

**T.C**  
**FIRAT ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**BEYİN ve SİNİR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**HİDROSEFALİK İNFANTLARDA BEYİN OMURİLİK SIVISI**  
**NGF DÜZEYİ İLE TRANSKRANYAL DOPPLER BULGULARI**  
**ARASINDAKİ İLİŞKİ**

**Dr. HÜSEYİN YAKAR**  
**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Yrd. Doç. Dr. FATİH SERHAT EROL**

**ELAZIG, 2007**

**DEKANLIK ONAYI**

Prof. Dr. ....

**DEKAN**

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

-----  
**Yrd. Doç. Dr. Fatih Serhat EROL**

**Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı Başkanı**

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak  
kabul edilmiştir.

**Yrd. Doç. Dr. Fatih Serhat EROL** -----

**Danışman**

Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri

-----  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....

## TEŞEKKÜR

Fırat Üniversitesi Beyin Cerrahisi Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak çalıştığım dönem boyunca bilgi ve tecrübelerini bizlerle paylaşan yetişmemizde her türlü destek ve yardımı gösteren Anabilim Dalı Başkanı ve tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Fatih Serhat Erol'a, Yrd. Doç. Dr. Metin Kaplan'a, Doç. Dr. Faik Özveren'e ve Doç. Dr. Cahide Topsakal'a teşekkür ve saygılarımı sunarım.

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa
1. ÖZET .....	1
2. ABSTRACT .....	2
3. GİRİŞ .....	3
3.1. HİDROSEFALİ .....	4
3.1.1. HİDROSEFALİ KONSEPTİNİN GELİŞMESİ .....	4
3.1.2. HİDROSEFALİNİN TANIMI .....	5
3.1.3. EPİDEMİYOLOJİ .....	6
3.1.4. PATOFİZYOLOJİ .....	6
3.1.5. BOS FONKSİYONLARI VE ÖZELLİKLERİ .....	9
3.1.6. HİDROSEFALİ SINIFLAMASI .....	10
3.1.7. ETYOLOJİ .....	11
3.1.8. KLİNİK .....	12
3.1.9. TANI .....	14
3.1.10. TEDAVİ .....	15
3.1.11. PROGNOZ .....	18
3.2. NERVE GROWTH FAKTÖR (NGF) .....	19
3.2.1. NGF'nin YAPISI .....	21
3.2.2. NGF OLUŞTURAN HÜCRELER .....	22
3.2.3. NGF RESEPTÖRLERİ .....	22
3.2.4. NGF ve PERİFERİK SİNİR SİSTEMİ .....	24
3.2.5. NGF ve MERKEZİ SİNİR SİSTEMİ .....	25
3.2.6. NGF VE DİĞER MOLEKÜLER SİNYAL İLETİMLERİ ARASINDAKİ ETKİLEŞİMLER. ....	25
3.2.7. NGF'nin ETKİLERİ VE FONKSİYONLARI .....	26
3.2.8. NGF VE NÖRONAL KORUMA .....	27
3.2.9. NGF ve HİDROSEFALİ .....	28
3.3. TRANSKRANYAL DOPPLER ULTRASONOGRAFİ (TKD) .....	29
3.3.1. DOPPLER PRENSİPLERİ .....	30
3.3.2. İNCELEME TEKNİĞİ .....	33
3.3.3. TKD'nin NÖRÖŞİRURJİDE KULLANIM ALANLARI .....	36
3.3.4. TKD KONTRENDİKASYONLARI .....	36

3.3.5. TKD LİMİTASYONLARI .....	36
3.3.6.SONOGRAFİK VASKÜLER ANATOMİ.....	37
3.3.7. NORMAL YENİDOĞANDA VE İNFANTTA TKD.....	39
3.3.8. TKD ve HİDROSEFALİ.....	39
4. GEREÇ VE YÖNTEM .....	42
4.1. TRANSKRANYAL DOPPLER İNCELEMESİ .....	42
4.2. BİYOKİMYASAL ANALİZ .....	42
4.3. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM.....	43
5. BULGULAR.....	44
5.2. TKD BULGULARI .....	45
6. TARTIŞMA .....	50
7. KAYNAKLAR .....	62
8.ÖZGEÇMİŞ .....	73

## TABLO LİSTESİ

<b>Tablo-1.</b> Hidrosefalinin sık görülen etyolojik nedenleri .....	11
<b>Tablo-2.</b> Hidrosefalinin sık olarak rastlanan bulgu ve belirtileri .....	13
<b>Tablo-3.</b> Preoperatif-postoperatif ngf düzeyi ve pi/ri değerleri.....	48
<b>Tablo-4.</b> Ortalama NGF ve Pİ/Rİ değerleri.....	49

## ŞEKİL LİSTESİ

Şekil-1. NGF'nin X-ray kromotografik görünümü.....	21
Şekil-2. Nörotropin Reseptörleri.....	22
Şekil-3. Transtemporal pencere .....	35
Şekil-4. Renkli dopplerde TTP bakı ile MCA'nın görünümü ve akım paterni .....	35
Şekil 5. Willis poligonunu oluşturan arterler .....	38
Şekil 6. Preoperatif ve postoperatif 3-30.gün NGF düzeyleri .....	44
Şekil-7. Ortalama NGF düzeyleri .....	45
Şekil-8. Preoperatif ve postoperatif 3-30.gün Pİ değerleri .....	45
Şekil-9. Preoperatif ve postoperatif 3-30.gün Rİ değerleri.....	46
Şekil-10. Ortalama Pİ/Rİ değerleri .....	47
Şekil-11. Pİ/Rİ korelasyonu.....	47

## KISALTMALAR

<b>ACA</b>	: Anterior Serebral Arter
<b>ACoA</b>	: Anterior Komünikan arterler
<b>AVM</b>	: Arteriovenöz Malformasyon
<b>BBT</b>	: Bilgisayarlı Beyin Tomografisi
<b>BDNF</b>	: Beyinden Türemiş Nörotropik Faktör
<b>BOS</b>	: Beyin Omurilik Sıvısı
<b>BTA</b>	: Bilgisayarlı Tomografi Anjiyografi
<b>CGRP</b>	: Calsitonin Gene Related Peptid
<b>CSF</b>	: Cerebrospinal fluid
<b>CW</b>	: Sürekli Dalga Formunda-Continuous Wave-Doppler
<b>DRG</b>	: Dorsal Kök Ganglion
<b>DSA</b>	: Dijital Substraksiyon Anjiyografi
<b>DSH</b>	: Diastol Sonu Hız
<b>EGF</b>	: Epidermal Growth Faktörü
<b>ETV</b>	: Endoskopik 3.Ventrikülostomi
<b>FH</b>	: Lateral ventrikülün frontal bölümlerde en geniş olduğu mesafe
<b>ID</b>	: İnternal tabulalar arası mesafe
<b>IQ</b>	: İntelligence Quotient
<b>İCA</b>	: İnternal Karotid Arter
<b>KİB</b>	: Kafa içi basıncı
<b>MCA</b>	: Orta serebral Arter (Middle Cerebral Artery)
<b>MAPK</b>	: Mitogen-activated protein kinase
<b>MRA</b>	: Manyetik Rezonans Anjiyografi
<b>MRG</b>	: Magnetik Rezonans Görüntüleme
<b>NGF</b>	: Sinir Büyütücü Faktör (Nerve Growth Factor)
<b>NGF0</b>	: Preoperatif NGF
<b>NGF3</b>	: Postoperatif 3.gün NGF
<b>NGF30</b>	: Postoperatif 30.gün NGF
<b>NIS</b>	: Near Infrared Spectroscopy
<b>NT-3</b>	: Nörotropin-3
<b>NT-4</b>	: Nörotropin-4
<b>NT-6</b>	: Nörotropin-6
<b>OH</b>	: Ortalama Hız



<b>PET</b>	: Proton Emision Tomography
<b>PCoA</b>	: Posterior Komünikan arter
<b>PCA</b>	: Posterior serebral Arter
<b>PDG</b>	: Power Doppler Görüntüleme
<b>Pİ</b>	: Pulsatilite İndeks
<b>Pİ0</b>	: Preoperatif Pİ
<b>Pİ3</b>	: Postoperatif 3.gün Pİ
<b>Pİ30</b>	: Postoperatif 30.gün Pİ
<b>PSS</b>	: Periferik Sinir Sistemi
<b>PW</b>	: Pulse Dalga Formunda-Pulse Wave-Doppler
<b>RDG</b>	: Renkli Doppler Görüntüleme
<b>Rİ</b>	: Rezistif İndeks
<b>Rİ0</b>	: Preoperatif Rİ
<b>Rİ3</b>	: Postoperatif 3.gün Rİ
<b>Rİ30</b>	: Postoperatif 30.gün Rİ
<b>SAA</b>	: Subaraknoid Aralık
<b>SPP</b>	: Serebral Perfüzyon Basıncı
<b>SSS</b>	: Santral Sinir Sistemi
<b>SVR</b>	: SerebroVasküler Rezistans
<b>TKD</b>	: Transkranyal Doppler
<b>TNF</b>	: Tümör Nekrotizan Faktör
<b>Trk</b>	: Tirozin kinaz
<b>TTP</b>	: Transtemporal Pencere
<b>US</b>	: Ultrasonografi
<b>VP</b>	: Ventrikülo-Peritoneal

## 1. ÖZET

En sık rastlanan konjenital defektlerden biri olan hidrosefali patofizyolojisi büyük oranda açıklığa kavuşturulmuş multifaktöriyel bir hastalıktır. Progresif hidrosefalinin tedavisi cerrahidir. Ancak ventrikülomegali ile gelen bir hastanın cerrahi tedavisi veya izlenmesine karar vermek bazen kolay bazen ise güçtür. Bu amaçla tanı ve takipte BBT ve MRG sıklıkla kullanılmasına karşın noninvaziv, ucuz, kolay uygulanabilmesi ve seri biçimde yapılabilmesi nedeniyle alternatif bir tanı aracı olarak da TKD bugün giderek artan şekilde kullanılmaktadır.

KİB'nın biyokimyasal bir markeri olan NGF polipeptid yapıda nörotropin ailesinin bir üyesidir. Hipoksi, iskemi, injuri, yaşlılığa bağlı atrofi, nöbetler, nöroimmunolojik, nörolojik ve gelişimsel bozukluklarda olduğu gibi hidrosefalik hastaların kan ve BOS'unda yükselmiş olarak saptanmaktadır. Bugüne kadar hidrosefali ve NGF ile ilgili birçok çalışma yapılmış olmasına rağmen, hidrosefalik hastalarda preoperatif ve postoperatif dönemde BOS, NGF düzeyi ile TKD bulguları arasındaki ilişkiyi araştıran çalışma yapılmamıştır. Tüm dünya her yıl yaklaşık 100.000 hastayı yakından ilgilendiren bu durum için yapılacak olan her yeni çalışma ve deneyim bu hastalığın iyileştirilmesine önemli bir katkı sağlayacaktır.

Çalışmaya konjenital hidrosefali tanısı alan, 0-6 ay arası 16'sı kız, 11'i erkek 27 hasta dahil edildi. Hastalardan preoperatif ve postoperatif 3.-30.günlerde BOS alınıp, TKD yapıldı. BOS'ta Eliza yöntemiyle NGF bakıldı. TKD ile Pusatilite ve Rezistif indeksler değerlendirildi. Pearson korelasyon analizine göre BOS, NGF düzeyleriyle TKD indeksleri arasında korelasyon bulunamadı. Postoperatif 3.gün ortalama NGF düzeyinin, preoperatif düzeye göre artışı istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0,05$ ). Postoperatif 30.gün ortalama NGF düzeyinin, postoperatif 3.güne göre azalması istatistiksel olarak anlamlıyken ( $p<0,05$ ), preoperatif düzeye göre azalması anlamlı bulunmadı ( $p>0,05$ ). TKD değerlendirmesinde, preoperatif Pİ ve Rİ değerlerinin postoperatif 3-30.gün Pİ ve Rİ değerlerine göre azalması istatistiksel olarak anlamlıyken ( $p<0,05$ ), postoperatif 30.gün değerlerinin postoperatif 3 güne göre azalması anlamlı değildi ( $p>0,05$ ).

**Anahtar kelimeler:** Hidrosefali, NGF, Transkranyal Doppler.

## 2. ABSTRACT

### **The Correlation Between Findings of Transcranial Doppler and The Level of Cerebrospinal Fluid's NGF in Hydrocephalic Infants**

One of the most common congenital defect hydrocephalus pathophysiology is a multifactorial illness that mostly become clear. Basically cure of the progressive hydrocephalus is surgery. Whereas to decide to operate or to follow up the patient with ventriculomegaly is sometimes easy but sometimes is quite difficult. Therefore, in diagnosing and in following (in spite of CT and MRI used in high frequency) TCD, which is noninvasive, cheap and easy used, is now used commonly day by day.

NGF, which is a biochemical marker of intracranial pressure is a member of a neurotrophin family in polypeptide structure. Like in neuroimmunological, neurological and developmental faults, hypoxia, ischemia, injury, atrophy that because of old age, even in hydrocephalus illness, NGF is fixed in high levels in blood and in CSF. From now on although many studies have been done about hydrocephalus and NGF. It has not done any about correlation between NGF level of the CSF and TCD indexes in preoperative and postoperative periods. Every new study and experiment will be an important contribution to overage of 100.000 patients with hydrocephalus in the world every year.

In our study there was 27 patients (16 girls, 11 boys) who are between 0 and 6 months old and who are with congenital hydrocephalus. In the 3rd and 30th days of the postoperative and preoperative periods. CSF was taken from patients and TCD was taken. With Elisa NGF is searched in the CSF. Pulsatility and resistive indexes are evaluated with TCD. According to the Pearson correlation analysis, no correlation was found between NGF levels in CSF and TCD indexes. Statistically, increasing in NGF level in the 3rd day of postoperative period compared to the preoperative period was meaningful ( $P < 0.05$ ). Compared to the 3rd day of the postoperative period decreasing of the NGF level in the 30th day of the postoperative period was meaningful ( $p < 0.05$ ) but its decreasing compared to the preoperative period was not meaningful ( $p > 0.05$ ). In the TCD evaluation decreasing in PI and RI levels in preoperative period compared to PI and RI levels in 3rd and 30 days of the postoperative period was meaningful ( $p < 0.05$ ) whereas decreasing of result in the 30th day of the postoperative period compared to 3rd day of the postoperative period wasn't meaningful ( $p > 0.05$ ).

**Key words:** Hydrocephalus, NGF, Transcranial Doppler

### 3. GİRİŞ

Yunanca iki kelimedenden oluşan hidrosefali (Hydrocephalus, hidro=su, cephalus=baş) şant sistemlerinin olmadığı 35 yıl önce ölümcül veya ciddi nörolojik bozukluk yapan bir hastalıktı. Ventriküller içinde anormal derecede beyin omurilik sıvısı (BOS) birikimi olarak tanımlanan hidrosefalinin nedeni BOS dolanım yollarındaki tıkanıklıklara, yetersiz emilime veya BOS'un aşırı üretimine bağlı olabilir. İnfantil tip hidrosefalinin etyolojisinde intraventriküler hemoraji, enfeksiyon, tümör, travma, konjenital malformasyonlar gibi çeşitli faktörler mevcuttur.

Hidrosefalinin patogenezi anlaşıldığı zaman bir valv sisteminin gerekli olduğu düşünülmüştür. Biyolojik uyumlu materyallerin geliştirilmesi ile beraber cerrahi tekniklerin iyileşmesi sonucu tedavi seçenekleri ancak 20.yüzyılın son yarısında gerçekleştirilebilmiş ve şantların ortaya çıkmasıyla hastaların durumunda belirgin bir düzelmeye görülmüştür. Şant cerrahisi bugün nöroşirürjide en sık yapılan operasyondur ve pediatrik merkezlerde yapılan cerrahi müdahalelerin yarısını oluşturmaktadır.

Nörotropinler ailesinin bir üyesi olan sinir büyütücü faktör (NGF: Nerve Growth Factor) polipeptid yapıdadır ve ilk olarak 1951 yılında keşfedilmiştir. Beyinde en yüksek düzeylerde, major kolinerjik yolların olduğu hipokampus, serebral korteks gibi bölgelerde bulunur. Sinir hücrelerinde büyüme, farklılaşma, canlılığını sürdürme ve rejenerasyonda önemlidir. NGF hipoksi, iskemi, injuri, yaşlılığa bağlı atrofi, hidrosefali, nöbetler, nöroimmunolojik hastalıklar ve kafa içi basıncının artmış olduğu birçok nörolojik ve gelişimsel bozuklukta kan ve BOS'da yükselmiş düzeylerde saptanır.

Yüksek kafa içi basıncı (KİB) serebral hemodinamikler üzerinde beyinde sekonder iskemik hasarıda içeren pek çok etkiye sahiptir. Bu yüksek KİB vaskülaritede hem kompresyon hemde gerilmelere, damarların deformasyon ve yer değiştirmesine, kalibrasyonun azalmasına neden olur. Bundan dolayı serebral vasküler rezistans (SVR) ve kan akım hızında değişiklikler meydana gelir. Serebral kan akımındaki değişikliklerin seri olarak ölçülebilmesine olanak sağlayan noninvaziv bir yöntem olan transkranyal Doppler (TKD) birçok hastalıkta olduğu gibi hidrosefalik hastaların da vasküler hemodinamisi değerlendirmek amacıyla bugün sıklıkla kullanılmaktadır.

Biz de çalışmamızda hidrosefalisi infantlarda meydana gelen serebral hemodinamik değişikliklerin artmış kafa içi basıncının bir biyokimyasal göstergesi olan NGF ile korelasyonunu araştırdık.

### **3.1. HİDROSEFALİ**

#### **3.1.1. HİDROSEFALİ KONSEPTİNİN GELİŞMESİ**

Hipokrat, kafanın içinde su birikmesinin beyinde şişme yaptığını ve hatta dilate ventriküllere ponksiyon yapılabileceğini düşünmüş fakat belki de yalnızca subdural mesafeyi drene edebilmiştir. Bununda altında yatan esas neden antik çağdaki hekimlerin, sıvının beynin ya da kafatasının içinde mi yoksa dışında mı olduğunu ayırt edebilecek kadar bilgi birikimlerinin olmadığına bağlamak lazımdır. Galen (130-200) beyin içindeki ventriküllerin bağlantılı olduğunu tarif etmiş, ventriküllerin içinde kötü bir ruh yada hayvan ruhu olduğuna inanmış ve bu ventriküllerin atıklarını atarak bir çeşit temizlenmeye gidilmesi gerektiğini, bununda burundan hipofiz yoluyla olması gerektiğini düşünmüştür. Eski yunanlılar ise kafanın etrafına ıhlamur ağacı bantları sarmak ve BOS drenajı için ponksiyon tekniklerini kullanmışlardır.

Bu tarihin üzerinden 500 yıl sonra Pauda Üniversitesinden Vesalius (1514-1564) “Su kafatası ile dış membranlar ya da cilt arasında birikmemektedir, aksine beyin içerisinde, hatta beyinin sağ ve sol ventriküllerinin içerisinde toplanmaktadır. Bu ventriküllerin genişliği ve boşluğu bu nedenle artmıştır ve beyin bu sebeble aşırı genişlemiştir. Bu su içeriği yaklaşık 9 su pound’una veya 3 Ausburg şarap ölçüsüne denk gelmektedir, bu nedenle tanrı yardımcımız olsun “ diyerek internal hidrosefalinin de bir anlamda tarifini yapmıştır.

Franciscus Sylvius tarafından serebral aqueduct’un tarif edilmesi (1614-1672), granüler cisimciklerin Paccioni (1701), interventriküler foramenin Monroe (1733-1819) ve hidrosefali patolojisinin Morgagni (1682-1771) tarafından tanımlanmasıyla beraber 18.yüzyıl sonlarında hidrosefali patogenezi ile ilgili bilgiler hatırı sayılır derecede artmıştı. Whytt 1768 yılında “beyinle ilgili gözlemler” adlı makalesinde muhtemelen tüberküloz meninjit olan 20 otopsi olgusunu temel alarak internal ve eksternal hidrosefaliyi açık olarak tanımlamıştır. Buna rağmen hidrosefali nedeni olarak bir anormal arter ile absorbe edici ven arasındaki sıvı dengesizliği düşünülmüştür.

Bu konudaki konfüzyon 19.yüzyılın erken dönemlerine kadar devam etti. Hidrosefalinin; aralıklı olan, devam eden sürekli ateşler sonucu ya da romatizma veya pulmoner hatta cilt hastalıkları veya parazitozlara sekonder olabileceği düşünöldü. Tedavi ise 18 yüzyıldan daha gelişmiş değildi. Kanatma, diüretikler veya laksatifler gibi ilaçlar; kafaya yönelik manüplasyonlar ise soğuk, tampon, kapak ve BOS üretimini azaltmak için ventriköl içine tentürdiyot veya potasyum hidrat enjeksiyonu gibi uygulamaları kapsıyordu. Yapışkan bantlarla yada lastik bandajlarla kafanın sarılması da güncelliğini korudu. 19.yüzyılın sonlarında sürekli drenaj için çeşitli setonlar (fitil) ve boyunluklu kanüller kullanılmıştır. Ayrıca tekrarlayan lomber ponksiyonda bu esnada kullanılmasıyla beraber, bu uygulamalar çoğu kez etkisiz kalmış ve sıklıkla menenjit sonucu ölümlere sebep olmuştur.

BOS'a 1825 yılında bu ismi veren Magendi 4.ventrikölün kendi adıyla anılan çıkış yolunu tariflediği zaman hidrosefalinin modern konseptinin anlaşıldığı çağ başlamış oluyordu (1,2).

### **3.1.2. HİDROSEFALİNİN TANIMI**

Hidrocefali tek bir patolojik yada iyi tanımlanmış bir hastalık süreci olmaktan çok, birbirinden bağımsız çeşitli durumlarda görölen (tümör, travma, spinal disrafizm gibi) BOS'un dolaşımındaki tıkanıklıklarından, yetersiz emiliminden ve/veya aşırı üretiminden kaynaklanan ventriköl içinde anormal BOS birikiminin neden olduğu yüksek intrakranyal basınç ve ventriköler dilatasyonla karakterize klinik bir tablodur (3-7). Bu nedenle hidrosefali ne tek başına bir patolojik varlık ne de basit olarak tanımlanmış bir hastalık sürecidir. BOS formasyon bozukluğu sonucu meydana gelen KİB artışının ortak yönlerini paylaşan farklı klinik grupları temsil eder.

Pediyatrik nöroşirürjinin kurucusu sayılan Donald Matson (8) hidrosefaliyi şöyle tanımlamıştır:“Hidrocefali bir hastalık değildir. Beyin omurilik sıvısının, hayatın herhangi bir döneminde basınç değışikliğı sonucu (genellikle artan basınç ile) ortaya çıkan patolojik bir durumdur”. Aradan 35 yıl geçmiş olmasına rağmen hidrosefalinin tanımlanmasında göröldüğü gibi çok fazla bir değışiklik olmamamıştır. Sonuç olarak hidrosefali BOS fizyolojisinin bir bozukluğu olup, serebral ventriköllerdeki sıvının net akümülyasyonunu sağlayacak yeterli magnitüddeki BOS'un emilimi ve üretimi arasındaki bir denge bozukluğu olarak tanımlanabilir.

### 3.1.3. EPİDEMİYOLOJİ

Hidrocefali, insidans ve prevalansının hesaplanmasına dayanan bilgiler yönünden zengin değildir. Tam oluşumu ve prevalans verilerini bir araya getirmek zordur çünkü yeni ve güvenilir kayıtlar yoktur. Birçok konjenital ve akkiz bozuklukla birliktelik gösterebildiğinden genel popülasyonda hidrocefalinin insidansı da tam olarak bilinmemektedir (9). Tek ve izole olarak konjenital hidrocefali insidansı 1000 canlı doğumda 1-1.5 olarak kabul edilir (7). Bununla birlikte spina bifida, meningosel, meningomyelosel gibi diğer konjenital nörolojik hastalıklarla hidrocefali insidansı ise yaklaşık olarak 1000 canlı doğumda 1.3 ile 2.9 olduğu varsayılmaktadır (10). Birçok intrakranyal patolojiye bağlı olarak da hidrocefali gelişebilir. Tüm bu gruplar gözönüne alındığında insidans her 1000 canlı doğumda 3-4 oranına ulaşmaktadır (11).

Hidrocefalilerin etyolojisinde oranı %40'lara varan bir grubu konjenital hidrocefaliler oluşturur. Stein ve arkadaşları (12) yaptıkları bir çalışmada konjenital hidrocefali insidansını her 1000 canlı doğumda 0,12-2,5 olarak bulmuşlardır. Konjenital hidrocefali sıklıkla çok sayıda tanınmış malformasyon ve nörolojik sendromla birliktedir. Bu grup içinde aqueduct stenozu tek başına hidrocefalilerin %10'unu oluşturur. İkinci sıklıkta eşlik ettiği patoloji meningomyeloseldir. Diğer sık karşılaşılan nedenler arasında perinatal kanama, travma, subaraknoid kanama, tümör, geçirilmiş enfeksiyonlar, Arnold–Chiari malformasyonu, korpus kallosum agenizisi serebellum hipoplazisi gibi kortikal malformasyonlar sayılabilir (5). Konjenital hidrocefali, akkiz hidrocefali ile karşılaştırıldığında hala pek çok etyolojik faktörün belirsiz olduğu görülmektedir.

Genetik geçişli konjenital hidrocefali etyolojisinde trisomi13, trizomi 18, otozomal resesif geçebilen Dandy-Walker malformasyonu ve tüm hidrocefali etyolojisinde %2 sıklık gösteren X kromozomu geçişli hidrocefali ender bir form olarak erkek hastalarda meydana gelir. Genetik bozukluk sonucu oluşan hidrocefaliler diğer sistem anomalileri ile birlikte görülmektedir (13,14).

### 3.1.4. PATOFİZYOLOJİ

BOS'un ana üretim kaynağı lateral ventriküllerde, 3. ve 4. ventrikül tavanında bulunan koroid pleksuslardır. İnsanda koroid pleksuslar ventriküler yüzeyin %60'ını oluştururken kalan kısmı ependim kaplar. İzole edilmiş koroid pleksus preparasyonlarından alınan sonuç, bu kaynaktan BOS'un üretiminin %80

veya daha fazlasının elde edileceği şeklindedir. Koroid pleksus hariç tutulduğunda ise koroid dışı kaynaklardan üretilen BOS, toplam BOS'un yaklaşık olarak %30'udur (15,16). Bu da progresif hidrosefalinin koroid pleksektomiye rağmen yeterince kontrol edilememesinin nedenini izah eder

Çeşitli grupların çalışmalarının gösterdiği bulguları özetleyen Welch (17) beyin volümünün %15'nin ekstraselüler boşluktan ibaret olduğunu belirtmiştir. Ekstraselüler bölgenin bilinen varlığı, ekstraselüler sıvı ile BOS arasındaki 'alışverişi engellemeyen bir epandimal tabakanın olması ve her iki sıvının benzer kompozisyonları, BOS formasyonunda koroid dışı ana kaynağın beyin parankiminin kendisi olabileceğini belirtmiştir. Görünüşe göre BOS'un %80-%90'ı koroid pleksustan geri kalanıda parankimden üretilmektedir. Koroidal ve koroid dışı kaynaklarda üretilen BOS daha sonra transepandimal yolla pasif olarak lateral ventrikül içine girer ve foramen Monro aracılığı ile 3.ventriküle geçer, burada yapılan BOS ile karışarak Aquaduktus Sylvii ile 4.ventriküle, 4.ventrikülden de iki foramen Luschka ve bir foramen Magendi aracılığı ile sisterna Magna'ya oradan da subaraknoid aralığa (SAA) ulaşır. Sisternleri dolaştıktan sonra villuslar yoluyla venöz boşluklara karışır. BOS üretimi enerji bağımlı bir süreç olup karbonik anhidraz enzimi varlığına bağlıdır. BOS emilimi ise esas olarak sagittal sinüs boyunca uzanan araknoid villuslar aracılığı ile olur. Koroidal pleksuslardan araknoid villilere doğru olan BOS akımı, kardiyak pulsasyonun intrakranyal yansıması ile birlikte oluşan "bulk-flow" şeklinde olur. BOS'nın lenfatik sistem içine absorpsiyonu da emilime yardım eder. BOS yapımı kafa içi basıncından bağımsız iken BOS emilimi kafa içi basıncına bağımlıdır. Eğer KİB artarsa BOS emilimide artar, KİB azalırsa BOS emilimi de azalarak normal kafa içi basıncı korunmaya çalışılır. Hidrosefali;

- 1.BOS üretiminde artma,
- 2.BOS emiliminde azalma,
- 3.BOS akımında blok ve venöz sinüs basıncına artma nedeniyle gelişebilir.

BOS üretiminde artma hemen daima koroid pleksus tümörlerinde görülür ve hidrosefali vakalarının yalnızca %0,5'ini oluşturur. BOS emiliminde azalma ise maternal malnutrisyon, toksinler, enfeksiyonlar, intraventriküler kanama, travma gibi birçok nedene bağlı olarak gelişir. Bir diğer önemli neden de BOS akım yollarındaki tıkanmadır. Bu tıkanma ventrikül içindeki üretim ile superior sagittal sinüs boyunca uzanan emilim alanları arasında olacak bir tıkanıklığa bağlı olarak



gelişir ve aquaduct stenozunda olduğu gibi tam veya subaraknoid kanamada olduğu gibi kısmi olabilir (18-21).

Moleküler biyolojide olan gelişmeler hidrosefalinin fizyopatolojisini anlamada önemli pencereler açmaktadır. Hidrosefali de yapısal değişikliklerin çoğu artmış kafa içi basıncına bağlıdır ama bunun bir genetik defektten mi yoksa artmış basınca bağlı patolojik değişimden mi kaynaklandığı tam olarak açık değildir (22).

Deneysel hidrosefalide gözlenen radyografik ve patolojik bulgular, insanda görülen bulgulardan çok farklı değildir. BOS akımında ani ve tam bir ventriküler tıkanmadan sonraki bir saat içinde ventriküller genişlemeye başlar ve üç saat içinde bu genişleme belirgin hale gelir. Daha sonraki 48-72 saat içindeki ventriküler genişleme hızı azalır orta derecede ve kronik bir ventriküler dilatasyon meydana gelir. 3.günden sonra ise büyüme çok yavaşlar. İlk saatlerdeki hızlı genişlemenin nedeni BOS çıkış yollarında oluşan tıkanıklıktır. Bu evrede serebral sulkuslar, fissürler ve sisternalar oblitere olur. Daha sonra BOS yer yer sağlam, yer yer yarılmış olan ependimadan periventriküler beyaz cevher içine geçerek ventriküler etrafında ödeme neden olur (23,24).

Hidrosefalide oluşan patolojik değişikliklerin çoğu bu ventriküler dilatasyon sonucu artmış kafa içi basıncına bağlı gelişen mekanik distorsiyona, iskemi, ve ekstrasellüler ortamda olan metabolik değişikliklere bağlıdır. İntrakranyal kompartman, basınçdaki dramatik artıştan önce ancak, küçük hacimleri tolere edebilir. Monro-Kellie doktrini olarak bilinen bu kavram total intrakranyal volümün sabit olduğunu belirtir. İntrakranyal volüm (Vik) tüm komponentlerin toplamına eşittir ( $V_{ik} = V_{beyin} + V_{BOS}$ ). Buna göre göre intrakranyal volüm beyin parankimi (%80), kan (%10) ve BOS'un (%10) toplamına eşittir. Bu komponentlerin herhangi birindeki artış KİB artışı serebral perfüzyon basıncı ve serebral kan akımı azalması ile sonuçlanır (25). Ventrikül içinde artan BOS basıncı özellikle parankim volüm azalmasıyla kompanse edilmeye çalışılır. Ancak bir süre sonra komplians-elastans özelliklerine bağlı olarak KİB artışı normal sınırlarda tutulamaz. Parankim volümünün azalması ventriküler dilatasyonu daha da kolaylaştıracaktır. Basınç artması devam ettikçe BOS ile parankim içi basınç farkı ile periventriküler parankim dokusuna penetrasyon ile sıvı geçişi olur. Periventriküler oluşan bu intersitisiyel ödem klinik bulguların daha da artmasına neden olur. Ayrıca akut ve kronik başlangıç gösteren hidrosefalilerin birbirinden farklılıkları vardır. Kronik ventriküler dilatasyonda, ilerleme süresi ne kadar yavaş ve uzunsa beynin

kompanzasyon ve regülasyonu o kadar rahat işler durumda kalmaktadır. Bu tür mekanizmaların işlerliğine izin vermeyecek kadar hızlı gelişen dilatasyonda klinik daha ağır olmaktadır.

Hidrosefalinin tipi veya patogenezinin bağımsız olarak çoğu hastada mikroskobik değişiklikler ve parankimal tahrip görülür. Hidrosefalideki atrofik süreç aksonların primer olarak harabiyetini, sekonder olarak myelin kaybını ve kronik astrogliozisi içerir. Nöronlar selektif olarak etkilenmezler. Bunun nedeni büyük ihtimalle gri cevher kan akımının daha zengin olmasıdır. Olasılıkla gri cevherin artan kan ihtiyacını karşılayabilmek için nöronlar selektif olarak kayba uğramaktadır (26). Beyaz cevherdeki hasar geri dönüşümsüz safhaya girmeden gerekli tedavi protokolleri uygulanmaya başlanmalıdır. Zira bu progresyon durdurulamazsa takip eden süreçte gri cevher hasarında gelişecektir.

### **3.1.5. BOS FONKSİYONLARI VE ÖZELLİKLERİ**

BOS'un en önemli görevi rijid kranyum içinde beyin parankimine bir yastık görevi yapmaktır. Beyin ile BOS'un özgül ağırlıkları hemen hemen eşit olduğundan beyin bu sıvı içinde yüzer durumdadır. Bu nedenle BOS kranyuma gelen darbelerde beynin bütün kitlesi ile beraber hareketini sağlamakta, aynı zamanda bu kuvveti başın bütününe dağıtmaktır. Beyin kan akımı arttığı zaman veya beyin ödemi geliştiğinde BOS hacmi azalarak intrakranyal hacim sabit tutulmaktadır. BOS'un serebral parankimi mekanik olarak korumadan başka beynin ekstrasellüler alanla doğrudan ilişkisini sağlar ve beynin çeşitli metabolik ürünlerinin, hormonların, nörotransmitterlerin dolaşım, dağıtım ve atılımına yardımcı olur. İnsanda günlük BOS yapım hızı 0.37 ml/dk yada 20 ml/saat'tir ve normalde renksiz, alkalin bir sıvı olup, plazmayla izotoniktir ancak daha az protein ihtiva eder. Dansitesi 1003-1008, pH'ı 7,4-7,6'dır. BOS'da %15-45 mg protein, %45-75 mg glikoz bulunur. Sitolojik tetkikinde 0-6 mononükleer hücre bulunması normal kabul edilir (27). Normalde yatar pozisyonda ve istirahatte çocukta 30-70 mmH<sub>2</sub>O, yenidoğanda 20-40 mmH<sub>2</sub>O düzeyindedir (20).

### 3.1.6. HİDROSEFALİ SINIFLAMASI

Hidrosefali tek bir patolojik olay olmayıp geniş bir patoloji grubunu içerir. Bu nedenle çeşitli araştırmacılar tarafından pek çok sınıflama yapılmıştır. İnternal-eksternal hidrosefali, sendromik-nonsendromik hidrosefali, konjenital-akkiz hidrosefali, normal-düşük-yüksek basınçlı hidrosefali gibi birçok sınıflama yapılmış olmasına rağmen, esasında ideal bir sınıflamadan söz etmek oldukça güçtür. Doğası gereği hidrosefali tüm kranyal bölümlerdeki sıvı birikimini çağrıştırdığından Raimondi (28) tarafından aşağıdaki gibi sınıflandırılmıştır

- 1-Parankim içi hidrosefali
  - a-İntrasellüler
  - b-Ekstrasellüler
- 2-Parankim dışı hidrosefali
  - a-Subaraknoid
  - b-Sisternal
  - c-İntraventriküler

Yine tanısal yaklaşımı kolaylaştırması dolayısıyla hidrosefali sendromu dört ayrı sınıf şeklinde kabul edilmiştir:

- 1-Akut hidrosefali
- 2-Kronik hidrosefali
- 3-Normal basınçlı hidrosefali
- 4-Arrest hidrosefali

Bugün için hidrosefalinin altta yatan nedenlerini anlamamıza yardımcı olan ve diğer ventrikülomegali yapan nedenleri daha kolay elimine etmemizi sağlayan, kliniğe en uygun, pratik ve rutin olarak kullanılan Naidich ve Mc lone (29) tarafından önerilen BOS dolanım yollarındaki distorsiyon ve tıkanmayı temel alan bir sınıflamayı sıklıkla kullanmaktayız. Bu sınıflamaya göre hidrosefali,

#### **Komünike Hidrosefali (Non-Obstrüktif Tip):**

İntrakranyal ve spinal BOS dolanım yollarında bir obstrüksiyon yoktur. BOS'un ya fazla salınımı (koroid pleksus papillomu) yada kortikal subarakanoid aralık, arakanoid villi düzeyinde bir patoloji nedeniyle emilim bozukluğu söz konusudur. Bu tabloda radyolojik olarak tüm ventriküllerde genişleme görülür ve intrakranyal BOS basıncının doğrudan yansıması nedeniyle spinal subaraknoid mesafede de basınç yüksektir. Menenjit subarakanoid kanama (spontan, travmatik, kimyasal, cerrahi) ve araknoidit en sık karşılaşılan nedenlerdir. Konjenital olarak da

leptomeningeal enflamasyon ve araknoid villusların yetersizliği bu tabloya neden olur.

### **Non-komünike hidrosefali (Obstrüktif Tip):**

BOS dolanım yollarında bir tıkanıklık nedeniyle ventriküller arasında ya da intrakranyal ve spinal subaraknoid mesafe arasında bağlantı kesilmiştir. Birçok patoloji bu gruba girer. Konjenital olanlar arasında aqueduct stenozu, foramen Monro atrezisi, Arnold-Chiari ve Dandy-Walker malformasyonu, benign intrakranyal kistler ve kafa tabanı anomalileri sayılabilir. Edinilmiş grupta ise tümörler, intraserebral ve intraventriküler kanamalar ön planda gelir.

### **3.1.7. ETYOLOJİ**

Hidrosefali kafa çevresinin genişlemesi ile sinonim bir anlam taşımaz. Metabolik bozukluklara bağlı olarak gelişen herediter makrokranî ve megalensefaliden ayırt edilmesi gerekir ki her iki durumda da ventriküller normal boyuttadır ancak kafa çevresi artmıştır. Buna karşılık serebral agenezis ve porenselalik kist gibi durumlarda beyin dokusu eksikliği vardır; fakat bu eksiklik normal basınçtaki BOS ile kompanse edilir. Bu gibi durumlarda BOS yollarında oluşan dilatasyon, hidrosefaliden ayırt edilmelidir. Bu sebeple etyoloji ve her hastalığın karakteristik özelliği ne olursa olsun, hidrosefali olgularının ortak özelliği kafa çevresinin genişlemesi değil, artan basınç altında anormal miktarlardaki BOS'un, dolanım yollarında meydana getirdiği dilatasyondur. Hidrosefalinin sık görülen etyolojik nedenleri **tablo-1'** de özetlenmiştir.

**Tablo-1.** Hidrosefalinin sık görülen etyolojik nedenleri

	<b>OBSTRÜKTİF HİDROSEFALİ</b>	<b>NON-OBSTRÜKTİF HİDROSEFALİ</b>
<b>KONJENİTAL</b>	*Aqueduct stenozu *Dandy-Walker sendromu *Chiari malformasyonu *Galen veni anevrizması	*Enfeksiyon, subaraknoid kanama, menejit gibi nedenlerle oluşan leptomeninks fibrozisi
<b>KAZANILMIŞ</b>	*Enfeksiyon, kanama *intraventriküler kanama *Ventriküler neoplazm *Abse, granülom *Araknoid kist	*BOS protein ve viskozite artması *Tentorial herniasyon sendromu *Spinal disrafizm

### 3.1.8. KLİNİK

Hidrocefali tüm yaş gruplarında görülebmesine rağmen prezentasyon yaşına ve nedenine bağlı olarak yönetimi ve prognozu belirgin olarak farklılık göstermektedir. Başvuru yakınmaları ve muayene bulguları hastanın yaşı ve hidrocefali gelişim hızıyla yakından ilgilidir. Spesifik etyolojisinden dolayı klinik özellikleri de benzersizdir. Genişleyen bir kafaya sahip olan infant ile sabit bir kafa hacmine sahip olan büyük bir çocuk yada erişkinde klinik bulgularda farklıdır. İnfantlarda ventrikülomegali artmış kafa içi basınç bulguları vermeden uzun süre devam edebilir ve sütürlerin kapanmasından önce basınç arttığında baş çevresinin genişlemesi ile bu özellikler büyük ölçüde modifiye olur. Hidrocefalik infantın klasik görünümü genel olarak bilinir ve kolayca fark edilir. Baş vücuda oranla daha büyük olarak görülür. Tek bir gözlemeden ziyade tekrarlanan ölçümlerin yapılması normalden daha hızlı bir büyüme olduğunu göstermesi bakımından daha önemlidir. Klasik baş çevresi eğrilerinden de artışın yukarı doğru deviasyonunu tesbit etmek mümkündür. Verteksin genişlemesi, kulakların ve gözlerin düşük olması nedeni ile kranyofasial uyumsuzluk çok çarpıcıdır. Genellikle alın çok çıkıntılıdır, skalp incelmış, gerilmiş, parlak görünümlüdür ve skalp venleri dilate olmuştur. Normalde bebek sakin durumda iken ve ayaküstü pozisyonda tutulduğunda kollabe olması gereken bu venlerde kollaps gözlenmez hasta ağladığı zaman ise dilatasyonun daha da arttığı görülür. Fontaneller özellikle de ön fontanel genişlemiş, ve gerilmiş durumdadır. Bebek dik yada 45 derece pozisyonda tutulduğunda ön fontanel deprese olmaz ve görülebilen bir pulsasyonu yoktur. Sütürler ayrılmış olarak palpe edilir. İnfantlar ve küçük çocuklarda kranyumun perküsyonunda ‘çatlak testi sesi’ olarak tanımlanan “Mc Ewen” belirtisi alınır. İlerlemiş hidrocefali vakalarında göz küreleri genellikle aşağıya nadir olarak da dışa doğru yer değiştirir ve irisin üzerinde skleralar görülür. Çeşitli tipte strabismusla sonuçlanan ekstraoküler kas paralizileri olabilir. Arayıcı göz hareketleri ve spontan nistagmus sıklıkla rastlanır. İnfantlarda sütür hatları henüz kapanmamış olduğundan baş çevresi büyümeye devam eder ve oftalmoskopik muayenede genellikle papil ödemi görülmez. Sütürlerin kolaylıkla ayrılmadığı daha büyük çocuklarda papil ödemi daha sık rastlanan bir bulgudur. İleri derecedeki hidrocefali olgularda ise optik atrofi bile olmaktadır (6,7,30-36).

Hidrocefalili İnfantların davranışı büyük ölçüde, artan intrakranyal basıncın baş çevresinin genişlemesi ile yeterli şekilde kompanze edilememesine bağlıdır.

Bundan dolayı hidrosefalinin akut ya da kronik gelişimi de farklı bulgulara neden olur. Eğer hidrosefali yavaş olarak ilerliyorsa iştahsızlık, kusma, motor ve mental gelişimde retardasyon ve hiperirritabilite olmaz. Diğer taraftan kompanse edilemeyen KİB artışı halinde infant kilo almaz, kusma, somnolans, hiperirritabilite, disorganize motor aktivite, tonik boyun refleksleri, hiperaktif derin tendon refleksleri, klonus ve konvülzyonlar, solunum ve dolaşım bozuklukları ortaya çıkar. Böylece ileri derecede ventriküler dilatasyonun olduğu bir infantda nörolojik hasara ait çok az bulgu olabilmesine karşın daha az ancak daha hızlı ventriküler dilatasyon gelişen diğer bir infantda geçici veya kalıcı ciddi fonksiyon bozuklukları ortaya çıkabilir. İster hızlı, ister yavaş olsun, lateral ventriküllerde belirgin dilatasyon olduğunda genellikle dilate ventriküllerin etrafındaki parasantral sahalardan gelen kortikospinal liflerin gerilmesine bağlı olarak alt ekstremitelerde spastik kuvvet kaybı ortaya çıkar (31).

Hidrosefalinin sık olarak rastlanan bulgu ve belirtileri **tablo-2**'de özetlenmiştir.

**Tablo-2.** Hidrosefalinin sık olarak rastlanan bulgu ve belirtileri

<b>PREMATÜR İNFANT</b>	<b>TERM İNFANT</b>	<b>BEBEK/ÇOCUK</b>
• Apne	• İritabilite	• Baş ağrısı
• Bradikardi	• Kusma	• Kusma
• Gergin fontanel	• Uyku hali	• letarji
• Dolgun skalp venleri	• Makrosefali	• Diplopi
• Globoid kafa şekli	• Dolgun skalp venleri	• Papil ödemi
• Hızlı baş çevresi artışı	• Frontal bossing • Mc Ewen bulgusu • Zayıf baş kontrolü • 6. sinir parazisi • Batan güneş manzarası	• 6.sinir parazisi • Hiperrefleksi • Klonus

### 3.1.9. TANI

Nöroradyolojideki önemli teknolojik gelişmeler hidrosefalideki anatomik bulguların erken tanısını mümkün kılmıştır ancak hastaya olan tedavi yaklaşımımızı değiştirmemiştir.

#### **Baş Çevresinin Ölçülmesi:**

Yaşına göre ya da klinik muayenede artmaya devam eden baş çevresi, (yenidoğanda normal baş çevresi 33-35 cm.'dir. Normal baş çevresi artışı; 0-3.ay 1.5 cm/ay, 3-6.ay 1cm/ay, 6-9.ay 0.5-0.75cm/ay) gergin ve kabarık fontanel, ayrılmış sütürler ve hastada hidrosefalini sıklıkla eşlik ettiği anomalilerin varlığı hidrosefali tanısında uyarıcı belirtilerdir. Baş çevresinin normal sınırlarda olması ventriküler genişleme ihtimalini ortadan kaldırmaz. Büyük çocuklarda intrakranial basınç artışına ait semptom ve bulgular da araştırılmalıdır (37).

#### **Transillüminasyon:**

Diagnostik bir testtir. Tamamen karanlık bir odada kuvvetli bir ışık kaynağıyla yapılır.

#### **Bigisayarlı Beyin Tomografisi (BBT):**

Hızlı olması, nadiren sedasyon gerektirmesi gibi avantajlarından dolayı önemli tanı aracıdır. Ventrikül boyutlarında genişleme periventriküler lusens sahaların artması (bu alanlar) ventrikülden parankime doğru aktif BOS geçişi olduğunu göstermektedir.

#### **Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRG):**

Hidrosefali tanısının konulmasında, etyolojisinin aydınlatılmasında tıkanıklık seviyesini belirleyebilmesi, hidrosefaliye eşlik eden patolojiyi ve anatomik detayları yüksek bir görüntü kalitesiyle değişik planlarda gösterebilmesi ve BOS akımını dinamik olarak görüntülenebilmesi nedeniyle en önemli tanı yöntemidir.

Hidrosefali tanısında MRG ve BBT'de görülen tipik özellikleri aşağıda gibidir (37,38).

- Her iki ventrikülün temporal bölümlerinin genişliği  $\geq 2$ mm.
- Sylvian, inter-hemisferik fissürler ve serebral sulkusların silikliği.
- FH/ID $\geq 0.3$  olması. (FH: lateral ventrikülün frontal bölümlerde en geniş olduğu mesafe, ID: Aynı hizada internal tabulalar arası mesafe).

- Lateral ventrikülün frontal horn'ları ve 3.ventrikülün balone olması (Miki mouse görünümü).
- MRG- T2W1'da yüksek, BBT'de düşük periventriküler dansite.
- FH/ID<40 ise normal, <40-50 ise sınırdan, >50 ise hidrosefalidir.
- FH/maksimal bipariyetal mesafe (EVANS ORANI) >%30 olması
- MRG'de sagittal kesitte korpus kallosumun yukarı yaylanması

#### **Transkranyal Doppler (TKD):**

Hidrosefali tanısında hem prenatal, hem de postnatal dönemde faydalıdır. TKD kolay yapılabilmesi, noninvaziv olması, hasta yatağı başında dahi uygulanabilmesi ve hastaya radyasyon vermeden tanıya gidilebilmesi nedeniyle tercih edilir. Yapılan çeşitli çalışmalarda BBT ile TKD arasında ventrikülomegaliyi gösterme açısından mükemmel bir uyum saptanmıştır (39-41). Kranial ultrasonografi ile;

- \*Ventrikülomegali varlığı,
- \*obstrüktif-nonobstrüktif hidrosefali ayırımı,
- \*Seri lomber ponsiyon, geçici eksternal ventriküler drenaj gibi yöntemlerle takip edilen olguların izlenmesi,
- \*Kalıcı ventriküler drenaj takılan hastaların şanttan sağladıkları yararın izlenmesi mümkündür.

#### **3.1.10. TEDAVİ**

Hidrosefalinin temel mekanizmasında BOS akımında tıkanıklık veya emiliminde bozukluk olması, konu ile ilgilenen cerrahları bu akımı yenecek operasyon çeşitleri ya da fazla olan BOS miktarını aktarabilecekleri farklı yüzeyler aramaya itmiştir. Hidrosefali için uygulanan güncel tedavi yöntemlerinin geçmiş yıllardaki ve yayınlanmış tarihi verilerdeki uygulamalarla karşılaştırmak oldukça zordur. Günümüzde uygulanan modern tekniklere ulaşıncaya kadar birçok farklı yöntem denenmiştir.

Enfeksiyondan kaçınmak için ilk kapalı drenaj uygulamaları 19. yüzyılın sonlarında gerçekleştirilmeye başlanmıştır. Bir makina teknisyeni olan John Holter'in çocuğu 1955 yılında myelomeningosel ile doğmuş ve daha sonra hidrosefali gelişmiş olduğundan Holter kendi çocuğu için silikon bir multiple-slit bir valv geliştirmiştir (42). Maalesef bu valv kendi çocuğu için kullanılsa da



başka bir hidrosefalik hastaya başarılı şekilde yerleştirilmiştir. Bu şant sistemi günümüzde halen yaygın olarak kullanılmaktadır.

Şant sistemlerinin ılımlı başarısı ve hidrosefali patogenezinin daha iyi anlaşılması tedavide diğer bir strateji olan. 3.ventrikülostomiye yön vermiştir. Endoskopik 3.ventrikülostomi (ETV) prosedürünün dikkat çekmesi 40 yıl sonra yayınlanan serilerde sıfır mortalite ve düşük komplikasyon oranlarının bildirilmesi ile mümkün olmuştur (43,44). Şantla karşılaştırıldığında ETV hidrosefali için kuşkusuz daha fizyolojik bir çözüm olarak görünmektedir.

Ventrikülomegali ile gelen bir hastanın cerrahi tedavisi ya da izlenmesi konusunda karar vermek kimi zaman kolay kimi zaman ise oldukça zordur. 1961 yılında Houston Neurological Society’de oluşturulan sınıflandırmada tedavide aşağıdaki ilkeler esas alınmıştır (45).

- 1.BOS yapımının azaltılması
- 2.BOS’un emilebileceği veya atılabileceği bir yapı veya alana gönderilmesi
- 3.Ventriküler sistem içerisindeki tıkanıklığa bir by-pass yapılması
- 4.Son deneysel çalışmalar ışığında alternatif tekniklerin geliştirilmesi

Bugün için hidrosefalinin tedavisi cerrahidir ve hiçbir uygun medikal ve radyolojik tedavi metodu yoktur. Cerrahi tedavi endike olan hidrosefali hastalarında günümüzde en sık kullanılan yaklaşımlar:

### **1. Şant Ameliyatları**

Hidrosefali durumuyla ilgilenen ve tedavi etmeye çalışan birçok cerrahın ortak görüşü BOS’un emilebileceği başka bir kompartmana yönlendirilmesidir. Bu amaçla günümüzde birçok şant sistemi kullanılmaktaysa da, bunların birbirine üstünlüğü gösterilememiştir. Hidrosefali tedavisinde kullanılan şant sistemleri valv rezistansına (düşük, orta, yüksek) göre guruplandırılmıştır. Çoğu şant sistemi silikondan üretilir ve tipik olarak üç ortak komponente sahiptir.

- A-Ventriküle yerleştirilen proksimal uç
- B-Periton, plevra veya atriuma yerleştirilen distal uç
- C-Düşük, orta veya yüksek basınçlı şant valvi

Cerrahi işlem seçimini (ventrikülo-peritoneal, ventrikülo-atrial, ventrikülo-plevral, lumbo-peritoneal) belirleyen önemli kriter şüphesiz hastanın yaşı ve hidrosefalinin tipidir. Bugün için ventrikülo-peritoneal (VP) şant uygulaması popüler BOS yönlendirme tekniğidir. Göreceli olarak uygulaması daha kolay, hangi

sebebe dayalı olursa olsun her yaştaki hidrosefali hastası için uygun bir yöntemdir ve komplikasyonlarının düzeltilmesi diğerlerine göre daha kolay, kontrendikasyonları azdır (46).

#### **Şant Endikasyonları:**

##### **genel endikasyonlar**

- Progresif hidrosefali
- Önlenebilir nörolojik defisit varlığı
- Reversibl nörolojik defisit varlığı

##### **özel endikasyonlar**

- Konjenital obstrüktif hidrosefali
- Akkiz obstrüktif hidrosefali
- Semptomatik akkiz hidrosefali.

#### **Şant Kontrendikasyonları:**

##### **genel kontrendikasyonlar**

- Özel girişimle BOS akımının sağlanabileceği obstrüktif hidrosefali
- Arrest hidrosefali

##### **özel kontrendikasyonlar**

- Aktif ventrikülit
- Taze ventriküler kanama
- Aktif sistemik enfeksiyon
- Hidransefali

## **2. Endoskopik 3.Ventrikülostomi (ETV):**

Hidrosefali tedavisinde kullanılan etkili cerrahi yöntemlerden birisidir. Esas olarak obstrüktif tip triventriküler hidrosefali tedavisinde kullanılsa da endikasyon spektrumu giderek genişlemektedir. Bildirilen çeşitli serilerde başarı oranı %60 ile 80 arasında değişmektedir (47-49). ETV'nin amacı ventriküler sistem ile bazal sisternlern arasında serbest BOS akımı sağlamaktır. Bu geçiş, 3.ventrikül tabanında mamiller cisimler ve infindibular resses arasında yer alan tuber cinerumun açılması ile gerçekleştirilen bir pencere sonucunda sağlanır. 3. ventrikül tabanında oluşturulan bu pencere sayesinde lateral ve 3. ventrikül içerisindeki BOS, prepontin sisternaya doğru yönelir. Bu yol ile BOS, kortikal subaraknoid aralığa ulaşarak, araknoid villuslar tarafından emilir (48,50). Böylece BOS dolanımı, aqueduct by-

pass edilerek gerçekleşmiş olur. Bu yöntemin şanta bağlı birçok komplikasyondan kaçılması gibi bir avantajı vardır. Bu mantığın arkasında hastaya şanttın bağımsız bir hayat sunma şansı yatmaktadır (51,52).

Cerrahi tedavide amaç nörولوjik fonksiyonlarda optimum düzelmeyi sağlamak ve iyi bir kozmetik sonuç almak olmalıdır. şantlama beyinde olan büyük morfolojik değişiklikleri, kan akımını, ekstraselüler akım ve fonksiyonu restore edebilir ama hidrosefali derecesi ve süresi artıkça aksonal hasar nörönel ve reaktif glial değişikliklerin geri dönmesi mümkün olmayabilir. Bu nedenle ventrikül boyutlarının küçülmesi her zaman için klinik düzelme anlamına gelmez. Cerrahi sonrası ventrikül boyutlarının küçülmesi beklenebilir, ancak ventrikül boyutlarının normal seviyeler gelmesinden ziyade hastanın klinik ve nöropsikolojik olarak düzelmesi olmalıdır.

### **3.1.11.PROGNOZ**

Değerlendirme yapabilmek için kullanılabilcek en uygun sonuçlar hastanın yaşamına devam edebilmesi ve şantın devamlılığıdır. Mortalite ile ilgili edinilen bilgilerin çoğu tedavi komplikasyonlarına dayanmaktadır. Hidrosefaliye bağlı mortalite gerçek süreçlere dayalı raporlarda bildirilmemiştir. şant enfeksiyonları şant yetersizliğinin en önemli sebebidir (52). şant enfeksiyonuna bağlı mortalite oranları %35 gibi bir seviyede olsa da yakın zamanlara doğru gelindikçe oran düşüş göstermektedir.

Hidrosefali için uygulanan güncel tedavi yöntemlerinin geçmiş yıllardaki ve yayınlanmış tarihi verilerdeki uygulamalarla karşılaştırmak oldukça zordur. Görüntüleme yöntemlerindeki gelişim pnömoensefalografi zamanında bulunabilenden çok daha hafif derecelerdeki hidrosefalinin tesbit edilmesine katkıda bulunmuştur. BOS için şant uygulamalarının basitliği BOS yönlendirme müdahalesi için eşik klinik değerleri aşağıya çekmiştir. Sayılan her iki faktörde uygun hasta yelpazesini genişletmiştir. Çok faklı etyolojiler bağlı olabileceği için tüm hidrosefali hastalarında ortak bir prognozdan bahsetmek zordur. Prognozu etkileyen faktörler arasında etyoloji, yaş, hidrosefali derecesi, süresi ve tipi şant revizyon sayısı ve şant enfeksiyonunun varlığı ve diğer şant komplikasyonları sayılabilir. Ameliyat serileri uzadıkça yaşam kalite ve kantitesinde düşüş gözlenmektedir.

Hidrocefali tedavisinde amaç KİB'i normal değerlere indirerek intrakranyal basınç artışı krizlerini önlemek, beyin dokusu volümünü artırarak serebral parankim kalınlığını en az 3.5cm.'ye ulaştırmak ve tedavi komplikasyonlarını minimize etmektir. Burada korteks kalınlığı hastaların kognitif fonksiyonlarının korunması açısından bir kriter olarak kabul edilmektedir. Beyin dokusu kalınlığıyla mental ve motor beceri gelişimi arasında kesin ilişki bulunmamakla birlikte Young ve ark'ları (53) hidrocefalinin şiddeti ve kognitif fonksiyonlar arasındaki ilişkiyi araştırmak amacıyla yaptıkları bir çalışmada korteks kalınlığı <2 cm. ve başka bir santral sinir sistemi anaomalisi olmayan çocuklarda IQ (İntelligence Quotient) 80'in altında bulunmuş. Korteks kalınlığı 2.8 cm.'ye ulaştığında ise IQ dağılımı normale dönmektedir. Bu nedenle cerrahi tedavide amaç infantın 5 yaşından önce en az 3 cm. korteks kalınlığı ulaşmasını sağlamak olmalıdır. Beş ayı geçmiş çocuklarda bu hedefe ulaşmak daha zorlaştığı içinde tedavinin gecikmeden uygulanması oldukça önem taşımaktadır.

### **3.2. NERVE GROWTH FAKTÖR (NGF)**

Nörotropinler omurgalı sinir sisteminin gelişimi ve idamesi için gerekli olan polipeptid yapılı büyüme faktör ailesidir. Bu ailenin ilk keşfedilen üyesi olan Nerve Growth Faktör (NGF), İtalyan bilim adamı Levi-Montalcini ve ark.(54) tarafından 1952 yılında keşfedilmiştir. NGF'nin keşfinden birkaç dekad sonra benzer yapı ve fonksiyonlara sahip olan beyinden-türemiş nörotropik faktörler (BDNF) keşfedilmiştir. NGF ile yüksek derecede yapısal homolojiyi paylaşan BDNF, nörotropin-3 (NT-3) ve nörotropin-4 (NT-4) gibi nörotropin molekül ailesinin bir bölümüdür (55). Nörotropinler hem memelilerde hem de daha düşük omurgalılarda bulunmaktadır ve nörotropin homologları olan nörotropin-6 (NT-6) ve nörotropin-7 (NT-7) son zamanlarda klonlanmıştır (56).

NGF duyu ve sempatik nöronların sağ kalmasını ve farklılaşmasını teşvik eden bir molekül olarak bulunmuştur. Nöral gelişimdeki rolleri yoğun şekilde karakterize edilmiştir. Fakat son zamanlarda elde edilen bulgular NGF etkilerinin beklenmedik çeşitliliğine işaret etmektedir ve gelişimsel etkilerin NGF biyolojisinin sadece bir açısı olduğunu belirtmektedir. Beyinde en yüksek düzeylerde major kolinerjik yolların olduğu hipokampus, serebral korteks gibi bölgelerde bulunur. Sinir hücrelerinde büyüme, farklılaşma, canlılığını sürdürme ve rejenerasyonda

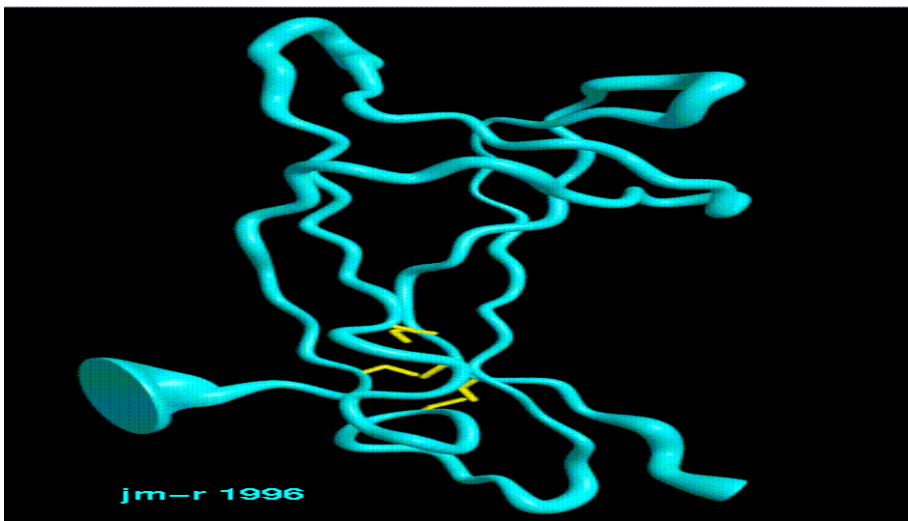
önemlidir. Nörotransmitter sentezinde enzim stimule edici etkisi vardır (57-59). Memelilerde ve diğer omurgalılarda çözünebilen peptid büyüme faktörleri hücrelerarası iletişimde önemli roller oynamaktadır. Etkilerini çeşitli tiplerdeki hücrelerarası ikinci-haberci sistemleriyle etkileşen yüzey membran reseptörleri aracılığıyla sinyal iletimi ile oluştururlar. Bazen şaşırtıcı olarak, pek çok büyüme faktörü, gelişimin farklı aşamalarında veya erişkin yaşamdaki pek çok hücre tipi üzerinde etkili olan çeşitli fonksiyonlara hizmet eder.

NGF, 1951 yılında önce periferik sinir sisteminde (PSS), gelişen nöronların sağ kalmasını ve olgunlaşmasını düzenleyen bir molekül olarak bulunmuştur (60). NGF'nin biyolojik rolü hakkındaki fikirler, genç nöronların farklılaşması ve sağ kalması hakkındaki çalışmalardan kaynaklanan kavramlarca hükmedilmektedir. NGF ve reseptörleri erişkin yaşam boyunca ve yaşlanma sırasında pek çok farklı hücre tipi tarafından üretilmektedir. NGF ve NGF reseptör ekspresyonu, hem PSS hem de santral sinir sisteminde (SSS) olan yaralanmaya yanıt olarak artmış olabilir ve diğer rollerin yanı sıra, her iki nöron ve nöronal olmayan hücreler aracılığıyla endojen sinyal iletiminin, nöroprotektif fonksiyonlara hizmet ettiğini, nöral onarımı kolaylaştırdığını ileri süren bulgular bulunmaktadır (61). Moleküler nörobilimin son yıllardaki en büyük ilerlemelerinden biri felç, travma ve dejeneratif hastalık gibi SSS'den kaynaklanan, hücre hasarının çoğunun nörotoksik aktiviteleri olan, endojen olarak meydana gelen sınırlı sayıda molekül tarafından oluşturulabileceğinin anlaşılması olmuştur. Daha az gelişen ise endojen mekanizmaların nöronal koruma sağlamak üzere mevcut olduğu ve endojen moleküllerin nöroprotektif sinyal iletim fonksiyonlarına hizmet etmek için spesifik olarak oluşturabildiği fikridir (62). NGF'nin, SSS'de yaygın aktiviteye sahip olan nöroprotektif bir molekül olarak görülebilmesi için pek çok kriterin yerine getirilmesi gerekmektedir:

- NGF ve NGF reseptör ekspresyonunun yaralanmaya karşı olan nöral yanıtı etkileyebilen hücresel bölümlerin içinde gerçekleşmeli,
- NGF sinyal iletimi yaralara ve yaralanmaya karşı olan yanıtlara dahil olan hücresel olayları etkileyebilmeli,
- NGF koruyucu etki göstermeli,
- NGF sinyal iletimi yetersizliği artan dejenerasyon ve yaralanmaya hassasiyet ile ilişkili olmalıdır.

### 3.2.1. NGF'nin YAPISI

Son yıllarda yapılan çalışmalarda nörotropinlerin adlarından daha geniş rollerinin olduğu bilgilerle gösterilmiştir. NGF geni insan 1.kromozomu üzerinde bulunmaktadır ve iki ana ekleme varyantı olarak eksprese edilmektedir (63,64). Özellikle 7S formunda 130-140 kD moleküler ağırlığında bir kompleks olup alfa, beta ve gamma olmak üzere 3 alt ünitelerden meydana gelmiştir. 118 aminoasitlik iki tane beta alt ünite birbirine disülfid bağı ile bağlı olup NGF'nin biyolojik aktivitesinden sorumludur. Alfa ve gamma alt ünite, kallikrein protein ailesinin üyesi olup alfa alt ünitenin rolü bilinmezken; gamma alt ünitenin epidermal growth faktörü (EGF) bağlayıcı protein ve beta alt ünitenin işleyişi ile ilgili rolü bilinmektedir. NGF'nin 2,5S purifiye formu 26 kD molekül ağırlığında nonkovalent bağlı 2 farklı alt ünitenin bağlanmasından oluşmuştur. Biyolojik olarak aktif NGF'nin, tam olarak işlenmiş formunun tüm dokularda mevcut olan ve her biri üç zincir içi disülfid köprüsüne sahip olan 13-kPa polipeptid zincir dimerinden oluştuğu görülmektedir. NGF'nin kristal yapısı çözülmüştür (65). NGF dimeri burulmuş beta tabakalardan oluşan bir çekirdek olmak için uzamış bir şekle sahiptir. Molekül aynı zamanda bir sistein-düğüm motifi de sergilemektedir; bir ucunda ters bir dönüş (halka 3) ve diğer ucunda üç beta saç tokası halkaları bulunmaktadır (halka 1,2,3). NGF'nin amino ucu kristal yapısında tanımlanmamıştır ve amino ucundan türemiş olan bir oktapeptid bradikinin-benzeri aktiviteye sahiptir (66). NGF'nin X-ray'deki kromotografik görünümü Şekil-1'de yer almaktadır.



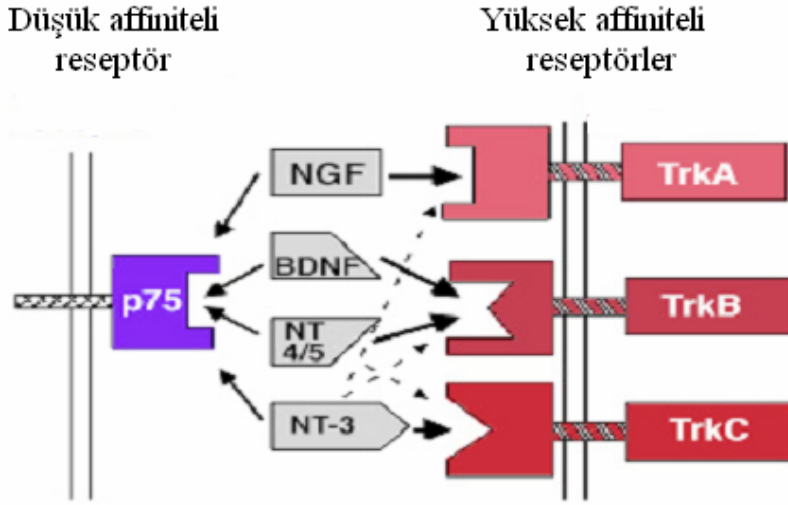
Şekil-1. NGF'nin X-ray kromotografik görünümü

### 3.2.2. NGF OLUŞTURAN HÜCRELER

Vücuttaki sempatik ve duyuşal nöronların nöronal olmayan hedef hücreleri gelişim sırasında NGF üretmektedir. Bunlar ciltteki hedefleri (keratinositler ve melanositler), vasküler ve diğer yumuşak doku hücrelerini ve testis, ovaryum, hipofiz, tiroid ve paratiroid gibi çeşitli endokrin dokuları ve ekzokrin tükrük bezlerini (submandibular bez) içermektedir. Bu hücrelerin çoğu erişkin yaşamları sırasında NGF oluşturmaya ve uyarıya cevap olarak NGF üretimini düzenlemeye devam ederler. Cilt ve mesane gibi organlara dahil olmak üzere bazı dokularda, deneysel bulgular NGF üretiminin yaralanmadan sonra veya doku enflamasyonu veya yaralanmasına yanıt olarak belirgin şekilde artmış olduğunu ileri sürülmektedir; fakat NGF-oluşturan hücre tipleri henüz karakterize edilmemiştir (67). PSS gliada olgunlaşmamış schwann hücreleri ve uydu hücreleri gelişim sırasında NGF oluştururlar. Erişkinlerde olgun miyelin oluşturucu schwann hücreleri, NGF ifadesini tespit edilmeyen seviyelere azaltırlar, fakat sinir yaralanmasından sonra, reaktif ve farklılaşmamış schwann hücreleri NGF üretimini in vivo olarak belirgin şekilde artırırılar; in vitro olarak schwann hücreleri tarafından NGF ekspresyonu sitokinler ve diğer enflamatuar aracılar tarafından artırılır (68). Reseptörleri açısından, NGF ekspresyon desenleri, gelişimin ve hedeften-türemiş nörotropik faktör olarak klasik rolünün ötesinde rolleri olduğunu ileri sürmektedir.

### 3.2.3. NGF RESEPTÖRLERİ

NGF etkisini  $p75^{NTR}$  ve Trk A olmak üzere iki reseptörü aracılığıyla göstermekte olup, bu iki reseptörün sinyalizasyonunun sinerjik, antagonist veya birbirinden bağımsız olabildiği bilinmektedir (69).  $p75^{NTR}$  yaklaşık olarak eşit nanomolar afiniteyle nörotropin ailesinin tüm üyelerini bağlayan bir transmembran glikoproteinidir. NGF' nin TrkA ikinci immunoglobulinler (Ig)-benzeri kısmının iki belirgin yama aracılığıyla bağlandığını göstermektedirler. İlk yama, ilk halkayla birlikte NGF molekülünün "belini" oluşturan dört beta tabakasını içermektedir. Nörotropinler ve reseptörleri arasındaki ilişki **şekil-2**'de gösterilmiştir



**Şekil-2.** Nörotropin Reseptörleri

#### **Trk A reseptörü:**

Tirozin kinaz proteini reseptörleri olan tirozin kinaz A, B, C (Trk A,B,C) spesifik etkili yüksek affiniteli nörotropin reseptörleridir. Trk reseptörleri transmembran, ekstrasellüler ve intraselüler alanda yer almaktadır Trk reseptörlerinin sinyal transdüksiyonu için gerekli olan tirozin kinaz aktivitesi sitozolik alanda yer almaktadır. p75 reseptörü şekil-2’de gösterildiği gibi tüm nörotropinleri bağlarken tirozin kinaz reseptör ailesi farklı nörotropinleri farklı affinite ile bağlamaktadır (70).

TrkA aracılığıyla NGF sinyal iletimi, NGF’ye atanan pek çok klasik nörotropik etkiden biridir. Trk A, tercihen NGF’i bağlamakla beraber düşük affinite ile NT-3, NT-4 ve NT-5’i de bağlamaktadır. TrkB, BDNF ve NT-4’ü yüksek affinite ile bağlarken NT-3’ü daha düşük affinite ile bağlamaktadır. TrkC ise sadece NT-3’ü bağlamaktadır (69). TrkA NGF için spesifik olup; NGF’nin biyolojik aktivitesinin çoğu TrkA reseptörü aracılığıyla gerçekleşir. TrkA reseptörüne bağlanan NGF’ nin üç boyutlu yapısı hakkında son bulgular, mutajenezis çalışmalarıyla sağlanan sonuçların pek çoğu için yapısal bir açıklama sağlamaktadır. NGF’nin TrkA ikinci immunoglobulinler (Ig)-benzeri kısmının iki belirgin yama aracılığıyla bağlandığını göstermektedirler (71).



### **P75 reseptörü:**

p75<sup>NTR</sup> düşük affiniteli NGF reseptörü olup Tümör Nekrotizan Faktör (TNF) reseptör ailesine aittir. Glikoprotein yapısında olup transmembran ve ekstraselüler alanda yer almaktadır

Pan-nörotropin reseptörü olarak etkimekte, yani NGF dışında BDNF, NT-3 ve NT-4, NT-5 gibi diğer nörotropinleri de bağlamaktadır. p75<sup>NTR</sup> reseptörü 75 kDa ağırlığında olup  $1.7 \times 10^{-9}$  M konsantrasyondadır. p75<sup>NTR</sup> reseptörü ilk izole edilen nörotropin reseptörü olmasına rağmen rolü tam olarak aydınlatılamamıştır. NGF'nin indüklediği proapoptotik süreçte mediatör olarak görev yaptığı düşünülmektedir (61,72).

Hem NGF hem de reseptörleri gelişim, erişkin yaşam-yaşlanma sırasında SSS ve PSS'deki bağışıklık, enflamatuar sistemdeki ve çeşitli dokulardaki pek çok hücre tipi tarafından oluşturulmaktadır. Nöronal ve nöronal olmayan hücrelerin NGF oluşturan ve/veya NGF'ye yanıt oluşturan potansiyele sahip olan geniş bir aralığı ele alındığında, NGF sinyal iletimi ile oynanabilecek farklı fonksiyonlara ait ipuçları NGF ve reseptörlerinin ekspresyonunun incelenmesiyle elde edilmiştir. Gelişme sırasında NGF'nin hedef hücreler tarafından ekspresyonu, afferent nöronlar için bir sağ kalma ve olgunlaşma faktörü olarak rolüyle uyumludur. NGF ve NGF reseptör gen ekspresyonu için kanıtların spesifik hücrelerde ve dokularda belgelenmesi NGF etkilerinin çokluğunun belgelenmesi ve fizyolojik önemlerinin yorumlanması için gereklidir.

### **3.2 4. NGF ve PERİFERİK SİNİR SİSTEMİ**

Periferik sinir sisteminde NGF'nin ana rolü hasarlanmış nöronlarda akson rejenerasyonunu sağlamak ve substance P ve Calsitonin Gene Related Peptid (CGRP) gibi nöropeptidlerin sentez ve salınımını arttırmaktır. Schwann hücreleri aksonotomiyi takiben aksonlarla olan temasın yok olmasına, lokal doku yaralanmasına yanıt olarak veya eğer enflamatuar sitokinlerce uyarıldıysalar p75<sup>NTR</sup> yi belirgin şekilde arttırmaktadır (73). NGF reseptörlerinin PSS'deki ekspresyon desenleri gelişim, erişkin yaşamı ve takip eden yaralanma sırasında farklı fonksiyonları ileri sürmektedir. Dorsal kök ganglionlarının (DRG) termosensitif ve ağrı sensitif duysal nöronlarının yaygın kaybı ile mekanik ve termal hiperaljezi, duysal defisitli periferik nöropati, periferik ağrı ve inflammatuar cevabı regüle etmede rolü olduğu sanılmaktadır.

### **3.2.5. NGF ve MERKEZİ SİNİR SİSTEMİ**

#### **NGF Reseptör Eksprese Eden Hücreler:**

Santral sinir sisteminde p75<sup>NTR</sup> gen ekspresyonu, özellikle gelişim sırasında yaygındır. Hem ön beyin kolinerjik nöronların her iki majör popülasyonlarına ek olarak p75<sup>NTR</sup> mRNA ve protein, hem beyin hem de beyin kökündeki gelişmekte olan nöronal popülasyonlarda bulunmaktadır (74). Bazal önbeyin kompleksinin kolinerjik nöronları hem TrkA'yı hem de p75<sup>NTR</sup>'yi gelişim sırasında ve erişkin yaşamı boyunca eksprese ederler. TrkA ekspresyonunun, fakat p75<sup>NTR</sup>'nin değil, yaşlı hayvanlarda bu nöronlarda anlamlı şekilde azalmış olması ilginçtir ve Alzheimer hastalığı olan yaşlı hastalarda da özellikle indirgenmiştir (75).

#### **MSS'de NGF üreten hücreler:**

NGF gelişim sırasında ve erişkin yaşam boyunca SSS'de üretilmektedir. NGF-üreten hücreler bazal önbeyin kolinerjik nöronların kortikal hedef bölgelerinde bulunmaktadır. Glial hücrelerin de zaman zaman NGF içermelerine rağmen, hücrelerin çoğu, piramitsel nöronlar dahil olmak üzere nöronlardır (76).

### **3.2.6. NGF VE DİĞER MOLEKÜLER SİNYAL İLETİMLERİ ARASINDAKİ ETKİLEŞİMLER.**

#### **Glutamat:**

Hem NGF hem de glutamat sinyal iletimi gelişim sırasında nöronal sağ kalma ve nöronal fazlalığının düzenlenmesinde iyi belgelenmiş etkilere sahiptir. Glutamat ve NGF veya diğer nörotropinler arasında gelişim sırasında sinirsel sağ kalmayı veya morfolojiyi şekillendiren sinerjik etkileşimler olduğu hakkında da bilgiler bulunmaktadır. Nöronal uyarılabilirliği düzenleyen nörotropin sinyal iletimi olgun nöronlarda mevcuttur. Bu etkilere dahil olan hücrelerarası sinyal iletimi mekanizmaları henüz bilinmemektedir; fakat Sitoplazmik Ca<sup>2+</sup> seviyelerinin modülasyonu dahil olmak üzere, pek çok yolakla mümkün gibi görünmektedir (77)

#### **Östrojen:**

Östrojen nöronal büyümeyi ve farklılaşmayı artırır ve sito-skeletal ve büyümeye ilişkili gen ekspresyonunu düzenler. Artık aynı hücrelerin içinde hem östrojenin ve NGF reseptörlerinin ko-lokalizasyonu hakkında hem de MAPK (mitogen-activated protein kinase) yolağından NGF ve östrojen sinyal iletimi için direkt uyum bulguları vardır. Bu gibi mekanizmalar östrojenin nöral fonksiyonu üzerindeki pek çok modülatör etkisine katkıda bulunabilir (78).

### **Hücrelerarası sinyaller:**

Hücrelerarası  $Ca^{2+}$  üzerindeki NGF sinyal iletimi etkileri çok fazla ilgi çekmektedir.  $Ca^{2+}$ 'un NGF ve diğer nörotropinlerin biyolojisinin pek çok hususunda önemli bir rol oynadığı hakkında nedenler bulunmaktadır. TrkA aktivasyonu hücrelerarası  $Ca^{2+}$  mobilizasyonunu da arttırmıştır (79). Hücrelerarası  $Ca^{2+}$ 'daki akut değişiklikler aracılığıyla NGF'nin nörotransmitterlerin veya diğer nörotropinlerin artan salınımı aracılığıyla sinapsların davranışını etkileyebileceğini ileri sürülmüştür (80).

### **3.2.7. NGF'nin ETKİLERİ VE FONKSİYONLARI**

NGF ve NGF reseptörlerini eksprese eden pek çok hücre tipi ve NGF tarafından tetiklenen çeşitli hücrelerarası sinyal iletimi basamağı ele alındığında, NGF sinyal iletiminin yetişkinlerde, gelişim sırasında pek çok farklı fonksiyona dahil olması şaşırtıcı değildir. NGF pek çok hücrelerarası iletişim tipine aracılık etmektedir. NGF'nin;

- a) Nöronları etkileyen gerileyen şekilde taşınan, hedeften-türemiş faktör,
- b) Hem nöronları hem nöronal olmayan hücreleri etkileyen lokal olarak salınan bir parakrin faktör,
- c) NGF üreten ve salınan aynı hücreleri üzerinde etki gösteren bir otokrin faktör,
- d) Kan dolaşımıyla taşınmadan sonra etki gösteren bir endokrin faktör olarak etki yaptığı gösterilmiştir (81,82).

### **Gelişmede NGF'nin Roller:**

NGF nöronal ve nöronal olmayan hücrelerin gelişiminde birçok role sahiptir. Bu popülasyonların her biri için NGF klasik hedeften-türemiş nörotropik ilişkilerde yer alır. NGF geninin bozulması pek çok küçük nosiseptif DRG nöronlarının ve PSS'deki sempatik nöronların çoğunun kaybıyla sonuçlanmıştır (83). NGF geninin bozulması için heterozigot olan hayvanların SSS'inde bazal önbeyin kolinerjik nöronların sayısında açık bir azalma, bu hücrelerin atrofisi ve hipokampusun kolinerjik innervasyonunda azalma olmuştur (84). NGF'nin gelişmekte olan sinir sistemindeki etkilerinin detaylandırılması hakkında ek çalışmaların gerekli olmasına rağmen, gen bozulma çalışmaları hem PSS hem de SSS nöronlarının sağ kalması ve farklılaşmasında önemli bir rolleri olduğunu belgelemiştir (61).

### **Erişkinlerde NGF' nin Roller:**

Hem NGF hem de NGF reseptörleri erişkin yaşam ve yaşlanma boyunca pek çok farklı hücre tipi ile eksprese edilmeye ve dinamik olarak düzenlenmeye devam etmektedir. Erişkinlerdeki farklı NGF fonksiyonları hakkında bilgi hem NGF' ye yanıt veren nöronlar, hem de nöronal olmayan hücre tipleri için ortaya çıkmaktadır. NGF'nin glial hücreler ve diğer nöronal olmayan hücreler tarafından yaygın olarak üretimi diğer NGF fonksiyon tipleri hakkında enflamasyondaki ve SSS, PSS ve periferel dokudaki yaralanmaya olan yanıt rolleri arasındaki göze çarpan yeni fikirlere yol açmaktadır. NGF' nin şu anda çok da iyi anlaşılmayan fonksiyonlara sahip olduğu görülmektedir. Örneğin, lateral serebral ventriküllere infüze olan NGF sıçanlarda hipofajiyi ve kilo kaybını indüklemektedir (85) ve NGF tedavisinin klinik deneylerde hastaların iştahını etkilediği bildirilmiştir (86).

### **3.2.8. NGF VE NÖRONAL KORUMA**

NGF' nin diğer fonksiyonlarının yanı sıra nöronları doku hasarına yanıt sırasında oluşturulan endojen toksik olaylardan koruduğunu ve NGF sinyal iletiminin tekrar büyüme ve tamirati kolaylaştırdığını ileri sürmektedir. Nöronal koruma ile ilişkili olan sinyal iletimi mekanizması tanımlanmamıştır (65).

NGF' nin PC 12 hücrelerini anoreksiyadan ve glukoz tükenmesinden veya nitrik asit sitotoksitesinden koruduğu, endojen NGF sinyal iletiminin kaybının bu hücrelerin eksitotoksiteye olan hassasiyetinin artmasına yol açtığı da ileri sürülmektedirler. NGF'nin önbeyin nöronlarını iskemi, hipoglisemi ve metabolik stres, etanol toksisitesi ve glutamata karşı nöroprotektif etkisi sayısız in vivo deneysel modelde doğrulanmıştır (87-93). Ancak, NGF sinyal iletiminin TrkA ve p75<sup>NTR</sup> eksprese eden nöronları glutamat reseptörünün aracılık ettiği ölümden koruyan hücrelerarası yollar henüz tanımlanmamıştır

### **NGF-Olmayan Reseptörleri Eksprese Eden Nöronların NGF'nin Aracılık Ettiği Nöronal Korumanın Potansiyel Mekanizması:**

NGF reseptörlerini eksprese etmeyen nöronların NGF' nin aracılık ettiği korunmasının temelini oluşturan sinyal iletim mekanizmaları anlaşılmamıştır. Bazı durumlarda korunmanın hücrelerarası Ca<sup>2+</sup> seviyelerinin stabilizasyonunu ve aşırı glutamat sinyal iletimi veya oksidatif stresin tetiklediği hücre ölümüyle ilişkili olan sitoplazmik Ca<sup>2+</sup> deki dalgalanmanın önlenmesini içerdiği gösterilmiştir (77).

### 3.2.9. NGF ve HİDROSEFALİ

NGF ve diğer nörotropin ailesi üyelerinin fonksiyonları üzerindeki ilk çalışmalar, doğal olarak nöronal sağ kalma rollerine odaklanmıştır (94). Nörotropik hipotezin katı şekilde yorumlanması nöronların sadece gelişme sırasında değil erişkin yaşam ve yaşlanma boyunca tek bir hedeften-türemiş nörotropinin sürekli, sağlanmasına bağlı olabileceği önerisine yol açmıştır. Bu fikrin apaçık bir uzantısı bu sürekli olarak gereken hedeften-türemiş nörotropik sürekliliğin kesintiye uğramasının yaşlanma ve dejeneratif hastalıkta nöronal ölümün direkt nedeni olabileceğidir. SSS' de yaralanmalar veya travma, iskemi, dejeneratif hastalık gibi durumlar NGF ve NGF reseptörlerindeki, onarım sürecinde dahil olan hücreler tarafından ekspresyonun hızlı ve önemli artışını tetikler. Pek çok bulgu NGF sinyal iletiminin bu durumların bazılarında nöral bağlantıların onarımını veya tekrar organizasyonunu kolaylaştırabileceğini ileri sürmektedir (65). İyi karakterize bir polipeptid olan NGF nöronların yaşamasında, hücresel gelişmesinde farklılaşmasında, rejenerasyonunda, sinaptogenezinde özellikle de gelişen beyinlerde nöranal dejenerasyon ve hücre ölümünü engelleyen, yaralanma ve yaşa bağlı atrofinin neden olduğu hasarı iyileştiren doğal hedef-kaynaklı nöroprotektif bir ajandır (95). NGF birçok nörolojik hastalıkta BOS'daki en önemli büyüme faktörleri ve değişikliklerinden biri olduğu görülmüştür.

Fizyolojik koşullar altında nöronlar tarafından üretilir ve nöranal aktivite ile kontrol edilir ayrıca epileptiform aktiviteyi takiben hipokampal nöron veya astrositler tarafından da sekrete edildiği saptanmıştır. Bu büyüme faktörleri nöranal gelişme, ayrışmanın modülatörüdür ve nörolojik hastalıklar ve gelişimsel bozukluklarla değişiklik gösterirler, gelişme süresince spesifik zamanlarında veya özel fizyolojik koşullar altında BOS'da mevcut olarak bulunurlar. Normal beyinde NGF sentezinde nöronlar rol oynarken hasar görmüş beyinde ise glial hücrelerde NGF sekrete edebilirler. BOS üretim ve emilim dengesizliğindeki bozukluklar salınan bu faktörlerin konsantrasyonlarında ciddi değişikliklere yol açabilirler Miyajima ve ark.'ları (96) hidrosefalik ratlar üzerinde yaptıkları bir çalışmada hidrosefalinin progresyonu süresince NGF düzeyinin yükselmiş olduğunu saptamışlardır. Yine yapılan başka bir deneysel çalışmada ise bu nöropeptidlerin BOS'daki konsantrasyonun fizyolojik aktiviteyle değiştiği tesbit edilmiştir (97). Bu yüksek NGF ve NT3'ün kaynağı da büyük olasılıkla astrosit ve oligodendrositler olduğu tahmin edilmektedir. Hidrosefalili hastaların BOS'unda artmış NGF

konsantrasyonlarının muhtemel nedeni hasarlanmış beyindeki glial hücrelerin çoğalmasından kaynaklanıyor olabilir.

Primer kortikal atrofi sonucu Hidrosefalideki ventriküler genişleme meydana gelir. Çünkü serebral korteksteki bir çok nöron hasara uğramıştır ve yerlerini reaktif astrogliosis bırakmıştır. Bu da BOS'daki NGF artışını indüklemiştir. Hidrosefalide glial hücrelerin NGF üretimi nörodejeneratif değişikliklere verilen bir cevaptır. Bu nedenle NGF'yi basit bir protein komponenti olarak görmemek gerekir çünkü hidrosefali patofizyolojisinde önemli bir yer tutmaktadır. BOS'daki NGF düzeyi yaşla ilişkilidir. Yenidoğan ve çocuklarda yüksek iken, sağlıklı erişkinlerde saptanamaz olur. Değişik beyin yaralanmalarında örneğin elektriksel uyarım ve nörotosinlerle tedavide NGF düzeyi artırılabilir ki bu durumda aksonal zararın nöron tamirinde önemli bir rolü oynar (98). Nöronların farklılaşmasında ve yaşamasının kontrolünde NGF'nin rolü olduğu bilindiği gibi hidrosefalili hastaların zarar gören sinir hücrelerinin iyileşmesinde de NGF rol oynayabilir. Bundan dolayı hidrosefalili hastalarda NGF artışı, hidrosefalide ve diğer nörodejeneratif hastalıklarda oluşan değişikliklere karşı aktif bir cevabı temsil etmektedir.

### **3.3. TRANSKRANYAL DOPPLER ULTRASONOGRAFİ (TKD)**

Yaklaşık 20 yıllık bir süredir, TKD Willis poligonundaki majör damarların kan akım hızının ölçülmesine olanak sağlamaktadır. Bu girişimsel olmayan ve zararsız yöntemle hem ameliyathane hem de yoğun bakım ünitesinde monitorizasyon yapılabilmektedir. İntrakranyal hemodinamiklerin böyle kolaylıkla ve seri bir biçimde ölçülebilmesi hem klinik hemde araştırma uygulamalarında büyük artışa yol açmıştır. Akım hızının akıma eşit olmaması ve bu tekniğin uygulamasının bazen zor ve yapan kişiye dayalı olması gerçeğine rağmen, serebral vasküler yapıların TKD ile incelenmesi gelişen teknolojiye paralel olarak kolaylıkla uyulanabilen bir yöntem halini almıştır. Serebral tutulumu neden olan nöropatolojik hastalıkların büyük çoğunluğu, serebral kan akımında meydana gelen değişikliklerle yakın ilişkidir. Bu nedenle, B mode incelemede anormal sonografik bulguları olan hastalarda TKD ile görüntüleme önemli ilave bilgiler vermektedir (99,100).

Doppler sonografi konvansiyonel sonografiye ek olarak vücutta hareketli elemanların hareketlerinden kaynaklanan eko frekans şift bilgisini algılayıp, bu

bilgiyi akım grafiği, ses veya renk sinyali olarak inceleme olanağı sağlayan sonografik tekniktir.

### 3.3.1. DOPPLER PRENSİPLERİ

Doppler etkisi 1842'de Avusturyalı bir fizikçi olan Johann Christian Doppler tarafından tanımlanmıştır. Doppler etkisi hareketli bir kaynaktan çıkan sesin farklı frekanslarda algılanmasıdır. Bu kavrama klasik örnek yerinde sabit duran bir dinleyicinin, kendisine yaklaşan ya da uzaklaşan trenin düdüğünü değişik frekanslarda duymasındadır (101).

Hareket etmeyen bir nesneden dönen ekolar ultrason demetinin frekansında hiçbir değişiklik oluşturmazlar. Oysa probdan uzaklaşan yönde hareket eden nesneden dönen ekolar daha düşük frekansa sahiptirler. Dolayısıyla alınan ve gönderilen frekanslar arasındaki fark negatif bir Doppler frekans şiftine ya da farkına neden olur. Buna karşılık proba doğru hareket eden nesnelere dönen ekolar gönderilen frekanstan daha yüksek bir frekansa sahiptirler. Fark, pozitif bir Doppler şifti oluşturur. Kısaca gönderilen frekans  $F_o$  ve alınan frekans  $F_r$  olarak ifade edilirse frekans şifti bu ikisi arasındaki farktır. Yani:

$$\text{Frekans şifti} = F_d = F_o - F_r \text{ dır.}$$

Bu sonuç ( $F_d$ ) pozitif ( $F_o > F_r$ ) ise nesne proba yaklaşıyor, negatif ( $F_o < F_r$ ) ise probdan uzaklaşıyor demektir. İncelenen bölgede hareket halinde bir nesne yoksa  $F_r = F_d$ 'dir. Frekans farklılığı bize nesnelere ya da kanın şekilli elemanlarının, bir başka deyişle kan akım yönünü bildirmektedir.

Doppler etkisi sadece akım yönünü vermez. Aynı zamanda akım hızı konusunda da bilgi verir. Bunun için ultrason demeti ile hareket eden nesnenin (kanın şekilli elemanlarının) yönü arasındaki açıyı ( $\theta$ ), ve sesin dokudaki hızını ( $c=1540$  cm/sn) bilmek gerekmektedir. Bunlarda bilindiğinde bu denklem aşağıdaki şekilde formüle edilir.

$$F_d = F_o - F_r = (2 \cdot F_o \cdot V \cdot \cos \theta) / c$$

Doppler etkisinin keşfi ile şu ana kadar olan gelişmeler sonucunda tıpta kullandığımız yöntemler şöyle özetlenebilir:

#### **Sürekli Dalga Formunda-Continuous Wave-Doppler (CW):**

En basit Doppler yöntemidir. İki ayrı transduser içerir. Biri sürekli dalga yollarken diğeri de dönen ekoları toplar. Her iki kristal bağımsız ve sürekli çalıştığından yalnızca o hat üzerinde izlenen damarlarda derinliği bilinmez.

akımın varlığını ve yönünü saptar, ancak farklı derinlikteki damarlardan gelen sinyalleri ayıramaz. Genellikle ekstremitelerde damarlarının değerlendirilmesi ve çocuk kalp seslerinin izlenmesinde kullanılır.

### **Pulse Dalga Formunda-Pulse Wave-Doppler (PW):**

Buradaki sinyal belli aralıklarla yollanmakta ve dolayısıyla sinyalin geri geldiği zaman bilinmektedir. Sinyalin geri gelme zamanı sinyali aldığı derinlik konusunda bize bilgi verebilmektedir.

### **Dupleks Doppler:**

Aslında bir puls dalga formu Doppler'dir. Tek farkı Doppler spektrum bilgisi ile B mod görüntü bilgisinin birlikte kullanımınıdır. Proba dönen ekolar B mod (gri skala) görüntü ve Doppler dalga formunun birlikte görüntülenebilmesi için işlenir (102).

### **Renkli Doppler Görüntüleme (RDG):**

Renkli Doppler görüntüleme iki tip bilginin birleştirilmesine dayanır:

1. Gri skala görüntü, dönen ekoların amplitüdlerinin işlenmesiyle oluşturulur.
2. Renkli Doppler komponent ise gri skala görüntüden çok daha düşük frekanslarda yaratılır (3 ile 10 milyon Hz'e karşılık 20.000 Hz).

Döner ekoların üzerinde özel bir matematiksel işlem "otokorelasyon" yapılarak renkli Doppler görüntüsü oluşturulur.

### **Power Doppler Görüntüleme (PDG):**

Power Doppler'de, Renkli Dopplerde görüntüyü oluşturan iki parametreden biri olan frekans primer olarak kullanılmaz, asıl ilgilenilen örnekleme volümündeki eritrosit sayısı, ya da bir diğer deyişle amplitüddür. Dolayısıyla hem anjiyografik görüntüye benzer bütün bir bilgi, hem de spektral inceleme ile fonksiyonel bilgi elde edilebilmektedir. Ek olarak Power Doppler organ parankim perfüzyonu konusunda önemli bilgiler vermekte ve perfüzyonel defektler ile enfarkt alanlarının net olarak ayırt edilebilmesini sağlaması birçok alanda RDG'ye göre üstünlük sağlamaktadır. Dolayısıyla PDG'nin yapısal bilgi verileri çok daha yüksektir.

Dupleks Doppler sayesinde, spektral bir analiz yapılarak vasküler direnci hesap etmek için birçok parametre geliştirilmiştir. Vasküler direnç aynı zamanda o vasküler yapının beslendiği alanda parankimal direnci yansıtmaktadır. Pratikte en çok kullanılan ve en güvenilir iki direnç parametresi Rejistik İndeks (RI) ve Pulsatilité İndeksidir (PI).



**Rezistif İndeks (Rİ):** Tekrarlı ölçümlerdeki güvenilirliği nedeni ile aynı gözlemci ya da farklı gözlemciler arasındaki değişkenliği en aza indirmek amacıyla özellikle tortüöz vasküler yapılarda kısaca Rİ olarak belirtilen rezistif indeks en yaygın kullanım alanına sahip direnç parametresidir Rİ şöyle formüle edilebilir (101). (DSH=Diastol Sonu Hız)

$$R\dot{I} = (V_{\max} - DSH) / V_{\max}$$

Damar trasesini tam belirleyemediğimiz tortüöz yapılarda yani radial ve spiral arter ve arteriollerde, intratümöral vaskülarizasyonda ortalama akım çok büyük anlam taşımaz. Çünkü damarı uygun bir açı ile görüntülemek ya da anlamlı bir debi ölçebilmek mümkün değildir. Bu durumlarda hem tekrarlanabilme kolaylığı hem de damar özellikleri açısından Rİ değeri çok daha anlamlıdır.

**Pulsatilité indeks (Pİ):** Yaygın olarak kullanılan vasküler direnç parametrelerinden biridir. Kısaca Pİ olarak ifade edilmektedir (101). Şöyle formüle edilebilir (OH:Ortalama hız):

$$P\dot{I} = (V_{\max} - DSH) / OH$$

Transkraniyel Doppler sonografi (TKD) terimi Aaslid ve ark. (103) tarafından yakın zamanda subaraknoid kanamalar sonrası gelişen serebral arteriyel vazospazmı ve serebral arterlerin kan akım hızlarını tespit etmek için tanımlanan, yeni bir ultrasonik tekniği ifade eder. Son yıllarda 2 MHz pulse'lık doppler tekniği pratik klinik amaçlar için olduğu kadar, bilimsel amaçlı tüm serebral damar incelemeleri alanında faydalı bir araç haline gelmiştir.

TKD, Manyetik Rezonans Anjiyografi (MRA) ve Bilgisayarlı Tomografi Anjiyografi (BTA) noninvaziv modalitelerdir ve çoğu zaman sonuçları hala altın standart olan intraarteriyel konvansiyonel veya Dijital Substraksiyon Anjiyografi (DSA) ile karşılaştırılırlar. Bazı alanlarda noninvaziv modaliteler, DSA'ya ciddi rakip olsalar da tümünün kısıtlı kaldığı alanlar vardır (104).

TKD ile serebral arterleri akım yönleri ile ilgili olarak renklerle kodlanmış biçimde vizualize etmek mümkündür. TKD incelemeleri maksimal in situ intensiteleri 86-405 mW/cm<sup>2</sup> gibi yüksek enerji çıktısı olan düşük frekanslı (2-2,5 MHz) transduserlerle yapılır (104).

Skalp, kranyal kemik yapıları ve beyin dokusu hem üretilen ultrasonik dalgaları yansıtır penetrasyonu azaltmaları hem de şekilleri nedeniyle sanki bikonkav merceğe gibi davranmaları sonucu, kafa içine ulaşan ultrasonik dalgaların intensitelerini atenüe edip, dispersiyona uğrattırlar. Bu nedenle gönderilen ve geri

alınan ses dalgalarının amplifiye edilmesine ve distorsiyonlarının düzeltilmesine gereksinim vardır (104-106).

Bilgisayarlı sistemler aracılığıyla bu sorun bugün çözülmüşse de, parankim görüntü kalitesi hala BBT ve MRG'ye göre istenen düzeyde değildir. İzlenen anatomik oluşum ile transduser arasındaki mesafe de diğer önemli bir konudur, çünkü ses dalgasının intensitesi ses dalgasının katettiği mesafenin üssü ile ters orantılı olarak azalır. Ayrıca popülasyonun %3-5'inde kalvaryal kemiklerin hiperostotik olması nedeniyle serebral arterlerin bir kısmı veya hiçbirini görüntülemek mümkün olamaz (104,107).

### 3.3.2. İNCELEME TEKNİĞİ

TCD tekniği gereği uygulama yapana bağımlılık gösterir, bu nedenle sonuçlarının güvenilir olması için oldukça becerili bir uygulama gerektirir. Aynı hastanın tetkiklerinin aynı kişi tarafından yapılması veya TKD kararlarında kullanacak kişinin bu basit tetkiki kendisinin yapması güvenilirliği artırır. Çünkü serebral arterlerin ardışık incelemesi, hasta yatarken anatomiyi doğrudan görmeden inceleme derinliği ve prob açısında hassas değişiklikler yapmayı gerektirir.

Tüm TKD incelemeleri serebral vasküler yapıların simültane olarak B-mod ve renkli Doppler ile görüntülenmesine dayanır. TKD incelemesi supin pozisyonda hareketsiz olarak yatabilen tüm kişilere uygulanabilir. İnceleme için ön hazırlık gerekmez. İncelemeyi yapacak olan hekimin pozisyonu hastaya göre hastanın başucunda yada hastanın sağında olmalıdır. Hasta supin pozisyonda ileri bakar şekilde yatar. Daha az tercih edilmekle birlikte hasta başını incelenen taraf yukarı gelecek şekilde çevirebilir (105).

TKD incelemelerinde insan kranyumunda doğal olarak bulunan beş değişik "akustik pencere" kullanılır (103-108). Bunlar:

#### 1. Transtemporal Pencere (TTP):

En sık kullanılan bölge, kulağın önünde ve zigomatik arkın üst kısmında yer alan temporal squama üstündeki ultrasonik 'temporal pencere'. adı verilen bölgedir. Kafatasının bu bölgesi genellikle yüksek frekanslı ses dalgalarının geçişine izin verecek şekilde ince ve homojendir. Temporal kemiğin suprazigomatik parçasının inceliğine bağlı olarak üç tane TTP tanımlanmıştır

**a-Posterior TTP:** Eksternal akustik kanalın hemen anteriorunda, tragusun yanında yer alır. Anterior ve posterior serebral dolaşım ayırımı en iyi bu pencereden yapılır. Çoğu zaman tüm TKD incelemesi boyunca tek başına yeterli bilgi edinilmesini sağlar.

**b-Medial TTP:** Posterior TTP'nin 1,5 cm anteriorunda yer alır.

**c-Anterior TTP:** Medial TTP'nin 1,5 cm anteroinferiorunda bulunur.

TTP'ler rutin olarak Orta serebral arterin (MCA:Middle Cerebral Artery), posterior serebral (PCA:Posterior Cerebral Artery), anterior serebral arterler (ACA Anterior Cerebral Artery) ile internal karotid arterin (İCA:Internal Carotid Artery) intrakranial parçasının değerlendirilmesinde yeterlidir. Anterior komünikan (ACoA:Anterior Communican Artery) ve posterior komünikan arterler (PCoA: Posterior Communican Artery) normal kişilerde saptanmazken kollateral olarak görev yaptıklarında artmış hızları ile kendilerini gösterirler.

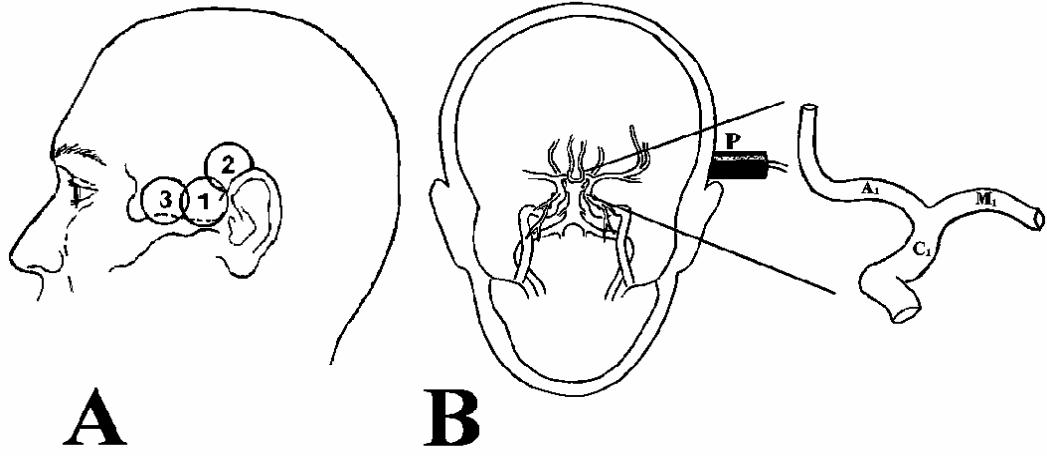
## **2.Transorbital Pencere**

## **3.Transforaminal Pencere**

## **4.Transfontanel Pencere**

Ayrıca kraniektomi defektleri de kullanılabilir (105). Tam bir TKD incelemesi için tüm akustik pencerelerin kullanılması gerekir. Fakat TTP çoğu zaman yeterli bilgiyi verir.

TKD ile transtemporal pencereden yapılan tüm ölçüm alanları **Şekil-3**'de, Renkli Doppler Görüntüleme transtemporal bakı ile elde edilen MCA'nın görünümü ve akım patern ise **Şekil-4**'te gösterilmiştir.

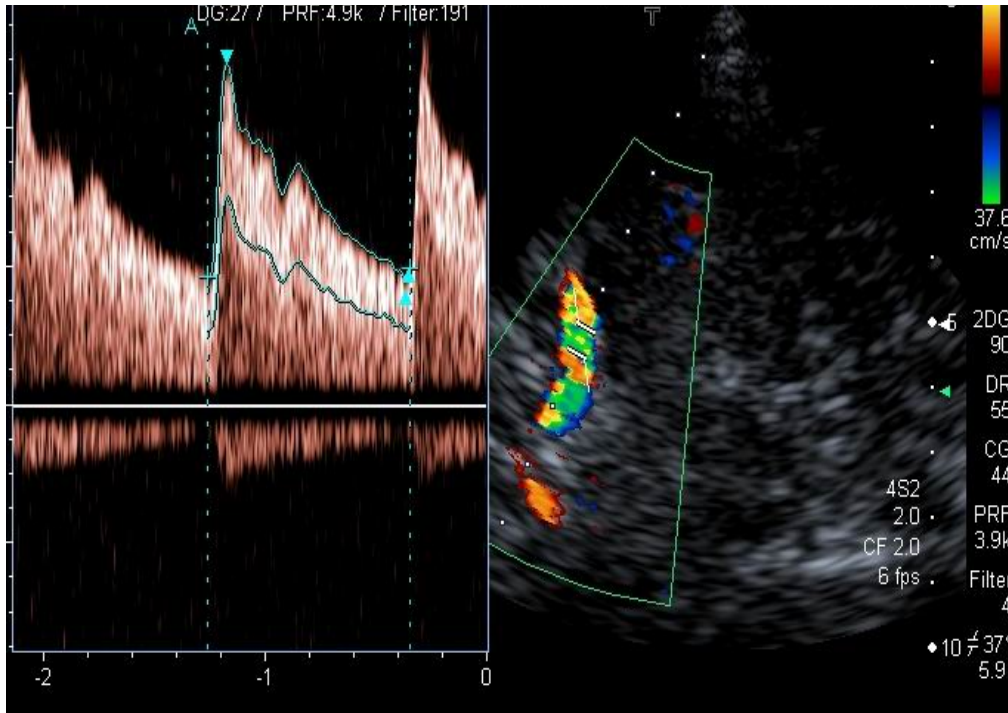


**Şekil-3.** Transtemporal pencere.

**A: Olası TTP lokalizasyonları**

1. Medial TTP
2. Posterior TTP
3. Anterior TTP

**B: TTP ile MCA, ACA ve intrakranial İCA ilişkisi**



**Şekil-4.** Renkli dopplerde TTP bakı ile MCA'nın görünümü ve akım paterni

### **3.3.3. TKD'nin NÖRÖŞİRURJİDE KULLANIM ALANLARI**

1.Anevrizmal subaraknoidal kanamalarda vazospazmın izlemi ve HUNT-HESS III hastaların cerrahi tedavisinin zamanlamasında (109).

2.Karatid endarterektomi hastalarının preoperatif hemodinamik incelemelerinde, preoperatif emboli tesbitinde ve karotis kapatılmasından sonra MCA rezervinin tayin edilerek şant endikasyonunun konulmasında (110).

3.Arteriovenöz malformasyon (AVM) hastalarının cerrahi embolizasyon yada Gamma-Knife sonrasında yapılan izlemlerde (111).

4. Karotikokavernöz fistülü olan hastaların tanısında ve tedavilerinin yönlendirilmelerinde (112).

5.Ekstrakranyal-intakranyal by-pass hastalarının, kafa kaidesi cerrahisine aday hastaların hemodinamik rezervlerinin ölçülmesinde (113).

6.Tuberküloz Menenjit gibi intrakranyal bazal damarları tutan inflammatuar hastalıklarının hemodinamik etkilerini araştırmada (114).

7.Yenidoğanların hemodinamik etkili hastalıklarının incelenmesinde (115).

8.Beyin ölümünün tanısında (116).

9.Hidrosefalik çocukların izleminde (117,118).

### **3.3.4. TKD KONTRENDİKASYONLARI**

TKD'nin kontrendike olduğu bilinen bir durum yoktur.

### **3.3.5. TKD LİMİTASYONLARI**

Supratentoryal arteryel yapıların TTP ile ortaya konabilmesi temporal pencerenin lokalizasyonu ve genişliği ile sınırlıdır. Aynı durum infratentoryal arteryel yapıların incelenmesi sırasında foramen magnum için de geçerlidir. Kranyumun anteroposterior aksı üzerinde ACA'nın postkomünikan segmenti (A2), PCA'nın kuadrigeminal segmenti (P3) ve ventrodorsal aks üzerinde İCA'nın petrozal parçasının horizontal segmenti, MCA'nın operküler segmenti (M3) izlenmesi en güç yapılardır. TKD ile bu zonun dışında kalan arteryel yapılar sıklıkla kaçırılır. Yaş ilerledikçe temporal pencere giderek küçülür. Bu nedenle önceden kolayca izlenebilen arterler daha zor izlenir hale gelir. Yaşla birlikte her iki cinste de tüm serebral arterlerde kan akım hızları azalır. Bu düşüş erkeklerde kadınlara göre daha fazladır. Kalvaryal kemiklerin kalın olması, hastanın huzursuz ve hareketli olması incelemeyi sınırlayacaktır. Anatomik varyasyonlar ve anomaliler, tortüözitesi fazla olan arterler,

simetrik lezyonlar ve uzun spastik segmentler tanıda yanılığlara neden olabilmektedir (101,105,119).

### **3.3.6.SONOGRAFİK VASKÜLER ANATOMİ**

Fontanellerin açık olduğu durumda anterior fontanel en kolay erişilen ve geniş boyutuyla en fazla anatomik detayın elde edildiği yaklaşımdır. Koronal ve sagittal kesitlerin beraber kullanılması ile ACA, İCA ve Baziller Arter dahil olmak üzere başlıca serebral arterlerin büyük çoğunluğu tespit edilir. MCA'nın, M1 segmenti ise Doppler çizgisine dik seyir gösterdiğinden zorlukla gösterilir.

Temporal yaklaşım, temporal kemigin Squamöz parçasının ve/veya anterolateral fontanelin yarattığı akustik pencereden gerçekleştirilir. Prop, göz dış chantus'u ile meatus auditiva eksterna arasındaki çizginin tam ortasına, zigomatik procesin'in üstüne yerleştirilir. Chanto-Meatal çizgi ile 10 derecelik açı yapacak şekilde alınan kesitler mezencephalon ve Willis poligonunu oluşturan damarların detaylı görüntülerinin alınmasına olanak sağlar. Transfontanel uygulama ile karşılaştırıldığında, uygun doppler açısı nedeniyle transtemporal yaklaşımla MCA daha iyi görüntülenmektedir (116).

Genel olarak bir TKD incelemesinde damar yapıları:

- 1-Örnekleme aralığının derinliğine
- 2-Transdusere göre kan akımının yönüne
- 3-MCA, ACA ve İCA'nın terminal kısmının birbirleriyle olan ilişkilerine
- 4-Hastanın başına göre transduserin pozisyon ve angulasyonuna
- 5-Kullanılan akustik pencereye
- 6-Damarların akım hızlarına
- 7-Ekstrakranial arterlere yapılan kompresyona serebral arterlerin verdiği cevaba göre kolayca tanınırlar.

### **Transkranyal Dopplerin İle Orta Serebral Arteri (MCA) Tanıma Kriterleri:**

MCA, İCA'nın en geniş dalı olup Optik kiazmanın lateralinden doğar, lateral yönde horizontal plana geçip Sylvian fissüre girer. MCA anatomik olarak 4 ana segmente bölünür.

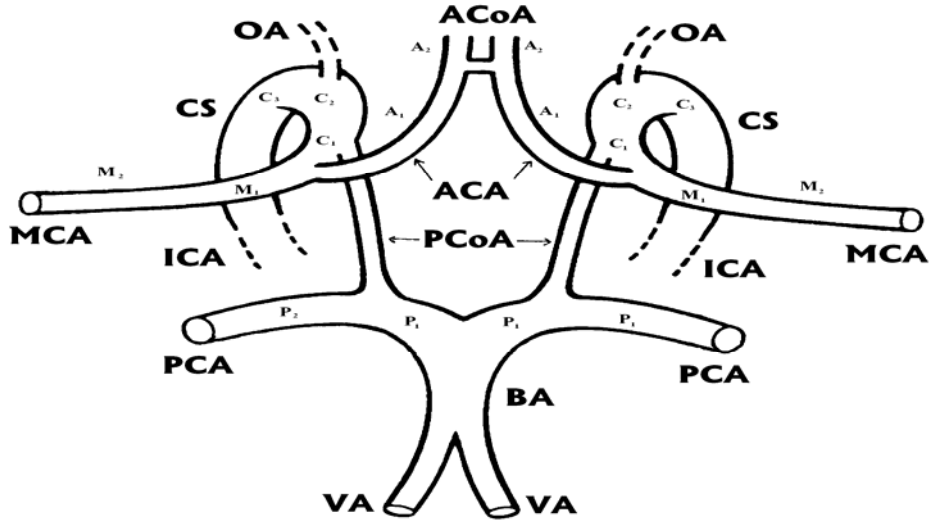
M1: Horizontal segment

M2: İnsüler segment

M3. Operküler segment

M4. Kortikal dallar

MCA'nın M1 segmenti, gerçekte bir end-arterdir. Limen insulaya göre laterale ve hafif dorsale doğru ilerler. MCA genellikle başlangıcından yaklaşık 10-12 cm sonra iki veya daha fazla dala ayrılır. Otopsi çalışmalarında MCA'nın %78 bifurke, %12 trifurke, %10 multiple dallara ayrıldığı gösterilmiştir (120). Koronal planda seyri hastanın yaşına bağlıdır: genç hastalarda horizontal düzlemde hafif oblik ve dorsal konveksite gösterir şekilde yönlenir. MCA'nın M2 segmenti, MCA bifurkasyonundan sonra posterosuperiora doğru döner ve insula yüzeyine ulaşır. Kıvrımlı olan tüm arteryel yapılarda olduğu gibi bu segmentten alınan hız ölçüm örnekleri de sıklıkla az güvenilirdir. MCA'nın M3 segmenti, vertekse yakın konumu nedeniyle ultrasonografik olarak erişimi olanaksızdır (104,105). Willis poligonu arterleri Şekil 5'de gösterilmiştir.



Şekil-5. Willis poligonunu oluşturan arterler

**MCA:** Orta Serebral Arter

**ACA:** Anterior Serebral Arter

**PCA:** Posterior Serebral Arter

**ACoA:** Anterior Komünikan Arter

**PCoA:** Posterior Komünikan Arter

**VA:** Vertebral Arter

**BA:** Baziller arter

### 3.3.7. NORMAL YENİDOĞANDA VE İNFANTTA TKD

Patolojinin erken ve doğru tanınması, normal durumların eksiksiz bilinmesi ile mümkündür. Normal yenidoğan kan akım özellikleri ile ilgili yapılan araştırmalarda su sonuçlar elde edilmiştir (120-122)

- Gestasyonel yaş arttıkça ACA, MCA, PCA'den ölçülen Rİ ve Pİ değerleri progresif olarak azalmaktadır.
- Gestasyonel yaş ve yenidoğanını yaşı ilerledikçe sistolik ve diastolik hızlar artmaktadır
- Gestasyonel yaş ilerledikçe, hız artış oranında artar. Hız artarken Rİ'in azalması çelişkili gibi görünmektedir. Ancak yaş artıkça diastolik hızda olan artış, sistolik hızdakinden farklıdır, böylece Rİ değeri azalır
- Yenidoğanda MCA'daki kan akımı hızı ACA'dan yüksektir
- Anterograd diastolik akım ve sistolik akım normal çocuklarda her zaman mevcuttur.

### 3.3.8. TKD ve HİDROSEFALİ

Transkranyal doppler, "temporal ultrasonik pencere" kullanılarak normal ve patolojik durumlarda serebral dolaşım hakkında bilgiler veren noninvaziv bir inceleme metodudur. KİB'nin BOS boşlukları veya beyin parankiminden ölçülmesi nörocerrahide altın standart olarak kabul edilir. Bu yöntemler genel yada lokal anestezi gerektirdiğinden ve intraserebral kanama, infeksiyon gibi cerrahi işlemlerin genel riskini taşıdığından intrakranyal basıncın direkt ölçümleri kolaylıkla yapılamaz. İntrakranyal dinamiklerin doğru noninvasiv, moniterizasyonu KİB'ın artmış olduğu birçok durumlarda oldukça önemlidir. Çocuklarda serebral kan akım hızını ölçmek için birçok teknik vardır. Bunlardan bir tanesi radyoizotop (özellikle Xenon 133) kullanımındır. Güvenilir bir uygulama olmasına rağmen tekrar uygulamalara maruz kalmanın riskleri bilinmemektedir. Yeni bir teknik olan proton emision tomography (PET) ve near infrared spectroroscopy (NIS) ise yeterli yaygınlıkta değildir. Bu amaçla TKD intrakranyal arteriyel stenoz-oklüzyonda, travma sonrası beyin ödemi-ölümünde ve hidrosefalik hastalarda artan KİB değerlendirmek için yoğun bir şekilde kullanılmaktadır. Ucuz ve kolay uygulanabilir bir yöntem olan TKD, çocukluk çağı hidrosefali hastalarının bazal serebral arterlerinin kan akım hızları hakkında önemli ve doğru bilgiler



sağlamaktadır (123,124). Patolojik durumlarda bu arterlerin TKD ile saptanan dalga formlarında dramatik olarak değişiklikler meydana gelmekte ve serebral perfüzyon yetersizliğinin erken moniterizasyonu ile hem güvenilir hemde objektif bilgiler edinilmektedir. TKD ile kafa içi basıncının bu şekilde non-invaziv bir ölçümü imkansız gibi görünmesine karşın hidrosefalili hastalarında KİB değerlendirilmesi için nörocerrahlara diagnostik bir imkan sağlamıştır. Bundan dolayı serebral hemodinamiklerin moniterizasyonunda TKD uygulamalarının üstünlükleri açıktır. KİB yükseldiği ve serebral perfüzyon basıncı azaldığı zaman end diastolik akım hızında da bir azalma görülebilir. Relativ yüksek end-diastolik akım hızı serebral sirkülasyonun bir karakteristiğidir ve serebral sirkülasyonda düşük periferel dirence atfedilmektedir. Tek başına akım hızlarının ölçümü hidrosefalili hastaların değerlendirilmesinde anlamlı değerler vermezken, yaygın olarak kullanılan ve klinik önemi olan Rezistif indeksi (Rİ) ve Pulsatilité İndeksi (Pİ) ile takip ve tedavi sonrası kontrollerde anlamlı sonuçlar vermektedir. Bir taraftan Pİ ve Rİ arasındaki ilişki ile çok miktarda kanıt toplanmış diğer taraftan da serebrovasküler rezistans (SVR) ve aynı anda KİB ile ilgili bilgiler toplanmıştır.

Deneysel çalışmalar serebral perfüzyon basıncı (SPP) stabil olduğunda Pİ'deki değişikliklerin KİB'deki değişikliklerden kaynaklanan SVR'daki değişiklikleri yansıttığını göstermiştir (125). Bu dalga formları serebral perfüzyon basıncı ve serebrovasküler rezistansın her ikisi ile de ilgilidir. Tedavi edilmeyen hidrosefali hastalarında artmış olarak saptanan Pİ ve Rİ hızların bir oranıdır ve vasküler rezistansı yansıttığı düşünülür. Yüksek Pİ ve Rİ değerleri artmış, düşük Pİ ve Rİ değerleri ise azalmış serebrovasküler rezistansı göstermektedir. Rİ ve Pİ değerleri geliş açısından (insonation açısı) bağımsızdırlar ve vasküler distorsiyonlardan etkilenmediklerinden hidrosefali ve KİB yüksek olan diğer hasta guruplarında Doppler akım çalışmaları giderek yoğunlaşmış ve artmış Pİ ve Rİ saptanmıştır. Ancak her iki indeks artmış intratorasik basınç (126), patent duktus (127) polisitemi (128) varlığı gibi akım karakteristiğini etkileyen faktörlerin mevcudiyetinde değişiklik gösterebilir Yukarıda belirtilen bu gibi durumlar infantil hastalarda klinik problemlere yol açmakta ve tesbit edilen akım değişikliklerinin yorumlanmasını etkilemektedirler. TKD ile sistolik ve diastolik hızlar için değişik sonuçlar elde edilmesi ise muhtemelen geliş açısını artırabilen damar distorsiyonlarından dolayıdır akım hızları için elde edilen farklı değerlerin bundan kaynaklandığı düşünülmemektedir.

Kaiser ve Whithelaw (129) hidrosefalide artan KİB'nın ventriküler dilatasyonla ilişkili olduğunu söylemişler ve daha sonra yapılan çalışmalarda da intrakranyal hipertansiyonun yaşamın ilk iki haftası içinde olabileceği ifade edilmiştir. Progresiv ventriküler dilatasyon ve artmış KİB azalmış serebral kan akımını ve ödeme bunların sonucu olarak da doku yıkımına neden olmaktadır. Bu nedenle hidrosefali tedavisinde erken drenajlar operasyonları oldukça önem taşımaktadır. Çünkü azalmış KİB sonucunda serebral vaskülaritenin akışı ve kalibrasyon formu tersine çevrilebilir durumda olacaktır. Noninvaziv bir metod olması, kolay uygulanabilmesi ve pahalı bir metod olmaması, taşınabilir olması, patolojik durumun gereklerine göre sık ve seri biçimde yapılabilmesi nedeniyle TKD hidrosefalili ve diğer nörolojik sekele yol açabilecek serebral kan akımı azalmalarına neden olan hastalıklar hakkında değerli bilgiler verir. Serebral arterlerin kan akım hızlarının hemen o anda ve istenilen süre boyunca monitörize edilebilmesi en büyük avantajlarından biridir. Deneyimli kişilerce yapılan TKD' de hata payı çok yüksek değildir. Bu amaçla TKD giderek artan şekilde kullanılmaktadır.

## 4. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı alındıktan sonra, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi, Radyoloji ve Biyokimya Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi. Preoperatif ve postoperatif dönemde yapılacak tüm tetkik ve girişimler hasta yakınlarına ayrıntılı olarak anlatılarak onay belgesi alındı.

Çalışmaya 2005 Ocak ile 2006 Haziran tarihleri arasında konjenital hidrosefali tanısı almış 17'si 0-2 ay, 6'sı 2-4 ay, 4'ü 4-6 aylık yaş dağılımına sahip 16'sı kız, 11'i erkek toplam 27 hasta dahil edildi. Hastalarımızın 21'inde obstrüktif, 6'sında ise nonobstrüktif hidrosefali tesbit edilirken, ek olarak bu hastaların 6'sında lomber, 1'inde torakal meningomyelosele vardı.

### 4.1. TRANSKRANYAL DOPPLER İNCELEMESİ

Vakaların incelemesi supin pozisyonunda hastalar sakin ve uykuda-uyanık durumda iken yapıldı. İncelemede transtemporal bakı ile sağ MCA değerlendirildi. MCA'nın seçilmesinin nedeni ulaşılabilirliğinin iyi olması ve kan akım hızının TKD sinyali ile doğrudan ilişkili olmasıdır. Bu amaçla Radyoloji kliniğinde bulunan Toshiba SSA-770A/80 Aplio (Tokyo, Japonya) cihazı kullanıldı. Sağ MCA, TKD incelemesi 2-3 MHz'lik sektör prob ile temporal pencereden, akım paterninin en net izlenebildiği dalga üzerinden cihazın otomatik ölçüm tekniğiyle elde edildi. Bir olgunun TKD incelemesi, yaklaşık 5-7 dakika içerisinde gerçekleştirildi. Araştırma kapsamına alınan tüm hastaların preoperatif ve postoperatif 3-30.gün sağ MCA;

- 1.Pulsatilite İndeksi
- 2.Rezistif İndeksi değerlendirildi.

### 4.2. BİYOKİMYASAL ANALİZ

Hidrosefalili hastalardan preoperatif BOS örnekleri ameliyat esnasında, postoperatif 3-30.gün ise şant rezervuarından alındı. Rezervuar ponksiyonu için, skalp antimikrobiale solüsyonla hazırlanıp, steril teknik kullanılarak, 25 numaralı veya daha küçük bir kelebek iğne ile oblik açıyla girilerek ponksiyon yapıldı. Materyaller inceleninceye kadar -20 santigrat derecede muhafaza edildi.

Enfeksiyon, travmatik doğum, serebral atrofi gibi ek patolojisi olan hastalar, çalışmanın dışında tutuldu.

Biyokimsal analizler Fırat Üniversitesi Biyokimya Anabilim Dalı'nda yapıldı. BOS, NGF (katalog no: 900-K60) düzeylerinin ölçümü PeptoTech (PeptoTech Eliza development kit, USA) marka immunoassay kitleri ile kit prosedürüne uygun olarak sandviç Eliza prensibiyle gerçekleştirildi.

TKD sonuçları ile preoperatif ve postoperatif 3-30. gün alınan BOS NGF düzeyleri arasında korelasyon olup olmadığı araştırıldı.

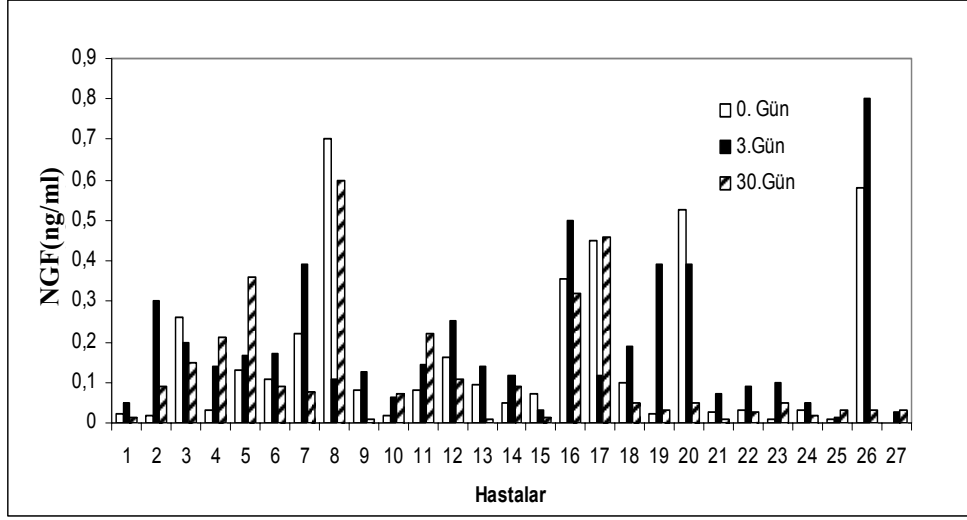
### **4.3. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM**

İstatistiksel analizde verilerin ortalama değerlerinin, standart sapmalarının hesaplanmasında SPSS 12.0 paket programından yararlanılmıştır (SPSS Inc. USA). Hasta gruplarının karşılaştırılmasında Wilcoxon ranks testi kullanıldı ve  $P < 0,05$  anlamlı olarak kabul edildi. Korelasyon analizinde ise Pearson korelasyon analizi kullanıldı (r, p).

## 5. BULGULAR.

### 5.1. BiYOKiMYASAL BULGULAR

Yapılan biyokimyasal analizler sonucunda 27 hidrosefalik infanttan elde edilen preoperatif ve postoperatif 3-30.gün NGF düzeyleri **şekil-6**'da gösterilmiştir.



**Şekil-6.** Preoperatif ve postoperatif 3-30.gün NGF düzeyleri  
(NGF: Nevre Growth Factor)

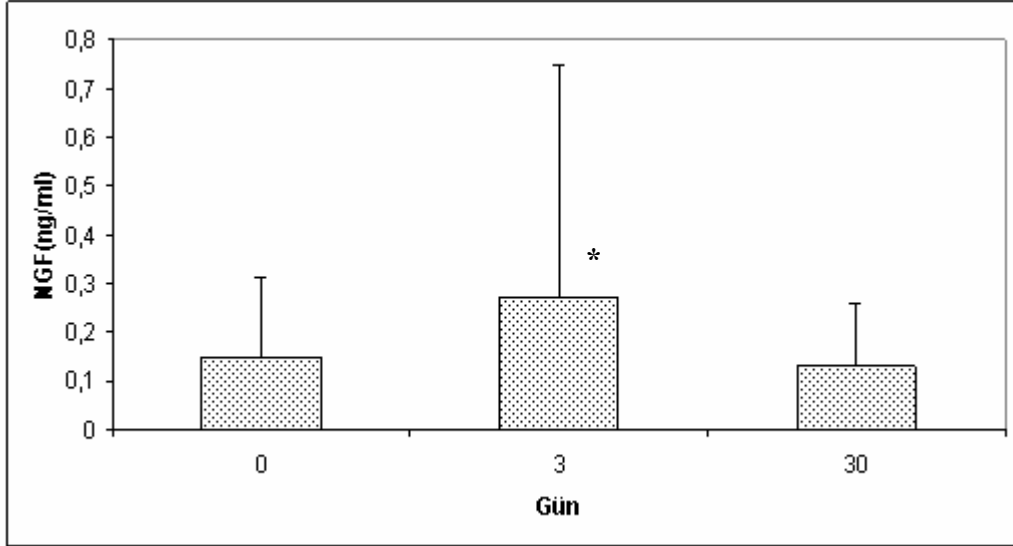
#### Ortalama NGF Düzeyleri:

Postoperatif 3.gün Ortalama NGF (**NGF3**) düzeyi, preoperatif ortalama NGF (**NGF0**) düzeyine göre artmıştı. Bu artış, istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0,05$ ).

Postoperatif 30.gün Ortalama NGF (**NGF30**) düzeyi, Postoperatif 3.gün Ortalama NGF (**NGF3**) düzeyine göre azalma gösteriyordu ve bu azalma istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0,05$ ).

Postoperatif 30.gün Ortalama NGF (**NGF30**) düzeyi, preoperatif ortalama NGF (**NGF0**) düzeyine göre de bir azalma göstermesine rağmen bu azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0,05$ ).

Preoperatif ve Postoperatif 3-30.gün Ortalama NGF düzeyleri **şekil-7**'da gösterilmiştir.



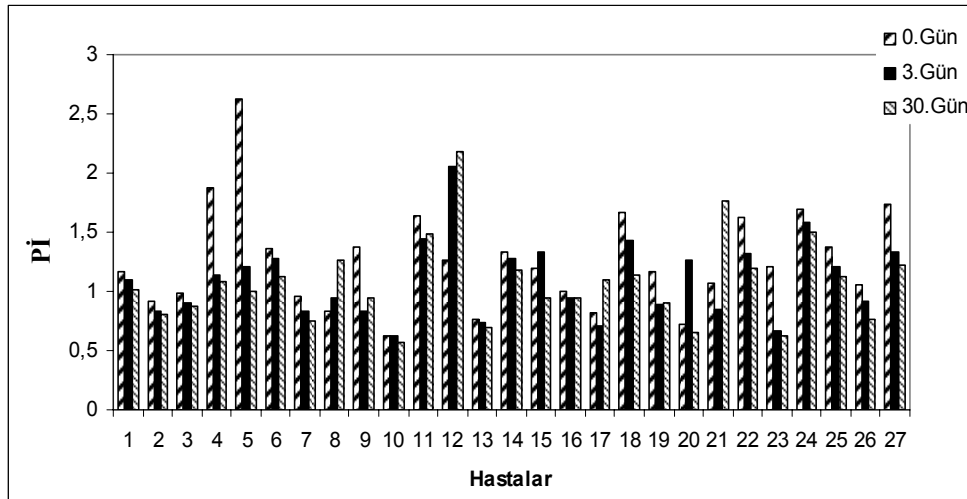
**Şekil-7.** Ortalama NGF düzeyleri

(NGF: Nerve Growth Factor)

\*  $p < 0,05$ : Postoperatif 3.gün ortalama NGF (NGF3) düzeyi ile preoperatif ortalama NGF (NGF0) düzeyi karşılaştırılmasında.

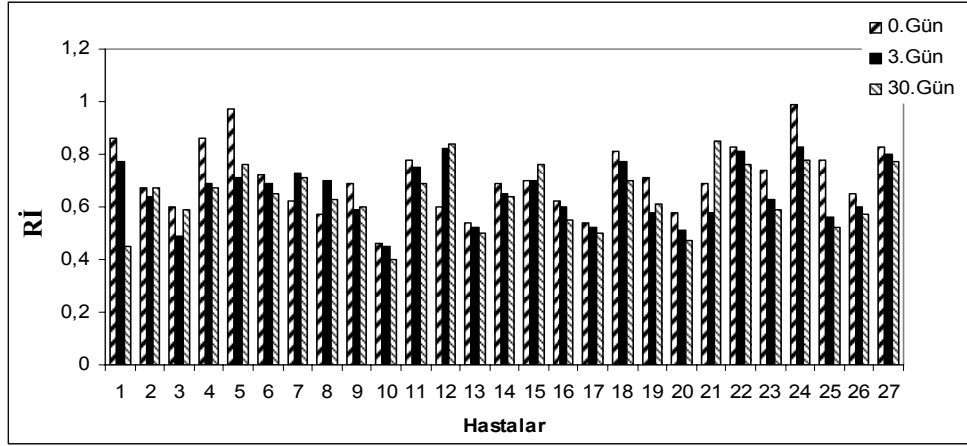
## 5.2. TKD BULGULARI

27 hidrosefalik infanttan elde edilen preoperatif ve postoperatif 3-30.gün Pİ değerleri Şekil-8'de, Rİ değerleri ise Şekil-9'de gösterilmiştir.



**Şekil-8.** Preoperatif ve postoperatif 3-30.gün Pİ değerleri

(Pİ: Pulsatilite İndeksi)



**Şekil-9.** Preoperatif ve postoperatif 3-30.gün **RI** değerleri  
(**RI**: Rezistif İndeks)

#### **Ortalama Pulsatilite İndeksi:**

Postoperatif 3.gün Ortalama **PI** (**PI3**) değeri, preoperatif ortalama **PI** (**PI0**) değerine göre bir azalma gösteriyordu. Bu azalma istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0,05$ ).

Postoperatif 30.gün Ortalama **PI** (**PI30**) değeri, preoperatif ortalama **PI** (**PI0**) değerine göre de bir azalma gösteriyordu. Bu azalma da istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0,05$ ).

Postoperatif 30.gün Ortalama **PI** (**PI30**) değeri, Postoperatif 3.gün Ortalama **PI** (**PI3**) değerine göre azalma göstermesine rağmen bu azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0,05$ ).

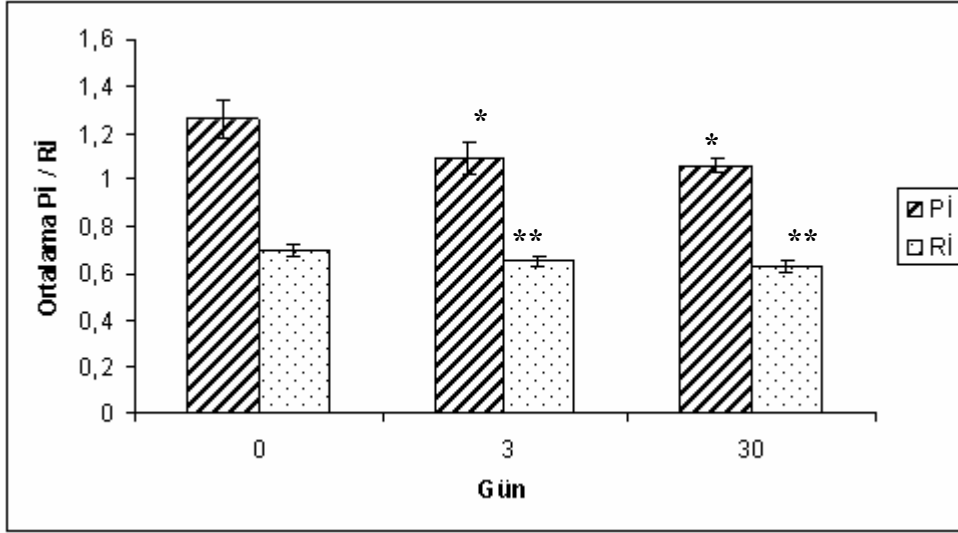
#### **Ortalama Rezistif İndeksi**

Postoperatif 3.gün Ortalama **RI** (**RI3**) değeri, preoperatif ortalama **RI** (**RI0**) değerine göre bir azalma gösteriyordu. Bu azalma istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0,05$ ).

Postoperatif 30.gün Ortalama **RI** (**RI30**) değeri, preoperatif ortalama **RI** (**RI0**) değerine göre bir azalma gösteriyordu. Bu azalmada istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0,05$ ).

Postoperatif 30.gün Ortalama **RI** (**RI30**) değeri, Postoperatif 3.gün Ortalama değerine **RI** (**RI3**) göre azalma göstermesine rağmen bu azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0,05$ ).

Preoperatif ve Postoperatif 3-30.gün Ortalama **PI**-**RI** değerleri **Şekil-10**'da gösterilmiştir.



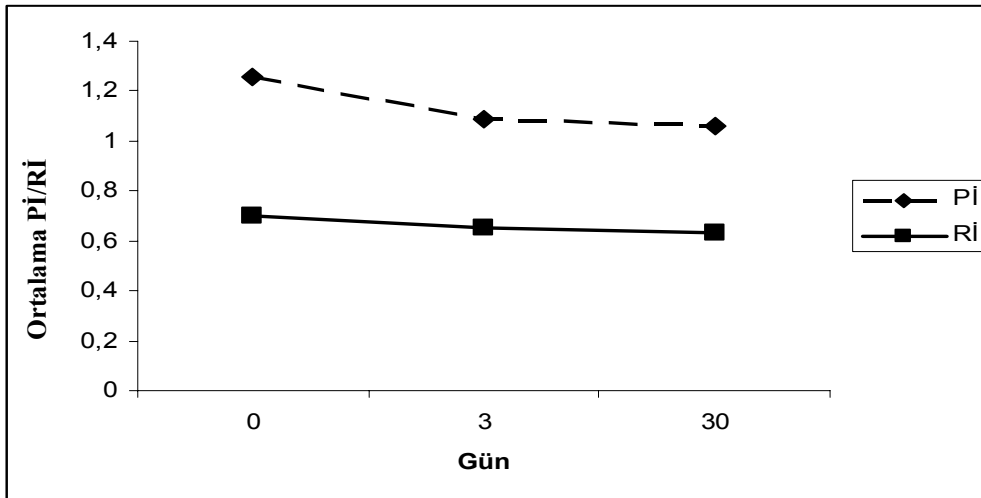
Şekil-10. Ortalama Pİ/Rİ değerleri.

(Pİ: Pulsatilite İndeksi / Rİ: Rezistif İndeks)

\* $p < 0,05$ : Postoperatif 3.gün ortalama Pİ (Pİ3) ve postoperatif 30.gün ortalama Pİ (Pİ30) değerleri ile Preoperatif Pİ (Pİ0) değeri karşılaştırılmasında.

\*\* $p < 0,05$ : Postoperatif 3.gün ortalama Rİ (Rİ3) ve postoperatif 30.gün ortalama Rİ (Rİ30) değerleri ile Preoperatif Rİ (Rİ0) değeri karşılaştırılmasında.

Postoperatif ortalama Pİ ve Rİ'daki azalma preoperatif değerlerle karşılaştırıldığında bu iki indeks birbiriyle korelasyon gösterirken (Şekil-11) bunların NGF düzeyleri ile ilgili herhangi bir korelasyonu saptanamadı.



Şekil-11. Pİ/Rİ korelasyonu

(Pİ: Pulsatilite İndeksi / Rİ: Rezistif İndeks)



Çalışma grubundaki tüm hastaların preoperatif ve postoperatif 3-30.gün NGF düzeyleri ile Pİ ve Rİ değerleri **tablo-3**'de, ortalama NGF düzeyleri ile ortalama Pİ ve Rİ değerleri ise **tablo-4**'te birlikte gösterilmiştir.

**Tablo-3.** Preoperatif-postoperatif NGF düzeyi ve Pİ/Rİ değerleri

	NGF (ng/ml)	Pulsatilite indeksi (Pİ)	Rezistif indeksi (Rİ)
	Preop-3-30	Preop-3-30	Preop-3-30
1	0,023/0,049/0,015	0,99/0,9/0,87	0,86/0,77/0,45
2	0,019/0,30/0,089	1,16/1,1/1,02	0,67/0,64/0,67
3	0,262/0,198/0,150	0,91/0,83/0,8	0,6/0,49/0,59
4	0,03/0,139/0,212	1,88/1,14/1,08	0,86/0,69/0,67
5	0,131/0,167/0,360	2,62/1,21/1	0,97/0,71/0,76
6	0,110/0,172/0,09	1,36/1,28/1,13	0,72/0,69/0,65
7	0,220/0,392/0,075	0,96/0,84/0,75	0,62/0,73/0,71
8	0,70/0,109/0,60	0,84/0,92/1,27	0,57/0,7/0,63
9	0,082/0,125/0,008	1,37/0,83/0,94	0,69/0,59/0,6
10	0,020/0,064/0,073	0,63/0,62/0,57	0,46/0,45/0,4
11	0,080/0,146/0,221	1,64/1,45/1,48	0,78/0,75/0,69
12	0,160/0,254/0,110	1,26/2,05/2,18	0,6/0,82/0,84
13	0,096/0,141/0,011	0,76/0,73/0,7	0,54/0,52/0,5
14	0,05/0,115/0,09	1,34/1,28/1,18	0,69/0,65/0,64
15	0,07/0,033/0,015	1,19/1,34/0,94	0,7/0,7/0,76
16	0,354/0,50/0,320	1/0,95/0,94	0,62/0,76/0,55
17	0,452/0,117/0,461	0,82/0,71/1,1	0,54/0,55/0,5
18	0,101/0,188/0,048	1,67/1,43/1,14	0,81/0,77/0,7
19	0,024/0,392/0,03	1,17/0,89/0,9	0,71/0,58/0,61
20	0,527/0,392/0,05	0,72/1,27/0,65	0,58/0,51/0,47
21	0,025/0,073/0,010	1,07/0,85/1,77	0,69/0,58/0,85
22	0,030/0,092/0,025	1,63/1,77/1,2	0,83/0,81/0,76
23	0,010/0,097/0,05	1,21/0,66/0,63	0,74/0,63/0,59
24	0,030/0,050/0,020	1,67/1,59/1,5	0,99/0,83/
25	0,008/0,012/0,03	1,37/1,21/1,13	0,78/0,56/0,52
26	0,580/3,065/0,033	1,05/0,91/0,91	0,65/0,6/0,57
27	0,010/0,025/0,032	1,73/1,33/1,22	0,83/0,8/0,77

**Tablo-4.** Ortalama NGF ve Pİ/Rİ değerleri

	<b>NGF (ng/ml)</b>	<b>Pulsatilité indeksi</b>	<b>Rezistif indeksi</b>
<b>Preoperatif</b>	0,15±0,16	1,26±0,083	0,70±0,025
<b>Postoperatif 3.gün</b>	0,27±0,48	1,09±0,063	0,65±0,021
<b>Postoperatif 30.gün</b>	0,13±0,13	1,06±0,068	0,63±0,023

## 6. TARTIŞMA

En sık rastlanan konjenital defektlerden biri olan hidrosefali patofizyolojisi büyük oranda açıklığa kavuşturulmuş multifaktöriyel bir hastalıktır (130). Görülme sıklığı 1/2000'dir ve bu durum sinir sistemi konjenital malformasyonlarının yaklaşık olarak 1/3'ünü meydana getirir (131). Bugün çoğu nöroşirurji kliniklerinde bu hastalığın tedavisine yönelik pek çok şant uygulaması veya revizyonu gerçekleştirilmektedir. Öyleki; Şant cerrahisi bugün pediatrik merkezlerde yapılan cerrahi müdahalelerin yarısını oluşturmaktadır. Ancak yoğun gayretlere rağmen BOS emiliminin spesifik detayları ve dinamikleri, ventriküler dilatasyon mekanizması ve serebral parankimin fiziksel kalitesi hala tam olarak aydınlatılmamıştır. Hidrosefali tedavide karşılaşılan güçlükler ve komplikasyon oranları ile tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de önemli bir nöro-cerrahi problemdir.

Progressif hidrosefalinin tedavisi esas olarak cerrahidir. Bu yolla artmış olan KİB azaltılır ve intrakranyal dinamikleri yeniden yapılandırmak için bir fırsat yaratılmış olur. Ancak ventrikülomegali ile gelen bir hastanın cerrahi tedavisi veya izlenmesi konusunda karar vermek kimi zaman kolay, kimi zaman ise oldukça güçtür. Diğer bir zor konu da hidrosefali hastalarının büyük bölümünün şanta bağımlı bir yaşam sürmesi ve şant fonksiyonlarının ani ya da aşamalı olarak bozulması nedeniyle meydana gelecek iskemik hasar riski ile karşı karşıya olmasıdır. Dahası bu hastaların bir kısmında belirgin iskemik hasar gelişmeden önce spontan arrest bile olmaktadır.

Klinik muayene sonucu elde edilen yüksek KİB belirti ve bulguları çok çeşitlidir. Hidrosefalik infantlarda klinik bulgu ve belirtilere dayanarak cerrahi girişim için doğru endikasyon koymak oldukça zordur (132). Çünkü KİB belirtileri her zaman güvenilir değildir ve yanılmalara yol açabilir. Bu amaçla tanıda BBT, MRG ve TKD sıklıkla kullanılmaktadır. Hidrosefalili hastaların erken tesbit edilip, uygun BOS diversiyon yollarından biri ile (ventrikülo-atrial, ventrikülo-peritoneal, ventrikülo plevral) şantlanması veya 3.ventrikülostomi uygulanması hastanın prognozu açısından oldukça önemlidir. Dünya çapında yaklaşık olarak her yıl 100.000 hastayı yakından ilgilendiren bu durum için yapılacak olan her yeni çalışma bu hastalığın iyileştirilmesinde dikkate değer bir katkı sağlayacaktır. Çünkü hidrosefalide tedavi süreci tıbbi bilgilerimize paralel olarak sürekli gelişme göstermektedir.

Bu güne kadar NGF ile ilgili çeşitli çalışmalar yapıp, kan ve BOS düzeyindeki değişiklikler, değişik patolojik durumlar ve semptomlarla ilişkisi araştırılmıştır. Ancak hidrosefalide NGF-TKD bulguları arasında ilişkiyi araştıran bir çalışma yapılmamıştır.

Yakın zamana kadar, yükselmiş kafa içi basıncının bilinen biyokimyasal bir markeri yoktu. 1951 yılında Levi-Moltancini (54) tarafından saptanan NGF, polipeptid yapıda nörotropin ailesinin bir üyesidir. NGF beyin parakiminin geniş bölgesinde bulunmakla birlikte en yüksek düzeyde serebral korteks ve hipokampusta üretilip bazal ön beyin kolinerjik nöronlarına desteklemek üzere retrograd olarak transport edilmektedir (61,133,134). Ön Beyin kolinerjik sistemin de hem insanlarda hemde hayvanlarda psikomotor gelişimle ilgili olduğu bilinmektedir (135). Alfa, Beta ve gama olmak üzere üç alt üniteden oluşan NGF, etkilerini TrkA ve p75<sup>NTR</sup> isimli iki hücre yüzey reseptörü vasıtasıyla yapar. NGF'nin biyolojik etkilerden sorumlu kısmı Beta alt ünitesidir (136). Duyu ve sempatik nöronların sağ kalmasını ve farklılaşmasını teşvik eden bir molekül olan NGF'nin nörotransmitter sentezinde enzim stimule edici etkisi vardır ve sinir hücrelerinin büyüme, farklılaşma, canlılığını sürdürme, sinaptogenesizisinde ve rejenerasyonunda önemli bir yere sahiptir (55,58,61,137-139). Nöronal hücreler cerrahi, kimyasal ve travmatik hasara uğradığında iyileşmek için bu nörotropinlere gereksinim duyarlar (94,140).

Normal koşullar altında nöronlar NGF sentezinde major rol oynarken, hasarlanmış beyinde glial hücreler de NGF üretebilir. Suzuki ve ark.'ları (141) kortikal nöronların yoğun hasarında BOS'da artan NGF'nin majör kaynağının nöronlardan daha çok glial hücreler olabileceğini belirtmişlerdir. Değişik çalışmalar sonucunda da normal beyinde NGF sentezinde nöronlar rol alırken KİB yüksek olduğu durumlarda artan NGF'nin kaynağının nörodejenerasyona sekonder meydana gelen reaktif glial hücreler olabileceği bilgisine ulaşılmıştır. Çünkü astrosit ve oligodendrositler indüklendiğinde NGF ve NT-3 sekresyonu yapabilmektedirler (142,143). Ancak BOS total proteinin düzeyinin normal ve hidrosefalik infantlarda birbirine yakın olup NGF/protein oranının farklı olması nedeniyle Mashayekhi ve Salehi (144) BOS'daki artmış olan NGF kaynağının beyin dışında başka bir yerden (SAA'tan) salınan NGF olabileceğini öne sürmüşlerdir. NGF'nin gelişme peryodunda periferik sinir sistemindeki major rolü göze alınca, BOS'daki yüksek NGF düzeyinin periferik dolaşımdan da

kaynaklanabileceğini vurgulamışlardır. Yapılan bir deneysel çalışmada genç ratlarda gözlenen kan beyin veya kan BOS baryerinin immatürlüğünün insanda da olabileceği ileri sürülmüştür (145). Sözü edilen bu bariyerlerin matür hale geldiği, ileri yaştaki hidrosefali hastalarını içeren çalışmayla konunun açıklığa kavuşturulmaya ihtiyacı vardır.

Doğal hedef kaynaklı bir molekül olan NGF hipoksi, iskemi, injuri, yaşlılığa bağlı atrofi, hidrosefali, nöbetler, nöroimmunolojik hastalıklar ve yükselmiş KİB gibi birçok nörolojik ve gelişimsel bozuklukta kan ve BOS'da yükselmiş düzeylerde saptanır (146-154). Yoshida ve ark.'ları (155) özellikle progresiv hidrosefalide artmış olan NGF düzeyinin parieto-okspital korteksdeki hasarlanmış nöronların çevresindeki reaktif olarak proliferen olan astrositler olduğunu belirtmektedirler. Yine başka bir çalışmada da soğuk hasarı ve uzamış iskemiye maruz bırakılan neokortekste reaktif astrositlerin proliferen olduğu ve NGF sekrete etmeye başladıkları gösterilmiştir (156).

NGF Glutamat ve asetilkolinle up-regule, gamaaminobütirik asitle down-regule edilir (157). Nörotropik faktörlerin sellüler kalsiyum homeostasisini kontrol ettiği, serebral kan akımını düzenlediği, serebral iskeminin etkilerini iyileştirdiği, serbest radikal üretimini baskıladığı gösterilmişse de, nöroprotektif rolün altında yatan mekanizma tam olarak belirlenememiştir (91,158). NGF'yi basit bir protein komponenti olarak görmemek gerekir. NGF hidrosefali patofizyolojisinde önemli bir yer tutmaktadır çünkü konjenital hidrosefalik çocuklarda etkilenmiş olan serebral korteksin sinaptogenezisinin bozulması bu hastaların psikomotor gelişimiyle yakından ilgilidir (159). Hücre ölümüne eşlik eden soluble Fas, brain specific neurofilament triplet protein, glial fibrillary acidic protein ve S-100 gibi proteinler, nörodejenerasyona gidişin göstergesi olarak hidrosefalili çocukların BOS'unda tespit edilmiştir. Nörotropinler yüksek intraserebral basınçlı çocukların hasarlı sinir hücrelerini iyileştirmedeki rolü göz önüne alındığında gerek santral, gerekse periferik sinir sistemindeki travmatik ve travmatik olmayan sinir hasarı ile giden durumların tedavisinde onarıcı bir molekül olan NGF ve diğer nörotropinler denenebilir. Böylelikle nörodejenerasyona gidiş göstergesi olan bahsedilen proteinlerin BOS'daki değişiklikleri, KİB yüksek hastaların prognozu ve nörotropin tedavisinin etkinliği hakkında bilgi verebilir (160).

Mashayekhi ve Salehi (144), 16 normal ve 16 konjenital hidrosefalili infanttan aldıkları BOS örneklerinde ortalama total protein düzeylerini sırasıyla 0,458 g/l ve

0,451 g/l gibi birbirine yakın olarak saptamışlar. Ancak NGF/protein oranının hidrosefalili çocuklarda normal olanlara göre daha yüksek olduğunu görmüşler. Ortalama NGF konsantrasyonunu da hidrosefalili çocuklarda  $0,164\pm 0,019$  ng/ml, normal çocuklarda ise  $0,00496\pm 0,00198$  ng/ml gibi oldukça farklı bulmuşlardır. Bu araştırmacılar NGF'nin BOS'un değişmez komponenti olduğunu ve konjenital hidrosefalik hastalarda diğer nörodejeneratif hastalıklarda olduğu gibi normalden daha yüksek konsantrasyonda olduğunu belirtmişlerdir. Ancak bu araştırmacılar NGF'nin KİB ile olan ilişkisini incelememişlerdir. Hochhaus ve ark.'ları (161) toplam 42 hidrosefalili (22 konjenital, 20 akkiz) ve kontrol grubu olarak da enfeksiyon şüphesi olup, ancak BOS'unda hücre saptanmayan 22 çocukta BOS, NGF ve nörotropin 3 (NT-3) konsantrasyonlarını araştırmışlar ve NGF ve NT-3 düzeylerinin, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, hidrosefalik çocuklarda önemli derecede yüksek olduğunu tesbit etmişler. Konjenital ve akiz hidrosefalik gruplarda ise NGF ve NT-3 konsantrasyonları arasında fark bulamamışlar. Başağrısından şikayet eden çocukların, başağrısı olmayanlara göre BOS NGF düzeylerinin daha yüksek olduğunu tesbit etmişler buna karşın kusma, letarji, ön fontanel bombeliği ve baş çevresinde hızlı artış gibi yüksek KİB'in klinik belirtileri ile bir korelasyon saptamamışlardır. Bu nedenle NGF ve NT-3 düzeylerinin, ölçüm anındakinden ziyade, birkaç günden daha fazla bir zamanın ortalama intraserebral basınç artışını yansıttığını ileri sürmüşlerdir. Bizim 27 hidrosefalik infant ile yaptığımız çalışmada ise preoperatif NGF (**NGF0**) değerleri ortalaması  $0,15\pm 0,16$  ng/ml; postoperatif 3.gün (**NGF3**)  $0,27\pm 0,48$  ng/ml, postoperatif 30.gün (**NGF30**) ise  $0,13\pm 0,13$  ng/ml olarak saptadık. Hastalarımızın tümü konjenital hidrosefali tanısı almış infantlardan oluşmaktaydı ve biz her hastayı kendi kontrolü olarak kullandık. Hastalarımız infantil yaş grubunda olduğundan baş ağrısı şikayeti değerlendirilemedi ancak tamamında preoperatif baş çevresi artışı, fontanel gerginliği, kusma gibi yüksek KİB belirti ve bulguları vardı ve radyolojik olarak da BBT/MRG ve TKD'de belirgin ventrikül genişlemesine sahipti. Bu nedenle tüm hastalara ventrikülo-peritoneal (VP) şant cerrahisi uygulandı.

Yang ve arkadaşları (95) ise hidrosefali tanısı almış toplam 16 hastaya VP şant uygulamışlar. Cerrahi sonrası 3 ve 6 aylık periyotlarda hastaları takip etmişler; hastaları ventrikül genişliği azalıp, semptomları düzelenler (yüksek basınçlı hidrosefali), ventrikül büyüklüğü ve semptomları değişmeyenler (normal basınçlı hidrosefali) olarak iki gruba ayırmıştır. Yüksek basınçlı hidrosefali hastalarda NGF

konsantrasyonunu  $27,2\pm 7,7$  ng/L, normal basınçlı hastalarda NGF düzeyini  $34,1\pm 17,4$  ng/L olarak ölçmüşlerdir. Operasyondan 2-3 gün sonra alınan BOS örnekleri değerlendirildiğinde NGF konsantrasyonun yüksek basınçlı grupta %159 ( $43,2\pm 11,7$ ng/l), normal basınçlı hidrosefali grubunda ise %463 ( $157,9\pm 90,3$ ng/l) oranında artmış olduğunu görmüşler. Operasyondan 4 gün sonra yapılan ölçümlerde ise NGF konsantrasyonu ilk grupta hemen hemen preoperatif düzeylere inmişken ( $29,8\pm 10,8$ ng/l) buna karşılık normal basınçlı grupta preoperatif düzeyin %216'sı gibi yüksek düzeylerde kalmıştır ( $73,7\pm 37,7$ ng/l). Bu çalışma sonucunda araştırmacılar şu sonuca ulaşmışlardır; yüksek basınçlı grupta BOS akış yollarındaki tıkanıklar ventriküler sistemde ortalama ve pulsatil basınçlarda bir artışa yol açmaktadır ve ilk evrede beyin parankimi normaldir. Bu hastalar şant sonrası iyi nöronal iyileşme cevabına sahiptirler. Bunun aksine normal basınçlı hidrosefalili hastalardaki ventriküler büyüme primer kortikal atrofinin bir sonucudur. Atrofi sonucu, serebral korteksdeki pek çok nöron tahrip olup reaktif astrogliazis ile yer değiştirdiğinden BOS'daki NGF yüksekliği devam etmektedir. Çünkü glial hücreler tarafından yapılan NGF üretimi nörodejeneratif değişikliklere karşı aktif bir cevabı temsil etmektedir. Gerçekten de operasyon sonrası NGF düzeyi azalan hastalarda hem klinik hem de radyolojik (ventrikül boyutlarında azalma) olarak iyileşmenin NGF düzeyi yüksek seyreden hastalara göre daha iyi olduğunu saptamışlar. Yani operasyon sonrası kötü prognoz BOS'daki NGF düzeyinin yavaş azalması ile korele olduğu sonucuna ulaşmışlardır. Bizim çalışma grubunda Ortalama **NGF3** düzeyi **NGF0** düzeyine göre yüksek, Ortalama **NGF30** düzeyi ise **NGF3** göre azalmıştı. Ortalama **NGF3** düzeyinin, **NGF0** düzeyine göre artışı istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0,05$ ). Ortalama **NGF30** düzeyinin **NGF3** düzeyine göre azalması istatistiksel olarak anlamlı ( $p<0,05$ ) iken **NGF0** düzeyine göre azalması ise istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0,05$ ). Çalışmaya dahil edilen 27 hastanın 22'sinde **NGF3** düzeylerinde artış saptandı. Bu artışların 5'inin abartılı olduğu görüldü (hasta no 2,7,19,23,26). Bu 5 hastanın **NGF30** değerlerine baktığımızda ise, 3 hastanın **NGF3** düzeyine göre azalıp, **NGF0** düzeyinin üzerinde kaldığı, 1 hastanın **NGF3** düzeyinden daha da fazla arttığı, 1 hastanın ise **NGF0** düzeyinin altına indiği gözlemlendi. Yine 5 hastamızda postoperatif 3.gün artmasını beklediğimiz NGF düzeyini tersine azalmış olarak bulduk (hasta no 3,8,15,17,20). **NGF3** düzeyi azalan bu 5 hastadan 4'ünde **NGF30** düzeyinin daha da azaldığı, 1'ini ise yaklaşık **NGF0** seviyelerine düştüğü görüldü. **NGF3** düzeyi düşük olarak

saptanan bu 5 hastada serebral dokunun travmaya karşı iyileşme cevabının iyi olmadığı düşünülebilir. Biz bu hastaları postoperatif dönemde yakın olarak takip ettiğimizde tamamında hem klinik hemde radyolojik olarak iyileşme bulguları gösteriyordu. Ancak bizim saptamış olduğumuz bu iyileşme belirtileri morfolojik bulgulardır esas olan mikroskobik düzeyde serebral dokuda neler olduğu sorusu halen yanıt beklemektedir. **NGF30** düzeyinin preoperatif düzeylerden daha yüksek seyretmeside kortikal atrofinin bir sonucu olabilir. Bu nedenle bu durumdaki tüm hastaların daha uzun dönem takiplerinden elde edilecek sonuçlar oldukça önemli bilgiler sağlayacaktır.

Nörovasküler cerrahın stetoskopu olarak nitelenen TKD yaklaşık 20 yıl gibi bir süredir serebral vaskülariteki akım hızının değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır. Yüksek KİB serebral hemodinamikler üzerinde beyinde sekonder iskemik hasarıda içeren pek çok etkiye sahiptir. Bu yüksek KİB vaskülaritede hem kompresyon hemde gerilmelere, damarların deformasyon ve yer değiştirmesine neden olur. Bundan dolayı serebral vasküler rezistans ve kan akım hızında değişiklikler meydana gelir. Bu olaydan hem mikro hemde makro damarlar etkilenmektedir (162,163). Hidrosefali de büyümüş ventrikül boyutları ve artmış olan transmantle basınç serebral damarlar üzerindeki basıncı artırır, damarların kalibrasyonu azaltır ve nihai olarak kan akımına karşı yüksek direnç gelişmesine neden olur (164,165). Artan KİB'in direkt olarak ölçülebilmesi hem zor, hemde oldukça büyük riskler taşır. Patolojik koşullar altında İnfantil hastalarda meydana gelen bu değişiklikleri ortaya çıkarmak ve serebral hemodinamiyi değerlendirmek amacıyla araştırmacının tercihinine göre Pİ, Rİ, peak sistolik hız, end diastolik hız, ortalama akım hızı gibi pek çok gösterge kullanılmıştır (166). Bugün için transfontanel veya transtemporal yol ile bazal serebral arterlerdeki kan akım hızının ölçülebilmesine kolay ve noninvasiv bir olanak sağlayan Pİ ve Rİ sıklıkla kullanılmaktadır (167). Pİ ve Rİ'nin vasküler direncin iyi bir göstergesi olduğu şeklindeki teorik dayanak birçok yayında mevcuttur (116,166,168-171). Biz de çalışmamızda hidrosefalik infantların serebral kan akımında meydana gelen değişikliklerin değerlendirilmesinde kolay elde edilebilir olması; geliş açısından bağımsız olmaları ve vasküler distorsiyonlardan etkilenmemeleri nedeniyle Pİ ve Rİ'yi kullandık

Tek başına oldukça önemli bir veri olan Gosling pulsatilite indeksi (Pİ), KİB değişiklikleriyle çok yakından ilgilidir. KİB'in arttığı durumlarda Pİ değeri de



yükselmektedir. Pİ ile hidrosefali arasında güçlü bir korelasyon olduğu, aksine BOS diversiyon prosedürlerini takiben Pİ değerlerinin belirgin olarak azaldığını gösteren birçok çalışma vardır (172-174). Nadvi ve ark.'ları (175) 15 konjenital hidrosefalili hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada ortalama preoperatif Pİ'yi  $1.45\pm 0.47$  ve VP şant cerrahisini 48-72 saat sonra takiben ortalama postoperatif Pİ'yi  $0.72\pm 0.42$  olarak bulmuşlardır. Bu sonuçları karşılaştırdıklarında şant sonrası Pİ değerlerinde %49,7 gibi önemli azalma olduğunu tesbit etmişlerdir ve yüksek Pİ değerleri saptanan hidrosefalili hastalarının cerrahi olarak şantlanması gerektiğini belirtmişlerdir.

Galarza ve Lazareff (176) hidrosefali tanısı konulup cerrahiye aday 12 infant ile ventrikülomegalisi olup şant gerektirmeyen (ör.normal basınçlı hidrosefali gibi) diğer tip BOS anormallikleri olan 13 hastayı karşılaştırdıklarında; hidrosefalili infantlarda ortalama MCA Pİ değerlerini ( $1,08\pm 0,13$ ) ventrikülomegalisi olup şant gerektirmeyen gruptan ( $1,03\pm 0,48$ ) yüksek bulmuşlardır. Yine yapılan başka bir klinik çalışmada da ventrikülomegalisi BBT, MRG ve/veya TKD ile tanı konulmuş hidrosefalik çocukları 3 gruba ayırmışlar. 1.grup; ventrikülomegalisi olup KİB artış bulguları olmayan, 2.grup; ventrikülomegalisi olup KİB artış bulguları mevcut olan son grup ise yüksek KİB artışı nedeniyle şant takılmış toplam 24 çocuklardan oluşuyordu. Sonuçları birbirleriyle karşılaştırdıklarında grup 2'de en yüksek olarak saptanan Pİ'nin, artmış olan KİB'nin yararlı bir indikatörü olduğunu ve yüksek Pİ değerleri ile şant ihtiyacı arasında bir korelasyon olabileceğine dikkat çekmişlerdir (177). Biz yaptığımız çalışmada preoperatif ortalama Pİ (**Pİ0**) değerini  $1,26\pm 0,83$ , postoperatif 3.gün Pİ (**Pİ3**) değerini  $1,09\pm 0,063$ , postoperatif 30.gün Pİ (**Pİ30**) değerini ise  $1,06\pm 0,068$  olarak bulduk. Ortalama **Pİ30** değeri ortalama **Pİ0** ve **Pİ3** değerine göre azalırken ortalama **Pİ3** değeride **Pİ0** değerine göre azalıyordu.

Horikawa (178). progresif hidrosefalik infantlarda preoperatif yüksek olan Pİ değerlerinin postperatif ilk 6 saat içinde ventrikül boyutlarında daha minimal azalma görülürken, Pİ değerlerinde keskin bir düşüş izlemiş ve Pİ'nin hidrosefali ve diğer serebrovasküler rezistansı etkileyen hastalıkları tanımda objektif kriter olduğunu ifade etmiştir. Bizim 27 hastadan 19'unda **Pİ0** değeri, **Pİ3** ve **Pİ30** değerlerine göre giderek azalma gösteriyordu. (**Pİ0>Pİ3>Pİ30**).

Jindal ve Mahapatra (179) şant tedavisi uyguladıkları 35 hidrosefalili hastada, TKD ve BBT bulgularını karşılaştırmışlardır. Hastalara preoperatif ve postoperatif 36-48 saat sonra TKD ve BBT çekimi yapmışlardır. Postoperatif TKD'de Pİ

değerinde belirgin azalma olan 28 hastada, aynı zamanda postoperatif BBT'de ventrikül boyutlarında küçülme olduğunu gözlemişlerdir. Pİ değerinde hafif veya hiç azalma olmayan hastaların BBT'sinde ventrikül boyutlarında azalma olmamıştır. Quinn ve Pople (180) ise şant disfonksiyonu semptomları gösteren 63 VP şanlı hasta üzerinde yaptıkları çalışmada kontrol grubuna göre (VP şanlı asemptomatik) Pİ yüksek 32 hastada şant blokajından şüphe etmişler ve bu hastalarda şant blokajı olduğu operasyon sonrasında doğrulanmıştır. Şant revizyonu yapılan bu hastalarda Pİ değerinin azaldığını saptamışlardır. Bu sonuçla operasyonla şant blokajı ispat edilen hastalarda Pİ'nin belirgin oranda yükseldiğini şant disfonksiyon belirtileri veren hidrosefalili hastaların yönetimi için potansiyel olarak yararlı bilgiler verdiğini bildirmişlerdir. Bu nedenle Pİ hidrosefali ve şant malfonksiyonu olan hastaların tanı ve takibinde oldukça yararlı bir tanı aracı olduğunu açıklamışlardır.

Vajda ve ark. (174) ETV uyguladıkları 22 hastanın 21'inde Pİ değerlerinde azalma tesbit edilmiştir. Bu çalışmada preop-Pİ (**Pİ-A**) ile operasyon sonrası hemen saptanan erken-Pİ (**Pİ-B**) ve 5 gün sonra saptanan geç-Pİ (**Pİ-C**) değerleri arasında önemli bir fark varken, **Pİ-B** ile **Pİ-C** arasında belirgin bir fark olmadığını gözlemişlerdir. Bu çalışmadan elde edilen sonuç TKD ile belirlenen Pİ, ventrikülostomiye ihtiyaç duyan hastaların belirlenmesinde çok hassas diagnostik bir araç olduğunu göstermektedir. Operasyon sonrası hemen yapılan araştırmalar, ventriküler BOS'un kaybindan dolayı akut KİB azalmasının bir sonucu olarak patent bir ventrikülostomiye sahip hastalarda Pİ'nin önemli miktarlarda düşüşüne işaret etmiştir. Pİ değerleri operasyon sonrası dönemde değişmeden kalmıştır. Biz yüksek KİB belirti ve bulguları nedeniyle VP şant cerrahisi uyguladığımız hastalardan elde ettiğimiz sonuçlar bu çalışmaya paralel olarak şöyleydi; Ortalama **Pİ3** ( $1,09 \pm 0,32$ ) ve **Pİ30** ( $1,06 \pm 0,43$ ) değerinin, **Pİ0** ( $1,26 \pm 0,43$ ) değerine göre azalması istatistiksel olarak anlamlı ( $p < 0,005$ ) iken ortalama **Pİ30** değerinin, **Pİ3** değerine göre azalması istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p > 0,005$ ).

Ancak tüm bu olumlu çalışmaların aksine literatürde hidrosefalili hastadan elde edilen Pİ değerleri ile KİB artışı arasında önemli bir korelasyon saptanamamış klinik araştırmalarda mevcuttur (172,181,182,). Bizim de çalışma grubundaki 1 hastada (hasta no 8) **Pİ30** değeri **Pİ0-Pİ3** değerinden ve **Pİ3** değerinde **Pİ0** değerinden büyüktü (**Pİ30 > Pİ3 > Pİ0**). 2 hastada (hasta no 9,11), **Pİ3** değeri **Pİ0** değerine göre azalmış ancak **Pİ30** değeri artmıştı (**Pİ0 > Pİ30 > Pİ3**). 1 hastada (hasta

no 12) **PI3** değeri, **PI0-PI30** değerinden yüksek ve **PI30** ise **PI0** değerinden yüksekti (**PI3>PI30>PI0**). 2 hastada (hasta no 15,20), **PI3** değeri **PI0** değerinden yüksek (**PI3>PI0>PI30**) ve yine 2 hastada (hasta no 17,21) ise **PI30** hem **PI3** hemde **PI0** değerinden büyüktü (**PI30>PI0>PI3**).

Hidrosefalide Pourcelot Rezistiv indeksi (Rİ) değerlerinin artmış olduğu yapılan birçok çalışma ile belirlenmiştir (183,184,185). Rİ değişken geliş açısı etkilerini minimize ettiğinden oldukça sık kullanılan bir parametredir ve seri ölçümler için daha güvenilir indeks olması muhtemeldir. Yüksek rezistif indeks değeri artmış rezistansı, düşük rezistif indeks değeri ise azalan serebrovasküler rezistansı göstermektedir. Seibert ve ark.'ları (186) deneysel modeller ile yaptıkları bir çalışma sonucunda serebral perfüzyon basıncı ile Rİ arasında önemli bir ilişki olduğunu göstermişlerdir.

Goh ve ark.'ları (187) 14 hidrosefalili hasta ile yaptıkları (5 yenidoğan, 9 infant) bir klinik çalışmada VP şant takılan tüm hastalarda Rİ'nin preoperatif değerlere göre azalma gösterdiğini tespit etmişlerdir. Bu çalışmada yenidoğan grubunun pre ve post-ventriküler tap ortalama Rİ değerleri sırasıyla 0.77 ve 0.69 ortalama KİB değerleri ise 9.8 mmHg ve 4.7 mmHg; infantil grup için aynı parametreler ortalama Rİ 0.65 ve 0.50, KİB 16 mmHg ve 5,7 mmHg idi. Preoperatif ve postoperatif-VP şant ortalama Rİ değerleri yenidoğanlar için için 0.76 ve 0.68, infantiller için 0.65 ve 0.53 olarak saptanmıştır. VP şant ve ventriküler tap sonrası Rİ'deki bu belirgin miktardaki azalmanında diastolik hızdan daha çok sistolik hızdaki artıştan ve serebrovasküler rezistansdaki azalmadan olabileceği öne sürülmüştür. Bu çalışma hidrosefalili yenidoğan ve çocuklardan oluşan her iki grupta birden yapılmış ve elde edilen Rİ değerlerinin alt ve üst sınırları benzer olduğundan Rİ'nin hidrosefalide serebral perfüzyon değişikliklerinin moniterizasyonunda güvenilir ve tekrarlanabilir bir indeks olduğunu doğrulamıştır. Bizim çalışmamızda ise preoperatif ortalama Rİ (**RI0**) değerini  $0,70\pm 0,025$ , postoperatif 3.gün Rİ (**RI3**) değerini  $0,65\pm 0,021$ , postoperatif 30.gün Rİ (**RI30**) değerini  $0,63\pm 0,023$  olarak bulduk. Hastalardan elde edilen verilere göre Ortalama **RI30** değeri, hem **RI0** hem de **RI3** değerine göre bir azalma gösterirken **RI3** değeride **RI0** göre bir düşüş gösteriyordu. Ortalama **RI3** ve **RI30** değerinin, **RI0** değerine göre azalması istatiksel olarak anlamlı ( $p<0,05$ ) iken ortalama **RI30** değerinin **RI3** değerine göre azalması istatiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0,05$ ). Çalışma grubundaki 27 hastadan 17'sini **RI0** değeri **RI3** ve **RI30** göre giderek

azalıyordu ( $R_{I0} > R_{I3} > R_{I30}$ ). 3 hastada (hasta no:3,5,19)  $R_{I0}$  değerini,  $R_{I3}$  göre azalmış olmasına rağmen 1.ay kontrollerinde  $R_{I30}$  artmış olduğunu gördük ( $R_{I0} > R_{I30} > R_{I3}$ ). 2 hastada (hasta no:7,8)  $R_{I3}$  değeri  $R_{I0}$  değerine göre artmıştı ( $R_{I3} > R_{I30} > R_{I0}$ ). 1 hastada (hasta no 12)  $R_I$  değerlerini giderek artan şekilde ( $R_{I30} > R_{I3} > R_{I0}$ ), 1 hastada (hasta no 2)  $R_{I0}$  ile  $R_{I30}$  değerlerini birbirine eşit ve  $R_{I3}$ 'ten büyük ( $R_{I0} = R_{I30} > R_{I3}$ ), 1 hastada (hasta no 15)  $R_{I0}$  ile  $R_{I3}$  birbirine eşit ve  $R_{I30}$  değerleri bunlardan yüksek ( $R_{I30} > R_{I0} = R_{I3}$ ), 1 hastada (hasta no 21) ise  $R_{I0}$  değeri  $R_{I3}$  göre azalma göstermesine karşın  $R_{I30}$  her iki değerinde üstüne çıkmıştı ( $R_{I30} > R_{I0} > R_{I3}$ ).

Goh ve ark.'ları (188) 29 hidrosefalik hasta ile yaptıkları bir başka bir çalışmada ise BOS drenajı aracılığıyla kafa içi basıncının azalması ile  $R_I$  değerlerinin azalmasının arasında matematiksel bir ilişki (pozitif korelasyon) saptamışlardır. Hacim azalmasına bir cevap olan serebral perfüzyonun artışı doğrudan değerlendirmek için  $R_I$ 'nin çok faydalı bir gösterge olduğunu belirtmişlerdir. Bu pratikte operasyon sonrası enfeksiyona neden olmaksızın şant fonksiyonlarını doğrulamak için  $K_{IB}$ 'nin doğrudan ölçümü elde edilemediği zaman veya ayrı bir rezervuar mevcut veya işlevsel olmadığı oldukça yararlı bir parametredir. Taylor ve ark.'ları (189) ise fontanel basıncının ve BOS drenajının  $R_I$  üzerindeki etkilerini değerlendirmek için her hastayı kendi kontrolü olarak kullanmışlar ve  $R_I$  değişiminin %20'den fazla olmasının artmış  $K_{IB}$  için önemli bir gösterge olacağını belirtmişlerdir. Yine Olivera ve Machado (167) VP şanlı 50 hidrosefalik hasta ve 85 sağlıklı infantal ile yaptıkları çalışmada şanlı hastalarda normal ve patolojik postoperatif sürecin spesifite ve sensitivitesini değerlendirmede ve yüksek  $K_{IB}$  varlığını doğru olarak saptamada  $R_I$ 'nin fonksiyonel bir test olduğunu saptamışlar.

Biz 27 hasta ile yaptığımız çalışmada 19 tanesinin  $P_I$  değeri giderek azalan bir seyir göstermekteydi ( $P_{I0} > P_{I3} > P_{I30}$ ). Aynı hastaların  $NGF3$  değerleri  $NGF0$  ile karşılaştırıldığında 17'sinde artmış, 2'sinde ise azalmıştı (hasta no 3,27).  $R_I$  değerinde ise 27 hastadan 17'sinde postoperatif dönemde düzenli bir azalma gözlemlendi ( $R_{I0} > R_{I3} > R_{I30}$ ). Bu 17 hastanın 14'ünde VP şantlamaya cevap olarak  $NGF3$  düzeyi  $NGF0$  düzeyine göre artmış, 3'ünde ise azalmıştı (hasta no17,20,26). Biz çalışmaya katılan 27 hastanın literatürle uyumsuzluk gösterenler de dahil olmak üzere tümünün postoperatif 30 günlük takiplerinde klinik olarak hidrosefalik belirti ve bulguların azaldığını gördük ve aynı zamanda bu hastalarda radyolojik olarak da

hidrosefali bulgularına rastlanmadı. Çalışma grubunda literatürle uyumsuzluk gösteren hastalardan (hasta no 21) postoperatif 30.gün Pİ değeri yüksek saptanan (**Pİ30>Pİ0>Pİ3**) birinde şanti fonksiyonel olmasına rağmen postoperatif 50.gün saptanan enfeksiyon nedeniyle şanti çıkartıldı. Yine **Rİ0** değeri ile **Rİ3** değeri birbirine eşit **Rİ30** değeri her iki değerden yüksek olan diğer bir hastada (Hasta no15) postoperatif 38. gün beslenme azlığı, uyku hali, baş çevresi artışı, kusma, gergin fontanel KİB artışı bulguları vardı, yapılan tetkikler sonucunda şantının disfonksiyone olduğu tespit edilip, şanti revize edildi.

İntrakranyal dinamikler göz önüne alındığında Pİ ve Rİ üzerine yanlış ve hatalı sonuçlar bildirilmiştir. Çünkü hem Pİ, hemde Rİ önemli derecede ekstrakranyal faktörlerden etkilenmektedir (190). Ayrıca ölçüm zamanında önemlidir. Örneğin REM uykusu sırasında serebral kan volümü artar bu durumda KİB daha belirgin artmasına neden olur (191). İnfantlarda Yüksek KİB verilerini değerlendirmedeki zorluklardan biri de infantların doğal gelişimleri ile birlikte değişen normal KİB'daki değişikliklerin tanımlanmamış olmasıdır (192). Goh ve ark.'ları (187) neoatal gruptaki Rİ ve KİB arasındaki tüm zayıf korelasyonların nedeni değişken bireysel intrakranyal komplians özelliklerinden olabileceğini ifade etmişlerdir. Çünkü kranyal sutureler hala birleşmemiş ve sabit olmayan intrakranyal hacimden dolayı erken progresiv hidrosefali süreç tarafından biyomekanik karektersitikler uniform olarak etkilenmezler. Buna karşın sutureleri kapanmış çocuklarda (özellikle VP şanlı çocuklarda) sınırlı olan intrakranyal hacim nedeniyle intrakranyal basınç dinamikleri daha fazla uniformdur şeklinde açıklamışlardır. İnfantlarda hem invaziv hemde non-invaziv yöntemlerle saptanan normal KİB değerleri geniş bir aralıkta bulunmuştur. Bu nedenle elde edilen bilgiler farklı yaşlardaki infantlarda KİB artışını tam olarak yansıtmayacağını söylemişlerdir. Çalışma grubundaki 27 hastanın yaş aralığı 1 ile 6 ay arasında ve hepsinin sutureleri (fontanelleri) açık durumdaydı. Biz hiçbir hastada invaziv olarak KİB'nı ölçmedik, ancak preoperatif klinik muayenelerinde fontanelleri gergin ve operasyon esnasında ventriküler kataterden gelen BOS'nın basıncının yüksek olduğunu gözlemledik.

Yapılan bu çalışmada sonuç olarak Preoperatif-postoperatif NGF düzeyleri ile TKD'de saptanan Preoperatif-postoperatif Rİ ve Pİ değerleri arasında herhangi bir ilişki saptayamadık, ancak preoperatif Pİ ile preoperatif Rİ ( $r=0,848$ ), postoperatif 3.gün Pİ ile postoperatif 3.gün Rİ ( $r=0,690$ ) ve postoperatif 30.gün Pİ ile

postoperatif 30.gün Rİ ( $r=0,707$ ) değerleri arasında pozitif bir korelasyon olduğunu gördük. Postoperatif dönemde azalma göstermeyen NGF düzeyleri, geri dönüşümsüz bir evre olan kortikal atrofinin bir belirtisi olduğuna göre NGF düzeyleri serebral dokunun Şanta cevabını araştırmada bir basamak teşkil edebilir sonucuna ulaştığ. Hidrosefalik hastalarda cerrahi tedavinin hayat kurtarıcı bir işlem olduğu kadar atrofik süreç başlamadan erken dönemde yapılan tedavinin bu hastaların prognozunda ne kadar önemli olduğunu bir kez daha tesbit etmiş olduk.

Çalışma kapsamında literatürle uyumsuzluk gösteren hastalarımızın Pİ ve Rİ değerlerindeki düzensizliğin sebebinin ekstrakranyal faktörler olabileceğini düşünmekteyiz (uyku-uyanıklık, sakin-huzursuz, artmiş intratorasik basınç, artmiş intraabdominal basınç, polisitemi gibi). Yine yaş dağılımının 1-6 ay arasında olması da bu duruma katkıda bulunabilir. Ölçümlerin birkaç kez yinelenmesi ve ortalama sonuçların alınmasıyla hata payının kabul edilebilir düzeye inebileceği tahmin ediyoruz. Bu nedenle takibi TKD ile yapılacak hidrosefalik hastalarda bu faktörlerin mutlaka göz önünde bulundurulmasını tavsiye etmekteyiz. Hasara karşı bir defans mekanizması ve onarım işlemi olarak olarak salınan NGF'nin hidrosefalik hastaların tanı ve prognozunda bir kriter oluşturabilmesi için daha uzun (1 aydan) dönem sonuçlarının araştırılması gerektiğini düşünmekteyiz.

## 7. KAYNAKLAR

1. Aschof A, Kremer P, Kunze S. The scientific history of hydrocephalus and its treatment. *Neurosurg Rev* 1999;22:67-93.
2. Drake J, Saint-Rose C. Şant kitabı. Çelik SE (Çeviren). 1. baskı, İstanbul: Nobel yayıncılık, 2002:3-7.
3. McColluogh DC. A history of treatment of hydrocephalus. *Neurosurg* 1990;3:1-10.
4. Mataro M, Junque C, Poca MA, Sahuquillo J. Neuropsychological findings in congenital and acquired child hydrocephalus. *Neuropsychol Rev* 2001;11:169-178.
5. Squier MV. Pathological approach to the diagnosis of hydrocephalus. *J Clin Pathol* 1997;50:181-186
6. Garton HJL, Piat JH. Hydrocephalus. *Pediatr Clin N Am* 2004;51:305-325.
7. Pattisapu JV. Etiology and clinical course of hydrocephalus. *Neurosurg Clin N Am* 2001;36:651-659.
8. Matson DD. Hydrocephalus. *Clin Neurosurg* 1965;13:324-343.
9. Del Bigio MR. Epidemiology and direct ekonomik impact of hydrocephalus: A community based study. *Can J Neurol Sci* 1988;25:123-136.
10. Lemire RJ. Neural Tube Defects. *JAMA* 1988;259:558-562.
11. Bondurat JP, Jimenez DF. Epidemiology of cerebrospinal shunting. *Pediatr Neurosurg* 1994;23:254-259.
12. Stein SC, Feldman SC. The epidemiyology of congenital hydrocephalus. *Childs Brain* 1981;8:253-256.
13. Kenwrick S, Jouet M, Donnai D. X-linked hydrocephalus and MASA syndrome. *J Med Genet* 1996;33:59-65.
- 14 Murray J, Johnson JA, Bird T. Dandy-Walker malformasyon: Etiology, heterogenety, and empiric reccurrence risks. *Clin Genetics* 1985;28:272-283.
15. Davson H, Welch K, Segal MB. The physiology and cerebrospinal fluid pathophysiology of the hydrocephalus. *Brain* 1987;93:665-678.
16. Milhorat TH, Hammock MK, Davis DA: koroid pleksus papilloma I. prof cerebrospinal fluid over production. *Child's brain* 1976;2:273.
17. Welch K. The principles of physiology of cerebrospinal fluidin relation to hydrocephalus including normal pressure hydrocephalus. *Adv Neurol* 1975;13:247-332.
18. Del Bigio MR. Pathophysiologic consequence of hydrocephalus *Neurosurg. Clin N Am* 2001;36:639-649.
19. Bergsneider M. Evolving concept of CSF physiologi. *Neurosurg Clin N Am* 2001 36:661-638.
20. Çataltepe O. Hidrosefali. Aksoy K (editör). *Temel Nörşirürji*. 1.Baskı, Ankara: Türk Nörşirürji Derneği Yayınları, Buluş matbaacılık, 2005:1446-1447.
21. Çataltepe O. Benli K (editör). *Temel Nörşirürji*. 1.baskı Ankara: Hacettepe Üniversitesi Yayınları, HÜH Basımevi, 2004:213.

22. Del Bigio MR, Bruni JE Fewer HD. Human neonatal hydrocephalus. An electronic microscobik study of periventricular tissue. J Neurosurg 1985;63:56-63.
23. Milhorat TH. Acute hydrocephalus. J Med 1970;283: 857-859.
24. Milhorat TH, Clark RG Hammock MK. Structurel, ultrastructurel and permeability changes in the epeandyma surrounding brain favoring equilibration in progresive hydrocephalus. Arch Neurol 1970;22:397-492.
25. Mokri B. The Monro-Kellie hypotesis. Application of CSF volume depletion. Neurol 2001;56:1746-1748.
26. Rubin RC, Hochwald GM, Tiell M, Epstein F, Ghatak N, Wisniewski H. Hydrocephalus: III. Reconstitution of the cerebral cortical mantle following ventricular shunting. Surg Neurol 1976;5:179-183.
27. Greenberg MS. Handbook of neurosurgery. Newyork: Thieme Medical Publishers 5nd Edition, 2001:164-166.
28. Raimondi A. A unifying theory for the definition and classification of hydrocephalus. Childs Nerv Syst 1994;10:2-12.
29. Naidic TP. Radiographic classification and gross morphologic feature of hydrocephalus. Oxford: blackwell scientific, 1986:505-539.
30. Çataltepe O. Hidrosefali. Benli K (editör). Temel Nöroşürji. 1.Baskı, Ankara: Hacettepe Üniversitesi Yayınları, HÜH Basımevi, 2004:212-213.
31. Çataltepe O. Hidrosefali. Aksoy K (editör). Temel Nörşürji. 1.Baskı Ankara: Türk Nöroşürji Derneği Yayınları, Buluş matbaacılık, 2005:1448-1450.
32. Kirkpatrick M, Engleman H, Minns RA. Symptoms and signs of progressive hydrocephalus. Arch Dis Child 1989;64:124-128.
33. Hiçdönmez T. Hidrosefali. Çobanoğlu S (editör). Nöroşürji ders notları. 1.Baskı, İstanbul: Nobel matbaacılık, 2002:429-433.
34. Çırak B, Güven MB, Yüceer N, Kıymaz N, Işık S. Hidrosefaliler: 33 Olgunun İncelenmesi. Van Tıp Dergisi 1999:1-4.
35. Gökalp Z. Nöroşürji ders kitabı. Ankara: Mars Matbaası, 1988:286-289
36. Kenneth W. Lindsay, Ian bone. Nöroloji ve Nöroşürji. Mustafa Bozbuğa (Çeviren). 3. baskı, İstanbul: Nobel yayıncılık, 2000: 360-361
37. Çoşan E. Nöroşürjide Temel İkelere. 1.Baskı, Eskişehir: Osman Gazi Üniversitesi basımevi, 2004:138-140
38. Çataltepe O Benli K (editör). Temel Nöroşürji. 1.Baskı, Ankara: Hacettepe Üniversitesi Yayınları, HÜH Basımevi, 2004:214.
39. Siegel MJ, Patel J, Gado MH, Shackelford GD. Cranial computed tomography and Real-Time sonography in full term neonat and infants. Radiol 1983;149:111-116.
40. Edwards MK, Brown DL, Muller J, grossman JB, Chuta GT. Real-Time ultrasonography for intracranial investigation of the neonate. AJRN 1 1980:505
41. Babcook DS, Han BK. The accuracy of high resolution, Real-Time ultrasonography of the head in infancy. Radiol 1981;39:665-666.



42. Wallman LJ. Shunting for hydrocephalus: an oral hystory. *Nerosurg* 1982;11:308-311.
43. Kim SK, Wang KC, Cho BK. Surgical outcome of pediatric hydrocephalus treated by endoscopic. third ventrikulostomy. *Childs Nerv Syst* 2000;16:161-169.
44. Pople IK, Edwards RJ, Aquilina K. Endoscopic methods of hydrocephalus treatment. *Neurosurg Clin N Am* 2001;36:719-735.
45. Pudenz HR. The surgical treatment of hydrocephalus. *Surg Neurol* 1981;15:15-26.
46. Drake J, Saint-Rose C. Şant kitabı. Çelik SE (Çeviren). Nobel yayıncılık, 1.baskı, İstanbul: 2002:71-72.
47. Gangemi M, Donati P, Maiuri F, Longatti F, Godano U, Mascari C. Endoscopic. third ventrikulostomy. *Minim İnvative Neurosurg* 1999;42:128-132.
48. Hopf NJ, Grunert P, Fries G, Resch KD, Perneckzy A. Endoscopic. third ventrikulostomy. Outcome analysis 100 consecutive procedures. *Neurosurg* 1999;44:795-804.
49. Scarrow AW, Lewy EI, Pascucci L, Albrigh AL. Outcome analysis of endoscopic. third ventrikulostomy. *Childs Nerv Syst* 2000;16:442-445.
50. Ceylan S. Kranyal Nöroendoskopi. Aksoy K (editör). *Temel Nörşirurji*. 1.Baskı, Ankara: Türk Nörşirürji Derneği Yayınları, Buluş matbaacılık, 2005:288-289
51. Etus S, Evliyaoğlu C, Duru S, Ceylan S. Endoscopic. third ventrikulostomy: Outcome analysis for 40 consecutive cases. *Turkish Neurosurg*. 2003;13:26-32.
52. Drake JM, Kulkani AV. Cerebrospinal fluid shunt infections. *Neurosurg Q* 1993;3:283-294.
53. Young HF, Nulsen FE, Weiss MH, Thomas P. The relationship of intelligence and cerebral mantle in treated infantile hydrocephalus. *Pediatr* 1973;52:38-44.
54. Moltancini LR, Homburger V. Selective growth stimulating effects of Mouse sarkoma on the sensory and symppathetic nervous sistem of chick embryo. *Exp Zool* 1951;166: 321-361.
55. Butte MJ, Hwang PK, Mobley WC, Fetterick RJ. Cristal structure of neurotrophin 3 homodimer shows distinct regions are used to binds its receptor. *Biochem* 1998;37:652-684.
56. Gotz R, Koster R, Winkler C, Raulf F, Lottspeich F. Neurotrophin 6 a new member of the nerve growth factor family. *Nature* 1994;372:266-269.
57. Ernfors P, Ibanez CF, Ebendal T. Molecular cloning and neurotrophic activities of a protein with structural similarities to nerve growth factor: developmental and topographical expression in the brain. *Proc Natl Acad Sci* 1990;87:5454-5458.
58. Cohen RI, Marmur R, Norton WT, Mehler MH, Kessler JA. Nerve growth factor and neurotrophin factor 3 differentially regulate the proliferation and survavial of developing and rat brain oligodendricytes: *J neurosci* 1996;16:6433-6442.
59. Lu B, Yokoyama M, Dreyfus CF, Black IB. NGF gene expression in actively growing brain glia. *J Neurosci* 1991;11:318-26.
60. Montalcini LR, Homburger V. A diffusible agent of mause sarcoma, producing hyperplasia of sympathetic ganglia and hyperneurotization of viscera in the chick embryo. *J Exp Zool* 1953;123:233-87.
61. Sofroniew MV, Howe CL. Nerve growth factors signalling, neuroprotection and nermal repair. *Annual review of neuroscience*. Polo Alto 2001;24:12-17.

62. Mattson MP. Neuroprotective signal transduction: relevance to stroke. *Neurosci Biobehav Rev* 1997;21:193-209.
63. Edwards RH, Selby MJ, Rutter WJ. Differential RHA. Splicing predicts two distinct nerve growth factor precursors. *Nature* 1986;319:784-787.
64. Edwards RH, Selby MJ, Mobley WC, Weinrich SL, Hruby DE, Rutter WJ. Processing and secretion of nerve growth factor: expression in mammalian cells with a vaccinia virus vector. *Mol Cell Biol* 1988;8:2456-2464.
65. McDonald NQ, Lapatto R, Murray-Rust J, Gunning J, Wlodaver A, Blundell TL. New protein fold revealed by a 2,3-A resolution crystal structure of nerve growth factor. *Nature* 1991;354:411-414.
66. Taiwo YO, Levine JD, Burch R, Woo JE, Mobley WC. Hyperalgesia induced in the rat by the amino-terminal octapeptide of nerve growth factor. *Proc Natl Acad Sci* 1991;88:5144-5148.
67. Dimitrieva N, Shelton D, Rice A, McMahon S. The role of nerve growth factor in a model of visceral inflammation. *Neurosci* 1997;78:449-459.
68. Mirsky R, Jessen KR. The neurobiology of schwann cells. *Brain Pathol* 1999;9:293-311.
69. Kaplan DR, Miller FD. Signal transduction by the neurotrophin receptors. *Curr Opin Cell Biol* 1997;9:213-221.
70. Loeb DM, Maragos J, Martin-Zanca D, Chao MV, Grene LA. The *trk* proto-oncogene rescues NGF responsiveness in mutant NGF-nonresponsiveness PC12 cell lines. *Cell* 1991;66:961-966.
71. Wiesmann C, Ultsch MH, Bass SH, de Vos AM. Crystal structure of nerve growth factor in complex with the ligand binding domain of the TrkA receptor. *Nature* 1999;401:184-188.
72. Bottwell M. Functional interaction of neurotrophin and neurotrophin receptor. *Annu Rev Neurosci* 1995;18:223-253.
73. Heumann R, Lindholm D, Bandtlow C, Meyer M, Redeker MJ. Differential regulation of mRNA encoding nerve growth factor and its receptor in rat sciatic nerve during development, degeneration and regeneration: role of macrophages. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987;84:8733-8735
74. Koh S, Higgins GA. Differential regulation of the low-affinity nerve growth factor receptor during postnatal development of the rat brain. *J Comp Neurol* 1991;313:495-508.
75. Mufson EJ, Lavine N, Jaffar S, Kordower JH, Quirion R, Saragovi HU. Reduction in p140-TrkA receptor protein with in the nucleus basalis and cortex in Alzheimer's disease. *Exp Neurol* 1997;146:91-103.
76. Pitts AF, Miller MW. Expression of nerve growth factor, brain derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 in the somatosensory cortex of the mature rat: coexpression with high affinity neurotrophin receptors. *J Comp Neurol* 2000;418:241-254.
77. Mattson M. Calcium and free radicals: mediators of neurotrophic factor and excitatory transmitter-regulated developmental plasticity and cell death. *Dev Neurobiol* 1996;3:79-91.
78. Singer CA, Figueroa-Masot XA, Batchelor RH, Dorsa DM. The mitogen activated protein kinase pathway mediates estrogen neuroprotection after glutamate toxicity in primary cortical neurons. *J Neurosci* 1999;19:24-55

79. Jiang H, Takeda K, Lazarovici P, Katagiri Y, Yu ZX. Nerve growth factor induced calcium influx and intracellular calcium mobilization in 3T3 cells expressing NGF receptors. *J Biol Chem* 1999;274:262-276.
80. Berninger B, Poo M. Fast actions of neurotrophic factors. *Curr. Opin Neurobiol* 1996;6:324-330.
81. Montalcini LR, Toso RD, Valle FD, Skaper SD, Leon A. Update of the Nerve growth factor. *J Neurol Sci* 1995;130:119-127
82. Montalcini LR, Skaper SD, Toso RD, Petrelli R, Leon A. Nerve growth factor: from neurotrophin to neurokine. *Trends Neurosci* 1996;19:514-520.
83. Crowley C, Spencer SD, Nishimura MC, Chen KS, Pitts-Meek S. Mice lacking nerve growth factor display perinatal loss of sensory and sympathetic neurons yet develop basal forebrain cholinergic neurons. *Cell* 1994;76:1001-1011.
84. Chen KS, Nishimura MC, Armanini MP, Crowley C, Spencer SD, Phillips HS. Disruption of a single allele of the nerve growth factor gene results in atrophy of basal forebrain cholinergic neurons. and memory deficits. *J Neurosci* 1997;17:7288-7289.
85. Winkler J, Ramirez GA, Thal LI, Waite JJ. Nerve growth factor augments cortical and hippocampal cholinergic functioning after p75 NGF receptor mediated deafferentation but impairs inhibitory avoidance and induces fear-related behaviors. *J Neurosci* 2000;20:834-844.
86. Petty B, Cornblath DR, Adornato BT, Chaudry V, Flexner C. The effect of systemically administered recombinant human nerve growth factor in healthy human subjects. *Ann. Neurol* 1994;36:244-246
87. Wada K, Okada N, Yamamura Y, Koizumi S. Nerve growth factor induces resistance of PC12 cells to nitric oxide cytotoxicity. *Neurochem Int* 1996;29:461-467.
88. Holtzman DM, Sheldon RA, Jaffe W, Cheng Y, Ferriero DM. Nerve growth factor protects the neonatal brain against hypoxicischemic injury. *Ann Neurol* 1996;39:114-122.
89. Frim DM, Uhler TA, Short MP, Ezzedine ZD, Kiagsbrun M. Effects of biologically derived NGF, BDNF and Bfgf on striatal excitotoxic lesions. *Neuroreport* 1993;4:367-370.
90. Strijbos P, Rothwell N. Interleukin 1 beta attenuates excitatory amino acid-induced neurodegeneration in vitro: involvement of nerve growth factor. *J Neurosci* 1995;15:346-348.
91. Cheng B, Mattson MP. NGF and bFGF Protect Rat Hippocampal And Human Cortical Neurons Against Hypoglycemic Damage By Stabilizing Calcium Homeostasis. *Neuron* 1991;1031-1041.
92. Mattson MP, Lowell MA, Furukawa K, Markesbery WR. Neurotrophic factors attenuate glutamate induced accumulation of peroxides, elevation of intracellular Ca<sup>2+</sup> concentration and neurotoxicity and increase antioxidant enzyme activities in hippocampal neurons. *J Neurochem* 1995;65:174-181.
93. Mattson M, Marck R. Excitotoxicity and excitoprotection in vitro. *Adv Neurol* 1996;71:130.
94. Barde YA. Trophic factors and neuronal survival. *Neuron* 1989;1:1525-1534

95. Yang JT, Chang CN, Hsu YH, Wei KC, Lin TK, Wu JH. Increase in CSF NGF concentration is positively correlated with poor prognosis of postoperative hydrocephalic patients. *Clin Biochem* 1999;32:673-675.
96. Miyjima M, Sato K, Arai H. Choline acetyltransferase, nerve growth factor and cytokin levels are changed in congenital hydrocephalic HTx rat. *Pediatr Neurosurg* 1996;24:1-4.
97. Proescholdt MG, Hutto B, Brady LS, Herkenham M. Studies of cerebrospinal fluid of flow and penetration into brain following lateral ventricle and cisterna magna injection of the tracer inulin in rat. *Neurosci* 2000;95:577-592.
98. Scott SA, Cruther KKA. Nerve growth factor and Alzheimer disease. *Rev Neurosci* 1994;5:179-211.
99. Raju TNK, Zikos E. Regional cerebral blood velocity in infants. A real time transcranial and fontanelle pulsed Doppler study. *J Ultrasound Med* 1987;6:497-507.
100. Miles RD, Menke JA, Bashuri M, Colliver JA. Relationships Of five Doppler measures with wlow In And Invitro model and clinical findings in newborn Infants. *J Ultrasound Med* 1987;6:597-599.
101. Oyar O. Radyolojide temel fizik kavramlar. 1.baskı, İzmir: Nobel, 1998:238-239.
102. Fruechte DM, Zwiebel WJ. Introduction to vascular ultrasonography. 3.Edition Philadelphia: W.B. Saunders, 1992:335-350.
103. Aaslid R, Markwalder T.M, Nornes H. Non-invasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries. *J Neurosurg* 1982;57:769-774.
104. Baumgartner RW, Mattle HP, Aaslid R. Transcranial color-coded Doppler sonography, magnetic resonance angiography and computed tomography angiography: methods, application, advantages and limitations. *J Clin ultrasound* 1995;23:89-111.
105. Lupetin R.A, Davis D.A, Beckman I, Dash N. Transcranial Doppler sonography. Part 1: Principles, Technique And Normal Appearances. *Radiographics* 1995;15:179-191.
106. Zwiebel W.J. Cerebrovascular Doppler applications. clinical applications of Doppler ultrasound. (eds) Taylor K.J.W, Burns P.N, Wells P.N.T. NewYork, Raven Press, 1995:109-133.
107. Otis S.M, Ringelstein E.B. Transcranial Doppler sonography. introduction to vascular sonography. (ed) Zwiebel W.J. Philadelphia-London, W. B. Saunders Company, 1992:145-171.
108. Aaslid R, Huber P, Nornes H. Evaluation of cerebrovascular spasm with transcranial Doppler ultrasound. *J Neurosurg* 1984;60:37-41.
109. Pamir MN, Özek MM, Zırh T, Erzen C: A new, more dependable methodology for the use of transcranial Doppler ultrasonography of subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochir* 1996;138:1070-1077.
110. Kılıç T, Elmacı İ, Pamir M: Karotit endarterektomi: Endikasyonları, Monitorizasyonu, Komplikasyonları ve Cerrahi Tekniği. *Türk Nöroşirürji Dergisi* 2001;11:1-14.

- 111.** Kılıç T, Pamir MN, Budd S, Özek MM, Erzen C: Grading and hemodynamic follow-up study of arteriovenous malformations with Transcranial Doppler ultrasonography. *J Ultrasound Med* 1998;17:729-738.
- 112.** Kılıç T, Elmacı İ, Bayrı Y, Pamir MN, Erzen C: Value of Transcranial Doppler ultrasonography in the diagnosis and follow-up of carotid-cavernous fistulae. *Acta Neurochir* 2001;143:1257-1264.
- 113.** Giller CA, Steig P, Batjer HH, Samson D, Purdy P: Transcranial Doppler ultrasound as a guide to graded therapeutic occlusion of the carotid artery. *Neurosurg* 1990;26:307-311.
- 114.** Kılıç T, Elmacı İ, Özek MM, Pamir MN: Utility of Transcranial Doppler ultrasonography in the diagnosis and follow up tuberculous meningitis-related vasculopathy. *Childs Nerv Syst* 2002;18:142-146
- 115.** Özek E, Ozek M, Bilgen H, Kilic T, Pamir M: Neonatal intracranial hemorrhage due to rupture of arteriovenous malformation. *Pediatr Neurol* 1996;15:53-56.
- 116.** Hassler W, Steinmetz H, Gawlowski J. Transcranial Doppler ultrasonography in raised intracranial pressure and in intracranial circulatory arrest. *J Neurosurg* 1988;68:745-751.
- 117.** Fischer AQ, Livingstone JN. Transcranial Doppler and real-time cranial sonography neonatal hydrocephalus. *J Child neurol* 1989;4:64-69.
- 118.** Goh D, Minns RA. Intracranial pressure and cerebral arterial flow velocity indices in childhood hydrocephalus. *Childs Nerv syst* 1995;11:392-396.
- 119.** Grolimund P, Sellar RW, Aaslid R, Huber P, Zurbrugg H. Evaluation of cerebrovascular disease by combined extracranial and transcranial Doppler sonography: experience in 1039 Patients. *Stroke* 1987;18:1018-1024.
- 120.** Drayton MR, Skidmore R. Vasoactivity of the major intracranial arteries in newborn infant. *Arch Dis Child* 1987;62:236-240
- 121.** Grant EG, White EM, Schellinger D, Choyke PL, Sarone A. Cranial duplex sonography of infant. *Radiol* 1987;163:177-185.
- 122.** Horgan JG, Rumack JM, Hay T, et al. Absolute intracranial flow velocities evaluated by duplex sonography in asymptomatic preterm and term neonates. *AJR* 1989;152:1059-1064.
- 123.** Chaddock WM, Siebert JJ, Glasier JM, Crabtree M, Stansel CA. Cranial doppler ultrasonography correlates with criteria with for ventriculoperitoneal shunting. *Surg Neurol* 1989;31:122-128.
- 124.** Sanker P, Richard KE, Weigth HC, klug N. Transcranial doppler ultrasonography and intracranial pressure monitoring in children and juveniles with acut brain injuries and hydrocephalus. *Childs Nerv Syst* 1991;7:791-793.
- 125.** Czosnyka M, Richard HK, Whithouse HE, Pickard JD. Relationship between transcranial Doppler-determinant pulsatility index and cerebrovascular resistance. *J Neurosurg* 1996;84:79-84.
- 126.** Hill A, Perlman JM, Volpe JJ. Relationship of pneumothorax to occurrence of intrcranial haemorrhage in prematur newborn. *Pediatr* 1982;69:144-149.
- 127.** Perlman JM, Hill A, Volpe JJ. The effect of patent ductus arteriosus on flow velecity in the anterior cerebral arteries. *J Pediatr* 1989;99:767-771.

- 128.** Rosenkrantz TS, Oh W. Cerebral blood flow velocity in infant with polycythaemia and hyperviscosity. *Pediatr* 1982;101:94-98.
- 129.** Kaiser AM, Whitelaw AGL. Cerebrospinal fluid pressure during posthaemorrhagic dilatation in newborn infants. *Arch Dis Child* 1985;60:920-924.
- 130.** McAllister JP, Chovan P. Neonatal hydrocephalus mechanism and consequence. *Neurosurg Clin AM* 1998;9:73-93.
- 131.** Wiswell TE, Tuttle DJ, Northam RS, Simonds GR. Major congenital neurologic malformations: 17-year survey. *Am J Dis Child* 1990;144:61-67.
- 132.** Doyle DJ, Mark PW. Analysis of intracranial pressure. *J Clin Mon* 1992;8:81-90.
- 133.** Moltacini LR. The nerve Growth factor 35 year later. *Science* 1987;237:1154-1161.
- 134.** Whitemore SR, Friedman PL, Larhammar D, Persson H, Gonzales Carvajal M, Holets VR. Beta-Nerve growth factor sequence and site of synthesis in the adult hippocampus. *J Neurosci Res* 1988;20: 403-410.
- 135.** Fischer W, Gage FH, Bjorklund A. Degenerative changes in forebrain cholinergic nuclei correlated with cognitive impairment in aged rats. *Eur J Neurosci* 1989;1:34-45.
- 136.** Haddad J, Vilge V, Juif JG, Maitre M, Messer M, Mark J. Beta-NGF levels in newborn cord sera. *Pediatr Res* 1996;35:637-639.
- 137.** Chiaretti A, Piastra M, Polidori G, Rocco C Di, Caresta E, Antonelli A, et al. Correlation between neurotrophic factor expression and outcome of children with severe traumatic brain injury. *Intensive care med* 2003;29:1329-1338.
- 138.** Lee TH, Kato H, Chen ST, Kogure K. Expression of nerve Growth factor after transient focal cerebral ischemia in rats. *Stroke* 1998;29:1687-1697.
- 139.** Abe K. Therapeutic potential of neurotrophic factors and neural stem cells against ischemic brain injury. *J Cereb Blood Flow Metab* 2000;20:1393-1408.
- 140.** Barde YA. Neurotrophins. A family of proteins supporting in survival of neurons. *Prog Clin Biol Res* 1994;395:1855-1859.
- 141.** Suzuki T, Ando K, Isohara T. Phosphorylation of Alzheimer beta-amyloid precursor like proteins. *Biochem* 1997;15:4643-4649.
- 142.** Goss JR, O'Malley ME, Zou L, Styren SD, Kochanek PM, De Kosky ST. Astrocytes are the major source of nerve growth factor upregulation following traumatic brain injury in the rat. *Exp Neurol* 1998;149:301-309.
- 143.** Micera A, Vignetti E, Aloe L. Changes of nerve growth factor presence in nonneural cells in response to experimental allergic encephalomyelitis in Lewis rat. *Exp Neurol* 1998;154:41-46.
- 144.** Mashayekhi F, Salehi Z. Expression of nerve growth factor in cerebrospinal fluid of congenital hydrocephalic and normal children. *Eur J Neurol* 2005;12:632-637.
- 145.** Casella JP, Lawrenson JG, Allt G, Firth JA. Ontogeny of four blood-brain-barrier markers: Immunocytochemical comparison of pial and cerebral cortical microvessels. *J Anat* 1996;189:407-415.
- 146.** Kasian MT, Net KE. Nerve growth factor in human amniotic and cerebrospinal fluid. *Bifactors* 1989;2:99-104.

- 147.** Simone M, De Santis S, Vigneti E, Papa G, Amadori S, Aloe L. Nerve growth factor: a survey of activity on immune and hematopoietic cells. *Hematol Oncol* 1999;17:110.
- 148.** Frostick SP, Yin Q, Kemp GJ. Schwann cells, neurotrophic factors and peripheral nerve regeneration. *Microsurg* 1998;18:397-405.
- 149.** Heese K, Low JW, Inoue N. Nerve growth factor neuro stem cell and Alzheimer disease. *Neurosignals* 2006;34:587-590.
- 150.** Lorigados-Pedre L, Bergado-Rosado J. Nerve growth factor in neurodegeneration and neurorestorative therapy. *Rev Neurol* 2004;38:957-971.
- 151.** Massoro AR, Soranzo C, Bigon E, Battiston S, Morandi A, Carnevale A. Nerve growth factor from patients with various neurological disorders. *Ital J Neurol sci* 1994;15:105-108.
- 152.** Koh S, Loy R. Age related loss of Nerve growth factor sensitivity in rat forebrain neurons. *Brain Res* 1988;440:396-401
- 153.** Mocchetti I, Wrathall JR. Neurotrophic factors in central nervous system trauma. *J Neurotrauma* 1995;12:853-870.
- 154.** Nelson KB, Grether JK, Croen LA, Dambrosia JM, Dickens BF, Jelliffe LL. Neuropeptides and neurotrophins in neonatal blood of children with autism or mental retardation. *Ann Neurol* 2001;49:597-606.
- 155.** Yoshida Y, Koya G, Tamayama K, Kumanishi T. Development of GFAP-positive cells and reactive changes associated with cystic lesion in HTX rats brain. *Neurol Med Chir* 1990;30:445-450.
- 156.** Furukawa S, Furukawa Y, Satoyashi E, Hayashi K. Synthesis and secretion of nerve growth factor by mouse astroglial cells culture. *Biochem Biophys Res Commun* 1986;136:57-63.
- 157.** Lindholm D, Castren E, Berzaghi M. Activity-dependent and hormonal regulation of neurotrophin mRNA levels in the brain-implications for neuronal plasticity. *J Neurobiol* 1994;25:1362-1372.
- 158.** Almlil CR, Levy TJ, Han BH, Shah AR, Gidday JM, Holtzman DM. BDNF protects against spatial memory deficits following neonatal hypoxia-ischemia. *Exp Neurol* 2000;166:99-114.
- 159.** Miyajima M, Sato K. Learning disability and impairment of synaptogenesis in HTX rats with the arrested shunt-dependent hydrocephalus. *Childs Nerv Syst* 1991;7:121-128.
- 160.** Felderhoff-Müser U, Herold R, Hochase F, Koehne P, Obladen M, Bührer C. Increased cerebrospinal fluid concentrations of soluble fas in hydrocephalus. *Arch Dis Child* 2001;84:369-372.
- 161.** Hochhaus F, Koehne P, Schaper C, Butenandt O, Felderhoff-Mueser U, Mrozik E, Obladen M, Bührer C. Elevated nerve growth factor and neurotrophin-3 levels in cerebrospinal fluid of children with hydrocephalus. *BMC Pediatr* 2001;1:2.
- 162.** Levine SD, Brown JK, Harkness RA. Cerebrospinal fluid hypoxanthine and xanthine concentrations as a indicators of metabolic damage due to raised intracranial pressure in Hydrocephalic children. *J Neuro, Neurosurg and Psych* 1984;47:730-733.
- 163.** Matsumoto S, Tamali N. Hydrocephalus pathogenesis and treatment. Tokyo Berlin-Heidelberg, Springer Verlag 1991:270-278.
- 164.** Nyberg-Hansen, Torvik A, Bhatia R. On the pathology of experimental hydrocephalus. *Brain Res* 1975;95:343-350.

- 165** Conner ES, Foley L, Black PM. Experimental normal-pressure hydrocephalus is accompanied by increased transmantle pressure. *J Neurosurg* 1984;61:622-627.
- 166.** Klingelhöfer J, Conrad B, Bebecke R, Sander D. Evaluation of intracranial pressure from Transcranial Doppler studies in cerebral disease. *J Neurol* 1988;235:159-162.
- 167.** De olivera RS, Machado HR. Transcranial color coded Doppler ultrasonography for evaluation of children with hydrocephalus. *Neurosurg Focus* 2003;15:1-7.
- 168.** Barzo P, Doczi T, Csete K, Buza Z, Bodosi M. Measurements of regional blood flow and velocity in experimental intracranial hypertension. *Neurosurg* 1991;28: 879-881.
- 169.** De Bray JM, Samuel JL, Berson M, Pourcelout L. Acute intracranial hypertension and basilar artery blood flow recorded by transcranial Doppler sonography. An experimental study. *Clin Physiol* 1992;12:19-27.
- 170.** Homburg AM, Jakobsen M, Enevoldsen E. Transcranial Doppler recording in intracranial pressure. *A neurol Scand* 1993;87:488-493.
- 171.** Ungersböck K, Tenkhoff D, Heimann A, Wagner W, Kempesky OS. Transcranial doppler and cortical microcirculation at increased intracranial pressure and during the Cushing response. An experimental study on rabbits. *Neurosurg* 1995;36:1-10.
- 172.** Anderson JC, Mawk JR. Intracranial arterial duplex doppler waveform analysis in infants. *Childs Nerv Syst* 1988;4:144-148.
- 173.** Nadvi SS, du Trevou MD, van Delen JR, Gouws E. The use of transcranial doppler ultrasonography as a method of assessing intracranial pressure in hydrocephalic children. *Br J Neurosurg* 1994;8:573-578.
- 174.** Vajda Z, Büki A, Horvath Z, Sandor J, Doczi T. Transcranial Doppler-determined pulsatility index in the evaluation of endoscopic third ventriculostomy. *Acta Neurochir* 1999;141;247-250.
- 175.** Nadvi SS, van Delen JR, Gouws E. Transcranial doppler ultrasonography in hydrocephalic children with tuberculous meningitis. *Br J Neurosurg* 1995;9:519-526.
- 176.** Galarza M, Lazareff JA. Transcranial Doppler in infantile cerebrospinal fluid disorders. *Neurol Res* 2004;26:409-413.
- 177.** Norelle A, Fischer AQ, Flannery AM. Transcranial doppler. A noninvasive method to monitor hydrocephalus. *J Child Neurol* 1989;4:87-90.
- 178.** Horikawa M. Usefulness of Doppler method for evaluating intracranial hemodynamics in infantile hydrocephalus. *No To hattatsu* 1991;23:200-206.
- 179.** Jindal A, Mahapatra AK. Correlation of ventricular size and transcranial Doppler findings before and after ventricular peritoneal shunt in patients with hydrocephalus: prospective study of 35 patients. *J Neurol Neurosurg Psych* 1998;65:269-271.
- 180.** Quinn MW, Pople IK. Middle cerebral artery pulsatility in children with blocked cerebrospinal fluid shunts. *J Neurol Neurosurg and Psych* 1992;55:325-327.
- 181.** Rainov NG, Weise JB, Burket W. Transcranial Doppler sonography in adult hydrocephalus patient. *Neurosurg Rev* 2000;23:34-38.



- 182.** Hanlo PW, Gooskens RH, Faber JA, Peters RJ, van Huffelen AC, Tulleken CA, Willemsse J. Value of Transcranial Doppler indices in predicting raised ICP in infantile hydrocephalus. *Childs Nerv System* 1995;11:595-603.
- 183.** Anderson JM, Mawc JR. Intracranial arterial duplex Doppler waveform in infants. *Childs Nerv System* 1988;4:144-148.
- 184.** Lui K, Hellman J, Sprigg A, Daneman A. Cerebral blood flow velocity patterns in posthaemorrhagic ventricular dilatation. *Child Nerv Syst* 1990;6:250-253.
- 185.** Van Bell F, Van de Bor M, Baan J, Stijnen T, Ruys JH. Blood flow velocity pattern of anterior cerebral arteries before and after drainage of posthaemorrhagic hydrocephalus in the newborn. *J Ultrasound Med* 1988;7:553-559.
- 186.** Seibert JJ, McCovan TC, Chaddock WM. Duplex pulsed Doppler US versus intracranial pressure in neonate clinical and experimental studies. *Radiol* 1989;171:155-159.
- 187.** Goh D, Minns RA, Steers AJW. Cerebral blood flow velocity changes after taps and ventrikuloperitoneal shunting. *Childs Nerv Syst* 1991;7:452-457.
- 188.** Goh D, Minns RA, Pye SD. Transcranial Doppler as a noninvasive means of monitoring cerebrohaemodynamic changes in hydrocephalus. *Eur J Pediatr Surg* 1999;1:14-17.
- 189.** Taylor GA, Madsen JR. Neonatal hydrocephalus: Hemodynamic response to fontanelle compression-correlation with intracranial pressure and need for shunt placement. *Radiol* 1996;201:685.
- 190.** Bode H, Weiss U. Age dependency of flow velocities in basal cerebral arteries. *Arch Dis Child* 1988;63:66-611.
- 191.** Sayawa R, Ingvar DH. Cerebral blood flow and metabolism in sleep. *Acta Neuro Scand* 1989;80:481-490.
- 192.** Welch K. Intracranial pressure in infant. *Neurosurg* 1980;52:693-699.

## 8.ÖZGEÇMİŞ

1968 yılında İstanbul'da doğdum. İlk, orta ve lise öğrenimimi Ereğli-Konya'da tamamladıktan sonra, 1996 yılında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesinden mezun oldum. Malatya ve Niğde'de 1997-2001 yılları arasında sağlık ocağında görev yaptım. 2001 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahi Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak ihtisasa başladım ve halen bu göreve devam etmekteyim.