



ARAŞTIRMA / RESEARCH

İntrakranial kanamaların prognozunda biyokimyasal belirteçler

Biochemical markers in the prognosis of intracranial hemorrhages

Ulaş Yüksel¹, Mustafa Ögden¹, İbrahim Akkurt², Bülent Bakar¹, Üçler Kısa³, Mehmet Faik Özveren¹

¹Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, ³Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Kırıkkale, Turkey

²Yozgat Şehir Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, Yozgat, Turkey

Cukurova Medical Journal 2018;43(2):350-359

Abstract

Purpose: The aim of this study was to determine prognosis of patients with intracranial hemorrhage by examining routine laboratory findings.

Materials and Methods: Patients were divided into three groups according to hemorrhage type (subarachnoid hemorrhage, spontaneous intracerebral hematoma, subdural hematoma). Then serum sodium, potassium, C-reactive protein, blood leukocyte count and neutrophil percentage values were measured pre- and postoperatively.

Results: Twenty-eight patients (10 female, 18 male) were included in study. There was no difference among groups in terms of all parameters. However, postoperative leukocyte counts were higher than preoperative values in intracerebral hematoma group; and postoperative sodium levels were higher than preoperative values in subarachnoid hemorrhage group. There was found negative correlation between Glasgow Outcome Scale scores and preoperative neutrophil, preoperative and postoperative sodium values in subarachnoid hemorrhage group. A negative correlation was found between Glasgow Outcome Scale scores and preoperative C-reactive protein values in subdural hematoma group.

Conclusion: Study results suggested that pre- and postoperative serum sodium values in subarachnoid hemorrhage; age, Glasgow Coma Scale score, pre- and post-operative C-reactive protein values in spontaneous intracerebral hematoma; and preoperative C-reactive protein values in subdural hematoma were considered to be predictors of patient prognosis.

Key words: C-reactive protein, Glasgow Outcome Scale, intracranial hemorrhage, prognosis

Öz

Amaç: Bu çalışmada, intrakranial kanaması olan hastaların rutin laboratuvar bulgularını inceleyerek prognozu belirlemeye yönelik bir algoritma oluşturulması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: İntrakranial kanama ile takip edilen ve cerrahi tedavi uygulanan hastalar spontan subaraknoid kanama, spontan intraserebral hematoma ve subdural hematoma grupları olarak üç gruba ayrıldı. Daha sonra cerrahi öncesi ve sonrası ölçülen serum sodyum, potasyum, C-reaktif protein değerleri ve kan lökosit ve nötrofil düzeyi sonuçları karşılaştırıldı.

Bulgular: Yirmi sekiz hasta (10 kadın, 18 erkek) çalışma kapsamına alındı. Tüm parametreler açısından gruplar arasında fark görülmedi. Ancak intraserebral hematoma grubunda postoperatif lökosit sayılarının preoperatif değerden yüksek olduğu; subaraknoid kanama grubunda postoperatif sodyum düzeyinin preoperatif değerden yüksek olduğu saptandı. Buna ek olarak, subaraknoid kanama grubunda Glasgow Çıkış Ölçeği puanları ile preoperatif, preoperatif ve postoperatif sodyum değerleri arasında negatif korelasyon bulundu. Subdural hematoma grubunda Glasgow Çıkış Ölçeği ve preoperatif C-reaktif protein değerleri arasında negatif korelasyon olduğu tespit edildi.

Sonuç: Sonuç olarak subaraknoid kanamalarda ameliyat öncesi ve sonrası ölçülen serum sodyum değerlerinin; spontan intraserebral hematomlarda ise yaş, Glasgow Koma Ölçeği, ameliyat öncesi ve sonrası ölçülen CRP değerlerinin ve subdural hematomlarda ameliyat öncesi ölçülen CRP değerlerinin ve prognozu belirlemede birer belirteç olabileceği düşünüldü.

Anahtar kelimeler: C-reaktif protein, Glasgow Çıkış Ölçeği, intrakranial kanama, prognoz

GİRİŞ

İntrakranial kanamalar ciddi bir sağlık problemi olup önemli morbidite ve mortalite nedenidir¹. Bu hastalarda prognozu etkileyen başlıca faktörlerin kanamanın yeri (subdural, subaraknoid, intraserebral), şiddeti ve miktarı, ikincil kanamalar, beyin ödemi, glial doku hasarı gibi faktörler olduğu bilinmektedir^{2,3,4}. Ayrıca, Glasgow Koma Skalası (GKS) puanı düşük olan hastaların prognozlarının kötü seyrettiği de söylenmiştir⁵.

Diğer yandan özellikle intraserebral hematolarda yüksek kan glukoz seviyesinin hematom etrafındaki nöral dokularda toksik olduğu, apoptozu artırdığı ve serbest oksijen radikallerinin oluşumunu arttırdığı öne sürülmektedir. Subaraknoid kanamalarda ise yüksek kan glukoz seviyelerinin hastalarda vazospazmı artırdığı ve prognozu kötü yönde etkilediği çok merkezli çalışmalarla gösterilmiştir^{6,7,8,9,10}. Renal fonksiyon bozukluklarının (kreatinin yüksekliği) intrakranial kanamalarda bağımsız belirteç olduğu savunulmaktadır^{11,12, 13}. Kan lökosit düzeyi yüksekliğinin subaraknoid kanamada belirgin prognostik belirteç olduğu savunulmuştur. Ancak spontan intraserebral hematomda ve subdural hematomda prognoz üzerine olan etkileri hakkında tam bilgiye rastlanamamıştır^{14,15,16,17}. Bir başka çalışmada ise intrakranial kanamalarda erken dönemde ölçülen kan lökosit sayım yüksekliği ile birlikte ve nörolojik gerilemenin kötü prognoz işareti olabileceği ileri sürülmüştür¹⁸. Ayrıca intrakranial kanamalarda prognostik faktörler olarak ferritin, hepcidin ve CD163 antikorları değerleri bakılmış ve bu değerlerin yüksek olduğu hastalarda prognozun kötü seyirli olduğu vurgulanmıştır⁵. Yapılan çalışmalarda subaraknoid kanaması veya intraserebral kanaması olan hastalarda operasyon öncesi bakılan C-reaktif protein (CRP) değerlerindeki yüksekliğin aşırı inflamatuvar yanıtı gösterdiği; bunun da prognozu kötü yönde etkilediği rapor edilmiştir. Ancak subdural hematolarda prognoz üzerine olan etkileri hakkında tam bilgiye rastlanamamıştır^{19,20,21,22}. Tüm bu çalışma sonuçlarına rağmen prognozu belirlemeye yönelik literatürde henüz geçerli ve güvenilir bir laboratuvar yöntemi bulunamamıştır.

Bu çalışmada intrakranial kanama geçiren hastaların rutin laboratuvar biyokimya tetkik sonuçları, GKS ve GOS puanları incelenerek prognozu belirlemeye yönelik belirteçler oluşturulmaya çalışıldı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu retrospektif çalışma Kırıkkale Üniversitesi Klinik Çalışmalar Etik Kurulu tarafından verilen 04.04.2017 tarih ve 09/ 07 sayılı kararı ile gerçekleştirildi. Bu çalışmada Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirurji Yoğun Bakım Ünitesinde 2013-2016 yılları arasında intrakranial kanama nedeni ile yatırılıp ameliyat edilen hastalar değerlendirildi. Hastalar aşağıdaki şekilde üç gruba ayrıldı:

1. SAK grubu (subaraknoid kanaması olan hastalar, n: 12)
2. ISH grubu (spontan intraserebral hematomu olan hastalar, n: 10)
3. SDH grubu (kronik subdural hematomu olan hastalar, n: 6)

Çalışmaya acil servise bilinç bozukluğu/bilinçte kapanma, bulantı, kusma, baş ağrısı, unutkanlık, güç kaybı, konuşma bozukluğu, epilepsi geçirme gibi nedenlerle başvuran/getirilen ve beyin bilgisayarlı tomografisinde cerrahi tedavi gerektirecek düzeyde intrakranial kanaması olan, preoperatif ve postoperatif serum sodyum, serum potasyum, serum CRP düzeyi değerleri ve kanda toplam lökosit sayımı ve nötrofil düzeyi sonuçları olan hastalar dahil edildi. Hastalara cerrahi tedavi kararı verilirken aşağıdaki muayene ve beyin BT bulguları göz önünde bulunduruldu:

1. Anizokori
2. Kardiyak aritmi (bradikardi gibi)
3. Solunum düzensizlikleri (apneik solunum veya spontan solunumun durması gibi)
4. Nörolojik kayıp (uykuya meyil, stupor, koma, afazi/disfazi, hemiparezi/hemipleji gibi)
5. 1 santimetreden kalın ölçülen subdural hematom
6. Beyinde 1santimetreden fazla orta hat kayması (şift) ve/veya unkus herniasyonu
7. Anevrizma/arteriovenöz malformasyon nedeni ile olan subaraknoid kanama
8. 30 mililitreden fazla spontan intraserebral hematom

Çalışmaya alınan tüm hastaların yaşları, cinsiyetleri, "Glasgow Koma Skalası" (GKS) puanları ve "Glasgow Çıkış Skalası" (GOS) puanları aynı çalışmacı tarafından (U.Y.) kaydedildi. Ayrıca çalışmada tüm hastaların ameliyat öncesi (preoperatif) ve sonrası (postoperatif) rutin biyokimya laboratuvar kitleri kullanılarak elde edilen serum sodyum, potasyum, CRP düzeyi değerleri ve

kanda toplam lökosit sayımı ve nötrofil düzeyi sonuçları analiz edildi. Yukarıda tarif edilen cerrahi tedavi kriterlerini karşılamayan, travmaya ikincil intrakranial kanaması (subdural hematoma hastaları hariç) olan ve/veya kan biyokimya değerlendirmesinde ameliyat öncesi ve/veya ameliyat sonrası serum sodyum, potasyum, CRP düzeyi değerleri ve kanda toplam lökosit sayımı ve nötrofil düzeyi sonuçları eksik olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Kullanılan ölçekler

1. Glasgow Koma Ölçeği (Glasgow Coma Scale): Bu ölçek hastalara ait bilinç düzeyini ve nörolojik seviyeyi belirlemeye ve basitçe tarif etmeye yönelik olarak kullanılan geçerliliği ve güvenilirliği ispatlanmış bir ölçektir. İlk kez 1974 yılında Graham Teasdale ve Bryan Jennett tarafından tarif edilmiştir²³. Ölçek üç alt başlıktan (göz bulguları, konuşma içeriği, motor cevap) oluşup 15 puan üzerinden değerlendirilmektedir.
2. Glasgow Çıkış Ölçeği (Glasgow Outcome Scale): Bu ölçek ilk kez 1975 yılında Bryan Jennett ve Michael Bond tarafından tarif edilmiş olup hastaların tedaviler sonrası taburcu olurken sahip oldukları bilinç düzeyini ve nörolojik seviyeyi basitçe tarif etmeye yarayan, 5 tane alt puandan oluşan, geçerliliği ve güvenilirliği ispatlanmış bir ölçektir²⁴.

Biyokimyasal analiz

Çalışmaya dahil edilen hastaların preoperatif venöz kanları acil servis ekibi tarafından ve postoperatif venöz kanları çalışma ekibi (U.Y. ve İ.A.) tarafından biyokimya ve hemogram tüplerine alındı ve biyokimya laboratuvarına gönderildi. Biyokimya laboratuvarında bu kanlarda serum CRP, serum sodyum ve serum potasyum düzeyleri orijinal kitleri (Roche) kullanılarak analizör cihazda (Roche Diagnostic COBAS c501) çalışıldı. CRP düzeyi (referans aralığı 0.15-5 mg/dl) "immunoturbidimetrik" yöntem ile; serum sodyum düzeyi (referans aralığı 136-146 mmol/L) ve serum potasyum düzeyi (referans aralığı 3.5-5.1 mmol/L) ise ISE yöntemi (iyon seçici elektrot) ile belirlendi. Kan lökosit sayısı (referans aralığı $4.4-11.3 \times 10^3/uL$) ve nötrofil düzeyi de (referans aralığı %35-80) yine analizör cihaz (Mindray BC-6800, Shenzen, Çin) kullanılarak belirlendi.

İstatistiksel analiz

Hastaların GOS puanlarının gruplarda homojen olmadığı ve normal dağılmadığı tespit edildi. Bu nedenle de gruplar arası farkı değerlendirmeye yönelik Kruskal Wallis testi uygulandı. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Hastalara ait serum sodyum, potasyum, CRP düzeyi değerlerinin, lökosit ve nötrofil kan düzeyi değerlerinin ve GKS puanlarının gruplarda homojen olduğu ve normal dağıldığı saptandı. Bu nedenle de gruplar arası farkı değerlendirmeye yönelik Tek yönlü varyans analizi (One Way Analysis of Variance, ANOVA) testi uygulandı. İkili grup karşılaştırmalarında ise Tukey çoklu karşılaştırma testi (Tukey HSD Multiple Comparisons test) kullanıldı. Her bir grup için ameliyat öncesi ve sonrası elde edilen serum sodyum, potasyum, CRP düzeyi değerleri ve kanda lökosit ve nötrofil düzeyi değerleri bağımlı değişkenler t testi (Paired Samples t test) kullanılarak analiz edildi. Ayrıca hastalara ait parametreler arasında korelasyon varlığını tespit etmeye Pearson korelasyon testi kullanıldı. Tüm istatistiksel testler için $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmanın olduğu dönemde hastanenin Acil Servis Anabilim Dalına intrakranial kanama ile getirilip Nöroşirurji Yoğun Bakım Ünitesine yatırılan 96 tane hastanın dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Bu hastalardan 47 tanesinin cerrahi tedavi uygulanmamış hasta olduğu anlaşıldı ve çalışma dışı bırakıldı. Diğer yandan Acil Servise başvuran hastalara uygulanan rutin kan biyokimya tetkiki profilinde CRP yer almadığı ve gerektiği koşulda yetkili doktor tarafından istendiği için ve hastaların çoğunun acilen ameliyata alınması nedeni ile geriye kalan hastalardan ancak 28 tanesinin preoperatif ve postoperatif serum sodyum, serum potasyum, serum CRP düzeyi değerleri ve kanda toplam lökosit sayımı ve nötrofil düzeyi sonuçlarına ulaşılabildi ve kalan 21 hasta çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya alınan 28 hastadan 18 tanesi erkek, 10 tanesi kadındı. Hastaların yaşları 3 ila 93 arasındaydı. Gruplar arasında preoperatif lökosit ($F=5.162$, $p=0.013$) sayımı ve nötrofil ($F=3.416$, $p=0.049$) düzeyi sonuçları bakımında istatistiksel anlamlı farklılık bulundu (Tablo 1, Tablo 2). Ancak grupların ikili karşılaştırmaları sonunda sadece preoperatif

lökosit sayım değerlerinin SAK ile ISH grupları arasında farklı olduğu görüldü ($p=0.011$) (Tablo 3).

Her bir grup için yapılan grup içi analizlerde SAK grubunda preoperatif sodyum değerleri ile postoperatif sodyum değerleri ($t=-2.681$, $p=0.021$) ve ISH grubunda preoperatif lökosit değerleri ile postoperatif lökosit değerleri ($t=-3.436$, $p=0.007$) arasında istatistiksel yönden anlamlı farklılık tespit edildi (Tablo 4). Postoperatif dönemde SAK grubu hastalarda sodyum serum değerlerinin arttığı ve yine postoperatif dönemde ISH grubu hastalarda kan lökosit sayısında belirgin artış olduğu gözlemlendi.

SAK grubunda yaş ile GKS ($PC=0.589$, $p=0.044$) puanı arasında pozitif ve preoperatif lökosit ($PC=-0.586$, $p=0.045$) sayımı sonuçları arasında negatif korelasyon bulundu. GKS ile preoperatif CRP ($PC=0.589$, $p=0.044$) düzeyleri arasında pozitif ve GKS ile preoperatif lökosit ($PC=-0.588$, $p=0.044$)

sayım sonuçları arasında negatif korelasyon saptandı. GOS ile preoperatif nötrofil ($PC=-0.732$, $p=0.007$) düzeyi sonuçları, preoperatif sodyum ($PC=-0.587$, $p=0.045$) ve postoperatif sodyum ($PC=-0.724$, $p=0.008$) arasında negatif korelasyon tespit edildi. Preoperatif sodyum ile postoperatif sodyum ($PC=0.741$, $p=0.006$) ve preoperatif potasyum ile postoperatif potasyum ($PC=0.635$, $p=0.026$) düzey değerleri arasında pozitif korelasyon gözlemlendi.

ISH grubunda yaş ile GKS ($PC=-0.731$, $p=0.045$); GOS puanları ile yaş ($PC=-0.642$, $p=0.045$), preoperatif ($PC=-0.677$, $p=0.032$) ve postoperatif CRP ($PC=-0.678$, $p=0.031$) değerleri arasında negatif korelasyon görüldü. Diğer yandan GKS ile GOS ($PC=0.913$, $p<0.001$) puanları arasında ve preoperatif CRP ile postoperatif sodyum ($PC=0.774$, $p=0.009$) değerleri arasında pozitif korelasyon bulundu.

Tablo 1. Grupların Glasgow Koma Ölçeği ve, Glasgow Çıkış Ölçeği puanları ve biyokimyasal parametreler

Değişken	SAK				ISH				SDH			
	Minim um	Maksi mum	Ortal ama/ medyan (*)	SS	Minim um	Maksi mum	Ortal ama/ medyan (*)	SS	Minim um	Maksim um	Ortal ama/ medyan (*)	SS
YAŞ	14	77	54.42	19.27	41	77	61.80	13.59	3	93	61.83	30.80
GKS	5	13	8.83	3.38	6	15	10.70	3.83	4	14	9.33	4.13
GOS	0	5	1*	2.15	0	5	2*	2.55	0	5	2.5*	2.74
CRP-E	1	17	4.40	4.62	0	14	4.56	4.25	1	5	3.11	2.022
CRP-O	7.29	217.12	71.38	71.26	4.93	201.04	64.10	65.00	6.66	193.95	81.27	80.03
WBC-E	9820.00	30790.00	17858.33	6294.07	6820.00	13290.00	9736.00	2295.46	7300.00	31020.00	16023.33	9247.58
WBC-O	10520.00	19920.00	15514.17	3277.22	8100.00	22390.00	14570.00	4473.36	6800.00	31160.00	16113.33	8725.57
NEU-E	59.50	96.90	86.27	10.43	52.60	94.60	74.12	14.15	20.00	91.40	66.68	25.91
NEU-O	74.00	94.20	85.82	7.02	60.80	94.90	86.31	10.20	24.18	94.10	74.35	26.02
NA-E	133.00	145.00	137.92	3.03	133.00	143.00	137.70	2.87	131.00	141.00	137.00	3.52
NA-O	133.00	144.00	139.67	3.23	133.00	154.00	142.20	5.63	137.00	142.00	139.33	1.86
K-E	3.18	5.39	4.32	0.78	3.79	5.05	4.26	0.47	3.59	4.56	4.10	0.38
K-O	2.96	4.79	3.95	0.54	3.23	5.03	4.11	0.56	3.96	4.28	4.14	0.12

(SAK: subaraknoid kanama, ISH: intraserebral hematoma, SDH: subdural hematoma, GKS: Glasgow Koma Ölçeği, GOS: Glasgow Çıkış Ölçeği, CRP: C-reaktif protein, WBC: lökosit, NEU: nötrofil, NA: sodyum, K: potasyum, E: preoperatif, O: postoperatif, SS: standart sapma) (*) Medyan değerleri

Tablo 2. Gruplar arasında sadece preoperatif lökosit sayısı ve nötrofil düzeyi arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptandı.

Değişken	F/ X2 (*)	p
YAŞ	0.447	0.645
GKS	0.713	0.500
GOS	0.526*	0.769
CRP-E	0.268	0.767
CRP-O	0.110	0.896
WBC-E	5.162	0.013
WBC-O	0.181	0.835
NEU-E	3.416	0.049
NEU-O	1.661	0.210
NA-E	0.180	0.836
NA-O	1.359	0.275
K-E	0.250	0.781
K-O	0.403	0.672

(GKS: Glasgow Koma Ölçeği, GOS: Glasgow Çıkış Ölçeği, CRP: C-reaktif protein, WBC: lökosit, NEU: nötrofil, NA: sodyum, K: potasyum, E: preoperatif, O: postoperatif, F: F skoru, X2: ki-kare) Kruskal Wallis testi ve Tek yönlü varyans analizi (One Way Analysis of Variance, ANOVA) testi, p<0.05.

Tablo 3. Çalışma sonunda preoperatif lökosit düzeyinin SAK grubunda yüksek olduğu görüldü.

Değişken	Grup	Ortalama fark (I-J)	Standart hata	p
WBC-E	SAK/ ISH	8122.33333	2584.38580	0.011
	SAK / SDH	1835.00000	3017.91242	0.817
	ISH/ SDH	-6287.33333	3116.88655	0.129
NEU-E	SAK / ISH	12.14667	6.82711	0.197
	SAK / SDH	19.58333	7.97235	0.054
	ISH/ SDH	7.43667	8.23380	0.643

(SAK: subaraknoid kanama, ISH: intraserebral hematoma, SDH: subdural hematoma, WBC-E: preoperatif lökosit sayısı, NEU-E: preoperatif nötrofil düzeyi) Tukey çoklu karşılaştırma (Tukey HSD Multiple Comparisons) testi, p<0.05.

Tablo 4. Grup içi analizlerde SAK grubunda postoperatif sodyum ve ISH grubunda postoperatif lökosit değerlerinin yükseldiği saptandı. Bağımlı değişkenler t (Paired Samples t) testi, p<0.05

Grup	Değişken	t	p
SAK	CRP-E/ CRP-O	-3.272	0.007
	WBC-E/ WBC-O	1.347	0.205
	NEU-E/ NEU-O	0.124	0.904
	NA-E/ NA-O	-2.681	0.021
	K-E/ K-O	2.091	0.061
ISH	CRP-E/ CRP-O	-2.981	0.015
	WBC-E/ WBC-O	-3.436	0.007
	NEU-E/ NEU-O	-2.368	0.042
	NA-E/ NA-O	-2.043	0.071
	K-E/ K-O	0.740	0.478
SDH	CRP-E/ CRP-O	-2.421	0.060
	WBC-E/ WBC-O	-0.034	0.974
	NEU-E/ NEU-O	-1.139	0.306
	NA-E/ NA-O	-1.988	0.104
	K-E/ K-O	-0.226	0.830

(SAK: subaraknoid kanama, ISH: intraserebral hematoma, SDH: subdural hematoma, GKS: Glasgow Koma Ölçeği, GOS: Glasgow Çıkış Ölçeği, CRP: C-reaktif protein, WBC: lökosit, NEU: nötrofil, NA: sodyum, K: potasyum, E: preoperatif, O: postoperatif)

SDH grubunda yaş ile preoperatif (PC=-0.880, p=0.019) ve postoperatif (PC=-0.823, p=0.044) lökosit sayımı sonuçları arasında negatif korelasyon ve postoperatif nötrofil (PC=0.892, p=0.017) düzeyi sonuçları arasında pozitif korelasyon bulundu. GOS ile ameliyat öncesi CRP (PC=-0.987, p<0.001) değerleri arasında negatif korelasyon görüldü.

TARTIŞMA

İntrakranial kanamalarda kan sodyum ve potasyum değerleri ile ilgili yapılan çalışmalarda bu değerlerin postoperatif dönemde ortaya çıkan komplikasyonların önlenmesinde önemli olduğu vurgulanmıştır^{25,26}. Ayrıca yoğun bakımda kullanılan kristalloid solüsyonların ve radyolojik tetkikler için kullanılan radyoopak ilaçların da kanda sodyum ve potasyum dengesizliği yaptığı gösterilmiştir²⁷. Diğer yandan serebral tuz kaybında ANP artışı olduğu ve bunun da böbrek tuz atılımını artırarak hiponatremiye neden olup özellikle SAK sonrası vazospazma gidişi hızlandırdığı rapor edilmiştir¹². İlave olarak bu hastalarda hipotalamik disfonksiyon sonrası da hiponatremi/hipernatremi görülebileceği vurgulanmıştır²⁸. Diğer yandan lökositoz genel olarak enfeksiyonların belirtici olup yüksek ateşle de ilişkilidir²⁹. Ancak yapılan bazı yayınlarda spontan intraserebral hematoma olan hastalarda erken dönemde görülen lökositoz ve nörolojik gerilemenin kötü prognoz işareti olduğu vurgulanmıştır. İntrakranial kanamalarda ortaya çıkan nöral ve vasküler hasar sonucu salınan aşırı katekolaminlerin ve kortikosteroidlerin bu lökositozu tetiklediği düşünülmektedir^{18,30}. Ayrıca literatürde intrakranial kanamalarda GKS puanı 7 ve altında olduğu koşulda hasta prognozunun daha kötü olduğu bildirilmiştir^{31,32,33}. Bu konu ile ilgili yapılan bir çalışmada intrakranial kanaması olan 52 tane hastanın GKS ve GOS puanları değerlendirilmiş; GKS puanı 7 ve altında olan hastalarda GOS puanı ortalama 1 bulunurken GKS puanı 7 üzerinde olan hastalarda GOS puanı 4-5 puan olarak saptanmıştır¹⁹. Bir diğer çalışmada ise intrakranial kanaması olan 41 hasta değerlendirilmiş ve tedavi sonrası kötü prognozlu seyreden hastaların GKS median değeri 8 iken iyi prognozla seyreden hastaların GKS median değeri 12 bulunmuş ve çalışma sonunda GKS puanının yükseldikçe prognozun daha iyi olduğu savunulmuştur⁵.

Yukarıda da tartışıldığı üzere kan elektrolit düzeylerinde ve hücre (eritrosit, lökosit, nötrofil

gibi) sayım sonuçlarında olabilecek değişiklikler nöroşirürji hastalarının nörolojik seviyelerinde de belirgin değişikliklere neden olabilmektedir. Diğer yandan bu hastaların prognozunu belirlemeye yönelik literatürde henüz geçerli ve güvenilir bir laboratuvar yöntemi de henüz tarif edilmemiştir. Her ne kadar kan sodyum, potasyum, lökosit değerlerinin hasta prognozu üzerine olan etkileri literatürde incelenmiş olsa da literatürde CRP sonuçlarının hasta prognozu üzerine olan etkilerini araştıran çok az sayıda çalışmaya rastlandı^{18,25,26,30,34}.

Bu çalışmada tarif edilen kan biyokimya test değerlerinin kullanılmasında ve incelenmesinde temel amaç hastaların tedavileri sırasında mevcut hastalığını ve verilen tedavinin hastanın prognozunu nasıl etkilediğini basit bir şekilde belirlemektir. Ayrıca bu laboratuvar tetkikleri hemen her sağlık kuruluşunda kolayca uygulanabilen ucuz testler olduğu için de tercih edildi. Çalışmaya alınan hastaların geliş ve tedavileri sonrası taburculuktaki nörolojik düzeylerini belirlemeye yönelik dünya üzerinde sıkça kullanılan GKS ve GOS puanlama ölçekleri tercih edildi. Sonuç olarak bu çalışmada bu laboratuvar tetkikleri ile hastaların GKS ve GOS değerleri arasında korelasyon olup olmadığını incelemek ve basit ve kolay bulunup uygulanabilir prognoz belirteçlerini ortaya koymak amaçlandı. Bu düşüncelerle bu çalışmanın sonuçlarına bakıldığında çalışma grupları arasında postoperatif CRP değerlerinin preoperatif değerlerden nümerik olarak yüksek olduğu fakat istatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı farklılık olmadığı görüldü. Diğer yandan spontan intraserebral hematoma olan hastalarda lökosit artışının SAK ve SDH hastalarına nazaran daha fazla olduğu saptandı. Ancak gruplar arasında nötrofil düzeyi değerlerinin benzer olması oluşan bu lökositozun enfeksiyon kökenli olmadığını ve kanamaya yönelik immün bir cevap olarak ortaya çıktığını düşündürdü. Ayrıca gruplar arasında biyokimyasal parametreler açısından anlamlı bir fark olmadığı saptandı.

Bu bulgularla intrakranial kanaması olan hastalarda kanama türünün biyokimyasal parametreler üzerinde belirleyici etkisinin olmadığı düşünüldü. Ancak her bir grubun preoperatif ve postoperatif biyokimyasal parametreleri karşılaştırmalı incelendiğinde SAK grubunda serum sodyum değerlerinin postoperatif dönemde yüksek olduğu ancak yine de fizyolojik sınırlar içerisinde yer aldığı gözlemlendi. Bu farklılığın hormonal değişimlerden çok uygulanan sıvı

replasmanı tedavilerinden kaynaklı olabileceği düşünüldü.

Subaraknoid kanaması olan hastalarda yapılan korelasyon analizleri sonunda bu hastalarda yaş arttıkça GKS puanı ve geliş CRP düzeylerinde artış olduğu saptandı. Buradan yola çıkarak genç hastalarda gelişen subaraknoid kanamanın nörolojik düzeyi daha kötü yönde etkileyebileceği ve bu hasta grubunda immün cevabın daha az düzeyde ortaya çıktığı sonucuna ulaşıldı. Tüm bu bulgularla yaşlı hastalarda GKS puanlarının daha iyi olduğu görüldü ve bu durumun yaş ilerlemesi ile ortaya çıkan serebral atrofiye ikincil subaraknoid mesafenin genişlemesi ve beyin kompliyansının buna uyum sağlaması ile ilişkili olabileceği düşünüldü. Yine bu hastalarda GKS puanları arttıkça ameliyat öncesi elde edilen lökosit sayım değerlerinin azaldığı, ancak nötrofil düzeyi sonuçları arasında bir korelasyon bulunmadığı gözlemlendi. Bu bulgularla hastaların nörolojik düzeyleri ne kadar iyi olursa lökositözün o kadar azaldığı, buna karşılık nötrofil artışı olmadan CRP değerlerinin artışının ise enflamatuvar cevaptan çok kanamaya karşı gelişen immünolojik cevaba ikincil gelişmiş olabileceği düşünüldü. Ameliyat öncesi nötrofil düzeyi artışının GOS puanlarını azalttığı görüldü. Ancak CRP ve lökosit düzeyleri ile GOS puanları arasında bir korelasyon olmadığı gözlemlendi. Bu bulgu ile oluşan bu nötrofilinin enfeksiyon kaynaklı olmadığı fakat subaraknoid kanamaya ikincil ortaya çıkan bir immünolojik yanıt olduğu düşünüldü. Diğer yandan ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası sodyum değerlerinin -fizyolojik sınırlar içerisinde kalmak kaydı ile- azalmasının GOS puanlarını arttırdığı gözlemlendi. Bu bulgularla subaraknoid kanaması olan hastalarda ameliyat öncesi ve sonrası ölçülen serum sodyum değerlerinin prognoz için birer belirteç olabileceği düşünüldü. Oysa bu bulgular liteatürde sodyum değerlerinde azalmanın serebral ödemi arttırdığı ve hastanın prognozunu kötü etkilediğini bildiren yayınlarla ters düşüyor görünmektedir. Ancak bu çalışmaya alınan hastaların serum sodyum değerlerinin fizyolojik sınırlar içinde yer alması göz önünde bulundurulduğunda bu öneri geçerliliğini kaybetmektedir. Sonuç olarak subaraknoid kanaması olan hastaların prognozlarını belirlemede yaşın, GKS puanlarının, nötrofil sayımı ve takibinin, serum sodyum düzey takibinin önemli olduğu savunuldu.

Ayrıca bu çalışmada spontan intraserebral hematoma olan hastalarda GKS puanları yükseldikçe GOS puanlarının yükseldiği gözlemlendi.

Bu koşulda intraserebral kanaması olan hastalarda başlangıçta iyi olan nörolojik düzeyin hastanın prognozunu olumlu yönde etkilediği gözlemlendi. Bu bulgu daha önce yapılan çalışmaların bulgularıyla benzer nitelikteydi^{1,2,4,5}. Ancak bu hastalarda yaş arttıkça GKS ve GOS puanlarının azaldığı saptandı. Bu hastalarda yaş arttıkça beyin atrofisinin ve eşlik eden damarsal hastalıkların da artış gösterdiği ve buna bağlı olarak kanamanın şiddetinin arttığı ve böylece hastaların geliş nörolojik düzeylerinin kötü olduğu ve bunların da hastanın prognozunu kötü etkilediği düşünüldü. Yine bu hastaların ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası CRP değerlerinin arttığı koşulda GOS puanlarının azaldığı tespit edildi. Ancak bu CRP artışı ile lökosit ve nötrofil düzeyi sonuçları arasında bir korelasyon tespit edilmedi. Bu sonuçlarla ameliyat öncesi ve sonrası tespit edilecek CRP artışının enfeksiyondan çok kanamaya ikincil ortaya çıkan kemokinler ve sitokinler nedeni ile olduğu, bu kemokin ve sitokinlerin intraserebral kanamalarda prognozu belirgin etkilediği düşünüldü. Ancak bu hastaların kanama şiddet ve miktarları çalışma parametreleri arasında alınmadığından bu immünolojik yanıt (CRP yüksekliği) ile kanama miktarı arasındaki ilişki ortaya konamadı. Ancak yine de bu bulgular bu hastalarda geliş CRP düzeylerinin hastanın prognozunu belirlemede bir belirteç olabileceğini düşündürdü ve ayrıca ameliyat sonrası CRP düzey takibinin hastanın prognozunu takipte önemli bir parametre olabileceğini gösterdi. Bu bulgularla spontan intraserebral hematoma olan hastalarda yaş, GKS, ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası ölçülen CRP değerlerinin prognozu belirlemede birer belirteç olabileceği düşünüldü.

Diğer yandan subdural hematoma olan hastalarda GOS puanları ile yaş arasında ve GOS puanı ile GKS puanları arasında korelasyon bulunamadı. Bu sonuçlarla subdural hematoma olan hastaların prognozunu belirlemede GKS puanlarının ve yaşın etkili bir faktör olmadığı düşünüldü. Ancak yaş arttıkça ameliyat öncesi ve sonrası lökosit sayımlarının azaldığı ancak nötrofil düzeyi sonuçlarının bununla ilişkili olmadığı saptandı. Bu bulgularla yaşlı ileri olan hastalarda subdural kanamaya yönelik gelişecek olan immün cevabın zayıf olduğu düşünüldü. Ayrıca kanamanın subdural mesafe gibi kanlanmanın az olduğu bir mesafede olmasının da bu hastalarda immün cevabın oluşmasında gecikmeye neden olabileceği savunuldu. Diğer yandan bu hastalarda ameliyat öncesi CRP değerlerinin düşük olduğu koşulda GOS puanlarının yükseldiği gözlemlendi. Buradan yola çıkarak subdural

hematomu olan hastalarda inflamatuvar yanıtın oluşmadığı koşulda prognozun iyi olabileceği düşünüldü. Sonuçta subdural hematomu olan hastalarda ameliyat öncesi ölçülen CRP değerlerinin prognozu belirlemede önemli bir belirteç olabileceği düşünüldü.

Bu çalışmanın bazı kısıtlılıklarının olduğu gözlemlendi. Birincisi, bu çalışma retrospektif bir çalışma olup çalışmaya sadece ameliyat edilmiş intrakranial kanaması olan hastalar dahil edildi. Dolayısı ile ameliyat edilmemiş hastalardan oluşan kontrol gruplarına ait parametre değerleri yoktu. İkincisi, bu çalışmanın örneklem grubunda gruplara dağılan hasta sayıları oldukça düşüktü. Ancak elde edilen sonuçlar oldukça dikkat çekici olup bu özelliği ile bu çalışma öncül bir çalışma niteliği kazanmış oldu. Ancak yine de bu çalışmanın daha geniş bir örneklem grubu ile yapılması durumunda sonuçları bakımından literatüre önemli bilgiler katabileceği düşünüldü. Üçüncüsü, bu çalışmada -diğer biyokimyasal parametreler daha önce literatürde çeşitli çalışmalarda incelenmiş olması nedeni ile d-sınırlı türde rutin biyokimyasal parametreler kullanıldı. Ancak elde edilen sonuçlar bakımından bu sınırlı parametrelerin prognozu belirlemede iyi birer belirteç olabileceği görüldü. Diğer yandan diğer biyokimyasal parametrelerin de prognoz üzerine olan etkilerinin ileri düzey ve geniş örneklemi olan çalışmalarla araştırılması gerektiği düşünüldü. Dördüncüsü, bu çalışmanın ana hedefi intrakranial kanaması olan hastaların laboratuvar tetkiklerinin prognoz üzerine olan etkilerini incelemek ve prognostik özelliği olabilecek parametreleri belirlemek oldu. Bu nedenle de hastalara ait radyolojik görüntüleri, bu görüntülerin dijital analizi (kanamanın şiddeti ve miktarını belirlemek gibi) ve bu analizlere ait sonuçları bu çalışmaya alınmadı. Dolayısı ile kanama şiddeti ve miktarının CRP, GKS, GOS ve diğer çalışma parametreleri üzerine olan etkileri ortaya konulmadı.

Bu çalışma sonunda aşağıdaki önermelere ulaşıldı:

1. Subaraknoid kanaması olan hastalarda ameliyat öncesi ve sonrası ölçülen serum sodyum düzeyleri prognozu belirleme yönünden bir belirteç olabilir ve bu hastalarda serum sodyum değerlerinin fizyolojik değerler aralığında tutulması hasta prognozunu iyileştirebilir. Ayrıca her ne kadar GOS puanları ile CRP değerleri arasında bir korelasyon olmasa da subaraknoid kanaması olan özellikle genç yaş grubu hastalarda CRP ve lökosit düzeyi

değerleri de prognozu belirlemede önemli parametreler olabilir ve bu nedenle bu hastalarda prognozu takip açısından preoperatif ve postoperatif CRP ve lökosit düzeyi takibi de yapılabilir.

2. Spontan intraserebral hematomu olan hastalarda yaş, GKS ve ameliyat öncesi ve sonrası ölçülen CRP değerleri prognozu belirlemede birer belirteç olabilir. Bu hastaların postoperatif izleminde CRP düzeyi takibi tedaviyi yönlendirmede etkili olabilir.
3. Subdural hematomu olan hastalarda ameliyat öncesi ölçülen CRP değerleri prognozu belirlemede önemli bir belirteç olabilir.

Sonuç olarak subaraknoid kanamalarda ameliyat öncesi ve sonrası ölçülen serum sodyum değerlerinin; spontan intraserebral hematolarda ise yaş, GKS, ameliyat öncesi ve sonrası ölçülen CRP değerlerinin ve subdural hematolarda ameliyat öncesi ölçülen CRP değerlerinin ve prognozu belirlemede birer belirteç olabileceği düşünüldü.

KAYNAKLAR

1. van Asch CJ, Luitse MJ, Rinkel GJ, van der Tweel I, Algra A, Klijn CJ. Incidence, case fatality, and functional outcome of intracerebral haemorrhage over time, according to age, sex, and ethnic origin: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2010;9:167-76.
2. Eroğlu A, Atabey C, Topuz AK, Çolak A, Demircan MN. Spontan intraserebral hematomlu 104 olgunun değerlendirilmesi. *Türk Nöroşirürji Dergisi.* 2012;22:167-170.
3. Kaptanoğlu E, Solaroğlu İ, Uçar MD, Okutan MÖ, Beşkonaklı E, Taşkın Y. Akut subdural hematolmar: opere edilen 73 olgunun retrospektif analizi. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2001;7:246-9.
4. Keep RF, Hua Y, Xi G. Intracerebral haemorrhage: mechanisms of injury and therapeutic targets. *Lancet Neurol.* 2012;11:720-31.
5. Garton AL, Gupta VP, Christophe BR, Connolly ES Jr. Biomarkers of functional outcome in intracerebral hemorrhage: interplay between clinical metrics, CD163, and ferritin. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2017;26:1712-20.
6. van Donkelaar CE, Dijkland SA, van den Bergh WM, Bakker J, Dippel DW, Nijsten MW et al. Early circulating lactate and glucose levels after aneurysmal subarachnoid hemorrhage correlate with poor outcome and delayed cerebral ischemia: a two-center cohort study. *Crit Care Med.* 2016;44:966-72.
7. Kalayci M, Aktunç E, Gül S, Hancı V, Edebalı N,

- Cagavi F et al. Decompressive craniectomy for acute subdural haematoma: an overview of current prognostic factors and a discussion about some novel prognostic parameters. *J Pak Med Assoc.* 2013;63:38-49.
8. Kayhanian S, Weerasuriya CK, Rai U, Young AM. Prognostic value of peripheral leukocyte counts and plasma glucose in intracerebral haemorrhage. *J Clin Neurosci.* 2017;41:50-3.
 9. Tao C, Hu X, Wang J, You C. Effect of admission hyperglycemia on 6-month functional outcome in patients with spontaneous cerebellar hemorrhage. *Med Sci Monit.* 2017;23:1200-7.
 10. Tekinarslan İ, Güler S, Utku U. Spontan intracerebral hemorrhage: etiology and yearly prognostic factors. *Türk Nöroloji Dergisi.* 2012;18:88-95.
 11. Cutting S, Castro C, Lee VH, Prabhakaran S. Impaired renal function is not associated with increased volume of intracerebral hemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2014;23:86-90.
 12. Mapa B, Taylor BE, Appelboom G, Bruce EM, Claassen J, Connolly ES Jr. Impact of hyponatremia on morbidity, mortality, and complications after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *World Neurosurg.* 2016;85:305-14.
 13. Terao Y, Takada M, Tanabe T, Ando Y, Fukusaki M, Sumikawa K. Microalbuminuria is a prognostic predictor in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Intensive Care Med.* 2007;33:1000-6.
 14. Behrouz R, Hafeez S, Miller CM. Admission leukocytosis in intracerebral hemorrhage: associated factors and prognostic implications. *Neurocrit Care.* 2015;23:370-3.
 15. Bestué-Cardiel M, Martín-Martínez J, Iturriaga-Heras C, Ara-Callizo JR, Oliveros-Juste A. Leukocytes and primary intracerebral hemorrhage. *Rev Neurol.* 1999;29:968-71.
 16. Rothoerl RD, Axmann C, Pina AL, Woertgen C, Brawanski A. Possible role of the C-reactive protein and white blood cell count in the pathogenesis of cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2006;18:68-72.
 17. Srinivasan A, Aggarwal A, Gaudihalli S, Mohanty M, Dhandapani M, Singh H et al. Impact of early leukocytosis and elevated high-sensitivity c-reactive protein on delayed cerebral ischemia and neurologic outcome after subarachnoid hemorrhage. *World Neurosurg.* 2016;90:91-5.
 18. Sun W, Peacock A, Becker J, Phillips-Bute B, Laskowitz DT, James ML. Correlation of leukocytosis with early neurological deterioration following supratentorial intracerebral hemorrhage. *J Clin Neurosci.* 2012;19:1096-100.
 19. Elhechmi YZ, Hassouna M, Chérif MA, Ben Kaddour R, Sedghiani I, Jerbi Z. Prognostic value of serum c-reactive protein in spontaneous intracerebral hemorrhage: when should we take the sample? *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2017;26:1007-12.
 20. Fountas KN, Tasiou A, Kapsalaki EZ, Paterakis KN, Grigorian AA, Lee GP et al. Serum and cerebrospinal fluid C-reactive protein levels as predictors of vasospasm in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Clinical article. Neurosurg Focus.* 2009;26:E22.
 21. Jeon YT, Lee JH, Lee H, Lee HK, Hwang JW, Lim YJ et al. The postoperative C-reactive protein level can be a useful prognostic factor for poor outcome and symptomatic vasospasm in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2012;24:317-24.
 22. Kubo Y, Ogasawara K, Kakino S, Kashimura H, Tomitsuka N, Sugawara A et al. Serum inflammatory adhesion molecules and high-sensitivity C-reactive protein correlates with delayed ischemic neurologic deficits after subarachnoid hemorrhage. *Surg Neurol.* 2008;69:592-596.
 23. Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. a practical scale. *Lancet.* 1974;2:81-4.
 24. McMillan T, Wilson L, Ponsford J, Levin H, Teasdale G, Bond M. The Glasgow Outcome Scale - 40 years of application and refinement. *Nat Rev Neurol.* 2016;12:477-85.
 25. Bihorac A, Yavas S, Subbiah S, Hobson CE, Schold JD, Gabrielli A et al. Long-term risk of mortality and acute kidney injury during hospitalization after major surgery. *Ann Surg.* 2009;249:851-8.
 26. Gruber A, Reinprecht A, Illievich UM, Fitzgerald R, Dietrich W, Czech T et al. Extracerebral organ dysfunction and neurologic outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med.* 1999;27:505-14.
 27. Hauer EM, Stark D, Staykov D, Steigleder T, Schwab S, Bardutzky J. Early continuous hypertonic saline infusion in patients with severe cerebrovascular disease. *Crit Care Med.* 2011;39:1766-72.
 28. Landolt AM, Yasargil MG, Kraysenbühl H. Disturbances of the serum electrolytes after surgery of intracranial arterial aneurysms. *J Neurosurg.* 1972;37:210-8.
 29. Hocker SE, Tian L, Li G, Steckelberg JM, Mandrekar JN, Rabinstein AA. Indicators of central fever in the neurologic intensive care unit. *JAMA Neurol.* 2013;70:1499-504.
 30. Neil-Dwyer G, Cruickshank J. The blood leucocyte count and its prognostic significance in subarachnoid haemorrhage. *Brain.* 1974;97:79-86.
 31. Auer LM, Deinsberger W, Niederkorn K, Gell G, Kleinert R, Schneider G et al. Endoscopic surgery versus medical treatment for spontaneous intracerebral hematoma: a randomized study. *Neurosurg.* 1989;70:530-5.

32. Juvela S, Heiskanen O, Poranen A, Valtonen S, Kuurne T, Kaste M et al. The treatment of spontaneous intracerebral hemorrhage. A prospective randomized trial of surgical and conservative treatment. *J Neurosurg.* 1989;70:755-8.
33. Waga S, Yamamoto Y. Hypertensive putaminal hemorrhage: treatment and results. is surgical treatment superior to conservative one? *Stroke.* 1983;14:480-5.
34. Choi JJ, Kim HS, Lee KC, Hur H, Jo YY. Prediction of in-hospital mortality and morbidity using high-sensitivity C-reactive protein after burr hole craniostomy. *J Anesth.* 2016;30:956-60.