

AKUT DÖNEM İNTRASEREBRAL HEMORAJİLİ HASTALARDA PLATELET/LENFOSİT ORANININ MORTALİTE ÜZERİNE ETKİSİ

The Effect of Platelet to Lymphocyte Ratio on Mortality in Patients with Acute Intracerebral Hemorrhage

Aslı BOLAYIR¹, Hasan Ata BOLAYIR²

ÖZET

Amaç: Mortalite ve morbidite oranı oldukça yüksek olan intraserebral hemorajinin (İSH) prognozunda inflamatuvar süreç oldukça önemli bir yer tutar. İnflamatuvar bir gösterge olarak kabul edilen platelet/lenfosit oranının (PLO); son yapılan çalışmalarla özellikle akut koroner sendrom, kalp kapak hastalıkları, çeşitli onkolojik hastalıklar ve serebral infarktüste prognozla ilişkili olduğu ortaya konmuştur. Ancak akut dönem İSH'li hastaların prognozunu göstermedeki yeri henüz bilinmemektedir.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmamıza retrospektif olarak Ocak 2008- Haziran 2016 tarihleri arasında kliniğimize şikayetlerinin başladığı ilk 24 saat içinde başvuran, İSH tanısı kesinleşmiş 296 hasta ile benzer yaş ve cinsiyete sahip 180 kontrol dahil edildi. 296 hastanın 120 tanesi 30 günlük hastane yatışı sırasında hayatını kaybetmişti. Hastalarla kontrollerin ve ölenlerle sağ kalan hastaların nötrofil/lenfosit oranları (NLO) ile PLO değerleri karşılaştırılarak 30 günlük mortaliteyi saptamada NLO ve PLO'nun rolü değerlendirildi.

Bulgular: Hasta grubu kontrollerle, ölen hastalar sağ kalan hastalarla kıyaslandığında nötrofil ve platelet sayıları ile NLO ve PLO değerleri hasta grubunda ve özellikle de ölen hastalarda daha yüksekti. Yapılan tek ve çok değişkenli lojistik regresyon analizlerinde, NLO ve PLO değerlerindeki yüksekliğin akut dönem İSH'li hastalardaki kısa dönem mortaliteyi saptamada anlamlı bağımsız değişkenler olduğu saptandı (p=0.014, p=0.024). Ek olarak yapılan ROC analizi ile PLO için 261.7, NLO için ise 9.5 üzerindeki değerlerin İSH'ye bağlı 30 günlük mortaliteyi saptamada kullanılabileceği gösterildi.

Sonuç: Bu sonuçlarla akut dönem İSH'li hastalarda NLO ve PLO değerlerinin arttığı ve mekanizması tam olarak bilinmese de NLO ve PLO değerlerindeki yüksekliğin İSH'li hastalarda kısa dönem mortalite ile yakından ilişkili olduğu söylenebilir.

Anahtar Sözcükler: *Intraserebral hemoraji; Platelet/lenfosit oranı; Nötrofil/lenfosit oranı; İnflamasyon; Mortalite*

ABSTRACT

Aim: Inflammation plays an important role in the prognosis of intracerebral hemorrhage (ICH), which has high mortality and morbidity rates. Platelet to lymphocyte ratio (PLR), which was accepted as an indicator of inflammation, have been increasingly demonstrated a prognostic factor, particularly in acute coronary syndrome, various oncological diseases, and in cerebral infarction in recent studies. Nonetheless, its significance regarding the determination of prognosis in patients with ICH has not yet been clarified.

Materials and Methods: This is a retrospective study including 296 patients who presented to our clinic within 24 hours of the onset of symptoms and who were diagnosed with ICH between January 2008 and June 2016, along with 180 age and sex-matched controls. During their 30 day-hospitalization, 120 of these 296 patients died. Patients and controls were compared in terms of neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and PLR values; these were also compared between died and surviving patients. The significance of NLR and PLR in predicting mortality was also evaluated.

Results: Patients had significantly higher neutrophil and platelet counts and NLR and PLR values than controls; these results were similar between died and surviving patients. Univariate and multivariate logistic regression analyses indicated that NLR and PLR were independent predictors of short term mortality in ICH (p=0.014, p=0.024). In addition, ROC analysis showed that cut-off values of 261.7 for PLR and 9.5 for NLR may be used to determine 30-day mortality due to ICH.

Conclusion: These results indicate that NLR and PLR can increase in patients with ICH, and that although the mechanism is unclear, the increase of NLR and PLR is closely associated with short term mortality in patients with ICH.

Keywords: *Intracerebral hemorrhage; Platelet / lymphocyte ratio; Neutrophil / lymphocyte ratio; Inflammation; Mortality*

¹Cumhuriyet Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı, Sivas

²Sivas Numune Hastanesi Kardiyoloji Bölümü, Sivas

Aslı BOLAYIR, Yrd. Doç. Dr.
Hasan Ata BOLAYIR, Uzm. Dr.

İletişim:

Yrd. Doç. Dr. Aslı BOLAYIR
Cumhuriyet Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı Merkez/ Sivas
Tel: 0542 3853005
e-mail:
asliarslanturk@gmail.com

Geliş tarihi/Received: 10.05.2017
Kabul tarihi/Accepted: 06.12.2017

Bozok Tıp Derg 2018;8(1):75-81
Bozok Med J 2018;8(1):75-81

Giriş

Mortalite ve morbiditesi oldukça yüksek olan intraserebral hemoraji (İSH), serebrovasküler hastalıkların %10-20'sini oluşturur. (1). İSH'li hastalarda prognozunu belirlemede Hempfill skoru oldukça önemlidir (2). Hempfill skoru, kanama volumü, yaş, geliş Glaskow Koma Skalası (GKS), intraventriküler ve infratentoriyal kanama varlığından oluşur. Bunun yanısıra son zamanlarda yapılan çalışmalar, İSH gelişiminden sonra başlayan inflamatuvar yanıtın da beyin hasarının ilerlemesinde öncül bir rol oynayarak prognozu belirlediğini ortaya koymuştur (3). Artmış inflamasyonun göstergeleri olan nötrofil, artmış nötrofil/lenfosit oranı (NLO) ve C-reaktif protein (CRP) seviyelerinin İSH'li hastalarda prognozu belirlemede önemli olduğu gösterilmiştir (4-7). Ancak literatürde akut koroner sendrom, atriyal fibrilasyon ve iskemik inmede inflamatuvar bir gösterge kabul edilmeye başlayan ve platelet sayısının lenfosit sayısına bölünmesi ile elde edilen platelet / lenfosit oranı (PLO)(8- 11) ile İSH'li hastalardaki prognoz arasındaki ilişkiyi gösteren az sayıda çalışma mevcuttur(12,13). Bu nedenle bu çalışmadaki hedefimiz NLO ve PLO değerlerinin akut dönem intraserebral hemorajili hastalarda prognozu belirlemedeki yerini saptamaktır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma Popülasyonu ve Dizaynı:

Bu araştırmaya Ocak 2008- Haziran 2016 tarihleri arasında kliniğimize şikayetlerinin başladığı ilk 24 saat içinde başvuran primer İSH tanısı kesinleşmiş 296 hasta ile 180 kontrol dahil edildi. Primer İSH tanısının kesinleştirmesinde hastanın öyküsü, nörolojik muayene bulguları ve kontrastsız kranyal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ya da kontrastsız bilgisayarlı beyin tomografisindeki(BBT) hemorajik alanın belirlenmesi ile benzer klinik ve görüntüleme bulgusuna yol açabilecek nedenlerin ekartasyonu(intrakranyal kitle içine kanama, vasküler malformasyona ve ya travmaya bağlı intrakranyal kanama, iskemik alan içine hemorajik transformasyon) esas alındı. 296 hastanın 120 tanesi hastanedeki 30 günlük yatışı sırasında hayatını kaybetmişti. Çalışmanın dışlama kriterleri, sistemik inflamatuvar hastalık, hematolojik hastalık, kanser, ciddi karaciğer, kalp ve böbrek yetmezliği ya da son 1 ay içinde cerrahi/majör travma öyküsü, başvuru sırasında

37.5 C° ve üzerinde ateş ile lökositoz (WBC(white blood cell)>12000) veya son 2 hafta içerisinde enfeksiyon varlığı ve antibiyotik, antiagregan, antikoagülan ya da immun supresan ilaç kullanımınıdır. Kontrol grubu ise herhangi bir sistemik hastalığı olmayan, İSH dışında başka nedenlerle Ocak 2008- Haziran 2016 tarihleri arasında polikliniğimize başvuran ve kan veren, hasta grubumuza benzer yaş ve cinsiyete sahip 180 gönüllüden oluşturuldu.

Çalışmaya dahil edilen hastaların kanama volümü, ABC/2 formülü kullanılarak hesaplandı (13). Çalışmamızın sonlanım noktası, İSH hastalarının hastaneye başvurudan sonraki 30 gün içindeki mortalite oranları idi. Kontrol grubu için ise yaş, cinsiyet, diyabet, hipertansiyon varlığı ve nötrofil, lenfosit ve platelet sayısı ile PLO, NLO, glukoz, hemoglobin ve CRP düzeyleri değerlendirilen parametrelerdir. Çalışma için Cumhuriyet Üniversitesi Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı alınmıştır. Bu retrospektif çalışmada hastalarla ilgili eksik veriler, hastaların ya da hasta yakınlarının sistemde kayıtlı telefon numaralarından kendilerine ulaşılarak edinildi. Eksik verilerine ulaşılamayan hastalar çalışmadan çıkarıldı.

Laboratuvar Analizleri

Çalışmaya dahil edilen hastaların kan numuneleri antekubital venden şikayetlerinin başladığı ilk 24 saat içinde alındı. Bu numunelerin tam kan sayımları Mindray BC- 6800 cihazında Diagon kitiyle yapılmış olup hastaların nötrofil, lenfosit, platelet ve hemoglobin değerleri bu cihazın verilerinden elde edildi. NLO değeri nötrofil sayısının lenfosit sayısına bölünmesi ile elde edilirken PLO değeri benzer şekilde platelet sayısının lenfosit sayısına bölünmesi ile hesaplandı. CRP ve glukoz ölçümleri ise Beckman Coulter Image 800 (USA) cihazında aynı marka kitlerle tam otomatik olarak nefolometrik yöntemle çalışılmış olup çalışmaya alınan hastaların verileri bu değerlerden elde edildi.

İstatistiksel Analiz

Çalışmadan elde edilen veriler SPSS (Ver:22.0) programına yüklendi. Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanıldı. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov Simirnov test ile

ölçüldü. Nicel verilerin analizinde Mann-Whitney U test kullanılırken, nitel verilerin analizinde Ki-kare test, Ki-kare test koşulları sağlanmadığında ise Fischer test kullanıldı. NLO ve PLO'nun, İSH'lı hastalarda prognostik gösterge olarak etkisi tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizleri ile araştırıldı. Receiver operating characteristic curve (ROC) analizi, İSH hastalarındaki 30 günlük mortalite için risk faktörü olan optimum cut-off NLO ve PLO değerlerini saptamak için kullanıldı. Farklılık için p değeri 0.05'in altı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Hasta ve kontrol grubu bazal demografik özellikler açısından kıyaslandığında her iki grup arasında cinsiyet dağılımı ve diyabet varlığı açısından fark yokken hasta grubunda ortalama yaş ve hipertansiyon sıklığı daha fazlaydı ($p<0.001$). Hasta grubu ile kontrol grubundaki nötrofil, lenfosit ve platelet sayıları ile NLO ve PLO değerleri açısından kıyaslandığında hasta gruptaki

nötrofil ve platelet sayıları ile NLO ve PLO değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksekken ($p<0.001$); lenfosit sayısı daha düşüktü ($p=0.02$). Hasta ve kontrol grubu diğer laboratuvar parametreleri açısından kıyaslandığında ise hasta grubunda CRP ve glukoz değeri istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksekken ($p<0.001$), hemoglobin değeri açısından ise anlamlı fark yoktu ($p=0.31$). Hasta grubundaki ölen ve sağ kalan hastalar bazal demografik özellikler açısından karşılaştırıldığında, her iki grup arasında yaş, cinsiyet ve diyabet varlığı açısından anlamlı fark yokken ($p=0.051, p=0.23, p=0.51$); hipertansiyon sağ kalan grupta daha sıkı ($p<0,01$). Bunun yanında ölen ve sağ kalan gruptaki nötrofil, lenfosit ve platelet sayıları ile PLO ve NLO değerlerine bakıldığında, nötrofil ve platelet sayıları ile NLO ve PLO değerleri ölen grupta daha yüksekken ($p<0.01, p=0.04, p=0.02, p=0.03$), her iki grup arasında lenfosit sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.07$). (Tablo 2).

Tablo 1. Hasta grubunun bazal demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri. **Kısaltmalar:** BBT: bilgisayarlı beyin tomografisi, CRP: C-reaktif protein, GKS: Glasgow koma skalası, Hb: hemoglobin, İSH: intraserebral hemoraji, İVH: intraventriküler hemoraji, İYE: idrar yolları enfeksiyonu, Mak: maksimum, Min: minimum NLO: nötrofil/lenfosit oranı, Ort: ortalama, PLO: platelet/lenfosit oranı, s.s: standart sapma.

| | Min-Mak | Medyan | Ort.±s.s./n-% |
|--|-------------|--------|---------------|
| Yaş | 38.0-97.0 | 78.0 | 76.3±11.4 |
| Cinsiyet | | | |
| Kadın | | 158 | %53.4 |
| Erkek | | 138 | %46.6 |
| Diyabet | | 85 | %28.7 |
| Hipertansiyon | | 265 | %89.5 |
| GKS(geliş) | 3.0-15.0 | 11.0 | 10.1±3.9 |
| İSH Volümü | 0.2-200.0 | 10.4 | 20.6±26.7 |
| İVH Varlığı | | 120 | %40.5 |
| Hemfill Skoru | 0.0-6.0 | 2.0 | 2.1±1.5 |
| İnfrantoriyel Yerleşim Lokalizasyon | | 63 | %21.3 |
| Putamino-kapsüler | | 109 | %36.8 |
| Lober | | 78 | %26.4 |
| Talamus | | 77 | %26.0 |
| Serebellum | | 16 | %5.4 |
| Bazal Ganglia | | 14 | %4.7 |
| Beyin Sapı | | 2 | %0.7 |
| Cerrahiye Alınma | | 12 | %4.1 |
| Kontrol BBT'de Genişleme | | 61 | %20.6 |
| Ölüm nedeni | | 49 | %16.6 |
| Serebrojenik | | | |
| Kardiyojenik | | 9 | %3.0 |
| Enfeksiyon | | 61 | %20.6 |
| Pnömoni | | 44 | %14.9 |
| İYE | | 17 | %5.7 |
| Diğer | | 1 | %0.3 |
| Hb | 7.8-19.0 | 14.4 | 14.2±1.9 |
| Glukoz | 67.0-664.0 | 141.0 | 167.2±84.1 |
| CRP | 0.1-332.0 | 6.8 | 15.1±33.7 |
| Nötrofil Sayısı($\times 10^3/\mu l$) | 2.6-10.1 | 7.7 | 7.9±4.4 |
| Lenfosit Sayısı($\times 10^3/\mu l$) | 0.2- 2.4 | 1.2 | 1.3±0.1 |
| NLO | 1.0- 11.9 | 8.1 | 8.3±7.8 |
| Platelet Sayısı($\times 10^3/\mu l$) | 152.0-523.0 | 267.5 | 268.2±76.3 |
| PLO | 153.0-362 | 172.6 | 173.8±65.8 |

Tablo 2. Hasta grubunda ölen ve sağ kalan hastaların bazal demografik, klinik ve laboratuvar özelliklerinin kıyaslaması. **Kısaltmalar:** BBT: bilgisayarlı beyin tomografisi, CRP: C-reaktif protein, GKS: Glaskow koma skalası, Hb: hemoglobin, İSH: intraserebral hemoraji, İVH: intraventriküler hemoraji, NLO: nötrofil/lenfosit oranı, Ort:ortalama, PLO:platelet/lenfosit oranı, s.s:standart sapma.

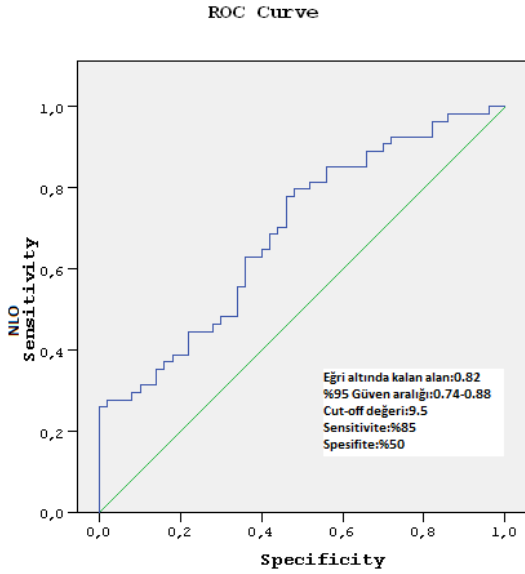
| | Sağ Kalan Hastalar | | Ölen Hastalar | | p | |
|--------------------------|--------------------|--------|---------------|--------|-------|----------------|
| | Ort.±s.s./n-% | Medyan | Ort.±s.s./n-% | Medyan | | |
| Yaş | 75.3±11.9 | 78 | 77.7±10.4 | 81 | 0.051 | m |
| Cinsiyet | 99 | 56.3% | 59 | 49.2% | 0.230 | χ ² |
| Kadın | | | | | | |
| Erkek | 77 | 43.8% | 61 | 50.8% | | |
| Diyabet | 48 | 27.3% | 37 | 30.8% | 0.506 | χ ² |
| Hipertansiyon | 170 | 96.6% | 95 | 79.2% | 0.000 | χ ² |
| GKS(geliş) | 12.5±2.4 | 13 | 6.7±3.1 | 6 | 0.000 | m |
| İSH Volümü | 9.3±11.5 | 4.7 | 37.1±33.4 | 30.1 | 0.000 | m |
| İVH Varlığı | 34 | 19.3% | 86 | 71.7% | 0.000 | χ ² |
| Hemfill Skoru | 1.2±1.0 | 1.0 | 3.4±1.3 | 3.0 | 0.000 | m |
| İnfratentoriyel Yerleşim | 19 | 10.8% | 44 | 36.7% | 0.000 | χ ² |
| Cerrahiye Alınma | 2 | 1.1% | 10 | 8.3% | 0.002 | χ ² |
| Kontrol BBT'de Genişleme | 25 | 14.2% | 36 | 30.0% | 0.001 | χ ² |
| Hb | 14.4±1.8 | 14.4 | 14.0±2.0 | 14.2 | 0.209 | m |
| Glukoz | 145.1±60.6 | 124 | 199.5±101.8 | 174 | 0.000 | m |
| CRP | 8.2±6.1 | 6.6 | 25.1±50.8 | 8.2 | 0.034 | m |
| Nötrofil Sayısı(×103/μl) | 7.2±0.2 | 7.1 | 8.7±0.2 | 8.0 | 0.000 | m |
| Lenfosit Sayısı(×103/μl) | 1.3±0.4 | 1.2 | 1.2±0.1 | 1.1 | 0.07 | m |
| NLO | 7.2±0.5 | | 9.2±0.5 | | 0.020 | m |
| Platelet Sayısı(×103/μl) | 262.7±4.0 | 262 | 274.6±5.1 | 272 | 0.041 | m |
| PLO | 248.6±13.1 | 248 | 268.8±13.1 | 267 | 0.027 | |

m Mann-whitney u test / χ² Ki-kare test

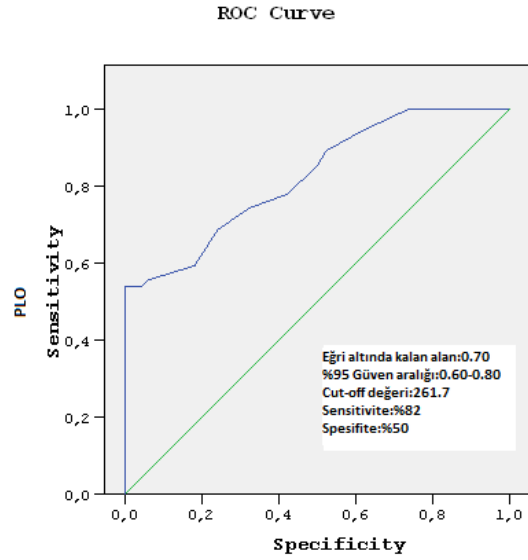
Tablo 3. İntraserebral hemorajili hastalarda 30 günlük mortalitenin belirteçleri için yapılan tek ve çok değişkenli Cox analizleri **Kısaltmalar:** BBT: bilgisayarlı beyin tomografisi, CRP: C-reaktif protein, GKS: Glaskow koma skalası, Hb: hemoglobin, İSH: intraserebral hemoraji, İVH: intraventriküler hemoraji, NLO: nötrofil/lenfosit oranı, O.R:odds ratio, PLO:platelet/lenfosit oranı.

| | Tek Değişkenli Model | | | Çok Değişkenli Model | | |
|--------------------------|----------------------|--------------------|-------|----------------------|--------------------|-------|
| | OR | % 95 Güven Aralığı | p | OR | % 95 Güven Aralığı | p |
| Yaş | 1.019 | 1.00-1.04 | 0.075 | | | |
| Cinsiyet | 1.329 | 0.83-2.12 | 0.231 | | | |
| Diyabet | 1.189 | 0.71-1.98 | 0.506 | | | |
| Hipertansiyon | 0.134 | 0.05-0.34 | 0.000 | 0.040 | 0.01-0.18 | 0.000 |
| GKS(geliş) | 0.549 | 0.48-0.62 | 0.000 | 0.534 | 0.45-0.63 | 0.000 |
| İSH volümü | 1.082 | 1.06-1.10 | 0.000 | | | |
| İVH Varlığı | 10.564 | 6.12-18.23 | 0.000 | 3.901 | 1.63-9.35 | 0.002 |
| İnfratentoriyel Yerleşim | 4.784 | 2.62-8.75 | 0.000 | | | |
| Hemfill Sınıflaması | 4.338 | 3.14-5.99 | 0.000 | | | |
| Cerrahiye Alınma | 7.909 | 1.70-36.78 | 0.008 | | | |
| Kontrol BBT'de Genişleme | 2.589 | 1.46-4.60 | 0.001 | | | |
| Nötrofil Sayısı | 0.482 | 0.34-0.67 | 0.000 | | | |
| NLO | 0.000 | 0.00-0.00 | 0.000 | 0.001 | 0.00-0.12 | 0.014 |
| Platelet Sayısı | 1.108 | 1.07-1.14 | 0.000 | | | |
| PLO | 1.248 | 1.17-1.33 | 0.000 | 1.155 | 1.03-1.29 | 0.024 |
| Hb | 0.909 | 0.80-1.03 | 0.133 | | | |
| Glukoz | 1.009 | 1.01-1.01 | 0.000 | | | |
| CRP | 1.045 | 1.02-1.07 | 0.001 | 1.039 | 1.00-1.08 | 0.028 |

Lojistik Regresyon Analizi (Tek Değişkenli/ Çok Değişkenli Model)



Şekil 1. NLO ve intraserebral hemorajiye bağlı 30 günlük mortalite arasındaki ilişkinin ROC analizi ile gösterilmesi.



Şekil 2. PLO ve intraserebral hemorajiye bağlı 30 günlük mortalite arasındaki ilişkinin ROC analizi ile gösterilmesi.

Ayrıca ölen ve sağ kalan hastalar diğer laboratuvar değerleri açısından kıyaslandığında; ölen hasta grubunda CRP ve glukoz değeri istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksekken ($p=0.03, p<0.001$), hemo globin değeri açısından ise her iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.21$). Klinik özellikler açısından kıyaslandıklarında ise, ölen hasta grubundaki Glaskow koma skalası (GKS) skoru daha düşükken, intraserebral kanama volümü, intraventriküler hemoraji varlığı, Hempfill skoru, infratentoriyel kanama yerleşimi, cerrahiye alınma ve kontrol BTT'de genişleme görülme oranı istatistiksel olarak anlamlı şekilde ($p<0.05$) daha yüksekti. (Tablo 2)

Tek değişkenli lojistik regresyon analizlerinde, nötrofil ve platelet sayıları, NLO, PLO, glukoz ve CRP değerleri, hipertansiyon sıklığı, geliş GKS değeri, intraserebral kanama hacmi, intraventriküler hemoraji varlığı, Hempfill skoru, infratentoriyel kanama yerleşimi, cerrahiye alınma ve kontrol BTT'de genişleme gözlenmesinin mortalite üzerinde anlamlı etkinliği gözlemlendi ($p<0.005$) (Tablo 3). Daha sonra bu değişkenler, çok değişkenli indirgenmiş modele dahil edildi ve çok değişkenli indirgenmiş modelde NLO ve PLO değerleri, hipertansiyon, geliş GKS düşüklüğü, intraventriküler hemoraji varlığı ve CRP değerinin

anlamlı bağımsız ($p=0.014, p=0.024, p<0.001, p<0.001, p=0.002, p=0.028$) etkinliği gözlemlendi (Tablo 3). Ek olarak, İSH hastalarındaki 30 günlük mortalite gelişimi için receiver operating characteristic curve (ROC) analizi ile saptanan optimum cut-off değeri NLO için 9.5 iken (eğri altında kalan alan (EAA) : 0.82, %95 Güven aralığı : 0.74-0.88, sensitivite: %85, spesifite: %50) (Şekil 1), PLO için bu değer 261.7'dir. (EAA:0.70, %95 Güven aralığı:0.60-0.80, sensitivite:%82, spesifite:%50) (Şekil 2).

TARTIŞMA

Çalışmamız ortaya koymuştur ki, akut dönem İSH'li hastalarda kontrollere kıyasla nötrofil ve platelet sayısı ile NLO ve PLO değerleri artmaktadır ve NLO ve PLO değerlerindeki artış İSH sonrası kısa dönem mortaliteyi göstermekte kullanılabilecek yeni bir göstergedir. Ancak NLO ve PLO değerlerinin İSH sonrası prognozu belirlemedeki rolünün mekanizması tam olarak bilinmemektedir.

Akut inflamasyon ve İSH patofizyolojisi arasındaki ilişki oldukça karmaşıktır. İSH gelişiminden hemen sonra bölgede akut inflamasyon başlar. Ortaya çıkan bu inflamatuvar yanıt, İSH hastalarındaki kötü sonuçlarla yakın ilişkilidir. Nötrofiller, inflamatuvar bölgeye ilk invaze olan hücrelerdir (14). Aktive nötrofiller, inflamatuvar

sürecin devamında önemli rolleri bulunan sitotoksik oksijen derivelerinin ve elastazın salınmasından sorumludurlar. Bu yolla aktive nötrofiller, sekonder iskemik hasarı tetikleyerek beyin hasarının artmasına katkıda bulunurlar (14,15). Leira ve ark.'larının yaptığı çalışmada bu durumla uyumlu olarak nötrofil sayısı primer İSH hastalarında erken dönem klinik kötüleşme ile uyumlu bulunmuştur(16). Diğer taraftan lenfositler, özellikle T lenfositler interlökin- 10 ekspresyonu ile inflamasyonun sınırlandırılmasında rol alırlar(17). Bu durum başlangıçta lenfopenisi olan iskemik inme ve akut koroner sendromlu hastaların daha kötü prognoza sahip olmaları ile desteklenmektedir (7,18). Son çalışmalarla nötrofil sayısının lenfosit sayısına bölünmesi ile elde edilen ve sistemik inflamasyonu göstermede yeni bir gösterge olan NLO değerindeki yüksekliğin, akut koroner sendrom, kalp kapak hastalıkları, ekstremitte iskemisi, akut iskemik inme, geçici iskemik atak ve İSH ile ilişkili olduğunu göstermiştir(4,5,7,18,19). Çalışmamızdaki hasta grubundaki ortalama NLO değerlerinin, kontrol grubuna kıyasla yüksek bulunması bu nedenle daha önceki çalışmalarla uyumludur. Ek olarak Wang ve ark. larının yaptığı çalışmaya benzer şekilde çalışmamızda NLO değeri İSH hastalarında 30 günlük mortalite için bağımsız bir değişken olarak saptanmıştır(4). Bunun yanında çalışmamızda özellikle 9.5'in üzerindeki NLO değerlerinin yüksek sensitivite ve spesifite ile 30 günlük mortaliteyi saptamada kullanılabileceği de gösterilmiştir.

Son zamanlarda yapılan çalışmalar, plateletlerin de inflamasyon ile yakından ilişkili olduğunu göstermiştir. Plateletler inflamasyonda rol oynayan ve vasküler duvardaki hücrelerin ürettiği partiküller tarafından aktive edilen sitokin ve kemokilerin üretiminden sorumludurlar(20). Ek olarak, plateletlerin progenitör hücrelerin ve lökositlerin vasküler hasarlanma alanına göçünde ve antiinflamatuvar, proinflamatuvar, anjiyogenik faktör ve mikropartiküllerin dolaşıma katılmasında önemli rolleri vardır. Morotti ve ark.larının akut dönem İSH'li hastalarda yaptıkları çalışmada hasta grubundaki platelet sayısı kontrol grubundan yüksek bulunmuştur (12). Benzer şekilde bizim çalışmamızda da hasta grubundaki ortalama platelet sayısı kontrol grubuna kıyasla istatistiksel açıdan anlamlı olacak

şekilde yüksektir. Bunun yanında son zamanlarda yapılan birçok çalışma platelet sayısının lenfosit sayısına bölünmesi ile elde edilen PLO değerinin inflamatuvar bir belirteç olduğunu ortaya koymuştur. Gary ve ark. larının yaptığı çalışma, PLO değeri yüksek periferik arteriyel hastalığı olan hastalarda kritik ekstremitte iskemisinin daha fazla olduğunu göstermiştir (22). Bunun dışında PLO değerindeki yüksekliğin çeşitli onkolojik hastalıklardaki mortaliteyi ve birinci kuşak kemoterapiye cevabı tahmin etmede kullanılabileceği gösterilmiştir(23). Ek olarak birçok çalışma koroner arter hastalığı ve ST- elevasyonlu miyokardiyal enfarktüste de PLO değerinde yükselme olduğunu ortaya koymuştur (8-10). Kötü sonuçlarla yüksek PLO arasındaki ilişki oldukça karmaşıktır ve henüz tam olarak anlaşılabilir değildir. Koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği, pulmoner emboli ve çeşitli onkolojik hastalıklarla ilgili bu konuyu aydınlatmaya yönelik çok sayıda çalışma mevcutken (8- 10, 23, 24); literatürde bu konuda İSH'li hastalarda yapılmış çok az sayıda çalışma mevcuttur (12,13). Bizim çalışmamızda hasta grubunda kontrollere ve ölen hasta grubunda ise sağ kalanlara kıyasla PLO değeri daha yüksektir olarak saptandı. Ek olarak PLO değerlerindeki yükseklik, İSH hastalarındaki 30 günlük mortaliteyi saptamada bağımsız bir değişkendi. Bunun yanında çalışmamız özellikle 261.7'in üzerindeki PLO değerlerinin yüksek sensitivite ve spesifite ile 30 günlük mortaliteyi saptamada kullanılabileceğini de göstermiştir. PLO değerinin de inflamatuvar bir gösterge olduğu hesaba katılırsa bu sonuçlar, artmış inflamatuvar yanıtın İSH hastalarında kötü pronozla ilişkili olduğu bilgisini desteklemektedir.

Çalışmamız, retrospektif bir çalışma olduğu için çeşitli kısıtlılıkları mevcuttur. Çalışmamız tek merkezli bir çalışmadır, bu nedenle hasta sayısı daha azdır. Ek olarak sonlanım noktası sadece 30 günlük mortalitedir ve uzun dönem mortalite üzerinde etkisine yönelik bilgi bulunmamaktadır. Ayrıca inflamasyon dinamik bir süreç olduğu halde çalışmamızda sadece bir ölçüm kullanılmıştır. Bunun yanında, NLO ve PLO değerleri tümör nekrosiz faktör, İL-6 gibi diğer inflamatuvar parametrelerle korele edilebilseydi sonuç daha anlamlı olabilirdi. Bu sebeplerden ötürü ileride bu konu ile ilgili daha ayrıntılı ve geniş prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak, çalışmamızda tam kan sayımından kolayca elde edilen ve ek masraf gerektirmeyen NLO ve PLO değerlerinin İSH'lı hastalarda yükseldiğini ve NLO ile PLO değerlerindeki artışın İSH sonrası kısa dönem mortalitede bağımsız anlamlı değişkenler olduğunu gösterdik.

KAYNAKLAR

1. Kase CS, Caplan LR. Intracerebral hemorrhage. Boston: Butterworth-Heinemann, 1994.
2. Qureshi AI, Palesch YY, Barsan WG, Hanley DF, Hsu DY, Martin RL, et al. Intensive Blood-Pressure Lowering in Patients with Acute Cerebral Hemorrhage. *N Engl J Med*. 2016;375(11):1033-1043.
3. Hou J, Manaenko A, Hakon J, Hansen-Schwartz J, Tang J, Zhang JH. Liraglutide, a long-acting GLP-1 mimetic, and its metabolite attenuate inflammation after intracerebral hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab* 2012; 32: 2201- 2210.
4. Wang F, Hu S, Ding Y, Ju X, Wang Li, Lu Q, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and 30-Day Mortality in Patients with Acute Intracerebral Hemorrhage. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 2016;25: 182-187
5. Gökhan S, Ozhasenekler A, Mansur Durgun H, Akil E, Ustündag M, Orak M. Neutrophil lymphocyte ratios in stroke subtypes and transient ischemic attack. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013;17(5):653-7
6. Zhao L, Dai Q, Chen X, Li S, Shi R, Yu S, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts length of stay and acute hospital cost in patients with acute ischemic stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 2015; 25(4):739- 744
7. Tokgoz S, Kayrak M, Akpınar Z, Seyithanoglu A, Guney F, Yuruten B. Neutrophil lymphocyte ratio as a predictor of stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 2013;22:1169-1174
8. Osadnik T, Wasilewski J, Lekston A, Strzelczyk J, Kurek A, Gonera M, et al. The platelet-to-lymphocyte ratio as a predictor of all-cause mortality in patients with coronary artery disease undergoing elective percutaneous coronary intervention and stent implantation. *J Saudi Heart Assoc* 2015;27:144-151
9. Temiz A, Gazi E, Güngör O, Barutcu A, Altun B, Bekler A, et al. Platelet/lymphocyte ratio and risk of in-hospital mortality in patients with ST-elevated myocardial infarction. *Med Sci Monit*, 2014; 20: 660-665
10. Gungor H, Babu AS, Zencir C, Akpek M, Selvi M, Erkan MH, et al. Association of preoperative platelet to lymphocyte ratio with atrial fibrillation after coronary artery bypass graft surgery. *med princ pract*. 2017;26(2):164-168
11. Altintas O, Tasa A, Niftaliyev E, Kucukdagli OT, Asil T. Association of platelet to lymphocyte ratio with silent brain infarcts in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Neurol Res*. 2016 Sep;38(9):753-8
12. Morotti A, Phuah CL, Anderson CD, Jessel MJ, Schwab K, Ayres AM, et al. Leukocyte Count and Intracerebral Hemorrhage Expansion. *Stroke*. 2016;47(6):1473-8
13. Tao C, Wang Y, Hu X, Ma J, Li H, You C. Clinical value of neutrophil to lymphocyte and platelet to lymphocyte ratio after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care* 2017 Jun;26(3):393-401
14. Sims JR, Gharai LR, Schaefer PW, Vangel M, Rosenthal ES, Lev MH, et al. ABC/2 for rapid clinical estimate of infarct, perfusion, and mismatch volumes. *Neurology* 2009;72: 2104- 2110
15. Keep RF, Hua Y, Xi G. Intracerebral haemorrhage: mechanisms of injury and therapeutic targets. *Lancet Neurol*. 2012;11:720-731.
16. Leira R, Dávalos A, Silva Y, Gil-Peralta A, Tejada J, Garcia M, et al; Stroke Project, Cerebrovascular Diseases Group of the Spanish Neurological Society. Early neurologic deterioration in intracerebral hemorrhage: predictors and associated factors. *Neurology*. 2004;63:461-467.
17. Palm NW, Medzhitov R. Not so fast: Adaptive suppression of innate immunity. *Nat Med* 2007;13:1142-1144.
18. Kazmierski R, Guzik P, Ambrosius W, Ciesielska A, Moskal J, Kozubski W. Predictive value of white blood cell count on admission for in-hospital mortality in acute stroke patients. *Clin Neuro Neurosurg* 2004;107:38-43
19. Çiçek G, Açıkgöz SK, Bozbay M, Altay S, Ugur M, Uluganyan M, et al. Neutrophil-Lymphocyte Ratio and Platelet-Lymphocyte Ratio Combination Can Predict Prognosis in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention. *Angiology* 2014;24(2),312-318
20. Lindemann S, Krämer B, Seizer P, Gawaz M. Platelets, inflammation and atherosclerosis. *J Thromb Haemost*, 2007; 5(Suppl.1): 203-11
21. Morotti A, Phuah CL, Anderson CD, Jessel MJ, Schwab K, Ayres AM, et al. Leukocyte Count and Intracerebral Hemorrhage Expansion. *Stroke*. 2016;47(6):1473-8
22. Gary T, Pichler M, Belaj K, Hafner F, Gerger A, Froehlich H, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio: a novel marker for critical limb ischemia in peripheral arterial occlusive disease patients. *PLoS One*, 2013; 8: 676-88
23. Liu H, Wu Y, Wang Z, Yao Y, Chen F, Zhang H, et al. Pretreatment platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) as a predictor of response to first-line platinum-based chemotherapy and prognosis for patients with non-small cell lung cancer. *J Thorac Dis* 2013;5(6):783-9.
24. Ma Y, Mao Y, He X, Sun Y, Huang S, Qiu J. The values of neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio in predicting 30 day mortality in patients with acute pulmonary embolism. *BMC Cardiovasc Disord* 2016;16(1):123