

ARAŞTIRMA YAZISI**ORIGINAL ARTICLE****ERKEN LÖKOSİT VE NÖTROFİL YÜKSEKLİĞİNİN SEREBRAL VENÖZ TROMBOZDA PROGNOSTİK ÖNEMİ****Suat KAMIŞLI, Özden KAMIŞLI, Sinan GÖNÜLLÜ, Yüksel KAPLAN, Cemal ÖZCAN****İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Nöroloji Anabilim Dalı, MALATYA****ÖZET**

AMAÇ: Serebral ven trombozunun (SVT) oluşması ve rekanalize olmasında venöz staz, genetik ve kazanılmış faktörler gibi birçok faktör yanı sıra inflamasyonun önemi de vurgulanmaktadır. Bu çalışmada, inflamasyonun önemli göstergeleri olan total lökosit, nötrofil ve lenfosit sayıları ile nötrofil/lenfosit oranının SVT’de erken dönem değişikliklerini araştırdık.

GEREÇ ve YÖNTEM: 2007 ile 2011 tarihleri arasında kliniğimizde SVT tanısıyla takip ve tedavileri yapılmış olan parankimal lezyonu olan ve olmayanlar olguların kan sayım parametreleri kontrol grubu ile karşılaştırılarak incelendi.

BULGULAR: Parankimal lezyonu olan SVT’li hasta grubunda erken dönem lökosit ve nötrofil değerleri ile nötrofil/lenfosit oranı kontrol grubuna göre belirgin derecede yüksekti.

SONUÇ: SVT’li hastaların başvuru sırasındaki inflamasyonun düzeyi ile hastalığın şiddeti arasında bir ilişki vardır ve bu ilişki tedavi ve prognoz tayininde yol gösterici olabilir.

Anahtar Sözcükler: Serebral ven trombozu, lökositler, parankim lezyonu.

THE PROGNOSTIC VALUE OF INCREASED LEUKOCYTE AND NEUTROPHIL COUNTS IN THE EARLY PHASE OF CEREBRAL VENOUS SINUS THROMBOSIS**ABSTRACT**

OBJECTIVE: Venous stasis, genetic and acquired factors and also inflammation are important in the formation and re-canalisation of cerebral venous thrombosis. In this study we aimed to investigate important indicators such as total white blood cell, neutrophil and lymphocyte counts and also neutrophil/lymphocyte ratio in the early phase of cerebral venous thrombosis.

MATERIAL and METHODS: Thirty-five patients with evidence of CVT were included in this study. CVT patients were divided into two subgroups based on the presence or absence of parenchymal lesion. Count of blood cells (CBC) were compared with healthy control objects.

RESULTS: Leukocyte and neutrophil counts and neutrophil / lymphocyte ratio were significantly higher in the CVT group who has parenchymal lesions than the control group in the early phase of CVT.

CONCLUSION: There may be a relationship between inflammation and the level of severity of illness in CVT patients on admission. This relationship may be guiding the determination of treatment and prognosis.

Key Words: Cerebral venous sinus thrombosis, leukocytes, parenchymal lesion.

GİRİŞ

Serebral ven trombozu (SVT) sıklıkla serebral venlerde yada dural sinüslerde trombüs oluşumuyla ortaya çıkar ve bütün inme vakalarının yaklaşık olarak %1 ini oluşturur (1).

SVT hastalarının klinik spektrumu oldukça geniştir. Bazı hastalarda sadece hafif semptomlara yol açarken, bazı hastalarda ise hemorajik venöz infarkt ve şiddetli intrakraniyal hipertansiyon gibi ciddi komplikasyonlara da neden olabilmektedir (2). SVT’nin semptom ve bulguları, iki farklı

mekanizmayla ortaya çıkmaktadır. Bunlardan birincisi, majör sinüslerin trombozu ile intrakraniyal basınç artışının gelişmesi, ikincisi ise trombüsün öncelikle serebral venleri etkilemesi veya major sinüs trombozunun ilerleyerek serebral venlerin de tutulmasıyla lokal etkilerin ortaya çıkmasıdır. Hastaların çoğunluğunda bu iki mekanizma birlikte görülür (3,4).

Klinik tablo ve prognoz, trombotik sürecin büyüklüğüne, lokalizasyonuna ve aktivitesinin

Kamışlı ve ark.

şiddetine bağlı olarak değişmektedir. Kötü prognoz faktörleri, ileri yaş, koma, kortikal ve derin serebral venöz sistemin tutulumu, artmış intrakraniyal basınç, SVT'nin maligniteye sekonder oluşması, parankim tutulumunun olması (ödem, hemoraji), kontrol altına alınmayan epileptik nöbetler ve pulmoner emboli gibi komplikasyonların olmasıdır (2, 3, 5).

Trombüsün oluşumunda, büyümesinde, organize olmasında veya rekanalize olmasında ise venöz staz, endotelial hasar, genetik ve kazanılmış protrombotik faktörler ve inflamasyon rol oynamaktadır (6). Bunların içinde bilhassa inflamasyonun önemi son yıllarda daha çok gündeme gelmiştir. Lökositler içinde nötrofil inflamatuvar hadiselerin önemli bir göstergesidir ve bugüne kadar bu konu yeterince ilgi çekmemiştir (7).

Biz bu çalışmada, radyolojik olarak SVT tanısı konulmuş hastalarda inflamasyonun önemli bir göstergesi olan periferik kandaki erken dönem total lökosit sayısının ve lökosit alt tiplerinin prognoz tayininde önemli bir gösterge olan parankimal lezyon varlığı ile ilişkisini araştırdık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Nöroloji Kliniğinde Temmuz 2007 ile Aralık 2011 tarihleri arasında SVT tanısıyla takip ve tedavi edilmiş olan hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi ve SVT'li hastalardan yaşı 18'den büyük, tanısı manyetik rezonans (MR) görüntüleme ve MR venografi ile doğrulanmış (Resim 1,2), tanı konulduktan sonraki ilk 24 saatte tam kan sayımı yapılmış olan 35'i çalışmaya dahil edildi. 35 hastanın (8erkek,27 kadın) ve 27 sağlıklı kontrolün(10 erkek,17 kadın) kan sayımları antekubital venden alınan kandan, Beckman Coluter LH 780 Hematology Analyzer cihazı ile yapıldı.

Başvuru sırasında veya 7 gün öncesine kadar enfeksiyon öyküsü olan veya muayene ve laboratuvar incelemeleri sonucu enfeksiyon bulgusu saptanan, vücut ısısı 37.5 °C ve üzerinde olan, akut intoksikasyonu olan, SVT'ye akut koroner sendrom eşlik eden, otoimmün ve neoplastik hastalık öyküsü olan, immün süpresif tedavi kullanan ve SVT'ye epileptik nöbetin eklendiği hastalar çalışmaya alınmadı.

İstatistiksel incelemeler IBM Statistical Package for Social Science (SPSS) V20 programı ile

yapıldı. Sürekli değişkenlerin dağılım paternleri Kolmogrov-Smirnov testi ile ölçüldü ve kan sayım parametreleri (lökosit, nötrofil ve lenfosit) açısından normal dağılım göstermedikleri saptandı. Kontrol grubu ve SVT'li hasta grubu arası cinsiyet dağılım farklılığı ki-kare testi ile, yaş farklılığı student t testi ile, kan sayım parametreleri ise Mann Whitney U testi ile analiz edildi. Kontrol grubu, SVT'li parankimatöz lezyonu olan ve SVT'li parankimatöz lezyonu olmayan 3 grubun kan sayım parametreleri arasındaki fark ANOVA testi ile analiz edildi ve Bonferroni correction ile post hoc analiz yapıldı. Yaş ve kan sayım parametreleri (ortalama± standart sapma) olarak ifade edildi. P<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 35 SVT hastasının 8'i erkek 27'si kadındı ve ortalama yaşları 38,7±15,5'ti. (Tablo 1). Hastaların 20'sinde beyin venlerinde yada dural sinüslerde trombüs saptanmasına karşın beyin MR görüntüleme parankimatöz lezyon yoktu (lezyonsuz grup), 15 olguda ise beyin MR görüntüleme parankimatöz beyin lezyonları (lezyonlu grup) saptandı. 10'u erkek, 17'si kadın 27 sağlıklı kontrol grubu olarak alındı (Tablo 2). Hastalar ve kontroller yaş ve cinsiyet açısından benzerdi. SVT'li hasta grubunda kontrollere göre lenfosit değerleri istatistiksel olarak belirgin derecede azalmış, nötrofil/lenfosit oranı ise belirgin derecede yüksek bulundu. Hasta grubunun lökosit ve nötrofil değerlerinde kontrollere göre saptanan artış istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi (Tablo 1).

Tablo 1. Hasta ve kontrol grubunun demografik ve kan sayımı bulguları

	Kontrol n:27	SVT n:35	p
Cinsiyet, E/K	10/17	8/27	,174*
Yaş	38,3±5,4	38,7±15,5	,432**
Lökosit	8,1±2,2	10,8±5,9	,084**
Lenfosit	2,2±,5	1,9±1,6	,009**
Nötrofil	5,1±2,3	7,8±5,6	,067**
N/L oranı	2,7±1,4	6,9±8,4	,028**

* ki kare, ** Mann Whitney SVT: Serebral ven trombozu, N/L: nötrofil/lenfosit oranı.

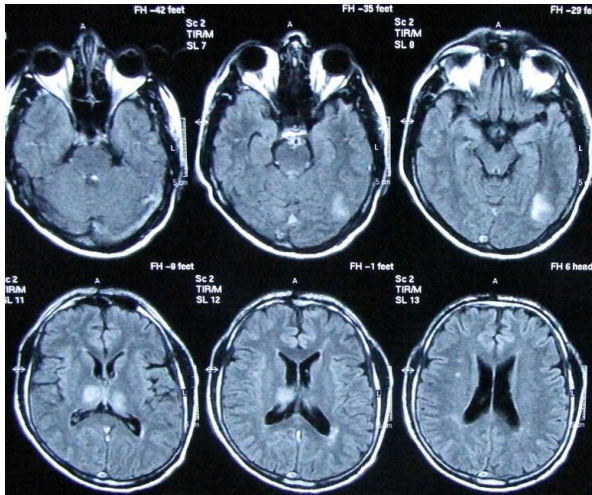
Hastalar lezyonu olanlar ve olmayanlar olarak iki gruba ayrılarak incelendiğinde, lökosit ve nötrofil değerleri ile nötrofil/lenfosit oranı, lezyonu olan SVT'li hasta grubunda kontrol grubuna göre belirgin derecede yüksekti (sırasıyla p<0,047, p<0,007, p<0,003). Lenfosit değerleri ise lezyonu

olan SVT'li hasta grubunda kontrollere göre belirgin derecede ($p<0,004$) düşüktü. Lezyonu olmayan SVT'li grubun lökosit, nötrofil, lenfosit değerleri ve nötrofil/lenfosit oranı lezyonu olan SVT'li grup ve kontrollere göre istatistiksel olarak fark göstermiyordu.

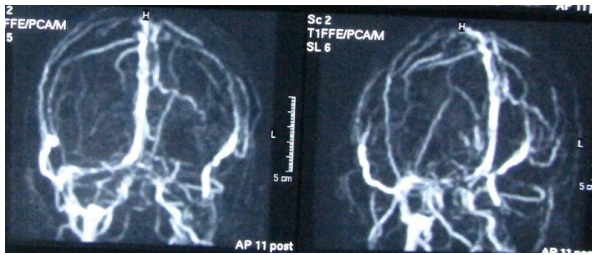
Tablo 2. Lezyonu olan SVT'li grup, lezyonu olmayan SVT'li grup ve kontrol grubunun kan sayımı bulguları

	Kontrol n:27	L- SVT n:20	L+ SVT n:15	P*
Yaş	38,3±5,4	37,1±12,9	40,9±18,6	,653
Lökosit	8,1±2,2	9,8±5,3	12,1±6,7	,033
Lenfosit	2,2±,5	1,8±,8	2,0±2,4	,666
Nötrofil	5,1±2,3	6,7±5,7	9,3±5,3	,018
N/L oranı	2,7±1,4	6,3±9,3	7,6±6,4	,043

* ANOVA, SVT: Serebral ven trombozu, N/L: nötrofil/lenfosit oranı, L- : lezyonu olmayan, L+ : Lezyonu olan



Resim 1: Sol transvers sinüste trombusü, sol temporal ve bilateral talamik parankimal tutulumu hastanın MR görüntüsü.



Resim 2: Aynı hastanın MR Venografisinde; sol transvers sinus izlenmemekte, superior sagittal sinüste parsiyel trombus görünümü mevcuttu.

TARTIŞMA

SVT'nin tedavisinde son zamanlarda trombolitik tedavi kullanılmaya başlamış olsa da klasik tedavisi antikoagülanlardır (8). Her iki grup ilaçların etkinlikleri sınırlı olmasının yanında

kanama gibi ciddi komplikasyonları söz konusudur. Bu yüzden yeni tedavi yöntemlerine ihtiyaç vardır (9).

Son zamanlarda sistemik ve lokal immün cevabın inmenin oluşmasında, iskemik lezyonun progresyonunda önemli rolüne dikkat çekilmekte, inflamasyonun hasarlı dokunun onarımı ve iyileşmesi ve daha iyi sonlanım ile ilişkisi araştırılmakta ve bu yönde tedavi stratejileri geliştirilmeye çalışılmaktadır (10). İnflamasyonun engellenerek beyin hasarının azaltılması bir tedavi yöntemi olarak gündeme gelmektedir.

Benzer durum SVT için de incelenmektedir. İnflamasyonun hem sinüs içerisinde trombüsün oluşmasında ve ilerlemesinde hem de parankimal lezyon gelişmesindeki rolü araştırılmaktadır. Yakın dönemde yapılan deneysel bir çalışmada, SVT oluştuktan sonraki ilk 3 saatte inflamasyonun önemli bir göstergesi olan total lökosit sayısının arttığı, bu artışın 48 saat boyunca devam ettiği, nötrofeni oluşturulmuş hayvanlarda ise parankimal lezyon gelişiminin engellendiği gösterilmiştir (11). Biz de SVT'li olgularda yaptığımız bu retrospektif çalışmada özellikle parankimal lezyonu olanlarda erken dönemde lökosit, nötrofil değerlerinde ve nötrofil/lenfosit oranlarında kontrollere göre artış olduğunu saptadık. Bunu bulguyu SVT'li olgularda inflamatuvar belirteçlerin artışı ile kötü prognoz ilişkisini gösteren bir bulgu olarak değerlendirdik.

Benzer şekilde koroner arter hastalıklarında, periferik damar hastalıklarında, inmede ve derin ven trombozunda nötrofil sayısındaki artışın trombüs oluşumunda artışla ve iskemik hasarın daha yaygın olmasıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (12-15).

Kardiyovasküler hastalıklarda lökositler ve trombositler arasındaki etkileşimin, özellikle trombositlerle nötrofillerin bir arada kümeleşmesinin daha aktive trombositlerin oluşmasına neden olduğu belirtilmektedir. Yanı sıra trombosit-nötrofil etkileşimi lökositlerin adhezyon kapasitelerinde artışa yol açmakta ve her iki durum doku hasarının artışına neden olmaktadır (14). Periferik ven trombüsünde trombüsün yayılması muhtemelen kapaklar nedeniyle sınırlı kalırken dural sinüslerde kapak bulunmaması nedeniyle trombüsün yayılması sık görülmektedir ve bu durum prognoz üzerinde etkilidir (6, 16). Kardiyovasküler hastalıklarda saptanan lökositozun sebep mi sonuç mu olduğu konusu tartışmalıdır. Bu hastalıklarda ciddi risk faktörü

Kamışlı ve ark.

olan aterosklerozun inflamatuvar bir durum olması, SVT'nin ise ateroskleroza bağlı ortaya çıktığı düşünülmediğinden, lökositozun sonuç olarak ortaya çıktığı söylenebilir.

Sınırlı olguda ve retrospektif olarak yaptığımız bu ön çalışma SVT'de inflamasyonun önemine dikkat çekmektedir. Etiyolojik nedenleri de dikkate alan ve daha çok sayıda olguda yapılacak çalışmalarla inflamasyonun önemi ve belirteçlerin tanı ve tedavinin planlanmasındaki yeri gösterilebilir.

KAYNAKLAR

1. Saadatnia M, Fatehi F, Basiri K et al. Cerebral venous sinus thrombosis risk factors. *Int J Stroke*. 2009;4:111-123.
2. Zubkov AY, McBane RD, Brown RD et al. Brain lesions in cerebral venous sinus thrombosis. *Stroke*. 2009;40:1509-1511.
3. Masuhr F, Mehraein S, Einhaupl K. Cerebral venous and sinus thrombosis. *J Neurol*. 2004;251:11-23.
4. Stam J. Thrombosis of the cerebral veins and sinuses. *N Engl J Med*. 2005;352:1791-1798.
5. Ehtisham A, Stern BJ. Cerebral venous thrombosis: a review. *Neurologist*. 2006;12:32-38.
6. Vieira JP, Luis C, Monteiro JP et al. Cerebral sinovenous thrombosis in children: clinical presentation and extension, localization and recanalization of thrombosis. *Eur J Paediatr Neurol*. 2010;14:80-85.
7. Karabinos I, Koulouris S, Kranidis A et al. Neutrophil count on admission predicts major in-hospital events in patients with a non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Clin Cardiol*. 2009;32:561-568.
8. Gala N, Agarwal N, Barrese J et al. Current endovascular treatment options of dural venous sinus thrombosis: a review of the literature. *J Neurointerv Surg*. doi:10.1136/neurintsurg-2011-010117
9. Saposnik G, Barinagarrementeria F, Brown RDJ et al. Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011;42:1158-1192.
10. Macrez R, Ali C, Toutirais O et al. Stroke and the immune system: from pathophysiology to new therapeutic strategies. *Lancet Neurol*. 2011;10:471-480.
11. Nagai M, Terao S, Yilmaz G et al. Roles of inflammation and the activated protein C pathway in the brain edema associated with cerebral venous sinus thrombosis. *Stroke*. 2010;41:147-152.
12. Buck BH, Liebeskind DS, Saver JL et al. Early neutrophilia is associated with volume of ischemic tissue in acute stroke. *Stroke*. 2008;39:355-360.
13. Cho KH, Jeong MH, Ahmed K et al. Value of early risk stratification using hemoglobin level and neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2011;107:849-856.
14. Haumer M, Amighi J, Exner M et al. Association of neutrophils and future cardiovascular events in patients with peripheral artery disease. *J Vasc Surg*. 2005;41:610-617.
15. Stewart GJ. Neutrophils and deep venous thrombosis. *Haemostasis*. 1993;23 Suppl 1:127-140.
16. Zeller JA, Lenz A, Eschenfelder CC et al. Platelet-leukocyte interaction and platelet activation in acute stroke with and without preceding infection. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25:1519-1523.
17. Madjid M, Awan I, Willerson JT et al. Leukocyte count and coronary heart disease: implications for risk assessment. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:1945-1956.