

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

**HİDROSEFALİK İNFANTLARDA BOS'TA NGF DÜZEYİ İLE
BİLGİSAYARLI BEYİN TOMOGRAFİSİ BULGULARI
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. MEHMET BİROL ÖZTÜRK**

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

Bu çalışma, FÜBAP (proje no 1284) tarafından desteklenmiştir.

ELAZIĞ, 2007

TEŞEKKÜR

Fırat Üniversitesi Beyin Cerrahisi Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak çalıştığım dönem boyunca, bilgi ve tecrübesi ile teorik ve pratik olarak yetişmemde her türlü destek ve yardımı gösteren Anabilim Dalı Başkanımız ve tez danışmanım Yard. Doç. Dr. Fatih Serhat Erol ve Yrd. Doç. Dr. Metin Kaplan'a teşekkür ederim.

Ayrıca tez çalışmamda yardımcı olan Doç. Dr. Hüsnu Çelik'e teşekkürü borç bilirim.

Asistanlık hayatının her türlü zorluklarını benimle birlikte paylaşan ve desteğini hiç esirgemeyen eşime teşekkür ederim.

Dr. Mehmet Birol Öztürk

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

1. ÖZET	1
2. ABSTRACT	2
3. GİRİŞ	4
3.1. Hidrosefali.....	7
3.1.1. Hidrosefalinin tarihçesi	7
3.1.2. BOS Sirkülasyonunun Anatomi ve Fizyolojisi	8
3.1.3. Etyoloji.....	9
3.1.4. Klinik Özellikler	10
3.1.5. Hidrosefalide Tanı.....	11
3.1.6. Hidrosefalide Tedavi.....	12
3.1.7. Prognoz	13
3.2. Nerve Growth Faktör (NGF).....	14
3.2.1. NGF'nin ve Reseptörlerinin Yapısı, Ekspresyonu, Düzenlenmesi	15
3.2.2. NGF-Periferel Sinir Sistemi Ve Periferel Dokular.....	18
3.2.2.1. NGF Reseptör Eksprese Eden Hücreler.....	18
3.2.2.2. NGF Oluşturan Hücreler	19
3.2.3. NGF-Merkezi Sinir Sistemi	19
3.2.3.1. NGF Reseptör Eksprese Eden Hücreler	19
3.2.3.2. SSS'de NGF Üreten Hücreler	20
3.2.4. NGF'nin Etkileri ve Fonksiyonları	20
3.2.4.1. Gelişmede NGF'nin Rollerini	21
3.2.4.2. Erişkinlerde NGF'nin Rollerini.....	21
3.2.4.3. Nosisepsiyon	22
3.2.4.4. NGF ve Nöronal Koruma.....	23

3.2.4.5. NGF ve Nöral Onarım.....	24
3.2.4.6. NGF Sinyal İletimi ve Terapötik Müdahale.....	26
3.2.5. Hidrosefalide NGF	26
3.3. Bilgisayarlı Tomografi.....	28
3.3.1. Bilgisayarlı Tomografinin Tarihçesi	28
3.3.2. Tomografi Fiziği	29
3.3.3. BT'nin Temel Prensipleri.....	30
3.3.4. Klinik Uygulamalar.....	31
3.3.5. Beynin Tomografik İncelemesi.....	32
3.3.5.1. Kranial Tomogramların Değerlendirilmesi.....	32
3.3.5.2. Hidrosefalide Beyin Tomografisi.....	33
4. GEREÇ VE YÖNTEM.....	36
4.1. Gruplar	36
4.2. Tomografi İncelemesi	36
4.3. Biyokimyasal Analiz.....	37
4.4. İstatistiksel Yöntem.....	38
5. BULGULAR.....	39
5.1. Biyokimyasal Bulgular.....	39
5.2. BT Bulguları.....	41
6. TARTIŞMA	48
7. KAYNAKLAR	56
8. ÖZGEÇMİŞ.....	64

TABLO LİSTESİ

	Sayfa No
Tablo 1: BOS NGF düzeyleri ve BBT indeksleri değerleri.....	39
Tablo-2: Hastaların preop, postop 3, postop 30. günlerdeki tomografi indeksleri ve NGF düzeyleri.	42

ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa No
Şekil-1: NGF'nin X-ray kromatografik görünümü.....	16
Şekil-2: Nörotropin reseptörleri.	17
Şekil 3: Tomografide ölçümler.	37
Şekil-4: Gruplara göre ortalama NGF düzeyleri.	40
Şekil-5: Gruplara göre hastaların NGF değerleri.	40
Şekil 6: Gruplara göre ortalama ventriküler skorlar.	43
Şekil 7: Gruplara göre ortalama indeks değerleri.	43
Şekil 8: Gruplara göre Evan's indeksi değerleri.	44
Şekil 9: Gruplara göre 3. ventrikül indeksi değerleri.	45
Şekil 10: Gruplara göre sella media indeksi değerleri.	46
Şekil 11: Gruplara göre ventriküler skorlar.	47

KISALTMALAR

ATP	: Adenosin Trifosfat
AVM	: Arteriovenöz Malformasyon
BBT	: Bilgisayarlı Beyin Tomografisi
BDNF	: Beyinden Türemiş Nörotropik Faktör
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CGRP	: Kalsitonin Geniyle İlişkili Peptid
DRG	: Dorsal Kök Ganglion
FH	: Frontal Horn
GABA	: Gama Amino Bütirik Asit
HÜ	: Hounsfield Ünitesi
ID	: Her iki tabula interna arasındaki iç çap (internal diameter)
Ig	: İmmunglobulin
IQ	: Intelligence Quotient (zekilik,anlama)
İVH	: İntraventriküler Hemoraji
KİB	: Kafa İçi Basıncı
Mm	: Milimetre
MR	: Manyetik Rezonans
NGF	: Sinir Büyüme Faktörü (Nerve Growth Faktör)
ng/ml	: Nanogram/mililitre
NT-3	: Nörotropin-3
NT-4	: Nörotropin-4
Preop	: Preoperatif
Postop	: Postoperatif
PSS	: Periferik Sinir Sistemi
RTK	: Reseptör Tirozin Kinaz
SAK	: Subaraknoid Kanama
SSS	: Santral Sinir Sistemi
TGF-β	: Transforming Growth Faktör Beta
TH	: Temporal Horn
TKD	: Transkranyal Doppler
TORCH	: Toksoplazma, Rubella, Sitomegalovirüs, Herpes ve Diğerleri
USG	: Ultrasonografi

3D : Üç Boyutlu
VA : Ventriküloatrial
VP : Ventriküloperitoneal

1. ÖZET

Tüm dünyada olduğu gibi, ülkemizde de önemli bir nöro-cerrahi problem olan hidrosefalinin patofizyolojisi ve tedavi yönetimi tam olarak çözülememiştir. Hidrosefalide en yaygın kullanılan tanı yöntemi, bilgisayarlı beyin tomografisidir. Tomografi bulgularına dayanarak, Evan's indeksi, 3. ventrikül indeksi, sella media indeksi, ventriküler skor gibi ölçümler yapılmaktadır. En önemli tedavi protokolü ise ventriküloperitoneal şantlamadır. Ancak bazen şant endikasyonu koymada ve zamanlamasında şüpheler olmaktadır.

Nörotropin ailesinin bir üyesi olan NGF, sinir hücrelerinde büyüme, farklılaşma, canlılığını sürdürme ve rejenerasyonda önemlidir. Hipoksi, iskemi, injuri, yaşlılığa bağlı atrofi, hidrosefali, nöbetler, nöroimmunolojik hastalıklar ve yükselmiş kafa içi basıncı gibi serebral patolojilerde, kan ve beyin omurilik sıvısında yükselmiş düzeylerde saptanır.

Çalışmamıza konjenital hidrosefali tanısı alan, 0-6 ay arası 27 hasta dahil edildi. Hastalara preoperatif ve postoperatif 3.-30. günlerde BOS alınıp, BBT çekimi yapıldı. BOS'ta Eliza yöntemiyle NGF bakıldı. BBT'de indeksler hesaplandı. Spearman korelasyon analizine göre BOS NGF düzeyleriyle BBT indeksleri arasında korelasyon bulunamadı. NGF düzeylerindeki postoperatif 3. günde preoperatif düzeye göre artış anlamlıydı ($p<0,05$). Bu değer 30. günde 3. güne göre azalması istatistiksel olarak anlamlıyken ($p<0,05$), preoperatif düzeye göre azalması anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Tomografi değerlendirmesinde, Evan's indeksi, 3. ventrikül indeksi ve ventriküler skorda postoperatif 3.-30. günlerde azalma anlamlıydı ($p<0,05$). Sella media indeksinin postop 3. günde, preoperatifle aynı düzeylerde olması anlamlı bulunmazken ($p>0,05$), postoperatif 30. günde azalma anlamlı bulundu ($p<0,05$).

Sonuç olarak, ventriküloperitoneal şantlama yapılan hidrosefalili hastaların preoperatif ve postoperatif değerlendirmesinde, BOS'ta NGF düzeyi ile beyin tomografisi indeksleri arasında korelasyon bulunamazken, bu iki parametrenin kendi içinde anlamlı bağlantıları saptandı. BOS NGF düzeyi ve tomografi indeksleri, hidrosefalinin tanı, tedavi ve takibinde faydalı olabilirler.

Anahtar kelimeler: Hidrosefali, nerve growth faktör, BBT indeksleri.

ABSTRACT

Correlation Between Findings of Brain Tomography and the Level of Cerebrospinal Fluid's Nerve Growth Factor in Hydrocephalic Infants

Like in the world, an important neurosurgery problem hydrocephalus pathophysiology and its cure can't certainly solved in Turkey where the social and economic conditions aren't good. The most common diagnostic method used in hydrocephalus is computerized tomography (CT). Based upon the results of the CT, measures like Evan's index, 3rd ventricle index, cella media index and ventricular score are done. The most important cure protocol is ventriculoperitoneal shunting. But sometimes there is suspicion about shunt indication and its timing.

NGF which is member of neurotrophine family, is important in growth, continuing of liveliness, becoming different and regeneration of nerve cells. In cerebral pathologies like hypoxia, ischemia, injury, atrophy that because of old age, hydrocephalus, neuroimmunological illnesses and increased intracerebral pressure; nerve growth factor is seen in blood and cerebrospinal fluid in high dosages.

In our study, there were 27 patients with congenital hydrocephalus and who are between 0 and 6 months old. In the preoperative and postoperative 3rd-30th days cerebrospinal fluid (CSF) was taken from patients and CT was taken. With the Elisa technique NGF was examined in the CSF. CT indexes were calculated. According to the Spearman correlation analyses, any correlation is found between the NGF level in CSF and CT indexes. Increasing of the NGF level in the 3rd day of the postoperative period compared to the preoperative period was meaningful ($p < 0,05$). Although, decreasing of NGF level in the 30th day compared to the 3rd day was statistically meaningful ($p < 0,05$), its decreasing according to the preoperative period wasn't thought meaningful ($p > 0,05$). In the CT evaluation, decreasing at Evan's index, 3rd ventricle index and ventricular score in the 3rd and 30th days of the postoperative period was meaningful ($p < 0,05$). Although, cella media indexes being at the same level in the postop 3rd day and in preoperative period wasn't found meaningful, its decreasing in postoperative 30th day was found meaningful.

As a consequence, in the preoperative and postoperative evaluations of the patients with hydrocephalus who were done ventriculoperitoneal shunt, it is found that there were no correlation between NGF level of CSF and CT indexes but it is fixed that these two parameters have some meaningful connection with each other. They can be helpful in the diagnosis, cure and following of the hydrocephalus.

Key words: Hydrocephalus, nerve growth factor, CT indexes.

3. GİRİŞ

Hidrocefali, beyin-omurilik sıvısının (BOS) ventriküllerde, subaraknoid mesafede anormal derecede birikimi ve ventriküler dilatasyonla karakterize patolojik bir durumdur (1-4). Tahmin edilen prevalans: %1-1,5; konjenital hidrocefali insidansı 0,9-1,8/1000 doğum olarak bildirilir (3-6).

Tarihsel olarak obstruktif ve nonobstruktif olarak ikiye ayrılmıştır. Daha yaygın kullanılan sınıflama ise kominike ve nonkominike olarak ayrılmasıdır. Nonkominike hidrocefali, ventriküler sistem, akuaduktus silvius ve basal foraminallardaki (Luschka ve Magendi) obstruksiyona bağlı hidrocefaliyi ifade ederken, kominike hidrocefali ise subaraknoid mesafe ve araknoid villilerdeki tıkanıklığa bağlı gelişir (2,4,6).

Anormal BOS birikimi, akımda obstruksiyona, yetersiz absorpsiyona veya aşırı üretime bağlı olabilir. Genellikle bozulmuş emilimden kaynaklanır. İnfantil tip hidrocefalinin etyolojisinde intraventriküler hemoraji, enfeksiyon, tümör, travma, konjenital malformasyonlar gibi çeşitli faktörler mevcuttur (1,3,4,6,7).

Belirti olarak, infantlarda akut başlangıçta irritabilite, bilinç düzeyi değişikliği, kusma; geç dönemde mental retardasyon, gelişim geriliği meydana gelir. Anterior fontanelde gerginlik-bombelik, dilate venler ve incelmış saçlı deri, baş çevresinde artış, batan güneş manzarası gibi bulgular elde edilir (4,6,8). Görüntüleme yöntemi olarak, kraniyografi, Manyetik rezonans (MR), bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT), ultrasonografi (USG) kullanılmaktadır (3,4,9). BBT, en yaygın olarak kullanılan yöntemdir. BBT'de ventrikül boyutlarında artış, subependimal geçiş (periventriküler düşük dansite), lateral ventrikül frontal hornlarının balonlaşması (miki mause ventriküller), 3. ventrikülün balonlaşması, bazal sisternalarda kompresyon-obliterasyon, konturlarda bulanıklaşma, parankim kalınlığında incelme gibi bulgular olmaktadır. Sagittal MR, korpus kallozumun yukarı doğru çıkışını gösterebilir (10). Ayrıca BBT bulgularına dayanarak, Mataro ve arkadaşları tarafından tariflenen, Evans indeksi, 3. ventrikül indeksi, sella media indeksi, ventriküler skor gibi ölçümler yapılmaktadır (11).

Hidrocefalili hastalar, aşırı birikmiş olan BOS'u drene etmek için şant cerrahisine ihtiyaç duyarlar (2-4,6). Bu şekilde hipoksik iskemik beyin hasarından kaçınılmış olunur. Bununla birlikte, enfeksiyon, intrakranial hematoma ve blokaja bağlı şant malfonksiyonuyla, hastalar yükselmiş kafa içi basıncı (KİB) epizodlarıyla gelebilirler. Ayrıca abdominal komplikasyonlar da gelişebilir (1,3,4,12).

Nörotropin ailesinin bir üyesi olan sinir büyüme faktörü (NGF: Nerve Growth Faktör), polipeptid yapıdadır ve ilk olarak 1951 yılında Levi Montalcini ile arkadaşları tarafından tarif edilmiştir (13). 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 (14,15). Etkilerini TrkA ve p75 isimli iki hücre yüzey reseptörü vasıtasıyla yapar (7,12). Çeşitli çalışmalar, nörotrofik faktörlerin sellüler kalsiyum homeostasisini kontrol ettiğini, serebral kan akımını düzenlediğini, serebral iskeminin etkilerini iyileştirdiğini, antioksidan metabolizmadaki enzimleri apregüle edip; serbest radikal üretimini baskıladığını gösterse de, nöroprotektif rolün altında yatan mekanizma belirsiz kalır. Fizyolojik koşullarda NGF primer olarak nöronlarda üretilir ve nöronal aktivite ile kontrol edilir. Glutamat ve asetilkolinle düzeyi artarken, gamaaminobütirik asitle azalır (16). BOS'taki NGF düzeyi yaşla ilişkilidir. Yenidoğan ve çocuklarda yüksekken, sağlıklı erişkinlerde saptanamaz olur (17). Bununla birlikte, elektriki stimülasyon, deafferentasyon gibi çeşitli beyin injurileri ve nörotoksinlerle tedavi, aksonal hasar tamirinde önemli rol oynayan NGF üretimini arttırır (18). Beyin injurisi sonrası NGF düzeylerinde yükselme, nöronal iyileşme için esastır. Normal koşullarda nöronlar NGF sentezinde major rol oynarken, yaralanmış beyinde glial hücreler NGF üretebilir (19,20). Hipoksi, iskemi, injuri, yaşlılığa bağlı atrofi, hidrosefali, nöbetler, nöroimmunolojik hastalıklar ve yükselmiş kafa içi basıncı (KİB) gibi serebral patolojilerde kan ve BOS'ta yükselmiş düzeylerde saptanır (21,22).

Nörotrofik faktörler nörodejeneratif hastalıkların *invivo* ve *invitro* modellerinde araştırılmıştır. Birçok nörotrofik faktör, primat modellerde araştırma aşamasında kalırken, bazıları da insanlarda nörodejeneratif hastalıklarda kullanılmıştır. Ancak bu zamana kadar elde edilen sonuçlar, teknik problemler, yan etkiler ve yetersiz etkinlikten dolayı tatminkar olmamıştır (22,23). Kemirgenlerde geçici serebral iskemi sonrası hipokampal nöronların ölümünün, intraventriküler NGF enjeksiyonu ile geciktirildiği gösterilirken, deney hayvanlarında da beyin injurisi tedavisinde somatik NGF gen tedavisi araştırılmıştır. Ayrıca beyin injurili hayvanlarda eksojen NGF verilmesinin, beyin hücrelerinde ölümü ve şiddetli nörolojik defisiti önlediği veya önemli derecede azalttığı belirtilmektedir (22).

Hidrocefalinin klinik olarak tanınması, kusma gibi yüksek KİB bulguları ve baş çevresinde artış olmadan zor olabilir. Tanıda halen en önemli araç BBT, tedavi protokolü ise şant sistemleridir. Ancak bazen şant endikasyonu koymada ve zamanlamasında şüpheler olmaktadır.

Yakın zamana kadar, yükselmiş KİB'in biyokimyasal markeri yoktu. 1951 yılında saptanan NGF, polipeptid yapıda bir moleküldür ve nörotropin ailesinin bir üyesidir. Sinir hücrelerinin gelişmesinde, rejenerasyonunda önemli bir yere sahiptir. Bugüne kadar NGF ile ilgili çeşitli çalışmalar yapıp, kan ve BOS düzeyindeki değişiklikler, değişik patolojik durumlar ve semptomlarla ilişkisi araştırılmıştır. Ancak literatürde, hidrocefalili hastalarda preoperatif ve postoperatif dönemde NGF-BBT bulguları arasında korelasyon kuran bir çalışmaya rastlayamadık.

3.1. HİDROSEFALİ

Hidrosefali çeşitli patolojik durumlarda görülen BOS dolaşımındaki obstrüksiyondan, yetersiz emilimden ve/veya aşırı üretiminden kaynaklanan, anormal BOS birikiminin neden olduğu yüksek KİB ve ventriküler dilatasyonla karakterize bir klinik tablodur (1-4,6).

3.1.1. HİDROSEFALİNİN TARİHÇESİ

Hidrosefali olguları düzenli bir şekilde Hipokrat, Galen, ilk ve ortaçağdaki Arap hekimler tarafından tarif edilmiştir (24). Ancak o zamanlar BOS'un ekstraserebral mesafede biriktiğine inanılıyordu. Eski zamanlarda yapılan operatif prosedürler, literatürde açık bir şekilde ifade edilmemiştir. Hidrosefalili çocuklarda intrakranial sıvının boşaltılması, ilk kez 10. yüzyılda Ebulkasım El Zahravi tarafından tarif edilmiştir. 1744 yılında LeCat, ventriküler ponksiyon bulgularını yayınlamıştır. 1881 yılında Wernicke, steril ventriküler ponksiyon ve eksternal BOS drenajı uygulamasını başlattı. Bunu 1891 yılında Quincke'nin seri lomber ponksiyon, 1893'te de Mikulicz'in gerçekleştirdiği kalıcı ventrikülo-subaraknoid-subgaleal şant operasyonu takip etti. 1898 ve 1925 yılları arasında, lumboperitoneal ve ventrikülden periton, plevra, ven, üreter gibi boşluklara şantlamalar yapılmış; ancak yetersiz implant materyallerine bağlı, faydalı sonuç pek alınamamıştır. İmplantlı-implantsız ventrikülostomi ve pleksus koagülasyonu, başlangıçta yüksek operatif mortalite ve uzun dönem takipte düşük başarı oranına sahipti; ancak giderek ilerleme gösterdi (24). 1922 yılında Dandy, Akuaduktus'un obstruktif lezyonlarının tedavisi için, üçüncü ventrikülün kiazmatik sisternlerle ağızlaştırılmasını önerdi. Üçüncü ventrikülostomi olarak adlandırılan bu yöntemde, mikroskop altında subfrontal kraniotomi ile üçüncü ventrikül, karotid, kiazmatik sisternler, sisterna lamina terminalis ve interpedinküler sisternle ağızlaştırılır (25). Daha sonra Heile (1925) BOS'u üretere, subgaleal mesafeye, plevra ve peritoneal kaviteye yönlendirmeyi denemiştir. Tüm bu gelişmelere rağmen, 1940'lı yıllara kadar çoğu hidrosefali vakası umutsuz kabul edilip, nadiren tedaviye teşebbüs edilmekteydi. Tedavi edilmeyen hidrosefalilerin prognozunu inceleyen Laurance ve Cotes (1962) mortalite oranını %49 olarak tesbit etmiştir. Diğer bir çalışmada Jensen (1985) takip süresi 21-35 yıl arasında değişen tedavi edilmemiş 219 hastada mortalite oranını %45 olarak bildirir. Doğal seyri bu derece kötü olan hidrosefali tedavisinde yüz güldürücü gelişmeler Matson'un 1945'de kominike hidrosefalide polietilen tüple lumboperitoneal şant

yerleştirerek, başarılı sonuçlar almasıyla başlamıştır. İlk modern şant ise 1955’de John Holter adlı teknisyen tarafından, hidrosefalik bebeğinin tedavisi için geliştirilir. Daha sonra 1960’da Pudenz ventriküloatrial şantı geliştirmiştir. 1970’lerde ise silikon tüplerin kullanıma girmesiyle, ventriküloperitoneal şantlar yaygın olarak kullanılmaya başlamıştır (26). Endoskopik üçüncü ventrikülostomi de giderek yaygınlaşan bir yöntem olarak tedavide yerini almıştır (27).

3.1.2. BOS SİRKÜLASYONUNUN ANATOMİ VE FİZYOLOJİSİ

Serebrospinal sıvı, ventrikülleri ve subaraknoid mesafeyi dolduran berrak, renksiz bir sıvıdır. Esas olarak lateral, 3 ve 4. ventriküldeki koroid pleksusta, az miktarda da spinal korda yapılır (6,28,29). Dakikada 0.30-0.35, günde yaklaşık 500 mililitre BOS yapılır. Yapım kısmen sodyum potasyum ATPase ve karbonik anhidraz enzimleriyle regüle edilir. Koroid pleksus tarafından BOS yapımı çeşitli aşamalarda olur. Pleksusa giren kan, koroidal kapillerlerde filtrasyona uğrayarak stroma içinde proteinden zengin sıvı meydana gelir. İnterstisyel sıvının seçilmiş yapıları daha az geçirgen olan koroidal epitelden ultrafiltrasyon ve sekresyon mekanizmaları ile geçer Koroid pleksus epitelinin sıvı yapımı yanında BOS homeostazının sağlanmasında da rol aldığı düşünülmektedir. Koroid pleksusu tutan çeşitli patolojiler, BOS üretimini etkileyebilir. Örneğin koroid pleksus papillomları BOS üretimini arttırırken, ventrikülit koroid pleksusta skleroza sebep olup üretimi azaltır. Total BOS volümü yenidoğanda 40-50, çocuklarda ise 65-140 mililitredir (6,30)

Üretilen BOS, transependimal yolla pasif olarak lateral ventrikül içine girer. Foramen Monro aracılığı ile 3.ventriküle geçer; buradan Aqueduktus Sylvius ile 4. ventriküle, foramen Luschka ve foramen Magendi aracılığı ile sisterna Magna’ya, oradan da subaraknoid aralığa ulaşır. Sisternleri dolaştıktan sonra villuslar yoluyla venöz boşluklara karışır. BOS emilimi ise esas olarak sagittal sinüs boyunca uzanan araknoid villuslar aracılığı ile olur ve enerji gerektirmeyen bir olaydır. Koroidal pleksuslardan araknoid villilere doğru olan BOS akımı kardiak pulsasyonun intrakraniyal yansıması ile birlikte oluşan “bulk-flow” şeklinde olur. BOS’un lenfatik sistem içine absorpsiyonu da emilime yardım eder. BOS yapımı KİB’den bağımsızken, emilimi KİB’e bağımlıdır. KİB artarsa BOS emilimi de artar; azalırsa BOS emilimi de azalarak normal KİB korunmaya çalışılır (6,31)

BOS'un kana dönüşümündeki esas yol olan araknoid villusların kenarları, üst üste binen endotelial hücrelerle çevrelenmiştir; bu hücreler venöz endotelial yapıyla devam eder (32). Patolojik durumlarda ventriküler ependima, leptomeninksler, serebral kan damarlarının adventisyası ve kapiller endotelden de emilebilir. Yapılan çalışmalar, normal şartlarda ve patolojik durumlarda önemli oranda lenfatiklerle de BOS drenajını göstermiştir (33).

Serebrospinal sıvı normalde renksiz, alkalin bir sıvı olup, plazmayla izotoniktir; ancak daha az protein ihtiva eder. Dansitesi 1003-1008, pH'ı 7,4-7,6'dır. Düz bir zeminde lateral dekubit pozisyonda yatan bir insanda basıncı 100-200 mm sudur. %15-45 mg protein, %45-75 mg glikoz bulunur. Sitolojik tetkikinde 0-6 mononükleer hücre bulunması normal kabul edilir (34).

3.1.3. ETYOLOJİ

Hidrocefali etyolojisi yaşa göre değişir (4,6). Ayrıca hidrocefalinin eşlik ettiği çeşitli sendromlar ve patolojiler de vardır. Bunlar arasında trisomi 13 ve 18, akondroplazi, pulmoner ve renal hipoplazi, büyük damar transpozisyonu, endokardiyal yastık defekti, hidronefroz, ösefagus atrezisi, omfalosel ve intestinal malrotasyon sayılabilir. X kromozomuna bağlı geçen akuadukt stenozu, hidrocefali etyolojisinde %2 sıklıktadır (35).

***Prematür infantta etyoloji:** Prematür infantlarda en sık neden, perinatal strese bağlı olarak gelişen germinal matriks kökenli intraventriküler kanamalardır. İntraventriküler kanamadan sonra posterior fossada biriken eritrosit ve sellüler artıkların yaptığı obliteratif araknoidit sonucu hidrocefali geliştiği sanılmaktadır (6,36). İntraventriküler hemoraji multipl gebeliklerde, asfiksiye uğrayan ve respiratuar distresli bebeklerde sık olmakla beraber (37), kanama diatezlerinin bir sonucu da olabilir (38).

***Term infantta etyoloji:** En yaygın sebepler akuadukt stenozu, Chiari Tip 2 malformasyonu, Dandy Walker sendromu, ensefalosel, holoprosensefali, hidranensefali gibi serebral malformasyonlardır. Ayrıca araknoid kist, neoplazmlar ve Galen veni malformasyonu da nedenler arasında yer alır (6).

Akuaduktus Silvius'taki anomaliler, infantil çağ hidrocefalilerinin büyük bir bölümünü oluşturmaktadır (39,40). Subependimal glial fibrillerin aşırı derecede büyümesine bağlı gelişen ve akuadukt stenozundan farklı bir durum olan akuadukt

gliozisi de etyolojide yer alır (41,42). Akuadukt gliozisinde klinik bulgular, infantil çağda ortaya çıkabilirse de erken çocuklukta çıkma eğilimi daha fazladır

Lomber ve lumbosakral bölgelerdeki spina bifida ve özellikle meningomyelosele hidrosefalinin eşlik etmesi de sık rastlanan bir durumdur (43). Bu hidrosefali Chiari malformasyonu ile ilgili olup, beyin sapı ve üst servikal spinal kord çevresindeki yüzeysel subaraknoid yolların obstruksiyonuna veya tentoryum çevresindeki yolların obliterasyonuna bağlıdır.

TORCH (toksoplazma, rubella, sitomegalovirüs, herpes ve diğerleri) ve yenidoğan menenjitleri diğer önemli nedenler arasındadır. Konjenital hidrosefaliye neden olan santral sinir sistemi (SSS) enfeksiyonları arasında en sık görüleni toksoplazmadır. Toksoplazma enfeksiyonlarında hidrosefali gelişme oranı %3 (44), hidrosefalide etken olarak toksoplazma oranı ise %39 olarak bildirilmiştir (45).

***İnfantil dönem sonrasında hidrosefali:** Genellikle tümör ve travmaya sekonderdir (6). Tümöral hidrosefali, çoğunlukla 4. ventrikül ve akuaduktus silvius kaudal ucunda obstruksiyona neden olan neoplazmlara bağlı olarak görülür. Bu tümörler genellikle serebellar veya pontomedüller orjinli gliomlardır. Posterior fossa tümörleri arasında ependimomlar, astrositomlar ve medulloblastomlar gelir. Nadir olarak da dermoid tümörlere veya koroid pleksus papillomlarına rastlanır (46).

3.1.4. KLİNİK ÖZELLİKLER

Hidrosefalinin klinik özellikleri de etyoloji gibi yaşa göre değişir.

***Prematür infantta klinik:** Prematür infantın beyni zayıf miyelinize olduğundan, kolaylıkla komprese olup, baş çevresi artmadan önce ventrikülomegali gelişir. Posthemorajik hidrosefalili prematür infantın semptomu yoktur ya da apne ve bradikardi atakları mevcuttur. Zayıf beslenme ve kusma sık değildir. Ventrikülomegali ilerleyip KİB artarsa fontanel bombeleşir, skalp venleri belirginleşir, baş çevresinde artış meydana gelir. Lateral rektus felci ve batan güneş manzarası, term infantlar ve çocuklardaki kadar sık değildir (4,6,8).

***Term infantta klinik:** İrritabilite, kusma, uyuklama gibi semptomlar, makrosefali, ön fontanelde bombeleşme, skalp venlerinde belirginleşme, suturlarda genişleme, kranium perküsyonunda ‘çatlak testi sesi’ olarak tanımlanan Mc Ewen belirtisi, zayıf baş kontrolü, lateral rektus felci, gözlerde aşağı deviasyonla karakterize batan güneş manzarası gibi belirtiler mevcuttur. Baş çevresinde hızlı artış dikkati çeker. Papil ödemi nadirdir (4,6,8).

***İnfantil dönem sonrasında klinik:** Letarji ile birlikte olabilir. Baş ağrısı günler, haftalar içinde giderek artar. Bulanık veya çift görme sık rastlanan şikayetlerdendir. Kusma, baş ağrısı, uyuklama ile gelen çocuğa yanlılıkla menenjit tanısı konabilir. Büyük çocuklarda okul başarısında gerileme, davranış bozuklukları, puberte prekoks, kısa boy, hipotiroidi gibi endokrinopatiler görülebilir. Papil ödemi ve lateral rektus felci sıktır. Hyperrefleksi ve klonus olabilir. Nadiren, posterior serebral arter komprese olursa geçici veya kalıcı körlük gelişebilir. Ender olarak, hidrosefali şiddetliyse Cushing triadı gözlenebilir (4,6).

3.1.5. HİDROSEFALİDE TANI

1- Baş çevresinin ölçülmesi: Oksipitobregmatik kafa çevresi, hastanın yaşına göre normal değerler ile karşılaştırılır. Baş çevresinin normal sınırlarda olması ventriküler genişleme ihtimalini ortadan kaldırmaz (47).

2-Bilgisayarlı tomografi: Hidrosefali tanısının konmasında ve etyolojisinin saptanmasında en önemli tanı yöntemi bilgisayarlı tomografidir (BT). Hızlı olması, nadiren sedasyon gerektirmesi ve görüntü kalitesi gibi avantajları nedeniyle en sık kullanılan radyolojik yöntemdir. BT’de temporal hornlarda genişleme, serebral sulkus ve fissürlerde obliterasyon, frontal hornlarda balonlaşma ve üçüncü ventrikül reseslerinde balonlaşma, periventriküler ödem gibi bulgular elde edilir (6,8,48).

3-Kranial ultrasonografi: Hidrosefali tanısında hem prenatal, hem de postnatal dönemde faydalıdır. Ventriküler dilatasyonun yanı sıra ensefalosel, intraventriküler kanama ve hidranansefalinin erken tanısında faydalanılmaktadır (4,49).

4-Direk kafa grafileri: Genişlemiş kafa ve kraniofasial oransızlık, sütür seperasyonu, ön fontanelde genişlik, dorsum sella erezyonu görülebilir. Ayrıca kranium kemiklerinde, bazen de posterior klinoid proçeste ve sfenoid kemiğin kanatlarında incelme ve demineralizasyon izlenebilir. Uzamış intrakranial basınç artışını gösteren dövülmüş bakır görünümü olabilir. Geniş bir posterior fossa Dandy-Walker sendromunu düşündürülebilir. Galenik arteriovenöz malformasyona (AVM) ait kalsifikasyon görülebilir (47).

5-Manyetik rezonans: Hidrosefaliye eşlik eden patolojiyi ve anatomik detayları yüksek görüntü kalitesiyle, değişik planlarda gösterebilir. Transependimal geçiş-düşük gradeli glioma ayırımını BT’den daha iyi yapar. Ayrıca BOS akımını

dinamik olarak görüntüleyebilmesi avantajdır. Bununla birlikte BT'nin yerini tamamen alamaz (6,9).

3.1.6. HİDROSEFALİDE TEDAVİ

Bugün için hidrosefalinin tedavisi cerrahidir. Hidrosefalinin tedavisinde tarih boyunca değişik metodlar denenmiştir. Kateter ve rezervuar yardımı ile BOS'un plevra, atriama ve son dönemlerde en yaygın kullanılan metod olarak periton boşluğuna aktarmak kullanılan metodlardır (24,50).

Hidrosefali tedavisinde seçilen yöntemler:

I- Fizyolojik işlemler,

II- Mekanik valv ve tüpler kullanılarak yapılan şant operasyonları olarak ayrılır. Her birinin kendine özel endikasyon ve komplikasyonları vardır.

Fizyolojik işlemler arasında transkallosal fistül, subdural boşluklara şant, koroid pleksus çıkarılması, üçüncü ventrikülostomi sayılabilir.

Mekanik tüpler kullanarak, BOS nasofariks, lomber subaraknoid aralık, atrium, plevra, periton gibi boşluklara drene edilmiştir. Halen en yaygın kullanılan yöntem olan ventriküloperitoneal (VP) şant uygulaması ilk olarak 1905 yılında Kausch tarafından yapılmıştır (51). Ancak 1949 yılına kadar bu yöntem terkedilmiştir. 1967 yılında Ames, Murtagh ve Lehman'ın bildirimleri ile dikkatler yeniden VP şantlara yöneldi (52). Bu tarihten sonra hidrosefali tedavisinde daha çok ventriküloperitoneal ve ventriküloatrial (VA) şantları kıyaslayan klinik seriler yayınlanmaya başladı.

***Şant Komplikasyonları:**

Şant enfeksiyonları, son yıllarda azalmakla beraber, problem olmaya devam etmektedir. Enfeksiyonların büyük çoğunluğunda etken stafilokokus epidermidis veya stafilokokus aureus olup, insidans %3 civarındadır (53).

Subdural hematoma daha çok yetişkinlere ait komplikasyon olup, bebek ve çocuklarda daha az gözlenir.

VA ve VP şantlarda proksimal ucun yerleştirildiği bölge komplikasyonların en sık görüldüğü bölgedir. Ventriküler kateterin tıkanması en sık komplikasyon olup, koroidal ve endodimal reaksiyon ile şantın hatalı yerleşimi sorumlu faktörlerdir. Ventriküler kateterin koroid pleksus ile tıkanmasına oldukça sık rastlanır. Nedeni de kateter ucunun pleksus ile temasıdır. Bunu önlemek için, posterior parietalden takılan

şantların ucunun foramen Monro'nun önüne konması gerekir. Daha da iyisi şantı frontal horndan takmaktır (54).

VP şantlarda distal uca ait komplikasyonlara da sık rastlanır. Nedeni şant yüzeyinde reaktif doku formasyonuna veya şant içinde çeşitli fibrinöz obstruktif materyal birikmesine bağlıdır. Viral enfeksiyonlar sırasında peritonun BOS'u absorpsiyon yeteneği azalır ve peritoneal kist meydana gelir. Ayrıca şantın takılması sırasında visseral organ perforasyonları ya da daha sonra şant ucunun organ veya karın duvarını perfore ettiği olgular bildirilmiştir (55).

3.1.7. PROGNOZ

Hidrocefali prognozu, intraventriküler hemoraji, perinatal iskemi, ventrikülit gibi mevcut olan patoloji, hidrocefali ve ventrikülomegalinin derecesi, şantlama yapılıp yapılmaması, şant enfeksiyonu varlığı gibi etkenlere bağlıdır. Konjenital hidrocefalilerde 5 yıllık survey yaklaşık %90'dır (6). Normal zeka oranı %40-65 arasında bildirilmiştir (56). Young ve arkadaşları (57), hidrocefalinin şiddetiyle kognitif fonksiyonlar arasındaki ilişkiyi araştırmışlar; korteks kalınlığı <2cm.ve ek olarak bir santral sinir sistemi anomalisi olmayan çocuklarda IQ (intelligence quotient) 80'in altında bulmuşlardır. Korteks kalınlığı 2.8 santimetreye ulaştığında ise IQ dağılımı normale dönmektedir.

3.2. NERVE GROWTH FAKTÖR (NGF)

Nörotropin ailesinin bir üyesi olan NGF, polipeptid yapıdadır ve ilk olarak 1951 yılında Levi Montalcini ile arkadaşları tarafından tarif edilmiştir (21,22,58). 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.

NGF 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 (11,14,21,22,58). Etkilerini TrkA ve p75 isimli iki hücre yüzey reseptörü vasıtasıyla yapar (7,12). Çeşitli çalışmalar, nörotrofik faktörlerin sellüler kalsiyum homeostasisini kontrol ettiğini, serebral kan akımını düzenlediğini, serebral iskeminin etkilerini iyileştirdiğini, antioksidan metabolizmadaki enzimleri apregüle edip; serbest radikal üretimini baskıladığını gösterse de, nöroprotektif rolün altında yatan mekanizma belirsiz kalır (14). Fiziyojik koşullarda primer olarak nöronlarda üretilir ve nöronal aktivite ile kontrol edilir (58). Glutamat ve asetilkolinle apregule, gamaaminobütirik asitle down-regule edilir (16). NGF normalde innerve dokularda saptanamaz; fakat innerve nöronların alınması, hedef dokularda ölçülebilir düzeyde NGF üretimine yol açar (59). BOS'daki NGF düzeyi yaşla ilişkilidir. Yenidoğan ve çocuklarda yüksekken, sağlıklı erişkinlerde saptanamaz olur (17). Bununla birlikte, elektriki stimülasyon, deafferentasyon gibi çeşitli beyin yaralanmaları ve nörotoksinlerle tedavi, aksonal hasar tamirinde önemli bir rol oynayan NGF üretimini apregule eder (18). Beyin injurisi sonrası NGF düzeylerinde yükselme, nöronal iyileşme için esastır (58). Normal koşullarda nöronlar NGF sentezinde major rol oynarken, yaralanmış beyinde glial hücreler NGF üretebilir (19,58). Hipoksi, iskemi, yaralanma, yaşlılığa bağlı atrofi, hidrosefali, nöbetler, nöroimmunolojik hastalıklar ve yükselmiş KİB gibi serebral patolojilerde kan ve BOS'ta yükselmiş düzeylerde saptanır (21,22,58,59).

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.

Sinir büyüme faktörü, 1951 yılında önce periferik sinir sisteminde (PSS) gelişen nöronların sağ kalmasını ve olgunlaşmasını düzenleyen bir molekül olarak bulunmuştur (13,60). NGF ve reseptörleri erişkin yaşam boyunca ve yaşlanma sırasında pek çok farklı hücre tipi tarafından üretilmektedir.

NGF'nin SSS'de yaygın aktiviteye sahip olan nöroprotektif bir molekül olarak görülmesi için pek çok kriterin yerine getirilmesi gerekmektedir:

A- NGF ve NGF reseptör ekspresyonunun, yaralanmaya karşı olan nöral yanıtı etkileyebilen hücresel bölümlerin içinde gerçekleşmelidir.

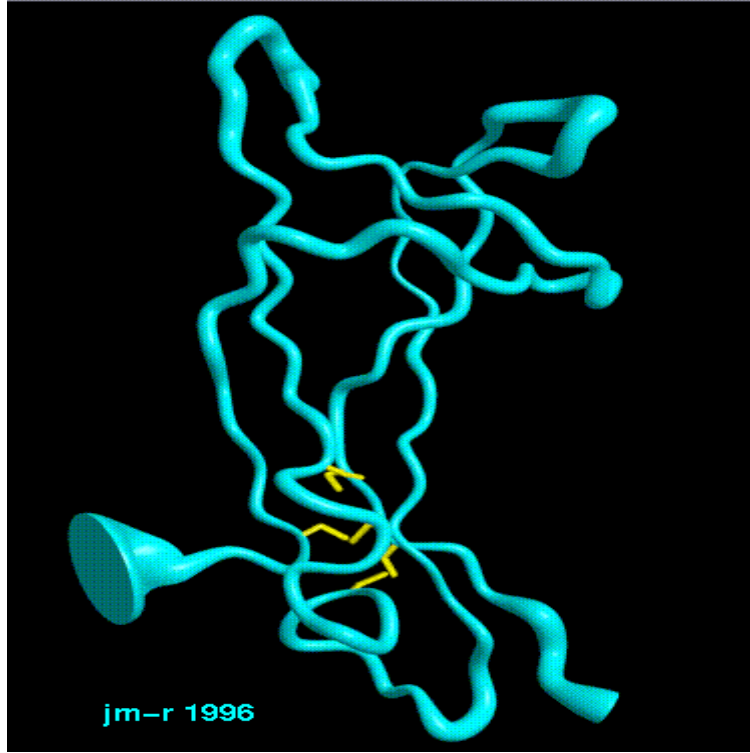
B- NGF sinyal iletimi, yaralara ve yaralanmaya karşı olan yanıtlara dahil olan hücresel olayları etkileyebilmelidir.

C- NGF koruyucu etki göstermelidir

D- NGF sinyal iletimi yetersizliği artan dejenerasyon ve yaralanmaya hassasiyet ile ilişkili olmalıdır.

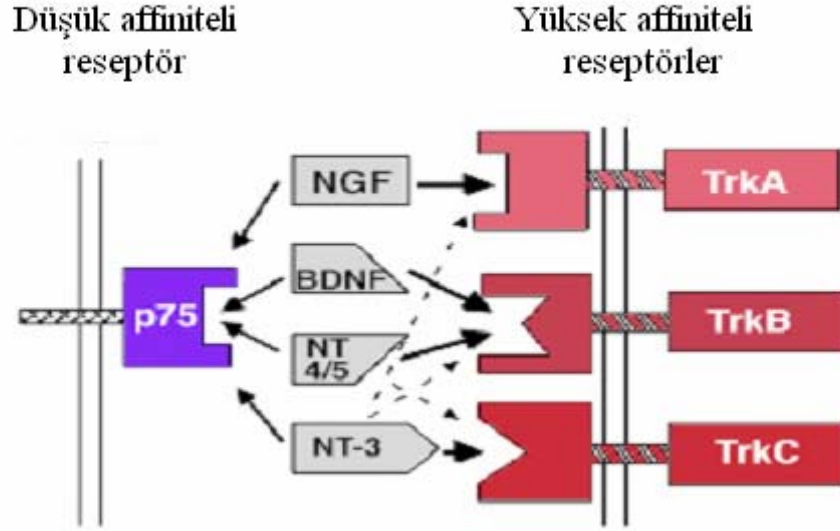
3.2.1. NGF' NİN VE RESEPTÖRLERİNİN YAPISI, EKSPRESYONU, DÜZENLENMESİ

NGF geni 1 nolu kromozom üzerinde bulunmaktadır ve iki ana ekleme varyantı olarak eksprese edilmektedir (61,62). Biyolojik olarak aktif NGF'nin, olgun, tam olarak işlenmiş formunun tüm dokularda mevcut olan ve her biri üç zincir içi disülfid köprüsüne sahip olan 13-kDa polipeptid zincir dimerinden oluştuğu görülmektedir. NGF'nin kristal yapısı çözülmüştür (63). NGF dimeri burulmuş beta tabakalardan oluşan bir çekirdek veya "bel" ile birlikte 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 ve 3). NGF'nin amino ucu kristal yapısında tanımlanmamıştır. NGF amino ucundan türemiş olan bir oktapeptid bradikinin-benzeri aktiviteye sahiptir (64) ve normal olarak strese yanıt olarak farede submandibular bezde oluşturulmaktadır. Fakat fizyolojik koşullarda diğer dokularda da bulunup bulunmadığı bilinmemektedir (65). NGF, kendisiyle yüksek derecede yapısal benzerliği paylaşan, beyinden-türemiş nörotropik faktör (BDNF), nörotropin-3 (NT-3) ve nörotropin-4 (NT-4) gibi nörotropin molekül ailesinin bir bölümüdür.



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

NGF bilinen iki reseptöre sahiptir. TrkA ve p75^{NTR} (66). TrkA, NGF için reseptör tirozin kinaz (RTK) olarak hizmet gören bir tekli-geçiş transmembran proteinidir. NGF sadece TrkA'yı aktive eder; NT-3 TrkA'yı aktive eder; fakat bunu sadece NGF'ye göre çok daha yüksek konsantrasyonlarda yapar. TrkA'nın varyantlardan birinin transmembran kısmının yakınında altı ek amino asidin dahil olması aracılığıyla ekstrasellüler kısmında farklılaşan iki izoformu bulunmaktadır (TrkA^{subII}). Eklemenin dahil edilmesi TrkA aktivasyonunun spesifitesini rahatlatıyor gibi görünmektedir; NT-3'ün aracılık ettiği sinyal iletimi belirgin şekilde bu reseptör izoformu aracılığıyla artmıştır.



Şekil-2: Nörotropin reseptörleri

$p75^{NTR}$ yaklaşık olarak eşit nanomolar afiniteyle nörotropin ailesinin tüm üyelerini bağlayan bir transmembran glikoproteinidir. TrkA aracılığıyla sinyal iletimini düzenler; bunun yanında aşağıda tartışıldığı üzere, $p75^{NTR}$ 'ye bağlanan NGF bu reseptör için karakteristik olan sinyal iletim yollarını aktive etmektedir (67).

TrkA reseptörüne bağlanan NGF' nin üç boyutlu yapısı hakkında son bulgular, mutajenezis çalışmalarıyla sağlanan sonuçların pek çoğu için yapısal bir açıklama sağlamaktadır (68). 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; diğer nörotropinlerle kayda değer homoloji gösteren NGF kısımlarını içermektedir. NGF ve nörotropin ailesi üyelerinin kendi Trk reseptörlerini bu yama aracılığıyla bağlaması muhtemeldir. İkinci yama NGF-TrkA içindeki yapısı iyi tanımlanmış olan NGF' nin amino ucu tarafından oluşturulmaktadır. NGF amino ucunun diğer nörotropinlerle homolojisinin bulunmaması, ikinci yamanın NGF'nin TrkA'ya bağlanmasını belirlemeye hizmet ettiğini ileri sürmektedir. Bugüne kadar NGF'nin $p75^{NTR}$ 'ye bağlandığını gösteren üç boyutlu bir yapı bulunmamaktadır. $p75^{NTR}$ 'ye bağlanan NGF için olan mutajenezis çalışmaları, TrkA'ya bağlananlar için tanımlananlardan ziyade, çoğunlukla farklı kısımların önemine işaret etmektedir

(yani, ilk, üçüncü ve dördüncü halkalar ve karboksi ucu). Bulgular NGF'nin aynı anda hem TrkA'ya hem de p75^{NTR}'ye bağlanabildiğini ileri sürmektedir (68).

Hem NGF hem de reseptörleri gelişim, erişkin yaşam, yaşlanma sırasında SSS ve PSS'deki bağışık, enflamatuar sistemdeki ve çeşitli dokulardaki pek çok hücre tipi tarafından oluşturulmaktadır. Gelişme sırasında NGF'nin hedef hücreler tarafından ekspresyonu, aferent nöronlar için bir sağ kalma ve olgunlaşma faktörü olarak rolüyle uyumludur. Bunun yanında, bu kısımda tartışıldığı üzere, pek çok bulgu, sayısız uyarıcıya yanıt olarak NGF ve NGF reseptör ifadesinin dinamik bir düzenlenmesinin olduğunu göstermektedir. NGF ve/veya reseptörlerinin doku hasarından veya yaralanmasından sonra pek çok hücre tipi tarafından belirgin şekilde arttırılmış olması ilginçtir. NGF ve NGF reseptör gen ekspresyonu için kanıtların spesifik hücrelerde ve dokularda belgelenmesi, NGF etkilerinin çokluğunun belgelenmesi ve fizyolojik önemlerinin yorumlanması için gereklidir.

3.2.2. NGF-PERİFERAL SİNİR SİSTEMİ VE PERİFERAL DOKULAR:

3.2.2.1. NGF RESEPTÖR EKSPRESE EDEN HÜCRELER: Sempatik nöronlar ve nosisepsiyona aracılık eden küçük çaplı periferal duyu nöronları ilk tanımlanan NGF'ye yanıt veren nöronlar, hem TrkA hem de p75^{NTR}'yi gelişim sırasında ve erişkinlerde eksprese eder. Her zaman olmamakla birlikte çoğu kez, hücre gövdeleri SSS'de bulunan ve hedef kaslara periferal sinir aracılığıyla projeksiyonlar gönderen alfa-motor nöronlar, gelişim sırasında gerçekleşen akson uzaması fazında geçici olarak p75^{NTR}'yi eksprese eder; ekspresyon erişkinlerde tespit edilemeyen seviyelere down regule olur; fakat periferal sinir yaralanmasından sonra geri dönmektedir (69). PSS glial hücrelerinin arasında periferal sinirdeki schwann hücreleri gelişim sırasında p75^{NTR} eksprese eder. Normal bir erişkinde p75^{NTR} ekspresyonu gelişim sırasında görülenin sadece yüzde biri seviyesine indirgenmiştir. Schwann hücreleri aksonotomiyi takiben aksonlarla olan temasın yok olmasına, lokal doku yaralanmasına yanıt olarak veya eğer enflamatuar sitokinlerce uyarıldıysalar p75^{NTR}'yi belirgin şekilde arttırmaktadır (70). NGF reseptörlerinin PSS'deki ekspresyon desenleri gelişim, erişkin yaşamı ve takip eden yaralanma sırasında farklı fonksiyonları ileri sürmektedir.

3.2.2.2. NGF OLUŞTURAN HÜCRELER: Vücuttaki sempatik ve duyuşal nöronların nöronal olmayan hedef hücreleri gelişim sırasında NGF üretmektedir. Bunlar ciltteki hedefleri (ör. keratinositler ve melanositler), vasküler ve diğere yumuşak doku hücrelerini ve testis, ovaryum, hipofiz, tiroid ve paratiroid gibi çeşitli endokrin dokuları ve ekzokrin tükrük bezlerini (ör: submandibular bez) içermektedir. Bu hücrelerin çoğı erişkin yaşamları sırasında NGF oluşturmaya ve uyarıya cevap olarak NGF üretimini modüle etmeye devam ederler. Cilt ve mesane gibi organlara dahil olmak üzere bazı dokularda, deneysel bulgular NGF üretiminin yaralanmadan sonra veya doku enflamasyonu ya da yaralanmasına yanıt olarak belirgin şekilde artmış olduğunu ileri sürmektedir; fakat NGF-oluşturan hücre tipleri henüz karakterize edilmemiştir (71). PSS'de 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 diğere enflamatuvar araçlar tarafından artırılır (72).

3.2.3. NGF-MERKEZİ SİNİR SİSTEMİ:

3.2.3.1. NGF RESEPTÖR EKSPRESE EDEN HÜCRELER:

Santral sinir sisteminde $p75^{NTR}$ gen ekspresyonu, özellikle gelişim sırasında yaygındır. Ön beyin kolinerjik nöronları her iki majör popülasyonlarına ek olarak $p75^{NTR}$ mRNA ve protein, hem beyin hem de beyin kökündeki gelişmekte olan nöronal hücrelerde bulunmaktadır. $p75^{NTR}$ ekspresyonu erişkinlerde ve kaudat nükleus, putamenin kolinerjik nöronları ve beyin kökünün kranyal sinir çekirdekleri olmak üzere pek çok hücrelerde belirgin indirgenme gösterirler veya hiç ekspresyon göstermezler (73). Serebellar purkinje nöronları, hipokampal piramidal nöronlar ve retinal ganglion nöronları da ekspresyonu erişkinlerde tespit edilemeyen seviyelerde azalmıştır. Fakat yaralanmadan sonra $p75^{NTR}$ 'yi tekrar eksprese eder. $p75^{NTR}$ 'yi eksprese eden nöronların çoğunluğu TrkA'yı da eksprese etmez; fakat retinanın gelişmekte olan yatay hücreleri ve amakrin hücreleri TrkA'yı ve $p75^{NTR}$ 'yi potansiyel olarak eksprese ederken, septal-bazal önbeyin kompleksinin kolinerjik nöronları hem TrkA'yı hem de $p75^{NTR}$ 'yi gelişim sırasında ve erişkin yaşamı boyunca eksprese ederler. TrkA ekspresyonunun, yaşlı hayvanlarda bu nöronlarda

anlamli şekilde azalmiŒ olması ilginçtir ve Alzheimer hastalığı olan yaŒlı hastalarda da özellikle indirgenmiŒtir (74).Ön beyin nöronlarında hem TrkA'nın hem de p75^{NTR}'nin ekspresyonu NGF tarafından artırılır. UzamiŒ striatal kompleksin kolinerjik nöronları (kaudat, putamen vs.) sadece TrkA'yı eksprese eder; ancak p75^{NTR} tespit edilebilir seviyelere artırılır ve TrkA ekspresyonu lokal doku yaralanması veya NGF infüzyonlarıyla artmiŒtir. TrkA'yı eksprese eden, fakat p75^{NTR}'yi etmeyen eriŒkin nöronlar talamik pareventriküler çekirdeklerde ve çeŒitli diğer beyin bölgelerinde, aynı zamanda otonom dıŒa akıŒın düzenlenmesiyle iliŒkili olan bölgelerde omurilikte bulunmaktadır. TrkA mRNA, hücrel lokalizasyonunun henüz ortaya konulması gereken SSS bölgelerinde bulunmuŒtur. Bazı hipokampal ve piramitsel nöronlar da çok düşük seviyelerde TrkA eksprese edebilir ve yakın zamanlardaki bir immunositokimyasal çalıŒma olgun sıçanın somatosensörial korteksinin piramitsel hücrelerindeki TrkA ve p75^{NTR} proteinlerinin varlığına iŒaret etmektedir (75).

3.2.3.2. SSS'DE NGF ÜRETEN HÜCRELER

NGF geliŒim sırasında ve eriŒkin yaŒam boyunca SSS'de üretilmektedir. NGF üreten hücreler bazal önbeyin kolinerjik nöronların kortikal hedef bölgelerinde bulunmaktadır. Glial hücrelerin de zaman zaman NGF üretmelerine rağmen (patolojik durumlarda), normal koŒullarda üreten hücreler, piramitsel nöronlar dahil olmak üzere nöronlardır (75). Hipokampal oluŒumda piramitsel ve dentat granül nöronları, GABAerjik internöronların alt popülasyonlarının yaptığı gibi, NGF'yi eksprese eder (76).

3.2.4. NGF'NİN ETKİLERİ VE FONKSİYONLARI:

NGF ve NGF reseptörlerini eksprese eden pek çok hücre tipi ve NGF tarafından tetiklenen çeŒitli hücrelerarası sinyal iletimi basamağı ele alındığında, NGF sinyal iletiminin yetiŒkinlerde, geliŒim sırasında pek çok farklı fonksiyona dahil olması ŒaŒırtıcı değildir. NGF pek çok hücrelerarası iletiŒim tipine aracılık etmektedir ve (a) nöronları etkileyen gerileyen şekilde taŒınan, hedeften türemiŒ faktör, (b) hem nöronları, hem nöronal olmayan hücreleri etkileyen lokal olarak salınan bir parakrin faktör, (c) bunu üreten ve salan aynı hücreler üzerinde etki gösteren bir otokrin faktör ve (d) kan dolaŒımıyla taŒınmadan sonra etki gösteren bir endokrin faktör olarak etki yaptığı gösterilmiŒtir (77,78).

3.2.4.1. GELİŞMEDE NGF'NİN ROLLERİ:

NGF nöronal ve nöronal olmayan hücrelerin gelişiminde birçok role sahiptir. Gelişme sırasında NGF TrkA ve p75^{NTR} eksprese eden sayısız nöron popülasyonunun sağ kalmasını ve olgunlaşmasını sağlamaktadır: PSS'de sempatik, duyuşal nöronlar ve SSS'de bazal önbeyin ve striatal kolinerjik nöronların her biri için NGF klasik hedeften türemiş nörotropik ilişkilerde yer alır. Bu ilişkilerin önemi, NGF genlerinin veya NGF reseptörlerinin bozulduğu deneylerin sonuçlarıyla açık olarak görülmektedir. NGF geninin bozulması pek çok küçük nosiseptif dorsal kök ganglion (DRG) nöronlarının ve PSS'deki sempatik nöronların çoğunun kaybıyla sonuçlanmıştır (79). Hem bazal önbeyin hem de striatal kolinerjik nöronlar TrkA geninin bozulmuş olduğu hayvanlarda sayı ve büyüklük açısından azalmışlardır. Ayrıca, baygın hayvanlarda hem küçük DRG nöronlarının hem de sempatik nöronların belirgin bir tükenmesi olmuştur.

Hem PSS'de hem de SSS'de p75^{NTR} gen bozulması ile de değişiklikler görülmüştür. PSS'de cildin duyuşal innervasyonunda hatalar ve pineal bezin, ter bezlerinin sempatik innervasyonu vardır. Sempatik nöronlar için olan sonuçlara paralel olarak, p75^{NTR} gen bozulmasının bazal önbeyin kolinerjik nöronların sayısını ve büyüklüğünü arttırmakta olduğu görülmektedir (80). p75^{NTR} sinyal iletiminin bu nöronların normal gelişimini ve fonksiyonunu inhibe etmesini düşünmek ilginçken, bunun mekanizması henüz belirlenmemiştir. Gen bozulma çalışmaları hem PSS hem de SSS nöronlarının sağ kalması ve farklılaşmasında önemli bir rolleri olduğunu belgelemiştir.

3.2.4.2. ERİŞKİNLERDE NGF'NİN ROLLERİ

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. Nöronların pek çoğu bir kez olgunlaştıktan sonra, akut sağ kalma için hedeften-türemiş büyüme faktörlerine mutlak bağımlılıklarını kaybetmektedirler. Erişkinlerde NGF sinyal iletiminin odak noktası nöronal sağ kalmanın düzenlenmesinden nöronal fenotip ve fonksiyonunun düzenlenmesine kaymaktadır. Bugüne kadar iyi çalışılmış olan vakalarda sağ kalmak için gelişimsel olarak NGF'ye bağımlı olan SSS ve PSS nöronları kendi bağlantılarını kurar kurmaz ve olgunluğa erişir erişmez, akut sağ

kalmaları için hedeften-türemiş NGF' nin kurucu bir tedarikinden bağımsız hale gelmektedirler. Erişkinlerde duysal ve SSS kolinerjik nöronları, NGF'nin çekilmesinden sonra çok az süreyle ölmemektedirler (81). Erişkin sempatik nöronlar da immunolojik olarak indüklenen NGF'nin geri çekilmesinden sonra akut olarak ölmemektedirler. Bunun yerine bir ay sonra yaklaşık olarak %25'lik aşamalı bir hücre ölümüne uğramaktadırlar, bu oran 3 ay sonra %40'a artmaktadır. Bu nöronların NGF'nin geri çekilmesine olan dirence normalde genç nöronlarda bu gibi bir geri çekilmeyi izleyen c-fos indüksiyonunun kaybı ve hem c-fos hem de baks içeren bir basamağın sonraki kesilmesi neden olabilir (82). NGF'nin glial hücreler ile diğer nöronal olmayan hücreler tarafından yaygın olarak üretimi, NGF'nin diğer fonksiyonları hakkında (enflamasyonda, SSS, PSS ve periferel dokudaki yaralanmada rolleri) yeni fikirleri akla getirmektedir. 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 (83) ve NGF tedavisinin klinik deneylerde hastaların iştahını etkilediği bildirilmiştir (84).

3.2.4.3. NOSİSEPSİYON:

Küçük nosiseptif duysal nöronlar her iki tipteki NGF reseptörlerini yaşam boyunca eksprese ederler. NGF bu hücreler üzerinde TrkA, p75^{NTR}, kalsitonin geniyle ilintili peptid (CGRP) ve taşıkinin ekspresyonunun artması, aynı zamanda hücre büyüklüğünü modülasyonu, aktivitesi ve nöropeptid salımı dahil olmak üzere çeşitli etkilere sahiptir (85). Bu hücrelerdeki NGF sinyal iletimi hem hayvanlarda hem de periferel nöropatiler için klinik deneylerde NGF verilen hastalarda allodini ve hiperaljezi formunda nosiseptif uyarılara aşırı hassasiyete yol açabilir (86). NGF, yaralanmaya yanıt olarak pek çok dokuda eksprese edilmekte ve salınmaktadır. Cilt hasarı olan deneysel hayvanlarda fonksiyon bloke edici antikorlar kullanılarak, NGF sinyal iletiminin blokajı ve enflamasyon, hiperaljezi oluşumu önlenmektedir (87). NGF hem mekanik hem de termal hiperaljezi oluşturur. Son söylenenle ilgili olarak, NGF zararlı uyarıcıların nosiseptörlere olan yanıtı değiştirmek için periferel bir hassaslaştırıcı ajan olarak davranmaktadır. Bu etkiyi kısmen mast hücre degranülasyonunu, serotonin, histamin ve NGF'nin kendisinin salınmasını indükleyerek gerçekleştirebilir. Mekanik hiperaljezi açısından, NGF merkezi olarak CGRP'yi, P maddesini ve BDNF'yi artırıcı olarak etki gösterebilir. NGF doku

hasarını izleyen nosiseptif yanıtta hem periferel hem de merkezi sensitizasyonu, lökositler, nosiseptif duyusal ve sempatetik nöronlar dahil olmak üzere, pek çok hücre tipinin dahil olduğu sinyal iletimi aracılığıyla indüklemek suretiyle önemli bir role sahiptir (86). NGF aynı zamanda visseral enflamasyona bağlı olan ağrıda (71) ve periferel sinir iritasyonu ile indüklenen nöropatik ağrı sendromlarında da önemli bir aracı olabilir.

3.2.4.4. NGF VE NÖRONAL KORUMA

Otörler, 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. Ancak, NGF'nin koruyucu etkilerinin hem NGF reseptörlerini eksprese ettiği bilinen hem de bu gibi reseptörleri eksprese ettikleri bilinmeyenlere yayıldığı bilinmektedir.

A- NGF Reseptörlerini Eksprese Ettikleri Bilinen Nöronların NGF ile Korunması

Aksotomiden Korunma: PSS ve SSS boyunca erişkin nöronlar aksotomiye olan incinebilirlikleri açısından kayda değer şekilde farklılaşmaktadırlar. Bilinmeyen nedenlerden dolayı bazı aksotomize nöronlar pek az değişiklikle yaşamaya devam etmektedir. Diğerleri orta dereceliden şiddetli derecelere kadar atrofiyle sağ kalmaktadırlar ve bazıları hızla veya uzamış bir zaman diliminde ölmektedirler (88). NGF'ye yanıt veren nöronlar arasında, bazal çekirdekdeki duyusal nöronlar ve kolinerjik nöronlar aksotomiden sağ çıkmaktadırlar. Fakat orta dereceden şiddetliye kadar atrofi sergilerler (89). Buna karşın, aksotomize edilmiş sempatik ve septal kolinerjik nöronların yaklaşık olarak %50'si hızla ölmektedir. Ne aksotomi ile indüklenmiş hücre ölümünün mekanizması ne de niçin bazı nöronlar atrofiye rağmen sağ kalmaya devam ederken diğerlerinin öldüğü anlaşılmamıştır. Erişkin septumda aksotomiyle indüklenen hücre ölümü NGF sinyal iletiminin kaybına bağlı değildir; çünkü hedef lezyon ve NGF tükenme çalışmaları bu nöronların sağ kalmaları için akut olarak NGF' ye bağımlı olmadıklarını göstermiştir. Yine de bu nöronların ölümü hem kemirgenlerde hem de primatlarda aksotomi sırasında NGF infüzyonları ile büyük ölçüde önlenir (90). Bu septumda bu etkiye TrkA sinyal iletimi aracılık ediyor gibi görünmektedir. NGF' nin aksotomiden sonra sadece birkaç hafta boyunca

verilmesine ihtiyaç vardır ve sonra nöronların önemli bir kaybı olmadan kesilebilir. Bunun yanında, NGF aksotomiyle öldürülmeyen hücrelerdeki, aksotomiyle indüklenen atrofiyi önleyebilir; aynı zamanda oluşmuş olan atrofiyi de tersine çevirebilir (91).

*** Glutamat Eksitotoksisiteden Korunma:**

Aloe (1987), NGF'nin glutamat reseptörünün aracılık ettiği eksitotoksisiteye karşı koruyucu etkisinin olduğunu ilk bildiren kişidir. Öyle ki NGF infüzyonları striatumdaki eksitosik lezyonların toplam büyüklüğünü azaltmış ve kolinerjik, NGF reseptörlerini eksprese edici striatal nöronların ölümünü önlemiştir. Bu gözlemler NGF'nin lokal infüzyonlarını veya NGF salgılamak için genetik olarak modifiye edilmiş hücre greftlerini kullanan diğerleri tarafından da doğrulanmıştır. NGF'nin hücreleri anoreksiden, glukoz tükenmesinden veya nitrik asit sitotoksisitesinden koruduğu da bildirilmiştir (92).

*** Toksinlerden ve Metabolik Yaralardan Korunma:**

NGF'nin nöroprotektif etkileri, TrkA ve p75^{NTR}'yi eksprese etikleri bilinmeyen pek çok nöron tipi için in vitro olarak yoğun şekilde tanımlanmış ve karakterize edilmiştir. NGF kortikal, hipokampal, striatal, retinal ve disperse hücre doku kültürlerinde gelişen diğer nöron tiplerini glutamat eksitotoksisiteden, hipoglisemiden ve metabolik stresten, ilk olarak Mattson ve meslektaşlarının bildirdiği (93,94), doğrulandığı ve pek çok laboratuarda etanol toksisitesini içerecek şekilde genişletildiği üzere korumaktadır (95,96).

B- NGF-Olmayan Reseptörleri Eksprese Eden Nöronların NGF'nin Aracılık Ettiği Nörokorumanın Potansiyel Mekanizması:

NGF reseptörlerini eksprese etmeyen nöronların NGF'nin aracılık ettiği korunmasının temelini oluşturan sinyal iletim mekanizmaları anlaşılmamıştır. Bazı durumlarda korunmanın hücrelerarası Ca²⁺ seviyelerinin stabilizasyonunu ve aşırı glutamat sinyal iletimi veya oksidatif stresin tetiklediği hücre ölümüyle ilişkili olan sitoplazmik Ca⁺²'daki dalgalanmanın önlenmesini içerdiği gösterilmiştir (97).

3.2.4.5. NGF VE NÖRAL ONARIM

Yaralanmaya yanıt ve PSS ile SSS'de onarım girişimleri sırasında hücresel etkileşimleri kontrol eden moleküler sinyaller anlaşılmaya başlanmıştır. Mevcut bulgular sayısız büyüme faktörü ve sitokinler dahil olmak üzere moleküllerin

kompleks olarak karşılıklı etkilenmesi olduğunu ileri sürmektedir. NGF ve NGF reseptörlerinin hem PSS'de hem de SSS'de ekspresyonundaki değişiklikler onarımdaki rolleriyle uyumludur.

A- NGF ve PSS Onarımı

* **Glia ve İnflamatuvar Hücreler:** Aksotomiye neden olan periferel sinir hasarı sonucu, yaralanmaya distal olan hem miyeline edici, hem de demiyeline edici Schwann hücreleri farklılaşmaz ve hücre siklusuna tekrar girerler. Hızla çoğalan reaktif Schwann hücreleri, büyüme faktörlerini, sitokinleri, akson rejenerasyonunda ve sinir onarımında önemli rollere sahip olmaları olası olan büyümeyle ilişkili proteinleri üretmektedir. Gen ekspresyonunda reaktif Schwann hücreleri tarafından gerçekleştirilen ekspresyon hem NGF'nin hem de p75^{NTR}'nin belirgin artışını içermektedir (98). Periferel sinir yaralanması da enflamatuvar hücrelerin önemli derecede infiltrasyonuna yol açarlar ve bunların arasında makrofajların, mast hücrelerinin ve T hücrelerinin NGF'yi eksprese etme kapasitesi vardır. Eksojen NGF schwann hücre göçünü teşvik eder. Schwann hücre göçünün onarım yerlerinde akson uzamasından önce geldiği ve bunu teşvik ettiği düşünülmektedir (99).

* **Nöronlar:** Periferel hücrelerdeki NGF reseptör ekspresyonu aksotomiden sonra değişmektedir. Duyusal nöronlar tarafından TrkA ve p75^{NTR} ekspresyonu azalırken (100), motor nöronlar tespit edilebilir seviyede p75^{NTR} tekrar eksprese etmeye başlarlar (69). Ne aksotomize duyusal nöronlar tarafından TrkA ekspresyonu nedenleri, ne de sonuçları anlaşılmamıştır. Yine de duyusal nöronlar sağlam şekilde rejenere olurlar ve rejenerasyondan sonra yaralanma öncesi seviyelerde TrkA'yı tekrar eksprese ederler. Yukarıda tanımlandığı üzere motor nöronlar gelişme sırasındaki akson fazlalığı sırasında yüksek seviyede p75^{NTR} eksprese ederler ve hedef yapılarla temastan sonra ekspresyonu tespit edilemeyen seviyelere azalır. Erişkin PSS'de hasardan sonra rejenere olmalarına izin verilen motor nöronlar bu gelişimsel olayı tekrar bırakırlar ve akson rejenerasyonu dönemi sırasında p75^{NTR}'yi tekrar eksprese ederler. Tekrar ekspresyon rejenere olmalarına izin verilmeyen nöronlarda gerçekleşmez ve yaralanan periferel sinir dokusundan büyüyen aksonlardan gerileyen taşınmaya gerek duyarlar (69).

B- NGF ve SSS Onarımı

SSS'de, PSS'de olduğu gibi, yaralanmalar veya travma, iskemi, dejeneratif hastalık gibi durumlar, NGF ve NGF reseptörlerindeki, onarım sürecinde dahil olan hücreler tarafından ekspresyonun hızlı ve önemli artışını tetikler; (a) lokal astrositler

ve mikroglia, (b) işgalci enflamatuar hücreler, makrofajlar, mast hücreleri ve T hücrelerinin alt grupları (c) belli bazı nöronlar dahildir. Ekspresyon seviyesindeki bu gibi değişikliklerin temelinde bulunan amaç henüz bilinmemektedir. Pek çok bulgu, NGF sinyal iletiminin bu durumların bazılarında nöral bağlantıların onarımını veya tekrar organizasyonunu kolaylaştırabileceğini ileri sürmektedir (100).

3.2.4.6. NGF SİNYAL İLETİMİ VE TERAPÖTİK MÜDAHALE

NGF sinyal iletiminin nöral korumadaki ve onarımdaki potansiyel olarak faydalı etkileri ya NGF proteinini ya da küçük molekülü analogların kullanılmasıyla terapötik müdahale imkanına neden olmaktadır (101). NGF sinyal iletimine yanıt veren hücrelerin çeşitliliği, NGF, NGF agonistleri veya antagonistleri sistemik olarak verildiğinde istenmeyen yan etkilere neden olabilir. Örneğin, NGF'nin intravenöz veya subkutan verilmesinin güvenliği üzerinde randomize ve plasebo kontrollü bir çalışmada hastalar doza bağlı bir davranış içerisinde değişen ve devam eden hiperaljeziye maruz kalmışlardır (84). Serebroventriküler sisteme NGF infüzyonlarının yapılması da hastalarda ve hayvanlarda çeşitli istenmeyen etkilere yol açmıştır (102).

Kemirgenlerde geçici serebral iskemi sonrası gelişen hipokampal hücre ölümü, NGF'nin intraventriküler enjeksiyonu ile geciktirilebilir (102,103). Beyin yaralanması olan deney hayvanlarının tedavisinde, somatik NGF gen tedavisi araştırılmıştır (104). İntraventriküler NGF infüzyonu Alzheimer hastalarında denenmiş, ancak istenmeyen yan etkiler ortaya çıkmıştır (105). Beyin yaralanması olan hayvanlarda exojen NGF verilmesinin, beyin hücrelerinde ölümü ve şiddetli nörolojik defisiti önlediği veya önemli derecede azalttığı belirtilmektedir (22). Nörotrofik faktörler nörodejeneratif hastalıkların *invivo* ve *invitro* modellerinde araştırılmıştır. Birçok nörotrofik faktör, primat modellerde araştırma aşamasında kalırken, bazıları da insanlarda nörodejeneratif hastalıklarda kullanılmıştır. Ancak bu zamana kadar elde edilen sonuçlar, teknik problemler, dayanılmaz yan etkiler ve yetersiz etkinlikten dolayı tatminkar olmamıştır (22,23).

3.2.5. HİDROSEFALİDE NGF:

Nörotrofinler, nöronların farklılaşma, canlılığını koruma, rejenerasyonunda önemli rol oynarlar (14). Hipoksi, iskemi, yaralanma, yaşlılığa bağlı atrofi, nöbetler,

nöroimmunolojik hastalıklar ve yükselmiş KİB gibi serebral patolojilerde olduğu gibi, hidrosefalide de kan ve BOS'ta yükselmiş düzeylerde saptanır (21,22).

Hidrosefali progresyonu esnasında, konjenital hidrosefalik H-Tx ratlarının paryetooksipital korteksinde NGF düzeylerinin yükseldiği ve NGF'nin kortikal mikrogliyal hücrelerden kaynaklandığı ileri sürülmüştür (106). Başka bir çalışmada ise, kaolinle hidrosefali indüklenen ratların oksipital korteksinde reaktif mikrogliyal hücreler saptanmıştır (107). NGF serebrospinal sıvının değişmez komponenti olmakla kalmayıp, hidrosefali patofizyolojisinde önemli rolü vardır. BOS, transforming growth faktör beta (TGF- β), NGF, brain derived nörotrofik faktör (BDNF), nörotropin-3 (NT-3) gibi çeşitli sitokinleri içerir. Bu faktörlerin konsantrasyonundaki değişiklik, BOS üretim ve absorpsiyon dengesinin bozulmasına yol açar (108).

Hidrosefalililerde BOS protein konsantrasyonunun da arttığı, ancak BOS'ta NGF/protein oranının normalden daha yüksek olduğu bildirilmiştir. NGF ve nörotropin-3 (NT-3) arasında pozitif ilişki saptanmışken, NGF ve protein düzeyleri arasında bulunmamıştır (59). Şant uygulanmasından 2-3 gün sonra BOS'ta NGF düzeylerinin yükseldiği ve bunun da beyin yaralanmasına sekonder glial hücrelerde artışa bağlı olabileceği belirtilmiştir (58).

3.3. BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ

Bilgisayarlı tomografi, kolime edilmiş X-ışını kullanarak, incelenen objenin kesitsel görüntüsünü oluşturmaya yönelik radyolojik görüntüleme yöntemidir. Kolime edilmiş X-ışını demetinin objeyi geçen kısmı, X-ışını tüpünün karşısına yerleştirilmiş dedektörler tarafından saptanarak görüntüye dönüştürülmektedir. BT, başta santral sinir sistemi olmak üzere vücudun hemen her bölgesinin incelenmesinde kullanılmaktadır (109).

BT ile vücudun kesit şeklinde görüntüleri elde edilir. Kesit olmaları nedeniyle bu görüntülerde organ ve dokular süperpozisyondan kurtulmuştur. Yöntemde X-ışını çok iyi kolime edildiği (sınırlandırıldığı) için, saçılma minimale indirilmiş, dolayısıyla doku yoğunluğu farklılıkları daha belirgin hale gelmiştir (110).

Yöntem, vücudun ince bir kesitinden geçen X-ışınlarının zayıflamalarının dedektörlerle ölçülerek, bilgisayar yardımıyla görüntü oluşturulması temeline dayanır. Kesit yapması, ödem, hemoraji gibi röntgende ayrılamayan yumuşak doku yoğunluklarını ayırması yanında, bütün organ ve dokuları ayırım yapmadan görüntüleyebilmesi yöntemin üstünlüğüdür. Dijital olması nedeniyle, toplanılan verilerden ilgilenilen yapıları daha iyi gösteren değişik düzlemlerde görüntüler oluşturulabilir (110).

3.3.1. BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİNİN TARİHÇESİ

BT 1963 yılında Cormack tarafından teorize edilmiş ve radyolojide yeni bir çığır açmış kesitsel görüntüleme yöntemidir (109,110). BT ile ilgili ilk başarılı klinik uygulamalar, 1967 yılında G. Hounsfield tarafından gerçekleştirilmiş ve 1971 yılında hastane şartlarında uygulamaya başlanmıştır. ABD’de ilk BT ünitesi 1973’te Mayo Klinik’te kurulmuştur. Ülkemizde ilk kullanımı ise 1976 yılında Hacettepe Üniversitesi’nde olmuştur. İlk BT cihazlarında tek bir kesit oluşturabilmek için gerekli verileri toplamak 5 dakikaya varan sürelerle ihtiyaç gösterdiğinden, BT uygulaması sadece beyin incelemelerinden ibaret kalmış; sürenin uzunluğu dolayısıyla solunum, intestinal peristaltizm gibi sınırlılıklar BT’nin toraks, batin gibi uygulama alanlarında kullanılmasını engellemiş ve geciktirmiştir. BT cihazları, geliştirilme ve rutinde kullanılma aşamalarında bir dizi evrim geçirmiş ve bu gibi dezavantajlarından arındırılmıştır (109).

3.3.2. TOMOGRAFİ FİZİĞİ

BT aygıtları üç ana bölümden oluşur. Bunlar: X-ışını kaynağı ve dedektörlerin bulunduğu tarayıcı, bilgilerin toplanıp değerlendirildiği bilgisayar ve görüntülerin yapıldığı görüntüleme ünitesidir. Tarama ünitesi, X-ışını tüpü ve dedektörlerin bulunduğu, ortasında incelenecek kesimi içine alan bir açıklığı olan 'gantry' ile gantry açıklığı içine girip çıkabilen, üzerine hastanın uzandığı hareketli masadan ibarettir. Röntgen tüpü ve dedektörler, her taramada hastanın çevresinde birbirine bağlı olarak dönerler. X-ışını kolime edilmiştir. Bu kolimasyon kesit kalınlığına uygun olarak, operatör tarafından seçilir. Kolimasyon sonucu saçılma azalmış, dolayısıyla kontrast ve geometrik rezolüsyon artmıştır. Kesitin alınacağı seviye gantrynin içinde bulunan ışıklı bir gösterge ile işaret edilir. Dedektörler hastadan geçen X-ışınının zayıflamasını ölçer. Aygıtlarda dedektör olarak sodyum iyodid kristalleri kullanılmıştır. Günümüzde dedektör materyali olarak sıkıştırılmış Xenon gazı yaygın olarak kullanılmaktadır (110).

BT, üç boyutlu vücut bölümlerinden iki boyutlu görüntü oluşturan bir sistemdir. Üç boyutlu bir yapının iki boyutlu görüntüsü oluşturulurken, rekonstrüksiyon olarak adlandırılan matematiksel teknikler kullanılır. Başka bir ifadeyle, BT ile görüntüleme matematiksel işlemler silsilesidir. Bu amaca bilgisayarlı tomografinin dokular arasındaki süperpozisyonu ortadan kaldırma ve doku kontrastları arasındaki ufak farklılıkları göstermesindeki yeteneği sayesinde ulaşılmaktadır (109).

X-ışınları monokromatik demet halindeyken ve homojen bir ortamdan geçerken, ortam ile etkileşime bağlı olarak azalım gösterir. Diyagnostik enerji aralığında bu etkilenmeler Compton saçılması ve fotoelektrik olay (absorbsiyon) sonucu ortaya çıkan primer moleküler iyonizasyonlardır. X-ışınlarının çok küçük kalınlıktaki ortamları katederken gösterdiği atenüasyon, X-ışınının başlangıçtaki seviyesi (X-ışını fotonlarının tüpten çıktığındaki sayısı) ve katedilen kalınlıkla orantılıdır. (109).

Modern BT aygıtlarında gantry, vertikal planla 20 derecelik pozitif ve negatif açı yapacak şekilde düzenlenmiştir. Bu özellik, tam aksiyel olmayan planlarda kesit almaya yarar. Örneğin lumbosakral diskten kesit geçirebilmek için gantriye açı vermek zorunludur veya kraniumun tam bir koronal kesitinin alınabilmesi için gantrinin belirli açıda olması gerekir (110).

Bilgisayarlı tomografi inceleme sırasında hasta bilgisayarlı tomografi cihazının masasında hareket etmeksizin yatar. Masa manuel ya da uzaktan kumanda ile cihazın gantry adı verilen açıklığına sokulur. Cihaz bir bilgisayara bağlıdır. X-ışını kaynağı incelenecek hasta etrafında 360 derecelik bir dönüş hareketi gerçekleştirirken oyuk ya da gantry boyunca dizilmiş dedektörler tarafından x-ışını demetinin vücudu geçen kısmı saptanarak elde edilen veriler bir bilgisayar tarafından işlenir. Sonuçta dokuların birbiri ardısıra kesitsel görüntüleri oluşturulur. Oluşturulan görüntüler bilgisayar ekranından izlenebilir. Ayrıca görüntüler filme aktarılabilceği gibi gerektiğinde tekrar bilgisayar ekranına getirmek üzere optik diskte depolanabilir.

Bilgisayarlı tomografi cihazları, geliştirilme ve rutinde kullanılma aşamalarında bir dizi evrim geçirmiştir. Son yıllarda, spiral veya helikal BT adı verilen bir BT tekniği gittikçe önemli hale gelmiştir. Spiral BT, normal BT'nin mükemmel çözünürlüğüne sahiptir; fakat daha kısa sürede ve daha düşük X ışını dozuyla bunu sağlamaktadır (109). Tüpler devamlı döndürülürken, masanın kesintisiz hareketiyle tek bir kesit yerine, 30-40 cm uzunluğunda bir blok görüntülenebilmektedir. Ayrıca spiral BT, incelenen anatominin opsiyonel üç boyutlu (3D) görüntü rekonstrüksiyonunu ve uzaysal 3D rezolüsyonunu mümkün hale getiren güçlü ve yeni bir tanı aracı sunmaktadır (110). İnceleme hızını arttırarak hareket artefaktlarını belirgin şekilde azaltan bu aygıtlar, dünyada olduğu gibi ülkemizde de hızla eski tip tomograflerin yerini almaktadır.

3.3.3. BT'NİN TEMEL PRENSİPLERİ

Tüm diyagnostik işlemlerde olduğu gibi, BT'de de inceleme tekniği klinik sorunun cevabına uygun olarak hazırlanmalıdır. İncelemeden önce hastanın hikayesinin, klinik bulgularının ve diğer inceleme sonuçlarının bilinmesi gereklidir. Kesit kalınlığı incelenecek bölgeye göre değişir. Hipofiz 1.5-2, adrenal ve disk 3-5 milimetre kalınlığında kesitlerle incelenir. Abdomen, göğüs ve pelvisteki yumuşak dokuların incelenmesinde 9-10 milimetrelik kesitler yeterlidir. Küçük lezyonları saptamak için daha ince kesitler gerekebilir. Bazen taramaya kalın kesitlerle başlanır; lezyona gelindiğinde kesit kalınlığı düşürülür. Kesitler arasındaki mesafe, klinik duruma göre saptanır (110).

Diyagnostik kalitesi yüksek bir BT incelemesi, yapılacak işlemin hastaya anlatılması ile başlar. Kranial ve lomber bölge dışındaki incelemelerde kesit sırasında hastanın nefesi tutturulur. BT incelemesinde kontrast madde ile lezyonların ve

çevresinin kontrastı değiştirilerek yöntemin duyarlılığı arttırılır. Buna zenginleştirme (enhancement) adı verilir. İntravenöz kontrast verilmesi, BT'nin temel görüntü zenginleştirme yöntemidir. Kontrastın vücutta dağılımında sırasıyla 3 evre vardır: damar opasifikasyonu, genel doku opasifikasyonu ve üriner sistem opasifikasyonu. Kontrast maddenin intratekal verilmesinden sonra yapılan incelemeye BT-miyelografi adı verilir. Blok olgularında nedeni göstermek, intratorasik veya intraabdominal tümörlerin spinal uzantılarını saptamak amacıyla yapılır.

Bilgisayar görüntülerini değerlendirirken kullanılan terminoloji röntgene benzer. Yoğunluğu yüksek alanlar hiperdens, düşük alanlar hipodens, içinde bulunduğu dokunun yoğunluğuna eşit alanlar ise izodens olarak tanımlanır. Ölçülen yoğunluklar Hounsfield Ünitesi (HÜ) olarak rapor edilebilir (110).

3.3.4. KLİNİK UYGULAMALAR

BT'nin klinik uygulamaları başlıca santral sinir sistemi ve gövde olmak üzere ikiye ayrılır. Santral sinir sisteminde MR'dan önceki evrede temel inceleme yöntemi BT olmuştur. Kafa tabanı ve beyin sapı dışındaki intrakranial patolojilerde yine de temel yöntem konumundadır. Lomber bölgenin incelenmesinde de özellikle kemik yapılarda değerlidir. Santral sinir sistemi dışındaki bölgelerde BT'nin temel işlevi yer kaplayan lezyonların saptanması ve karakterizasyonudur (110).

Bilgisayarlı tomografi diğer x-ışın incelemelerine göre bazı avantajlara sahiptir. Özellikle organların, yumuşak doku ve kemiklerin şekil ve yerleşimini oldukça net gösterir. Ayrıca BT incelemeleri doktorlara basit bir kist ve solid tümör ayırıcı tanısında yardımcı olarak, hastalıkların daha iyi değerlendirilmesini sağlar. Daha önemlisi, BT direkt grafilere çok daha ayrıntılı görüntüler oluşturarak kanserlerin yayılımının değerlendirilmesinde yardımcı olur. Kanser yayılımı hakkında elde edilecek bilgiler doktorları kansere yönelik uygulanacak tedavi konusunda yönlendirerek kemoterapi, radyoterapi, cerrahi tedavi veya bunların belirli kombinasyonlarının kullanılıp kullanılmayacağıyla ilgili karar vermelerinde yardımcı olur. Tümörün radyoterapiye cevabı da tomografi ile izlenebilir.

BT, direkt grafilele gösterilemeyen vücudun beyin gibi birçok kesiminin değerlendirilebilmesini mümkün kılmıştır. Ayrıca diğer görüntüleme yöntemlerinden daha erken ve doğru şekilde birçok hastalığın teşhisini sağlamıştır. Hastalıklar erken teşhis edildiğinde daha iyi tedavi edildiklerinden, BT bu üstün özellikleriyle

doktorların birçok hayat kurtarmasına yardımcı olmuştur. BT'nin bir diğer önemli işlevi de bazı girişimsel radyolojik uygulamalarda klavuzluk yapmasıdır (110).

3.3.5. BEYİNİN TOMOGRAFİK İNCELEMESİ

Beyinin rutin BT incelemesinde kesitler aksiyeldir. İnceleme sırasında baş hafif ekstansiyondadır. Kesitler bazal çizgiye 10-25 derece açıyla alınır. Bu açılma nedeniyle, supraventriküler kesitlerde kraniumun ön tarafını frontal değil paryetal lob doldurur. Aynı sebeple kesitler yükseldikçe santral fissür öne doğru yer değiştirir. Hastanın başını gantry içinde uygun pozisyonda yerleştirerek, koronal ve sagittal kesitler alınabilir. Koronal kesitler hipofiz incelemesinde rutindir. Ayrıca kafa tabanı, temporal lob ve ekstraserebral aralıklar iyi görünür. Sagittal kesitlerde ise akuaduktus ve beyin sapı daha iyi incelenebilir; intrakranial lezyonların lokalizasyonlarının yapılmasında da faydalı bilgiler verir.

Suratentoryal bölge dokuz, posterior fossa 4-6 milimetrelık kesitlerle incelenir. Rutin incelemede önce kontrastsız kesitler alınır. Daha sonra 40 gram iyot içeren kontrast maddenin intravenöz enjeksiyonundan sonra aynı kesitler tekrarlanır. Anevrizma ve diğer vasküler lezyonlar, kontrast madde verilmesinden hemen sonra görülebilir. Bazı lezyonlarda kontrast madde tutulması otuz dakikaya kadar gecikebilir. Pratikte hem vasküler, hem geç boyanan lezyonlar, yaklaşık 10-15 dakikada kontrast tutarlar (110).

3.3.5.1 KRANİYAL TOMOGRAMLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Kraniyal kesitlerde atenuasyon değeri farklı olan lezyon, boyutu, şekli, kenar özelliği ve yoğunluğu açısından değerlendirilir. Boyutu, fokal veya yaygın olup olmadığı belirtilir. Şekil; yuvarlak, kama şeklinde veya lineer gibi tanımlamalarla anlatılır. Lezyonun kenarı belirgindir veya iyi seçilmeyebilir. Seçilebilen lezyonlarda kenarın düzgün veya düzensiz (irregüler) olduğu belirtilir. Lezyonun yoğunluğu kan, kalsiyum gibi yüksek (hiperdens) veya BOS, yağ gibi düşük (hipodens) olabilir. Bazı lezyonlar hiper ve hipodens alanların karışımı şeklindedir (miks yoğunluk). Beyin dokusunun yoğunluğuna eşit lezyonların izodens olduğu söylenir. Lezyonların yoğunluklarının ölçümü tanıya yardım eder. 50-90 HÜ arası kanamayı, -100 HÜ civarı ise yağ dokusunu gösterir (110).

BBT'nin değerlendirmesinde lezyonun kitle etkisi veya doku kaybı etkisi önemlidir. Kitle etkisinin derecesiyle birlikte, varsa sulkuslarda silinme, ventriküler

kompresyon, orta hat yapılarının yer değişikliği veya tentoryal herniasyon belirtilir. Kitle etkisinin lezyonun boyutuyla orantılı olup olmadığına dikkat edilir. Kitle basısına bağlı olarak BOS dolanımında obstruksiyon ve hidrosefali gelişebilir. Doku kaybı etkisi ventriküllerin, sulkusların ve sisternaların boyutlarına bakarak değerlendirilir. Yer kaybettiren lezyonlarda, lezyona komşu BOS alanlarında genişlemeler görülür. Genellikle hipodens olan böyle bir lezyon infarkt olarak değil, fokal beyin hasarı olarak değerlendirilmelidir.

Lezyonların kontrast tutma özellikleri, değerlendirmede önemli bir noktadır. Tutulumun derecesi ve şekli belirtilir. Yamalı, homojen, ring şeklinde, lineer veya serpiginöz şekillerde kontrastlanma olabilir. AVM gibi vasküler yapılar, kontrast madde verilmesinden hemen sonra boyanırlar. Tümörde olduğu gibi, kan beyin bariyerinin yıkımına bağlı kontrast tutulumu geç görülür.

Lezyonun lokalizasyonu önemlidir. Tanımlama yapılırken, önce lezyonun bulunduğu kesit (ventriküler, infraventriküler veya supraventriküler gibi) belirtilir. Daha sonra oturduğu bölge (loblar, beyin sapı, serebellum, bazal çekirdekler vs.) saptanır (110).

3.3.5.2 HİDROSEFALİDE BEYİN TOMOGRAFİSİ

Hidrosefaliyi kantitatif olarak tanımlamak için, çoğu erken BT dönemine uzanan çeşitli metodlar denenmiştir. BT ve MR'da aşağıdakilerden biri varsa hidrosefali düşünülür (10,48):

A. (Normalde hidrosefali olmadığında, temporal hornlar (TH) güçlükle görülebilmelidir.) Her iki temporal horn genişliği ≥ 2 mm ise.

B. Her iki TH genişliği ≥ 2 mm ve (FH: Frontal hornların en geniş olduğu yerdeki genişliği, ID ise bu seviyede her iki tabula interna arasındaki iç çapı göstermek üzere) $FH/ID > 0,5$ (Evans indeksi).

C. $FH/ID \times 100$

< 40 - normal,

$40-50$ sınırdadır,

> 50 hidrosefaliyi düşündürür.

Hidrosefali tanısının konmasında ve etyolojinin saptanmasında kullanılan BT, MR ve USG ile aşağıdaki standart değerler elde edilmiştir (111-113):

a. Lateral ventrikül ön boynuzları arasındaki mesafe: 45 mm.

b. Normal interkaudat mesafe: 15-25 mm.

c. Normal 3. ventrikül genişliği: 4-6 mm.

d. Normal 4. ventrikül genişliği: 9 mm.

Hidrocefali araştırmasında bilgisayarlı tomografiden:

1. Pozitif tanı,
2. Hidrocefalinin yerleşimi,
3. Hidrocefalinin morfolojisi,
4. Aktivite derecesi,
5. Etyolojik tanı,
6. Takip amacıyla yararlanılır.

Aktif ve veya akut hidrocefalide tomografide kitle etkisi (konveksite sulkuslarının silinmesi), ventrikül boyutlarında artış, lateral ventrikül frontal hornlarının balonlaşması (miki mause ventriküller), 3. ventrikülün balonlaşması, bazal sisternalarda kompresyon-obliterasyon, konturlarda bulanıklaşma, parankim kalınlığında incelme, subependimal geçiş (periventriküler düşük dansite), gibi bulgular olmaktadır (6,10,48). Periventriküler hipodansite hidrocefaliye spesifik değildir. Lökodistrofi, postanoksik multifokal lökoensefalopati, multilaküner enfarkt, multipl skleroz gibi durumlarda da rastlanır (110). Bu görünüme, hidrocefalide transependimal BOS pasajı neden olur (6).

Hidrocefaliye neden olabilecek kontrast tutan kitlenin demonstre edilebilmesi için, intravenöz kontrastlı tomografi çekimi yapılır. Postoperatif takipte enfeksiyon şüphesi yoksa kontrastsız BT tetkiki yapılır. İntraventriküler kistik kitleyi basit ventriküler dilatasyondan ayırmak amacıyla ve akuaduktal stenoz veya oklüzyonların tanısında ventriküler sistem opasifiye edilerek (BT sisternografi/ventrikülografi) yapılan BT tetkikleri geçmişte denenmiş; ancak MR'ın kullanıma girmesiyle terkedilmiştir.

***Obstruktif hidrocefalide BBT:** Aksiyel ve koronal kesitlerle incelenir. Nedenin saptanabilmesi için kesitler ince olmalı ve kısmen üst üste gelecek şekilde (overlapping) devam etmelidir. Neden BOS dolaşımının engellenmesidir. BT'de obstrüksiyonun proksimalindeki ventriküller genişler. Periferik BOS alanları kompresedir (110).

***Nonobstruktif hidrocefalide BBT:** Santral ve periferik BOS alanlarında genişlemeler görülür. Sulkuslar normaldir veya izlenemez (110).

Hidrocefaliye eşlik eden periventriküler hipodansite, en çok akut obstruktif hidrocefalide görülür. Bu olgularda ventrikül duvarı görülmez; olayın eskimesiyle

görülür hale gelir. Lökoensefalopatide görülen periventriküler hipodansite, hidrosefalide görülenden farklı olarak nonhomojendir. Serebral atrofide de bu görünüm mevcuttur.

Çocuklarda ventriküler genişleme hidrosefaliden başka 36 haftadan küçük prematüriteye, megaensefaliye (Soto sendromu) veya atrofiye bağlı olabilir. Hidrosefali dinamik bir olay olduğundan, kesin tanı takip BT'leri ile olur. 3 aylıktan küçük çocuklarda görülen hidrosefali genellikle konjenital, 6 aylıktan büyüklerde görülünü ise akkizdir. Obstruktif hidrosefalide ventriküller, nonobstruktif hidrosefalide görülenden daha geniş görülürler. Nonobstruktif hidrosefalide obstruksiyon, subaraknoid bölümdedir. Hemisfer çevresindeki subaraknoid alanın genişlediği görülür.

3 yaşından küçük çocuklarda görülen ve baş çevresinde büyümeyle birlikte bazal sisternaların, interhemisferik fissürün ön kesiminin ve frontoparyetal sulkusların genişlemesine eksternal hidrosefali denir. BT'de ventrikül boyutlarının normal veya hafif geniş görüldüğü bu tablo, kendi kendini sınırlayan benign bir antite olarak kabul edilir.

Atasi, demans ve üriner inkontinans ile karakterize olan normal basınçlı hidrosefalili hastaların BT'sinde %50 kominikan hidrosefali, %24 atrofi görülürken, %20 olguda BT normaldir (110).

4. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı alındıktan sonra, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin Cerrahi, Radyoloji ve Biyokimya Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi.

Çalışmaya konjenital hidrosefali tanısı alan, 16'sı kız, 11'i erkek 27 hasta dahil edildi. Yaşa göre dağılımı, 17 hasta 0-2 aylık, 6'sı 2-4 aylık, 4'ü de 4-6 aylıktı. 21 hastada obstruktif, 6'sında nonobstruktif hidrosefali tesbit edilirken, ek olarak 6'sında lomber, 1 hastada da torakal meningomyelosele vardı. Yapılacak çalışma tüm hasta yakınlarına anlatılarak onay belgesi alındı.

4.1. GRUPLAR

Grup 1: Preop BBT çekilip, peroperatif NGF düzeyi tayini için BOS alınan hastalar,

Grup 2: Postoperatif 3. günde kontrol BBT çekilip, şant rezervuarından NGF ölçümü için BOS alınan hastalar.

Grup 3: Postoperatif 30. günde BBT çekilip, BOS alınan hastalar.

4.2. TOMOGRAFİ İNCELEMESİ

Fırat Üniversitesi Radyoloji Anabilim Dalı'nda, Hitachi 1000 tomografi cihazı ile 5 mm'lik aksiyal kesitler alınarak, preoperatif (preop) ve postoperatif (postop) 3.-30. günlerde beyin tomografisi çekildi. Tomografilerin değerlendirilmesi Mataro ve arkadaşlarının tarif ettiği indekslere göre yapıldı (11). Bu ölçümleri inceleyecek olursak:

A- Maksimum bifrontal uzaklık.

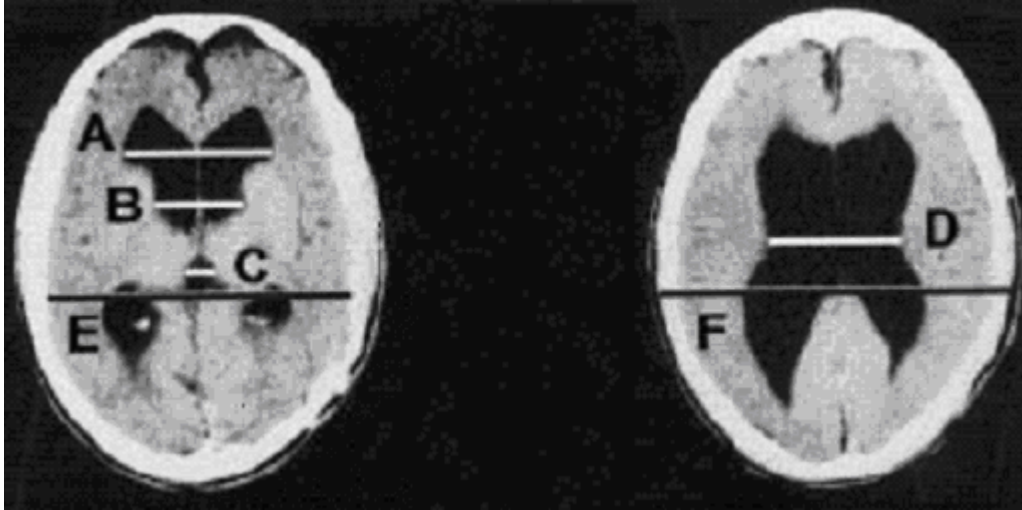
B- Foramen Monro düzeyinde kaudat nukleuslar arası uzaklık.

C- 3. ventrikülün maksimum genişliği.

D- Sella medialis (lateral ventriküllerin pars santralis) arası minimum genişlik.

E- Maksimum bifrontal uzaklığın ölçüm düzeyinde, maksimum kafa iç çapı.

F- Cella media ölçüm düzeyinde maksimum dış interparietal çap olmak kaydıyla;



Şekil 3: Tomografide ölçümler.

- Evans indeksi: A/E
- Sella media indeksi: D/F
- 3. ventrikül indeksi: C/E
- Ventriküler skor: $A+B+C+D/Ex100$

4.3. BİYOKİMYASAL ANALİZ:

BOS örneği, hidrosefalili hastalarda ameliyat esnasında ve postop dönemde de 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 BOS alındı. Enfeksiyon, travmatik doğum, serebral atrofi gibi ek patolojisi olan hastalar, çalışmanın dışında tutuldu. Materyaller incelenene kadar -20 santigrat derecede muhafaza edildi.

Analizler Fırat Üniversitesi Biyokimya Anabilim Dalı'nda yapıldı. BOS beta NGF (katalog no: 900-K60) düzeylerinin ölçümü, PeptoTech (PeptoTech Eliza development kit, USA) marka immunoassay kitleri ile, kit prosedürüne uygun olarak sandviç Eliza prensibiyle yapıldı, nanogram/mililitre (ng/ml) olarak değerlendirildi.

BBT sonuçları ile perop ve postop 3.-30. gün alınan BOS NGF düzeyleri arasında korelasyon olup olmadığı araştırıldı.

4.4. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

İstatistiksel analizde verilerin standart sapmalarının, ortalama değerlerinin hesaplanmasında SPSS 8.0 paket programından yararlanılmıştır (SPSS Inc. USA). Hasta gruplarının karşılaştırılmasında Wilcoxon ranks testi kullanıldı. $P < 0,05$ anlamlı olarak kabul edildi. Korelasyon analizinde spearman korelasyon analizi kullanıldı (r,p). Bu analize göre:

- *: Korelasyon var,
- ** : Kuvvetli korelasyon var,
- ***: Çok kuvvetli korelasyon var.

5. BULGULAR

5.1 BiYOKİMYASAL BULGULAR:

Grup 2'nin ortalama NGF düzeyi ($0,27\pm0,48$), Grup 1 ($0,15\pm0,16$), ile karşılaştırıldığında artma saptandı. Bu artma istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$).

Grup 3'ün NGF değerleri, ($0,13\pm0,13$). Grup 1 ile karşılaştırıldığında ($0,15\pm0,16$), aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

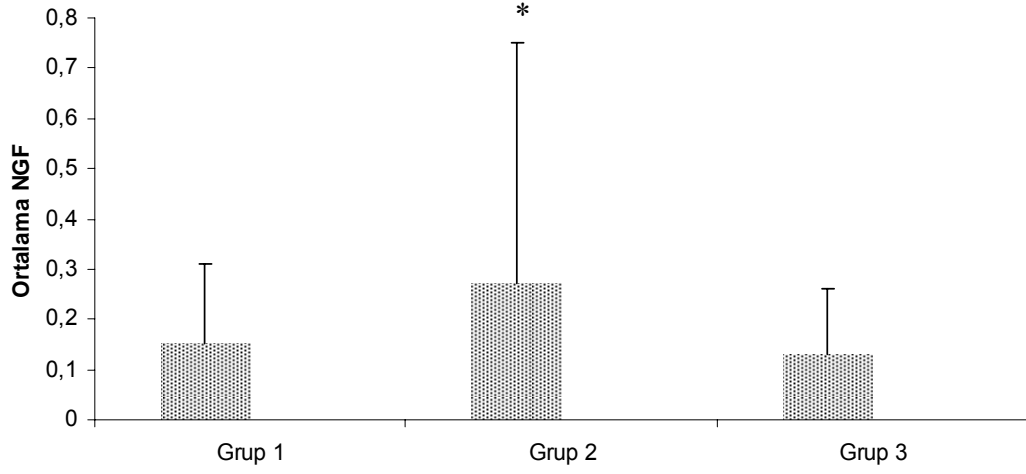
Grup 3'ün değerleri ($0,13\pm0,13$), Grup 2'ye ($0,27\pm0,48$) göre azalmıştı ve istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,05$).

Spearman korelasyon analizine göre, tüm NGF düzeyleri ile BBT indeksleri arasında korelasyon kurulamadı.

Grupların ortalama NGF düzeyleri tablo 1 ve şekil 4'te, hastaların değerleri tablo 2 ve şekil 5'da verilmiştir.

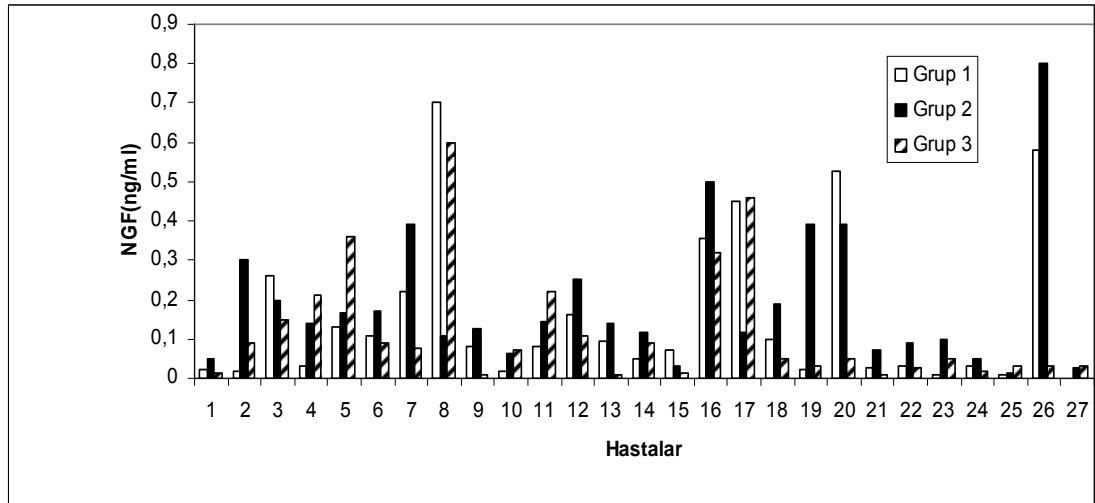
Tablo 1: BOS NGF düzeyleri ve BBT indeksleri değerleri

	NGF (ng/ml)	Evan's indeksi	3. Ventrikül. İndeksi	Sella media İndeksi	Ventriküler skor
Grup 1	$0,15\pm0,16$	$0,46\pm0,01$	$0,12\pm0,01$	$0,49\pm0,01$	$140,7\pm27,9$
Grup 2	$0,27\pm0,48$	$0,43\pm0,01$	$0,11\pm0,001$	$0,49\pm0,11$	$136,7\pm23,5$
Grup 3	$0,13\pm0,13$	$0,39\pm0,10$	$0,10\pm0,12$	$0,45\pm0,12$	$127,3\pm26,6$



Şekil 4: Gruplara göre ortalama NGF düzeyleri

***: Grup 1 ile aradaki fark anlamlı ($p < 0,05$).**



Şekil 5: Gruplara göre hastaların NGF değerleri.

5.2 BT BULGULARI:

***Evan's indeksleri:**

Grup 2 Grup 1. deęerinden dūřuk olduęu grld.

Grup 3 Grup 1'den daha dūřkt.

Grup 3 Grup 2'den de dūřkt.

Azalmalar istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p değerleri<0,05).

***3. Ventrikl. İndeksleri:**

Grup 2 Grup 1'den dūřkt.

Grup 3 Grup 1'den dūřkt.

Grup 3 Grup 2'den de daha dūřkt.

Aradaki farklar anlamlı bulundu. (p<0.05).

***Sella media indeksi:**

Grup 1 ve Grup 2. yaklaşık olarak aynı dzeylerdeydi ve istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0,05).

Grup 3 Grup 1'den dūřkt. Aradaki fark anlamlı bulundu. (p<0.05).

Grup 3 Grup 2'den de daha dūřkt ve istatistiksel olarak anlamlıydı. (p<0.05).

***Ventrikler skorlar:**

Grup 2 Grup 1'den dūřkt.

Grup 3 Grup 1'den dūřkt

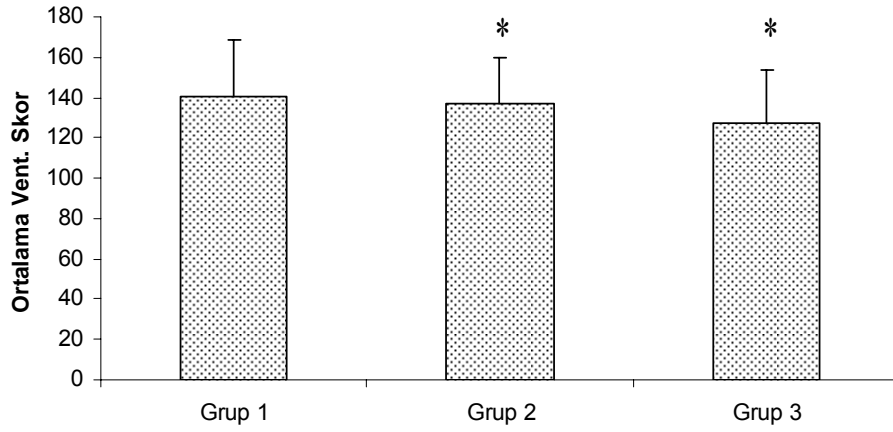
Grup 3 Grup 2'den daha dūřkt.

Aradaki farklar anlamlı bulundu. (p<0.05).

Gruplara gre ortalama indeksler tablo 1, şekil 6 ve şekil 7'de, hastaların indeks değerleri tablo 2, şekil 8,9,10 ve 11'de gsterilmiřtir.

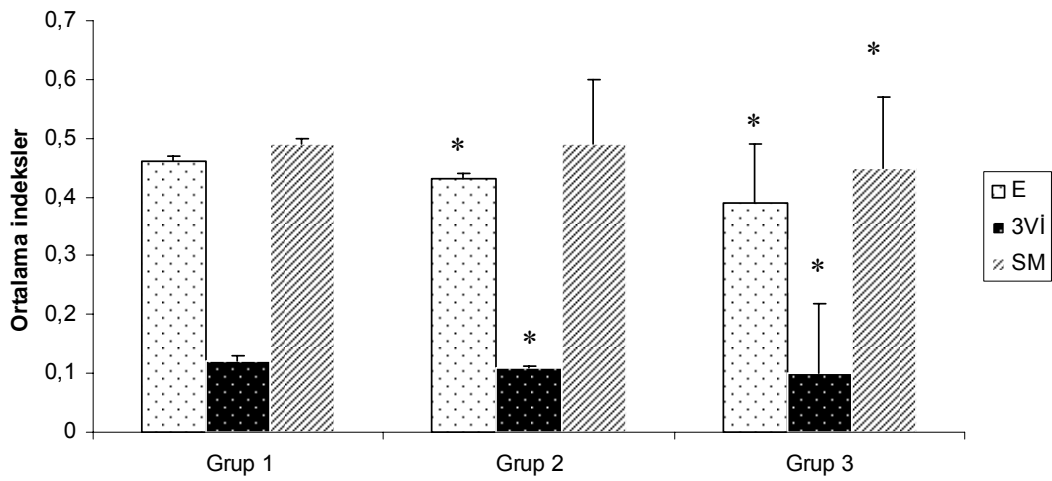
Tablo 2: Hastaların preop, postop 3, postop 30. günlerdeki tomografi indeksleri ve NGF düzeyleri.

	Evans indexi	3. vent ind	Sel med ind	Vent skor	NGF (ng/ml)
	Preop/3/30	Preop/3/30	Preop/3/30	Preop/3/30	Preop/3/30
1	0,48/0,54/0,55	0,37/0,23/0,14	0,48/0,44/0,46	167/171/164	0,023/0,049/0,015
2	0,41/0,41/0,38	0,16/0,13/0,12	0,56/0,55/0,52	153/146/139	0,019/0,30/0,089
3	0,44/0,34/0,14	0,15/0,13/0,03	0,31/0,43/0,24	134/110/59	0,262/0,198/0,150
4	0,50/0,54/0,53	0,16/0,18/0,15	0,38/0,43/0,47	139/144/159	0,03/0,139/0,212
5	0,47/0,43/0,44	0,09/0,06/0,07	0,38/0,37/0,41	130/118/122	0,131/0,167/0,360
6	0,40/0,32/0,28	0,09/0,08/0,7	0,50/0,40/0,33	121/109/105	0,110/0,172/0,09
7	0,54/0,50/0,39	0,14/0,10/0,09	0,54/0,53/0,46	166/150/126	0,220/0,392/0,075
8	0,50/0,38/0,32	0,24/0,20/0,16	0,66/0,65/0,71	193/158/154	0,70/0,109/0,60
9	0,36/0,57/0,45	0,05/0,06/0,07	0,39/0,42/0,43	106/137/124	0,082/0,125/0,008
10	0,50/0,41/0,45	0,14/0,12/0,13	0,42/0,34/0,37	135/112/127	0,020/0,064/0,073
11	0,38/0,33/0,30	0,13/0,13/0,10	0,57/0,58/0,45	138/134/105	0,080/0,146/0,221
12	0,46/0,42/0,37	0,14/0,11/0,06	0,46/0,42/0,38	146/126/109	0,160/0,254/0,110
13	0,66/0,46/0,37	0,11/0,10/0,08	0,61/0,86/0,87	188/183/166	0,096/0,141/0,011
14	0,55/0,60/0,61	0,10/0,10/0,09	0,50/0,61/0,48	160/175/161	0,05/0,115/0,09
15	0,53/0,47/0,42	0,06/0,06/0,05	0,60/0,60/0,57	153/149/140	0,07/0,033/0,015
16	0,60/0,50/0,45	0,12/0,11/0,10	0,50/0,38/0,34	144/127/115	0,354/0,50/0,320
17	0,38/0,42/0,50	0,07/0,08/0,08	0,39/0,40/0,44	160/175/161	0,452/0,117/0,461
18	0,59/0,54/0,50	0,16/0,13/0,11	0,57/0,66/0,54	170/186/165	0,101/0,188/0,048
19	0,45/0,41/0,50	0,10/0,06/0,07	0,60/0,53/0,48	150/140/141	0,024/0,392/0,03
20	0,50/0,50/0,47	0,16/0,15/0,14	0,53/0,52/0,45	158/150/138	0,527/0,392/0,05
21	0,38/0,30/0,26	0,07/0,06/0,07	0,41/0,35/0,37	123/96/95	0,025/0,073/0,010
22	0,41/0,37/0,35	0,10/0,06/0,05	0,50/0,57/0,45	131/128/115	0,030/0,092/0,025
23	0,32/0,32/0,20	0,12/0,06/0,05	0,36/0,40/0,32	105/104/72	0,010/0,097/0,05
24	0,40/0,38/0,35	0,09/0,08/0,07	0,45/0,41/0,40	131/125/116	0,030/0,050/0,020
25	0,41/0,43/0,35	0,08/0,07/0,06	0,57/0,55/0,50	144/139/125	0,008/0,012/0,03
26	0,40/0,37/0,37	0,10/0,08/0,13	0,52/0,50/0,45	140/120/127	0,580/3,065/0,033
27	0,42/0,38/0,35	0,07/0,04/0,03	0,54/0,46/0,40	159/135/120	0,010/0,025/0,032



Şekil 6: Gruplara göre ortalama ventriküler skorlar.

***: Grup 1 ile aradaki fark anlamlı ($p < 0,05$).**



Şekil 7: Gruplara göre ortalama indeks değerleri. E: Evan's, 3Vİ: 3. ventrikül indeksi, SM: Sella media indeksi

***: Grup 1 ile aradaki fark anlamlı ($p < 0,05$).**

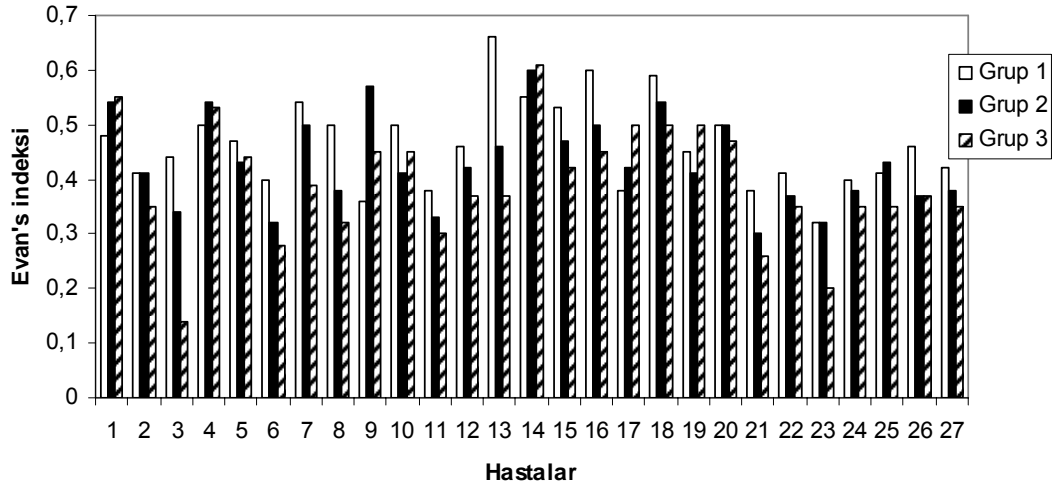
-SPEARMAN KORELASYON ANALİZİ:

***EVAN'S İNDEKSLERİ:**

- Grup 1 Evan's indeksi ile sella media ve ventriküler skor indekslerinin hepsi ile korelasyon vardı. Ayrıca 1. grup 3.ventrikül indeksi ile korelasyon saptandı (1. grup sella media: 386*, 2. grup sella media: 393*, 3. grup sella media: 458*, 1. grup ventriküler skor: 763**, 2. grup ventriküler skor: 647**, 3. grup ventriküler skor: 580**, 1. grup 3. ventrikül: 432*).

-2. grup Evans indeksi ile tüm ventriküler skorlar (özellikle ventriküler skor 3 ve 30 ile kuvvetli korelasyon)ve 3. grup sella media indeksi ile korelasyon saptandı (3. grup sella media: 469*, 1. grup ventriküler skor: 452*, grup ventriküler skor: 704**, 3. grup ventriküler skor: 667**).

-3. grup Evans indeksi ile özellikle 2. ve 3. grup ventriküler skor ile kuvvetli olmak üzere, 3. grup sella media indeksi ve3. grup 3. ventrikül indeksi ile korelasyon saptandı (3. grup 3. ventrikül: 495**, 3. grup 30 sella media: 392*, 2. grup ventriküler skor: 539**, 3. grup ventriküler skor: 736**).



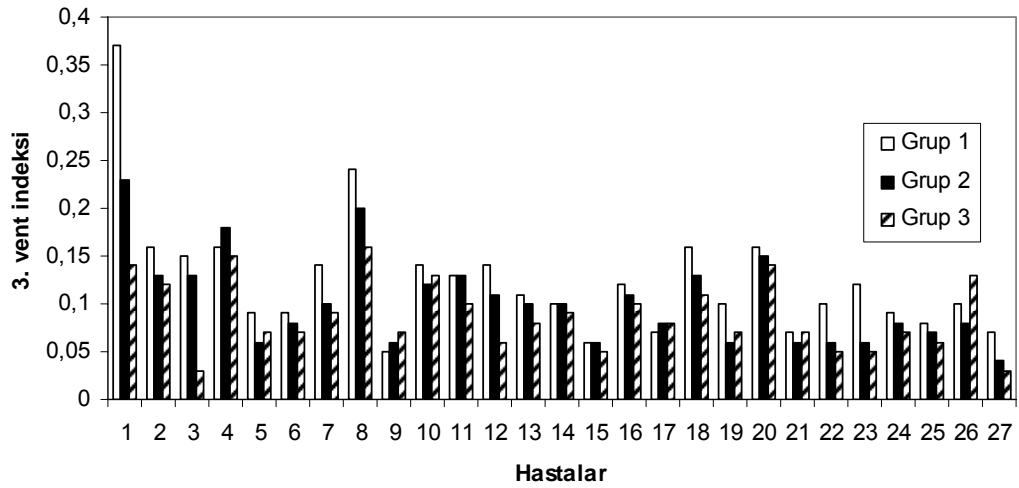
Şekil 8: Gruplara göre Evan's indeksi değerleri.

***3. VENTRİKÜL İNDEKSLERİ:**

-1. grup 3.ventrikül indeksinin 1. grup Evan's indeksi ile korelasyonu saptandı. (r değeri= 432*)

-2. grup 3.ventrikül indeksinin 2. grup ventriküler skoru ile korelasyonu vardı ($r=415^*$).

-3. grup 3.ventrikül indeksi ile 3. grup Evan's indeksi arasında korelasyon bulundu ($r=495^{**}$).

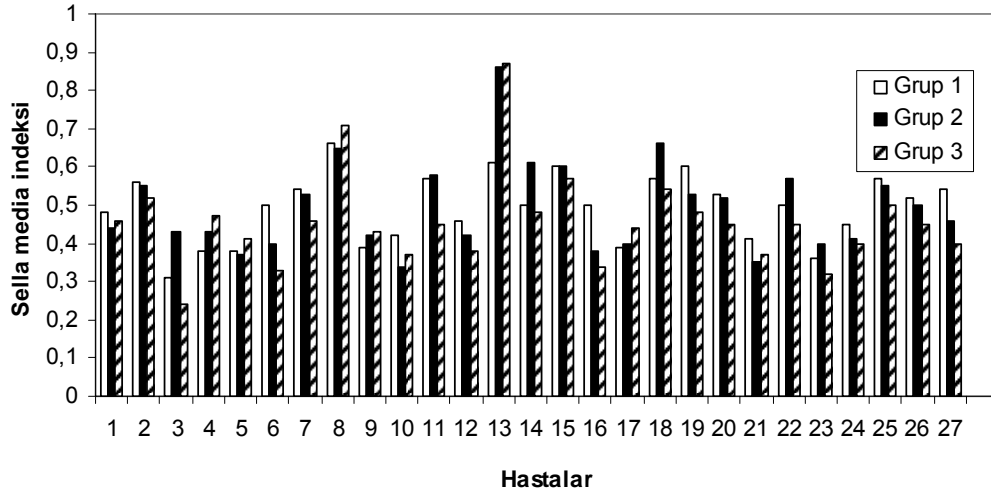


Şekil 9: Gruplara göre 3. ventrikül indeksi değerleri.

***SELLA MEDIA İNDEKSLERİ:** 1. grup sella media indeksi ile 1. grup Evan's indeksi ve tüm ventriküler skorlar arasında korelasyon saptandı (1. grup Evan's: 386*, 1. grup ventriküler skor: 627*, 2. grup ventriküler skor: 647**, 3. grup ventriküler skor:442*).

2. grup sella media indeksi ile 1. grup Evan's indeksi ve tüm ventriküler skorlar arasında korelasyon vardı. Ventriküler skorlarla korelasyon daha kuvvetliydi (1. grup Evan's: 393*, 1. grup ventriküler skor: 619**, 2. grup ventriküler skor: 799**, 3. grup ventriküler skor: 536**).

3. grup sella media indeksi ile tüm Evan's indeksi ve daha kuvvetli olmak üzere tüm ventriküler skorlar arasında korelasyon bulundu (1. grup Evan's: 458*, 2. grup Evan's: 469*, 3. grup Evan's: 392*, 1. grup ventriküler skor: 573**, 2. grup ventriküler skor: 857**, 3. grup ventriküler skor: 812**).

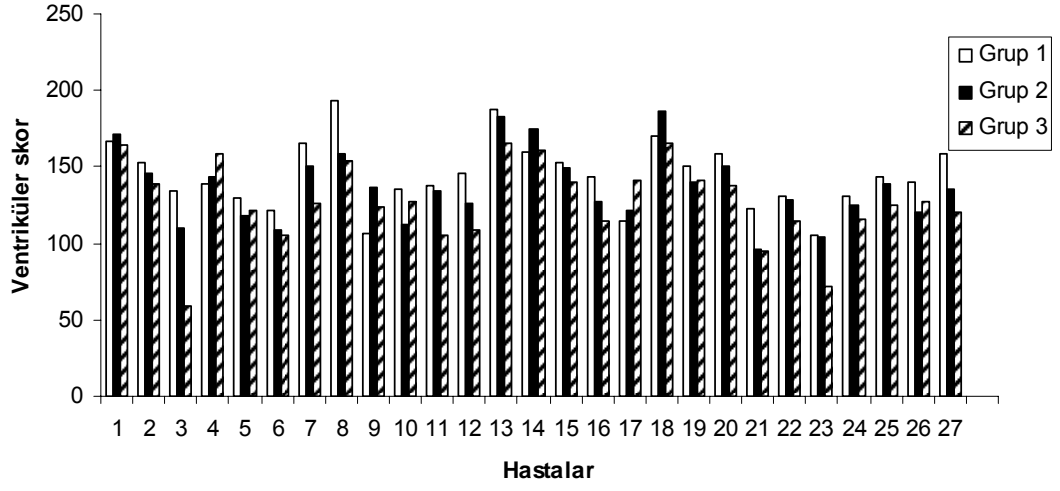


Şekil 10: Gruplara göre sella media indeksi değerleri.

***VENTRİKÜLER SKORLAR:** 1. grup ventriküler skor ile 1. ve 2. grup Evan's ve tüm sella media indeksleri arasında korelasyon saptandı. 2. grup dışındakilerle korelasyonu kuvvetliydi (1. grup Evan's: 763**, 2. grup Evan's: 452*, 1. grup sella media: 627**, 2. grup sella media: 619**, 3. grup sella media: 573**).

-2. grup ventriküler skoru ile 2. grup 3.ventrikül indeksi, tüm Evan's ve tüm sella media indeksi arasında korelasyon saptandı. 2. grup 3.ventrikül indeksi hariç diğerleri kuvvetli korelasyonu (2. grup 3. ventrikül: 415*, 1. grup Evan's: 647**, 2. grup Evan's: 704**, 3. grup Evan's: 539**, 1. grup sella media: 647**, 2. grup sella media: 799**, 3. grup sella media: 857**).

3. grup ventriküler skor ile tüm Evan's ve tüm sella media indeksleri arasında korelasyon vardı. 1. grup sella media indeksi dışındakiler kuvvetli korelasyonu (1. grup Evan's: 580**, 2. grup Evan's: 667**, 3. grup Evan's: 736**, 1. grup sella media: 442*, 2. grup sella media: 556**, 3. grup sella media 812**).



Şekil 11: Gruplara göre ventriküler skorlar.

TARTIŞMA

Sık rastlanan konjenital defektlerden olan biri olan hidrosefalinin, harcanan büyük çabalara rağmen patofizyolojisi ve tedavi yönetimi tam olarak çözülememiştir. BOS emiliminin spesifik detayı, dinamikleri, ventriküler dilatasyon mekanizması ve serebral parankimin fiziksel kalitesi hala tam olarak aydınlatılamamıştır. Tedavide karşılaşılan güçlükler ve komplikasyon oranları ile tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de önemli bir nöro-cerrahi problemdir. Progresif hidrosefalinin tedavisi esas olarak cerrahidir. Bu yolla artmış olan KİB azaltılır ve intrakranyal dinamikleri yeniden yapılandırmak için bir fırsat verilmiş olur. Bugün birçok nöroşirurji kliniğinde, bu hastalığın tedavisine yönelik pek çok şant uygulaması gerçekleştirilmektedir. 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 karşı olmasıdır. Ayrıca bu hastaların bir kısmında belirgin iskemik hasar gelişmeden önce spontan arrest bile olmaktadır. Klinik muayene sonucu elde edilen yüksek KİB'in belirti ve bulguları çok çeşitlidir. Hidrosefali infantlarda klinik bulgu ve belirtilere dayanarak cerrahi girişim için doğru endikasyon koymak oldukça zordur; çünkü KİB belirtileri her zaman güvenilir değildir ve yanılgılara yol açabilir. Bu amaçla tanıda BBT, MRG ve Transkranyal Dopler (TKD) sıklıkla kullanılmaktadır. Hidrosefali hastaların erken tesbit edilip, uygun BOS diversiyon yollarından biri ile (ventrikülo-atrial, ventrikülo-peritoneal, ventrikülo-plevral) şantlanması ya da 3. ventrikülostomi uygulanması hastanın prognozu açısından oldukça önemlidir. Dünyada yaklaşık olarak her yıl 100.000 hastayı yakından ilgilendiren bu durum için yapılacak olan her yeni çalışma bu hastalığın iyileştirilmesine dikkate değer bir katkı sağlayacaktır.

Hidrosefali tanısında halen en önemli araç BBT'dir. BBT'de ventrikül boyutlarında artış, subependimal geçiş (periventriküler düşük dansite), lateral ventrikül frontal hornlarının balonlaşması (miki mause ventriküller), bazal sisternalarda kompresyon-obliterasyon, konturlarda bulanıklaşma, parankim kalınlığında incelme gibi bulgular olmaktadır. Ayrıca BBT bulgularına dayanarak, Mataro ve arkadaşlarının (11) tariflediği, Evan's indeksi, 3. ventrikül indeksi, sella media indeksi, ventriküler skor gibi ölçümler yapılabilmektedir. En önemli tedavi

protokolü ise ventriküloperitoneal şantlamadır. Ancak bazen şant endikasyonu koymada ve zamanlamasında şüpheler olmaktadır.

Yakın zamana kadar, yükselmiş KİB'in biyokimyasal markeri yoktu. 1951 yılında saptanan NGF, polipeptid yapıda bir moleküldür ve nörotropin ailesinin bir üyesidir. Sinir hücrelerinin gelişmesinde, rejenerasyonunda önemli bir yere sahiptir. Etkilerini TrkA ve p75 isimli iki hücre yüzey reseptörü vasıtasıyla yapar. Çeşitli çalışmalar sonucunda nörotrofik faktörlerin sellüler kalsiyum homeostazisini kontrol ettiği, serebral kan akımını düzenlediği, serebral iskeminin etkilerini iyileştirdiği, antioksidan metabolizmadaki enzimleri apregüle edip; serbest radikal üretimini baskıladığı gösterilmişse de, nöroprotektif rolün altında yatan mekanizma belirsizdir. Beyin injurisi sonrası NGF düzeylerinde yükselme, nöronal iyileşme için esastır (58). Normal koşullarda nöronlar NGF sentezinde major rol oynarken, yaralanmış beyinde glial hücreler NGF üretebilir (19,20). Hipoksi, iskemi, injuri, yaşlılığa bağlı atrofi, hidrosefali, nöbetler, nöroimmunolojik hastalıklar ve yükselmiş KİB gibi serebral patolojilerde kan ve BOS'ta yükselmiş düzeylerde saptanır (21,22).

Bugüne kadar NGF ile ilgili çeşitli çalışmalar yapıлып, kan ve BOS düzeyindeki değişiklikler, değişik patolojik durumlar ve semptomlarla ilişkisi araştırılmıştır. Ancak literatürde, hidrosefalide NGF-BBT bulguları arasında korelasyon kuran bir çalışmaya rastlayamadık.

BBT bulgularına dayanarak şant cerrahisi endikasyonu konsa da, tedaviye karar verme, şant zamanlaması ve postoperatif dönemde şüpheleri ortadan kaldıran bir çalışma yapılmamıştır. Bu çalışmamızla, preop ve postop dönemde NGF-BBT ilişkisi çerçevesinde, hidrosefali tedavi ve prognozuna ışık tutmayı amaçladık.

Mashayekhi ve Salehi (108), normal ve hidrosefalili, 10-18 aylık toplam 16 çocuktan aldıkları BOS'ta, ELİSA yöntemiyle NGF düzeylerine bakıp, hidrosefalili çocuklarda daha yüksek olduğunu görmüşlerdir. BOS'taki total protein konsantrasyonunda ise normal ve hasta çocuklar arasında pek fark bulunamamıştır. Hochaus ve arkadaşları (59) ise, hidrosefalililerde BOS protein konsantrasyonunun arttığı, ancak BOS'ta NGF/protein oranının normalden daha yüksek olduğunu bildirmiştir. Mashayekhi ve Salehi, ortalama NGF konsantrasyonunu hidrosefalili çocuklarda $164,67 \pm 519,78$ pikogram/mililitre (pg/ml) ($0,164 \pm 0,019$ ng/ml), normal çocuklarda ise $4,96 \pm 1,98$ pg/ml ($0,00496 \pm 0,00198$ ng/ml) gibi oldukça farklı bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda ise hastalarımızın preoperatif NGF değerleri ortalaması $0,15 \pm 0,16$ ng/ml. idi. Postoperatif 3. günde hastalarımızın ortalama değeri

ise $0,27\pm 0,48$ ng/ml idi. Postoperatif 30. günde preoperatif değerlerin altında bulundu ($0,13\pm 0,13$ ng/ml). Mashayekhi ve Salehi'ye göre NGF serebrospinal sıvının değişmez komponenti olmakla kalmayıp, hidrosefali patofizyolojisinde önemli rolü vardır. BOS, transforming growth factor beta (TGF- β), NGF, brain derived neurotrophic factor (BDNF), neurotrophin-3 (NT-3) gibi çeşitli sitokinleri içerir. Bu faktörlerden bazılarının konsantrasyonundaki değişiklik, BOS üretim ve absorpsiyon dengesinin bozulmasına yol açar. Basic-fibroblast growth factor-2 (114) ve TGF- β (63) yüksekliği hidrosefali oluşumunu indükler. Ayrıca NGF'nin gelişme peryodunda periferik sinir sistemindeki major rolü göze alınınca, BOS'taki yüksek NGF düzeyi periferik dolaşımdan da kaynaklanabilir. Cassella ve arkadaşlarının da (115) genç ratlarda gözledikleri kan beyin veya kan BOS baryerinin immatürlüğü insanda da olabilir (108). Sözü edilen baryerlerin matür hale geldiği ileri yaştaki hidrosefali hastalarını içeren çalışmayla konu araştırılabilir.

Yang ve arkadaşları ise (58), ventriküloperitoneal şant uyguladıkları tüm hastalarda preoperatif ve postoperatif beyin tomografisi çekmişlerdir. Şant uygulamasından sonra 3 ve 6 aylık periyotlarda hastaları takip ederek, ventrikül genişliği azalıp, semptomları düzelenleri A (yüksek basınçlı hidrosefali), ventrikül büyüklüğü ve semptomları değişmeyenleri ise B grubu hasta (arrest hidrosefali), olarak ayırmıştır. B grubunda BOS NGF düzeyleri daha yüksekti. Operasyondan 2-3 gün sonra NGF konsantrasyonu ortalama olarak A grubunda %159, B grubunda ise %463 oranda artmıştır. (Bizim hastalarımızda postop 3. günde %80 oranında artış saptandı). Operasyondan 4 gün sonra, NGF konsantrasyonu A grubunda hemen hemen perioperatif düzeylere gelmiş, B grubunda ise perioperatif düzeyin %216'sı gibi yüksek düzeylerde kalmıştır. Hidrosefalili hastalarda şant uygulaması, NGF üretiminde artışa yol açar. Yang ve arkadaşları (58) şant taktıkları tüm hastalarda BOS'taki NGF düzeylerinin 2-3 gün sonra geçici olarak yükseldiğini görmüşlerdir. Beyin yaralanmasından sonra NGF yükselmesi, nöronal iyileşme için esastır. Normal beyinde nöronlar NGF sentezinde major rol alırken, yaralanmış beyinde glial hücreler NGF üretebilir (19). Şant takılan hidrosefalili hastalarda gözlenen postoperatif 2-3 gün sonraki BOS NGF yükselmesi, beyin yaralanması sonucu artan glial hücrelere bağlıdır. Mashayekhi ve Salehi (108) de hidrosefalili çocuklarda yaptıkları çalışmada glial hücrelerin bu rolüne değinmiştir. Arrest hidrosefali, primer kortikal atrofinin sonucunda gelişir. Serebral korteksteki birçok nöron harap olup, yerini reaktif astrogliosis aldığı için, bu grup hastalarda NGF artışı abartılıdır ve

NGF konsantrasyonundaki azalma da daha yavaş gelişir (116). Arrest hidrosefalili hastalarda şant operasyonundan sonra prognoz kötüdür (58).

Çalışmamızda postop 30. günde NGF düzeyi ortalaması, preoperatif düzeylerin ortalamasının yaklaşık %14 altındaydı. Şant operasyonu sonrası 2-3. günde NGF düzeylerinin Yang ve arkadaşlarının çalışmasındaki gibi yükselip, 4. günden sonra perioperatif düzeylere geldiği hastalarda, nörolojik iyileşmenin daha muhtemel olduğu söylenebilir. Bizim 27 hastamızdan 22'sinde postop 3. günde NGF düzeylerinde artış saptandı. Bu artışların 5'inin bahsedilen B grubu hastalardaki gibi abartılı olduğunu görüldü. NGF'nin bu denli artışı, normal nöral hücrelerin azalıp, glial hücrelerde aşırı artışı düşündürür. Bu 5 hastanın postop 30. gün değerlerine baktığımızda ise, üç hastanın postop 3'e göre azalıp, preoperatif değerlerin üzerinde kaldığını, bir hastanın postop 3. gün değerinden daha da fazla arttığını, bir hastanın ise preoperatif değerlerin altına indiği gözlemlendi. Postop 3. gündeki NGF değeri azalan 5 hastadan 4'ünde 30. gün değerinin daha da azaldığı, birinin ise yaklaşık preoperatif değerlere döndüğü görüldü. 5 hastanın NGF düzeylerinde progresif artış oldu. NGF değerleri azalan hastalarda, beyin dokusunun yaralanmaya cevap veremediği, sürekli artan yada Yang ve arkadaşlarının (58) çalışmasındaki gibi postop 30. günde, postop 3. güne göre azalmakla beraber preoperatif düzeylere inmeyen hastalarda ise kortikal atrofi düşünülebilir.

Hochhaus ve arkadaşları (59), hidrosefalili çocuklardan ve kontrol grubu olarak da enfeksiyon şüphesi olup, BOS'ta hücre saptanmayan çocuklardan toplanan BOS'ta NGF ve neurotrofin 3 (NT-3) düzeylerine bakmışlardır. NGF ve NT-3 düzeylerinin, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hidrosefalili çocuklarda önemli derecede arttığını görmüşlerdir. 65 hidrosefalili hastanın 9'unda NGF düşük veya saptanamazken (%14), kontrol grubunda bu oran 14/22 (%64) idi. BOS protein konsantrasyonu da hidrosefalililerde artmış, ancak NGF/protein oranı da yüksekti. NGF/NT-3, NT-3/protein arasında pozitif ilişki varken, NGF/protein arasında yoktu. NGF ve NT-3 düzeyleri, hidrosefali ve kontrol grubunda yaşla ilişkisizdi (59). Laudiero ve arkadaşları (17) ise BOS NGF düzeylerinin yaşla ilişkili olup, yenidoğan ve çocukluk çağında yüksek, sağlıklı erişkinde saptanamaz düzeyde olduğunu belirtmektedir. Bizim hidrosefalili hastalarımız 0-6 ay arasında idi. Hochhaus ve arkadaşlarının (59) çalışmasında NGF ve NT-3 konsantrasyonları konjenital ve akiz hidrosefalililerde farklı değildi. Keza bakteriyel enfeksiyonda NGF ve NT-3 konsantrasyonunu etkilemiyordu. Bizim hastalarımızın BOS'unda enfeksiyon

bulgusu yoktu. Tekrarlayan BOS örneklerinde konsantrasyonlar değişiklik göstermiyordu. İntraserebral basıncın yüksek veya normale yakın olması da oranlarda fark yapmadı. Hochhaus ve arkadaşları, başağrısından şikayet eden çocukların, başağrısı olmayanlara göre BOS NGF düzeylerinin daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. Kusma, letarji, anterior fontanel bombeliği ve baş çevresinde hızlı artış gibi yüksek intraserebral basıncın diğer bulgularıyla ise bir bağlantı kurulamadı. NGF ve NT-3 düzeylerinin, ölçüm anındakinden ziyade, son birkaç günkü ortalama kafa içi basıncı artışını yansıttığını ileri sürmüşlerdir. Ölçülen nörotropinlerin esas kaynağını anlamak için, kan ve ventriküler BOS'tan eş zamanlı örnek alınması gerektiğini belirtmişlerdir (59). Nitekim Mashayekhi ve Salehi de (108) gelişme döneminde NGF'nin periferik sinir sistemine önemli derecedeki etkilerine dikkat çekmiş, kan beyin veya kan BOS baryerinin immatürlüğünün söz konusu olabileceğini ileri sürerek, BOS'taki NGF düzeylerinin periferik kaynaklı olabileceğini belirtmişlerdir.

Mataro ve arkadaşları (11), hidrosefalili genç adultlarda şantlamının kognitif fonksiyonlara etkisini araştırırken, preoperatif ve postoperatif beyin tomografisinde, Evans indeksi, 3. ventrikül indeksi, sella media indeksi ve ventriküler skoru ölçmüşler, aradaki bağlantıyı incelemişlerdir. Tüm hastalarda şantlama sonrasında ventriküler boyutlarının önemli ölçüde küçüldüğünü ve büyük ventriküllerin verbal ve visuel testlerde kötü performansla birlikte olduğunu görmüşlerdir. İnfantlarda da şantlama sonrası motor veya kognitif fonksiyonların ventriküler indekslerle ilişkisinin incelendiği bir çalışma yapılabilir. Bizim hastalarımızın çoğunluğunda da şantlama sonrası bahsedilen tomografi indekslerinde azalma gözlemlendi. Postop 3. günde Evan's indeksi 27 hastadan 18'inde azalırken, 3'ü değişmedi, 6'sında arttı. 3. ventrikül indeksi 21 hastada azalırken, 3'ünde değişmedi, 3'ünde arttı. Sella media indeksi 18 hastada azalırken 8'inde arttı, 1'inde değişmedi. Ventriküler skor ise 21 hastada azaldı, 6'sında arttı. Dolayısıyla tomografi değerlendirmesinde en yüksek oranda 3. ventrikül indeksi ve ventriküler skorda azalma beklenebilir. Evan's indeksinde artmanın, ventriküler skorda artışla paralel seyrettiği gözlemlendi. İndekslerin artması veya aynı kalması şant disfonksiyonundan ya da aşırı BOS ile dolu ventriküllerin duvarında zayıflama nedeniyle, şantlama sonrası ventriküllerin kollabe olamamasından kaynaklanabilir. Hidrosefaliye yönelik yapılan üçüncü ventrikülostomi (117,118) ve erişkinlerdeki normal basınçlı hidrosefali için

uygulanan şanttan sonra da (119) klinik iyileşme olsa da ventrikül boyutlarında azalma olmayabilir.

Jindal ve Mahapatra (120), şant tedavisi uyguladıkları 35 hidrosefalili hastada, transkraniyal dopler ve tomografi bulgularını karşılaştırmışlardır. Hastalara preoperatif ve postoperatif 36-48 saat sonra TKD ve BBT çekimi yapmışlardır. Postoperatif TKD’de pulsatilite indeksinde belirgin azalma olan 28 hastada, aynı zamanda postoperatif BBT’de ventrikül boyutlarında küçülme olduğunu gözlemişlerdir. Pulsatilite indeksinde hafif veya hiç azalma olmayan hastaların BBT’sinde ventrikül boyutlarında azalma olmamıştır. Spearman analizine göre, hastalarımızın Evan’s indeksi ile pulsatilite indeksi arasında korelasyon kurulamadı.

Eide (121), hidrosefali, kraniosinostoz, şant yetersizlikli hastalarda kafa içi basıncı ile ventrikül boyutları arasındaki ilişkiyi araştırmıştır. KİB monitörizasyonu yapıp, Evan’s, sella media, 3. ventrikül indeksi ve ventriküler skoru değerlendirmiştir. Arada zayıf ve önemsiz bir ilişki olduğunu görmüştür. Eide’nin ölçümleri arasındaki ortalama peryot 8 aydı (2,5-27 ay) ve KİB-ventrikül boyutu arasındaki özellikle uzun dönem karşılaştırmada bunun geçerli olduğunu belirtmiştir.

Birçok araştırmacı, hidrosefalili hastalarda cerrahi tedavi sonuçlarıyla ventrikül boyutları arasındaki değişimi incelemiştir. Hidrosefali tedavisi için yapılan ve iyi sonuç alınan endoskopik üçüncü ventrikülostomili hastaların ventrikül boyutlarında, özellikle erken postoperatif dönemde belirgin değişiklik olmayabilir (117,118). Aynı şekilde opere edilen normal basınçlı hidrosefali vakalarında da klinik iyileşme ile ventrikül boyutlarında küçülme arasında bağlantı bulunmamaktadır (119). Çeşitli çalışmalar, klinik semptomların da KİB tahmininde güvenilir olmadığını göstermiştir (122,123). NGF düzeyleri ise KİB yükselmelerinde kan ve BOS’ta artmış olarak bulunur. Dolayısıyla hidrosefali, şant yetersizliği, kraniosinostoz vs hastalarda, tomografide ventrikül boyutlarına bakarak kafa içi basıncı hakkında bilgi edinilemeyebilir. Kan ve BOS NGF düzeyleri bu konuda daha aydınlatıcı olabilir; bundan hastaların takip ve tedavisinde faydalanılabilir. Hochhaus ve arkadaşları (59), NGF düzeylerinin, ölçüm anındakinden ziyade birkaç günlük ortalama kafa içi basınç artışını yansıttığını ileri sürmüşlerdir.

Orta derecede ventrikülomegalisi olan infantların çoğunun spontan stabilize veya regrese olup, hidrosefaliye gitmediği görülmüştür. Bununla birlikte, ventrikül boyutuyla istatistiksel olarak anlamlı oranda, kognitif ve psikomotor gelişimde geriliğe eğilim vardır (124,125). Bu çocuklar da NGF ölçümüyle takip edilebilir.

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 tesbit edilmiştir. Nörotrofinler nöronların canlı kalmasında, farklılaşmasında önemli olduğu için, kafa içi basıncı yükselmiş olan çocukların hasarlı sinir hücrelerini iyileştirmede rol alabilir (59). Dolayısıyla gerek santral, gerekse periferik sinir sistemindeki travmatik ve nontravmatik sinir hasarı ile giden durumların tedavisinde nörotrofinler denenerek, nörodejenerasyona gidiş göstergesi olan bahsedilen proteinlerdeki değişiklik, prognoz ve nörotrofin tedavisinin etkinliği hakkında bilgi verebilir.

Çalışmamızda Spearman korelasyon analizine göre BOS NGF düzeyleriyle BBT indeksleri arasında korelasyon bulunamadı. Hastalarda ventrikül boyutlarındaki değişimin, nöroprotektif role sahip olan NGF düzeyi hakkında bilgi veremediği söylenebilir. Daha önceki çalışmalarda olduğu gibi, NGF düzeylerindeki postoperatif 3. günde preoperatif düzeye göre artış anlamlıydı. Postoperatif 30. gündeki NGF düzeyleri daha önce değerlendirilmemişti. Bu değer 3. güne göre azalması istatistiksel olarak anlamlıyken, preoperatif düzeye göre azalması anlamlı bulunmadı.

Tomografi değerlendirmesinde, Evan's indeksi, 3. ventrikül indeksi ve ventriküler skorda postoperatif progresif azalma beklenebilir. Sella media indeksinin postop 3. günde, preoperatifle aynı düzeylerde olması anlamlı bulunmazken, postoperatif 30. günde azalma anlamlı bulundu. Ventriküler skor, diğer indekslerle arasında en çok korelasyon kurulan indeksken, 3. ventrikül indekslerinin her biri yalnız bir indeksle koreleydi.

Sonuç olarak; hidrosefalili infantlarda BBT'nin tanı, tedaviye karar verme ve takipte önemli rolü vardır. Ayrıca tomografide tarif edilen indeksler de bunlara yön vericidir. Sinir hücrelerinin gelişme ve rejenerasyonunda önemli role sahip olan NGF de gerek preoperatif olarak hidrosefalili hastalarda yükselmesi, gerekse postoperatif dönemde düzeyindeki değişikliklerle tanı, cerrahi kararı ve takibe yardımcı olabileceği gibi, direk olarak nöral dokunun iyileşmesi amacıyla tedavide denenebilir. Hidrosefalili hastalarda BOS NGF düzeyi-BBT indeksleri arasında korelasyon saptanamamış, ancak her birinin kendi içinde anlamlı bağlantıları ortaya çıkmıştır. Şant cerrahisi sonrası ölçülen NGF düzeyleri prognoz hakkında bilgi verici olabilir. BBT bulgularıyla cerrahiye karar verilemeyen hastalarda, BOS NGF düzeyinin ölçümü fikir verebilir. Özellikle, kognitif ve psikomotor gelişim geriliği riski olan orta derecede ventrikülomegalili hastalar NGF düzeyi ile takip edilebilir.

Organizmadaki birçok sistem üzerinde etkisi olan NGF, yapılacak yeni çalışmalarla çeşitli hastalıkların tanı ve tedavisinde faydalı olacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. Mataro M, Junque C, Poca MA, Sahuquillo J. Neuropsychological findings in congenital and acquired child hydrocephalus. *Neuropsychol Rev* 2001;11:169-178.
2. Mansour N, Sobel L, Lee M, Larumbe J, Stelnicki E. A new method for the treatment of macrocephaly caused by hydrocephalus. *The Cleft Palate-Craniofacial J* 2005;42:1-6.
3. Çırak B, Güven MB, Yüceer N, Kıymaz N, Işık S. Hidrosefaliler: 33 Olgunun İncelenmesi. *Van Tıp Dergisi*. 1999;6:1-4.
4. Rizvi R, Anjum Q. Hydrocephalus in children: *J Pak Med Assoc* 2005;55(11):502-507.
5. Lemire RJ. Neural Tube Defects. *JAMA* 1988;259:558-562.
6. Wang PP, Avellino AM. Hydrocephalus in children. Rengachary SS, Ellenbogen RG (editors). *Principles of neurosurgery*. 2. Baskı, Philadelphia: Elsevier Mosby, 2005:117-133.
7. Amacher AL, Wellington J. Infantile hydrocephalus: Long-Term Results of surgical therapy. *Childs brain* 1984;11:217-229.
8. Kirkpatrick M, Engleman H, Minns RA. Symptoms and signs of progressive hydrocephalus. *Arch Dis Child* 1989;64:124-128.
9. Barkovich AJ, Edwards MS. Applications of neuroimaging in hydrocephalus. *Pediatr Neurosurg* 1992;18:65-83.
10. LeMay M, Hochberg FH. Ventricular differences between hydrostatic hydrocephalus and hydrocephalus ex vacuo by CT. *Neuroradiol* 1979;17:191-195.
11. Mataro M, Poca MA, Sahuquillo J, Cuxart A, Iborra J, Calzada MD, et al. Cognitive changes after cerebrospinal fluid shunting in young adults with spina bifida and assumed arrested hydrocephalus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;68:615-621.
12. Chen GM, Cai T. Clinical analyses of complications after ventriculoperitoneal shunt in 125 cases. *Di Yu Jun Yi Du Xue Bao* 2004;24:1078-1087.
13. Levi-Montalcini R, Hamburger V. Selective growth stimulating effects of mouse sarcoma on the sensory and sympathetic nervous system of the chick embryo. *J Exp Zool* 1951;116:321-361.
14. 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 USA* 1990;87:5454-5458.
15. Koh S, Loy R. Age-related loss of nerve growth factor sensitivity in rat basal forebrain neurons. *Brain Res* 1988;440:396-401.
16. 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.
17. Laudiero LB, Aloe L, Levy Montalcini R, et al. Multiple sclerosis patients express increased levels of B-nerve growth factor in cerebrospinal fluid. *Neurosci Lett* 1992;147:9-12.
18. Scott SA, Crutcher KA. Nerve growth factor and Alzheimer's disease. *Rev neurosci* 1994;5:179-211.
19. Lu B, Yokoyama M, Dreyfus CF, Black IB. NGF gene expression in actively growing brain glia. *J Neurosci* 1991;11:318-326.

20. Goss JR, O'Malley ME, Zou L, Styren SD, Kochanek PM, DeKosky ST. Astrocytes are the major source of nerve growth factor upregulation following traumatic brain injury in the rat. *Exp Neurol* 1998;149:301-309.
21. Sofroniew MV, Howe CL. Nerve growth factors signalling, neuroprotection and neural repair. *An Rev Neurosci* 2001;24:1217-1281.
22. Dixon CE, Flinn P, Bao J, Venya R, Hayes RL. Nerve growth factor attenuates cholinergic deficits following traumatic brain injury in rats. *Exp Neurol* 1997;146:479-490.
23. Yebenes GJ, Sanchez MP. *Current Medicinal Chemistry. Central Nervous System Agents* 2001;1:225-238.
24. Aschof A, Kremer P, Kunze S. The scientific history of hydrocephalus and its treatment. *Neurosurg Rev* 1999;22:67-93.
25. Wilkins RH: *History of Neurosurgery*. Wilkins RH (editor). Neurosurgery. Mc Graw-Hill Book Company 1985;1:3-15.
26. Pudenz HR. The surgical treatment of hydrocephalus An historical review. *Surg Neurol* 1981;15:15-26.
27. Di Rocco C, Cinalli G, Massimi L, Spennato P, Cianciulli E, Tamburrini G. Endoscopic third ventriculostomy in the treatment of hydrocephalus in pediatric patients. *Adv Tech Stand Neurosurg* 2006;31:119-219.
28. Voetmann E. On the structure and surface area of the human choroid plexus. A quantitative anatomical study. *Acta Anat* 1949;8:9-116.
29. Davson H, Welch K, Segal MB. The physiology and cerebrospinal fluid pathophysiology of the hydrocephalus. *Brain* 1987;93:665-678.
30. Wright EM: Active transport of iodide and other anions across the choroid plexus. *J Physiol (Lund)* 1974;240:535-566.
31. Shapiro K, Morris WJ, Teo C. Intracranial hypertension: mechanism and management. Cheek WR, Marlin AF, McLonne DG (editors). *Pediatric neurosurgery of the developing nervous system*. 3. baskı, Philadelphia: WB Saunders; 1994:307-319.
32. Altane JF, Lowings ET. Functional ultrastructure of the arachnoid villus. *Arch Neurol* 1972;27:371-377.
33. Arnold N, Ritter R, Wagner WH. Quantitative studies on the drainage of the cerebrospinal fluid into the lymphatic system. *Acta Otolaryngol* 1973;128:23-39.
34. Sullivan HG, Allison JD. Physiology of cerebrospinal fluid. Wilkins RH (editor). *Neurosurgery*. Mc Graw-Hill Book Company, 1985;3:2125-2135.
35. Alvisi C, Cerisoli M, Ginlioni M. The surgical treatment of congenital hydrocephalus. *J Neurosurg Sci* 1986;30:107-113.
36. Levene MI, Starte DR. A longitudinal study of posthaemorrhagic ventricular dilatation in the newborn. *Arch Dis Child* 1981;49:751-762.
37. Leidig E, Danneker G, Pfeiffer KH, Salinas R, Pfeiffer J. Intrauterine development of posthaemorrhagic hydrocephalus. *Eur J Pediatr* 1988;147:26-29.

38. Peterson S, Jansen J, Taurdof K, Thomsen M, Taanis E. Alloimmune neonatal thrombostopenia (AINT) and hydrocephalus. *Acta Pediatr Scand* 1986;75:80-88.
39. Miki T, Nakajima N, Wada J, Haraoka J. Indications for neuroendoscopic aqueductoplasty without stenting for obstructive hydrocephalus due to aqueductal stenosis. *Minim Invasive Neurosurg* 2005;48:136-141.
40. Kahn A, Sonigo P. Malformative intracranial cysts: diagnosis and outcome. *Childs Nerv Syst* 2003;19:477-483.
41. Jellinger G. Anatomopathology of non-tumoral aqueductal stenosis. *J Neurosurg Sci* 1986;1-2:1-16.
42. Arienta C, Capricci E, Baiguini M. Non tumoral aqueduct stenosis. Multiple microscopic subependymal glial protuberances demonstrated at histological examination. *J Neurosurg Sci* 1986;30:67-70.
43. Bruner JP, Tulipan N, Reed G, Davis GH, Bennett K, Luker KS, et al. Intrauterine repair of spina bifida: preoperative predictors of shunt-dependent hydrocephalus. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:1305-131234.
44. Diebler C, Dusser A, Dulac O. Congenital toxoplasmosis. *Neuroradiol* 1985;27:125-130.
45. Martinovic J, Sibalic D, Djordjevic M, Stetanovic B, Nagul C. Frequency of toxoplasmosis in the appearance of congenital hydrocephalus. *J Neurosurg* 1982;56:830-834.
46. Humphreys RP. Posterior kranial fossa brain tumors in children. Youmans JR (editor): *Neurological surgery*. Philadelphia, WB Saunders. 1982:2746-2751.
47. Matson DD. Hydrocephalus. *Neurosurgery of infancy and childhood*. Springfield, III, Charles C Thomas, 1969:125-133.
48. Cooper JA: Obstructive hydrocephalus. Osborn AG (editor). *Diagnostic imaging*. 1. Baski, Manitoba: Amirsys Inc, 2004;II:16-19.
49. Weinstein PR and Haber K. Ultrasonic brain imaging in pediatric neurosurgery. Wilkins RH (ed): *Neurosurgery*. Mc Graw-Hill Book Company, 1985:274-280.
50. Jones RFC, Currie BG, Kwok BCT: Ventriculopleural shunts for hydrocephalus: A useful alternative. *Neurosurg* 1988;23:753-757.
51. Kausch W. Die Behandlung des hydrocephalus der kleinen kinder. *Arch Klin Chir* 1908;87:709-796.
52. Murtagh F, Lehman R. Peritoneal shunts in the management of hydrocephalus. *JAMA* 1967;202:1010-1014.
53. O'Brien M, Parent A. Davis B. Management of ventricular shunt infections. *Childs Brain* 1979;5:304-309.
54. Albright AL, Haines SJ, Taylor FL. Function of parietal and frontal shunts in childhood hydrocephalus. *J Neurosurg* 1988;69:883-886.
55. Thipphavong S, Kellenberger CJ, Rutka JT, Manson DE. Hepatic and colonic perforation by an abandoned ventriculoperitoneal shunt. *Pediatr Radiol* 2004;34:750-752.
56. Dennis M, Fitz CR, Netly CT, Sugar J, Harwood-Nash DC, Hendrick EB, et al. The intelligence of hydrocephalic children. *Arch Neurol* 1981;38:607-615.

57. Young HF, Nulsen FE, Weiss MH, Thomas P. The relationship of intelligence and cerebral mantle in treated infantile hydrocephalus. *Pediatrics* 1973;52:38-44.
58. Yang JT, Chang CN, Hsu YH, Wei KC, Lin TK, and Wu JH. Increase in CSF NGF concentration is positively correlated with poor prognosis of postoperative hydrocephalic patients. *Clin Biochem* 1999;32:673-675.
59. Hochhaus F, Koehne P, Schaper C, Butenandt O, Mueser UF, Mrozik ER, et al. Elevated nerve growth factor and neurotrophin-3 levels in cerebrospinal fluid of children with hydrocephalus. *BMC Pediatr* 2001, 1:2.
60. Montalcini L, Hamburger V. A diffusible agent of mouse sarcoma, producing hyperplasia of sympathetic ganglia and hyperneurotization of viscera in the chick embryo. *J Exp Zool* 1953;123:233-287.
61. Edwards RH, Selby MJ, Rutter WJ. Differential RHA splicing predicts two distinct nerve growth factor precursors. *Nature* 1986;319:784-787.
62. 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.
63. McDonald NQ, Lapatto R, Murray-Rust J, Gunning J, Wlodaver A, Blundell TL. New protein fold revealed by a 2.3-Å resolution crystal structure of nerve growth factor. *Nature* 1991;354:411-414.
64. 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 USA* 1991;88:5144-5148.
65. Fahnstock M, Woo JE, Lopez GA, Snow J, Walz DA, et al. Beta-NGF endopeptidase: structure and activity of a kallikrein encoded by the gene Mgk-22. *Biochem* 1991;30:3443-3450.
66. Kaplan DR, Miller FD. Signal transduction by the neurotrophin receptors. *Curr Opin Cell Biol* 1997;9:213-221.
67. Casaccia BP, Carter BD, Dobrowsky RT, Chao MV. Death of oligodendrocytes mediated by the interaction of nerve growth factor with its receptor p75. *Nature* 1996;383:716-719.
68. 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.
69. Wood SJ, Pritchard J, Sofroniew MV. Reexpression of nerve growth factor receptor after axonal injury recapitulates a developmental event in motor neurons: differential regulation when regeneration is allowed or prevented. *Eur J Neurosci* 1990;2:650-657.
70. Heumann R, Lindholm D, Bandtlow C, Meyer M, Redeker MJ, et al. 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;84:8735-8739.
71. Dmitrieva N, Shelton D, Rice A, McMahon S. The role of nerve growth factor in a model of visceral inflammation. *Neurosci* 1997;78:449-459.
72. Mirsky R, Jessen KR. The neurobiology of schwann cells. *Brain Pathol* 1999;9:293-311.

73. 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.
74. 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.
75. Pitss AF, Miller MW. Expression of nerve growth factor, brain derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 in the somatosensory cortex of the matur rat: coexpression with high affinity neurotrophin receptors. *J Comp Neurol* 2000;418:241-254.
76. French SJ, Humby T, Homer CH, Sofroniew MV, Rattray M. Hippocampal neurotrophin and trk receptor mRNA levels are altered by local administration of nicotine, carbachol and pilocarpine. *Mol Brain Res* 1999;67:124-136.
77. Montalcini LR, Toso RD, Valle FD, Skaper SD, Leon A. Update of the NGF saga. *J Neurol Sci* 1995;130:119-127.
78. Montalcini LR, Skaper SD, Toso RD, Petrelli R, Leon A. Nerve growth factor: from neurotrophin to neurokine. *Trends neurosci* 1996;19:514-520.
79. Crowley C, Spencer SD, Nishimura MC, Chen KS, Pitts-Meek S, et al. Mice lacking nerve growth factor display perinatal loss of sensory and sympathetic neurons yet develop basal forebrain cholinergic neurons. *Cell* 1994;76:1001-1011.
80. Peterson DA, Dickinson-Anson HA, Leppert JT, Lee KF, Gage FH. Central neuronal loss and behavioral impairment in mice lacking neurotrophin receptor p75. *J Comp Neurol* 1999;404:1-20.
81. Svendsen CN, Kew JNC, Staley K, Sofroniew MV. Death of developing septal cholinergic neurons following NGF withdrawal in vitro: protection by protein synthesis inhibition. *J Neurosci* 1994;14:75-87.
82. Easton RM, Deckwerth TL, Parsadanian AS, Johnson EM Jr. Analysis of the mechanism of loss of trophic factor dependence associated with neuronal maturation: a phenotype indistinguishable from bax deletion. *J Neurosci* 1997;17:9656-9666.
83. Winkler J, Ramirez GA, Thal LI, Waite JJ. Nerve growth factor augments cortical and hippocampal cholinergic functioning afer p75 NGF receptor mediated deafferentation but impairs inhibitory avoidance and induces fear-related behaviors. *J Neurosci* 2000;20:834-844.
84. Petty B, Cornblath DR, Adornato BT, Chaudry V, Flexner C, et al. The effect of systemically administered recombinant human nerve growth factor in healty human subjects. *Ann Neurol* 1994;36:244-246.
85. Malcangio M, Garret NE, Tomlinson DR. Nerve growth factor treatment increases stimulus-evoked release of sensory neuropeptides in the rat spinal cord. *Eur J Neurosci* 1997;9:1101-1104.
86. Shu XQ, Mendell LM. Neurotrophins and hyperalgezia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:7693-7696
87. McMahon SB, Bennete DLH, Priestley JV, Shelton DL. The biological effect of endogenous nerve growth factor on adult sensory neurons revealed by a trkA-IgG fusion molecule. *Nat Med* 1995;1:774-780.

88. Sofroniew MV. Neuronal responses to axotomy. In *CNS Regeneration: Basic Science and Clinical Advances*. M Tuszynski, J Kordower (editors). San Diego, CA:Academic. 1999;3-26.
89. Sofroniew MV, Pearson RCA, Eckenstein F, Cuello AC, Powell TPS. Retrograde changes in the basal forebrain of the rat following cortical damage. *Brain Res* 1983;289:370-374.
90. Tuszynski MH, Gage FH. Maintaining the neuronal phenotype after injury in the adult CNS. Neurotrophic factors, axonal growth substrates and gene therapy. *Mol Neurobiol* 1995;10:151-167
91. Cuello AC. Trophic factor therapy in the adult CNS: remodelling of injured basalo-cortical neurons. *Prog Brain Res* 1994;100:213-221.
92. 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.
93. Cheng B, Mattson MP. NGF and bFGF protect rat hippocampal and human cortical neurons against hypoglycemic damage by stabilizing calcium homeostasis. *Neuron* 1991;7:1031-1041.
94. Mattson MP, Lowell MA, Furukawa K, Markesbery WR. Neurotrophic factors attenuate glutamate induced accumulation of peroxides, elevation of intracellular Ca²⁺ concentration and neurotoxicity and increase antioxidant enzyme activities in hippocampal neurons. *J Neurochem* 1995;65:1740-1751.
95. 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;19:245-250.
96. Mattson M, Marck R. Excitotoxicity and excitoprotection in vitro. *Adv Neurol* 1996;71:130-134.
97. Mattson M. Calcium and free radicals: mediators of neurotrophic factor and excitatory transmitter-regulated developmental plasticity and cell death. *Perspect Dev Neurobiol* 1996;3:79-91.
98. Frostick SP, Yin Q, Kemp GJ. Schwann cells, neurotrophic factors and peripheral nerve regeneration. *Microsurg*;1998;18:397-405.
99. Madison RD, Archibald SJ. Point sources of schwann cells result in growth into a nerve entubulation repair site in the absence of axons: effects of freeze-thawing *Exp Neurol* 1994;128:266-275.
100. Verge VM, Gratto KA, Karchewski LA, Richardson PM. Neurotrophins and nerve injury in the adult. *Philos Trans R Soc London Ser B* 1996;351:423-430.
101. Longo FM, Mobley WC. Minimized hormones grow in stature. *Nat Biotechnol* 1996;14:1092-1096.
102. 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.
103. Shigeno T, Mima T, Takakura K, Graham DI, Kato G, Hashimoto Y, Furukawa S. Amelioration of delayed neuronal death in the hippocampus by nerve growth factor. *J Neurosci* 1991;11:2914-2919.

104. Andsberg G, Kokaia Z, Bjorklund A, Lindvall O, Martinez SA. Amelioration of ischaemia-induced neuronal death in the rat striatum by NGF-secreting neural stem cells. *Eur J Neurosci* 1998;10:2026-2036.
105. Eriksson JM, Nordberg A, Amberla K, Backman K, Ebendal T, et al. Intracerebroventricular infusion of nerve growth factor in three patients with Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1998;9:246-257.
106. Miyajima M, Sato K, Arai H. Choline acetyltransferase, nerve growth factor and cytokine levels are changed in congenitally hydrocephalic HTX rats. *Pediatr Neurosurg* 1996;24:1-4.
107. Shinoda M, Olson L. Immunological aspects of kaolin-induced hydrocephalus. *Int J Neurosci* 1997;92:9-28.
108. 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.
109. Gülsoy UK, Oyar O, Yeşildağ A, Yıldız M, Baykal B, Köroğlu M. Tıbbi Görüntüleme Fiziği. 2. Baskı, Tisamat Basımevi, 2003:235-252.
110. Ercan Tuncel. Klinik radyoloji. 2. Baskı, Güneş&Nobel Kitabevleri, Motif Basımevi, 2002:40-51.
111. Helmke K, Winkler P. Sonographically determined normal values of the intracranial ventricular system in the first year of life. *Monatsschr Kinderheilkd* 1987;135:148-152.
112. Garret WJ, Kossoff G, Warren PS. Cerebral ventricular size in children: a two dimensional ultrasonic study. *Radiol* 1980;136:711-715.
113. O'Hayon BB, Drake JM, Ossip MG, Tuli S, Clarke M. Frontal and occipital horn ratio: A linear estimate of ventricular size for multiple imaging modalities in pediatric hydrocephalus. *Pediatr Neurosurg* 1998;29:245-249.
114. Johanson CE, Szmydynger-Chodobska J, Chodobski A, Baird A, McMillan P, Stopa EG. Altered formation and bulk absorption of cerebrospinal fluid in FGF-2-induced hydrocephalus. *Am J Physiol* 1999;277:263-271.
115. Cassella JP, Lawrenson JG, Allt G, Firth JA. Ontogeny of four blood-brain barrier markers: an immunocytochemical comparison of pial and cerebral cortical microvessels. *J Anat* 1996;189:407-415.
116. Suzaki I, Hara T, Tanaka C, Dejima S, Takeshita K. Elevated nerve growth factor levels in cerebrospinal fluid associated with progressive cortical atrophy. *Neuropediatr* 1997;28:268-271.
117. Kulkarni AV, Drake JM, Armstrong DC, Dirks PB. Imaging correlates of successful endoscopic third ventriculostomy. *J Neurosurg* 2000;92:915-919.
118. Schwartz TH, Ho B, Prestigiacomo CJ, Bruce JN, Feldstein NA, Goodman RR. Ventricular volume following third ventriculostomy. *J Neurosurg* 1999;91:20-25.
119. Meier U, Mutze S. Does the ventricle size change after shunt operation of normal-pressure hydrocephalus? *Acta Neurochir Suppl* 2005;95:257-259.
120. 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 Psychiatry* 1998;65:269-271.

121. Eide PK. The relationship between intracranial pressure and size of cerebral ventricles assessed by computed tomography. *Acta Neurochir* 2003;145:171-179.
122. Eide PK. Quantitative analysis of continuous intracranial pressure recordings in symptomatic patients with extracranial shunts. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:231-237.
123. Fouyas IP, Casey AT, Thompson D, Harkness WF, Hayward RD. Use of intracranial pressure monitoring in the management of childhood hydrocephalus and shunt-related problems. *Neurosurg* 1996;38:726-732.
124. Liechty EA, Gilmor RL, Bryson CQ, Bull MJ. Outcome of high-risk neonates with ventriculomegaly. *Dev Med Child Neurol* 1983;25:162-168.
125. Low JA, Galbraith RS, Sauerbrei EE, Muir DW, Killen HL, Pater E, et al. Motor and cognitive development of infants with intraventricular hemorrhage, ventriculomegaly or periventricular parenchymal lesions. *Am J Obstet Gynecol* 1986;155:750-756.

8. ÖZGEÇMİŞ

1969 yılında Kayseri’de doğdum. İlk, orta ve lise tahsilimi Kayseri’de tamamladıktan sonra, 1993 yılında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesinden mezun oldum. Kayseri’de sağlık ocaklarında pratisyen olarak görev yaptım. 2001 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin Cerrahi Anabilim Dalı’nda ihtisasa başladım ve halen bu göreve devam etmekteyim. Evli ve iki çocuk babasıyım.