



Vertebrobaziler Yetmezlikte Ginkgo biloba Ekstrelerinin Transkraniyal Doppler Ultrasonografi İle Değerlendirilmesi: Ön Çalışma⁺

Sibel Kızkın*, Atilla İlhan*, Handan Işın Özışık*, Cemal Özcan*

*İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Malatya

Ginkgo biloba ekstrelerinin serebral kan akımını artırdığı çok sayıda yayınlarda bildirilmiştir. Ancak, bu konu nispeten ucuz ve noninvaziv bir metod olan Transkraniyal Doppler US (TCD) ile araştırılmamıştır.

Gereç ve Yöntem: İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji polikliniğine, vertebrobaziler yetmezlik bulguları ile başvuran ve TCD ile vertebral arter kan akım hızı 29 cm/sn. nin altında tespit edilen 15 hastada, tedavi öncesi ve sonrası vertebrobaziler kan akım hızları araştırıldı.

Bulgular: Çalışma 15 olguda yapıldı. Hastalardaki asıl yakınma olan aralıklı baş dönmesine 4 hastada dengesizlik, 6 hastada bulanık görme eşlik ediyordu. Tüm hastaların kranial tomografi ya da MR görüntüsü normaldi. MR Anjiyografi yapılabilen 9 hastanın birinde sol VA dominant, birinde hipoplazi saptandı. Hastalarda ortalama 7,8 hafta Ginkgo biloba (EGb 761, 28,8 mg/gün) tedavisi sonrasında TCD tekrar edildi.

Sonuç: Vertebrobaziler yetmezliği olan hastalarda Ginkgo biloba tedavisi ile her iki vertebral arter kan akım hızlarında istatistiksel olarak anlamlı artış ortaya çıktı ($p=0.0001$).

Anahtar Kelime: Ginkgo biloba, Transkraniyal Doppler, Vertebrobaziler yetmezlik

Vertebrobasilar Insufficiency Evaluation the Effect on Blood Flow of Ginkgo biloba Extracts with Transcranial Doppler in

In many recent studies have indicated that cerebral blood flow increases with the ginkgo biloba extracts therapy. However there are limited rare studies with Transcranial Doppler Ultrasonography (TCD) which, a noninvasive and cost-effective method.

Material and Method: We studied 15 patients vertebrobasilar blood flow with TCD before and after therapy. All patients had vertebrobasilar insufficiency symptoms. Vertebrobasilar blood flow of the patients was below 29 cm/sec evaluated with TCD.

Results: All patients had intermittent vertigo, 4 patients had ataxia and 6 patients had blurred vision symptoms. Cranial neuroimaging methods including MRI and CT findings were normal in all patients. One patient had vertebral artery hypoplasia and one patient had dominant left vertebral artery in MRI angiography. All patients were ordered ginkgo biloba extracts (EGb 28.8 mg/day, 6-10 weeks). TCD were repeated in all patients after the therapy.

Results: The difference of both vertebral arter blood flow between before and after therapy was statistically significant ($p<0.0001$).

Key Words: Ginkgo biloba, Transcranial Doppler, Vertebrobasilar Insufficiency

+ I. Ulusal Serebrovasküler Hastalıklar Kongresi'nde (8-11 Mayıs 2002, Ankara) sözel bildiri olarak sunulmuştur.

Ginkgo biloba, dünyanın bilinen en eski ağaç türlerinden biridir. Ginkgo biloba ekstreleri binlerce yıldan beri geleneksel Çin tıbbında ürogenital sistem, akciğer, beyin hastalıkları ve dolaşım bozukluklarında tedavi amaçlı kullanılmaktadır.¹ Ginkgo biloba ekstrelerinin yaşlı hastaların konsantrasyon ve hafıza sorunları, enerji eksikliği ve yorgunluk durumlarında, anksiyetede ve depresif şikayetlerde, baş dönmesi, kulak çınlaması ve başağrısında düzeltici etkileri olduğu belirtilmiştir. Yanı sıra ekstre, ilaç olarak dejeneratif ya da multiinfarkt demansta da kullanılmaktadır.²

Ginkgo bilobanın etki mekanizmaları tam olarak bilinmese de, multipl etkileri olduğu ve bunun ekstrelerin heterojen yapısıyla ilişkili olduğu belirtilir. Kardiyovasküler sistemde arter, ven, ve kapiller yapılara, eritrosit ve trombositlere,

kapiller perfüzyona etkileri olduğu bildirilmektedir.¹ Ginkgo biloba ekstresi (EGb 761) dizines ve vertigo semptomlarını hafifletici etkisi nedeniyle, vertebrobaziler yetmezlikte de yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak ekstrenin bu etkiyi hangi mekanizma ile yaptığı net olarak bilinmemektedir.

Bu çalışmada, Ginkgo biloba ekstresi ile tedavi edilen vertebrobaziler yetmezlikli hastalarda tedavinin vertebrobaziler arterlerde meydana getirdiği akım değişiklikleri Transkranyal Doppler Ultrasonografi (TCD) incelemesi ile araştırıldı.

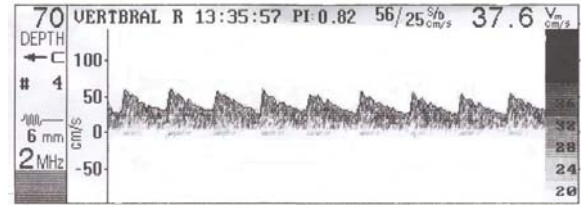
GEREÇ VE YÖNTEM

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Polikliniğine vertebrobaziler yetmezlik bulguları ile (vertigo, çift görme, ataksi, dizartri, uyuşukluk, drop atak vb.) ilk kez başvuran, daha önce tedavi almamış 28 olgu çalışmaya alındı. Bu olgularda beyin tomografi ve/veya beyin MR görüntüleme ile diğer intraserebral patolojiler (serebrovasküler olay, tümör v.d.), izole baş dönmesi semptomu olan hastalarda vestibuler ve odiyometrik incelemeler ile periferik nedenler ekarte edildi. Olguların tümü, birden fazla sayıda atak tanımlıyordu ve ataklarında bir veya daha çok belirti ortaya çıkmıştı. Olguların hiçbiri serebral kan akımını etkilediği bilinen herhangi bir tedavi almıyordu.

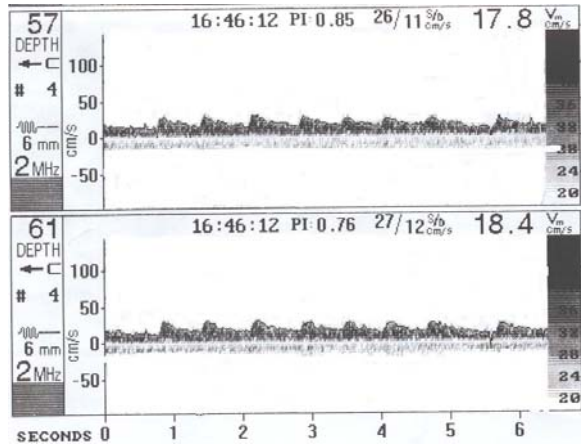
28 olgudan tedavi öncesi yapılan TCD incelemesinde vertebral arterlerde ortalama kan akım hızları anormal derecede azalmış (29 cm/sn ve altı) 21 olgu çalışmaya alındı. Bu olgulara Ginkgo biloba (EGb 761, 28,8 mg/gün) tedavisi başlandı. İki olgu GİS yan etkileri nedeniyle, 4 olgu VBY ataklarının şiddet ve süresinde değişiklik olmaması nedeniyle diğer tedaviler değişikliği için çalışma dışı bırakıldı. İlaç tedavisinin ortalama 7,8 (6-10) haftasında, olgularda tekrar TCD yapılarak tedavi öncesi ve sonrası değerler birbirleriyle karşılaştırıldı.

TCD US incelemesi için MultiDop X4 TCD-8 .01b DWL2.54g cihazı ile 2 MHz. prob kullanıldı. İnceleme, hasta oturur ve başı hafif öne eğilmiş pozisyonda iken; suboksipital pencereden yapıldı. Baziler arter; inionun hemen altı orta hatta, prob hafifçe yukarı doğru yönlendirilmiş olarak ortalama 90 mm. derinlikte, vertebral arterler; prob hafifçe sağa ve sola yönlendirilerek ortalama 70 mm. derinlikte bulundu (Şekil 1,2). Vertebrobaziler sistemin vertebral arterlerin bitiş ve basiler arterin başlangıç kısmında sistolik ve diastolik ve ortalama kan akım hızları, pulsatilite indeksleri tespit edildi.

Şekil 1. Normal bir denekte vertebrobaziler dolaşımın Transkranyal Doppler ile değerlendirilmesi



Şekil 2. Vertebrobaziler yetmezlik saptanan bir hastanın TCD görüntülemesi



İstatistiksel analiz için SPSS veri tabanında Wilcoxon Signed Ranks Testi ile ilaç tedavisi ile TCD parametrelerinde değişikliklerin anlamlılığı araştırıldı. $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmayı tamamlayan 15 olgunun (5 erkek, 10 kadın) yaş ortalaması 48,2 (33-65) idi. Olguların birinde kalp kapak protezi vardı. 3 olguda hipertansiyon, 1 olguda servikal disk herniasyonu saptandı.

Olguların tümünde ataklarda vertigo yakınması vardı. Vertigo 4 olguda tek belirti idi. Ataklarda vertigoya, 4 olguda ataksi, 6 olguda görsel işlev bozukluğu (bulanık ya da çift görme), 1 olguda perioral uyuşukluk ve 1 olguda dizartri eşlik ediyordu.

Olguların beyin tomografisi ya da MR'ı normaldi. MR Anjiyografi yapılan 9 olgudan birinde sol vertebral arter dominansı, birinde sağ vertebral arter hipoplazisi saptandı.

Tedavi süresince 6 hastada atak ortaya çıkmadı, 9 hastada önceki ataklarına göre daha kısa süreli, daha ılımlı belirtilere yol açan bir veya daha fazla sayıda atak ortaya çıktı.

Tablo 1. Olguların tedavi öncesi ve sonrası baziler ve vertebral arterlerin akım hızları ve pulsatilite indeksleri (PI)

	Sağ Vertebral Arter		Sol Vertebral Arter		Baziler Arter	
	Akım Hızı (cm/sn)	PI	Akım Hızı (cm/sn)	PI	Akım Hızı (cm/sn)	PI
Tedavi öncesi	22.8±3.4	0.93±0.29	24.8 ±2.5)	0.85±0.20	37.7±8.9	0.79±0.17
Tedavi sonrası	29.4 ±5.0	0.86±0.24	30.6 ±6.1	0.92±0.28	41.3±9.1	0.68±0.12
P	<0.001	AD	<0.001	AD	AD	AD

AD: Anlamli değil

TCD incelemesinde tedavi sonrası değerlerde tedavi başlangıcına göre her iki vertebral arter ve baziler arter akım hızlarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış saptandı (Tablo 1). Bu artış düzeyi ile olguların yaşı, cinsiyeti ve tedavi süresince atak ortaya çıkıp çıkmaması arasında bir ilişki yoktu.

TARTIŞMA

Ginkgo biloba'nın etkisi içeriğindeki tek bir maddeye ya da birçok maddenin kombine etkilerine bağlı olarak ortaya çıkabilir. İçerdiği en önemli maddeler flavonoidler ve terpenoidlerdir.^{2,3} Bu çalışmada kullandığımız Ginkgo preparatı (EGb761) %24 ginkgo-flavone glikozidleri ve %6 terpenoidler ile standardize edilmiştir.²

Ginkgo biloba'nın metabolik ve nörohormonal düzenleyici mekanizmalar yoluyla vasküler yapı, kan elemanları ve diğer vücut sıvılarında etkideği düşünülmektedir. Bu mekanizmaların iskemik serebrovasküler olaylarda kombine olarak çalıştığı ve multifaktöriyel rol oynadığı düşünülmektedir.¹

Ginkgo biloba'nın kan viskozitesini azaltarak ve kan akımını artırarak vazoregülatör etki yaptığı belirtilmektedir. Bu etki 60 hastada yapılan bir çalışmada ciltte gösterilirken, 10 hastada yapılan bir diğer çalışmada tırnak yatağında kan akım hızının arttığı fakat viskozitenin değişmediği saptanmıştır.^{4,5} Özellikle ginkgolide B'nin platelet activating factor'ü (PAF) antagonize ederek antiagregan etki yaptığı bildirilmiştir. Bu şekilde ginkgo biloba PAF'ın trombosit agregasyonunu uyarıcı, nötrofillerde degranülasyon ve oksijen radikal üretimini artırıcı etkilerini azaltmaktadır.^{6,7} Ginkgo biloba'nın superoksid anyonlarını temizleyici etkisi ile "endotelium derived relaksing factor"ün (EDRF) yarı ömrünü uzattığı bu yolla güçlü vazorelaksan ve antiagregan etki ortaya çıkabileceği bildirilmiştir.²

İntermittan claudication'lu hastalarda Ginkgo biloba'nın, lokal arteriel ve kapiller perfüzyon değişiklikleri ile ilişkisini gösterir şekilde transkutanöz oksimetri ve doppler değerlerinde düzelme meydana getirdiği bildirilmiştir.^{8,9} Yine Ginkgo biloba tedavisi

sonucu oküler kan akım hızında belirgin artış saptanmıştır. Color doppler ile yapılan bu çalışmada oftalmik arterin diastol sonu akım hızında artış olurken, arteriel kan basıncı, kalp hızı ve göz içi basınçta değişiklik olmadığı bildirilmiştir.¹⁰

Serebrovasküler kan akımında azalmaya bağlı semptomları olan yaşlı hastalarda Ginkgo biloba ile yapılan bir çok çalışmada tedavi ile belirti ve bulgularda anlamlı azalmalar olduğu bildirilmiştir. 1989 da Vorberg ve ark.ları Ginkgo biloba tedavisi ile konsantrasyon ve hafızada düzelme, başağrısı, anksiyete ve tinnitusta azalma, dizines hissinde düzelme gözlenmiştir.¹¹ 1990 da Eckmann ve ark. Ginkgo biloba tedavisi ile serebral yetmezliğin 12 bulgusundan 11 inde, 1991 de Schmidt 12 bulgunun 8 inde, 1986 da Taillandier serebral yetmezlik bulgularının hepsinde önemli düzeyde farklılıklar saptamıştır.²

EGb 761 tedavisinde tedavi edici etkilerin ortaya çıkması için gerekli sürenin 4-6 hafta olduğu bildirilmektedir.² Çalışmamızda ortalama 7.8 hafta EGb 761 tedavisi uyguladığımız vertebrobaziler yetmezlikli olgularda vertebral arter kan akım hızlarında tedavi öncesine göre anlamlı düzeyde artış saptadık. Tedavi ile arterlerin pulsatilite indeksinde bir değişiklik olmadı. Chung ve ark'nın oftalmik arterde yaptıkları çalışma sonuçlarından farklı olarak bizim çalışmamızda, vertebral arter ortalama akım hızlarında artış olurken sistol ve diastol sonu akım hızlarında anlamlı bir değişiklik yoktu.

Bu bulgu VBY'de Ginkgo biloba'nın üstte sayılan çeşitli metabolik ve nörohormonal etkiler yanı sıra, bu arterlerde vasoreaktivite ve kan akım hızı değişikliklerine yol açarak tedavi edici etkide bulunabileceğini düşündürmektedir. Bu çalışma, bir ön çalışma olup kontrollerle birlikte devam etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Mc Kenna DJ, Jones K, Hughes K. Efficacy, safety, and use of Ginkgo biloba in clinical and preclinical applications. *Alternative Therapies in Health and Medicine* 2001;7:5: 70-90.
2. Kleijnen J, Knipschild P. Ginkgo Biloba. *The Lancet* 1992;340;7:1136-9.

Kızkın ve ark

3. O'Hara MA, Kiefer D, Farrell K, Kemper K. A review of 12 commonly used medicinal herbs. *Archives of Family Medicine* 1998;7;6:523-6.
4. Koltringer P, Eber O, Lind P, et al. Mikrozirkulation und viskoelastizitat des vollblutes unter ginkgo biloba extrakt. Eine plazebokontrollierte, randomisierte doppelblind studie. *Perfusion* 1989;1:28-30.
5. Jung F, Mrowietz C, Kieseewter H, Wenzel E. Effect of ginkgo biloba on fluidity of blood and peripheral microcirculation in volunteers. *Arzneimittelforschung* 1990; 40:589-93.
6. Chung KF, Dent G, McCusker M, Guinot PH, Page CP, Barnes PJ. Effect of a ginkgolide mixture in antagonising skin and platelet responses to platelet activating factor in man. *Lancet* 1987;i:248-51.
7. Braquet P, Hosford D. Ethnopharmacology and the development of natural PAF antagonists as therapeutic agents. *J Ethnopharmacol* 1991;32:135-9.
8. Mouren X, Caillard P, Schwartz F. Study of the anti-ischemic action of EGb 761 in the treatment of peripheral arterial occlusive disease by ¹⁴C Po2 determination. *Angiology*. 1994;45:413-7.
9. Thomson GJL, Vohra RK, Carr MH, et al. A clinical trial of Ginkgo biloba extract in patients with intermittent claudication. *Int Angiology*. 1990;9:75-8.
10. Chung HS, Harris A, Ritch R. Ginkgo biloba extract increases ocular blood flow velocity. *Ocul Pharmacol Therapeutics* 1999;15:233-240.
11. Vorberg G. Ginkgo biloba extract (GBE): a long-term study of chronic cerebral insufficiency in geriatric patients. *Clin Trials J* 1985;22:149-157.

Yazışma Adresi:

Yrd. Doç. Dr. Sibel Kızkın
İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı, Malatya.
Tel : 422 341 0660-4906
E-posta : skizkin@inonu.edu.tr