

# SAK'LARDA PRE-OP NİMODİPİN KULLANIMININ PROGNOZA ETKİSİ

M. Özkan\*, M. Özçelik\*, E. Ersoy \*, S. Kesken\*, Y. Zorlu\*\*

*Bu çalışmada Spontan Subaraknoid Kanama (SAK)'larda preoperatif nimodipin kullanımının prognoza etkisi araştırıldı. Toplam 102 hastadan 51'i (ortalama yaş 53.6) preoperatif dönemde sadece anti-ödem tedavi alırken; 51'ine (ortalama yaş 50.9) anti-ödem tedaviye ilaveten 360 mg/gün dozunda, ortalama 16.3(2-28) gün süre ile nimodipin verildi. Nimodipin alan gruptaki 44 hastaya serebral anjiyografi yapıldı; 24 hastada intrakraniyal aneurizma saptandı. Bu gruptaki 27 hasta defisitsiz externe edilirken; 12 hastada nörolojik defisit gelişti, 12'si de exitus oldu. Kontrol grubunda ise 43 hastaya serebral anjiyografi yapıldı; 32 hastada intrakraniyal aneurizma saptandı. 25 hasta nörolojik defisitsiz externe edilirken, 13 hasta da exitus oldu. Her iki grubun sonuçları "ki kare" ve "wilcoxon" testleri ile karşılaştırıldı; istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. SAK'larda preoperatif dönemde nimodipinin tedaviye ilavesi prognoza etkisiz bulundu.*

**Anahtar kelimeler:** Subaraknoid kanama, nimodipin

## **The effect of nimodipine usage preoperatively on prognosis in spontan subarachnoid hemorrhage**

*The effect of nimodipine preoperatively use on spontan subarachnoid hemorrhage is investigated. Total 102 patients, 51 of them treated with anti-edema preoperatively (mean age 53.6) and the other 51 nimodipine 360 mg/day (mean day 16.3) added to anti-edema treatment (mean age 50.9). Cerebral angiography performed on 44 patients in nimodipine group and 24 intracranial aneurysm determined. In this group, 27 patients had no neurological deficit, 12 patients had permanent neurological deficit and there were 12 exitus. In control group, cerebral angiography performed on 43 patients and 32 intracranial aneurysm determined. In this group 25 patients had no neurological deficit, 13 patients neurological deficit and there were 13 exitus. Results of these two groups compared "X square" and "wilcoxon" tests. These two groups are statically insignificant. Adding nimodipine to preoperatively treatment of subarachnoid hemorrhage had no effect on prognosis.*

**Key words:** Subarachnoid hemorrhage, nimodipine

Subaraknoid kanama (SAK)'nın bir komplikasyonu olarak ortaya çıkan serebral iskemiyeye vakaların yaklaşık %30'unda rastlanılmaktadır (6). Büyük serebral arterlerdeki daralma anjiyografik olarak SAK'dan sonraki 3. veya 4.günde ortaya çıkmakta ve bu durum ortalama olarak 7.günde pik yapmaktadır (5,6,18). Gelişen iskemik defisit de bu günlerde kliniğe yansımaktadır. Ancak bazen anjiyografide vazospazm saptanmasına rağmen, hiçbir nörolojik defisit gözlenmeyişi; olayın sadece vazospazma bağlı olmayıp, bilinmeyen bazı mekanizmaların da olayda rol aldığını düşündürmektedir (1,5,6,9).

Bir kalsiyum antagonistisi olan nimodipinin SAK

sonrası gelişen gecikmiş serebral iskemiyeye insidansını azalttığı bildirilmekle beraber, bunu hangi yollarla sağladığı henüz tam olarak aydınlatılmamıştır. 1976 yılında Allen ve arkadaşları yaptıkları deneysel çalışmalarda büyük serebral arterlerde kontraksiyona özellikle extrasellüler kalsiyumun yol açtığını gösterdiler. Bunun sonucunda kalsiyum kanal blokörlerinin güçlü bir serebral vazospazm inhibitörü olduğu ve serebral iskemiyeyi azalttığı ileri sürüldü (1,9,11,13,15-17).

Serebro-vasküler düz kaslar, sistemik arterlerin düz kaslarına kıyasla hücre dışı kalsiyum konsantrasyon değişikliklerine ve nimodipin gibi kalsiyum antagonistlerine daha duyarlıdır (6,12,13). Nimodipin orta derecede serebral vazodilatatör bir etki göstermektedir.

Buna karşın oluşan serebral reaktiviteyi de bozmaktadır. Yapılan çalışmalar göstermiştir ki nimodipin; anjiyografi ile belirlenen serebral vazospazm insidansı-

\* Uzm. Dr. SSK Tepecik Eğt. Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İzmir

\*\* Klinik Şefi, SSK Tepecik Eğt. Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İzmir

XXXII. Ulusal Nöroloji Kongresi'nde poster olarak sunulmuştur.

nı ve şiddetini azaltmaz (18). Sadece bu vazospazmın yarattığı klinik kötüleşmeyi önler (7,8). Bu çalışmada, nimodipinin iskemik olay ve kanıtlanmış serebral infarkt ile SAK sonrasında gelişen klinik tablo üzerindeki etkilelerini gözlemek amacıyla planlanmıştır.

### Gereç ve yöntem:

Çalışma toplam 102 hasta üzerinde yürütüldü. Her biri 51 hastadan oluşan iki grup oluşturuldu. İlk grup (I.grup) kliniğimize yatan ve nimodipin tedavisi alan hastalardı. Bu hastalar klinikte yattıkları süre içinde prospektif olarak takip edildiler. Kontrol grubu (II.grup) ise, önceki yıllarda kliniğimizde SAK tanısıyla yatan ve nimodipin tedavisi almamış olan hastalardan retrospektif olarak toplandı.

I.gruptaki hastaların 21'i kadın,30'u erkek idi ve yaşları 18 ile 75 (ortalama 50.9) arasında değişmekteydi. II.grupta ise 25 kadın, 26 erkek hasta mevcuttu ve yaşları 21 ile 79 (ortalama 53.6) arasındaydı.

SAK tanısı lomber ponksiyon ve Bilgisayarlı Beyin Tomografisi (BBT) ile konuldu. SAK'ın erken dönem komplikasyonu olan belirgin intraserebral hematoma ve hidrosefali tespit edilen hastalar çalışma dışı tutuldu. Tüm hastalara dexamethasone ile anti-ödem tedavisi uygulandı.

Tüm hastalara yatışlarının ilk 24 saati içerisinde BBT çektirildi.4 hastada BBT'de SAK bulguları gözlenmedi. Ancak lomber ponksiyon ve klinik olarak konulan SAK tanısı anjiyografi ile desteklendi. Bu 4 hastanın anjiyografisinde anevrizma saptandı. Çalışma grubundaki 51 hastadan 44 tanesi 4 saatte bir 60 mg oral nimodipin, 7 tanesi ise 10 ml/h'den infüzyon şeklinde nimodipin tedavisi aldılar. Hastalar klinikte yattıkları süre içinde ortalama 16.29 gün (2-28) nimodipin kullandılar. Nimodipin alan gruptan 44, kontrol grubundan ise 43 hastaya anjiyografi yapılabilirdi.

Çalışma grubundaki hastalar kliniğe yatışlarında ve taburcu olurken tam bir nörolojik muayeneye tabii tutuldular. Kontrol grubu ise dosya bilgilerine göre değerlendirildi.

Hastaların bu klinik bulguları Botterel sınıflamasına göre evrelendirildi. Her evreye bir puan verilerek hastaların nörolojik defisit skorları elde edildi (Tablo-1).

Klinik evresi I olan hastaların skoru 1 idi ve klinik olarak asemptomatik ya da minimal baş ağrısı veya ense sertliği mevcuttu. II nci evredeki hastaların skoru 2 idi ve ileri derece-de baş ağrısı ve ense sertliği ile kranial sinir felci dışında nörolojik defisit yoktu. Somnolans, konfüzyon gibi bilinç bozuklukları ve fokal nörolojik defisitlerin olduğu evre III 'deki hastaların skoru 3 olarak kabul edildi. Yine evre III'e ilaveten stupor ile ağır nörolojik defisit ve vegetatif bozuklukların olduğu evre IV'de skor 4 idi.Son olarak derin komadaki hastaların oluşturduğu evre V'n skoru 5 kabul edildi. Ayrıca exitus olan hastalara da 6 puan verildi.Böylece her iki gruptaki hastaların kliniğe gelişte ve çıkışta nörolojik defisit skorları saptandı. Sonuçta elde edilen bu skorlar;grup içinde ve gruplar arasında "ki kare" ve "wilcoxon" testleri ile istatiksiksel olarak değerlendirildi.

Hastaların yattıkları süre içinde klinik takipleri yapıldı: Kan basıncı, nabız dakika sayısı ve nörolojik muayeneleri kaydedildi. Her hastanın tam kan, idrar-kan, idrar, biyokimya, kanama zamanı, pıhtılaşma zamanı, protrombin zamanı, EKG, Tele ve PA Akciğer grafisi tetkikleri yapıldı. Hastalarda kronik alkol alımı, sigara kullanımı (10 adet/gün'den fazla), hipertansiyon, diyabet, kronik akciğer hastalığı, periferik damar hastalığı kardiyovasküler hastalıklar risk faktörü olarak kabul edildi.

Genel durumdaki kötüleşmeyi tanımlamada klinik kriterler kullanıldı. Durumu uygun olan hastalara yeniden BBT yapıldı. Kötüleşme nedenleri yeniden kanama, serebral iskemi veya infarkt, ya da diğer komplikasyonlar olarak kabul edildi.

### Sonuçlar:

Çalışma grubu 30'u erkek,21'i kadın olmak üzere 51 hastadan oluşuyordu. Hastaların yaşları 18 ile 75 arasında değişmekteydi (ortalama 50.9). Risk faktörü olarak hastaların 1'inde diyabet,19'unda hipertansiyon,1'inde kronik akciğer hastalığı ve 5'inde de kardiyovasküler hastalık saptandı.4 hastada kronik alkol kullanımı;26 hastada ise günde 10 adet-ten fazla sigara içimi öyküsü mevcuttu. Kontrol grubundaki 51 hastanın 26'sı erkek,25'i kadını ve yaşları 21 ile 79 arasındaydı (ortalama 53.6) .3 hastada diyabet,14 hastada hipertansiyon ve 3 hastada da kardiyovasküler hastalık risk faktörü olarak saptandı. Her iki grup arasında yaş,cins ve risk faktörleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamadı.

Çalışma grubundan 44 hastaya anjiyografi yapılabilirdi. 24 hastada anjiyografide anevrizma saptanırken; 13

**Tablo-1:** Başvuru sırasında klinik evrelerin gruplara göre dağılımı

|     | I.Grup  | II.Grup | Toplam  |
|-----|---------|---------|---------|
| I   | 11(%10) | 18(%17) | 29(%28) |
| II  | 15(%14) | 13(%12) | 28(%27) |
| III | 8(%8)   | 6(%6)   | 14(%14) |
| IV  | 12(%11) | 8(%8)   | 20(%20) |
| V   | 5(%5)   | 6(%6)   | 11(%10) |

**Tablo-2:** Anevrizma lokalizasyonlarının gruplara göre dağılımı

|                | I.Grup | II.Grup |
|----------------|--------|---------|
| Ant.Comm.A.    | 11     | 16      |
| Int.Carotid A. | 4      | 3       |
| MCA            | 6      | 3       |
| Diğerleri      | 3      | 10      |
| Normal         | 20     | 11      |

hastada ise vazospazm gözlemlendi. Kontrol grubunda 43 hastaya anjiyografi yapıldı. Anjiyografide 32 hastada anevrizma ve 10 hastada vazospazm saptandı. Bu sonuçlar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Anjiyografide saptanan anevrizmalar anatomik lokalizasyonlarına göre Anterior Communican Arter, Medial Communican Arter, Internal Carotid Arter ve diğer lokalizasyonlar olmak üzere sınıflandırıldı, ancak gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamadı (Tablo-2).

Mortalite sayıları açısından gruplar incelendiğinde de istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı. Mortalite sayısı çalışma grubunda 12(%23.52), kontrol grubunda ise 13 (%25.47) idi.

Her iki gruptaki hastalara kliniğe yatışları ve çıkışları sırasında, klinik evrelerine göre puan verilerek her hastanın nörolojik defisit skoru elde edildi. Çalışma grubunda 11 hasta evre I 'de, 15 hasta evre II 'de, 8 hasta evre III 'de, 12 hasta evre IV 'de ve 8 hasta da evre V 'de iken kliniğe yatırıldı. Evre I'de 1 hasta ex oldu, 1 hastanın klinik durumu kötüleşti ve 9 hasta da nörolojik defisitsiz olarak externe edildi. Evre II'de 1 hasta ex oldu, 2 hasta da klinik kötüleşme saptandı ve 12 hasta nörolojik defisitsiz externe edildi. Evre III'de 4 hasta ex olurken, 1 hasta da kalıcı nörolojik defisit gelişti, 3 hasta da ise nörolojik defisit kalmadı. Evre IV'deki hastaların 4'ü ex oldu, 7 hasta da kalıcı nörolojik defisit gelişti ve 1 hasta ise nörolojik defisitsiz olarak taburcu edildi. Evre V'de ise 3 hasta ex olurken 2 hasta nörolojik defisitsiz olarak externe edildi.

Kontrol grubunda ise Evre I'deki 20 hastanın 2'si ex oldu, 2 hastada kalıcı nörolojik defisit gelişti ve 16 hasta defisitsiz externe edildi. Evre II'de başvuran 10 hastadan 2'si ex olurken 2 hasta nörolojik defisitli ve 6 hasta da sağlıklı olarak externe edildi. Evre III'de iken kliniğimize başvuran 7 hastadan 3'ü ex olurken ,3 hasta da kalıcı nörolojik defisit gelişti ve 1 hasta defisitsiz externe edildi. Yine Evre IV'deki 8 hastanın 1'i ex oldu, 6 hasta defisitli ve 1 hasta da defisitsiz olarak taburcu oldu. Evre V'deki 6 hastanın ise 5'i ex oldu ve 1 hasta kalıcı nörolojik defisitli externe oldu.

Bu hastalara kliniğe yatış ve çıkıştaki klinik evrelerine göre puan verildi. Bu puanlama yöntemi bizim tarafımızdan geliştirildi. Tüm hastaların yatış ve çıkıştaki puanları toplanarak bir total skor elde edildi. Çalışma grubunda total yatış skoru 138; total çıkış skoru 116 bulundu. Kontrol grubunda ise bu skorlar 145 ve 126 olarak belirlendi. Bu skorlar hem grup içinde, hem de gruplar arasında istatistiksel olarak değerlendirildi; anlamlı bir ilişki saptanmadı.

### Tartışma:

Subaraknoid kanamalardan sonra sıklıkla serebral infarkt geliştiği ve bunun nörolojik defisit insidansını artırdığı bilinmektedir. Bu nedenle son zamanlarda yapılan tüm çalışmalar bu serebral iskemiye önlemeye yöneliktir. İşte kalsiyum kanal blokerleri de bu amaçla geliştirilmiş ajanlardır. Biz de bu çalışmamızda bir kalsiyum kanal blokörü olan nimodipinin spontan SAK sonrası gelişen serebral iskemi ve klinik üzerindeki etkilerini araştırdık.

Allen ve ark. 1983 yılında toplam 126 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, hastalara 21 gün nimodipin tedavisi verdiler. Nimodipin kullanan 56 hastadan sadece 1 tanesinde; plasebo alan 60 hastadan ise 8 tanesinde klinik kötüleşme gözlemlendi. Yalnız vazospazmla ilişkili klinik kötüleşmede ki azalma %86 olarak bulundu. Ancak tüm olgular birlikte değerlendirildiğinde istatistiksel anlam taşıyan bir etki elde edilemedi (1). Biz de bu çalışmamızda vazospazm üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etki gözleyemedik.

Yine 1987'de Neil-Dwyer ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada nimodipinin vazospazm üzerine etkili olduğu ileri sürüldü. Ancak mortaliteyi etkilemeyip, morbiditede ılımlı bir fayda sağladığı gözlemlendi (2,6). Biz ise ne mortalite, ne de morbidite üzerinde etkisini gördük.

1988 yılında Petruk ve ark. ise yaptıkları çalışmada hastalara yüksek doz (540mg/gün) nimodipin verdiler. 21 gün ve 3 ay sonra klinik durumları karşılaştırdılar. Sonuçta istatistiksel bir anlam elde edemediler(3). Öhmer ve ark.'nın 1991 yılında yaptıkları bir çalışmada 213 hastaya 21 gün boyunca iv-po olarak nimodipin verilmiş. Hastaların kliniği Hunt ve Hess'e göre I ile III arasındaymış. Sonuçta nimodipinin vazospazm üzerindeki etkinliği gösterilmiş (21). Yaptığımız çalışma da biz de nimodipinin klinik üzerine etkisinin istatistiksel olarak anlamsız olduğunu saptadık.

Philippon ve ark.'nın 1986 yılında yaptıkları çalışmada vazospazma ilişkin klinik kötüleşmede %71 oranında rölatif bir azalma saptandı(2). 1989 yılında çok merkezli ve çok sayıda hasta üzerinde İngiliz Anevrizma Nimodipin Çalışması yürütüldü. Bu çalışmada hastalara 4 saatte bir 60 mg oral nimodipin verildi. Hasta-

lar 3 ay kullanımdan sonra değerlendirildi. Sonuçta nimodipinin vazospazma bağlı klinik kötüleşme insidansını %40 oranında azalttığı ileri sürüldü.(6). Bizim yaptığımız çalışmada ise nimodipinin klinik üzerinde yararlı bir etkisi saptanamadı.

1996 yılında Fred ve ark. yukarıda belirtilen çalışmalar üzerinde bir metaanaliz yayınlamışlar. Toplam 1202 hasta değerlendirmeye alınmış ve nimodipinin vazospazma bağlı nörolojik defisit ve/veya mortalite oranını anlamlı derecede azalttığı gözlenmekle birlikte mortalite üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptanmamış. Ayrıca yeniden kanama oranının nimodipinin azalttığı rapor edilmiş (20). Nimodipinin serebral vazospazma etkisi radyolojik çalışmalarla da araştırılmıştır. Espinosa ve ark. ile Philippon ve ark.'nın yaptıkları çalışmalarda nimodipinin radyolojik vazospazma etkisi bulunamamıştır (2,6,15). Biz de yaptığımız çalışmada, nimodipinin angiografide saptanan vazospazm üzerine etkisinin olmadığını saptadık.

Daha önce yapılan çalışmalar değerlendirildiği zaman nimodipinin serebral vazospazm üzerindeki yararlı etkisinin halen tartışmalı olduğu görülmektedir. Bu da nimodipinin etki mekanizmasının tam olarak bilinmemesinden kaynaklanmaktadır. Bir kalsiyum kanal blokörü olan nimodipinin serebral anevrizma rüptürü nedeniyle gelişen SAK'larda; vazospazm ve serebral iskemi insidansını ve de şiddetini azalttığı ileri sürülmektedir. Ancak biz kendi grubumuzda bu etkiyi gözleyemedik. Kontrol grubuna plasebo veremeyip anti-ödem tedavi vermemizin ve oral nimodipin kullanımının bizi bu sonuca götürdüğü; parenteral kullanım sayısının ise yorum yapılamayacak kadar az olduğu kanısındayız.

#### Kaynaklar:

- 1- Adams HP Jr, Kasell NF, Torner JC, Nibbelink DW. Early management of aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a report of the Cooperative Aneurysm study. J Neurosurg 1988;54:141-145
- 2- Allen GS, Ahn HS, Preziosi TJ. Cerebral arterial spasm a controlled trial of nimodipine in patients with subarachnoid hemorrhage. N Eng J Med 1983;308:619-624.
- 3- Auer LM. Acute operation and preventive nimodipine improve outcome in patients with ruptured cerebral aneurysms. Neurosurgery 1984;15:57-66
- 4- Doshi R, Neil-Dwyer G. A clinicopathological study on patients following a subarachnoid haemorrhage. J Neurosurg 1980;52:295-301
- 5- Espinosa F, Weir B, Overton T. A randomised placebo controlled double blind trial of nimodipine after subarachnoid haemorrhage in monkeys. J Neurosurg 1984;60:1167-1172
- 6- Gelmers HJ, Gorter K, de Weerd CJ. A controlled trial of nimodipine in acute ischemic stroke. N Eng J Med 1988;318:203-207.
- 7- Gilsbach JM. Nimodipine in the prevention of ischemic deficits after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Acta Neurochir (suppl.)1988;45:41-45.
- 8- Pickard JD, Murray GD, Illingworth R. Effect of oral nimodipine on cerebral infarction and outcome after subarachnoid hemorrhage: British aneurysm nimodipine trial. Br Med J 1989;298:636-642.
- 9- Jan M, Buchheit F, Tremoulet M. Therapeutic trial of intravenous nimodipine in patients with established cerebral vasospasm after rupture of intracranial aneurysm. Neurosurg 1981;54:141-145
- 10- Kazda S, Toward R. Nimodipine; a new calcium antagonist drug with a prefrontal cerebrovascular action. Acta Neurochir 1982; 63:259-265
- 11- Mee E, Dorrance D, Lowe D. Controlled study of nimodipine in aneurysm patients treated early after subarachnoid hemorrhage. Neurosurg 1988;22:484-490
- 12- Messeter K, Brandt L, Ljunggren B. Prediction and prevention of delayed ischemic dysfunction after subarachnoid hemorrhage and early operation. Neurosurg 1987;20:548-553
- 13- Petruk KC, West M, Mohr G. Nimodipine treatment in poor grade aneurysm patients. J Neurochir 1988;68:505-517
- 14- Philippon J, Grab R, Degreou F. Prevention of vasospasm in subarachnoid hemorrhage, A controlled study with nimodipine. Acta Neurochir 1986;82:110-114
- 15- Pickard JD, Murray GD, Illingworth R. Effect of oral nimodipine on cerebral infarction and outcome after subarachnoid hemorrhage: British aneurysm nimodipine trial. Br Med J 1989;298:636-642
- 16- Rosentein J, Dah-Jium A, Symon L. Relationship between hemispheric cerebral flow, central conduction time, and clinical grade in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. J Neurosurg 1985;62:25-30.
- 17- Saito I, Shigeno T, Aritake K. Vasospasm assessed by angiography and computerized tomography. J Neurosurg 1979;51:466-475
- 18- Simeone FA, Trepper PJ, Brown DJ. Cerebral blood flow evaluation of prolonged experimental vasospasm. J Neurosurg 1972;37:302-311.
- 19- Voldby B, Enevoldsen EM, Jensen FT. Cerebrovascular reactivity in patient with ruptured intracranial aneurysms. J Neurosurg 1985;62:59-67.
- 20- G. Fred M.D. Barker, S. Christopher; Efficacy of prophylactic nimodipine for delayed ischemic deficit after subarachnoid hemorrhage: a metaanalysis. J Neurosurg 1996, 84: 405-414.
- 21- Öhman J, Servo A, Heiskanen O: Risks factors of serebral infarction in good-grade patients after aneurysmal subarachnoid hemorrhage and surgery: a prospective study. J Neurosurg 1991, 74: 14-20.