

Serebrospinal Sıvının Sitolojik Muayenesinin Kazanımları

İsmail KÜÇÜKALİ *, Dursun KIRBAŞ *

ÖZET

Değişik durumlarda, somatik ve santral sinir sistemi hastalıklarının tanısında Lumbal ponksiyon (LP) yardımcı bir araçtır. LP'de serebrospinal sıvının fiziksel, sitolojik, kimyasal ve bakteriyolojik muayenesi yapılır. Bu muayene sonucu elde edilen veriler, tanıya gitmede ek bilgi sağlayabilir, ön tanıyı doğrulayabilir, prognosu tahmin etmeye yardımcı olabilir ve özellikle en doğru tedavi seçeneğinin karar verilmesi ile ilgili bilgi temin edebilir.

Anahtar kelimeler: Sitoloji, LP, nörolojik hastalıklar, immunolojik değerler, kimyasal ve bakteriyolojik muayene

Düşünen Adam; 1996, 9 (1): 56-59

SUMMARY

Under most circumstances lumbar puncture is carried out for the purpose of examining the cerebrospinal fluid, the physical, cytologic, chemical, serologic and bacteriologic compositions of the fluid are examined as part of the diagnosis of nervous system and somatic disease. Changes in the composition of the fluid may aid in establishing a diagnosis, confirm a suspected diagnosis, assist in estimating the prognosis and provide information essential to deciding on the most correct method of treatment.

Key words: Cytology, lumbar punction, neurologic diseases, immunological markers, chemical and bacteriologic examination

GİRİŞ

Quincke (1981)'den beri serebrospinal sıvının sitolojik muayenesi rutin yapıyorsa da, son 25 yıl içinde bu teknik, klinik önem kazandı ⁽¹⁰⁾.

Serebrospinal sıvıdaki hücreler başlangıçta uzun süreli ve ayrıntılı prosedürle ve sınırlı sayıdaki renklendirme teknikleri ile saptanırken, şimdi sitolojik preparatlar ışık mikroskobu, histolojik, immunolojik renklerin yardımı ile hızlı ve basit bir şekilde değerlendirilmektedir. Günümüzde santrifüj, filtrasyon ve sedimentasyon teknikleri ile iyi sitolojik preparatlar elde edilmektedir.

Boyama metodu olarak May-Grünwald Giemsa boyası rutin olarak tercih edilir. Ama bunun yanında spesifik ışık teknikleri yardımı ile yağ, glükoz, demir inklüzyonları ve hastalık mikrobu gösterilebilir. Yine asit fosfatazi göstermek için genelde paranosaniline boyası kullanılır.

Serebrospinal sıvı bulguları 5 büyük kategoriye ayrılabilir.

Bunlar:

1. Normal sıvı: Birkaç lenfosit ve monosit bulunur.
2. İnflammatuvar sıvı: Nötrofil veya eosinofil granülositler, mast hücreleri veya plazma hücreleri içerir.

* Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi, 3. Nöroloji Kliniği

3. Resorbe sıvı: Makrofagositler aktivite gösteren hücreler görülür.
4. Kanlı sıvı: Eritrositler veya yıkılmış ürünler görülür.
5. Tümöral sıvı: Spesifik tümör hücreleri veya tümörden orijinini almış olabilecek şüpheli hücreler görülür.

SONUÇLAR

1. Santral sinir sisteminin tümörleri

Serebrospinal sıvının sitolojik muayenesinde SSS'nin primer tümörlerini göstermede % 5, metastatik oluşumu gösterme şansı ise % 30-40'dır (8). Bu düşük görülme sıklığı sürpriz değildir. Sitolojik muayenede bu tümör hücrelerini gösterebilmek için, tümör hücrelerinin subaraknoidal boşluk ile ilişkili olması ve diğer taraftan lumbal bölgeye çökmüş ve dökülmüş olması gerekmektedir. Metastatik tümörler ve lenfomalar bu özellikleri primer tümörlerden daha fazla gösterirler. Serebrospinal sıvıda hücreleri tiplendirmenin birtakım zorlukları vardır. Bu çoğunlukla melanosarcoma ve bazen lenfomalar için mümkündür.

Buna rağmen birçok tümör, likörde aspesifik inflamatuvar hücre reaksiyonuna kadar değişik bilgi verir. Yine yakın tarihte daha çok lenfomalar için tipik monoklonal ve poliklonal yapılar bulunmuş ve bunlar likörde tiplenmiş (7).

2. Santral sinir sisteminin immünolojik hastalıkları

Multipl Skleroz (MS)'lu hastaların alevlenme ve remisyon döneminde yapılan çalışmada, hastaların % 60'ında plasma hücrelerinden oluşan inflamatuvar serebrospinal sıvı (CSF) bulundu. Alevlenme dönemindeki vakaların yarısında pleositozis'de tespit edildi (2).

Yine yakın dönemde Basedow ve Kölmer, MS'in alevlenme döneminde CSF'de monoklonal yapıda hücreler gösterdi. İki tip hücresel değişiklik oluyor. Birinci değişiklik T-helper'in T-supressor lenfositlere oranı değişmeden hücrelerin artışı olur. İkinci değişiklik, pleositozis olmadan T-supressor lenfositlerde rölatif azalma olur (1).

Gullian-Barre sendromunda muayene edilen birçok CSF'de plazma hücreleri gösterilmiş. CSF'de albumino-sitolojik dissosiasyon ile birlikte akut poliradikülönöritis içeriğinde plazma hücrelerinin bulunması bizi tanıya ulaştırır.

Subakut Sklerozan Panensefalit'de sürekli plazma hücrelerine rastlanır. Bu likör agarelektroforezinde oligoklonal gamma patronun bulunması durumunda büyük bir tanısal önem kazanır. Bu 3 hastalıkta asit fosfataz reaksiyonu sürekli negatiftir. Bu gerçeğe rağmen likörde biokimyasal lizozim aktivitesinin artmış olduğu gösterilmiş (3).

3. Santral sinir sisteminin kanamaları

Leptomeningeal kan, lumbal sıvının inspeksiyonu ile görülebilir. Bazen gerçek kanamanın hemorajik görünümünü, travmatik ponksiyon sonucu oluşan görünümünden ayırt etmek zor olabilir. Bu durumlarda ağzı açık 3 deney tüpü ile arka arkaya lumbal sıvının rengi karşılaştırılır. Çoğu vakada travmatize lumbal sıvı, likör renginin gitgide açılması, çok hızlı santirifüje olması ve ksantokrominin tam olmaması gibi basit yöntemlerle tanınır. Buna rağmen 4 saat içerisinde hemoliz olması, ksantokromi ve sitolojik alanda makrofajların ortaya çıkması görülür. Bu yüzden kanamanın tam zamanının belirlenmesine ihtiyaç vardır. Asit fosfataz için boyama ile birlikte uygun zamanı belirlemek için May-Grünwald Giemsa tekniğine gerek vardır.

Sayacağımız uygulanabilir kriterler (4):

a. Makrofajların yokluğu ve negatif asit fosfataz reaksiyonu ile birlikte hematofajlar kanamanın 12 saatten daha az olduğuna işaret eder. Birkaç makrofaj ve hematofaj ile birlikte negatif asit fosfataz reaksiyonu kanamanın 4-48 saatlik olduğunu düşündürür.

b. Makrofaj, hematofaj, zengin granülositler ve zayıf asit fosfataz reaksiyonunun varlığında kanamanın 2-3 günlük olduğu sonucuna varılır.

c. Çok sayıda makrofaj, hematofaj, granülosit ve az sayıda siderofaj ile birlikte çok kuvvetli pozitif asit fosfataz aktivitesi, kanamanın 3-4 günlük olduğunu ispatlar.

d. Çok sayıda makrofaj ve siderofaj ile birlikte çok kuvvetli asit fosfataz reaksiyonu kanamanın 5-7 günlük olması halinde karakteristiktir. Bir hafta sonra lumbal sıvıda asit fosfataz reaksiyonu çabuk ortadan kalkmaktadır. Ama siderofaj ve makrofajlar 4 aya kadar görülebilmektedir. Burada geriye dönük subaraknoid kanamanın tanısında, hastada yakın zamanda tarif edilen şiddetli baş ağrısının bulunması önemlidir.

4. Santral sinir sisteminin enfeksiyonları

Menenjit'te klinik için en önemli nokta, olabildiğince kısa sürede etyolojik ajanı göstermektir. Mykobakterium tuberküloz, kriptokok ve mantar gibi spesifik etkenleri göstermek için sitolojik tekniklerden faydalanılır.

Vakaların % 92'sinde gerek sıvının görünümü, gerekse hücre tayini bakteriyel veya abakteriyel menenjit yönünde muhtemel tanı konusunda fikir verir ve kültür sonucundan önce antibiyotik terapi başlar veya başlamaz.

Tedavi edilmemiş bakteriyel menenjitte baskın granülositlerin varlığı, pürülan sıvı en göze çarpan özelliklerdir. Viral menenjitlerde ise en çok berrak sıvı ile birlikte plasma-lenfositler reaksiyon bulunacaktır.

Tanıdan önce kullanılmış antibiyotik, tamamlanmamış tedavi tüm kullanılan klasik testlerin sonucunu etkileyecek ve aseptik menenjit ile bakteriyel menenjit arasında tanısal zorluk yapacaktır. Bu durumda menenjit tiplerinin ayırıcı tanısında söyleyeceğimiz indirekt testlere gereksinim vardır. Lumbal sıvıda laktik asit, C-reaktif protein, fosfoheksoz isomeraz'ın belirlenebilmesi ve latex aglutinasyonu yararlı olabilir. Ama bunlar teknik problemler yüzünden zorluk da verebilir. Bazen bakteriyel neden gösterilemez⁽⁹⁾.

Lumbal sıvının sitolojik muayenesi bakteriyel ve abakteriyel menenjitin ayırıcı tanısına katkıda bulunur. Tedavi edilmemiş veya 24 saatten daha kısa bir süre içinde antibiyotik almış bakteriyel menenjit vakalarında monosit ve makrofajlarda asit fosfataz reaksiyonu kuvvetli olarak pozitifdir. Bu pozitiflik granülositlerde daha az şiddetlidir. Bu Diplococcus pneumoniae, Neisseria meningitidis, Haemophilus

influenzae, Myobacterium tuberculosis, Staphylococcus aureus, Beta Streptococcus ve Listeria monocytogenes nedeniyle oluşmuş menenjitli vakalarda gösterilmiş.

Kryptokok menenjit'de asit fosfataz reaksiyonu pozitifdir. Ama etyolojik neden direkt olarak gösterilebilir. Myocoplasma pneumoniae tarafından oluşan aseptik menenjit ve ensefalit'de serebrospinal sıvı hücrelerindeki bu enzim aktiviteleri negatiftir.

Herpes simplex ensefalit'de, kötü gidişli klinik ve temporal beyin loblarının nekrozal yayılımında asit fosfataz reaksiyonu pozitif olabilir. Asit fosfat reaksiyonu, antibiyotik tedavisi altındaki bakteriyel menenjitin gidişinin izlenmesinde de çok faydalıdır. Bu histolojik boyanma, bu açıdan WBC'nin likördeki sayısından ve ayırımından daha güvenilirdir.

Tedaviye iyi cevap veren bakteriyel menenjitte yapılan kontrol LP'lerde asit fosfataz reaksiyonunun çok hızlı bir şekilde negatif olduğu görülür. Başlanmış olan antibiyotiğe iyi cevap vermeyen bakteriyel menenjit'de asit fosfataz reaksiyonu pozitif olacaktır.

5. Santral sinir sisteminin infarktları

Akut hemorojik olmayan serebral infarktlı hastaların serebrospinal sıvısında, vakaların % 31.5'inde nitelik ve nicelik yönünden değişiklikler vardır. Bunlar çok değişiktir ve gerek geçici ve gerekse kalıcı serebral inmelere bulunabilir.

Bu değişiklikler daha sıklıkta auto-immün veya infeksiyöz nedenli vaskülit sonucu oluşan infarktlarda görülür. Buna rağmen benzer değişiklikler trombo emboli, kardiyal emboli ve hemodinamik infarktlarda da gözlemlenir.

TARTIŞMA ve KARAR

Lumbal sıvının sitolojik muayenesi günümüzde nörolojide kesin ve önemli bir yer aldı. Daha iyi tekniklerle serebrospinal sıvının hücrelerinin toplanması ve güçlenmiş daha iyi boyama metodları, nörolojik hastalıkların tanısında paha biçilmez bilgilerin ortaya çıkmasına yardımcı olacaktır. Lumbal ponksiyonun icrasında, sitolojik muayene için pre-

parat hazırlamayı sadece birkaç biyokimyasal veri ve birkaç serebrospinal sıvı hücrelerinin sayılması ile sınırlamak artık uzun bir süre kabul edilebilir bir durum değildir. Bununla beraber bu tekniğin sınırlarını göstermek gerekir. Sitolojik muayene, sıvı alındıktan sonra en kısa zamanda incelenmelidir. Tercih edilen ilk 30 dakikadır. Materyali gelişmiş laboratuvara posta ile yollamak sonuçlar açısından risk taşır. İyi bir sitolojik muayene için öncelikli koruma ve vücut ısısında transfer yapıldıktan sonra en kısa zamanda incelemektir. 2 ml. berrak sıvı her bir boyama yöntemi için ve rutin muayene için gereklidir. May Grünwald Giemsa ve asit fosfataz boya için en az 4 ml. ihtiyaç vardır.

Eğer hemorajik veya pürülan sıvı ise her boya için daha az ölçeklerde sıvıya ihtiyaç gösterebilir. Birkaç tamamlayıcı preparat için daha spesifik yan boya yöntemlerine ihtiyaç vardır. Uygun sitolojik muayene için LP'nin nöroloji kliniklerinde yapılması ve materyalin nörositolojik ve nörokimyasal laboratuvar tarafından değerlendirilmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Basedow B, Kölmer HW: Immunoenzymatical characterization of lymphocytes in CSF. *J Neurol Suppl* 232:156, 1985.
2. Brucher JM, Smidts M, Lecuit J: L'analyse cytologique du liquide c'ephalorachidien par une m'ethode de cytocentrifugation. Resultats dans la Scl'eros en Plaques. *Acta Neurol Belg* 72:201, 1972.
3. De Reuck J, De Coster W, Vander EH: Acid phosphatase activity of cerebrospinal fluid cells in multiple sclerosis and related neurological disorders. In: Gonsette RE, Delmotte P (eds): Immunological and Clinical Aspects of Multiple Sklerosis. Lancaster, MTP Press, 1984.
4. De Ruck J, De Coster W, Vander EH: Acid Phosphatase activity of cerebrospinal fluid cells in leptomenigeal haemorrhage. *J Neurol* 232:154, 1985.
5. De Ruck J, De Coster W, Vander EH: The significance of the acid phosphatase activity of cerebrospinal fluid cells in bacterial and abacterial meningitis. *J Neurol Suppl* 232:304, 1985.
6. De Ruck J, De Coster W, Vander EH: Cerebrospinal fluid cytology in acute ischaemic stroke. *Acta Neurol Belg* 85:133, 1985.
7. Ezrim-Waters C, Klein M, Deck J, Lamgrae O: Diagnostic importance of immunological markers in lymphoma involving the central nervous system. *Ann Neurol* 16:668, 1984.
8. Kölmer HW: Atlas of cerebrospinal fluid cells. Berlin, Springer-Verlag, 1977.
9. Ponka A, Ojala K, Teppo AM, Weber TH: The differential diagnosis of bacterial and aseptic meningitis using cerebrospinal fluid laboratory tests. *Infection* 11:129, 1983.
10. Quincke H: Die lumbal punctio des Hydrocephalus. *Klin Wochenschr* 28:929, 1981.
11. Thompson EJ: The CSF proteins: A Biochemical Approach. New York: Elsevier Science Publishing Co, 1988.