

## SEREBROVASKÜLER HASTALIKLARDA BEYİN-OMURİLİK SIVISININ SPEKTROSKOPİK YÖNTEMLE İNCELENMESİ\*

Dr. Musa Kazım ONAR\*\*

Key words: Cerebrospinal fluid, cerebral infarct, spectrophotometry.

Anahtar terimler: Beyin-omurilik sıvısı, serebral infarct spektrofotometri.

Serebrovasküler hastalıkların klinik olarak ayırıcı tanıları her zaman mümkün olmamaktadır. Tıkayıcı tipte olanlarında antikoagülan tedavisinin başlatılması için bir an önce karar verilmesi gerekmektedir. Bugün için küçük intraserebral kanamaların, hemorajik enfarktüslerin, iskemik enfarktüslerden klinik olarak ayırd edilmeleri zordur. Ancak Nöroloji'de en seçkin laboratuvar yöntemi olan Kompu-terli Beyin Tomografisi (BT) ile kesin tanı konabilmektedir<sup>1</sup>. Bu cihaz ise halen yurdumuzda büyük sağlık merkezlerinde bile yeterince bulunmamaktadır.

Beyin-omurilik sıvısının (BOS) incelenmesi kanamalarda fikir verebilmektedir. İntrakranial kanamalarda hemoglobin ortamın biyokimyasıyla ilgili olarak çeşitli gözle görünen veya görünemeyen dejenerasyon ürünlerine yıkılır. Gözle görüne-meyen yıkım ürünleri subdural ve intraserebral hematomlarda ve anevrizmadan az miktarda olan kanama durumlarında bulunabilir<sup>2</sup>. Beyin-omurilik sıvısında gözle görünen ve görüne-meyen ksantokromik bileşiklerin varlığı spektrofotometrik yöntem ile gösterilebilir<sup>3</sup>. Serebrovasküler hastalarda subakut ve kronik subdural hematomlarda BOS'un spektrofotometrik olarak incelenmesinin yüksek tanı değeri olduğu bildirilmiştir<sup>4,5</sup>.

Bu çalışmada amaç serebrovasküler hastalıkların tanısında beyin-omurilik sıvısının spektrofotometrik incelenmesi ile tromboembolik olayların, hemorajik olanlarından ayırd edile-bilmelerini sağlayabilecek bir rutin laboratuvar incelen-mesi ortaya koyabilmektir.

\* Hacettepe Univ. Tıp Fak. Nöroloji Anabilim Dalı Çalışmalarından.

\*\* Ondokuz Mayıs Univ. Tıp Fak. Nöroloji Anabilim Dalı Yardımcı Doçenti.

## Materyal ve Metod

Bu çalışmada Hacettepe Tıp Fakültesi Nöroloji servisine serebrovasküler hastalık tanısı ile yatırılan hastalardan, menengial irritasyon bulgusu olmayan 50 tanesi incelemeye alındı. Bu 50 hastadan otuzuna spektrofotometri ile eş zamanlı BT uygulanabildi. Diğer hastalara BT yapılması teknik nedenlerle mümkün olmadı. Böylece iki hasta grubu meydana getirildi.

1. Klinik tanısı BT ile doğrulanan hastalar.
2. Tanıları yalnız klinik bulgularla konan hastalar.

Serebral hastalığı olmayan 20 hastanın da BOS örnekleri spektrofotometrik olarak incelenerek kontrol grubu oluşturuldu.

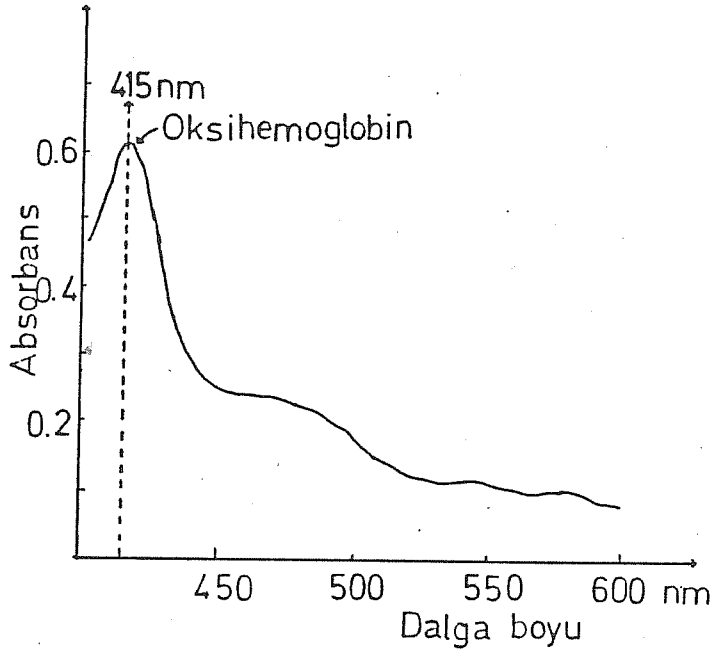
Çalışma materyali olan hastalara, yatışlarından sonraki 1-7. günler arasında lomber pönksiyon yapıldı. BOS hücre sayımını takiben, 3000 rpm de 10 dakika santrifüj edildi. Buradan alınan supernatand kısım +4°C de en fazla 24 saat saklandıktan sonra spektrofotometre ile pigment analizi yapılarak spektrumlar elde edildi. Bu işlem için Beckmann DB-GT cihazı kullanıldı.

Spektrofotometrik yöntemde 2cc BOS örneği kuartz küvete kondu. Referans küvette ise distile su bulunuyordu. BOS örneğinin önce 415 nm deki (nm: nonometre: 10<sup>-9</sup>metre) absorpsiyonu (optik dansite) ölçüldü. Bu dalga boyunda, BOS'ta optik dansitenin 0.023 den büyük olması pigmentlerin varlığını gösterir. Bu dalga boyunda optik dansite 0.023 den fazla bulunduğunda 600 nm den başlayarak 400 nm ye kadar olan bölgede dalga boyu taraması yapıldı. Aletin yazıcısı ile her nm de absorpsiyonlar kaydedilerek BOS örneklerinin spektrumları elde edildi. Tüm BOS örnekleri protein miktarları açısından da incelendi.

## Bulgular

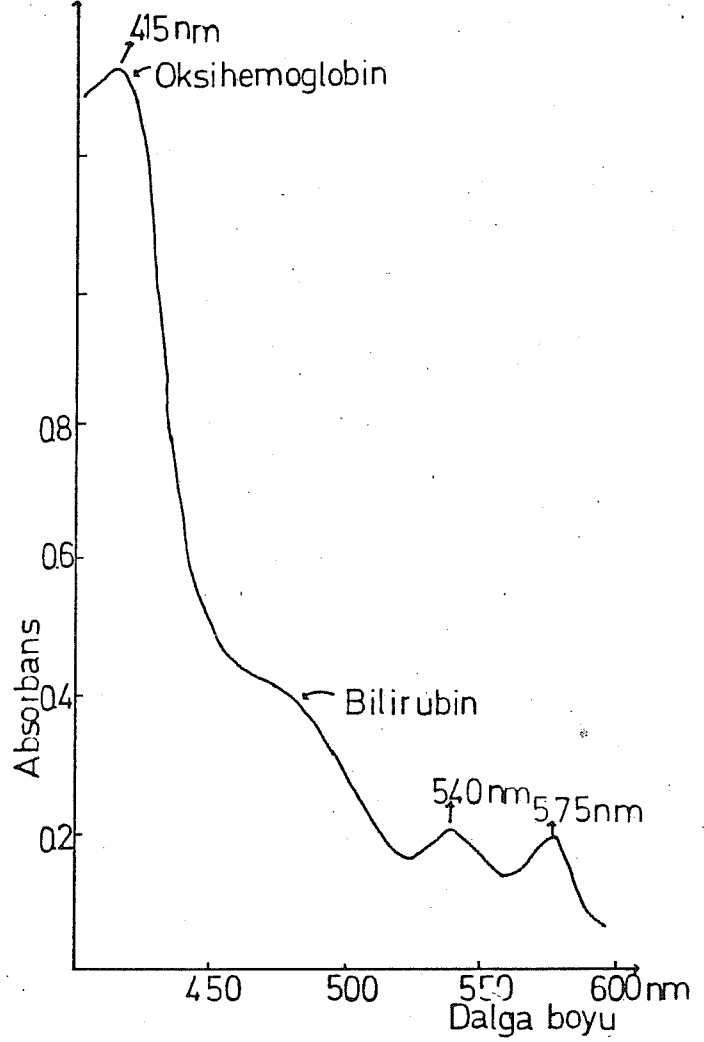
Tanıları BT ile doğrulan hastalardan, kanama tanısı konan 8 hastaya ait BOS örneklerinin spektrofotometrik analizi, 8 hastada da kanamaya işaret eden bulgular verdi. Bu 8 hastadan altısında 415 nm de absorpsiyon gösteren oksihemoglobin pikleri görüldü (Şekil 1). Altı hastadan üçünün BOS örneklerinin spektrumlarında, 415 nm deki pike ilaveten

540 ve 575 nm lerde, oksihemoglobine ait olduğu bilinen küçük piklerde saptandı (Şekil 2). Kanamalı hastalardan geri kalan iki tanesinin BOS örneklerinin spektrumlarında ise enkapsüle hematoma için tipik olan ve 406 nm de pik veren methemoglobine ait bulgular elde edildi (Şekil 3). Tanıları BBT ile doğrulanan hastalardan, infarkt tanısı konan 20 hastanın, 18 tanesinin absorpsiyon spektrumlarında, absorpsiyon değeri 0.023 ü aşmayan eğriler elde edilirken (Şekil 4), iki hastada ise 415 nm de pik veren spektrumlar alındı.



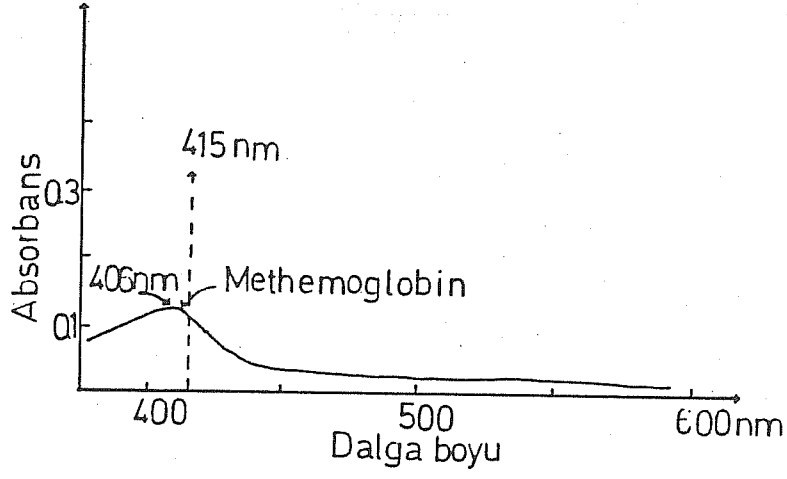
Şekil 1. Oksihemoglobin piki gösteren ventriküle açılmış intraserebral hematoma hastanın BOS spektrofotometrisi.

Tanıları yalnız klinik olarak konulan hastalardan, kanama tanısı olan 5 hastanın hepsinde de spektrofotometrik analiz ile 415 nm de pikler bulundu. Bu gruptan, infarkt tanısı olan 15 hastanın absorpsiyon spektrumlarında ise yalnız üçünde 415 ve 460 nm lerde görüldü. 12 hastanın BOS'undan normal spektrumlar elde edildi.

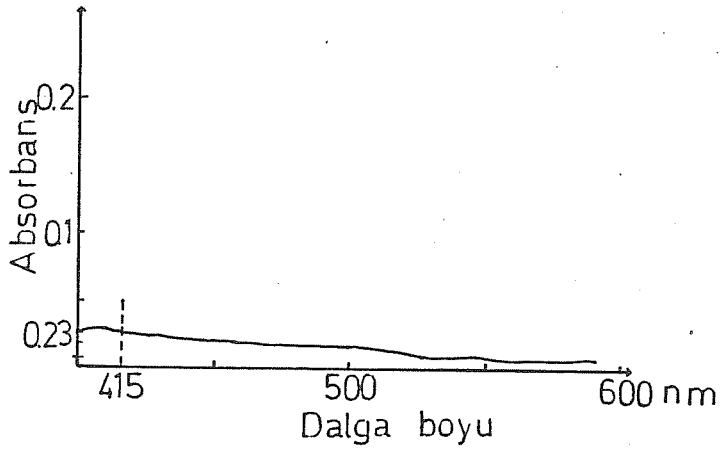


Şekil 2. Oksihemoglobin ve bilirubin pikleri gösteren ventriküle açılmış intraserebral hematolu hastanın BOS spektrofotometrisi.

Kontrol grubundaki 20 hastanın 18 tanesinde normal spektrumlar elde edilirken iki tanesinde ise 415 nm de küçük pikler görüldü. Hasta gruplarına ve kontrol grubuna ait spektrofotometrik bulgular, hastalıklar belirtilerek ve spektrofotometrik yöntemin yanlış olasıları hesaplanarak Tablo 1 de sunulmuştur. BOS örnekleri santrifüj edildikten sonra ksontokromi çıplak gözle değerlendirildiğinde alınan sonuçlar Tablo II de spektrofotometri sonuçları



Şekil 3. Methemoglobin piki gösteren enkapsüle hematolu hastanın BOS spektrofotometrisi.



Şekil 4. İnfarktlı hastaların BOS spektrofotometrisi.

Tablo I: Hastalara Konulan Tanılar ile Spektrofotometri Yöntem Sonuçlarının Karşılaştırılması.

| TANI               | Spektrofotometri |        | Toplam Hasta Sayısı | Yanılma Yüzdesi % |
|--------------------|------------------|--------|---------------------|-------------------|
|                    | Kanama           | Normal |                     |                   |
| 1. Grup<br>Kanama  | 8                | -      | 8                   | 0.0               |
|                    | 5                | -      | 5                   | 0.0               |
| 1. Grup<br>İnfarkt | 2                | 20     | 22                  | 9.1               |
|                    | 3                | 12     | 15                  | 20.0              |
| Kontrol Grubu      | 2                | 18     | 20                  | 10.0              |

1.Grup: Klinik tanıları BBT ile doğrulanan hasta grubu.

2.Grup: Tanıları yalnız klinik olarak konulan hasta grubu.

Tablo II: Hastaların BOS Ksantokromi ve Spektrofotometri Bulgularının Karşılaştırılması.

| TANI               | KSANTOKROMİ |     | SPEKTROFOTOMETRİ |        | Hasta sayısı |
|--------------------|-------------|-----|------------------|--------|--------------|
|                    | VAR         | YOK | Kanama           | Normal |              |
| 1. Grup<br>İnfarkt | -           | 22  | 2                | 20     | 22           |
|                    | 2           | 13  | 3                | 12     | 15           |
| 1. Grup<br>Kanama  | 5           | 3   | 8                | -      | 8            |
|                    | 3           | 2   | 5                | -      | 5            |
| Kontrol Grubu      | -           | 20  | 2                | 18     | 20           |

ile birlikte özetlenerek verilmiştir. Kontrol grubundaki hastaların BOS'ları berrak bulunduğu için bu tabloya alınmamıştır. BOS'ları göz değeriendirilmesiyle berrak bulunan hastaların hücre sayımlarında eritrosit sayısı  $\text{mm}^3$  de 300-500 arasında bulundu. BOS protein değeriendirlerinin 30-120 mg değeriştirikleri tespit edildi.

Hasta ve kontrol gruplarına yapılan lomber ponksiyon sonrası erken veya geç komplikasyon görülmeydi.

### Tartışma

Serebrovasküler hastalıkların tedavisinde kesin tanı konulması önemlidir. Klinik kriterlerle santral sinir sisteminin hemorajik ve iskemik lezyonlarını birbirinden ayırdetmek zordur. Kjellin ve Söderström, 1000 hastanın retroskopik incelenmesinden, klinik tanının %20 isabetli olduğunu bulmuşlardır<sup>4</sup>. Özellikle küçük intraserebral hematomlar klinik olarak gelip geçici iskemik ataklara benzeyebilir. Embolilerde ise hemorajik enfarkt oranı %30 olarak bildirilmiştir<sup>4</sup>. Böyle durumlarda antikoagulasyon tedaviye karar vermenin zorluğu ve riksleri ortadır. BT'nin ortaya çıkmasından sonra serebrovasküler hastalıklarda kesin tanı konulabilmektedir. Bu sayede 3-4 mm çapında aktif olan intraserebral kanamalar %100 vakada gösterilebildiği gibi, hematomun kitle etkisi ve ventrikülle ilişkisi de görülmektedir<sup>6</sup>.

Beyin omurilik sıvısının incelenmesi de tanı aracı olarak önemini korumaktadır. BOS'un mikroskopik incelenmesinden eritrositlerin görülmeyi ve santrifüj edildikten sonra supernatant kısmındaki renk değeriştirikliği serebral kanama düşündürür.

Kanamadan sonra eritrositlerde hemoliz 12-24 saat sonra başlar. Beşinci gün maksimuma ulaşır, 1-2 haftada tamamlanır. Eritrositlerin hemoliziyle ilk olarak oksihemoglobin açığa çıkar. Bundan 3-4 gün sonra oksihemoglobin, bilirubine dönüşmeye başlar. Hematom BOS'a açılmamışsa oksihemoglobin, methemoglobine oksitlenir. Ventriküle açılmamış intraserebral kanamalarda eritrositler ve yıkım ürünleri beyin parenkiminden difüzyonla BOS'a geçerler<sup>2</sup>. Hemorajik infarktlarda da BOS'a aynı şekilde eritrositler geçebilmektedir. Sonuçta intrakranial kanamalardan sonra BOS'da bulunan pigmentlerin absorpsiyon eğriileri oksihemoglobin, bilirubin ve nadiren de methemoglobinin özelliklerini taşır<sup>7</sup>.

Bu çalışmada iki hasta grubu ve kontrol grubunun BOS örnekleri spektrofotometrik olarak incelendi. Tanıların BBT ile doğrulanmış 8 kanamalı hastada ve klinik olarak kanama düşünülen 5 hastanın hepsinde BOS örneklerinin spektrumlarında kanama paternleri elde edildi. Hipertansif intraserebral hematoma olan bu hastaların üçünde hematoma BBT görünümü itibarıyla ventriküle açılmamıştı. Hastaların ikisinin spektrumlarında enkapsüle hematoma için tipik 406 nm de pikler bulundu.

I. grupta klinik olarak emboli düşünülen ve BBT'lerinde hemorajik infarkt görülen 2 hastanın BOS örneklerinin spektrumlarında kanama paternleri bulundu. Spektrofotometrik analiz ile hemorajik infarkt sonucu olan kanamaların, ventriküle açılmış bir kanamadan ayırılması zordur. Spektrumda görülen piklerin yüksekliği bir fikir verebilir. Hemorajik infarktta görülen oksihemoglobin piki diğerine göre küçüktür. Lomber ponksiyonun ve spektrofotometrik analizin tekrarıyla hemorajik infarktlarda kanama paterninin giderek azaldığı, kanamalarda ise değişmediği veya 1-2 hafta içinde arttığı görülür<sup>4</sup>.

Klinik tanıları BT ile de doğrulanmış 20 iskemik enfarktli hastada BOS'un spektrofotometrik incelenmesinde normal paternlerin görülmesi literatürde bildirilen serilere uygunluk göstermiştir. Kjellin, iskemik enfarktli hastalarda kanbeyin bariyeri bozulması sonucu serum bilirubininin BOS'a geçmesiyle spektrofotometrik ksantokromi olabileceğini gösterdi<sup>8</sup>. Kullandığımız cihazda skala genişletici bulunmadığından iskemik enfarktli hastalarımızda bu durumu göstermek mümkün olmadı.

Tanıları yalnız klinik olarak konulanlarda enfarkt düşünülen 15 hastanın 12 sinde BOS spektrumları normal bulundu. 3 hastada kanama lehine bulgu verdi. Kanama paterni görülen 2 hastanın BOS'u santrifüjden sonra ksantokromik bulundu. Kanama paterni veren diğer hastanın BOS'u ise berraktı. Travmatik lomber ponksiyonlarda BOS'un santrifüjden sonra da ksantokromik bulunması, ancak eritrosit sayısının  $\text{mm}^3$  de 12.000 den fazla olması ile açıklanabilir. Yapılan hücre sayımlarında BOS'da eritrosit sayısı  $\text{mm}^3$  de 300 olarak bulunmuştur. Eritrosit sayısı  $\text{mm}^3$  de 360 dan az olursa ksantokromi gözle görülmez<sup>9</sup>. O halde BOS'ları ksantokromik olan iki hastayı intrakranial kanama olarak kabul etmek gerekir. Spektrofotometride oksihemoglobinin ile beraber ancak 3-4 gün sonra ortaya çıkan bilirubin pikinin de görülmesi bunu doğrular. BOS'u berrak olan hastada ise iki



ihtimal vardır. Ya çok yeni, 1-2 saatlik bir intrakranial kanama söz konusudur, yada lomber ponksiyon travmatik yapılmıştır. Travmatik lomber ponksiyonu ortaya koyabilmek için 3 tüpe alınan BOS'un spektrofotometrik incelemesini yapmak gerekir. Hücre sayısında olduğu gibi kanama paterninde de giderek azalma travmatik lomber ponksiyonu belirler<sup>9</sup>. Kontrol grubundaki 20 hastadan 2 tanesinin BOS spektrumlarında kanama paterni görülmesi, yukarıda açıklanan nedenlerle travmatik lomber ponksiyon sonucu kabul edildi.

Her iki gruptan toplam 8 hastada BOS gözle berrak olarak değerlendirildiği halde spektrofotometri ile kanama paternleri bulundu.

Ksantokromiye neden olan bir diğer faktör de BOS proteininde yükselmedir. Protein miktarı %200 mg'ı aştığında BOS'un ksantokromik olduğu bildirilmiştir(10). BOS'ta eritrosit sayısı mm<sup>3</sup> de 5000 iken protein miktarını %1.5 oranında artırmaktadır. İncelenen hastalarımızda BOS protein miktarı %30-%120 arasında değişmektedir. Bu nedenle protein faktörü spektrofotometrik eğrilerin incelenmesinde dikkate alınmamıştır.

Antikoagülasyon tedavisine karar verilen gelip geçici iskemik atak ve kardiyak emboli vakalarında genellikle lomber ponksiyon yapıp BOS incelemesi yapıldıktan sonra heparin verilmektedir. BBT yapılabilirse kanama şüphesi kesinlikle ortadan kalkmaktadır. BOS'ta mikroskopta eritrosit görülmesi veya supernatant kısmının ksantokromik oluşu antikoagulan tedaviden vazgeçirir. BOS'un spektrofotometrik olarak incelenmesiyle intraserebral ve hemorajik enfarktler sonucu olan kanamalar kesin ve yanılığa imkan vermeyecek bir şekilde belirlenebilir. Bu nedenle özellikle BBT'nin yapılamadığı zamanlarda veya BBT ile birlikte uygulandığında, spektrofotometri iskemik serebrovasküler hastalıkların hemorajik olanlarından ayırıldıklarında yararlı bir tanı aracıdır.

## Özet

Bu çalışmada menenjiyal irritasyon bulgusu olmayan 50 serebrovasküler hasta ve 20 hastadan meydana gelen kontrol grubunun BOS'ları spektrofotometrik olarak incelendi. Sonuçların bir kısmı BBT ile karşılaştırıldı. Intrakranial kanaması olan hastaların BOS örneklerinin tümünde spektrofotometrik olarak kanama paterni bulundu. Kontrol grubunda ise

20 hastadan 18'inde normal bulgular, ikisinde ise oksihemoglobin paterni elde edildi. Bu bulguların travmatik lomber ponksiyon sonucu olduğu düşünüldü.

### Summary

In this study we examined the cerebrospinal fluid of 50 patients who had cerebrovascular disease and 20 controls. We found spectrophotometric findings compatible with bleeding in cerebrospinal fluid of all the patients who had hematoma in their CT. In two patients of the control group spectrophotometry showed bleeding patterns which was attributed to traumatic lumbar punctures.

### Kaynaklar

1. Paxton, R., Ambrose, J., The Emi Scanner. Brief Review of the First 650 Patients, *Brit. J. Radiology*, 47, 530-565, 1974.
2. Söderström, C.E., Diagnostic Significance of C.S.F. Spectrophotometry and Tomography in Cerebrovascular Diseases, *Stroke*, 8(5), 606-612, 1977.
3. Barrows, L.J., Hunter, F.T., Bonker, B.D., The Nature and Clinical Significance of Pigments in the Cerebrospinal Fluid, *Brain*, 78, 59-80, 1955.
4. Kjellin, K.G., Söderström, C.E., Diagnostic Significance of C.S.F. Spectrophotometry in Cerebrovascular Diseases, *J. Neurol. Sci.*, 23, 359-369, 1974.
5. Kjellin, K.G., Steiner, L., Spectrophotometry of Cerebrospinal Fluid in Subacute and Chronic Subdural Haematomas, *J. Neurol., Neurosurg Psych.* 37, 1121-1127, 1974.
6. Scott, W.R., New, P.F.J., Davis, K.R., CAT of Intracerebral and Intraventricular Hemorrhage, *Radiology*, 112, 73-80, 1974.
7. Kjellin, K.G., Söderström, C.E., Cerebral Hemorrhages with Atypical Clinical Patterns, *J. Neurol. Sci.*, 25, 211-226, 1975.
8. Kjellin, K.G., Bilirubin Compounds in the C.S.F., *J. Neurol. Sci.*, 13, 161-173, 1971.
9. Tourtelette, W., Somers, J.F., Parker, J., et., A Study on Traumatic Lumbar Punctures, *Neurology*, 8, 129-134, 1958.
10. Von der Meulen, J.P., Cerebrospinal Fluid Xanthochromia; An Objective Index, *Neurology*, 16, 170-178, 1966.