmıştır. Çoğunlukla kalsifikasyonla birlikte olan ve globus pallidumda simetrik sinyal kaybına neden olan hipointensitelerle, akım artefaktı oluşturan pial kan damarları ve hemorajik komponente bağlı oluşan sinyal kayıpları bu sayımın dışında tutulmuştur.

Hastaların ilk MRG'yi takiben 6 ay sonra aynı kesitlerden oluşan kontrol MRG'leri 2. MRG olarak kabul edilmiştir. Bu MRG kesitleri de ilki ile aynı olan kriterler çerçevesinde değerlendirilmiştir. Mikrokanama odaklarının sayı olarak değişiklikleri, yeni iskemik veya hemorajik lezyonların varlığı ve bunların oluşumunu etkileyebilecek değişkenlerin istatistiksel olarak belirlenmesi amaçlanmıştır.

Etyopatogenezi daha önce aydınlatılmış ve tedavi planı buna göre yapılmış olan hastaların kullandıkları ilaçlarda hiçbir değişiklik yapılmamıştır. Ancak akut inme sonrasında çalışmaya dahil edilen ve etyolojisi yeterince araştırılmamış hastalar Tablo 2'ye göre sınıflandırılmış ve tedavi planları belirlenmiştir.

Asetilsalisik asit (ASA) 300mg, ASA 100mg, klopidogrel 75mg, tiklodipin 500mg'lerden herhangi biri veya ikisini kullanan hastalar antiagregan grubuna dahil edilmişlerdir. Kumadin kullananlar oral antikoagülan grubuna ve antiagreganlardan herhangi birisi ile birlikte kumadin kullananlar ise oral antikoagülan+antiagregan grubuna yerleştirilmiştir. Oral antikoagülana geçiş öncesi dışında paranteral antikoagülan tedavi

alanlar (heparin veya düşük molekül ağırlıklı heparin) çalışmaya dahil edilmemiştir.

Antiagregan ve antiplatelet ilaçların dozları ve iskemik inme öncesinde de kullanılıyorsa (örneğin; koroner arter hastalığı nedeni ile) kullanım süreleri saptanmıştır. Oral antikoagülan tedavi altında olanlar 6 ay süresince en fazla 1 ay ara ile INR kontrolü için çağrılmışlardır. 1. ve 2. MRG arasındaki ortalama INR değerleri belirlenmiştir.

Hastalar 6 aylık süre içinde ek bir şikayeti geliştiğinde yeni iskemik inme veya İSK açısından değerlendirilmiştir. Gerekli durumlarda ek kraniyal MRG çekilmiştir. Altıncı ayda ikinci MRG için onay veremeyen veya ulaşılamayan hastaların da bulunması nedeni ile bu hastaların 1. MRG bulgularının ve klinik bilgilerinin değerlendirilmesi de düşünülmüştür. Bu şekilde tüm hastaların 1. MRG'deki mikrokanama sayılarına bakarak bunların risk faktörleri ve tedavi şekilleri ile ilişkilerinin gösterilmesi amaçlanmıştır.

Verilerle ilgili işlemler ve istatistiksel uygulamalar SPSS 11.0 ile yapılmıştır. İstatistiksel değerlendirmede Chi-Square (Pearson, Countinuity Correction, Fisher' s Exact Test), Student' s t test, Mann Whitney U testi ve lojistik regresyon analizi kullanılmıştır. p değeri < 0.05 olduğunda anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular

Haziran-Kasım 2002 tarihleri arasında dahil edilme kriterlerine uyan toplam 43 hasta; polikliniğe kontrol amacı ile başvuran iskemik inmeli hastalardan 38'i, acil polikliniğinde akut iskemik inme tanısı alan hastalardan da 5'i başvuru sırasına göre çalışmaya alındı. Ça-

İşma dışı bırakılan poliklinik hastalarının 3'ü etyopatogenez açısından TOAST sınıflamasına göre grup 4'e giriyordu, 2'sine endarterektomi yapılmıştı ve 25'inin de ilk MRG'leri 3 veya 0.5 Tesla gücündeki cihazlarla çekilmişti. Acilde iskemik inme tanısı alan hastalardan ise 25'i 3 veya 0.5 Tesla MR ile kraniyal görüntülemeye (1. MRG) sahip olması, 15'i akut hemorajik transformasyon göstermesi ve 7'si endovasküler girişimde bulunması nedeni ile çalışma dışı bırakıldı. Araştırmaya katılmayı kabul etmeyen, yani ikinci kraniyal görüntülemeyi yaptırmak istemeyen hastaların sayısı toplam 46 idi. Ancak bunların içinde 20 hastanın 1. kraniyal görüntülemelerinin, araştırma kriterlerine uygun olması nedeni ile, izin alınarak klinik bilgileri ve MRG bulguları çalışmada kullanıldı.

Çalışmaya dahil edilme özelliklerine sahip 43 hasta ilk MRG'lerinden

İlk MRG'si olan 63 hastanın yaş ortalaması 64.06 ± 9.18 'di ve 33'ü erkekti. Yirmibeşi antiagregan, 14'ü kumadin ve 24'ü antiagregan+kumadin kullanıyordu. Hastaların tedavi gruplarına göre dağılımında cinsiyet ve yaş açısından fark yoktu. İnme risk faktörleri yönünden değerlendirildiğinde 63 hastanın %65'inde hipertansiyon, %28'inde DM ve %44'ünde hiperkolesterolemi saptandı, bunların tedavi gruplarına göre dağılımında fark gözlenmedi. Yalnız antiagregan kullananların %88'inde koroner arter hastalığı ($p=0.003$), yalnız kumadin kullananların da %91'inde homositemin yüksekliği saptandı ($p=0.012$). Tüm hastaların %81'inde diğer sistemik hastalıkları nedeni ile ilaç kullanımı öyküsü vardı ($p=0.001$). İlk MRG'si olan bütün hastaların iskemik inme alt tipleri şekil 1'de ve bunların tedavi gruplarına göre dağılımı Tablo 3'de gösterilmektedir. İnme alt tiplerinin tedavi grup-

ğu ve bunların yaklaşık yarısında sayı olarak 3 ve 3' ten daha fazla olduğu belirlendi ($p=0.869$). Bu bulguların tedavi gruplarına göre dağılımını istatistiksel olarak gösterebilmek için, hasta sayısının azlığı nedeni ile lökoariozis dereceleri şu şekilde gruplandırıldı: 0-1 derece; 1 ve 2-3 derece; 2. Sonuçta 63 hastanın lökoariozis derecelerinin ($p=0.804$) ve lakün sayılarının ($p=0.869$) tedavi gruplarına göre farklı dağılmadığı saptandı.

İlk MRG'de 63 hastanın 38'inde mikrokanama saptandı. Mikrokanamaların ortalama sayısı 4.37 ± 3.73 idi. Mikrokanaması olan bu 38 hastanın yaş ortalaması 66.47 ± 7.95 iken, mikrokanaması olmayanlarınkı 60.40 ± 7.95 bulundu. Mikrokanama varlığı ile yaş arasında istatistiksel olarak bir korelasyon tespit edildi ($p=0.009$). Tedavi şekli, süresi, INR ortalamaları ve risk faktörlerinin varlığı açısından mikrokanaması olanlarla olmayan-

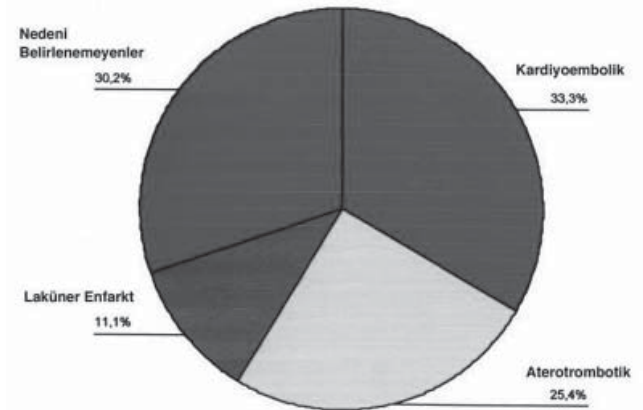
Tablo 3: Birinci MRG' si olan 63 hastanın tedavi gruplarına göre inme alt tiplerinin dağılımı

İskemik inme tipi	Antiagregan	Kumadin	Antiagregan + Kumadin	Toplam
Atero-trombotik n, (%)	11 (68.8)	1 (6.2)	4 (25.0)	16 (100)
Kardiyo-embolik n, (%)	0 (0)	8 (38.1)	13 (61.9)	21 (100)
Laküner n, (%)	5 (71.4)	1 (14.3)	1 (14.3)	7 (100)
Nedeni belirlenemeyen n, (%)	9 (47.4)	4 (21.1)	6 (31.5)	19 (100)

6 ay sonra, ilki ile aynı özelliklere sahip 2. MRG çekimi için çağrıldı. Ancak 5 hastaya ulaşılamadı, 1 hastanın ise tekrarlayan iskemik inme atağı sonrası öldüğü öğrenildi. Toplam 37 hastanın 1. ve 2. MRG bulguları değerlendirilebildi. Ayrıca 2. MRG çekimi için onay alınmayan (20 hasta) veya ulaşılamayan (6 hasta) toplam 26 hastanın 1. MRG bulguları, 37 hastanın 1. MRG'lerine eklenerek (toplam 63 hasta), klinik bilgileri ile çalışmaya dahil edildi.

larına göre dağılımında istatistiksel değerlendirme yapılamadı.

İlk MRG'leri değerlendirilen toplam 63 hastanın %44'ünde lökoariozis saptanmazken, %26'ında 2.-3. derece lökoariozis izlendi. Ayrıca %62'inde laküner enfarkt oldu-



Şekil 1: Birinci MRG si olan 63 hastanın iskemik inme alt tiplerine göre dağılımı

Tablo 4. İlk MRG'si olan 63 hastanın inme risk faktörlerinin mikrokanama varlığı ile ilişkisi

	Mikrokanama var	Mikrokanama yok	Toplam	P
Yaş (ort±ss), (n)	66.47±7.95 (38)	60.40±9.85 (25)	64.06±9.18(63)	0.009
Cinsiyet (E/K)	21/17	12/13	33/19	0.759
Tedavi Süre (ort±ss), (n)	19.42±32.92 (38)	27.60±36.23 (25)	22.67±34.22	0.394
INR ortalama (ort±ss), (n)	1.67±0.63 (38)	1.68±0.56 (25)	1.67±0.60(63)	0.983
Kolesterol düzeyi, (ort±ss), (n)	199.00±42.07 (38)	190.16±36.76 (25)	195.49±39.98	0.395
Hipertansiyon n, (%)	28 (68)	13 (32)	41 (100)	0.135
Diyabetes Mellitus n, (%)	14 (77.8)	4 (22.2)	18 (100)	0.132
Hiperkolesterolemi n, (%)	19 (67.8)	9 (32.2)	28 (100)	0.404
Atriyal Fibrilasyon n, (%)	10 (52.6)	9 (47.4)	19 (100)	0.610
Koroner arter hastalığı n, (%)	15 (75)	5 (25)	20 (100)	0.156
Lipoprotein a yüksekliği n, (%)	15 (71.4)	6 (28.6)	21 (100)	0.347
Homosistein yüksekliği, n, (%)	13 (68.4)	6 (31.6)	19 (100)	0.912
Sigara, n, (%)	12 (70.5)	5 (29.5)	17 (100)	0.470
Diğer ilaç, n, (%)	33 (64.7)	18 (35.3)	51 (100)	0.254
SVO öykü, n, (%)	9 (75)	3 (25)	12 (100)	0.408
Kalp yetmezliği, n, (%)	4 (57.2)	3 (42.8)	7 (100)	1.000
Boyun arterlerinde darlık n, (%)				
< %30	24 (55.8)	19 (44.2)	43 (100)	0.400
30-70	6 (60)	4 (40)	10 (100)	
> %70	7 (77.8)	2 (22.2)	9 (100)	
Tedavi grubu, n, (%)				0.318
Antiagregan	16 (64)	9 (36)	25 (100)	
Kumadin	6 (42.9)	8 (57.1)	14 (100)	
Antiagregan + Kumadin	16 (66.7)	8 (33.3)	24 (100)	
İnme Tipi				0.638
Aterotrombotik	8(50)	8(50)	16(100)	
Kardiyoembolik	12(57)	9(43)	21(100)	
Laküner	5(71)	2(27)	7(100)	
Nedeni belli olmayan	13(68)	6(32)	19(100)	

lar arasında istatistiksel bir fark gözlenmedi (Tablo 4).

İlk MRG'si olan 63 hasta içinde mikrokanaması saptanan 38 hastadaki mikrokanama varlığının diğer

MRG bulguları ile ilişkisine bakıldığında, hasta sayısının az olması nedeni ile yine lökoariozis derecelendirmesi 2'ye ayrıldı. Buna göre mikrokanaması olmayanların %92' sinde lökoariozisin hafif veya hiç

olmadığı saptandı. Bu sonuç istatistiksel olarak da anlamlı bulundu ($p=0.016$). Laküner enfarkt açısından değerlendirildiğinde ise mikrokanaması olanların %76' sında lakün olduğu tespit edildi. Bu

Tablo 5: İlk MRG' si olan 63 olgunun lökoarizis derecesi ve lakün sayılarının, mikrokanama varlığı ile ilişkisi

MRG Bulgusu	Mikrokanama var	Mikrokanama yok	Toplam	p
Lökoarizis n, (%)				
0-1 derece	24 (51.1)	23 (48.9)	47 (100)	0.016
2-3 derece	14 (87.5)	2 (12.5)	16 (100)	
Lakün n, (%)				
Yok	9 (37.5)	15 (62.5)	24 (100)	0.012
1-3 adet	14 (70)	6 (30)	20 (100)	
≥3 adet	15 (78.9)	4 (21.1)	19 (100)	

sonuç da istatistiksel olarak anlamlı bulundu (**p=0.012**) (Tablo 5).

Mikrokanama oluşumunda tek başına etkili olan değişkeni gösterebilmek için lojistik regresyon analizi yapıldı. Değişkenlerden $p < 0.1$ olanlar analiz edildiğinde yaşın (**OR:1.09, %95 CI 1.017-1.168, p=0.015**) ve lakün varlığının (**OR:4.77, CI 1.463-15.537, p=0.010**) bağımsız faktör olduğu gösterildi.

Diğer yandan mikrokanama şiddeti ile risk faktörlerinin ilişkisine bakıldı. Mikrokanamanın şiddeti de sayısına göre değerlendirildi. Bir tane mikrokanaması olanlar veya hiç olmayanlar "yok", 2-4 mikrokanaması olanlar "hafif şiddette", ≥5 mikrokanaması olanlar "orta şiddette" olarak gruplandırıldı. Yapılan çalışmalarda normal insanlarda bir veya iki tane mikrokanama odağı olabileceği belirtilmişti (80,81,83). Yaş, hipertansiyon, DM, kolesterol ve lipoprotein düzeyi, koroner arter hastalığı, atriyal fibrilasyon ve sigara gibi risk faktörlerinin varlığı ile mikrokanama şiddeti ile ilişki bulunamadı. Tedavi gruplarına ve inme alt tipine göre de mikrokanama şiddetinde fark gözlenmedi. Ancak 5' in üzerinde mikrokanamaya sahip olanların %67' sinin 3' ten fazla lakünü olduğu (**p=0.004**) ve mikrokanaması 0-1 arasında olanların %88' inin 0-1 derece lökoarizisi olduğu saptandı (**p=0.002**).

Çalışmanın prospektif olan ikinci kısmında ise ilk kraniyal görüntülemeleri takiben 6. ay MRG'leri olan 37 hasta değerlendirildi. 24'ü erkek, 13'ü kadın olan hastaların yaş ortalaması 65.46 ± 0.97 idi. 13'ü antiagregan, 9'u kumadin ve 15'i antiagregan+kumadin kullananlar şeklinde tedavi gruplarına ayrıldığında, tedavi grupları arasında yaş ve cinsiyet açısından fark yoktu.

Yalnızca antiagregan veya kumadin kullanan gruplarda INR ortalamaları, sırası ile 1-1.6 ve 1.6-2.4 arasında idi. Antiagregan+kumadin kullanan hastalarda ise 10'unun INR ortalamaları 1.6-2.4, 2' sinin 1-1.6 aralıklarında ve 3' ünün 2.4 ve üzerinde olduğu saptandı.

İnme açısından risk faktörleri değerlendirildiğinde 37 hastanın %57' sinde hipertansiyon, %27' sinde DM ve % 43' ünde hiperkolesterolemi saptandı. Toplam 7 hastanın daha önceye ait iskemik inme öyküsü vardı. Antiagregan kullanan grupta hiç atriyal fibrilasyonu olan hasta yoktu. Yine bu grubun %92' sinde koroner arter hastalığı yoktu. İstatistiksel değerlendirme sonunda koroner arter hastalığı dışında (**p=0.014**) hiçbir risk faktörünün tedavi grupları arasında farka neden olmadığı görüldü.

İskemik inme alt tipinin ve etyolojisinin belirlenmesine yönelik olarak yapılan tetkikler sonrası 2 hastada sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu-

nun %50' den az olduğu saptandı. 12 hastanın da sol atriyum çapı 4 cm'den geniş bulundu. Bu bulgular açısından tedavi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Boyun damarlarındaki darlıkların derecelendirilmesi sonucunda da istatistiksel açıdan tedavi grupları arasında bir fark bulunamadı. Ancak antiagregan kullananların %54' ünde %30' dan az (hafif) darlık vardı, kumadin kullananların ise hiçbirinde %30' un üzerinde (orta-ağır derecede) darlık saptanmadı. %70' in üzerinde ciddi darlığı olan 6 hastanın yarısının antiagregan, diğer yarısının antiagregan+kumadin gruba dahil olduğu görüldü.

Etyopatogenez araştırmalarının sonucunda, belirlenen iskemik inme alt tiplerine göre hastaların %35' inin kardiyembolik, %32' sinin aterotrombotik, %6.7' sinin laküner sendrom gruplarına dağıldığı gözlemlendi. %26.3' ü ise hem aterotrombotik hem de kardiyembolik etyolojik faktörler taşıdığı için veya yeterli tetkik edilemediği için nedeni belirlenemeyenler grubunda yer aldı. İskemik inme alt tipi açısından tedavi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı.

Otuz yedi hastanın 1. ve 2. kraniyal MRG bulguları değerlendirildiğinde, 1. MRG' de ortalama 2.32 ± 3.30 mikrokanama varken, 2. MRG' de 2.81 ± 3.59 mikroka-

nama saptandı. Bu mikrokanama sayılarının tedavi gruplarına göre dağılımında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi. Ayrıca 2. MRG' lerde 1. MRG' ye göre artış gösteren mikrokanama sayısı açısından da tedavi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı.

Mikrokanama lokalizasyonları bakımından 1. ve 2. MRG' lerde fark gözlenmedi. Ancak her ikisinde de, mikrokanamaların yaklaşık %55' inin derin ve lobar bölgelerde birlikte olduğu saptandı. Mikrokanama dağılımlarının tedavi grupları arasında da farklılık göstermediği anlaşıldı.

Otuz yedi hastada kraniyal MRG' lerdeki beyaz cevher değişiklikleri (lökoariozis) Fazekas'ın sınıflandırmasına göre şu şekilde dağılmaktaydı: 12 hastada 1. derece (hafif), 6 hastada 2. derece (orta), ve 1 hastada 3. derece (ağır). 18 hastada lökoariozis saptanmadı. Tedavi gruplarının buna göre dağılımına bakarken hasta sayıları az olduğu için, lökoariozis dereceleri yok/hafif ve orta/ağır olmak üzere ikiye ayrıldı. Sonuçta tedavi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0.766$). Laküner enfarkt olup olmamasına göre de tedavi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p=0.692$).

İkinci ve birinci MRG' ler arasında mikrokanama sayısında artışa neden olabilecek tedavi şekli dışındaki risk faktörleri 37 hastada istatistiksel olarak değerlendirildi. Değişkenlerden hiçbirinin bağımsız faktör olmadığı saptandı.

İstatistiksel olarak mikrokanama sayısında artışa neden olabilecek etkenler gösterilemediğinden, ikinci MRG' sinde birinciye göre mikrokanama sayısında artış olan 14 hastanın demografik özellikleri

incelendi. Demografik özelliklerinin yanısıra inme risk faktörleri açısından da, mikrokanama sayısında artış olmayan 23 hastanın bulguları ile karşılaştırıldı. Hiçbir değişkenin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi (Tablo 6). İskemik inme etyopatogenezi ve tedavi şekillerine göre de bu iki grup hasta arasında fark saptanmadı. Aynı şekilde lökoariozis dereceleri ve lakün sayıları açısından da, mikrokanaması olanlarla olmayanlar arasında istatistiksel olarak farklılık gözlenmedi.

Otuz yedi hastanın 6 aylık takibi süresince yeni bir serebrovasküler olay gelişmedi. Ancak bir hasta 2. MRG' si çekildikten 2 ay sonra miyokart enfarktüsü nedeni ile öldü.

Tartışma

Oral antikoagülan kullanımının ilk yılı içinde, %30-70 oranında İSK geliştiği bildirilmektedir (1,13). İskemik inme nedeni ile bu tür ilaçları kullanan hastalarda (36/1000 hasta yılı), miyokart enfarktüsü (1-10/1000 hasta yılı) ve periferik arter hastalığı (4/1000 hasta yılı) gibi diğer nedenlerden dolayı kullananlara göre daha yüksek oranda İSK geliştiği rapor edilmektedir (14-16). Bu sonuçlar iskemik inmeli hastaların beyin vasküler yapılarının, diğer hastalarinkine göre yırtılmaya daha yatkın olduğu düşüncesini doğurmuştur. Ancak iskemik inmeli hastalarda bu yatkınlığı gösterecek, güvenilirliği kanıtlanmış bir test henüz mevcut değildir. Son yıllarda kraniyal MRG ile klinik belirtisi olmayan ancak beyinde morfolojik değişikliklere neden olabilecek risk faktörleri gösterilmeye çalışılmıştır. Özellikle gradient eko kesitlerinin, kanamaya yatkın mikroanjyopatiye işaret eden, hemosiderin içeren mikrokanama odaklarının tespitinde başarılı olması, bu konuya ilgiyi artırmıştır.

Anektodal bilgilerden sonra ilk kez 1994' te Scharf ve arkadaşları tarafından İSK geçirmiş hastalarda mikrokanama odaklarının sıklığı rapor edilmiştir (4). İskemik inmeli hastalardaki %5 oranında saptanan mikrokanama odaklarının, İSK' lı hastalarda %17 oranında görüldüğü belirtilmiştir. Ancak bu çalışmada hemosiderine hassas GE kesitleri kullanılmamıştır. T2 ağırlıklı GE kesitlerinin kraniyal MRG' ye eklendiği çalışmalarda, İSK' lı hastalardaki mikrokanama insidansı %33-71'e yükselmektedir (5,8,17). İskemik inmelerde kanama riskinin araştırıldığı çalışmalarda ise hastaların %18-53' ünde mikrokanama odağı tespit edilmiştir (16-19). Hasta örneklerinin seçimine ve popülasyonun özelliğine bağlı olarak bu oran çalışmadan çalışmaya değişmektedir. Bizim çalışmamızda da çoğunluğu (%60) tek başına veya antiagreganla birlikte OaK kullanan toplam 63 iskemik inmeli hastanın 38' inde (%60), ilk MRG' de mikrokanama odakları saptanmıştır. Bu oran mikrokanama insidansını artırabilecek, hematolojik anormallikler veya vaskülit gibi nedeni belirlenmiş iskemik inmeli grubun (grup 4), çalışmaya dahil edilmemesine rağmen yüksek bulunmuştur.

Literatürde normal yaşlı popülasyonda, mikrokanama prevalansı %3.1 ile %6.4 arasında bildirilmektedir. Sayı olarak da 1-5 arasında olabileceği Avustralya ve Japonya' da yapılan çalışmalar sonrasında bildirilmiştir (8,20,21). Hasta gruplarının yaşına ve genetik faktörlerine bağlı olarak bu sayı değişmektedir. Bu çalışmamızdaki hasta grubumuzun ortalama yaşının 65' ten küçük olması nedeni ile, insidans farklı olarak, 1' den fazla mikrokanama sayısı olanların oranına da bakılmıştır. Toplam 63 hastanın 29' unda 2 ve üzerinde mikrokanama odağı saptanmıştır (%46).

İskemik inmeli hastalardan oluşan çalışma grubumuzdaki mikrokanaama varlığını gösteren %60 (insidans) ve %46 (2 ve üzerinde mikrokanaama olanlar) oranları, literatürde bildirilenlere göre (%18-53) düşük değildir. Grubumuzdaki hastalarda lakün sıklığının fazla olması bu oranın yüksekliğini açıklayabilir. Çalışmalarda İSK'lı hastaların %31'inde lakün olduğu (5) ve mikrokanaama olan hastalarda da lakün sıklığının arttığı bildirilmektedir (8,19,21,22). Ayrıca lakün sayısı fazla olan hastalarda hipointens lezyon saptanma insidansının (%68), İSK geçiren hastalardan (%62) daha fazla olduğu rapor edilmiştir (68). Bunu destekleyen bir diğer çalışmada da mikrokanaama olan iskemik inmeli hastaların %53 oranında olduğu ve bunun %80'ini laküner infarktı olan hastaların oluşturduğu belirlenmiştir. Bir başka deyişle, laküner infarktı olan hastaların %66'sında mikrokanaama saptanmıştır (21). Bizim çalışma grubumuzdaki hastaların da %62'inde, aterosklerotik veya kardiyembolik kaynaklı lezyonların yanı sıra, laküner enfarkt olduğu belirlenmiştir. Mikrokanaama olan hastaların da %76'ında en az bir lakün olduğu saptanmıştır ($p=0.012$). Literatürle uyumlu olarak (8,21) 5'ten daha fazla mikrokanaama olanların %67'inde üçten fazla lakün olduğu, yani lakün sayısı attıkça mikrokanaama sayısının da arttığı gösterilmiştir ($p=0.004$). Lakün sıklığının fazla olması dışında, hasta sayısının az olması da mikrokanaama saptanma oranını artırmış olabilir. Ancak, prospektif olarak daha yüksek sayıda hasta ile çalışmak, hastalara 6 aylık takipte tekrar ulaşılamaması nedeni ile zor olmaktadır. Ayrıca, maliyeti artırmaktadır.

Altmış üç hastada sayı olarak mikrokanaamalar değerlendirildiğinde, 38'inde 1-13 arasında değişen mikrokanaama odağı saptanmıştır.

Bunların ortalaması 4.37 ± 3.73 olarak bulunmuştur. Daha önce yapılan çalışmalarda bu ortalama verilmediği için karşılaştırma yapılamamıştır. Ancak Kato ve arkadaşlarının inme alt tiplerindeki mikrokanaama sayılarına baktığı çalışmada (21), 35 İSK'lı hastada ortalama mikrokanaama sayısı 9.1 ± 3.8 , laküner infarktlı 66 hastada ise 7.4 ± 16.1 bulunmuştur. Diğer etyolojik gruplarda, kardiyembolik (23 hasta) ve aterotrombotik iskemik inmelerde (24 hasta), bu ortalamalar 2.5 ± 5.6 , 0.63 ± 1.93 olarak bildirilmiştir. Bizim hasta grubumuzda da laküner enfarktlı 7 hastanın mikrokanaama sayılarının ortalamasının diğer iskemik inme alt gruplarına göre yüksek olduğu bulunmuştur.

İnme alt tiplerinde mikrokanaama insidansının yüzdeleri Kato ve arkadaşlarının çalışmasında, İSK'da %71, laküner infarktı olanlarda %62 olarak belirtilmiştir (21). Kardiyembolik ve aterotrombotik orijinli iskemik inmeli hastalarda ise bu oran %30 ve %21 olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da 1. MRG bulgularına göre, laküner enfarktlı hastalarımızın %71'inde mikrokanaama saptanmıştır. Bunu %68 oranı ile nedeni belirlenemeyen iskemik inmeli hastalar takip etmektedir. Kardiyembolik ve aterotrombotik orijinli inme geçirenlerin ise %57 ve %50'inde mikrokanaama izlenmiştir. Her iki çalışmada da iskemik inme alt tiplerinden laküner infarktlı hastalarda, en yüksek oranda mikrokanaama görülmesi, birbiri ile uyumlu bir sonuçtur. Ancak bizim çalışmamızda diğer inme alt tiplerinde, Kato ve arkadaşlarının çalışmasındaki (21) göre daha fazla oranda mikrokanaama odağı saptanmıştır. Bu sonuç laküner enfarktların inme alt tipi dışında ek bulgu olarak kaydedilmesine ve lakün sıklığının diğer inme alt tiplerindeki hastalarımızda da faz-

la olması ile açıklanabilir. Hasta örnekleminizdeki bu farklılıklar nedeni ile, tüm hastalardaki ortalama mikrokanaama sayısı, Kato ve arkadaşlarının çalışmasındaki laküner infarktı olan hastalardan daha düşük, diğer inme alt tiplerinden daha yüksek çıkmıştır.

Bu çalışmada istatistiksel olarak, lakün varlığının dışında ileri yaşın ve ciddi lökoarozisin de mikrokanaama görülme insidansını artırdığı gösterilmiştir. İlk MRG'de mikrokanaama olan 38 hastanın yaş ortalaması 66.47 ± 7.95 iken, mikrokanaama olmayan 25 hastanınki 60.40 ± 7.95 olarak bulunmuştur ($p=0.009$). İleri yaşın, sağlıklı popülasyonda bile mikrokanaama oluşma ihtimalini artırdığı bilinmektedir (8,18). Bunda yaşla birlikte görülme sıklığı artan hipertansiyon ve serebral amiloidoz gibi hastalıkların etkili olabileceği düşünülmektedir (16,18-20). Fakat çalışma grubumuzda 1. MRG'lerine göre mikrokanaama olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında hipertansiyon, DM, hiperkolesterolemi ve sigara gibi iskemik inme risk faktörleri açısından fark bulunmamıştır. Ancak, hipertansiyonlu olgularda sıklıkla görülen küçük damar hastalığına işaret eden beyaz cevher değişikliklerinin (lökoarozisin), mikrokanaama olan hastalarda daha şiddetli olduğu saptanmıştır. 63 hastanın 47'inde 0-1 derece lökoarozis ve 16'ında (%26) 2-3. derece lökoarozis olduğu gözlenmiştir. Ayrıca lökoarozisin ileri yaş, hipertansiyon ve laküner enfarktlı ilişkili olduğu istatistiksel olarak gösterilmiştir.

Yaygın beyaz cevher lezyonunun, lökoarozisin mikroanjyopatiye bağlı doku hasarı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (21). İskemik inmeli hastalarda veya iskemik inme risk faktörü olanlarda, sağlıklılara göre lökoarozis görülme ihtima-

linin 10 kat arttığı bildirilmiştir (24,25). İskemik inmenin yanısıra (26,27), lökoarizisin mikrokanama ve İSK gelişme riskini de artırdığı gösterilmiştir (5,19). Kumadin kullanan 26 iskemik inmeli hastada İSK riskini etkileyebilecek risk faktörleri, inme özellikleri ve lökoariozis derecesi Smith ve arkadaşlarının çalışmasında da irdelenmiştir (28). Lökoariozisin kumadin kullanan iskemik inmeli hastalarda, İSK için bağımsız bir risk faktörü olduğu öne sürülmüştür. INR' nin 3' ün altında olduğu hastalarda bile güçlü bir etkisi olduğu savunulmuştur. Bununla birlikte çok sayıda inme öyküsünün bulunmasının ve karotis arter darlığının olmasının potansiyel bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir. Offenbacher ve arkadaşları da İSK gelişen 120 hastanın MRG' sinde %81 oranında yarısı orta-ağır şiddette olan lökoariozis saptamıştır (5). Ayrıca, bu hastaların %33' ünde mikrokanama olduğunu belirtmiştir. Bizim çalışmamızda da mikrokanama sayısının, lökoariozis derecesi ile ilişkili olabileceği istatistiksel olarak gösterilmiştir. Orta veya ağır şiddette lökoariozisi olanların %37' sinde mikrokanama saptanmıştır. Mikrokanaması olmayanların ise %92' sinde lökoariozis olmadığı veya hafif derecede olduğu gösterilmiştir ($p=0.016$). Sayı olarak değerlendirildiğinde de 2-3. derece lökoariozisi olanların 6.00 ± 5.15 , 0-1 derece lökoariozisi olanların ise 1.49 ± 1.88 ortalama mikrokanamaya sahip olduğu gösterilmiştir ($p=0.001$). Ancak Smith ve arkadaşlarının çalışmasında potansiyel risk faktörleri olarak vurguladığı çok sayıda inme öyküsü ve karotis darlığı açısından mikrokanaması olan ve olmayan hastalar arasında fark bulunamamıştır. INR ortalamaları da iki grup arasında farklı bulunmamıştır ($p=0.983$).

Yaşın, hipertansiyonun, lökoariozi-

sin ve lakünün birbirini etkileyebilecek faktörler olması nedeni ile yapılan lojistik regresyon analizi ile yaş ve lakün bağımsız risk faktörleri olarak saptanmıştır. Lökoariozisin bunların içinde yer alması hasta grubunun genç olması, ortalama yaşın 65' in altında olması ile açıklanabilir (ortalama yaş 64.06 ± 9.18). Lökoariozis oluşumu için risk faktörleri olan hastaların, kronik sürecin başlangıcında olması nedeniyle, lökoariozis şiddetinin 1' den 2' ye veya 3' e geçmemiş olması düşünülebilir.

Literatürde hipertansiyonu olan iskemik inmeli hastalarda mikrokanama insidansının %24-56 arasında değiştiği bildirilmiştir (5-7) Bu çalışmada hastaların %65' inde hipertansiyon saptanmıştır. Ancak mikrokanaması olanlarla olmayanlar arasında bir fark bulunamamıştır. Patolojik çalışmalarda hipertansif hastalarda bulunan orta-ciddi düzeyde lipohyalinozisin lökoariozisi ve lakünleri olan hastalarda da saptandığı gösterilmiştir (6,7,29). Yaygın mikroanjyopatiye işaret eden bu iskemik değişikliklerin, mikrokanama odakları olan hastalarda da bulunması, benzer patolojilere sahip olduklarını düşündürmektedir. Mikroanjyopatinin şiddeti mikrokanama odaklarının yanısıra, diğer iki iskemik lezyonun bulunması, lökoariozis derecesinin artması veya lakün sayısının artması ile belirlenebilir. Sonuçta, İSK' ya yol açabilen mikrokanama odaklarının prognozunu belirlemede lökoariozis derecesi (5,90) ve lakün sayısı (71) önem kazanmaktadır.

Mikrokanama odakları ile birlikte yaygın beyaz cevher değişikliklerinin ve lakünlerin birlikteliği serebral amiloid anjiyopatiyi (SAA) de akla getirmektedir (30). Ancak bu hastaların ileri yaşta olmaları ve mikrokanama odaklarının da çok sayıda lobar yerleşimli olma-

sı beklenir. Derin gri cevherde, korpus kallozumda ve serebellumda çok nadiren mikrokanama odağına rastlanır. Bizim çalışma grubumuzda 1. MRG' si değerlendirilen hastalardan 7' sinde yalnız lobar yerleşimli, 4' ünde de derin gri cevher yerleşimli mikrokanama odakları tespit edilmiştir. 3 hastada beyin sapı veya serebellumda, geriye kalan 24 hastada da derin gri cevher ve lobar bölgelerde lezyonlar saptanmıştır. Sadece lobar mikrokanaması olan 7 hasta tüm hastaların (31) %11' ini oluşturmaktadır ve bu hastaların yaş ortalamaları 70.14' tür. SAA da apolipoprotein E geninin $\epsilon 4$ alelinin bu hastalarda pozitif olması da destekleyici bir bulgudur (13). Bu nedenle bu 7 hastada genetik araştırmanın yapılması uygun olabilir. Ancak SAA' de mikrokanama sayısının hızla artmasının da bir diğer özelliği olduğu belirtilmektedir (32). Oysa bizim 1. ve 2. MRG' sini değerlendirdiğimiz 37 hastanın 6 aylık takibinde sadece 1-2 tane mikrokanama sayılarında artış saptanmıştır. Lobar mikrokanaması olan 7 hastanın 4' ünün 2. MRG' si çekilmiştir ve bunlardan da 2' sinde 1-2 mikrokanama artışı saptanmıştır.

Serebral amiloid anjiyopatinin yanısıra CADASIL' li (Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy) hastalarda da beyaz cevher değişiklikleri, rekürren enfarkt, ve demans kliniğe hakimdir. Aile öyküsünün ve baş ağrısının olması diğer özellikleridir. Bu hastaların GE-MRG' lerinde mikrokanama odaklarının saptanabileceği bildirilmektedir (33). Klinik olarak hastalarımızın hiçbirinde CADASIL düşünülmemiştir.

Bu çalışmada esas olarak tedavi şekillerinin mikrokanama oluşturma veya artırmadaki etkilerini göstermek hedeflenmişti. Daha önceki

çalışmalarda, ek sonuç olarak bu konu ile ilgili kısa birkaç not bildirilmiştir. Bunlardan birinde lökoarozis derecesi 0-1 olan 7 hastanın 3'ünde mikrokanama odaklarının saptandığı ve takiplerinde İSK geçirdikleri rapor edilmiştir (9). Bir diğer çalışmada da İSK'lı olan 72 hastanın 7'inde oral antikoagülan ve 8'inde antiagregan kullanım öyküsü olduğu belirtilmiştir. Tüm İSK'lı hastalardaki hemorajik lakün insidansına bakarken, anti-koagülan kullananlarda 1 tane olduğu, antiagregan kullananlarda ise hiç hemorajik lakün olmadığı not edilmiştir (4). Aspirin kulanırken İSK geçiren Çinli hasta grubunda yapılan bir çalışmada da mikrokanama odaklarının, aspirin kullanan ancak İSK geçirmeyen hastalara göre (%90, %33) daha fazla oranda olduğu bildirilmiştir (34). Fakat bu çalışmanın sonucunu etkileyebilecek iki nokta vardır. Birincisi retrospektif olan bu ça-

lışmada, mikrokanama odaklarını sayarken radyologlar büyük kanama alanlarını gördükleri için tamamen kör değillerdir. İkinci olarak da İSK'lı hastaların kan basınçlarının daha yüksek olduğu rapor edilmiştir. Bunun etkisini ortadan kaldırmak için hipertansiyonun ve aspirinin bağımsız etkileri lojistik regresyon analiz ile gösterilmemiştir. Bu nedenle İSK'lı hastalarda saptanan yüksek orandaki mikrokanama insidansının, salt tedavinin etkisi olduğu kesin olarak söylenemez.

Bizim çalışmamızda da tedavi gruplarına göre hastalar ayrıldığında mikrokanama insidansı açısından farklılık gözlenmemiştir. Antiagregan kullananların %64'ünde (16/25), kumadin kullananların %43'ünde (6/14) ve antiagregan+kumadin kullananların %66'sında (16/24) mikrokanama odağı saptanmıştır. Yaş, lökoarozis derecesi ve lakün

sayısı açısından tedavi grupları arasında istatistiksel olarak farklılık yokken mikrokanama bulunması açısından da fark gözlenmemiştir. İkinci MRG'si çekilen hasta sayısının yeterli olmaması nedeniyle, mikrokanama sayısında artışa yol açan, risk faktörlerinin ve tedavi şeklinin etkisinin gösterilemediği düşünülmüştür. Ancak, mikrokanama sayısındaki artışın, tüm hastalarda en fazla iki olması da, takip MRG'lerin daha geç bir dönemde yapıldığı takdirde riskin saptanabileceğini akla getirmektedir. Bu şekilde hasta sayısının artırıldığı veya takip süresinin uzatıldığı prospektif çalışmalarda, koruyucu inme tedavisi ile mikrokanama odaklarının sayısı arasındaki ilişkisi ortaya konabilir. Bundan yola çıkarak İSK riski yüksek olan, iskemik inmeli hastalarda antikoagülan tedavi planı çizilirken, prognoz mikrokanama sayısına göre belirlenebilir.

KAYNAKLAR

1. Franke C.L., de Jonge H., van Swieten J.C., et al. Intracerebral hematomas during anticoagulant treatment. *Stroke* 1990;21:726-730.
2. Hart R.G., Boop B.S., Anderson D.C. Oral anticoagulants and intracranial hemorrhage. *Stroke* 1995;26:1471.
3. Hylek E.M., Singer D.E. Risk factors for intracranial hemorrhage in outpatients taking warfarin. *Ann Intern Med* 1994;120:897-902.
4. Scharf J., Brauher E., Forsting M. et al. Significance of hemorrhagic lacunes on MRI in patients with hypertensive cerebrovascular disease and intracerebral hemorrhage. *Neuroradiology* 1999;36:504-508.
5. Offenbacher H., Fazekas F., Schmidt R. et al. MR of cerebral abnormalities concomitant with primary intracerebral hematomas. *AJNR Am J Neuroradiol* 1996;17:573-578.
6. Chan S., Kartha K., Yoon S.S., et al. Multifocal hypointense cerebral lesions on gradient-Echo MR are associated with chronic hypertension. *AJNR* 1996;17:1821-1827.
7. Fazekas F., Kleinert R., Roob G., et al. Histopathologic analysis of foci of signal loss on gradient echo T2-weighted MR images in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage: Evidence of microangiopathy-related microbleeds. *AJNR* 1999;20:637-642.
8. Kinoshita T., Okudera T., Tamura H., et al. Assessment of lacunar hemorrhage associated with hypertensive stroke by echoplanar gradient echo-T2 weighted MRI. *Stroke* 2000;31:1646-1650.
9. Tsushima Y, J Aoki, Keigo E. Brain microhemorrhages detected on T2 weighted gradient-echo MR images. *AJNR* 2003;24:88-96
10. Adams HJ, Bendixen BH, Kappelle et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke: Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 1993;24:35-41
11. Kannel WB, Dawber T.R. Sorlie T.B., et al. Components of blood pressure and risk of atherothrombotic brain infarction. The Framingham Study. *Stroke* 7;327-331,1976.
12. Hard R.G., Boop B.S., Anderson D.C. Oral anticoagulants and intracranial hemorrhage. *Stroke* 1995;26:857.
13. Kase C.S., Robinson R.K., Stein R.W., et al. Anticoagulant related intracerebral hemorrhage. *Neurology* 1985;35:943.
14. Algra A. SPIRIT: Bleeding complications in patients after cerebral ischemia treated with anticoagulant drugs. *Stroke* 1997;28:231.
15. Azar A.J., Koudstaal P.J., Winsten A.R. Risk of stroke during long term anticoagulant therapy in patients after myocardial infarction. *Ann Neurol* 1996;39:301-307.
16. Kwa VI.H., Franke C.L., Ben Verbeeten Jr., et al. Silent intracerebral microhemorrhages in patients with ischemic stroke. *Ann Neurol* 1998;44:372-377.
17. Lesnik Oberstein SAJ, van den Boom R, van Buchen MA et al. Cerebral microbleeds in CADASIL. *Neurology*. 2001;57:1066-1070
18. Tsushima Y, Tamura T, Unno Y, Multifocal low-signal brain lesions on T2-weighted gradient-echo imaging. *Neuroradiology* 2000;42:499-504.
19. Tanaka A., Ueno Y., Nakaama Y., et al. Small chronic hemorrhages and ischemic lesions in association with spontaneous intracerebral hematomas. *Stroke* 1999;30:1637-1642.
20. Roob G., Schmidt R., Kapeller P., et al. MRI evidence of past cerebral microbleeds in a healthy elderly population. *Neurology* 1999;52:991-994.
21. Kato H., Izomiyama M., Izomiyama K., et al. Silent cerebral microbleeds on T2-we-

- ighted MRI. *Stroke* 2002;33:1536-1540.
22. Kim D.E., Bae H.J., Lee S.H., et al. Gradient echo magnetic resonance imaging in the prediction of hemorrhagic vs ischemic stroke. *Arch Neurol* 2002;59:425-429.
 23. Challa VR, Moody D.M. The value of magnetic resonance imaging in the detection of type II hemorrhagic lacunes. *Stroke* 1989;17:822-825.
 24. Gerard G., Weisberg L.A. MRI periventricular lesions in adults. *Neurology* 1986;36:998-1001.
 25. Selekler K., Erzen C. Leukoaraiosis and intracerebral hematoma. *Stroke* 1989;20:1016-1020.
 26. Schmidt R., Fazekas F., Kliener G., et al. Magnetic resonance imaging signal hyperintensities in the deep and subcortical white matter. *Arch Neurol* 1992;49:825-827.
 27. Yamauchi H., Fukuda H., Oyanagi C. Significance of white matter high intensity lesions as a predictor of stroke from arteriosclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72:576-582.
 28. Smith E.E., Rosand J., Knudsen B.A., et al. Leukoaraiosis is associated with warfarin-related hemorrhage following ischemic stroke. *Neurology* 2002;59:193-197.
 29. Fisher C.M. Cerebral miliary aneurysms in hypertension. *Am J Pathol* 1972;66:313.
 30. Pendlebury WW, Iole E.D., Tracey R.P., et al. Intracerebral hemorrhage related to cerebral amyloid angiopathy and t-PA treatment. *Ann Neurol* 1991;29:210.
 31. Ropper A.H., Davis K.R. Lobar cerebral hemorrhages: acute clinical syndromes in 26 cases. *Ann Neurol* 1980;8:141.
 32. Greenberg SM, O'Donnell HC, Schaefer PM et al. MRI detection of new hemorrhages: Potential marker of progression in cerebral amyloid angiopathy. *Neurology* 99;53:1135-1138
 33. Lesnik Oberstein SAJ, van den Boom R, van Buchen MA et al. Cerebral microbleeds in CADASIL. *Neurology*. 2001;57:1066-1070
 34. Wong K.S., Chan Y. L., Liu J. Y., et al. Asymptomatic microbleeds as a risk factor for aspirin-associated intracerebral hemorrhages. *Neurology* 2003;60:511-513