

T.C.
İstanbul Üniversitesi
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Fizyoloji Anabilim Dalı
Biofizik Bilim Dalı
Yönetici: Doç. Dr. Sinan ÖNEN

80539

HİPEROKSİK VE HİPOKSİK KOŞULLARDA
SEREBRAL KAN AKIMI DEĞİŞİKLİKLERİNİN
RADYOİZOTOPLARLA SAPTANMASI

(Yüksek Lisans Tezi)

T 80539

Mehmet Can AKYOLCU

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

İstanbul, 1985

TEŞEKKÜR

Araştırmamı yakından izleyerek beni yönlendiren Değerli Hocam Doç. Dr. Sinan ÖNEN'e şükranlarımı sunarım.

Çalışmamda çok değerli katkılarda bulunan Sayın Dr. Kutlan ÖZKER'e teşekkür etmeyi görev sayarım.

Deney sonuçlarının değerlendirilmesindeki katkılarından dolayı Sayın Doç. Dr. Mustafa ŞENOCAK'a teşekkür ederim.

Çalışma süresince bilgi ve deneyimlerini esirgemeyerek bana yardımcı olan Fizyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri, Hocalarım Sayın Prof. Dr. Meliha TERZİOĞLU, Doç. Dr. Lütfi ÇAKAR, Doç. Dr. Ayla SÜER, Doç. Dr. Günnur YİĞİT ve Doç. Dr. Tülin ORUÇ'a teşekkürü borç bilirim.

Deneylerimdeki katkılarından dolayı Baş Laborant Nezahat ÖZEN'e ve Mustafa GÖK'e, teknik yardımlarından dolayı Başteknisyen Şevket KARAGÖZLER'e ve tüm arkadaşlarıma teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
GİRİŞ ve GENEL BİLGİLER.....	1
GEREÇ ve YÖNTEM.....	28
BULGULAR.....	36
TARTIŞMA ve SONUÇ.....	40
ÖZET.....	45
SUMMARY.....	46
KAYNAKLAR.....	47
ÖZGEÇMİŞ.....	54

GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER

BEYİN KAN AKIMININ FİZYOLOJİSİ

BKA (Beyin kan akımı) nın fizyolojisi ve patofizyolojisi hakkındaki bilgiler, bilimsel araştırmalarda, majör intrakranial hastalıklarda ve nöroanesteziye, yeni bilgiler elde etmede ve hastalıkların tam tedavisinde özel öneme sahiptir. BKA ve onun regülasyonunun detayına girmeden evvel şu genel ilişkiden söz etmek uygundur. Serebral vazodilatör stimülasyon, intrakranial kan volümünü ve intrakranial basıncı arttırır. Bu etkiler özellikle bir boşluğu işgal eden lezyona sahip hastalarda daha belirgindir ve bu hastalarda intrakranial basıncın artışının yol açtığı genel iskemi görülür. Bunun yanında serebral kan volümünün artması da dokuların hareketini engelleyerek bölgesel basınca ve doku iskemisine sebep olur. Yukarıda sözünü ettiğimiz olaylar bize bir prensibi gösterir. Bir serebral vazodilatör stimülasyon normal bir beyinde BKA'nın artmasına yol açar, fakat tümör, travmatik ödem veya kanama olan hastalarda ise beyinin tamamında veya bir kısmında paradoksial BKA azalması meydana getirir. Buna da "Steal effect" (gizli etki) denir. Bunun tam tersi olan etki de son derece tipiktir: Herhangi bir vazokonstrüktör stimülus normal beyinde BKA'nı azaltır. Fakat çeşitli anomalilerde ise beyin tamamında veya belirli bir bölgesinde BKA'nı arttırır buna da "inverse steal effect" (tersine gizli) etki denir.

Normal hayvanlarda ve normal insanlarda yapılan BKA çalışmalarından elde edilen bilgiler belirli nöroanestezik şartlarda uygulamada bulunurken büyük bir dikkat sarfedilmelidir. Serebral vazodilatör bir anestetik ajan olan halothanın serebral kan akımını nasıl etkilediği incelenirse; normal beyin dokusunda halotan BKA'nı arttırır, fakat yukarıda sözünü ettiğimiz anomalilerin de paradoksial olarak BKA'nı

azalttığı ve intrakranial basınç etkisiyle de kritik iske-
miye yol açtığı görülür. Bunun yanında ağrı normal insanlar-
da BKA'nı arttırır. Bazı kritik durumlarda intrakranial kan
volümünün artmasının etkisiyle intrakranial basıncın artması
beklenir.

1. SEREBRAL KAN AKIMININ REGÜLASYONU

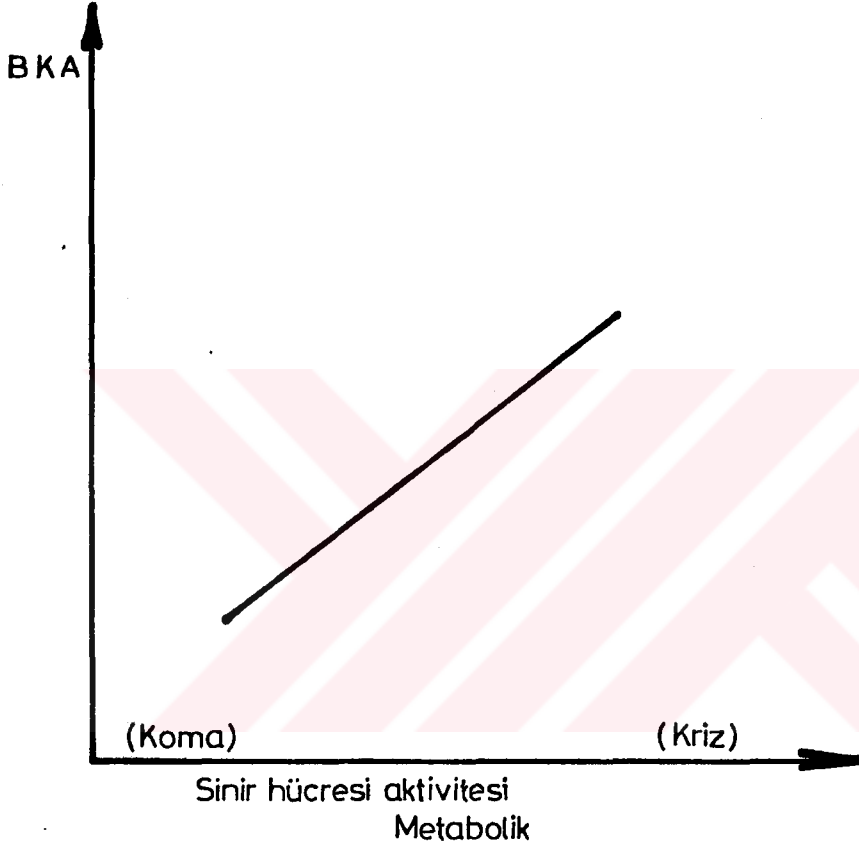
1.1. Metabolik Regülasyon

Normal bir beyinin uykuda veya uyanıkken sabit global
bir kan akım hızı vardır. Beynin global kan akım hızı 50 ml/
100 gm/dak. dir.

Bilindiği gibi doku fonksiyonu arttırıldığında orada
metabolik aktivite ve kan akımında da bir artış meydana ge-
lir. Nitekim daha önce hayvan deneylerinden elde edilen bu
bilgiler sonradan insanlarda da gösterilmiştir. Gowell (18)
normal kas kasılması sırasında, kontralateral sensimotör
kortikal el bölgesinde bölgesel BKA'da % 50 hatta % 100 ora-
nında bir artış saptanmıştır. Bu koşullarda bölgesel oksijen
kullanımının da arttığı yine aynı araştırmacı tarafından gös-
terilmiştir. Bu bulgular BKA'nın metabolik regülasyonunun
fizyolojik koşullarla sıkıca ilişkili olduğunu belirtmekte-
dir. Buna göre kortikal bölgede yükseltelen nöral aktivite-
nin lokal sinir aktivitesini yeni duruma göre düzenlemek
yerine bölgedeki aktivitenin tamamını arttırdığı söylenebi-
lir. Bunun anlamı beyin alalade fiziksel şartlarda çalışır-
ken bölgesel düzeyde, ion pompalanması ve transmitter sentezi
için daha fazla enerji kullanılır bu nedenle oksidatif glukoz
yıkımı yoluyla daha fazla enerji üretilir. Artan kan akımı
ile de daha fazla enerji temin edilir.

Bu kalıplama diğer organlarda çok iyi bilinir. Örne-
ğin, iskelet kasında lokal kasılma ve metabolik stimülasyonu
takiben lokal hiperemi görülür. Hastalık durumunda da BKA'nın
metabolik regülasyonu prensibi geçerlidir. Bu ilişkiye birin-

cil örnek, epilepsi krizi sırasında artan beyin fonksiyonu, oksijen kullanımı ve kan akımıdır (Şekil 1). Bölgesel doku metabolizmasındaki artış sebebiyle BKA'nın artış meydana gelir, bu esnada jugular vendeki ve o bölgedeki oksijen basıncı, artan sinir aktivitesine rağmen sabit kalır (13, 31).



Şekil 1:

Artan metabolik aktivite sırasında bölgesel venöz kandaki oksijen basıncının artmasının anlamı BKA'nın artmasının yine bölgesel oksijen kullanımı yüzdesini geçmesidir. Aynı zamanda çevredeki oksijen eksikliğinin kan akımını metabolizma yönünde uyarmadığını gösterir. Kortikal fonksiyonel aktivitenin depresyonunun belirli devreleri klasik olarak BKA'nın metabolik regülasyonunun örnekleri olarak alınır. Barbitürat intoksikasyonu deprese olmuş fonksiyonun bir örneğidir (Yavaşlayan EEG ve koma). Azalan O_2 tutulumu ve

azalan BKA, böylesi bir metabolik regülasyonu sağlar. Serebral fonksiyonel aktiviteyi deprese eden ilaçlar örneğin thiopental, alkol ve insülin, insanlarda serebral oksijen tutulumunu deprese eder fakat serebral vasküler direnci arttırmak yerine azaltır (13, 31). Azalan Serebral O₂ kullanımı ve kan akımı birbirleri ile orantılıdır. Azalmanın sebebi fonksiyonel aktivasyondaki artmaya oranla daha az bilinmektedir. Mc. Dowall (34) yaptığı bir çalışmada steroid anestetik ajan olarak Althesin kullanmıştır. Bu çalışmada bolus halinde verilen Althesin'in köpeğin beynine ulaşmasıyla aynı anda, EEG'nin yavaşladığı serobrovasküler direncin ise dört saniye sonra arttığı saptanmıştır. Araştırmacılar bu kadar kısa sürede CO₂ atılımında ve doku pH'sında önemli bu değişikliğin oluşamayacağını gözönüne alarak BKA'ındaki ani azalmanın izahını yapamamışlardır. Görüldüğü gibi BKA'nın metabolik regülasyonu tam olarak açıklığa kavuşmamıştır.

1.1.1. Ağrı ve Sıkıntı

Normal insanlarda ağrı uyarını BKA'da büyük bir artışa sebep olur ve sıkıntı da aynı şeyi bilinmeyen sebeplerle belki de kandaki adrenaline artışına bağlı olarak yapar (Kety, 1975) (23). BKA'ın ağrı ve sıkıntıda artması, metabolik regülasyonun örnekleri arasında konabilir. İntrakranial kan volümündeki herhangi bir artış, intrakranial basınç artışına ve doku hareketlerine yol açar. İntrakranial lezyonlu hastalarda, bu stimülasyon zararlı etkiler meydana getirir.

1.2. Otoregulasyon

Normal beyinde serebral perfüzyon basıncı büyük ölçüde değişmediği sürece BKA sabit kalır ki bu basınç beyin arterleri ve beyin venleri arasındaki basınç farkıdır. İKB'ın bütün şartlarda serebral venlerde olduğu gibi sabit kaldığı varsayılır. BKA'nın otoregülasyonu olan bu mekanizma aktif vasküler duyarlılık gibi bir doğaya sahiptir. Arterioleler konstüksiyon perfüzyon basıncının artması ve arterioller dilatasyon basınç azalmasının bir sonucudur.

Kan akımının otoregölasyonu olan bu mekanizmanın meydana geldiği birçok doku vardır. Beyinde ve diğer dokularda otonom sinir sisteminin (Perivasküler Sinirler) etkili olmadığı gösterilmiştir (Rapela, Green ve Denison, 1967; Eklöf ve arkadaşları., 1971; Waltz, Yamaguchi ve Regli, 1971) (41, 9, 55).

Metabolik kalıp nedeniyle değişik dokularda aktivite seviyesi değişiktir. Otoregölasyon, arteriol duvarına basınç yaparak onu genişleten artmış transmural basınçtan ziyade düz kas hücrelerinin miyojenik duyarlığı nedeniyle oluşur. Otoregölasyon, travma, zararlı uyaran ve özellikle hipoksiyi takiben kolaylıkla ortadan kalkar. Laktik asidin yol açtığı kimyasal vazodilatasyon, artan perfüzyon basıncına karşı otoregölator kasılma duyarlığını aşar.

Otoregölasyon sistemik arterial basınçta değişiklik yapmak suretiyle ve BKA ölçerek kolaylıkla test edilebilir. Bunu, basıncı artırmak üzere anciotestin, azaltmak amacıyla da trimetefan vermek suretiyle yapmak mümkündür. Bu iki ilacın bunlar kan-beyin bariyerinden dolayı beyin damarlarının endotelyumuna giremezler. Bu ilaçlar serebral damar direncinin miktarını, sistemik arterial basınç üzerine olan etkileriyle meydana getirirler. Normal beyinde IKB düşüktür ve arterial basınç değişikliklerinden etkilenmez. Arterial basınç değişikliğinin de perfüzyon basıncında eşit derecede değişiklik yaptığı kabul edilir.

Otoregölasyonun bir alt sınırı vardır. Bu da ortalama arterial basıncın değerinin 60 mmHg. olmasıdır. Bu sınırın altında, BKA azalır ve arteriovenöz oksijen farkı artar. Daha düşük basınçlarda yaklaşık 40 mmHg.'de, serebral iske mi semptomları hipervantilasyon, baş dönmesi ve mental aktivitenin yavaşlaması şeklinde kendini gösterir. Otoregölasyonun bir üst sınırı da vardır, bu da 130 mmHg. civarındadır.

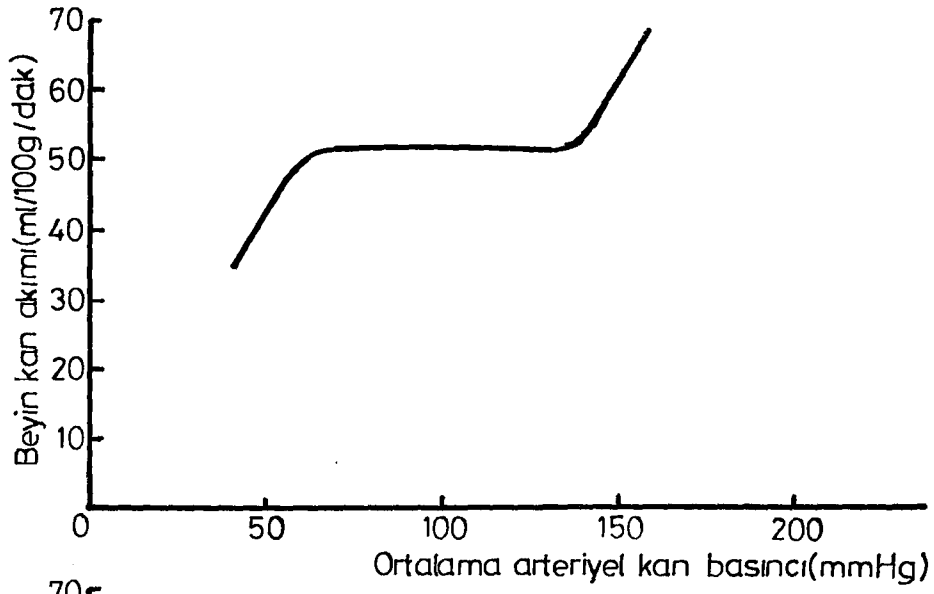
Bu basınç sınırının üzerine çıkıldığında konstrüksiyon duyarlılığının kırıldığı görülür. Arteriollerin bu zor yoluyla oluşan dilatasyonu genellikle ayrı ayrı yerlerde (multifacally) oluşur, bununla birlikte kan-beyin bariyeri bozulur ve ödem oluşur. İnsanlardaki örneklemelerde otoregülasyonun üst sınırının üzerine kısa aralıklarla çıkıldığında ve ani BKA yükselmelerinde baş ağrısının dışında başka yan etkiler pek görülmez.

Kronik arterial hipertansiyonda otoregülasyon eğrisi sağa kayar (Şekil 2). Bu gibi durumlarda serebral damarlar damar duvarının hipertrofisi nedeniyle yüksek basınca uyum sağlamışlardır. Kronik hipertansiyonlular normal tansiyona sahip olanlara oranla yüksek arterial basınca daha fazla tolere edebilirler (üst sınır yükselmiştir). Uyum sağlamanın biraz zaman aldığı bilinse de subakut hipertansiyonda örneğin, glomerüler nefriti olan çocuklar veya hamilelik hipertensiv toksemisinde, hipertansiyona sahip olan hastaların bile tolere edemeyeceği kadar yüksek basınçlar herhangi bir semptom meydana getirmeyebilir. Alt sınır eğrisinin sağa kaydığı BKA otoregülasyonunun ve iskeminin klinik önemi çok büyüktür. Kronik hipertansiyonlular aynı derecede düşük arterial basınca normotensif hastalar kadar tolere edemezler.

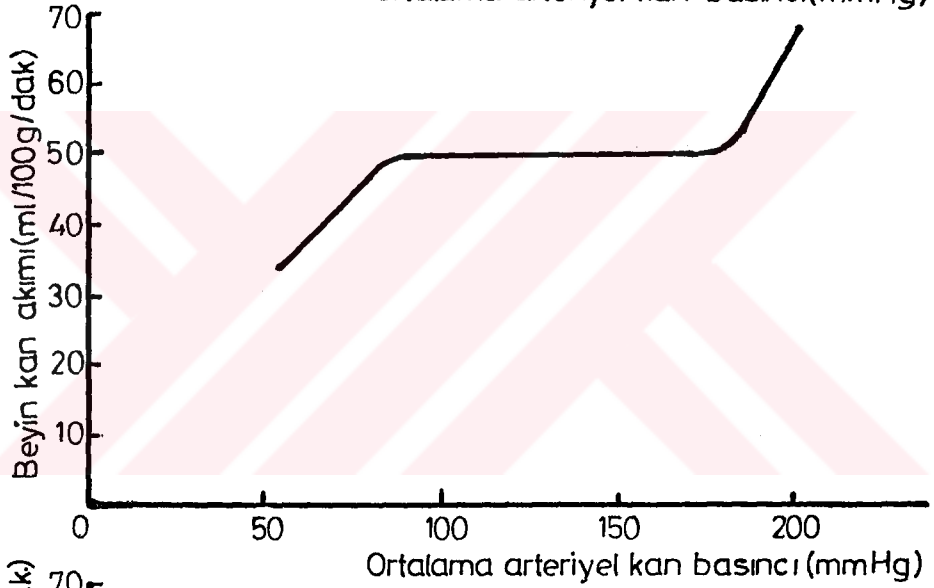
1.2.1. Oluşturulmuş Hipotansiyon

Bu işlem geniş ölçüde nöroanestezi şartlarında özellikle anevrizma cerrahisinde yapılır. Eğer kafatası açık ise İKB sıfır olacaktır dolayısıyla bu durumda çok düşük arteriyel basınca tolerasyon gösterilebilir. Bölgesel azaltılmış hipotansiyon karotis cerrahisi sırasında uygulanır.

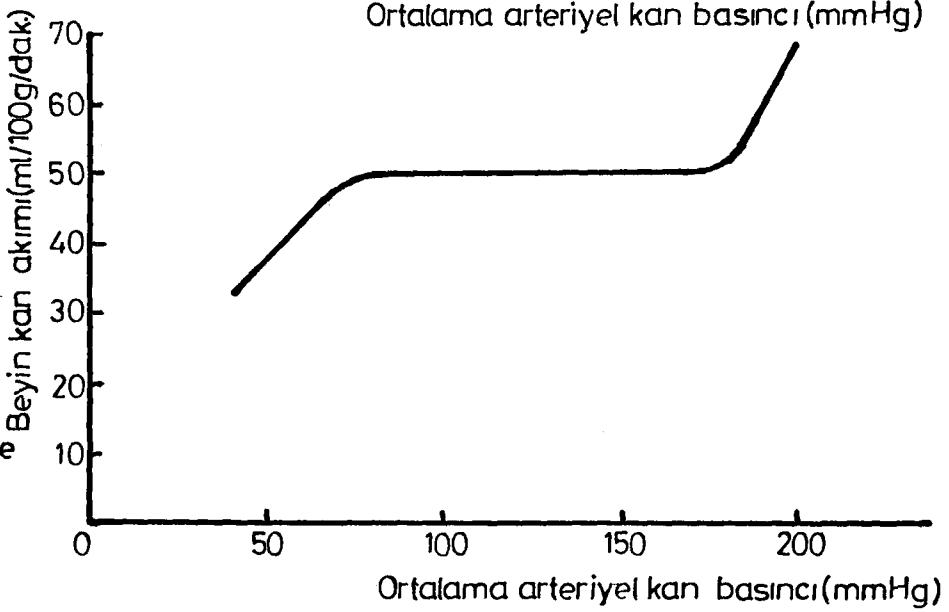
Otoregülasyonun normal paterni



Hipertensit hastalarda otoregülasyonun alt ve üst sınırları en yüksek ölçüde doğru hareket eder.



Sempatik stimülasyon ile otoregülasyon sınırının değişimi



Şekil 2:

1.2.2. Spontane Hipovolemik Hipotansiyon

Kan volümünün azalmasına bağlı spontane hipotansiyon sempatik sinir sisteminin ve özellikle serebral damarlardaki sempatik vazokonstrüktör fiberlerin aktivitesini arttırır. Damar tonusundaki bu artış otoregülasyon eğrisini sağa kaydırır. Hemorajik hipotansiyonda beyin iskemisi farmakolojik hipotansiyona oranla daha yüksek basınçta oluşur.

1.2.3. İskemi

Beyin dokusu iskemisi, doku oksijenlenmesini sağlayan kan akımının çok düşük olduğunun işaretidir. Bu tanıma göre barbitürat intoksikasyonu sırasında veya derin hipotermide kan akımının düşük olması iskemi olduğu anlamına gelmez. Çünkü, buradaki düşük akım hızı düşük olan metabolizma hızı için yeterlidir.

BKA'nın Normotermide, hafif anestezi altındaki insanlarda kritik iskemi düzeyi dakikada 100 gr. dokuda 20 ml.'dir ve daha aşağı değerlerde ise EEG göreceli olarak kaybolur. BKA'nın 100 gr. dokuda dakikada 15 ml.'nin altına düşmesinde elektrokortikal duyarlılık tamamen ortadan kalkar daha da ilerisinde yani BKA'nın 6/ml/100gr./dakika da hücrelerdeki K^+ nun büyük bir kısmının dışarı çıktığı görülür (Astrup ve arkadaşları 1976) (2). BKA'nın bu değerlerin altına düşmesinde ise hücre ölümü meydana gelir. 6ml/100g/dak-20 ml/100gm/dak. arasındaki BKA değerlerinde nöral fonksiyonun yerine getirilmesi için yeterli oksijenlenme olmasa da hücrelerin yaşayabilmesi için yeterlidir.

1.3. BKA'nın Kimyasal Kontrolü (CO_2 ve O_2)

Arterial PCO_2 değişikliklerinin BKA'da önemli etkisi vardır. Hiperkapni şiddetli serebral vazodilatasyona yol

açar, hipokapni ise vazokonstrüksiyona sebep olur. Normal arteriyel PCO_2 değerinde PCO_2 'nin her 1 mm. civa değişimi BKA'da % 4'lük değişikliğe sebep olur. Xenon-133 ile yapılan çalışmalar PCO_2 'deki 1 mm. civa için meydana gelen kan akımı değişikliğini ölçmeğe olanak sağlamıştır. Serebro spinal sıvıda arterioller etrafında CO_2 reaktivitesi pH'nın yardımıyla olduğu birçok araştırmacılar tarafından gösterilmiştir (30, 37, 39, 40, 52). pH, serbestçe difüze olabilen CO_2 basıncına ve serebro spinal sıvı bikarbonat konsantrasyonuna bağlıdır. BKA'nın kimyasal regülasyonunun bu ikili yapısını oluşturan arteriyel PCO_2 ve serebro spinal sıvı bikarbonatının beyin dokusu laktik asid dozunda görülen vazoparalizi üzerinde önemi büyüktür. pH değişikliklerinin düz kas hücrelerinin tonusunu nasıl etkiledikleri henüz açık değildir. Fakat hücre içindeki pH'nın önemli bir faktör olduğu (Wahl ve ark. 1973) (54) ve burada işe iyonize Ca konsantrasyonunun da karıştığı bilinmektedir.

Arteriyel PCO_2 beyinde pH dengesinin kurulması için akım değişikliklerine yol açar. Arteriyel PCO_2 'deki yükselme ile akış artar, buna bağlı olarak da metabolik olarak üretilen CO_2 'nin atılması hızlanır. Arteriyel PCO_2 düşmesinde de bunun tersi meydana gelir. Doku PCO_2 ve pH dengesi için pulmoner ventilasyon değişiklikleri daha büyük öneme sahiptir ki bunu da CO_2 'nin yol açtığı beyin sapındaki serebro spinal sıvı pH'sı değişiklikleri oluşturur. Serebral kan akımı ve ventilasyon beyin ekstrasellüller pH değerini sabit tutmak için birlikte hareket ederler. Bu ikili sistem arteriyel PCO_2 değişikliklerinin % 95'ini tamponlayabilir. Metabolik olarak meydana gelen bikarbonat değişiklikleri ve tamponlama kapasitesi ile beyin dokusu pH'sının akut respiratuar asidoz ve akut respiratuar alkalozu karşı korunduğu söylenebilir.

Arteriyel PCO_2 'deki kronik değişiklikler de, bikarbonat değişikliği nedeniyle serebro spinal sıvı pH'sının normal olması kompensasyonda çok etkilidir. Böylesi durumda

serebro spinal sıvı pH'sının BKA'na paralel hareket etmesi ve onun adaptasyonunu sağlamasından dolayı BKA mı normaldir. (Severinghaus ve ark. 1966; Fencı, Vle ve Brach. 1969; Pannier ve Leusen, 1973) (11, 37, 43). Bu adaptasyon işleminin yavaşlığı (24-36 saat) PCO_2 'deki kronik yükselmenin hemen normale dönmesini sağlayamaz (Christensen, Brodersen ve arkadaşları 1973) (7).

Arterial kandaki oksijen basıncının az oranla değişmesi BKA'nı ölçülebilir şekilde etkileyemez. Hafif arterial hipoksi ve hiperokside BKA'nın ve oksijen tutulumunun değişmemesi nedeniyle doku PO_2 'si kontrol edilemez. Hipoksi fazla olursa akış artar, bu artış arterial PO_2 50 mmHg.'nin altına düşene dek belirgin değildir (Mc. Dowall, 1966; Ernst ve arkadaşları 1976) (24, 34). Bundan sonra beyin dokusunda laktik asid birikimi görülür (Siejio ve Nielsen 1971) (44). Bu bulgular hipokside BKA'nın periarterioler pH tarafından kontrol edildiğini gösterir. Burada CO_2 ve O_2 'nin meydana getirdiği kimyasal kontrol temel olarak aynıdır. Anemi ve polistemide görülen oksijen taşıma kapasitesi değişiklikleri, serebral venöz gaz basınçlarını normalde tutan kompanse-tuar akım değişikliklerine sebep olur. Görüldüğü gibi kimyasal kontrol stümüasyonu tesbit edilemez. Kan viskozitesindeki yüzde değişiklikleri BKA değişikliği oranında olduğu invivo çalışmalarda tesbit edilmiştir (Benis, Usomı ve Chien 1970; Marc - Vergnes ve arkadaşları 1973) (3, 33). Arteriollerin çapı muhtemelen değişmemektedir eğer değişseydi akım değişiklikleri herhangi bir seçeneği olmaksızın sadece viskozite değişikliği ile gerçekleşirdi.

Hipokapni= Arterial PCO_2 20 mmHg'nin altına düşerse BKA çok yavaşlar. Horp ve Wollmen (1973) (21) hiperventilasyonun (düşük serebro spinal sıvı basıncı) faydalı etkisi olup olmadığını ele aldılar ve hipokapnide doku için zararlı etkileri (10mmHg PCO_2) de bile görülmediğini açıkladılar.

1.3.1. Beyin Dokusu Asidozu (Laktik Asidoz)

Beyin dokusunun çok kısa zaman için bile olsa yetersiz perfüzyonu şiddetli bir laktid asid oluşumuna yol açar. Beyin'in laktik asidozu, bilinen üremik asidoz, diabetik ketoasidoz ve sistemik laktik asidoz gibi asidozlardan çok daha tehlikelidir. Beyin laktik asidozu kardaiak arrest sonrası hayata dönen hastalarda açıklıkla görülür. Serebrovas-küler hastalıkların yol açtığı lokal iskemi bölgelerinde ve şiddetli travmatik yaralanmalarda veya beyin tümörlerinde gelişir (36). Sonraki iki durumda iskemi muhtemelen IKB'daki şiddetli ve geçici artışa bağlıdır. Beyin doku basıncındaki lokal artışa bile yol açabilir. Akut bir hematom çevresindeki beyin dokusu, dolaşımı sınırlayan bir yüksek basınç altındadır.

Şimdiye kadar sözü edilen beyin hipoksisi, iskemik enfarktüs, travma, tümör, hematom gibi topluca "akut tümör" de denilen olaylarla liste tamamlanmış değildir. Beyin laktik asidozu sebepleri arasında şiddetli menenjit, subaraknoid kanama da vardır ve bundaki büyük artış "beyin ölümüne" yol açar. Bu sebeplerden dolayı beyin asidozu klasik sistemik asidozdan daha çok önem taşır. Beyin dokusu asidozu serebral vazomotor paralizi ile karakterize edilir, aynı zamanda BKA otoregülasyonu da bozulur. Buna lüks perfüzyon sendromu denir (Lassen, 1966) (29) ve kimyasal kontrolü izleyen patofizyolojidir; Lokal asidoz beyin arterlerinde dilatasyona yol açar. Kan akımı bazen normalden fazla olur fakat hipere-mi daha ziyade lokal metabolik talebin artmasıdır. Asidotik beyin dokusunda karbondioksit veya papaverin gibi vazodilatör stimülasyon akım azalması (intraserebral steal) hipokapni veya aminofilin gibi vazokonstrükter stimülasyon meydana getiren maddeler (tersine intraserebral steal) paradoxial akım duyarlığına sebep olurlar. İntrakranial basınç değişiklikleri bu birçok paradoxial reaksiyonlar sonucu meydana gelir.

Beyin ödemi genellikle laktik asidozla birlikte görülür. Ödem kapiller hidrostatik basıncı artırmak isteyen vazomotor paralizi ile ilişkilidir. Ödem beyin dokusunda distorsiyona ve intrakranial basınçta artışa sebep olur; bu iki faktör de daha ileri doku hipoksisine, dolayısıyla da doku laktik asidozuna sebep olur. Asidozla başa çıkmanın yolu arterial kanda yeterli oksijenlenme sağlanması ve arterial PCO_2 'nin düşürülmesidir.

1.4. BKA'nın Nörojenik Kontrolü

Beyin yüzeyindeki arterler ve hatta beyin dokusu içindeki büyük arterioller sempatik ve parasempatik sinir ağından, etkilenirler. Sempatik fiberler superior servikal gangliondan, parasempatikler ise fasial sinirden ayrılırlar.

Pial arterler, noradrenalin ve asetil kolinin lokal olarak uygulanmasından konstrüksiyon ve dilatasyona uğramak suretiyle etkilenirler (Wahl ve arkadaşları 1972; Kuschinsky ve Wahl, 1973) (26, 53). Bu duyarlıklar ilgili spesifik antagonistler ile bloke edilebilir fakat bu antagonistler doğrudan doğruya damar çapını, agonistlerinin uygulandığı miktarda düşük konsantrasyonda uygulanırsa etkileyemezler. Pial arterler üzerine etkili olan otonomik tonus kontrol henüz gösterilememiştir.

Perivasküler sinirlerin fizyolojik rolleri üzerine birçok deneysel çalışmalar yapılmıştır. Bunların sonunda, sempatik sinirlerin maksimal stimülasyonunda BKA'nın % 5-10 azaldığı (Kobayaskı; Waltz ve Rhotun, 1971; Alm. ve Bill 1973) (2, 25) ve aynı derecede iyi vazodilatör duyarlığın parasempatik stimülasyona karşı gösterildiği kanıtlanmıştır (Waltz, 1973 (42) (Şekil 3).



Şekil 3:

Bunların gösterdiği gibi maximal nörojenik stimülasyona duyarlık çok küçüktür. Son çalışmalar beyinde sempatik innervasyon konusunda yeni birtakım gelişmelere yol açmıştır. (Fitch, Mac Kenzie ve Harper, 1975) (14). Sempatik stimülasyon sırasında otoregülasyon eğrisinin aşağı kısmının belirli bir arterial basınçta değiştiğini, BKA'nın hemorajik hipotansiyonda farmakolojik olarak oluşturulan hipotansiyona oranla daha az olduğunu, hemorajik şokta artan sempatik sinir aktivitesini göstermişlerdir. Bu durum kanamaya karşı otoregülasyon duyarlığının IKB artmasına ve ilaçları takiben oluşan perfüzyon basıncına olan duyarlıktan daha az olduğunu gösterir. Sempatik sinirler düşen arterial basınca BKA otoregülasyonuna tersine olarak etki ederler.

Kanama sonucu meydana gelen hipotansiyonda böbrek fizyolojisinde de otoregülasyon konumuzdaki şekilde görül-

mez. Otoregölasyon eğrisinin üst bölümü de sempatik stimölasyonda sağa kayar (Bill. Linder ve Linder 1976) (4).

Bu akut hipertansiyonun, eğer sempatik sinirler simölthane olarak stimölle edilirse, daha iyi tolere edildiği anlamına gelir; Otoregölatur platonun üst sınırı kronik hipertansiyonda olduğu gibi sağa kayar. Kuvvetli sempatik stimölasyon sistemik arterial basınçla spontane artışla birlikte görölür. Sempatik sinirler arovsal durumunda, arterial ve arterioler tonusu artırmak suretiyle beyini, yükselen arterial basıncın fazla gerim yaratan kötü etkilerinden korur, kan-beyin bariyerinin kırılmasını ve ödemi engeller.

Sempatik sinirlerin akut olarak beyin damarlarının tonusunu arttırarak duyarlık eğrisini kronik hipertansiyonda olduğu gibi değiştirmesi, yine sempatik sinirlerin bu şekildeki stimölasyonu kalbi de etkileyerek, yeni fonksiyonel düzeye yükseltmesiyle birlikte meydana gelir.

1.5. Arterial Hipertansiyonda BKA

Eski yıllarda arterial hipertansiyonu olan, fakat beyin semptomu olmayanlarda BKA'nın tam normal olduğu görölüdü (16). Yani basınçtaki artışa karşın serebrovasküler direnç de orantılı olarak artar. Daha evvel söz edildiği gibi BKA'nın otoregölasyonu korunur fakat yüksek basınçlarda yeniden düzenlenir.

Normotensif ve hipertensif kişilerde, BKA'nın aniden yükselişinde BKA'nın otoregölasyonunun üst sınırı daha da yükselir (D. Geriant James 1978; Strandgaard ve ark. 1973) (16, 49). Bu üst sınır hipertensif kişiler ve yüksek basınç değerine karşı yönde hareket eder. Kan akımında, hiçbir hastada azalma görölmez. Bu bulgular malin hipertansiyonun (hipertensif ensefalopati) serebral semptom karakteristiği oto-

regülasyonun bozulmasıyla ilişkilidir ki bu durumun sebebi damar duvarlarının fazla gerimi ve ödem sıvısının filtrelenmemesidir (Lassen ve Agnoli, 1972) (32).

2. BEYİN KAN AKIMI ÖLÇÜM YÖNTEMLERİ

Beyin dolaşımıyla ilgili ilk kantitatif çalışmalar 1945'te Kety ve Schimidt'in yaptığı nitrojen oksid tekniği ile mümkün oldu. Bundan sonra ancak beynin fizyolojisi ve fizyopatolojisi hakkında çok sayıda literatür yayınlandı. Bundan sonra ancak oksijen tüketimi ve serebral metabolizmanın diğer yönleri ile ilgili ve bütün olarak serebral dolaşımın ölçülmesi esas olarak bu tekniği almıştır. γ ışınımı yayan izleyicilerin elde edilebilmesi ile birlikte de beynin belirli bir bölgesindeki kan akımını ölçmek mümkün olmuştur (20).

2.1. Kan Akımının Elektromanyetik Yöntemle Ölçülmesi

Kan akımının elektromanyetik yöntemle ölçülmesinin esasını, Faraday tarafından bulunan elektromanyetik indüksiyon teşkil eder.

$$E = (MLV) \times 10^{-8}$$

$$E = \text{Volt}$$

$$M = \text{Manyetik alan (gauss)}$$

$$L = \text{Lümen çapı}$$

$$V = \text{Sıvının akış hızı (cm/san) dir.}$$

Eğer bir borudan kondüktif bir sıvı geçirilirse ve buna bir elektromagnetik alan uygulanırsa, hem sıvının akış yönüne hem de uygulanan elektromanyetik alana dik olan bir akım doğar.

Diagramda iki elektrod birbirine 180° lik açı yapacak şekilde yerleştirilmiştir. Verilen bir hızda kondüktif olan kan, manyetik alandan geçirilir ve akış hızına doğru orantılı olarak bir voltaj meydana gelir. Dolayısıyla akış hızı ve meydana gelen voltaj arasında, şiddeti doğru orantılı bir ilişki vardır.

Burada eğer kondüktif sıvının içinden geçtiği boruda kondüktifse sıvının elektrodlarla temasına gerek yoktur. Arterle, venler böyle yapıdadırlar. Bu nedenle elektrodların arter duvarını delmesine gerek yoktur; damarın dışına temas etmekle elektrik akımını alabilirler. Eğer, istenirse damar yarıılır ve kanüle edilerek elektromanyetik sensorlar yerleştirilebilirler. Elektromanyetik kan akımı transdüser'leri damar duvarının varlığı ve yokluğundan etkilenirler, fakat duvar kalınlığından etkilenmezler.

Elektrodlar polarize olmayan platinden yapılmıştır ve sert bir halka üzerine yerleştirilmişlerdir ki bu halka damarın çapının küçülmesini önler ve elektrodların iyi uygulanmasını sağlar. Bunun yanı sıra magnetik alandan dolayı damarın oynamasını engeller. Elektromagnet, elektrodlara ve kanın akış yönüne elektriksel akım meydana gelecek şekilde uygun olarak yerleştirilmiştir. Akan kan magnetik çizgileri zorla kesince elektrodlar tarafından algılanan pulsatil bir voltaj meydana gelir. Kan akımı ile orantılı olan akım voltajı amplifiye edilir. integre edilir ve flommetrede izlenir (17).

2.2. Kety-Schmitd Metodu

Bu teknik esas olarak Fick prensibine dayanır.

$$F = \frac{Qt}{\int_0^t (C_a - C_v) dt} \quad (1)$$

F = Kan akımını ml/dak. olarak gösterir.
Qt = Organ tarafından kandan alınan izleyici miktarı
Ca = Arterial kandaki izleyici miktarı
Cv = Venöz kandaki izleyici miktarı

Burada Cv değerini alırken bu venöz kanın tamamının çalışma yapılan alandan geldiği varsayılır. Beyin için yapılan çalışmalarda Q'yu direkt olarak bulmak mümkün değildir. Kety ve Schmit bunu, verilen izleyicinin tutulmasını hesaba katarak basit bir fiziksel yolla bu formülü değiştirmiştir. C_{β} hesaplanması beyindeki izleyicinin ortalama konsantrasyonu Q yerine beyin belirli birim kütlesine düşen perfüzyonu göstermek üzere alınmıştır C_{β} venöz konsantrasyondan hesaplanabilir. Fakat bunu yaparken izleyicinin belirli bir bölgedeki doku ve orayı perfuze eden kan miktarının orantılı kabul edilmesine dikkat etmek gerekir. Böylece I nolu eşitliğimiz

$$BKA = \frac{100 \cdot \lambda \cdot C_v (t)}{t \int_0^t (C_a - C_v) dt} \quad (2)$$

şekline dönüşür.

Burada λ izleyicinin kanda ve beyinde eriyebilme oranları sabittir. Orjinalde Kety ve Schmidin tekniğini ve % 15 nitrojen oksid izleyici olarak kullanılmıştır.

Nitrojen oksid inhalasyon yoluyla verilir ve bir dizi kan örnekleri alınarak Van Slyke aleti ile volumetrik analiz yapılır. Zaman süresi ise 10 dakikadır (20, 48).

2.3. Kr⁸⁵ Kullanılması

N₂O yerine değişik gaz çeşitleri kullanılabilir. Lassen ve Much 1955'de Krypton radyoizotopunu ilk defa kullandılar. Bu uygulamanın başlıca avantajları şunlardır:

- A. İzleyicinin konsantrasyonu çok düşük olduğundan cerebral kan akımı ve metabolizmadaki etkileri küçümsebilir.
- B. Kan örneğindeki izleyicinin konsantrasyonunun tesbiti son derece spesifiktir ve β ışınımı sayma tekniği ile çabuk ve tam olarak yapılabilir.
- C. İzleyici çok ucuzdur ve radyoaktif yarı ömrü 10,6 yıldır. Bu nedenle yarılma olurken herhangi bir kayıp söz konusu değildir.
- D. İzleyicinin, kısa biyolojik yarı ömrü ve metabolizmaya katılışı çok kolay olduğundan hasta fazla miktarda radyasyona maruz kalmaz (20).

2.3.1. Kan Örneğinde Kr^{85} Ölçümü

Kr^{85} un çok küçük miktarı % 0,4'nün disintegrasyonu γ ışınımı yayar, bu nedenle β ışınımı sayıcıları ile sayımları yaparız. Örnekteki aktivite Lassen ve Munch'un metodu ile tesbit edilir. Kan aneorabik olarak 2,5 ml hacmindeki, küvete alınır. Kan sütununun kalınlığı 3 mm.'dir. Bu nedenle örneğin kalınlığı sınırlı bir kalınlıktadır ve hacim kritik değildir. Küvetin iki yüzünün kalınlığı 24 μ m. dir. Bu ya mikadan ya da Melinax benzeri bir filmden yapılmıştır. Küvetin her iki tarafına ince kenarlı birer β sayıcısı konmuştur ve bunlar paralel bağlanmışlardır. Bu şartlarda en aktif örnek, yaklaşık 1000 sayım/dakika vermektedir. Hemoglobinin sedimantasyonu sayımdan önce yapılmalıdır ya da hemolize edilmelidir. Kr^{85} in gaz durumunda iken kandan ayrılarak yapıldığı bir sistemi de Mc Henry 1964'de uygulamıştır (20).

2.4. Kety-Schmidt Metodunun Diğer Uyarlamaları

Bunun dışında belirli zaman aralıklarında arterial ve venöz kan örnekleri alınarak meydana gelen alanın ölçülmesi metodundan söz edilebilir.

$$BKA = \frac{100 \lambda C_v (t)}{\int_0^t (C_a - C_v) dt} \quad (3)$$

Bu trapezoidal cetvel kullanılarak her dakika için ölçülebilir.

Örnekte: 10 dakika için toplam bölge = 1007 sayım

$C_v (10) = 44$ c/dakika

HB = 10 gr/100 ml tablodan

$\lambda = 1.14$ bulunur.

Böylece,

$$BKA = 100 \times 1.14 \times \frac{440}{1007} = 49,8 \text{ ml/100gr/dak.}$$

bulunur.

Tam ölçüm yapabilmek için her iki jugular venden örnek alınarak ikisinin ortalaması alınması daha uygundur (19,20).

2.5. Zaman Aralığında Çalışma

Eğer çalışma süresi 10 dakikayı geçerse (Kety-Schmidt'in metodunda olduğu gibi) beynin saturasyonu tam olmadığından C_p , C_v 'ye eşit değildir. Diğer taraftan eğer çalışma $C_a = C_v$ olacak kadar uzarsa iki eğri arasındaki alan, olması gerektiğinden daha az olacaktır. Fakat bu iki hatanın birbirini kompanse ettiği varsayılmıştır. Bu teknikte 10 dakikalık

çalışmalarda BKA % 10-15 fazla gösterir ki bu akımın az olduğu hastalarda özellikle ortaya çıkacaktır. Buna alterne bir metod ise inhalasyonun 20-30 dakika sürmesidir ki bu yöntemde beyin tam satüre olacaktır (20, 48).

2.6. Çabuk Değişen Akımlarda Ölçüm

Kety-Schmidt tekniğinde belirli zaman aralığında BKA'nın sabit kaldığı kabul edilmektedir. Kısa aralıklarda kan akımı değişiyorsa bu tekniği uygulamak olanaksızdır. Bu güçlüğü yenmek için ise şöylesi bir uygulama yapmak gerekir. 1 dakikalık aralıklarla ölçüm ve beyindeki tutulumun (izleyicinin) ölçülmesidir. Bu ancak γ ışınımı yayan izleyici ile mümkündür ki ölçüm external dedektörle yapılır (20).

Normal bir insanda 10 dakikada BKA 50/ml/100gr/dak.'dır. Buradan da 1400 gr. beyin için BKA 700 ml/dak.'dır. Akış hızı belirgin bir şekilde arterial karbondioksit ile değişir. Hiperkapnide BKA yükselir, hipokapnide ise azalır ki bu da beyindeki arteriollerin vazodilatasyon ve vazokonstriksiyonuna bağlıdır. Bu nedenle hangi teknikte olursa olsun ölçüm yaparken arterial PCO_2 bakılmalıdır. Kety-Schmidt metodunda arterial ve venöz kan örneği alınarak oksijen oranı tesbit edilmelidir. Bu da $(Ca-C_v)O_2$ dir, normalde bu 0,065 ml. O_2 /ml kan dır, buradan da serebral metabolik oksijen hızını ($CMRO_2$) tesbit edebiliriz. Bunun normal değeri 3,3 ml O_2 /100gr/dak.'dır. $CMR O_2$ beyinin enerji gereksinimini, glukozun oksidasyonunu elde ettiği için belirli bir göstergedir.

Hesaplanabilecek başka bir parametre de, serebral vasküler dirençtir (SVD) ki bu mmHg cinsinden ortalama arteriyal kan basıncının BKA'na bölünmesi ile elde edilir. Bunun normal değeri 1,7 mmHg/ml/dak. gramdır. Bu hipertansiyon ve hipokapnide artar, hipotansiyon ve hiperkapnide azalır.

2.7. Xe¹³³ İnjektasyon Metodu

Bu metodun en önemli avantajı, beyinin birçok değişik bölgesindeki perfüzyon miktarının sürekli olarak ölçülebilmesidir. Beyin selektif olarak Xe¹³³'ün izotonikdeki çözeltisinin internal karotis arter yolu ile injekte edilmesiyle işaretlenir. İzleyicinin bunu izleyen dokudan olan kleransı uygun olarak kolime edilmiş bir veya birden fazla sintilasyon dedektörü ile izlenir. Normal şartlarda Xe¹³³ çabucak akciğerler kanalı ile atılır; ve resirkülasyon etkisi minimaldir. Bunun anlamı gözlenen kleransın izleyici molekülünün bir spaykı veya bolusu takiben geçiş zamanı dağılımını gösterir ki bu da bilginin değerlendirilmesi için matematiksel işlemi kolaylaştırır (12, 27).

2.7.1. Dozun Uygulanması

Xe¹³³ izotonik salinde çözülmüş olarak 1 mCi/ml. hazırlanır. Uygulanan radyoaktifin kantitesi hesaba katılmaz. Bu nedenle dozu tam olarak bilmek gerekmez. Fakat genellikle bu 500 µ Ci'dir ve 2-3 µ l'lik çözeltide verilir.

İzleyici internal karotis veya vertebral artere injekte edilir. Eğer internal karotise, injeksiyon yapılırsa, iğnenin veya kataterin pozisyonunu görebilmek için bir miktar Evans mavisi vermek uygundur. Eğer uç kısmın ya da external karotis artere girmişse boya yüzde görülecektir. Eğer iğne doğru pozisyonda sokulmuşsa, yüzde boya görülmeyecektir. Eğer kan akımı ölçümü angiografi altında yapılacak olursa, iğnenin ya da kataterin pozisyonunu bir miktar kontrast madde vererek görmek mümkündür.

Xe¹³³'ün injeksiyonu elle yapılır ve 1 saniyede 2-3 ml verilir. Radyasyonun hastaya vereceği zarar az olduğu için çalışma gerekirse, bir kaç defa tekrarlanabilir. Çıkarılan

radyoaktif gaz oda havasında çok dilüe bir halde bulunur. Ve back ground anlamında bir problem meydana getirmez. Eğer oda iyi havalandırılıyorsa, burada çalışanlar bundan bir zarar görmezler. İkinci bir injeksiyon 15 dak. sonra tekrarlanabilir (20).

2.7.2. Radyasyon Dedektörleri

Düşük enerjideki Xe^{133} gamma radyasyonu (0,081 Mev) 2-3 mm. kalınlığındaki sintilasyon dedektörü tarafından dedekte edilebilmek için yeterlidir. Böylesi bir kristal, yüksek enerjili gamma radyasyonlarına da duyarlıdır. Bu nedenle back ground sayımı, yaklaşık saniyede 1000 sayım olan peak'ın 1/100 ü kadardır. Ayırıcı bias, 0.081 Mev'lik gamma ışınımına duyarlı olacak şekilde ayarlanabilir ve alet 0,030 Mev'lik γ ışınımını algılayacak şekilde ayarlanarak sayım hızının iki katıda alınabilir. Burada saçılmış radyasyonların önemi pek yoktur. Kristal genellikle túbün kolimatörünün 3-5 cm. içerisine konmuştur. Kolimatör çapı 1,5 cm. olabilen bir silindir şeklindedir. Bir kolimatör bloğunda çok sayıda silindirik delik varsa 4,8 veya 16 paralel prop kullanılabilir. Genelde kolimatör dizaynındaki küçük değişikliklere rağmen, birçok çalışmacı serebral korteksten çıkan ışınların % 50'sinin sayıldığını bulmuşlardır (20, 48).

2.7.3. Bilgilerin Kaydedilmesi

Bilginin kaydedilmesi ve işleme konulması, kliniklerde diğer radyoizotoplarla yapılan, dinamik çalışmaların ayıdır. En basit işlem, dedektörü uygun bir ratemetre'ye, bunu da bir kaydediciye bağlayarak eğri elde etmektir. Eğrinin başlangıcında zaman sabiti 1-2 saniyedir. Daha sonra düşük sayım hızından dolayı meydana gelebilecek, istatistiksel azalmayı önlemek için zaman 10-20 saniyeye çıkarılır. Rate metre'ye paralel bağlanmış bir skala eğrinin içinde kalan

bölgenin integrasyonunu kolayca verebilir. Beynin birçok bölgesindeki kan akımı bir arada çalışırken ortaya çıkacak hesap işlemleri şüphesiz ki büyük zorluklar göstermektedir. Bu da, bilginin inter ratemetreye, magnetik teybe biriktirilip toplanması veya delgi kartına yazılarak hesaplanan bilgisayarla yapılması bu güçlüğü önler (20, 48).

2.7.4. Hesaplamalar

Başlangıç Yüksekliği Metodu Alan

Burada da, Kety-Schmidt metodundaki temel eşitlik ve varsayımlar kullanılır. Ortalama, bölgesel serebral perfüzyon miktarı aşağıdaki gibi verilmiştir.

$$BBKA = \frac{100 \Delta h}{\Delta A} \times 1,15 = \frac{115 \Delta h}{\Delta A}$$

Burada Δh , başlangıçtaki sayım ile, 10 cu dakikadaki sayım arasındaki farkı vermektedir. ΔA ise, bu eğri altında kalan alanı verir, ΔA , klerans aralığındaki 10 dakikalık zamandaki bütün sayımların değerlendirilmesidir. Ve bu zaman aralığındaki back ground sayımı, hesaplamalara katılır. Buradaki 1,15 değeri, ortalama beyin-kan partisyon sabitini vermektedir. Burada beyindeki beyaz ve gri maddelerin 1,5 ve 0,8 olan partisyon sabitleri yaklaşık eşit kabul edilmiştir. Bu gamma değerleri kişideki hematolojik duruma göre değişiklik gösterir, Xe^{133} 'ün hemoglobin içerisinde çözülebilirliğine de bağlıdır. Hem Kety-Schmidt hem de Xe^{133} injeksiyon metodlarıyla yapılan kan akımı ölçümleri aynı metoda dayandıklarından, bunun normal değerleri PCO_2 40 mmHg olduğunda, dakikada 100 gr. dokuda 50 ml. olarak bulunur. Temporal loba ait ölçüm yaparken 2-5 saniyelik bir başlangıç piki ancak görülebilir. Çünkü indikatörün tamamının internal karotis arterin intrakranial parçasından geçişine bağlıdır. Karotis

piki denilen bu pik, verilen formülde $\Delta h'$ 'ı hesaplarırken hesaba katılmaz. Arteriovenöz malformasyon veya beyin tümörü olan hastalarda böylesi bir başlangıç piki beyinin diğer bölgelerinde de görülebilir ki bunlar anormaldirler. Bunlar çalışılan bölgenin altındaki beyin dokusunda bir şönt'ü veya hiperemiyi gösterir. Bunlarda $\Delta h'$ 'ı hesaplarırken, hesap dışı bırakılırlar (20).

2.8. Xe^{133} İnhalasyon Metodu

Bu metotta esas olarak Xe^{133} injeksiyon metoduna benzer yine burada da external dedektörler kullanılır ve sayım hızı kaydedilir. Burada Xe^{133} 'ü artere injekte etmek yerine, hastaya kapalı bir soluma devresiyle 1-5 dakika Xe^{133} solutularak yapılır. İzleyicinin beyin tarafından tutulması ve bunu takiben arınması external olarak yerleştirilmiş dedektörler kanalıyla 30-40 dakikada kaydedilir. Burada ne kan örneği, ne de injeksiyon gerekir. Bu uygulama atravmatik olması anlamında da büyük avantaj sağlar. Bu avantajlarına karşın, inhalasyon metodunun iki güçlüğü vardır.

Birincisi, bilgi edinmesi çok komplikedir, çünkü burada Xe^{133} bir spayk fonksiyonu göstermemekte ve uzun bir zamana yayılmakta, ikincisi, işaretleme sadece beyine değil, extraserebral dokuya da olmakta ve bunun sonucu bazı problemler ortaya çıkmaktadır (20, 51).

2.8.1. Ekstra Serebral Aktiviteden Meydana Gelen Problemler

Bu metotta, arteriyal girişe ait eğim, aynı zamanda ekstra serebral dokuya ait aktiviteyi de ihtiva etmektedir. 60 dakikaya kadar uzayan bu klerans periyodunda, üç exponansiyel komponent bu eğriyi meydana getirmektedir. Internal karotis injeksiyonu metodundaki eğrinin bu metoddaki eğriden çıkarılması ile hesaplanabilir.

2.8.2. Uygulama

Bu metodun getirdiği bir avantaj, hastanın uygulama yapılırken aktif olarak katılmasıdır (10, 48).

2.9. İndikatör Orantı Metodu

Bu metod ilk defa 1955'de Landau ve arkadaşları tarafından kedilerde merkezi sinir sisteminin 28 değişik bölgesindeki lokal sirkülasyonu incelemek için kullanılmıştır. Bu metotta I^{131} ile işaretlenmiş trifloroiodometan'ın artere injeksiyonu ile olur. Bir dakika sonra, hayvanın başı kesilir, sonra beyin çıkarılır otoradyografi ile izleyicinin dağılımı incelenir. Sapirstein ve Hanusek 1958'de aynı prensibi sıçanlarda, izleyici olarak antipyrini kullanarak BKA ölçümünde uyguladı. Burada izleyici intravenoz olarak uygulandı. Bunu takiben kardiyak out-put'un beyinde tutulan izleyici ile oranlanması yapıldı. 1962'de Sapirstein bunu insanda uyguladı. Burada da yine I^{131} ile işaretlenmiş ve external olarak başa giden kanın kardiyak out-put'a olan oranı hesaplandı. Bundan sonra K^{42} injekte edildi ve bunun kafada tutulumu ölçüldü. İkinci izleyici beyin tarafından çok yavaş tutulur. Böylece de kafanın serebral olmayan kısmına ait bölümlerin kardiyak out-put'a oranı tesbit edilir. Ve her iki değer arasındaki fark da BKA oranını verir (20).

2.10. Sirkülasyon Zamanı Ölçümleri

Bu metod Stewart-Hamilton indikatör dilisyon prensibi ile olur. İzleyici beyni besleyen arterlere injekte edilir ve venöz dönüşten aranır. Bu 1960'da Nolin tarafından gerçekleştirildi. P^{32} ile işaretlenmiş eritrositler her iki internal karotislere verilir ve her iki jugular venden örnekleme yapılır. Bu teknik beynin belirli bir zaman aralığındaki total kan akımını verir (20).

2.10.1. Radyasyon Dozu

BKA ölçümlerinin çoğunluğunda Kr^{85} , Xe^{133} gibi radyoaktif asal gazlar kullanılır. Çünkü metabolizmaya karışımları kolay, akciğer yoluyla eliminasyonları çok süratli ve verilen radyasyon dozu çok düşüktür. Örneğin, Kety-Schmidt metodunda kullanılan Kr^{85} yaklaşık 1 mrad. dır. Karotis kanalıyla verilen Xe^{133} 0,5 mrad dır. 0,5 mCi/litre Xe^{133} 5 dakikada akciğerlerden atılır ve akciğerler yaklaşık 30 mradlık radyasyona maruz kalır.

2.11. Beynin Değişik Parçalarındaki Kan Akımı

Verilen radyoaktif gazın, deneysel hayvanlarda beynin belli bölgelerinin dondurulması ile ve elde edilen değerlerin kandaki kan şekeri ile karşılaştırılması ile serebral kan akımını ölçmek mümkündür. Serebral ve serebellar kortekste kan akımı yüksektir. Fakat beynin en yüksek kan akımının olduğu bölge inferior colliculus'dur. Gri maddedeki kan akımı, beyaz maddedekinin yaklaşık altı katıdır. Dinlenme süresindeki ortalama hemisferik kan akımı, 48 ml/100 gr/dak. dır. Gri maddede 69 ml/100 gr/dak. Beyaz maddede 28 ml/100 gr/dak. Aktivitenin artmasına bağlı olarak kan akımının arttığı çalışmalarla ortaya konmuştur. Uyanık, fakat istirahat durumundaki örneklerde kan akımı, premotor ve frontal bölgelerde en yüksektir. Sağ el sıkışması esnasında sol motor korteks ve bununla ilgili post santral duysal alanlarda kan akımı artmaktadır. Örnek; konuştuğunda, yüz, dil ve ağız bölgesinin hareketlerini sağlayan motor bölgeler ki özellikle sol hemisferde, kan akımı artışı görülmektedir. Okuma sırasında geniş bir alanda kan akımında artış görülmektedir. Problem çözerken, düşünürken premotor ve frontal bölgelerde kan akımı artmaktadır.

Bellek bozukluğu olan hastalarda temporal bölgede kan akımı azalmaktadır. Fakat aynı zamanda kronik şizofreni hastalarında hemisferin büyük bir bölümünde kan akımı azalmaktadır.(48).



GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmamızda ağırlıkları 9-21 kg. arasında değişen 10 adet köpek kullanıldı.

NARKOZ:

Başlangıçta bütün deney hayvanlarına 25-30 mg/kg. Pentothal V.saphera yolu ile enjekte edildi. Ameliyat ve deney süresince gerektiğinde 5-10 mg/kg. Pentothal idame dozları olarak A. femoralis yoluyla verildi.

AMELİYAT:

Her deney hayvanında önce arteria femoralis açıldı ve polietilen Ancio Kateter ve üç yollu musluk takılarak kanüle edildi. Daha sonra boyun bölgesi açılarak trakea'ya kanül takıldı.

Kan gazları kontrolü için arteria femoralise takılan kanül kullanıldı. Kan örnekleri heparinlenmiş enjektör içine, hiç hava kalmayacak şekilde alındı. Tüm örneklerin kan gazı ölçümleri kan alındıktan hemen sonra yapıldı. Bu suretle deney hayvanlarının gerçekten hipoksik ve hiperoksik olup olmadıkları kontrol edildi.

DENEY YÖNTEMİ:

Bu çalışmada Tc^{99m} Radionüklüdü kullanılmıştır. Tc^{99m} Radioizotopu 6 saatlik yarı ömrü 140 kev. lik mono enerjili gamma ışınması izomerik transsasyon yoluyla bozunması ve hiç partiküler ışın yaymaması nedeniyle dışardan dedeksiyon için ideal bir radionüklüddir. Bu çalışmada kullanılmak üzere Tc 'un intravasküler kompartmanda kalmasını temin amacıyla eritrositlerle işaretlenmesi öngörüldü.

Tc'un izotonik bir çözelti halinde (Sodium perteknetat) zerkedilmesi sonucunda intravasküler kompartman dışına çıkması nedeniyle bu çalışmada kullanılmasının sakıncalı olabileceği düşünüldü. Tc^{99m} un intravasküler sistemde kalabilmesi için ya bir kan proteinine veya bu kompartman dışına çıkamayacak bir moleküle bağlanması gerekmektedir. Bunu temin etmek için kullanılmakta olan yöntemlerin biri olarak serum albümine bağlı Tc. büyük moleküllere bir örnek olarak DTPA'ya işaretli Tc^{99m} gösterilebilir. Bu yöntemlere ilave olarak son yıllarda kardiovasküler sistemin incelenmesi amacıyla Tc^{99m} eritrositlerle işaretlenmesi için bazı yöntemler geliştirilmiştir. Bu yöntemler genelde iki gruba ayrılabilir. Invitro işaretleme tekniği Tc. un vücuttan alınan bir kan örneğindeki eritrositlerde işaretlenerek tekrar zerkedilmesini içerir. Invivo işaretleme tekniği ise vücuda zerkedilen Tc. un invivo şartlarda eritrositlere bağlanmasını sağlamaktadır. Birinci teknik uzun işaretlenme işlemlerini gerektirmekte ve bu sırada bakterial kontaminasyon tehlikesini de taşımaktadır. Pratikliği, çabukluğu ve deneysel risk faktörlerinin daha az olduğu gözönüne alınarak invivo işaretleme tekniği ile işaretlenen eritrositler bu çalışmada tercih edilen yöntem olmuştur. Daha önce zerkedilen kalaypirofosfat kompleksinin 20-30 dak. içinde stabilleşmesi beklendikten sonra zerkedilen Tc^{99m} invivo şartlarda kalay tarafından + 4 değerlikli Tc a indirgenerek eritrosit hücresi membranı proteinlerine bağlanmakta ve böylelikle eritrositler için radioaktif bir izleyici olarak davranmaktadır.

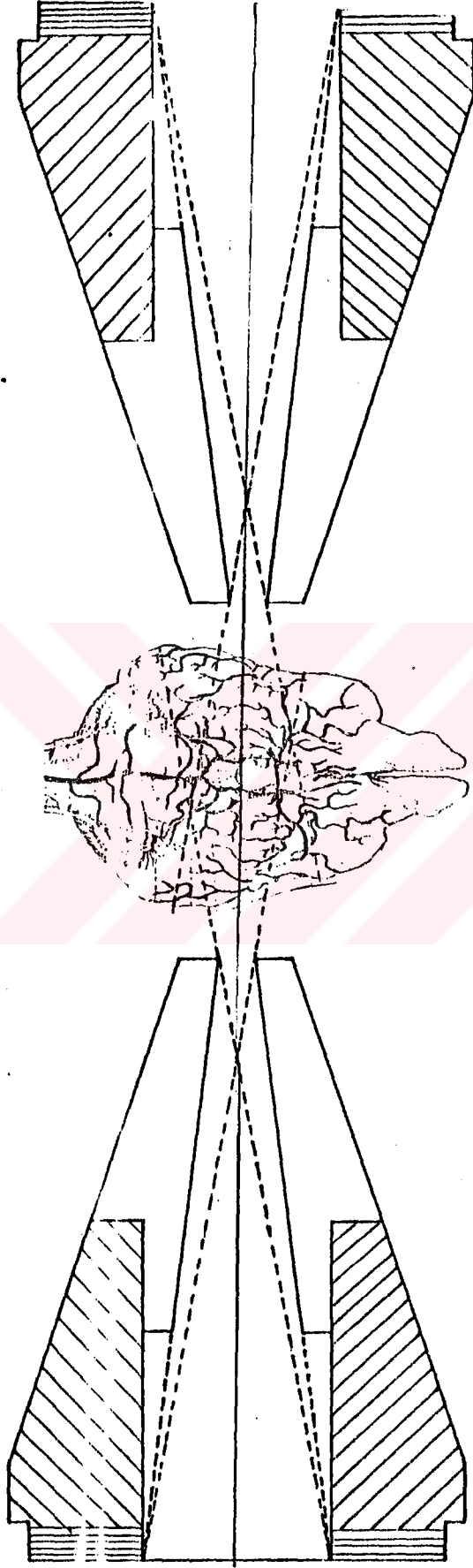
+ 4 değerlikli Tc çok reaktif olduğundan proteinlere bağlanma özelliği taşımaktadır. Bu işaretlenme mekanizması tam olarak anlaşılmamış ve işaretli molekül tanımlanamamıştır. Bununla beraber işaretlenmenin invitro şartlarda gerçekleştirilebildiği gibi invivo şartlarda da eritrositlere bağlanmanın temin edilebildiği Tc^{99m} in intravasküler kompartmanın dışına çıkmamasıyla kanıtlanabilmektedir.

Deney hayvanlarına başlangıçta hava solutuldu. 20 dakika sonra 5 dakika süre ile % 7-9 O₂ - N₂ solutuldu, bunu takiben 30-35 dakika kan gazlarının normale dönmesi beklendi, daha sonrada 5 dakika süre ile % 100 O₂ solutuldu. Her üç fazın 5. dakikalarında arterial kan örnekleri alındı. Deney hayvanları uyutulduktan ve kanüle edildikten sonra Arterial kanül yoluyla PYROSCINT (STANNOSPYROPHOSPHATE KİT) kilo gram başına 10 µg enjekte edildi. Enjeksiyondan 25-30 dakika sonra radyoaktif sodyum perteknetat Tc^{99m} kg başına 100 µCi olacak şekilde yine arterial kanül yoluyla verildi. Bu yöntemden yararlanarak dolaşım sistemi içindeki eritrositler radyoaktif izotop Tc^{99m} ile invivo işaretleme tekniği ile işaretlendiler. Bu suretle radyoaktif izotop Tc^{99m} 'in dolaşım sistemi dışına çıkması dört saat süreyle engellenebilmektedir. Talyum ile aktive edilmiş Sodyumiyodür kristali içeren iki adet sintilasyon sayıcı aletinin dedektörleri bilateral olarak beyinin her iki hemisferini ayrı ayrı görecektir şekilde yerleştirildi. Dedektörlerin beyin hemisferlerinde istenilen açı ve derinlikteki aktiviteyi dedekte edebilmesi için iki adet kolimatör dizayn edilerek kurşundan yapımı gerçekleştirildi ve dedektör başlarına monte edildi (Şekil 4).

DETEKSİYON YÖNTEMİ:

Radyoaktivite izleme tekniği ile yapılan serebral kan akımı değişimlerinin invivo tayininde başlıca problem; radyoaktif kaynağın dedektör (veya dedektörlere) göre geometrisi ve dedektörle kaynak arasındaki ortamda radyasyonların absorpsiyon ve saçılmasından dolayı sayım hızının değişmesidir.

Dedektör tarafından kaydedilen sayımlar, organ ya da dedektörün görüş alanında lokalize olan kompartman içindeki radyoaktif kaynağın dedektöre göre pozisyonunun bir fonksi-

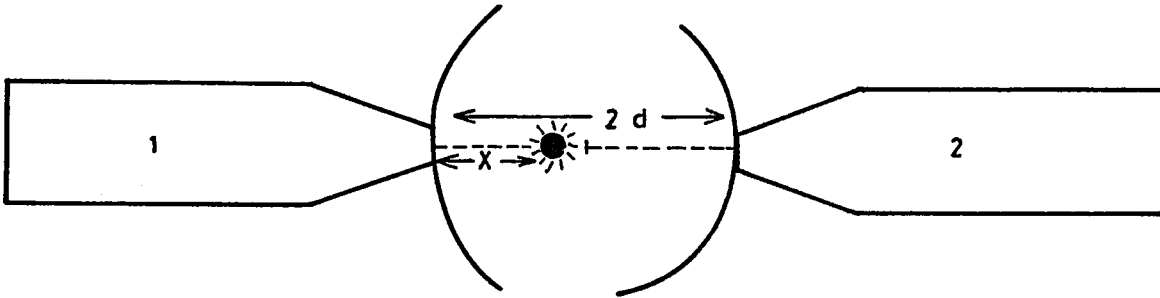


- Şekil 4: Geliştirilen kolimatörler ve deneklere sayım için yerleştirme şekli.

yonudur ve bu pozisyon genellikle tam olarak bilinmez. Bu nedenle, aynı deney koşullarında bile aktivitesi sabit bir radyoaktif kaynağın dedektörde saptanan sayım hızı, farklı kafa yapısı, büyüklüğü ve ağırlığından dolayı bir denekten (köpekten) diğer deneğe değişecektir. Bu ise serebral kan akımı değişimlerinin göstergesi olarak izlenen radyoaktiviteyle işaretli eritrositlerin saptanmasında hataya neden olmaktadır.

İşte, bu hatayı bertaraf ederek ve sadece deney koşullarına (Normoksik, Hipoksik, Hiperoksik koşullara) bağlı olarak serebral aktivitenin relatif değişimlerinin duyarlı bir analizini yapmak amacıyla şimdiye kadar literatürde yapılmış olan bu tür çalışmalarda sayım tekniğine bir değişiklik getirmek üzere; "çift dedektör" sistemiyle radyoaktivite sayımları izlenmiştir.

Şimdi; Kafatasının her iki yanına yerleştirilen ve çevresel doku aktivitesini elimine etmek amacıyla dar açıklıklı konik kolimatör takılan iki sintilasyon dedektörü arasındaki uzaklık $2d$, noktasal bir radyoaktif kaynağın 1 numaralı dedektörden uzaklığı x ise (Şekil 5), kaynağın dedeksiyon planındaki geometrisi ve dokularda radyasyonun absorpsiyonu ve saçılması nedeniyle radyasyon şiddetindeki azalma kaynağın dokudaki x derinliğiyle (dedektöre uzaklığı ile) eksponansiyel yasaya göre vukubulmaktadır.



Şekil 5:

Her iki dedektörde saptanan sayım hızları N_1 ve N_2 'nin geometrik ortalaması ($\sqrt{N_1 N_2}$) kaynağın, her iki dedektörün ortasında bulunuyorken gözlenen sayım hızını verecektir. Yani; geometrik ortalama değeri kaynağın dedektörler arasındaki yerinden bağımsız olacaktır.

Şöyleki;

$$\begin{aligned} N_1 &= N_0 e^{-\mu(d-x)} \\ N_2 &= N_0 e^{-\mu(d+x)} \\ \hline \sqrt{N_1 N_2} &= N_0 e^{-\mu d} \end{aligned}$$

dir. Burada;

μ = ortamın efektif toplam absorpsiyon katsayısı
 N_0 = kaynak havada iken ölçülen sayım hızı

KAYIT ve ÖLÇÜMLER:

Deney hayvanlarının hava, % 100 O_2 , % 7-9 $O_2 - N_2$ gaz karışımları solumaları sırasında; Her fazda 5 dakikalık sürelerle beyin bölgesindeki aktivite iki dedektörün bağlı olduğu ELCİNT İNTEGRATÖR NUCLEAR SPECTROMETER MODEL INS-IIS sintilasyon sayıcısı ile saptandı. 5 dakikalık sayımlar her iki sayıcıdan alınarak kaydedildi. Sayıcıların ratemeter çıkışları (GRASS MODEL) Polygraph'a bağlandı. Polygraph'ın iki kanalından aktivite eğrileri sürekli olarak kayıt edildi. Her deney fazında alınan arterial kan örneklerinde PO_2 , PCO_2 ve pH değerleri $37^\circ C$ de AVL Gas Check Type 937 ile tayin edildi.

RADYOAKTİF MADDENİN FİZİKSEL KAREKTERİSTİĞİ:

Çalışmamızda radyoaktif madde olarak (Teknisyum) Tc^{99m} kullanıldı. Tc^{99m} 'nin bozunması izomerik dönüşüm (izomerik conversion) yoluyla olur (izomerik Dönüşüm: Çekirdekteki enerji fazlalığı dolayısıyla çekirdek bir (alfa) α veya (beta) β ışınımı neşrettikten sonra çok defa hemen stabil hale geçmemez, fazla kalan çekirdek enerjisinin bir elektromagnetik kuant (foton) halinde neşredilir. Bu olayda Z ve A sayılarında bir değişme olmaz bu olaya izomerik dönüşüm denir) (50).

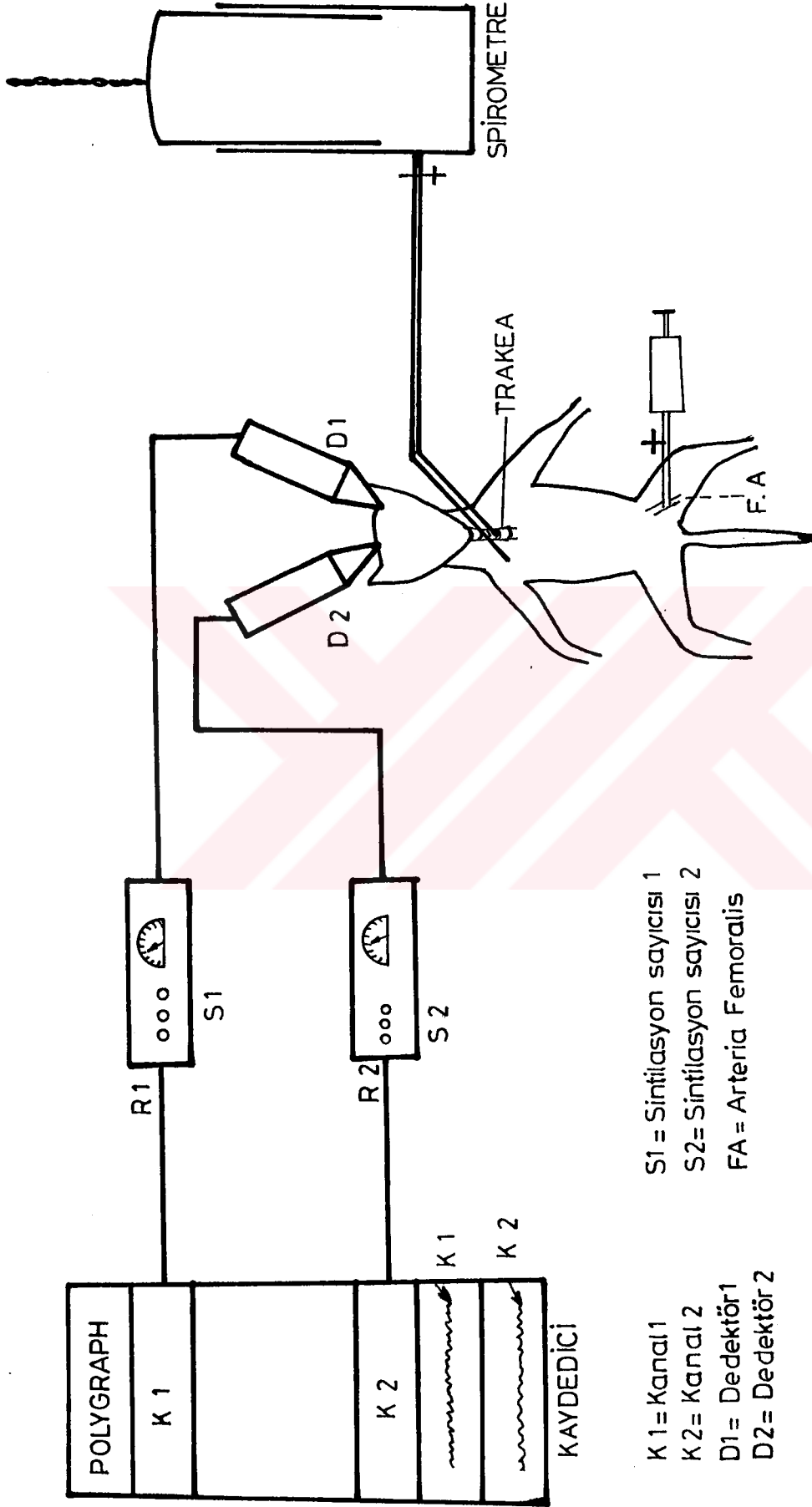
Tc^{99m} 'nin fizik yarı ömrü 6,03 saat, ortalama disintegrasyonu % 87.9 yayınladığı gamma ışınının enerjisi 140.5 kev.dir. Tc^{99m} 'nin spesifik gamma ışınımı sabiti 0,8R/milicuri Icm'de saattir. Tc^{99m} 'nin intravenöz enjeksiyonunu takiben daha önce zerkedilen Sn-pyrophosphate ile birleşerek kan akımının bir fonksiyonu olarak iskelet tutulumu (up take) meydana gelir. İnjeskiyonu takiben verilen dozun yaklaşık % 40-50'si üç saat içerisinde iskelet tarafından tutulur. Yine % 50 kadarı 3-6 saat içerisinde normal olarak ürinasyon yoluyla dışarı atılır.

ERİTROSİTLERİN TEKNİSYUM $99m$ İLE INVİVO OLARAK İŞARETLENMESİ:

İşaretleme iki aşamada gerçekleşir:

1. Pyrophosphate deney hayvanına vücut ağırlığının her kilogramı için 10 mg. olmak üzere enjekte edilir.
2. Birinci enjeksiyondan 15-30 dakika sonra dolaşım sistemi içerisindeki eritrositlerin invivo olarak işaretleme gerçekleşir.

Bu işaretleme yönteminden sonra yaklaşık 4 saat süreyle radyoaktivitenin intravasküler sistemde kalmasından yararlanarak çalışma olanağı elde edilir.



S1 = Sintilasyon sayıcısı 1
S2 = Sintilasyon sayıcısı 2
FA = Arteria Femoralis

K1 = Kanal 1
K2 = Kanal 2
D1 = Dedektör 1
D2 = Dedektör 2

Beyin kan akımı ölçüm sisteminin sematik görünümü

Şekil 6 :

B U L G U L A R

Deney hayvanlarına normoksik gaz karışımı ve hipoksik (% 7-9 O₂ - % 92 N₂) gaz karışımı solutulması sırasında sağ ve sol hemisferlerden alınan sayım hızları ve bu sayım hızlarının geometrik ortalamaları tablo I'de verilmektedir. Her iki fazda elde edilen sonuçlar karşılaştırıldığında, normoksik faz ile hipoksik faz arasında belirtilen parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı bir farkın meydana geldiği görülmektedir.

Tablo I. de görüldüğü gibi hipoksik gaz karışımı solutulması sırasında beyine giden kan miktarında, normoksik fazdakine oranla % 29,22 ± 2,63 kadar bir artış saptanmıştır.

Normoksik gaz karışımı solunumu ve hiperoksik (% 100) O₂ gaz solunumu sırasında deney hayvanlarının sağ ve sol hemisferlerinden alınan sayım hızlarının geometrik ortalamaları arasında hipoksik koşullarda olduğu gibi istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur. Ancak hiperoksik gaz karışımı solutulması sırasında beyine giden kan miktarında normoksiye oranla % 28, 01 ± 1,45 kadar bir azalma saptanmıştır (Tablo II).

Sonuç olarak hipoksinin beyin kan akımını artırdığı, hiperoksinin ise beyin kan akımını azalttığı saptanmıştır.

Bu bulgular, çeşitli gaz karışımları solunması sırasında beyin kan akımı değişimlerinin incelenmesi için uygulanan bu yöntemin kullanılabileceğini göstermektedir.

Bulguların değerlendirilmesi: Bulgularımızın değerlendirilmesinde eşlendirilmiş diziler için t testi kullanıldı. Bu testi uygulamamızın sebebi, elde edilen sayım hızlarının her bir deney hayvanında çeşitli gaz karışımları solutulması

TABLO I.

Aktivite	NORMOKSI		HIPOKSI		Hipoksi Normoksi		NORMOKSI		HIPOKSI			
	Sag h.	Sol h.	Sag h.	Sol h.	Geometrik Ortalama	(%) artıs	PO ₂	PCO ₂	pH	PO ₂	PCO ₂	pH
1	33653	38603	42423	43126	42773	18,67	80,03	37,2	7,37	39,2	40,2	7,36
2	34677	31797	40277	37778	39007	17,47	82,40	40,3	7,36	38,3	38,9	7,37
3	26906	37634	33311	43955	38264	20,24	78,20	42,4	7,36	39,9	41,1	7,38
4	41374	46442	60301	64515	62372	42,29	79,00	38,2	7,38	35,3	39,6	7,37
5	41832	37422	58327	50015	54017	36,52	84,70	42,3	7,41	23,5	37,4	7,38
6	36323	39146	44496	51123	47694	26,48	85,20	45,4	7,39	37,2	42,1	7,36
7	29189	45886	40234	60234	49228	34,51	89,40	39,2	7,42	21,2	38,1	7,42
8	31740	33492	42130	45742	43898	34,63	76,10	40,8	7,44	23,4	43,4	7,38
9	46541	48974	63470	62320	62892	31,73	77,30	42,0	7,38	22,1	38,3	7,42
10	39148	39144	50136	51402	50765	29,68	81,20	39,3	7,37	38,7	37,9	7,36

$\bar{x}=37826$
 $SD=5040$
 $SE=1583,92$

$\bar{x}=49081$
 $SD=9703$
 $SE=2752,37$

$\bar{x}=29,22$
 $SD=6,33$
 $SE=2,63$
 $t=11,09$
 $P<0,001$

$\bar{x}=61,35$
 $SD=4,12$
 $SE=4,78$
 $SD=2,37$

$\bar{x}=7,38$
 $SD=0,022$

$\bar{x}=61,88$
 $SD=6,15$
 $SE=1,98$

TABLO II.

pH	HIPEROKSI				KAN GAZLARI							
	Sağ H. Geometrik Ortalama		Sol H. Geometrik Ortama		pH		HİPEROKSI					
	Geometrik Ortalama	Sağ H.	Sol H.	Geometrik Ortama	(%) azalma	PO ₂	PCO ₂	pH	PO ₂	PCO ₂	pH	
33653	38603	36043	24721	25120	24919	30,87	80,03	37,2	7,37	332,2	39,7	7,42
34671	31797	33205	24210	22083	23122	29,37	82,4	40,3	7,36	312,4	42,2	7,43
26906	37634	31821	23121	27204	25079	21,09	78,2	42,4	7,36	294,6	38,1	7,44
41374	46442	43834	30295	32594	31423	28,32	79,0	38,2	7,38	360,8	39,2	7,41
41832	37422	39565	34892	26302	30294	23,44	84,7	42,3	7,41	320,0	38,7	7,34
36323	39146	37708	24032	25627	24816	34,19	85,2	45,4	7,39	340,4	40,2	7,49
29189	45886	36597	18741	32009	24492	33,08	83,4	39,2	7,42	425,0	39,9	7,47
31740	33492	32604	21420	24682	22993	29,48	76,1	40,8	7,44	314,7	38,6	7,45
46541	48974	47742	33420	34520	33965	28,86	77,3	42,0	7,38	287,2	39,3	7,39
39148	39144	39145	30350	31207	30775	21,39	81,2	39,3	7,37	205,6	37,1	7,43

$\bar{x}=37826$
 $SD=5040$
 $SE=1583,92$

$\bar{x}=27188$
 $SD=3986$
 $SE=1260,59$

$\bar{x}=28,01$
 $SD=4,6$
 $SE=1,45$
 $t=19,25$
 $P<0,001$

$\bar{x}=81,35$
 $SD=4,12$

$\bar{x}=40,78$
 $SD=2,37$

$\bar{x}=319,5$
 $SD=55,92$

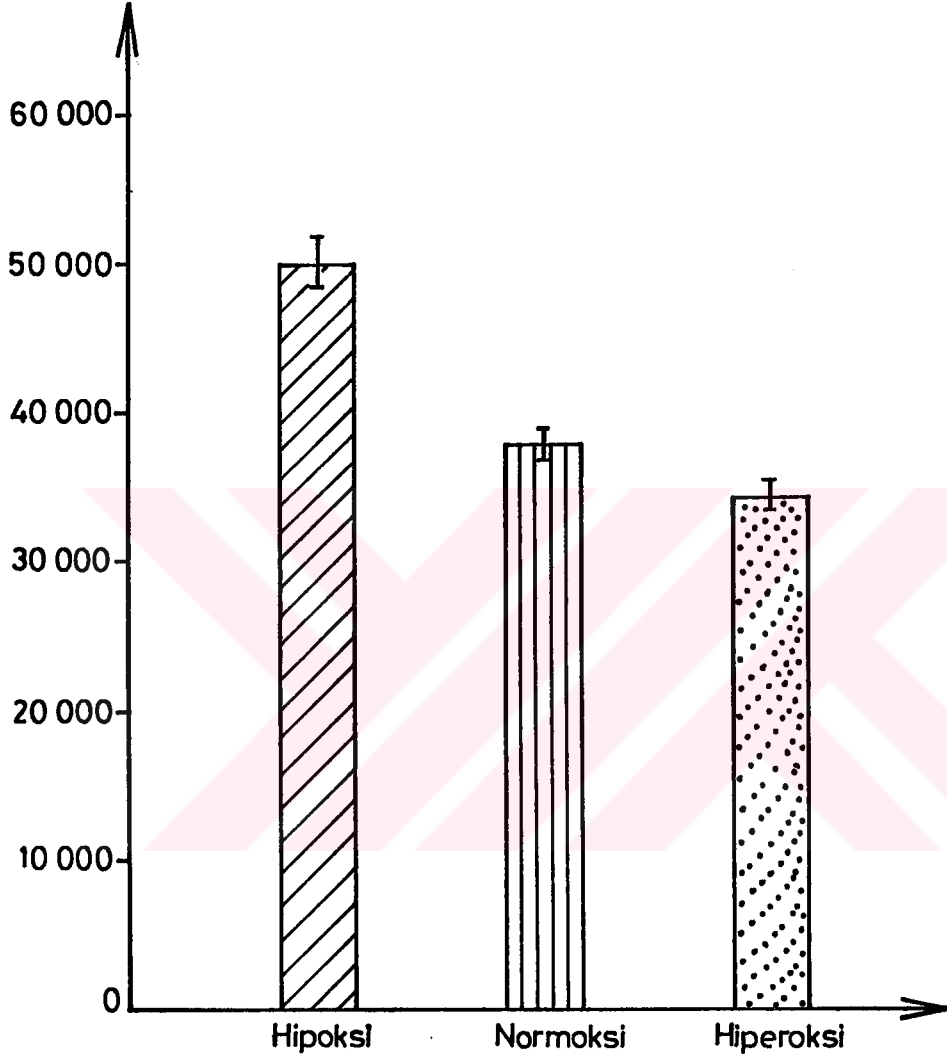
$\bar{x}=39,5$
 $SD=1,56$

$\bar{x}=7,15$
 $SD=0,041$

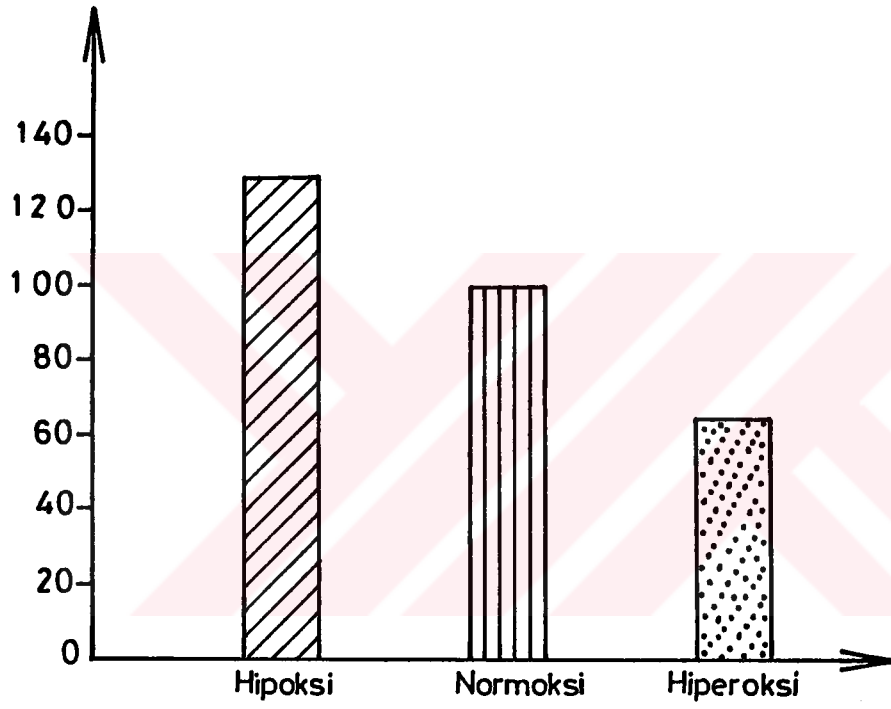
sirasında o deney hayvanındaki beyin kan akımı değişikliklerini vermesidir.

$$t = \frac{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}{\sqrt{\frac{SD_1^2 + SD_2^2}{n}}}$$

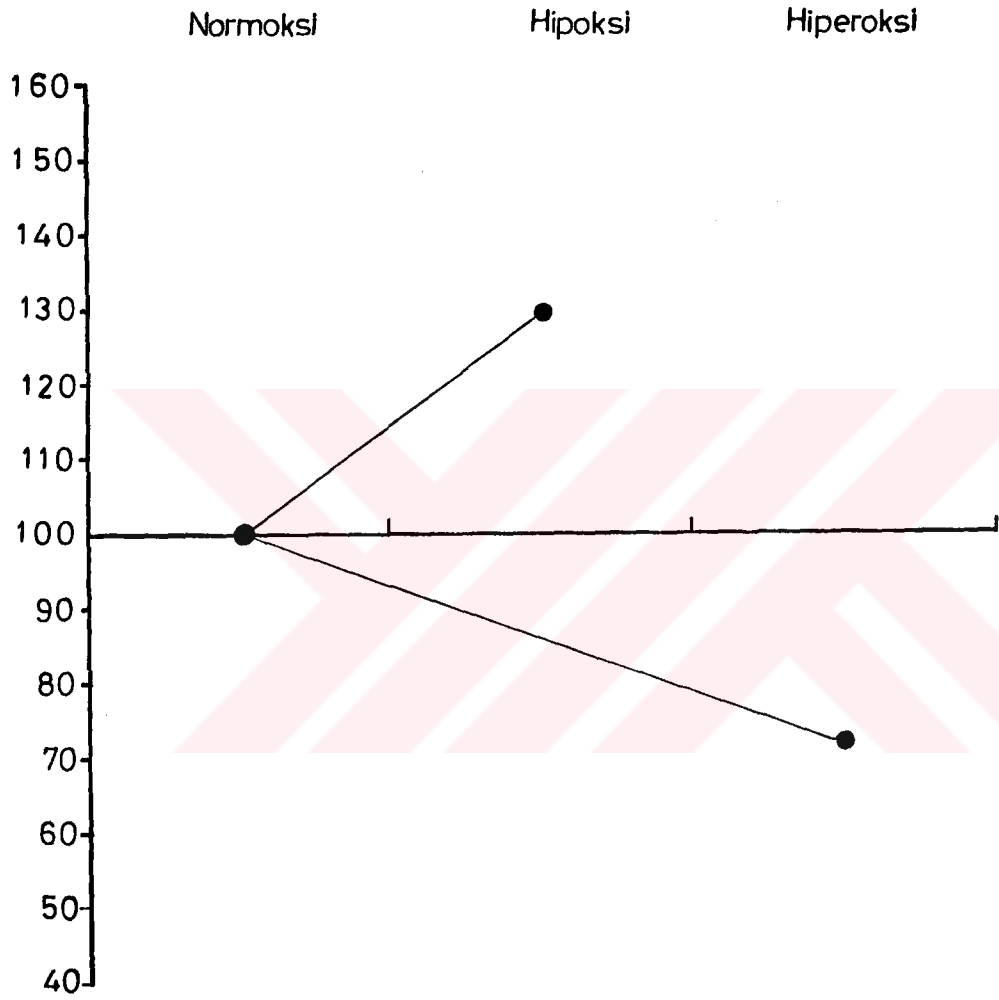




Üç faz'ın 5 dakikalık sayım hızları geometrik ortalamaları.



Üç faz açısından % farklılaşma histogramı



Normoksi, Hipoksi ve Hiperoksi fazlarında
% farklılaşma

TARTIŞMA VE SONUÇ

Hipoksinin pial damarlar üzerine etkisi, ilk defa, 19. Yüzyılda DONDERS tarafından araştırılmıştır. Ancak bu ve bundan sonraki çalışmalarda oksijenin etkisi PCO_2 'nin etkisinden ayrılamamıştır.

PO_2 'nin kan damarları üzerinde spesifik etkisi olduğu gerçeğinden hareket edilerek bu etkinin mekanizmasını ve hemostatik önemini ele alalım. Düşük oksijenli gaz karışımının solunması, pial damarların çapının genişlemesine sebep olur (5). Birçok hayvan deneyinde, arterial hipoksida kan akımının arttığı, gösterilmiştir (35). Bu çalışmaların çoğu semikanditiftir ve serebral metabolizmada herhangi bir değişiklik olmadığını varsayar. Daha direkt ve kanditif ölçümler maymunlarda yapılmıştır (8). Bütün bu çalışmalar, hipoksinin serebral kan akımını arttırdığını ortaya koymuştur.

Genç insanlar üzerinde yapılan çalışmalarda deneklere % 10 oksijen N_2 karışımı solutulduğunda, kan akımının % 32 arttığı görülmüştür (22). Yine Mc Dowall'ın 1966'da radyoizotopların kleransının ölçülmesi suretiyle yaptığı çalışma da (34) Kety ve Schmidt'in çalışmasını doğrulayıcı, niteliktedir. Mc Dowall, köpeklerde PCO_2 'yi sabit tutup PO_2 'yi 50 mmHg.'ya düşürerek Kr^{85} yöntemiyle kortikal kan akımını ölçmüş, beyin kan akımının arttığını bu koşullarda saptamıştır (34). Bizim sonuçlarımızda bütün bu çalışmalar sonuçlarıyla paralellik göstermektedir. Nitekim % 8 O_2 - % 92 N_2 gaz karışımı solutulan deney hayvanlarında, metabolizmanın sabit kaldığı koşullarda BKA'da ortalama olarak % 29,22 oranında bir artış kaydedilmiştir.

Oksijen parsiyel basıncının yüksek olduğu gaz karışımları, solutulularak yapılan çalışmalarda yüksek PO_2 'nin pial arterlerde konstrüksiyona sebep olduğu görülmüştür. Sokoloff

(1959), bir grup insanda yaptığı çalışmada, nitrojen oksit kullanarak, beyin kan akımını ölçmüş ve genç, sağlıklı kişilerde % 85-100 oksijen solutulmasının, beyin kan akımını % 20 oranında azalttığını saptamıştır (47). Lambertsen ve arkadaşlarının (1953) yaptığı çalışmada da aynı sonuçlar gözlenmiştir (28). Bu konuda yapılan diğer çalışmalarda yüksek PO_2 inhalasyonunun, CO_2 disosiyasyon eğirisini değiştirdiği görülmüştür. Çünkü burada kanın CO_2 'e olan afinitesi azalmakta, dolayısıyla doku CO_2 'i ve H^+ 'u artmaktadır. Mc Dowall 1966'da köpeklerde yaptığı çalışmada sabit PCO_2 şartlarında, yüksek PO_2 inhalasyonunun beyin damarları üzerine konstrüktör etkisi ile beyin kan akımını azalttığını göstermiştir (34). Yine bizim çalışmada deney hayvanlarına % 100 O_2 solutulduğunda BKA'da normoksik koşullara oranla, % 21,39 azalma saptanmıştır. PCO_2 değişiminin serebral damarlar üzerindeki etkisinden korunmak amacıyla PCO_2 , normoksi, hipoksi ve hiperoksi koşullarında sabit tutulmuştur. Tablo I,II'de görüldüğü gibi sonuç istatistiksel olarak ele alındığında, PCO_2 değerleri arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. Dolayısıyla BKA regülasyonunu etkileyen diğer parametrelerde de herhangi bir değişiklik söz konusu olmadığından doğrudan O_2 'nin BKA üzerine etkisi, hipoksik koşullardaki artışta ve hiperoksik koşullardaki azalmada net bir şekilde görülmektedir.

P_vO_2/P_aO_2 eğrisinin lineeritesinin bozulması, artan kan akımının ve PO_2 'nin, 30-40 mmHg. ya yani normal sınırının altına düştüğünü gösterir. Damarların dilatasyonu, gaz değişimi için daha geniş bir alan ve muhtemelen periferik dokuya yeterli oksijen diffüzyonunu devam ettirmeyi sağlar. Yüksek oksijen konsantrasyonu damarlarda konstrüksiyona, düşük konsantrasyon ise dilatasyona neden olur. Bunun sebebi PO_2 'nin düz kaslar üzerine olan etkisidir. Yapılan çalışmaların ortaya koyduğu bu görüşler bir yanda kan akımındaki gözlenen değişiklikleri ve damar direnci hesaplamalarını, diğer yandan hemostatik mekanizmayı belirlemektedir. Bu yol-

larla serebral doku, arterial hipoksinin etkilerinden korunmakta ve serebral dokunun metabolik gereksinimleri karşılanmaktadır. BKA üzerinde sinirlerin önemi olmadığı varsayılırsa, BKA'nın sadece kendi kendine yeterli olduğu ve beyne giden kan akımının sürekli olarak beyin lehine değiştiği söylenebilir. Bu konuda yapılan en eski çalışmaların birinde Garry (1928), koyunlarda yaptığı çalışmada yüksek oksijen basıncı ile karotis arterin spiral kaslarının kasıldığını göstermiştir (54). Bu görüş 1966'da Smith ve Vane tarafından da desteklenmiştir (15). Bu çalışmalarda, konstrüksiyonların, dolaşımdaki hormonların, örneğin katekolaminlerin etkisi ile oluşmadığı gözlenmiştir. Çünkü çalışmalarda salin solüsyon kullanıldığı için izole düz kaslar üzerine hormonların etkisinin sözkonusu olmadığı sadece O_2 'nin etkili olduğu bildirildiği belirtilmiştir.

Oksijenin invitro koşullarda etkisi komplekslik göstermektedir, kaldığı invivo koşullar daha da kompleksdir. Çünkü araştırmacılar yüksek O_2 'nin katekolaminler ve 5-hidroksitriptamin'in konstrüksiyon etkisini daha da arttırdığını göstermişlerdir (15).

Skinner ve Costin (1969), köpeklerden izole edilen düz kasları perfüze ederek sempatik stimülasyonun oluşturduğu, vazokonstrüksiyonun, hipoksi ile ortadan kaldırıldığını ve bu inhibisyonun daha çok, potasyum iyon konsantrasyonuna bağlı olduğunu göstermişlerdir (46). O_2 'nin düz kaslar üzerine etki mekanizması hakkında fazla bir şey bilinmemektedir. Yapılan çalışmalarda PO_2 'nin kas preparatları üzerine etki mekanizması açıklanamamıştır. Yine bu çalışmalar büyük arterlerin kaslarında; yani karotis arteri veya aortada yapıldığından, O_2 'nin serebral damar üzerine nasıl bir etkiye sahip olduğu hakkında bir sonuca varmak mümkün değildir. Bu sonuçlar, bizim çalışmamızda saptadığımız hipoksidede-

sihemoglobin saturasyonu arasında yaklaşık lineer bir ilişkinin varlığını göstermişlerdir. Bu etkinin, spiral hayvan-
da önemli olmadığı ve arterial akımının oklüzyonunu takiben hiperemik aşamadan normale dönüşün, kasların oksijenlenmiş kan ile perfüzyonu sonucunda mümkün olduğunu gözlemiştir (45). P_aO_2 değişikliklerinin, damarlar üzerine etkisi, invivo koşullarda yapılan deneylerle gösterilebilmiş ve bu etkiler nöral ve diğer kimyasal etkilerden ayrılabilmiştir. Aynı zamanda bu bilgiler, arterial kan akımı oklüzyonundan sonra BKA artışının, PO_2 düşmesi ile ve O_2 depolarının boşalması ile ilgili olabileceğini düşündürmektedir.

Purves ve arkadaşları (1969) yaptıkları çalışmalarda sempatektomi sonucunda BKA'nın arttığını servikal sempatik sinirlerin sabit frekans ve şiddetteki akımlarla uyarıldığında kortikal kan akımının düştüğünü saptamışlardır. Buna göre P_aCO_2 'deki değişikliklere cevabın tersine olarak sempatik sistemin bir vazokonstrüktör etki gösterdiğini ileri sürmüşlerdir. Yine bu araştırmacılara göre, hipoksinin oluşturduğu vazodilatasyonun en azından bir bölümünün refleks yoldan olduğu belirtilmektedir (10). Bütün bu bilgilerin ışığında P_aO_2 değişikliklerine karşı vasküler duyarlılığın, kısmen O_2 molekülünün direkt etkisi ile, kısmen de refleks yolla sağlandığını düşündürmektedir. Purves ve Samson (1970), P_aO_2 değişikliklerinin serebral damarların refleks kontrolunda hipoksiye karşı duyar olduğu bilenen, tek reseptörlerin kimoreseptörler olması nedeniyle uyarının karotis arter ve aortik

himoreseptörler yolu ile sağlandığını ileri sürmüşlerdir (38). Çünkü sadece bu himoreseptörler bilinen O_2 'ne duyarlı reseptörlerdir.

Konu ile ilgili yapılan çalışmalarda araştırmacıların ortaya koyduğu çeşitli mekanizmalar, BKA'nın oksijen ile olan ilişkisini ve dolayısıyla O_2 'nin serebral damarlardaki etkisini tamamıyla olmasa da, kısmen açıklamaktadır. Bizim çalışmamız da, gelecekte yapmayı amaçladığımız, bu mekanizmaların işleyişine ilişkin daha ileri bilgi sahibi olmada, en azından olanaklarımız ölçüsünde bir adım olarak değerlendirilebilir.

Ö Z E T

Araştırmada Beyin Kan Akımının hipoksik ve hiperoksik gaz karışımları solutulan 10 köpekteki değişimi eritrositlerin invivo olarak işaretlenmesi tekniği ile ölçüldü.

Eritrositler invivo olarak pirofosfat kullanmak suretiyle sodyumpertekretat Tc^{99m} ile işaretlendiler. Bu suretle Tc^{99m} 'in dolaşım sistemi dışına çıkması 4 saat süre ile engellendi.

Her bir deney ayrı, ayrı Hipoksik ve hiperoksik gaz karışımları ile solutuldu. Sonuçta beyin kan akımı Hipoksik fazda normoksiye oranla % 29,22 bir artış Hiperoksik fazda ise % 28,01 bir azalma gösterdi.

S U M M A R Y

In this study, the changes in cerebral blood flow at 10 mongrel dogs on the breathing of hypoxic and hyperoxic gas mixtures was determined by the in vivo labelling technique of red blood cells. The cells were labelled with Tc^{99m} by the use of pyrophosphate. By means of this technique, the diffusion of Tc^{99m} out of the circulatory system was prevented for a period of about 4 hours.

When the animals were allowed to breathe the hypoxic gas mixtures (7 % O_2 - N_2) for 5 minutes, cerebral blood flow increased 29,22 % over the normoxic mean value. On the other hand, the breathing of 100 % O_2 for 5 minutes by the same animals yielded a diminution of 28,01 % below the normoxic value.

KAYNAKLAR

1. Alm., A., and Bill, A.; (1973) Effect of stimulation of the cervical sympathetic chain on retinal oxygen tension and on ureal retinal and cerebral blood flow in cats. Acta physiol.Scand ., 88, 84.
2. Astrup, J., Symon, L., Branston, N., and Lassen, N.A.; (1976) Cortical evoked potential and extracellular K^+ and H^+ at critical levels of brain ischaemia Stroke (in press)
3. Beris, A.M., Usami, S., and Chien, S; (1970) Effect of hemocrit and inertial losses and pressure-flow relations in the isolated hindpaw of the dog Circ. Res., 27, 1047.
4. Bill, A., Linder, J., and Linder, M; (1970) Sympathetic effect on cerebral blood vessels in acute arterial hypertension. Acta. Physiol, Scand ., 96, 27A.
5. Binet, L., Cachera, R., Fauvert, R., Strumza, M.V.; (1937) Anoxémie et circulation cérébrale. C.r. Séanc. Soc. Biol. 126, 166-9.
6. Biscoe, T.J., Purves, M.J. and Sampson, S.R.; (1970) The frequency of nerve impulses in single carotid body chemoreceptor afferent fibres recorded in vivo with intact circulation. J. Physiol. 208, 121-32.
7. Christensen, M.S., Brodersen, P., Olesen, J., and Paulson, O.B.; (1973) Cerebral apoplexy (stroke) treated with or without prolonged artificial hyperventilation Cerebrospinal fluid acid-base balance and intracranial pressure stroke, 4, 620.

8. Dumke, P., Schmidt, C.F., (1943) Quantitative measurements of cerebral blood flow in the macaque monkey, *Am. J. Physiol.*, 138, 421-31.
9. Eklöt, B., Ingvar, D.H. Kongström, E., and Olin, T., (1971), Persistence of cerebral blood flow autoregulation following choronic bilateral cervical sympathectomy in the monkey. *Acta. Physiol. Scand.*, 82, 172.
10. Fairchild, H.M., Ross, J. and Guyton, A.C., (1966), Failure of recovery from reactive hyperemia in the absence of oxygen. *Am. J. Physiol.* 210, 490-2.
11. Fencil, V., Vole, J.R., and Broch, J.A., (1969) Respiration and cerebral blood flow in metabolic acidosis and spontane in humans. *J. Appl. Physiol.*, 27, 67.
12. Ferguson, G.G., A.M. Harper, W. Fitch, J.O. Rowon and B. Jennett, (1972), Cerebral Blood Flow measurements after Spontane Subarachnoid Haemorrhage. *European Neurology*, 8:15-22.
13. Field, J., H.W. Magoun, V.E. Hall, Cerebral Vascular Adjustments To Metabolic Requirements of Brain cells. *Hand Book of physiology section 1: Neurophysiology, Volume III. American Physiological Society, Washington, D.C., 1960.*
14. Fitch, W., Mac Kenzeie, E.T., and Harper, A.M., (1975), Effects of decreasing arterial blood pressure on cerebral blood flow in the baboon. Influence of the sympathetic nervous system. *Circ. Res.*, 37, 550.
15. Garry, R.C., (1928), The effect of oxygen Lack upon surviving smooth muscle, *J. Physiol.* 66, 235-48.

16. Geriant, D. James, (1978), Circulation of the blood: Auto-regulation of Cerebral Blood Flow. p. 120. Pitman Medical Publishing Co. Ltd., England.
17. Gordon, Archer S., Practical Aspects of blood flow measurement, Statham, Instrument Inc. (1971), California, U.S.A.
18. Gamell, M.J. and Clifford Rose F., Cerebral Circulation: Studies of Cerebral Blood flow in the human (1978), Pitman Medical Publishing Co. Ltd., England.
19. Hoed, Rasmussen K., Edda Sveinsdottir and Niels A. Lassen, Regional Cerebral Blood Flow in Man Determined by intra-arterial injection of Radioactive inert Gas Circulation Research, Vol. XVIII, No: 3 (1966).
20. Hoedt-Rasmussen, K. and N. Veall, Studies of Cerebral blood flow.
21. Harg, J.R. and Wollman, H., (1973), Cerebral Metabolic effects of hyperventilation and deliberate hypotension. Br. J. Anasth., 45, 256.
22. Kety, S.S., Shenkin, H.A., Schmidt, C.F., (1948 a), Blood flow, vascular resistance, and oxygen consumption of brain in essential hypertension, J. Clin, Invest. 27, 511-514.
23. Kety, S.S., (1975), Discussion on psychoactive drugs and anxiety, their influence on cerebral circulation and metabolism; in Brain work: The coupling of function, Metabolism and blood flow in the Brain, (eds D.H. Ingvar and N.A. Lassen), P. 472. Copenhagen Munksgaard.
24. Knobil, Ernst, Ralph, R. Sonnenschein, F.S. Evelman, (1976), Annual Review of physiology: Cerebral blood flow and Brain function During Hypotension and shock, s. 179. Annual Reviews Inc. Palo Alto, California, USA.

25. Kobayashi, S., Waltz, A.G., and Rhoton, A.L., (1971),
Effects of stimulation of servical sympathetic
nerves on cortical blood flow and vascular
reactivity, Nevrology (Minneap.), 21, 297.
26. Kuschinsky, W., and Wahl, M., (1973), Cholinergic receptors
at pial arteries: microapplication study, Stroke,
4, 371.
27. Jennett, W. Bryan, A. Murray Harper and F.C. Gillespie.
Measurement of Regional Cerebral Blood-Flow During
Corotid Ligation. Lancet, November 26, 1966,
Pp. 1162-1163.
28. Lambertsen, C.J., Kough, R.H., Cooper, D.Y., Emmel, G.L.,
Loeschcke, H.H. and Schmidt, C.F., (1953). Oxygen
toxicity. Effects in man of oxygen in Halation at
I and 3.5 atmospheres upon blood gas transport,
cerebral circulation and cerebral metabolism. J.
Appl. Physiol. 75, 471-86.
29. Lassen, N.A., (1966), The Luxory-perfusion syndrome and its
possible relation to acute metabolic acidosis
localized within the brain, Lancet, 2, 1113.
30. Lassen, N.A. Brain extracellular pH: main factor controlling
cerebral Blood flow, (1968), Scand. J. Clin. Zab.
Invest., 22, 247.
31. Lassen, N.A. and M.S. Christensen, (1970), Physiology of
Cerebral Blood Flow. Br. J. Anesth., 48, 719.
32. Lassen, N.A., Agnoli, A., (1972), Upper limit of auto-
regulation of cerebral blood flow: on the patho-
genesis of hypertensive encephalopathy. Scand. J. Clin.
Clin. Lab. Invest., 30, 113.

33. Marc-Vergnes, J.P., Bloro, M.C., Coudeert, J., Antenzand G., Dedieu, P., and Durand J., (1973), Cerebral blood flow and Metabolism in high altitude residents. *Stroke*, 4, 345.
34. Mc Dowall, D.G., (1966), Interrelationships between blood oxygen tension and cerebral blood flow. In oxygen measurements in blood and tissues, (ed. Payne, J.P. and Hill D.W.) pp. 205-14. London: Churchill.
35. Noell, W., Schneider, M., (1941), Die Gehirndurchblutung bei Sauerstoffmangel and bei Übergang von Sauerstoffmangel auf reinen O₂ und auf O₂/CO₂ Gemische. *Luftfahrtmedizin* 5, 234-50.
36. Olesaeen, J., and Skinhoj, E., (1972), Effects of ergot alkaloids (Hydergine) on cerebral haemodynamic in man. *Acta pharmacol., Toxicol (Kbh)*, 31, 75.
37. Pannier, J.L., and Leusen, I., (1973), Circulation to the brain of the rat during acute and prolonged respiratory changes in the acid-base balance. *Pf luegers Arch.* 338, 347.
38. Purves, M.J., James, I.M., (1969), Observations on the control of cerebral blood flow in the sheep fetus and new-born lamb., *Circulation Res.* 25, 651-67.
39. Purves, M.J., Cerebral blood flow and metabolism: Cerebral metabolism and changes in blood gas tensions, s. 303. Cambridge at the University Press, 1972.
40. Purves, M.J. The physiology of the Cerebral Circulation: Regulation of Cerebral Vessels by Carbon dioxide, s. 173. Cambridge, At the University Press, 1972.
41. Rapela, C.E., Green, H.D. and Denison, A.B., (1967), Buro-receptor reflexes and autoregulation of cerebral blood flow in the dog. *Circ. Res.*, 21, 559.

42. Salanga, V.D., and Waltz, A.G., (1973) Regional cerebral blood flow during stimulation of seventh cranial nerve. *Stroke*, 4, 213.
43. Severinghaus, J.W., Chiodi, H., Eyor, E.I., Brondstater, B.B., and Hornbein, T.F., (1966), Cerebral blood flow in man at high altitude: role of cerebrospinal fluid pH in normalization of flow in chronic hypoxia. *Circ. Res.*, 19, 274.
44. Siejio, B.K., and Nielsen, L., (1971), Influence of arterial hypoxemia upon labile phosphates and upon extracellular and intracellular lactate and pyruvate concentration in the rat brain, *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 27, 83.
45. Skinner, N.S. and Costin, J.C., (1969), Role of O_2 and K^+ in abolition of sympathetic vasoconstriction in dog skeletal muscle. *Am. J. Physiol.* 217, 438-44.
46. Smith, D.J., Vane, J.R., (1966), Effects of oxygen on vascular and other smooth muscle. *J. Physiol*, 186, 284-94.
47. Sokoloff, L. (1959), The action of drugs on the cerebral circulation, *Pharmac. Rev.* 11, 1-85.
48. Stirling, John Meyer, M.D., Research on the cerebral circulation fifth international Salzburg Conference, (1972), Charles C., Thomas, Publisher, Springfield Illinois, USA.
49. Strandgaard, S., Olesen J., Shinhoj, E., and Lassen, N.A., (1973), Autoregulation of brain circulation in severe arterial hypertension, *Br. Med. J.*, 1, 507.
50. Urgancıoğlu, İ., Önen, S.: Radyoizotoplarının Biyoloji ve Tıp'da kullanılması, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Fizyoloji-Biofizik Kürsüsü Biofizik Tek-sir Yayınları, 1981.

N.A., (1970), Micropuncture evaluation of the importance of perivascular pH for the arteriolar diameter on the brain surface. pH vegers, Arch., 316, 152.

53. Wahl, M., Kuschinsky, W., Bosse, O., Olesen, J., Lassen, N.A., Ingvar, P.H., Michaelis, J., and Thurau, K., (1972). Effect of I-nor epinephrine and the diameter of pial arterioles and arteries in the cat. Circ. Res., 32, 162.

54. Wahl, and Thurau, K., (1973), Dependency of pial arterial and arteriolar diameter on perivascular osmolarity in the cat: microapplication study. Circ. Res., 32, 162.

55. Waltz, A.G. Yumaguchi, T., and Regli, F., (1971), Regulatory responses of cerebral vasculature after sympathetic denervation, Am. J. physiol., 221, 298.

T.C. YÜKSEKÖRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

Ö Z G E Ç M İ Ş

1952 yılında Tarsus'ta doğdum. İlk ve Orta öğrenimimi Tarsus'ta tamamladım. 1969 yılında İstanbul Üniversitesi, Fen Fakültesi Matematik-Fizik bölümüne girdim ve 1973'de mezun oldum. 1974-1977 yıllarında ABD'de Harvard Medical School'da extra corporeal dolaşım tahsil ettim ve Perfüzyonist olarak çalıştım. 1977-1980 Vakıf Guraba Hastanesinde yine perfüzyonist olarak çalıştım. 1980 yılında Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Fizyoloji-Biofizik Kürsüsüne asistan olarak girdim. Halen aynı yerde Uzmanlık Öğrencisi olarak çalışmaktayım. Evliyim ve iki erkek çocuğum var.

