

İskemik inmede penumbbral alanın sonuç infarkt hacmi ve klinik prognozu üzerine etkisi*

Influence of penumbbral area on final infarct volume and clinical outcome in ischemic stroke*

Hatice Şap¹, Muazzez Betigül Yürüten Çorbacıoğlu², Osman Serhat Tokgöz²

¹Sağlık Bakanlığı, Numune Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Konya

²Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Konya

Hatice Şap orcid.org/ 0000-0002-4919-0285

Muazzez Betigül Yürüten Çorbacıoğlu orcid.org/ 0000-0003-3253-2928

Osman Serhat Tokgöz orcid.org/ 0000-0003-2630-1891

Öz

Amaç: Klinik seyir üzerine yapılan çalışmalar inme progresyonunu takip etmede çok önemli bir yer tutar. Perfüzyon MR görüntülemelerinin akut iskemik inmede kullanıma girmesi penumbbral alanın tespiti ve kurtarılması adına önemli bir köşe taşı olmuştur.

Gereç ve Yöntem: İlk 24 saat içinde akut iskemik inme atağı geçiren hastaların geliş difüzyon ve perfüzyon ağırlıklı manyetik rezonans görüntülemeleri (MRG) tespit edildi. Perfüzyon-difüzyon uyumsuzluğu ciddi, orta-hafif ve olmama durumlarına göre 3 gruba ayrıldı.

İyi klinik yanıt (İKY) gelişip gelişmediği başlangıç ve 15. gün klinik skorları (The National Institute of Health Stroke Scale, European Stroke Scale and Modified Rankin Scale) kullanılarak tespit edildi. Finalde lezyon hacim (FLH) büyümesi tespiti için 15. gün çekilen T2 ağırlıklı MRG ile başlangıç difüzyon ağırlıklı MRG hacim farkları alındı.

Bulgular: Ciddi uyumsuzluğun olduğu grupta FLH de büyüme, hafif-orta uyumsuzluk olan gruba ve uyumsuzluğu olmayan gruba göre anlamlı derecede yüksek idi (sırasıyla, median: 37 cm³, %95 CoI: 26.0-55.0; median: 10 cm³, %95CoI: 0-16.0; median: - 1.50 cm³, %95 CoI: -4.0 /8.0, $\chi^2 = 8.294$, $p=0.017$).

Uyumsuzluk ciddiyetinin İKY ile sonlanmaya etkisi ise istatistiksel olarak anlamlı değildi ($\chi^2:1.959$, $p:0,162$).

İKY'nin elde edilme oranı FLH de büyüme olmayan grupta büyüme olan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($\chi^2:7,62$, $p:0,02$). Ancak ile İKY elde etme adına FLH hacim değişiminin bağımsız bir prediktör özelliği bulunmamıştır ($p:0.086$, OR:0.972, %95CI:0.942-1.004).

Sonuç: Bu çalışmanın sonuçları şiddetli difüzyon-perfüzyon uyumsuzluğu olan akut iskemik inmeli hastaların radyolojik ve klinik gidişatları daha ciddi olabilir ve tedavide daha dikkatli olunmalıdır.

Anahtar Kelimeler: İskemik inme, difüzyon/perfüzyon uyumsuzluğu, sonuç infarktta büyüme, iyi klinik yanıt

Abstract

Objective: Clinical outcome studies take an important place in following the progression of stroke. The use of perfusion weighted MR imaging in acute ischemic stroke has been an important cornerstone for the detection and treatment of the penumbbral area.

Material and Method: In the first 24 hours, diffusion and perfusion-weighted magnetic resonance imaging (MRI) were performed in patients with acute ischemic stroke. The perfusion-diffusion mismatch was divided into three groups as the patients with severe, with mild to moderate, and patients without mismatch.

Clinical scores changes (The National Institute of Health Stroke Scale, European Stroke Scale and Modified Rankin Scale) at the admission and 15th day were examined to determine whether or not good clinical response (GCR) develops. Final lesion volume (FLV) was calculated as the difference of T2-weighted MRI taken on the 15th day from the initial diffusion-weighted MRI volume.

Results: The increase in FLV was significantly higher in the group with severe mismatch than the group with mild to moderate mismatch and group without mismatch. (respectively, median: 37 cm³, %95CoI: 26.0-55.0; median: 10 cm³, %95CoI: 0-16.0; median: - 1.50 cm³, %95CoI: -4.0 /8.0, $\chi^2 = 8.294$, $p=0.017$).

The effect of mismatch severity on GCR was not statistically significant ($\chi^2:1.959$, $p:0,162$).

The rate of the GCR was found to be lower in the FLV growth group than the non-growth group with statistically significant difference ($\chi^2 = 7.62$, $p = 0.02$), but FLV change is not a independent predictor for GCR ($p:0.086$, OR:0.972, %95CI:0.942-1.004).

Conclusion: Results of this study has suggested that among patients with acute stroke and severe mismatch, radiological and clinical outcomes can be more serious and treatment should be carefully considered.

Key words: Ischemic stroke, diffusion/perfusion mismatch, final lesion enlargement, favorable clinical response

Giriş

Dünya Sağlık Örgütünün tanımına göre inme; vasküler nedenler dışında bir neden olmaksızın, fokal serebral fonksiyon kaybına bağlı bulguların hızla yerleşmesi ve 24 saatten uzun sürmesi veya ölümle sonuçlanması ile karakterize klinik bir sendromdur. Dünyada mortalite nedenleri arasında üçüncü sırada yer almaktayken, en sık morbidite nedenidir.

Son yıllarda gelişen görüntüleme teknolojileri akut inmede sadece tanı aşamasında değil, yapılacak medikal ve girişimsel müdahalelere karar vermede de yararlı olmaktadır. Bu yöntemlerden Difüzyon Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) ile iskemik inme tanısı semptomların başladığı andan itibaren dakikalar içinde konulabilmekte ve artık acil servislerde dahi inme şüphesi olan hastalara rutin olarak uygulanmaktadır. Difüzyon MRG ile elde edilen görüntü sitotoksik ödemin olduğu yani geri dönüşsüz iskemik olduğu alanı sembolize eder ve bu alana iskemik çekirdek veya iskemik kor denilmektedir. Bu bölgede kan akımı yaklaşık 12ml/100gr beyin dokusu/dakikanın altına düşmüştür. Bu çekirdeğin etrafında kollaterallerce beslenen periferde doğru gittikçe kan akımının arttığı bir bölge vardır ve bu bölgede ise kan akımı yaklaşık 18ml/100gr/dakikanın altına düşmüştür. Kan akımının azaldığı fakat kalıcı hasarın henüz oluşmadığı çekirdek etrafındaki bu beyin bölgesine “iskemik penumbra” veya “kurtarılabilir doku” denir. Perfüzyon MRG hem iskemik çekirdek hem de onun etrafındaki kurtarılma şansı olan dokuyu birlikte görüntüleyen bir tanı yöntemidir (1-5).

Difüzyon ve perfüzyonMRG'lerinin birlikte değerlendirilmesi penumbra alanını tespit etmemizi sağlar. Penumbra alan, uyumsuzluk alanı (mismatch) ile aynı anlamda kullanılmaktadır. İskemik penumbranın gösterilmesinden sonra iskemik inmenin tedavi edilir bir hastalık olduğu kabul edilmiş ve bu tedavi sürecinde zamanla yarışılması gerektiği anlaşılmıştır. İskemide tedavinin geciktiği veya etkin tedavinin yapılamadığı durumda bu iskemik penumbra alanının saatler içinde infarkt dokusuna katıldığı görülmüştür (3,6-8).

Bu çalışmamızda akut serebral iskemili hastalarda akut dönemde difüzyon perfüzyon uyumsuzluk ciddiyeti, 15 gün sonraki infarkt hacim büyümesi (başlangıç-final infarkt hacim farkı) ve klinik prognoz başlıkları altında bu üç parametrelerinin birbiri ile olan ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma Eylül 2009-Mart 2010 tarihleri arasında hastanemiz nöroloji kliniğine yatırılan, klinik ve difüzyon ağırlıklı MR görüntüleri esas alınarak akut serebral iskemik tanısı konulan yerleşmiş inmeli 10 erkek, 17 kadın hasta üzerinde yapıldı.

Akut serebral iskemik tanısı konulan tüm hastaların öncelikle ilk yatış muayeneleri yapıldı. Hastaların demografik özellikleri, risk faktörleri, fizik ve nörolojik muayene bulguları, inme skala sonuçları kaydedildi (Tablo 1). Kullanılan skalalar ; “The National Institute of Health Stroke Scale” (NIHSS), “European Stroke Scale” (ESS), “Modified Rankin Scale”(mRS) idi (4) . Hastalara ilk 24 saat içinde difüzyon ve perfüzyon MRG uygulandı. Hastaların takip ve tedavi yönetimine çalışma heyetimizin hiçbir müdahalesi olmadı. Hastalara antiagregan, antikoagulan ve antiödem tedavi seçenekleri değişik kombinasyonlar halinde uygulandı. Hiçbir hastaya trombolitik tedavi uygulanmadı.

Hastaların ortalama 15 gün sonra T2MR görüntüleri çekildi ve kontrol klinik değerlendirmeleri yine NIHSS, ESS, mRS ile yapıldı.

Çalışmadaki dışlama kriterleri; semptom başlangıcından sonra ilk 24 saatten daha geç sürede gelen hastalar, infratentorial, laküner ve izole beyin sapı infarktı olan hastalar, daha önce inme geçirmiş veya geçirilmiş serebral bir olaya bağlı belirgin nörolojik defisiti olan hastalar, perfüzyon görüntüleme esnasında kullanılacak kontrast maddeye alerji geliştirebilecek veya bu kontrast maddeden böbrek fonksiyon bozukluğu nedeniyle zarar görebilecek hastalar olarak belirlendi.

İskemik inmede penumbral alanın sonuç infarkt hacmi ve klinik prognozu üzerine etkisi - Şap H, Yürüten Çorbacıoğlu MB ve Tokgöz OS.

Çalışma için lokal Bilimsel Etik Kurul'dan onay alındı. Hastalara çalışma hakkında bilgi verildi ve yazılı onam alındı.

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri ve aldığı tedaviler.

	Ortalama	(%)
Yaş (yıl ± standard sapma)	64,55±13.0	
Yatış süresi (gün, %95 Col)	13.0 (12-15)	
Cinsiyet (kadın)	17	%63.0
Hipertansiyon	16	%59.3
Koroner kalp hastalığı	12	%44.4
Geçici iskemik atak	2	%7.4
ESS (ortalama±sd)	55.37±21.19	
NIHSS (ortalama±sd)	10.78±5.12	
mRS (ortalama±sd)	3.81±1.39	
ESS-2 (ortalama±sd)	67.16±23.40	
NIHSS-2 (ortalama±sd)	7.24±5.55	
mRS-2 (ortalama±sd)	2.84±1.99	
Tedaviler		
Asetil salisilik asit	12	%44.4
Asetil salilik asit + dipiridamol	10	%37.0
Antikoagülan	3	%11.1
klopidogrel	2	%7.4
Antiödem tedavi	17	%63.0

Nörogörüntüleme protokolü

Bu çalışmaya alınan tüm hastalar ilk şikayetlerinin başlangıcından itibaren 24 saat içerisinde gelen hastalara difüzyon MRG tekniği ile akut iskemik inme tanısı konulmuş hastalardı. Tüm MR görüntüleri radyoloji ünitesinde 1.5 Tesla MR cihazı (Siemens, Magnetom Symphony, Erlangen/Germany) ile elde edildi.

Difüzyon ağırlıklı görüntüler aksiyal planda single shot ekoplanar spin eko sekansı ile elde edildi. Difüzyon MRG'de kesit kalınlığı 5 mm, kesitler arası kalınlık 1,5 mm idi. Tüm beyin 22-24 kesitte incelendi. Difüzyon ağırlıklı MRG'dehiperintens, ADC (Apparent Diffusion Coefficient) haritada hipointens izlenen görüntüler akut infarkt olarak kabul edildi. Difüzyon ağırlıklı MRG'deki infarkt lezyon hacmi en, boy ve derinlik çarpımının yarısı olarak hesaplandı.

İlk 24 saat içinde akut inme atağı geçirip acil servise gelen hastalara difüzyon-perfüzyon MRG çekildi. Perfüzyon MR görüntüleri de benzer olarak single shot eko planar gradient eko sekansı ile elde edildi. Total görüntüleme zamanı ortalama 3 dakika sürdü. Perfüzyon görüntüleme kontrast madde olarak Dotarem (meglumingadoterat) 0,2 mmol/kg intravenöz verilerek görüntüler elde edildi. Perfüzyon MRG'de kesit kalınlığı 6mm, kesitler arası kalınlık 1,8 mm idi.

Kontrast maddenin doruğa ulaştığı saniye (Tmax) 0. saniye olarak kabul edildi. Bu saniyeden sonraki her 2 saniyede yani Tmax+2, Tmax+4, Tmax+6, Tmax+8, Tmax+10. saniyelerde perfüzyon görüntüleri elde edildi ve bu görüntüler değerlendirmeye alındı. Perfüzyon lezyon hacmi en, boy ve derinlik çarpımının yarısı olarak hesaplandı.

Kontrol aşamada çekilen aksiyal T2MR görüntülerinde de kesit kalınlığı 5mm, kesitler arası kalınlık 1,5 mm idi. Hacimler aynı teknikte hesaplandı.

Difüzyon-perfüzyon uyumsuzluğu tespiti

Perfüzyon hacminin difüzyon hacminden farkı şeklinde hesaplandı (Figure 1). Hipoperfüze alan hacmi difüzyon kısıtlılığı olan hacimden en az %20 büyük olan hastalarda uyumsuzluk pozitif olarak değerlendirildi. Tmax+6.saniyede ve üzerindeki saniyelerde uyumsuzluk varlığı "ciddi derecede uyumsuzluk" olarak kabul edilirken, 0-4. saniyelerde uyumsuzluk varlığı "hafif-orta derecede uyumsuzluk" olarak değerlendirildi. Eğer perfüzyon MRG'deki lezyon hacmi difüzyon MRG'deki lezyon hacmiyle benzer büyüklüklerde veya %20 den daha az oranda büyük ise "uyumsuzluk yok" olarak kabul edildi.

Finalde lezyon hacmi (FLH)büyümesi tespiti

Final (15. gün) T2 MRG hacminin başlangıç difüzyon MRG hacminden farkı şeklinde hesaplandı (Figure 1). FLH de büyümenin varlığı ve derecesinin uyumsuzluk ciddiyeti ile ilişkisi değerlendirildi.

Klinik prognozun infarkt büyümesi (FLH) ve uyumsuzluk ile ilişkisi

Hastaların başlangıç ve 15 gün sonraki klinik değerlendirmelerinde NIHSS, ESS, mRS skalaları kullanıldı. Hastalar arasında iyi klinik yanıt (İKY) ile sonuçlananlar tespit edildi. İyi klinik yanıt kavramı DEFUSE çalışmasındaki

gibi; 1-İlk muayenedeki NIHSS skorunun, kontrol muayene-
nede 8 puan veya daha fazla düzelmesi veya 2-Son NIHSS
skorunun 0-1 olması veya 3-Son mRS skorunun 0-1 ol-
ması şeklinde tanımlandı (5). İKY ile sonuçlanan ve so-
nuçlanmayan hastaların uyumsuzluk ciddiyeti ile ve FLH
büyümesi ile ilişkisi araştırıldı.

İstatistiksel analiz için SPSS 21.0 (SPSS Inc, IL,USA) paket
programı kullanıldı. Non-parametrik dağılımlar nedeni-
yle ortalamalar median ve %95 confidence interval (CoI)
şeklinde verildi. Oranların karşılaştırılmasında “Ki-kare”
testi, ikiden fazla grubun ortancalarının karşılaştırılma-
sında Kruskal Wallis testi, iki grup arası ortancaların
karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi uygulandı.
Korelasyon analizi için ise “Spearman korelasyon” testi
uygulandı. Kesikli verilerin regresyon analizi için “Binary
Logistic regression” analizi kullanıldı. P<0.05 anlamlı ka-
bul edildi.

Bulgular

Akut iskemik inme tanısı alan hastalarda yaptığımız bu
çalışmaya toplam 27 hasta dahil edildi. Bu hastaların 10’u
erkek, 17’si kadındı. Yaş ortalaması 64,55±13.0 olarak
bulundu. Hastaların 22’sinde orta serebral arter (%81.5),
4’ünde posterior serebral arter (%14.8), 1’inde de anterior
serebral arter (%3.7) lezyonu vardı. Lezyonların 14’ü sağ
(%51.9), 13’ü sol hemisfer (%48.1) yerleşimliydi.

Hastaların 7’sinde (%25.9) etiyoloji belirsizken, 20 hasta-
da (%74.1) hipertansiyon, diyabet, dislipidemi ve koroner
arter hastalığı tespit edildi. Hastaların ikisi kliniğimizde
tedavi edilmekteyken eksitus oldu. Bu nedenle çalışmada
25 hastanın verileri analiz edildi. Hastaların bu genel özel-
likleri Tablo 1’de verilmiştir.

Tablo 2. Finalde lezyon büyümesinin ve iyi klinik yanıtının hasta uyumsuzluk alt gruplarına göre dağılımı.

Hasta alt grupları	FLH büyüme var (n,%)	FLH büyüme yok (n,%)	Tüm hastaların or- talama FLH büyü- me oranı (hacim)	İKY var (n,%)	İKY yok (n,%)	T o p l a m (%100)
Ciddi uyumsuzluğu olan hasta sayısı ve yüzdesi				3 (%27)	8 (%73)	11
H-O uyumsuzluğu olan hasta sayısı ve yüzdesi	6 (%85,8)	1 (%14,2)	% 40 (10 cm3)	3 (%43)	4 (%57)	7*
Uyumsuzluğu olmayan hasta sayısı ve yüzdesi	3 (%42,9)	4 (%57,1)	% -15 (-1.5 cm3)	4 (%57)	3 (%43)	7
Toplam	19	6				25*

*İki hasta eksitus olduğu için H-O uyumsuzluğu olan hasta sayısı 7, toplam hasta sayısı 25 olarak değerlendirildi.

** Ciddi uyumsuzluğu olan grupta diğer iki gruba göre FLHB anlamlı derecede yüksek bulundu (p<0.05). Diğer iki grup
arasında anlamlı bir fark yoktu (p>0.05).

Tablo 3. Uyumsuzluk grupları arasında (ciddi, hafif-orta uyumsuzluğu olan ve uyumsuzluk olmayan) klinik skorların
geliş, 15. gün değerleri ve skor değişimi açısından anlamlı bir fark tespit edilmedi.

	ESS1	ESS2	ESS1-2	NIHSS1	NIHSS2	NIHSS1-2	mRS1	mRS2	mRS1-2
χ ²	,106	,140	1,056	,411	,424	,000	2,284	1,157	2,489
p	,948	,932	,590	,814	,809	1,000	,319	,561	,288

ESS: European Stroke Scale; NIHSS: The National Institute of Health Stroke Scale; mRS: Modified

Rankin Scale. 1: geliş değerleri, 2: 15. gün değerleri, 1-2: her ikisi arası fark.

Tablo 4. İKY' ye göre finalde lezyon büyümesi dağılımı.

	FLH de büyüme olan hastalar	FLH de büyüme olmayan hastalar	Toplam (%100)
İKY ile sonlanan hastalar	5 (%27)	5 (%83)	10
İKY ile sonlanmayan hastalar	14 (%73) *	1 (%17) *	15
Toplam	19 (%100)	6 (%100)	25

*İKY ile sonlanmama oranı FLH de büyüme olan grupta büyüme olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti.

Finalde lezyon hacmi (FLH) büyümesi değerlendirilmesi

Hastalardan 19'unun (%70.4) finaldeki MR lezyon hacmi ilk çekilen difüzyon MRG'deki lezyon hacminden büyüktü. Diğer 6 hastanın (%22.2) ise takip görüntülerinde lezyon hacminde artış saptanmadı. Eksitus ile sonuçlanan 2(%7.4) hastanın final görüntülemesi olmadığından değerlendirilemedi.

Uyumsuzluk- FLH karşılaştırılması

Tüm hastaların uyumsuzluk ciddiyetine göre dağılımı ise; ciddi uyumsuzluğu olan 11 hasta (%44), hafif-orta uyumsuzluğu olan 7 hasta (%28) ve uyumsuzluğu olmayan 7 hasta (%28) şeklindeydi.

Ciddi uyumsuzluğu olan 11 hastanın 10'unda, hafif-orta uyumsuzluğu olan 7 hastanın da 6'sında FLH de büyüme tespit edildi. Uyumsuzluğu olmayan toplam 7 hastanın 3'ünde FLH de büyüme vardı. Hastaların FLH-uyumsuzluk durumu dağılımı Tablo 2 de verilmiştir.

Buna göre FLH de artış ciddi uyumsuzluğun olduğu grupta, hafif-orta uyumsuzluk olan gruba ve uyumsuzluğu olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek idi (sırasıyla, median: 37 cm³, %95CoI: 26.0-55.0; median: 10 cm³, %95CoI: 0-16.0; median: - 1.50 cm³, %95CoI: -4.0 /8.0, $\chi^2 = 8.294$, $p=0.017$). Bu sonuçlarla ciddi uyumsuzluğu olanlarda FLHB %105, hafif-orta grupta % 40 oranında artış, uyumsuzluğu olmayan grupta % 15 oranında azalma tespit edildi (Tablo 2).

Uyumsuzluk ciddiyetinin iyi klinik yanıt ile ilişkisi

Uyumsuzluk ciddiyeti grupları arasında (ciddi uyumsuzluk, hafif-orta uyumsuzluk ve uyumsuzluk olmayanlar) başlangıç ve 15 gün ESS, NIHSS, mRS, skorları ve skor

farkları bakımından anlamlı bir fark tespit edilmedi (Tablo 3).

Uyumsuzluk ciddiyetinin İKY (NIHSS, ESS ve mRS skor düzelmelerine göre hesaplanan) ile ilişkisi (Tablo 2)'te verilmiştir. Bu bulgulara göre, uyumsuzluk ciddiyetinin İKY ile sonlanmaya etkisi de istatistiksel olarak anlamlı değildi ($\chi^2:1.959$, $p:0,162$).

İyi klinik yanıtın finalde lezyon hacim büyümesi ile ilişkisi

Finalde lezyon hacim büyüme miktarı ile ESS, NIHSS ve mRS klinik skorlarının değişimi (başlangıç ve 15. gün farkları) arasında herhangi bir korelasyon tespit edilmedi (sırasıyla $r:0.269$, $p:0.194$; $r:-0.233$, $p:0.261$; $r:-0.327$, $p:0.111$).

Bununla birlikte iyi klinik yanıt değerleri FLH büyümesi olmayan 6 hastanın 5'inde (%83) görülürken, FLH büyümesi olan 19 hastanın 5'inde (%27) tespit edildi (Tablo 4). Bu oranlara göre FLH büyümesinin olan grupta, iyi klinik yanıtın elde edilememe oranı (%73) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($\chi^2 :7.62$, $p=0,02$).

Final lezyon hacim değişimleri açısından incelendiğinde ise İKY gösteren hastalarda FLH büyümesi İKY ile sonlanmayan hastalara göre daha azdı. Fakat aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($z:-1.831$, $p=0,067$). İKY gösteren hastaların ($n=10$) ortalama FLH de büyüme hacmi 10.75 cm³ (95%CI: 1.06-23.9) ve büyüme derecesi % 18.7 (95%CI: -17.1- 84.0) idi. İKY göstermeyen hastaların ($n= 15$) ise ortalama FLH büyüme hacmi 32.53cm³ (95%CI 17.1-52.4) ve büyüme derecesi % 50.0 (95%CI: 36.7-53.7) idi. Logistic regresyon analizi de iyi klinik yanıt göstermede final hacim değişimlerinin anlamlı bir kestirim gücü olmadığını gösterdi ($p:0.086$, OR:0.972,

%95CI:0.942-1.004).

Tartışma ve Sonuç

İnme dünya genelinde sık rastlanan ölüm nedenleri arasında üçüncü sırada yer almakta olup başlıca alt tipi iskemik inmedir. İnme gelişen bir hastada erken radyolojik bulgularla hastanın incelenmesi uygulanacak tedaviye karar verme ve prognozu öngörme açısından önemlidir. İnmede MRG kullanımının klinisyene sağladığı en büyük yarar inmenin tanısı, mekanizması, morfolojisi ve prognozuyla ilgili detaylı bilgiler vermesidir. Difüzyon ve perfüzyon gibi MRG tekniklerinin kullanımı ile bu bilgiye ulaşmak dakikalar içinde mümkün olabilmektedir (6).

İlk kez Astrup ve arkadaşları iskemik çekirdeğin etrafında kurtarımla potansiyeli taşıyan bir serebral dokunun bulunduğunu öne sürmüşler ve daha sonra yapılan birçok çalışmada bu dokunun farklı tanımları yapılmıştır (1). En son yapılan ve genel kabul gören tanıma göre iskemik penumbra “işlevsel olarak bozulmuş olan ve infarkt riski taşıyan, ancak reperfüzyon veya daha farklı stratejilerle kurtarımla potansiyeli olan iskemik doku” olarak tanımlanmıştır. Kurtarılmaması durumunda bu doku zaman içinde genişleyerek başlangıçtaki infarkt çekirdeğinin bir parçası haline gelir (6).

Dünyada inme ünitelerinde difüzyon MRG iskemik inme tanısı için çok yaygın olarak kullanılmaktayken, perfüzyon MRG halen rutin bir inceleme tekniği değildir. Difüzyon MRG inme başlangıcından sonra dakikalar içinde ağır iskeminin olduğu beyin alanını yani sitotoksik ödemin olduğu alanı görüntüler ve bu alan “iskemik çekirdek” olarak tanımlanmaktadır. Perfüzyon MRG ise serebral dokunun hemodinamik durumu hakkında bilgi vermekte olup genelde iskemik çekirdeğin etrafını çevreleyen iskemik beyin dokusunu da (penumbra) içine alır (2).

Penumbra kavramının ilk ortaya atıldığı dönemlerde penumbra hacminin belirlenmesinde yani difüzyon ve perfüzyon MRG’leri arasındaki uyumsuzluk hacimleri belirlenirken, perfüzyon MRG’deki lezyon hacminin difüzyon MRG’deki lezyon hacminden en az %20 oranında daha büyük olması şeklinde tanımlama yapıldı. Bu oranın biyolojik açıdan bu şekilde seçilmesi uygun görüldü fakat böyle olması gerektiğini destekleyen bilimsel bir kanıt yoktu. Difüzyon ve perfüzyon MRG’leri arasındaki uyumsuzluğa reperfüzyon tedavilerinin yanıtını inceleyen DEFUSE ve

EPITHEM gibi birçok çalışmada uyumsuzluk hesaplaması bu şekilde yapılmıştır (1, 9). Difüzyon MRG- SWI (Susceptibility Weighted Imaging) ile uyumsuzluğun incelendiği çalışmalar da mevcuttur (10).

Yapılan birçok çalışmada inme semptomları ile hastaneye başvuran hastaların yaklaşık %80’inde başvuru sırasında penumbranın bulunduğu bildirilmektedir (11). Bizim çalışmamızda da başvuru sırasındaki 27 hastanın 20’sinde yani %74’ünde perfüzyon-difüzyon MRG’de uyumsuzluk vardı. Bu değer literatürdeki sonuçlara oldukça yakın bir değerdi (11).

On beş gün sonraki final lezyon hacminin değişiminin uyumsuzluk gruplarına göre karşılaştırılmasında; ciddi uyumsuzluğun FLH büyüme ortalaması diğer iki gruba göre anlamlı derecede yüksekti (sırasıyla 30 ml, 10ml, -1.5 ml, $p<0.05$). Çalışmada elde edilen bu istatistiksel sonuç literatürle genel olarak uyumluydu (12-14).

Ciddi uyumsuzluğun varlığında FLH de büyümenin daha fazla olmasının nedeni; kurtarılabilmek potansiyeli olan penumbral alanın uygulanan tedavilerle kurtarılamamasıdır. Sonuç olarak başlangıçtaki difüzyon MRG’lerinde elde edilen iskemik çekirdek alanına penumbra alanının katılması ve FLH de büyümenin gözlenmesi kaçınılmaz hale gelir (3). Elbette FLH debüyümenin görülmesi sadece uyumsuzluğun varlığı ve ciddiyeti ile ilişkili değildir. Hastalara uygulanan tedavi, semptomların başladığı akut dönemde difüzyon MRG’lerde elde edilen lezyonun büyüklüğü (yani iskeminin ciddiyeti), iskemiye sebep olan damardaki oklüzyonun derecesi ve buna bağlı penumbra alanının perfüzyonu, perfüzyonu sağlayan leptomenen-gial kollaterallerin varlığı, bu kollateral arteriollerin çapı, kan vizkozitesi gibi nedenler lezyon hacminin büyümesini etkilemektedir (15-17).

Uyumsuzluğu olmayan hastalarda ise FLH nin başlangıçtaki difüzyon MRG’deki lezyon hacmine göre küçülmenin olması şaşırtıcı bir bulgu olarak değerlendirilebilir. Literatürde de bizim çalışmamızdakine benzer sonuçlar bulunmuştur (2,18). Bu durum spontan veya ilaç tedavisine bağlı erken rekanalizasyon nedeniyle olabileceği gibi difüzyon MRG’deki lezyonun, sitotoksik ödemin olduğu dokuyu abartılı olarak daha büyük göstermesiyle açıklanabilir. Bu nedenle gerçekte difüzyon MRG’lerdeki lezyonun küçük bir kısmı penumbra özelliği yani halen kurtarımla şansı olan doku özelliği taşıyor ve bu dokunun da kurtarılmasında

penumbra alanı gibi zamanla yarışılması gerektiği düşünülmektedir (2).

Birçok çalışmada akut iskemik inmede uyumsuzluğun varlığının prognoza etkisi incelenmiş ve bu gerekçeyle hastalarda akut dönemde trombolitik tedavi uygulanmaması bile olsa prognozun tahmini açısından uyumsuzluğun olup olmadığının tespiti önemli arz etmiştir (9,19).

Finalde lezyon büyümesinin İKY ile sonlanmaya etkisi değerlendirildiğinde, FLB olan hastaların %27'sinde İKY gözlenirken, FLB olmayan hastaların %83'ünde İKY gözlemedi. Literatür ile uyumlu olarak bizim çalışmamızda da FLH büyümesinin varlığı İKY ile sonuçlanmayı istatistiksel olarak anlamlı oranda olumsuz yönde etkilemekteydi (p=0,02).

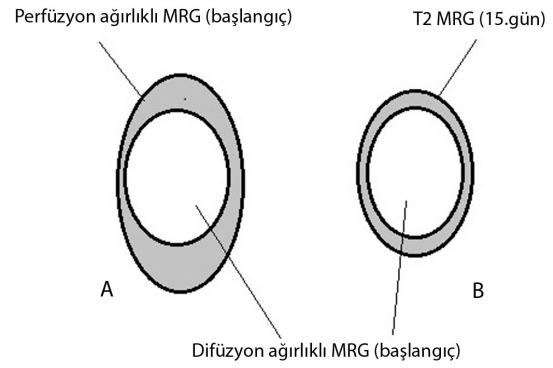
Biz bu çalışmada finalde lezyon büyüme derecesi için bir eşik belirlemediğimiz. Fakat finaldeki lezyon hacmindeki artışın tümünü ele aldığımızda; İKY ile sonuçlanan hastaların finalde lezyon büyüme oranı % 18.7 (IQR: (-17.0/84.1)) iken, İKY olmayan hastalarda ki finalde lezyon büyüme oranı % 50.0 (IQR: 36.7-53.7) idi. Bu değerlere göre finalde lezyon büyüme oranının İKY şeklinde sonuçlanmaya etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p>0.05).

Bu örneklerle bakılarak da anlaşıldığı gibi finalde lezyon hacmindeki artış İKY ile sonuçlanmayı büyük oranda etkileyen bir neden olmakla birlikte, sonucu etkileyen birçok farklı nedenin de bulunduğu kuşkusuzdur. Başlangıç difüzyon MRG'deki lezyon hacmi, hastanın hastaneye ulaşma süresi, uyumsuzluğun varlığı ve ciddiyeti, uygulanan tedavi ve kişiye özel birçok neden (yaş, cinsiyet, var olan sistemik hastalıklar vb) sonuç klinik duruma etki eden faktörler arasında sayılabilir (13,20-22).

Kısıtlamalar: Bu çalışmanın iyi klinik yanıtı gözlemleme modelinde sayının nispeten az olması, iskemik çekirdek (difüzyon hacmi) hacminin dışlanması, stratejik inme alanları ve diğer inme risk faktörlerinin (şeker, tansiyon, hiperlipidemi, böbrek fonksiyonları, atriyal fibrilasyon gibi) prognozu takip etmede analize dahil edilmemesi iyi klinik yanıt elde etmede çalışmanın kısıtlama nedenidir hem de anlamlı lojistik kestirim elde edilememesinin başlıca nedenidir.

Yaptığımız bu çalışmada iskemik inmede akut dönemde ciddi uyumsuzluğun varlığı halinde, hem radyolojik, hem

de klinik olarak sonuçların daha ciddi olabileceği ve tedavinin bu durum düşünülerek ele alınması gerektiğini göstermektedir. Ayrıca uyumsuzluğun olmadığı durumda da her ne kadar klasik bilgilere göre kurtarılabilir alanın olmadığı ve yapılacak etkin tedavinin hedefi olabilecek bir alanın bulunmadığı düşünülse de gerçekte difüzyon ağırlıklı MRG deki abartılı görünen sitotoksik ödemi temsil eden alan içinde de var olan bir penumbral bölgenin bulunduğu ve buna yönelik tedavilerin yapılması gerektiği sonucuna varılmaktadır. Selektif uyumsuzluk çalışmaları iskemik inmede terapötik zaman penceresinin genişlemesine katkı sağlamaktadır (23). Bu bilgiler; yeni çalışmalarda trombolitik tedavi için uygulanan katı zaman kriteri yerine her hastanın bireysel olarak değerlendirilmesi ve tedavi seçeneğinin buna göre karar verilmesi ile inmeli hastalarda hem morbitite hem de mortalitenin azalması açısından ümit verici olabilir.



Resim 1. A: Perfüzyon-difüzyon hacim farkı (gri bölge, uyumsuzluk alanı), ortadaki beyaz bölge başlangıç iskemik çekirdek hacmi (difüzyon), B: T2 ağırlıklı MRG (15. gün) infarkt hacmi-başlangıç difüzyon hacim farkı (gri bölge, finalde lezyon büyüme bölgesi), ortadaki beyaz bölge başlangıç iskemik çekirdek hacmi (difüzyon).

Kaynaklar

1. Astrup J, Siesjo BK, Symon L. Thresholds in cerebral ischemia the ischemic penumbra. *Stroke* 1981;12: 723-5.
2. Neumann-Haefelin T, Wittsack HJ, Wenserski F, et al. Diffusion and Perfusion Weighted MRI The DWI/PWI Mismatch Region in Acute Stroke. *Stroke* 1999; 30; 1591-7.
3. Dani KA, Thomas RG, Chappell FM, et al: Translational Medicine Research Collaboration Multicentre Acute Stroke Imaging Study. *Ann Neurol* 2011;70:384-401.
4. Bandera Bandera E, Botteri M, Minelli C, et al. Cerebral blood flow threshold of ischemic penumbra and infarct core in acute ischemic stroke: a systematic review. *Stroke* 2006;37:1334-9.
5. Campbell BC, Purushotham A, Christensen S, et al. The infarct core is well represented by the acute diffusion lesion: sustained reversal is infrequent. *J Cereb Blood Flow Metab* 2012;32(1):50-6.
6. Donnan GA, Baron JC, Ma H, et al. Penumbra selection of patients for trials of acute stroke therapy. *The Lancet Neurology* 2009; 8: 261-9.
7. Özeren A. Klinik yaklaşım ve sınıflama. In: Ed's Kutluk K. İskemik inme. Nobel Tıp Kitabevleri, 2004, pp: 70-1.
8. Albers GW, Thijs VN, Wechsler L, et al. Magnetic resonance imaging profiles predict clinical response to early reperfusion: the diffusion and perfusion imaging evaluation for understanding stroke evolution (DEFUSE) study. *Annals of Neurology* 2006; 60: 508-7.
9. Olivot JM, Mlynash M, Thijs VN, et al. Relationships between infarct growth, clinical outcome, and early recanalization in diffusion and perfusion imaging for understanding stroke evolution (DEFUSE). *Stroke* 2008; 39: 2257-3.
10. Luo S, Yang L, Wang L. Comparison of susceptibility-weighted and perfusion-weighted magnetic resonance imaging in the detection of penumbra in acute ischemic stroke. *J Neuroradiol* 2015 Oct;42(5):255-60.
11. Toth G, Albers GW. Use of MRI to estimate the therapeutic window in acute stroke: is perfusion-weighted imaging/diffusion-weighted imaging mismatch an EPITHET for salvageable ischemic brain tissue? *Stroke* 2009; 40: 333-5.
12. Baird AE, Benfield A, Schlaug G, et al. Enlargement of human cerebral ischemic lesion volumes measured by diffusion weighted magnetic resonance imaging. *Annals of Neurology* 1997; 41: 581-9.
13. Hénon H, Godefroy O, Leys D, et al. Early predictors of death and disability after acute cerebral ischemic event. *Stroke* 1995; 26: 392-8.
14. Tong DC, Yenari MA, Albers GW, et al. Correlation of perfusion- and diffusion-weighted MRI with NIHSS score in acute (<6.5 hour) ischemic stroke. *American Academy of Neurology* 1998; 50: 864-70.
15. Ay H, Dalkara T. İskemik penumbra ve terapötik zaman aralığını etkileyen faktörler. Ed's Balkan S. Serebrovasküler Hastalıklar. Güneş Tıp Kitabevi, 2005, pp: 29.
16. Kutluk K. Hemodinami ve Otoregülasyon. Ed's Kutluk K. İskemik İnme. Nobel Tıp Kitabevleri, 2004, pp: 9-17.
17. Makris N, Chamard L, Mikkelsen IK, et al. Acute reperfusion without recanalization: Serial assessment of collaterals within 6 h of using perfusion-weighted magnetic resonance imaging. *J Cereb Blood Flow Metab* 2019;39:251-9.
18. Warach S, Pettigrew LC, Dashe JF, et al. Effect of citicoline on ischemic lesions as measured by diffusion-weighted magnetic resonance imaging. Citicoline 010 Investigators. *Annals of Neurology* 2000; 48: 713-22.
19. Nuutinen J, Liu Y, Laakso MP, et al. Assessing the outcome of stroke: a comparison between MRI and clinical stroke scales. *Acta Neurologica Scandinavia* 2006;113: 100-7.
20. Diner HC, Cunha L, Forbes C, et al. European Stroke Prevention Study 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *Journal of the Neurological Sciences* 1996; 143: 1-13.
21. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee Guidelines for Management of Ischaemic Stroke and Transient Ischaemic Attack. *Cerebrovascular Diseases* 2008; 25: 457-507.
22. Chen C, Parsons MW, Clapham M, et al. Influence of penumbral reperfusion on clinical outcome depends on baseline ischemic core volume. *Stroke* 2017;48:2739-45.
23. Heiss WD, Zaro-Weber O. Extension of therapeutic window in ischemic stroke by selective mismatch imaging. *Int J Stroke* 2019;14:351-8.