

Akut Serebrovasküler Olayda Hipoterminin Mortaliteye Etkisi

Özlem Coşkun, Levent Ertuğrul İnan, Yeşim Sücüllü Karadağ, Serap Üçler, Neşe Şen Kaya

Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği, ANKARA

ÖZET

Amaç: Vücut ısısı, iskemiden kaynaklanan nöronal hasara önemli etkide bulunur. Vücut ısısında hafif-orta derecede düşüşlerin inme sonrası nöronal nekrozu azalttığı gösterilmiştir. Biz bu çalışmada hastanemize akut serebrovasküler olay nedeni ile başvuran hastalarda düşük vücut ısısının kısa dönem mortalite üzerine etkisini araştırdık.

Materyal ve Metod: S. B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği'ne akut serebrovasküler olay nedeni ile başvuran 205 hasta çalışmaya dahil edildi. Ateşi 36.5°C altı olarak ölçülen hastalar hipotermik ve 36.5°C ve üzeri ölçülen hastalar ise normotermik ve hipertermik olarak kabul edildi. Tüm hastaların rutin kan tetkikleri ve lökosit sayımları, C-reaktif protein, sedimentasyon değerleri kaydedildi. Hastaların mortalitesi ile ateş arasındaki ilişki değerlendirildi.

Sonuçlar: Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik verileri arasında fark yoktu. Hipotermik olan 113 hastanın 88'i taburcu olurken, 25 tanesi eksitus oldu. Normotermik-hipertermik olan 92 hastanın ise 31 tanesi eksitus oldu. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$). **Tartışma:** Hayvan inme modellerinde hipoterminin nöroprotektif etkisine karşılık hipertermi iskemik nöronal hasarı ve fizyolojik disfonksiyonu artırır. Ancak biz çalışmamızda hipoterminin kısa dönem mortalite üzerine etkisinin olmadığını tespit ettik.

ABSTRACT

Effect Of Hypothermia on Mortality in Patients Presented with Acute Cerebrovascular Disease

Objective: Body temperature is critically important in influencing outcome of neuronal injury resulting from stroke. Mild to moderate decrements in brain temperature have been shown to decrease post ischemic neuronal necrosis. In this study we investigated the body temperature on short term mortality of the patients with acute cerebrovascular disease.

Material and Methods: Two hundred five patients administrated with acute cerebrovascular disease were included in this study. Body temperature was classified as hypothermia ($<36.5^{\circ}\text{C}$) and normothermia-hyperthermia (36.5°C). We studied leukocyte count, C-reactive protein, sedimentation and other routines of the patients. Assosiation between the body temperature and the mortality of the patients was examined.

Results: There is not a difference between the patients for demographic characteristics. 88 of the 113 hypothermic patients discharged from hospital while 25 of them died. 31 of 92 normothermic-hyperthermic patients died. There is not a statistically difference between two groups ($p>0.05$).

Conclusions: Lowering body temperature through hypothermic therapy to be a strong neuroprotective measure and elevation of body temperature has been shown to result in more extensive brain damage have been demonstrated in animal stroke models. However, we didn't find an effect of hypothermia on short time mortality.

Keywords: cerebrovascular disease, hypothermia, mortality

Anahtar Kelimeler: serebrovasküler olay, hipotermi, mortalite

Yazışma Adresi: Dr. Özlem Coşkun

5. sok 7/2 Murat Apt. 06500 Bahçelievler, Ankara

Tel: 0312 215 65 04 Faks: 0312 466 36 26 oecoskun@hotmail.com

Dergiye Ulaşma Tarihi/Received: 02.12.2003

Revizyon İstenme Tarihi/Sent for revision: 18.12.2003

Kesin Kabul Tarihi/Accepted: 13.02.2004

*39.Ulusal Nöroloji Kongresi'nde poster olarak sunulmuştur.

GİRİŞ

Serebrovasküler hastalıklar en önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir. Artan yaşla birlikte inme insidans ve prevalansında artış olur. Populasyondaki yıllık insidansı binde 1,5-4, prevalansı 5-20 arasındadır. Erişkinlerdeki üçüncü önde gelen ölüm nedenidir⁽¹⁾.

Akut inmede serebral hasarın büyüklüğüne yüksek veya düşük sistolik kan basıncı, kan glukoz yüksekliği ve yüksek vücut ısısı gibi pekçok faktör katkıda bulunur. Vücut ısısı iskemiden kaynaklanan nöronal hasara önemli etkide bulunur. Vücut ısısında hafif-orta dereceli düşüşlerin post-iskemik nöronal nekrozu azalttığı gösterilmiştir⁽²⁾. Fokal serebral iskemide hipotermimin nöroprotektif etkisine karşılık hipertermi iskemik nöronal hasarı ve fizyolojik disfonksiyonu artırır⁽³⁾. Hayvan inme modellerinde hipotermik tedavinin güçlü nöroprotektif özelliği gösterilmiştir. İnsanlarda da hastaneye kabuldeki düşük vücut ısısının kısa dönem yaşam süresi ve nörolojik iyileşmede ilerleme kranial BT görüntülerinde daha az hasara neden olduğu gösterilmiştir⁽⁴⁾. Bu çalışmada akut dönem serebrovasküler olay nedeniyle kliniğimize başvuran hastalarda vücut ısısının kısa dönem mortalite üzerine etkisini araştırdık.

MATERYAL VE METOD

Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği'ne akut serebrovasküler olay nedeniyle başvuran hastalar çalışmaya alındı. İlk 24 saatten sonra hastaneye başvuran hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya alınan toplam 205 hastanın akut dönemde ölçülen ateşleri $<36.5^{\circ}\text{C}$ ve 36.5°C olarak sınıflandırıldı. $<36.5^{\circ}\text{C}$ hipotermi, 36.5°C normotermi-hipertermi olarak değerlendirildi. Tüm hastaların yaşları, cinsiyetleri, serebrovasküler hastalık için risk faktörleri kaydedildi. Tüm hastaların hastaneye başvurdıkları dönemde kan glukozu, lökosit sayımları, sedimentasyon ve C-reaktif protein (CRP) değerleri kaydedildi. Hastaların nörolojik muayeneleri kaydedildi ve her hasta için strok ciddiyet skoru adı altında puanlaması yapıldı (Tablo 1). Hastaların akut dönem mortaliteleri ile vücut ısısı arasında ilişki olup olmadığı değerlendirildi.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizde her iki grup arasındaki demografik verilerin karşılaştırılmasında independent sample t test ve ki-kare kullanıldı. Normotermik-hipertermik hastaların ateş değerleri ile CRP, sedimentasyon, kan glukoz düzeyi, lökosit

Tablo 1. Strok ciddiyet skoru puanlaması

Bilinç Durumu
Bilinç açık (0)
Uykuya meyilli (1)
Bilinç kapalı (2)
Afazi Birlikteliği
Afazi yok (0)
Motor afazi (1)
Sensorial afazi (1)
Global afazi (2)
Kranial Sinir Tutulumu (KST)
KST yok (0)
Bir tane KST (1)
İki tane KST (2)
Üç tane KST (3)
Motor Muayene
Etkilenmemiş (0)
Monoparezi (1)
Hemiparezi (2)
Hemipleji (3)
Quadripleji (4)
Duyu Muayenesi
Etkilenmemiş (0)
Hemihipoestezi (1)
Serebellar Muayene
Etkilenmemiş (0)
Tek taraflı tutulum (1)
Inkontinans
Yok (0)
Var (1)

sayımı, hastanede kalış süreleri ile ilişkinin değerlendirilmesinde Pearson korelasyon analizi kullanıldı. Eksitusa etkili olabilecek değişkenlerin analizinde backward logistik regresyon analizi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için p değeri 0.05 olarak alındı.

SONUÇLAR

Çalışmaya alınan 205 hastanın %43.9'u erkek, %56.1'i kadındı. Hastaların %70.2'sinde serebral infarkt, %29.8'inde ise serebral hemoraji vardı.

Ateşi ölçülen 113 hasta hipotermik, 92 hasta ise normotermik-hipertermik idi. Hipotermik olan hastaların yaş ortalaması 65.5 ± 11.4 iken normotermik-hipertermik olan hastaların 68.0 ± 12.6 idi ve her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$). Her iki grup karşılaştırıldığında cinsiyet açısından da fark yoktu ($p>0.05$).

Hipotermik ve normotermik-hipertermik hastalara bakıldığında hastalar arasında iskemik inme ve hemorajik inme oranları her iki grupta benzerdi ve aralarında istatistik olarak bir fark bulunmadı (Tablo 2) ($p>0.05$).

Serebrovasküler olay risk faktörleri açısından da (hipertansiyon, diabetes mellitus, sigara, iskemik kalp hastalığı, kalp kapak hastalığı, atrial fibrilasyon, ailede serebrovasküler olay öyküsü) her iki grup arasında istatistik olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ($p>0.05$).

Tablo 2. Hastaların ateş ve tanılarının dağılımı

ATEŞ	ENFARKT	HEMORAJİ	TOPLAM
HİPOTERMİ	79	34	113
NORMOTERMİ-HİPERTERMİ	65	27	92
TOPLAM	144	61	205

Her iki grup arasında hastaneye başvurdıkları dönemde ölçülen kan glukoz düzeyleri, sistolik-diastolik kan basınçları, sedimentasyon değerleri, hastanede kalış süreleri karşılaştırıldı. Hastaneye başvuru anında her iki grubun da kan şekerleri yüksek olarak tespit edildi, benzer durum sedimentasyon ve kan basınçları için de geçerli idi ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamadı ($p>0.05$). Hastanede kalış süresi normotermi-hipertermik grupta daha uzunken (11.04 ± 11.95), hipotermik grupta daha kısa idi (9.42 ± 5.58). Ancak her iki grup arasında istatistik fark yoktu ($p>0.05$).

Ateşi 36.5°C olan hastaların lökosit sayısı ortalaması iken 10986.96 ± 4141.09 , $<36.5^{\circ}\text{C}$ olan hastaların lökosit sayıları ise $9990.27\pm 35.88.25$ idi. Her iki grup arasında istatistiksel olarak fark yoktu ($p>0.05$).

Hastaların akut dönem CRP değerleri karşılaştırıldı. Hipotermik hastalarda CRP değer ortalaması 18.6955 ± 28.1297 iken, normotermik-hipertermik hastaların ise 31.7035 ± 43.9068 idi. Her iki grup karşılaştırıldığında fark istatistik olarak anlamlı idi ($p=0.05$) (Tablo 3). Normotermik - hipertermik hastaların ateşle; CRP, sedimentasyon, kan glukoz düzeyi, lökosit sayımı, hastanede kalış süreleri ile Pearson korelasyon analizinde ise; CRP ($r=0.323$, $p=0.000$), sedimentasyon ($r=0.265$, $p=0.000$), lökosit sayımı ($r=0.145$, $p=0.038$), hastanede kalış süresi ($r=0.337$, $p=0.000$) arasında ilişki tespit edilmiştir. Sonuç olarak ateş artışı ile CRP, sedimentasyon ve beyaz küre ölçümleri ve hastanede yatış süresi artmaktadır. Bu bulgular beklenenle

Tablo 3. Hastaların CRP ve lökosit değerlerinin ateş sınıflamasına göre dağılımı.

Ateş	Hasta sayısı	Ortalama Değeri (\pm SD)
*CRP düzeyi (mg/dl)		
Hipotermik	111	18.6955 ± 28.1297
Normotermik-hipertermik	86	31.7035 ± 43.9068
Lökosit sayımı (/ μl)		
Hipotermik	113	9990.27 ± 3588.25
Normotermik-hipertermik	92	10986.96 ± 4141.09

* $p=0.05$

Tablo 4. Lojistik regresyon modelinde mortaliteye etkili faktörler

Değişkenler	Beta	p	OR (Odds ratio)	%95 CI (Güven aralığı)
Hastanede kalış süresi (gün)	-0.061	0.04	0.944	0.88-0.99
CRP düzeyi (mg/dl)	0.014	0.02	1.014	1.00-1.02
Strok ciddiyeti (0-14)	0.620	0.0001	1.859	1.62-2.82
Constant	-2.51	0.01		

uyumlu olarak düşünülmüştür.

Düşünülen değişkenler eksitus yönünden tek tek analiz edilmiş ve <0.05 anlamlılık düzeyinde olanlar lojistik regresyon analizine alınmıştır. Hastanede kalış süresi, CRP, strok ciddiyetinin mortaliteye etkili olduğu tespit edildi (Tablo 4).

Hastanede kalış süresi uzadıkça ölüm riskinin azaldığı saptanmıştır (OR:0.94, %95 güven aralığı= 0.88-0.99). CRP düzeyi arttıkça eksitus oranının arttığı (OR: 1.014, %95 güven aralığı= 1.00-1.02) ve strok ciddiyet skoru puanı arttıkça ölüm riskinin 1.8 kat arttığı tespit edilmiştir (OR: 1.859, %95 güven aralığı: 1.62-2.82). Bütün bu değişkenlerin etkisi istatistiksel olarak anlamlıdır.

Hipotermik olan 113 hastanın 88 tanesi taburcu, 25 tanesi exitus oldu, normotermik-hipertermik olan 92 hastanın 61'i taburcu, 31 tanesi ise exitus oldu. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$).

TARTIŞMA

Akut inme sonrası vücut ısısının yükselmesi ile ilgili hayvanlarda hatırı sayılır çalışmalar vardır. Bu çalışmalarda inme başlangıcında kötü sonuçlar elde edilmiştir⁽⁵⁾. Düşük vücut sıcaklığı ile başvuran hastalarda kısa dönem iyi sonuçlarla ilgili az çalışma vardır⁽⁶⁾. Biz bu çalışmada akut serebrovasküler olay nedeni ile başvuran hastalarda vücut ısısı ile mortalite arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık. Vücut ısısı ile bağlantılı olabilecek faktörleri inceledik. Hiperterminin etyolojisi akut strok sonrası hastalarda net değildir. İntraventriküler veya subaraknoid hemorajiler sonrasında "santral" veya "nörojenik" ateş siktir⁽⁵⁾.

Çalışmamızda subaraknoid hemorajisi veya subdural, epidural hemorajisi olan hastalar bu durum gözönünde tutularak çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışmamızda iskemik inme veya serebral hemoraji ile hipotermi veya normotermi-hipertemi arasında herhangi bir ilişki tespit edilmemiştir. Hipotermi iskemik inme ve serebral hemorajiler sonrası ortaya çıkabilir. Lezyonun büyüklüğü, nekroz ve ödem vücut ısısını etkileyen faktörler olabilir⁽⁵⁾. Biz bu çalışmada iskemi

veya hemoraji açısından lezyon boyutunu değerlendirmedik. Bu yüzden lezyon boyutunun vücut ısısına etkisi üstündeki izlenimimiz net değildir.

Hipertermik hastalar hipotermik hastalarla karşılaştırıldığında mortalite oranlarının daha yüksek olduğuna ilişkin bilgiler vardır. Düşük vücut ısısının akut inme gelişiminde nöroprotektif etkileri ile ilgili yaklaşımlar spekülatiftir. Bununla birlikte birçok çalışmada penumbra nörodejeneratif sürecin gelişmesine ilişkin yavaşlama ile ilgili noktalara değinilmiştir⁽⁷⁾. Penumbra nekrotik bölgenin bulunduğu alanda nöronların hipoperfüze zonunu belirler ki burası yeterli normal aktivite yeteneğini kaybetmiş bölgedir⁽⁸⁾. Penumbra ısının düşmesi nörodejeneratif sürecin yavaşlamasına neden olabilir⁽⁶⁾. Erken çalışmalar post iskemik hipotermimin inefektif olduğunu göstermişlerdir⁽⁹⁾. Bu çalışmada hastaların kısa dönemde mortaliteleri ile ilişkili olabilecek faktörler karşılaştırıldığında vücut ısısının herhangi bir etkisinin olmadığını tespit ettik. Ancak hasta grupları hipotermik gruba normotermik-hipertermik grubun karşılaştırılması ile oluşturulmuştu. Biz sadece hipertermisi olan hastaları inceledik. Bununla birlikte hipotermimin de kısa dönemdeki mortaliteye pozitif yada negatif bir etkisini tespit edemedik. Kısa dönem mortalite üzerine etkisi olan faktörler hastaların CRP düzeyleri, hastanede kalış süreleri ve strok ciddiyet skorları olarak tespit ettik. Hastaların hastanede yattıkları gün sayısı arttıkça mortalite azalmakta idi. Bu ilk bakışta ters bir ilişki gibi görünmekle birlikte akut dönemde erken mortal sonuçlanan serebrovasküler olaylarla ilişkili olabileceği düşünüldü. Kısa dönem mortalitede etkili olduğu tespit edilen diğer iki parametre ise CRP ve strok ciddiyet skoru idi. Hastaların CRP değerleri ve strok ciddiyet skorları yükseldikçe mortalite riski artmakta idi. CRP ile vücut ısısı ve hastanede yatış süreleri arasında bir korelasyon bulduk. Bu durum vücut ısısının dolaylı olarak mortalite üzerinde etkili olabileceğini düşündürmekle birlikte lojistik regresyon analizinde böyle bir ilişki ile karşılaşmadık.

Castillo ve arkadaşları inme başlangıcını takiben 24 saat içinde hastaneye başvuran hastalarda bu dönem içinde hiperterminin negatif prognostik belirleyici olduğunu belirtmişlerdir⁽¹⁰⁾. Schwartz ve arkadaşları ise 251 hastadan oluşan çalışmalarında supratentorial intraserebral hemorajide başlangıç vücut ısısının bağımsız açıklayıcı bir prognostik faktör olmadığını tespit etmişlerdir fakat bu çalışmada ilk 72 saat içindeki vücut ısısı artışının hastalarda kötü sonuçla ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır⁽¹¹⁾. Biz çalışmamızda hastalarımızın ilk 24 saat içindeki vücut ısılarını değerlendirdik ve bu dönem içindeki hipotermimin mortaliteye etkisini araştırdık. Kammersgaard ve arkadaşlarının yaptıkları bir

çalışmada ise 390 hasta çalışmaya alınmış ve bu hastalar hipotermi (<37°C) ve hipertermi (37°C) grubu olarak sınıflandırılmış ve hastaların uzun dönem ve kısa dönem yaşam süresi oranlarına bakıldığında (kısa dönem mortalite ilk 3 ay) hipotermik hastalarda kısa ve uzun dönem mortalitenin daha etkili olduğunu ve vücut ısısındaki 1°C'lik düşüşün uzun dönem yaşam süresinde bağımsız bir risk faktörü olduğunu belirtmişlerdir⁽⁸⁾. Bizim çalışmada ise bu çalışma grubundan farklı olarak hipotermi sınırı daha düşük tutuldu. Vücut ısısı <36,5°C olan akut inmeli hastaları hipotermik kabul ederken 36,5°C normotermik-hipertermik olarak gruplandırıldı. Hipotermik hastaların karşılaştırıldığı hasta grubu sadece hipertermisi olan hasta grubu değildi, normotermik hastaları da içermektedir. Belki hipertermik hasta popülasyonu ile karşılaştırma yapılsaydı bir fark saptanabilirdi.

Sonuç olarak bu çalışmada akut dönem inme ile başvuran hastalarda <36,5°C olan vücut ısısının mortalite üzerine 36,5°C ile karşılaştırıldığında pozitif yada negatif bir etkisi tespit edilemedi.

KAYNAKLAR

1. Goldstein LB, Matchar DB: Clinical assessment of stroke. JAMA 1994;271:1114.
2. Ginsberg MD, Busto R: Combating hyperthermia in acute stroke: a significant clinical concern. Stroke. 1998;29:529-534.
3. Maher J, Hachinski V. Hypothermia as a potential treatment for cerebral ischemia. Cerebrovasc Brain Metab Rev. 1993;354-362.
4. Reith J, Jorgensen HS, Pedersen PM et al, Body temperature in acute stroke: relation to stroke severity, infarct size, mortality and outcome. Lancet. 1996;347: 422-425.
5. Hajat C, Hajat S, Sharma P, Effects of post stroke pyrexia on stroke outcome A meta-analysis of studies in patients. Stroke 2000; 31:410-414.
6. Kammersgaard LP, Jorgensen HS, Rungby JA et al, Admission body temperature predicts long term mortality after acute stroke The Copenhagen Stroke Study. Stroke. 2002; 33 :1759-1762.
7. Schwab S, Spranger M, Aschoff A et al, Brain temperature monitoring and modulation in patients with severe MCA infarction. Neurology. 1997; 48:762-767.
8. Olsen TS, Larsen B, Herning M et al, Blood flow and vascular reactivity in collaterally perfused brain tissue: Evidence of an ischemic penumbra in patients with acute stroke, Stroke. 1983; 14:332-341.
9. Dietrich WD, Busto R, Alonso O et al, Intraischemic but not post ischemic brain hypothermia protects chronically following global forebrain ischemia in rats. J Cereb Blood Flow Metab. 1993; 13:541-549.
10. Castillo J, Davalos A, Marrugad J, Noya M, Timing for fever related brain damage in acute ischemic stroke. Stroke .1998;29:2455-2460.
11. Schwarz S, Hafner K, Aschoff A, Schwab S. Incidence and prognostic significance of fever following intracerebral hemorrhage. Neurology. 2000;54:354-361.