

İnme Hastalarında Tam Kan Sayımı Parametreleri Fonksiyonel Seviyeyi Gösterir mi?

Do Complete Blood Count Parameters Show a Functional Level in Stroke Patients?

Tuba Tülay KOCA¹, Aydın ARSLAN²

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon AD, KAHRAMANMARAŞ

² Dr. Öğr. Üyesi, İstanbul Gelişim Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji AD, İSTANBUL

Öz

Amaç: İnflamasyon, inme patogeneğinde çok önemli bir role sahiptir, son yıllarda tam kan parametre ve türevleri çeşitli hastalıkların seyrinde kötü prognoz kriteri olarak yol gösterici bulunmaktadır. Burada çeşitli tam kan parametre ve türevlerinin inmeli hastaların fonksiyonel seviyeleriyle ilişkisini ortaya koymayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Kliniğimize 2016-2017 yılları arasında yatarak tedavi gören inme tanılı hastalar retrospektif olarak analiz edildi. Tüm hastaların yaş, cinsiyet, etiyoloji, tutulan taraf, spastisite varlığı, fonksiyonel ambulasyon seviyeleri (FAS), üst ve alt ekstremitte Brunnstrom evreleri kayıt edildi. Tüm hastaların yatış sırasındaki tam kan sayısı ve alt parametreleri, beyaz küre (WBC), eritrosit dağılım genişliği (RDW), platelet dağılım genişliği (PDW), ortalama platelet volüm (MPV) ile akut faz reaktanları, eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), C-reaktif protein (CRP) kayıt edildi.

Bulgular: Çalışmamıza 32-85 yaş aralığında 55 erkek (% 63.2), 30 kadın (% 34.5) hasta dahil edildi. Hastaların % 64'ü 1 yıldan kısa süre inme tanılı, % 86.2'si iskemik, % 50.6'sı sağ taraf tutulumlu idi. Hastaların % 25.3'ünde spastisite yoktu. Spastisite gözlenenler içinde en sık % 23 oranı ile Ashworth evre 1 spastisite gözlemlendi. Fonksiyonel düzeyleri en sık % 20.7 oranı ile FAS 3, üst ekstremitte % 32.2 oranı ile Brunnstrom evre 3, alt ekstremitte % 28.7 oranı ile Brunnstrom evre 5 seviyede idi.

Sonuç: İnflamasyon parametreleri inmeli hastalarda fonksiyonel seviye hakkında bilgi vermektedir. İnflamatuvar reaksiyonu tetikleyen sistemik inflamasyonu veya nöronal yolların inhibisyonu inme hastalarında gelecekteki potansiyel tedavi hedefleridir.

Anahtar Kelimeler: İnme, nöroinflamasyon, fonksiyonel seviye

Abstract

Objective: Inflammation has a crucial role in the pathogenesis of stroke, and in recent years, complete blood parameters and their derivatives have led to poor prognosis in the course of various diseases. We aimed to elucidate the relation of various whole blood parameters and derivatives with the functional levels of stroke patients.

Material and Methods: Patients diagnosed with stroke in our clinic between 2016 and 2017 years were retrospectively analyzed. All patients were recorded for age, gender, etiology, involved side, spasticity, functional ambulatory scale (FAS), upper and lower extremity Brunnstrom grades. Acute phase reactants, erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP), and complete blood count and sub-parameters of all patients at the time of admission, white blood cell (WBC), erythrocyte distribution width (RDW), platelet distribution width (PDW), mean platelet volume reactive protein (CRP) were recorded.

Results: Fifty-five (55) male (63.2%) and 30 female (34.5%) were included in the study at the age range of 32-85 years. Sixty-four percent (64%) of the patients were diagnosed with stroke for less than 1 year, 86.2% was ischemic, and 50.6% was right-sided. There was no spasticity in 25.3% of the patients. Ashworth grade 1 spasticity was the most frequently observed in 23% of the cases with spasticity. Functional levels were most frequently with a ratio of 20.7% FAS 3, upper extremity with a ratio of 32.2% was Brunnstrom grade 3, at lower extremity was Brunnstrom grade 5 with a ratio of 28.7%.

Conclusion: Inflammatory parameters provide information about the functional level in stroke patients. Systemic inflammation that triggers an inflammatory reaction or inhibition of neuronal pathways is a potential future therapeutic target in stroke patients.

Key Words: Stroke, neuroinflammation, functional level

GİRİŞ

İnme beyine giden kanın aniden kesintiye uğraması sonucunda gelişir. Ani olarak ortaya çıkar. Tüm dünyada kanser ve kalp hastalıklarından sonra en sık ölüm nedenidir. Ayrıca önlemler alınmaz ve erken müdahale edilmez ise ciddi bir sakatlık nedenidir. Genel olarak damar hastalıklarının tüm nedenleri beyin damar hastalıkları için risk faktörleridir. İleri yaş, kilolu olmak, yüksek tansiyon, şeker hastalığı, sigara, kolesterol yüksekliği, kalp hastalıkları, ritim bozukluğu gibi nedenler inme için en önemli risk faktörleridir. İnflamasyon iskemik inme ve diğer iskemik beyin zedelenmelerinin patogeneğinde önemli bir rol oynar. Artan kanıtlar, inflamatuvar cevabın iki zamanlı keskin bir kılıç olduğunu göstermektedir, çünkü inmenin akut aşamasında

sekonder beyin hasarını artırmaz, aynı zamanda inme sonrası beyin iyileşmesine de faydalı olur (1).

Son yıllarda tam kan parametre ve türevleri çeşitli hastalıklarda (migren, diyabet, kardiyovasküler, şizofreni, otoimmün hastalıklar) hastalığın seyrinde kötü prognoz kriteri olarak yol gösterici bulunmaktadır (2, 3).

Hem konjenital hem de akkiz bağışıklık sistemlerinden gelen inflamatuvar hücreler, iskemik inme ile ilintili inflamasyonda yer alır (interleukin-17A (IL-17A) etkisi ile bağlantılı işlemler). İnflamatuvar hücreler inflamasyonu desteklese de, T düzenleyici hücreler (Tregs) iskemik hasarın erken aşamalarında koruyucu bir işleve sahip olabilir, ancak daha sonraki aşamalarda

İletişim: Dr. Tuba Tülay KOCA, KSÜ Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon AD, Kahramanmaraş

DOI: 10.17517/ksutfd.455246

Tel : 0 506 3819295

E-Posta : tuba_baglan@yahoo.com

Geliş Tarihi : 27.08.2018

Kabul Tarihi : 26. 09. 2018

olumsuz bir rol oynayabilir. Bununla birlikte, özellikle iskemik inmede inflamasyonun kesin mekanizması bilinmemektedir; daha fazla anlaşılması, iskemik inmenin önlenmesi ve tedavisi için yeni fikirler sağlayabilir (4).

IL-6 veya C-reaktif protein gibi sistemik inflamatuvar belirteçlerin yükselmiş kan seviyeleri, olumsuz fonksiyonel sonuç ve inme sonrası artan mortalite ile ilişkilidir. Hayvan çalışmaları, sistemik inflamasyon ve iskemik beyin hasarı arasında nedensel bir ilişki olduğunu göstermiştir. Sistemik inflamasyonu kötü sonuçlarla ilişkilendiren mekanizmalar arasında serebral korteksin artan nötrofil infiltrasyonu, kan-beyin bariyerinin bozulması, doku reperfüzyonunun bozulması, artmış trombosit aktivasyonu ve mikrovasküler koagülasyon ve komplemente bağlı beyin hasarı sayılabilir (5).

Nöroinflamasyon inme patogeneğinde çok önemli bir role sahiptir. Son yıllarda gelişen nöroinflamasyona yeni bakış açıları, santral sinir sistemi (SSS) hastalıklarını zayıflatmak için potansiyel terapötik hedefleri araştırmak için heyecan verici fırsatlar sunmaktadır. Burada çeşitli tam kan parametre ve türevlerinin inme'li hastaların fonksiyonel seviyeleriyle ilişkisini ortaya koymayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon kliniğimizde 2016-2017 yılları arasında yatarak tedavi gören inme tanılı hastalar retrospektif olarak analiz edildi. Tüm hastaların yaş, cinsiyet, inme etiyojisi, tutulan taraf, spastisite varlığı, fonksiyonel ambulatuvar seviye (FAS), üst ve alt ekstremitte Brunnstrom evreleri kayıt edildi. Tüm hastaların yatış sırasındaki tam kan ve alt parametreleri, beyaz küre (WBC), eritrosit dağılım genişliği (RDW), platelet dağılım genişliği (PDW), ortalama platelet volüm (MPV) ile akut faz reaktanları, eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), C-reaktif protein (CRP) kayıt edildi. Bilinen inflamatuvar hastalık, malignite, enfeksiyon, geçirilmiş yakın dönemde cerrahi öyküsü olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmada Helsinki Deklerasyon kriterlerine uyuldu, retrospektif olduğu için etik kurul onayı alınmadı.

İstatistik

İstatistiksel analizler için SPSS 17 (Windows için SPSS İstatistikleri, Sürüm 17.0, Chicago: SPSS Inc., ABD) kullanılmıştır. Çalışmanın yaş ve cinsiyet değerleri ortalama ve standart sapma olarak verildi. Dağılım analizi için Kolmogorov Smirnov testi kullanıldı. Normal dağılımlı verilerin karşılaştırılmasında student t test; parametrik olarak dağılmayan değişkenler için medyanların karşılaştırılması için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Korelasyon için Spearman korelasyon testi kullanıldı. İstatistiksel eşik p <0.05 olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmamıza 32-85 yaş aralığındaki 55 erkek (% 63.2), 30 kadın (% 34.5) hasta dahil edildi. Hastaların % 64'ü 1 yıldan kısa süre inme tanılı, % 86.2'si iskemik, % 50.6'sı sağ taraf tutulumlu idi. Hastaların % 25.3'ünde spastisite yoktu. Spastisite gözlenenler içinde en sık % 23 oranı ile Ashworth evre 1 spastisite gözlendi. Fonksiyonel

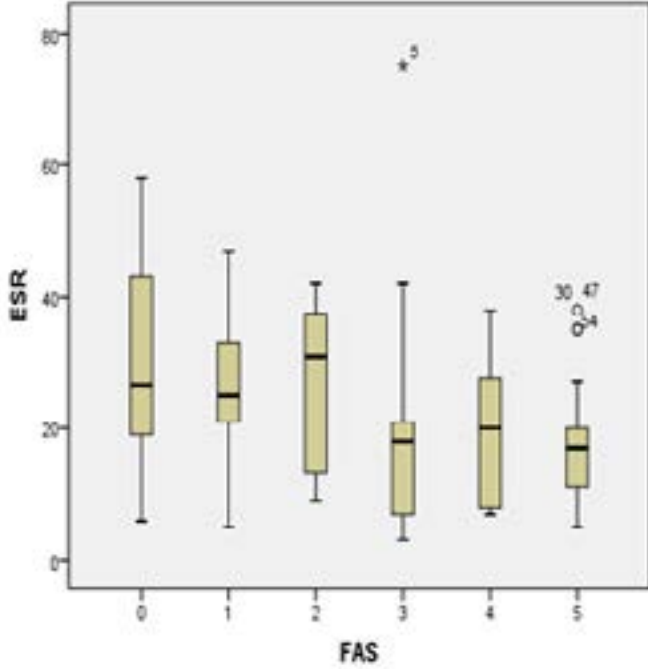
düzeyleri en sık % 20.7'si FAS 3, üst ekstremitte % 32.2'si Brunnstrom evre 3, alt ekstremitte % 28.7'si Brunnstrom evre 5 seviyede idi (Tablo 1).

Tablo 1: Çalışmaya katılan hastaların demografik verileri ve fonksiyonel düzeyleri

Cinsiyet	N
Erkek/kadın	55/30
İnme Tipi	
İskemik/hemorajik/diğer	75/10/0
Brunnstrom üst ekstremitte	
1	25
2	7
3	27
4	12
5	13
Brunnstrom alt ekstremitte	
1	4
2	12
3	20
4	24
5	25
Tutulan taraf	
Sol/sağ	40/44
Süre	
<1 yıl	64
1-2 yıl	10
2-5 yıl	7
>5 yıl	4
Fonksiyonel ambulasyon sınıflaması	
0	14
1	14
2	12
3	18
4	10
5	17
Spastisite, Modifiye Ashworth skalası	
0	22
1	20
2	20
3	19
4	1

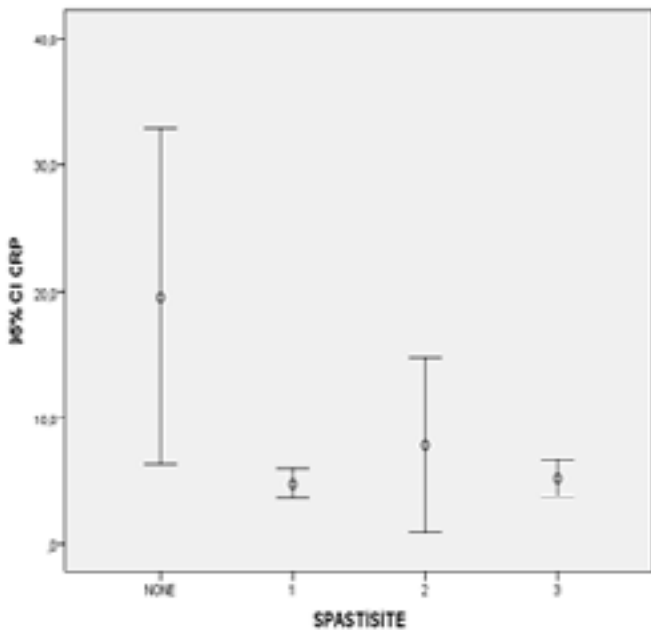
Laboratuvar verileri CRP=9.2±16.6 mg/L (0-5); ESR=23.2±13.8 mm/saat (0-20); RDW=15.6±6.8 % (%11,5-%14,5); PDW=22.8±15.2 fL (9.0-14.0); MPV=9.6±1.5 fL (7.5 - 11.5) idi. FAS düzeyleri, ESR (p=0.005) ve WBC (p=0.025) ile negatif; MPV ile pozitif ilişkili (p=0.043) bulundu (Şekil 1).

Şekil 1. FAS düzeyleri ile ESR ilişkisi

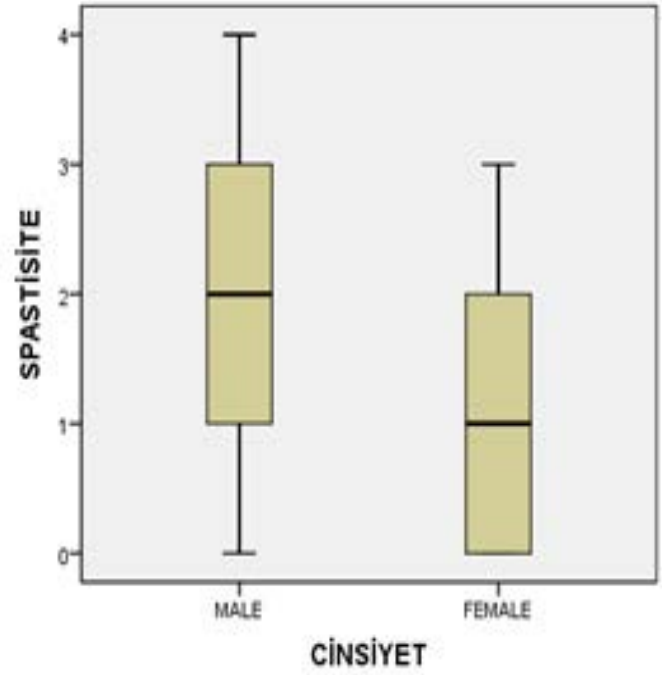


Spastisite skoru, CRP (p=0.018) düzeyleri ile negatif ilişkili bulundu (Şekil 2). Grubu cinsiyet yönünden iki gruba ayırdığımızda spastisite (p=0.025) erkekler aleyhine anlamlı yüksekti (Şekil 3). Üst/alt ekstremite Brunnstrom evrelemesi (p=0.00/p=0.033) kadınlar aleyhine anlamlı farklı bulundu (Şekil 4).

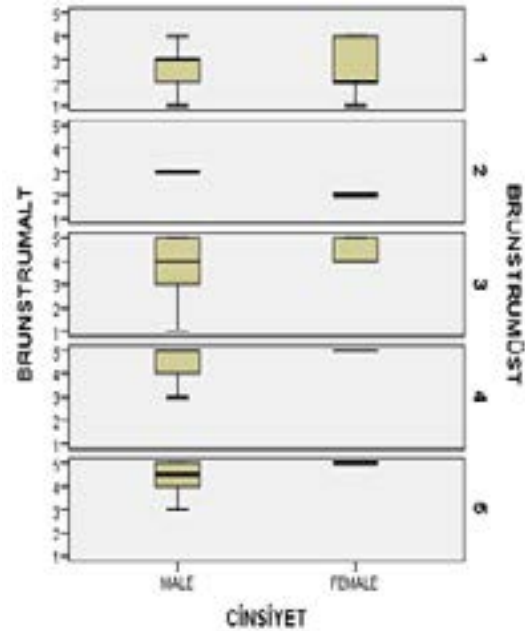
Şekil 2. Spastisite ve CRP ilişkisi



Şekil 3. Spastisite ve Cinsiyet ilişkisi



Şekil 4: Cinsiyet ile Brunnstrom evresi ilişkisi



TARTIŞMA

İnme, dünya çapında morbidite ve mortalitenin önde gelen bir nedeni olduğundan, büyük bir sağlık yüküdür. Kan akışının restorasyonu, tromboliz veya endovasküler trombektomi ile tek etkili tedavidir, ancak zaman kısıtlılığı ve teknolojiye erişim nedeniyle hastaların sınırlı bir oranı ulaşabilmektedir. Son yirmi yılda, serebral iskemiyi takiben nöron ölümüne yol açan temel mekanizmalar araştırılmıştır. Bununla birlikte, inme sırasında nöroprotektif paradigmalardan kullanımı, deneysel araştırmalardan klinik uygulamaya çeviri başarısızlığında belirgin olmuştur. Son birkaç yılda, beyin lezyonlarının ve nörolojik defisitlerin gelişiminde önemli bir faktör olan akut serebral iskemiyi karşı bağışıklık

tepkisine odaklanılmıştır (6).

Nöroinflamasyon, SSS'nin homeostasisin bozulması ve tüm nörolojik hastalıklara karşı yanıtıdır. SSS'nin ana reaktif bileşenleri arasında mikroglial hücreler ve infiltre edici miyeloid hücreleri, astrositler, oligodendrositler ve kan-beyin bariyeri, sitokinler ve sitokin sinyalleri bulunur. Nöroinflamatuvar yanıtlar, nöroinflamasyon ile ilişkili mekanizmalar nöropatolojik süreçlerin yanı sıra normal beyin gelişiminde rol oynadığı için yararlı veya zararlı olabilir. Microglia, embriyonik gelişimde çok erken SSS'ye girer ve bu nedenle hem sağlıklı hem de hastalıklı beyinde önemli bir rol oynar (6, 7).

Nöroinflamasyon, iskemik inme sonrası patolojik kaskadın merkezidir. İskemik inmede ilk inflamasyon olayı, mikroglia aktivasyonu olup, çoklu reseptör sinyalleme yolları yoluyla etki eden hem pro hem de anti-enflamatuar medyatörlerin üretimine yol açar. Mikroglia'nın hem pro- hem de anti-inflamatuar yanıtlara nasıl yol açabileceğini anlamak, iskemik inmede immünomodülör girişimleri kullanarak terapötik stratejileri uygulamak için gerekli olabilir (8). İnvazif olmayan moleküler görüntüleme yöntemleri, temporal dinamiklere ve inme içindeki belirli nöroimmün etkileşimlerin rolüne kritik bakış açıları sağlama potansiyeline sahiptir (9).

İnme sonrası anahtar inflamatuvar süreçler, yerleşik glial hücrelerin aktivasyonunu ve ayrıca dolaşan lökositlerin işgalini içerir. İnme için anti-inflamatuar stratejiler üzerine yapılan son araştırmalar, periferik immün hücrelerin damardan beyin parenkimasına transendotelial göçünü sınırlamaya odaklanmıştır. Bununla birlikte, hastalarda yapılan serebral lökosit infiltrasyonunun blokajını test eden son çalışmalar, tutarsız sonuçlar bildirmektedir. Bu, bağışıklık hücrelerinin kan-beyin ara yüzeyinde nasıl düzenlendiğini ve beyin parankimi içine nasıl girildiğini ve özellikle de meninksler ve koroid pleksusu dahil olmak üzere lökositler için alternatif serebral infiltrasyon yollarını da göz önünde bulundurmak gerektiğini vurgulamaktadır. Bağışıklık hücrelerinin bu alternatif yollar aracılığıyla beyne nasıl göç ettiklerini anlamak, anti-inflamatuar inme terapileri için daha etkili yaklaşımlar geliştirme potansiyeline sahiptir (6, 7). Memeli kan-beyin bariyerinin selektif kan damarlarını kaplayan inflamatuvar hücrelerin ve endotelial hücrelerin çeşitli alt sınıfları arasındaki etkileşim, SSS'nin inflamatuvar koşullar sırasında önemlidir (10, 11).

Son yıllarda, tam kan parametreleri ve türevleri, çok çeşitli hastalıklarda hastalıkların şiddetini göstermede bize rehberlik etmektedir. Kırmızı hücre dağılım genişliği (RDW), anizositoz olarak da bilinen bir durum olan eritrosit hacminin heterojenliğini gösteren bir ölçümdür. RDW son çalışmalarda inflamatuvar durumların yanı sıra arteriosklerotik kardiyak hastalıklarda arttığı gösterilmiştir (12-14). Nötrofil lenfosit oranı (NLR) genellikle nötrofil sayısının periferik kan örneklerinde lenfosit sayısına bölünmesiyle hesaplanır; bazen tümör dokusu gibi infiltre doku hücrelerinden elde edilebilir. Bu oran birçok hastalık için subklinik bir inflamasyon göstergesi olarak kullanılmıştır. RDW ve NLR, önemli tam kan sayımı parametrelerinden biridir (15, 16).

Çalışmamızda literatürdeki yayınları destekler nitelikte inmeli hastalarımızda akut faz reaktanlarını anlamlı yüksek bulduk ve kendi içlerinde hastaların fonksiyonel düzeyleri ile anlamlı ilişkili bulduk. İnmeli hastalarda serebral iskemiden sonra, hasar yerinde inflamatuvar hücrelerin (makrofajlar, nötrofiller, monositler) görülmesi, inme patogenezinde inflamasyonun rolünü gündeme getirmiştir. Geliştirilen tekniklerle; sitokinler, kemokinler, lökositler ve adhezyon molekülleri gibi çok sayıda inflamatuvar medyatör, iskemik doku ve çevresinde gösterilmiştir (17). İskemik beyin hasarında, inflamasyon hem hastalık patogenezinde hemde klinik seyir ve prognozda rol oynayan bir faktör olarak önem kazanmaktadır. İskemik beyin hasarına ikincil akut faz cevabı, eritrosit sedimentasyon hızı yüksekliği veya fibrinojen yüksekliği ile tespit edilmektedir (18). Çalışmamızda spastisite ile CRP ve FAS ile ESR, WBC arasındaki negatif ilişkiyi akut flask dönemdeki hastalarda inflamasyonun yüksek olmasına bağlıyoruz. Akut dönemdeki hastalarımızda inflamasyon yüksek olması beklenen bir durumdur ve bu dönemde henüz spastisite gelişmemiş ve fonksiyonel ambulasyon düzeyleri düşüktür.

Çalışmanın limitasyonu

- Çalışmaya iskemik ve hemorajik tip inme tanılı hastaların dahil edilmesi
- Kontrol grubunun olmayışı
- Örneklem küçüklüğü
- Akut dönemde bu hastaların değerlendirilmesindeki zorluk

Sonuç: İnflamasyon parametreleri inmeli hastalarda fonksiyonel seviye hakkında bilgi vermektedir. İnflamatuar reaksiyonu tetikleyen sistemik inflamasyonu veya nöronal yolların inhibisyonu inme hastalarında gelecekteki potansiyel tedavi hedefleri olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Jin R, Liu L, Zhang S, Nanda A, Li G. Role of inflammation and its mediators in acute ischemic stroke. *J Cardiovasc Transl Res.* 2013; 6: 834-51.
2. Peristem TS, Weuve J, Pfeffer MA, Beckman JA. Red blood cell distribution width and mortality risk in a community-based prospective cohort. *Arch Intern Med.* 2009; 169: 588-94.
3. Sanmartí R, Gómez-puerta JA. [Biomarkers in rheumatoid arthritis]. *Rheumatol Clin.* 2011; 6S3: S25-8.
4. Pei J, You X, Fu Q. Inflammation in the pathogenesis of ischemic stroke. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2015; 20: 772-83.
5. Dziedzic T. Systemic inflammation as a therapeutic target in acute ischemic stroke. *Expert Rev Neurother.* 2015; 15: 523-31.
6. Benakis C, Llovera G, Liesz A. The meningeal and choroidal infiltration routes for leukocytes in stroke. *Ther Adv Neurol Disord.* 2018; 11: 1756286418783708.
7. Ransohoff RM, Schafer D, Vincent A, Blachère

- NE, Bar-Or A. Neuroinflammation: Ways in Which the Immune System Affects the Brain. *Neurotherapeutics*. 2015; 12: 896-909.
8. Lee Y, Lee SR, Choi SS, Yeo HG, Chang KT, Lee HJ. Therapeutically targeting neuroinflammation and microglia after acute ischemic stroke. *Biomed Res Int*. 2014; 2014: 297241.
9. Chaney AM, Johnson EM, Cropper HC, James ML. PET Imaging of Neuroinflammation Using [11C] DPA-713 in a Mouse Model of Ischemic Stroke. *J Vis Exp*. 2018; 136. doi: 10.3791/57243.
10. Lossinsky AS, Shivers RR. Structural pathways for macromolecular and cellular transport across the blood-brain barrier during inflammatory conditions. *Review. Histol Histopathol*. 2004; 19: 535-64.
11. Wisniewski HM, Lossinsky AS. Structural and functional aspects of the interaction of inflammatory cells with the blood-brain barrier in experimental brain inflammation. *Brain Pathol*. 1991; 1: 89-96.
12. Perstein TS, Weuve J, Pfeffer MA, Beckman JA. Red blood cell distribution width and mortality risk in a community-based prospective cohort. *Arch Intern Med* 2009; 169: 588-94.
13. Salvagno GL, Sanchis-Gomar F, Picanza A, Lippi G. Red cell distribution width: A simple parameter with multiple clinical applications. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2015; 52: 86-105
14. Holzinger D, Föll D. Biomarkers for chronic inflammatory diseases. *Z Rheumatol*. 2015; 74: 887-97.
15. Koca TT. Does obesity cause chronic inflammation? The association between complete blood parameters with body mass index and fasting glucose. *Pak Jour Med Sci* 2017; 33: 65-69.
16. Koca T, Arslan A, Çiledağ Özdemir F, Berk E. The importance of red cell distribution width and neutrophil-lymphocyte ratio as a new biomarker in rheumatoid arthritis. *The European Research Journal*, 2018. doi: 10.18621/eurj.376346
17. Kutluk K. Patogenez. Kutluk K, editör: İskemik inme. Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul, 2004: 19-35.
18. Öztürk Ş. İnmede biyolojik ve elektrofizyolojik tanı özellikleri. Balkan S, editör. *Serebrovasküler Hastalıklar*. Güneş Kitabevi, Antalya, 2005, 263-288.