



T. C.

DÜZCE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ

ANABİLİM DALI

**DENEYSEL SEREBRAL İSKEMİDE
DEKOMPRESSİF KRANIEKTOMİ,
HİPERTONİK SALİN VE MANNİTOL TEDAVİLERİNİN
ETKİLERİ**

DR. MEHMET HÜSEYİN AKGÜL

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DÜZCE- 2011

T. C.
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ
ANABİLİM DALI

**DENEYSEL SEREBRAL İSKEMİDE
DEKOMPRESSİF KRANİEKTOMİ,
HİPERTONİK SALİN VE MANNİTOL TEDAVİLERİNİN
ETKİLERİ**

DR. MEHMET HÜSEYİN AKGÜL
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
YRD. DOÇ. DR. ÇAĞATAY ÇALIKOĞLU

DÜZCE- 2011

ÖNSÖZ

Uzun ve zorlu uzmanlık eğitimim boyunca kazandığım tüm bilgi ve becerileri borçlu olduğum Anabilim Dalı Başkanım Sayın Prof. Dr. Ferruh GEZEN başta olmak üzere, Anabilim Dalımızın değerli öğretim üyesi Sayın Prof. Dr. Murat DÖŞOĞLU'na teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmam ve ihtisasım süresince bilgisi, tecrübesi ve önerileriyle bana her konuda maddi, manevi desteğini esirgemeyen ve tez danışmanım ve değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Çağatay ÇALIKOĞLU'na, tez çalışma süresinde çalışma olanağı bulduğum Dr. Ayşe KARATAŞ ve Dr. Merih İŞ'e teşekkür ederim.

Zorlu uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığım, birlikte çalışmaktan her zaman onur ve mutluluk duyduğum, yardımlarını eksik etmeyen Dr. Hikmet AYTEKİN, Dr. Osman AKGÜL, Dr. Ömer AYKANAT'a, tüm doktor, hemşire ve personel arkadaşlarıma, zorlu tez sürecinde bilgi ve birikimlerini benimle paylaşan sevgili Hüseyin BEKTAŞ'a teşekkürlerimi ve sevgilerimi sunarım.

Son olarak, yine bu zorlu eğitim dönemi boyunca hep yanımda olan eşim Sayın Filiz GÜRBÜZ AKGÜL'e, sevgili kızım Bengisu AKGÜL'e, sevgili Annem, Babam ve kardeşlerime saygı ve sevgilerimi sunarım.

Dr. Mehmet Hüseyin AKGÜL

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
ÖNSÖZ	i
İÇİNDEKİLER	ii
TÜRKÇE ÖZET	iv
İNGİLİZCE ÖZET	v
SİMGE VE KISALTMALAR	vi
ŞEKİLLER VE TABLOLAR LİSTESİ	viii
1. Şekiller Listesi	
2. Tablolar Listesi	
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. İnsan Serebrovasküler Anatomisi	3
2.2. Serebral iskemi	7
2.3. Serebral kan akımı ve serebral perfüzyon basıncı	7
2.4. Kan beyin bariyeri, iskemi, ödem	9
2.5. İskemik Serebrovasküler Olaylar	12
2.6. Etyoloji	21
2.7. Serebral iskemi ve tedavi prensipleri	23
2.7.1. Cerrahi tedavi	
2.7.2. Medikal tedavi	
2.7.3. Endovasküler tedavi	
3. GEREÇ VE YÖNTEM	27

3.1. Operasyon	29
3.2. Dekapitasyon ve kesitlerin boyanması	34
4. BULGULAR	37
4.1. İnfarkt oranının hesaplanması	37
4.2. İstatistiksel çalışmalar	43
5. TARTIŞMA	52
6. SONUÇLAR	60
7. KAYNAKLAR	61
8. ÖZGEÇMİŞ	73
9. EKLER	74
Etik Kurul Onay Formu	74

TÜRKÇE ÖZET

DENEYSSEL SEREBRAL İSKEMİDE DEKOMPRESSİF KRANIEKTOMİ, HİPERTONİK SALİN VE MANNİTOL ETKİSİ

Amaç: Serebral iskemi ciddi mortalite ve morbidite nedenidir. Serebral dokuyu iskemi hasarından koruyacak stratejiler önemlidir. Bu çalışmayla anestezi altındaki sıçanlarda uyguladığımız serebral iskemide cerrahi ile medikal tedavinin ayrı veya birlikte uygulanması ile serebral infarkt alanına etkisini karşılaştırdık.

Yöntem: Otuz adet erişkin erkek Sprague-Dawley sıçan altı gruba ayrıldı. Anestezi uygulandı. Serebral iskemi modeli sağ CCA oklüzyonu ile sağlandı. Kontrol (Grup 1, n= 5) 1 ml/kg serum fizyolojik, CCAO+Hipertonik salin (HS) (Grup 2, n= 5) 1 ml/kg % 3 hipertonik salin, CCAO+Mannitol (MN) (Grup 3, n=5) 1 gr/kg %20 mannitol tedavisi verildi. Dekompresif kraniektomi (DK) CCA oklüzyonunu takiben 12. saatte 4, 5 ve 6. gruplara uygulandı. Hiç ilaç verilmeden sadece DK ve CCAO yapılan grup 4 olarak alındı (grup 4, n=5). CCAO+DK+HS grubuna (Grup 5, n=5) 1 ml/kg %3 hipertonik salin, CCAO+DK+MN grubuna (Grup 6, n=5) 1 gr/kg %20 mannitol tedavisi verildi. Tedaviler CCAO takiben 1, 12 ve 24.saatlerde yapıldı. İskeminin 24. saati sonunda sıçanlar dekapite edildi. % 2'lik TTC ile boyanan serebral kesitlerin fotoğrafları çekildi. İnfarkt alanının toplam kesit alanına oranı yüzde değer olarak hesaplandı. $p < 0.05$ düzeyi anlamlı kabul edildi. Bulgular enfarkt alanlarının ortalama değerleri karşılaştırıldığında; Grup 1'de enfarkt alanı % 27.90, Grup 2'de % 13.73, Grup 3'de %15.05, Grup 4'de %10.57, Grup 5'de %8.07 ve Grup 6'da %9.71 idi.

Sonuç: Bu çalışma ile serebral iskemide medikal tedavi grupları arasında bir fark olmadığı, dekompresif kraniektominin medikal tedavi gruplarına göre iskemik enfarkt hacminde ileri düzeyde azalma gösterdiği izlendi. Enfarkt hacmini azaltmaya yönelik kombine tedavi yaklaşımları olumlu sonuçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Deneysel serebral iskemi, dekompresif kraniektomi, mannitol, hipertonik salin

İNGİLİZCE ÖZET

AT EXPERIMENTAL CEREBRAL ISCHEMIA DECOMPRESSIVE CRANIECTOMY, HYPERTONIC SALINE AND MANNITOL EFFECT

OBJECTIVE: Cerebral ischemia can lead to serious morbidity and mortality. Strategies that will protect the cerebral tissue from ischemia damage are important. With this study of cerebral ischemia model we compared the effect of the surgical and medical treatment practiced separately or together on the anesthetized rats in the cerebral infarct area.

METHOD: Thirty adult male Sprague-Dawley divided into six groups. Anesthesia was performed. Model of cerebral ischemia was provided by occlusion of the right CCA. 1ml / kg saline physiologic to Control Group (Group 1 n = 5), 1 ml / kg % 3 hypertonic saline to CCAO+hypertonic salin (HS) group 2 (Group 2, n = 5), 1 gr/kg %20 mannitol to CCAO+Mannitol (MN) group 3 (Group 3, n=5) treatment was given. Decompressive craniectomy (DC) performed in 12 hours following CCA occlusion was practised in group 4, 5 and 6. Only decompressive craniectomy was practised for group 4. 1ml /kg %3 hypertonic saline was given to group CCAO+DK+HS (Group 5, n = 5).1 gr/kg %20 mannitol treatment was given to group CCAO+DK+MN (Group 6, n = 5). Treatments followed by occlusion of CCAO were performed in 1st, 12th and 24th hours. At the end of ischemia's 24th hour rats were decapitated. Cerebral sections stained with %2 of triphenyltetrazoliumchloryd (TTC) are photographed. Percentage of infarction area to the total cross-sectional area was calculated as the percent value. $p < 0.05$ level was considered significant. When the results were compared in the infarct area, they were in group 1 %27.90, in group 2 %13.73, in Group 3 % 15.05, in Group 4 %10.57, in Group 5 %8.07 and in Group 6 %9.71.

CONCLUSION: With this study it was determined that there wasn't a difference between the mannitol and hypertonic saline treatments used in medical treatment of cerebral ischemia, and after addition of decompressive craniectomy to medical treatment it was observed further reduction in ischemic infarct. Combined treatment approaches that had contributed to reduce the ischemic infarct volume were found to be positive.

KEY WORDS: Experimental cerebral ischemia, decompressive craniectomy, mannitol, hypertonic saline

KISALTMALAR

ADP	:Adenozin difosfat
AISA	:Anterioinferior serebellar arter
AMP	:Adenozin monofosfat
ATP	:Adenozin trifosfat
AVM	:Arteriovenöz malformasyon
BA	:Baziler arter
BOS	:Beyin Omurilik Sıvısı
BT	:Bilgisayarlı Tomografi
Ca ⁺²	:Kalsiyum
cAMP	:Cyclic adenosine monophosphate
CCAO	:Common carotid arter oklüzyonu
COMT	:Catecholamine ortho methyl transferase
EEG	:Elektroensefalografi
EKA	:Eksternal karotis arter
GABA	:Gama aminobütirik asit
GIS	:Gastrointestinal sistem
IKA	:İnternal karotis arter
IKB	:İntrakranial basınç
K ⁺	:Potasyum
CCA	:Common carotid arter
KBB	:Kan Beyin bariyeri
MAO	:Monoaminooksidaz
MR	:Manyetik Rezonans
Na ⁺	:Sodyum
NAD	:Nikotinamid adenin dinükleotid

NADPH	:Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat
NO	:Nitrik oksit
O ₂	:Oksijen
OSA	:Orta serebral arter
PISA	:Posterior inferior serebellar arter
PMN	:Polimorf nüveli lökosit
PSA	:Posterior serebral arter
SKA	:Serebral kan akımı
SOAB	:Sistemik ortalama arter basıncı
SPB	:Serebral perfüzyon basıncı
SVB	:Serebral venöz basınç
SVR	:Serebral vasküler rezistans
TRH	:Troid releasing hormon
TTC	:Trifenil tetrazolium klorid
VA	:Vertebral arter
5HT	:5 Hidroksitriptamin

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Serebral iskemide gelişen biyokimyasal olaylar

Şekil 2. Operasyon esnasında kullanılan aletler

Şekil 3. Operasyon mikroskobu ve operasyon masası

Şekil 4. Kraniektomi için kullanılan dril ve dril ucu

Şekil 5. Sıçan sırtüstü pozisyonda operasyon öncesi hazırlık

Şekil 6, 7. Ciltaltında platisma tabakasının açık ve mikroskop altında görünümü

Şekil 8. Sıçanın derin boyun fasya tabakası izleniyor

Şekil 9. Sıçanın sağ CCA, SCM, orta hatta Trakea ve Özefagus izlenmekte

Şekil 10, 11. Üstteki resimlerde CCA oklüzyonu öncesi hazırlık ve bağlanma sonrası görüntü izlenmekte

Şekil 12, 13. Solda CCA koterizasyon sonrası ve sağda ise iCCA'nın kesilmesi sonrası görünüm

Şekil 14, 15. Solda temporal kas sıyrılmadan ve sağdaki resimde kemikten ayrıştırıldıktan sonraki görüntü izlenmekte

Şekil 16. Sağ temporoparyetal kraniektomi yapılmış dura açılmış serebral doku izlenmekte

Şekil 17. Kraniektomi operasyonunda cilt sütürasyonu sonrası görünüm

Şekil 18, 19. Sol resimdeki sıçan sol ekstremitelerini yere doğru uzatamamakta sağdaki sıçan ise her iki ön ekstremitelerini uzatmaktadır

Şekil 20. Oklüzyon yapılmayan örnek sıçanın kesitleri

Şekil 21, 22, 23, 24. CCA oklüzyonu sonrası sıçan beyinlerine ait kesitsel örnek görüntümler

Şekil 25 (a, b, c, d, e, f, g). Kontrol ve kraniektomi gruplarının karşılaştırılmasına örnek resimler dizisi

Şekil 26. Dekompresif kraniektomi sonrası sıçanların çekilen Beyin Tomografisi (parankim ve kemik pencere)

Şekil 27. Grup 1 CCAO' dan bir örnek

Şekil 28. Grup 2 CCAOHS' den bir örnek

Şekil 29. Grup 3 CCAOMN' den bir örnek

Şekil 30. Grup 4 CCAODK' dan bir örnek

Şekil 31. Grup 5 CCAODKHS'den örnek

Şekil 32. Grup 6 CCAODKMN'den örnek

Şekil 33, 34. Kontrol grubuna ait bir kesitin sıçan beyin atlası ile karşılaştırılması

Şekil 35. Mann-Whitney U testi sonuçları

Şekil 36. Gruplar arasındaki enfarkt oranları renkli çizgilerle gösterilmiştir

Şekil 37. Gruplar arasındaki enfarkt oranları

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Serebral ödem tipleri ve karakteristikleri

Tablo 2. Nörolojik muayene ve değerlendirme sistemi

Tablo 3. Her gruba ait ortalama enfarkt oranları aşağıda belirtilmiştir

Tablo 4. Aşağıdaki tabloda enfarkt oranları ile Std. deviasyonlar verilmiştir

Tablo 5. Aşağıdaki tabloda Chi-Square test sonuçları verilmiştir.

Tablo 6. Oneway –ANOVA istatistik sonuçları

Tablo 7. Tukey testi genel analiz sonuçları

Tablo 8. CCAOHS ile CCAOMN arasındaki Tukey analizi

Tablo 9. CCAODK ile CCAODKHS arasındaki Tukey analizi

Tablo 10. CCAODK ile CCAODKMN arasındaki Tukey analizi

Tablo 11. CCAODKHS ile CCAODKMN arasındaki Tukey analizi

1.GİRİŞ VE AMAÇ:

Serebral iskemi, beyni besleyen damarların çeşitli patolojileri nedeni ile kan akımının azalması, kesilmesi ya da damarların yırtılmasına bağlı olarak kanın damar dışına çıkması sonucu ortaya çıkan, beynin normal metabolik işlevlerini sürdürebilmesi için yeterli olmayan kan dolaşımını ifade etmektedir. Serebral kan akımının azalması veya kesilmesi ile nöronların enerji kaynakları (Oksijen(O₂) ve glukoz) tükenmektedir. Serebral iskemi; ya kardiyak arrest sonucu oluşan global serebral iskemi ya da tek bir serebral arterin tıkanması sonucu fokal serebral iskemi şeklinde görülür. Dünya Sağlık Örgütü, inmeyi, serebral işlevlerin fokal veya global bozukluğuna bağlı olarak klinik bulguların 24 saat veya daha uzun sürmesi veya ölüm gelişmesi şeklinde tanımlamaktadır. Tüm beyin damar hastalıklarının % 85 kadarını iskemik olaylar oluşturmaktadır (1).

İnme, tüm dünyada özürllülüğe en fazla yol açan hastalıktır. Sağlık harcamalarında da önemli bir oranını oluşturmaktadır. Epidemiyolojik veriler, her yıl dünya nüfusundan % 0.2 kişinin inme geçirdiğini göstermektedir. Bunların üçte biri ölmekte, üçte biri özürlü kalmakta, üçte biri de kısmen iyileşmektedir. Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, yaş, cins, ırk ve değişik coğrafik bölgelerde farklı inme oranları mevcuttur (2). Tüm inme vakalarının % 71.2'si tıkaçıcı, % 28.8'i kanayıcı inme olarak kaydedilmiştir (1, 2). Bu nedenle inme risk faktörlerinin çok iyi belirlenmesi ve inmeden korunma çok önemlidir.

Kliniklerde iskemik serebrovasküler nedenlerle başvuran hastaların medikal ve/veya cerrahi tedavilerine ilişkin uygulamalarda, Karotis arterin geriye dönüşümsüz olarak tıkanması sonrası cerrahi tedavi ile medikal tedaviyi karşılaştıran çalışma literatürlere bakıldığında bulunamamıştır. İskemik inme tedavisinde ana hedef iskemik alanı oluşturan etkenin erken dönemde düzeltilmesidir. Genellikle Common Carotid Arter (CCA) ve İnternal karotid arter (IKA) üzerinde bulunan yağ plaklarının damar yapısını kan akımına izin vermeyecek şekilde daraltması veya kardiyak nedenlerle oluşan trombusün CCA içinde trombusün boyutuna göre bir damarı tıkanması sonrası gelişir. Kan akımının kesilmesi sonucunda beyin dokusunun perfüzyonu sağlanamaz ise geriye dönüşümsüz nöronal hasar meydana gelecektir.

İnme tedavisinde çoğunlukla medikal tedaviler yapılmaktadır. Medikal tedavi rejiminde sekonder hasarı engellemek için trombolitik tedavi ve inme sonucu oluşan oksidatif stres ve beyin ödemi engelleyici ilaçlar uygulanmıştır. Osmoterapik ilaçlar arasında klinikte en sık mannitol ve furosemid tedavisi uygulanmaktadır. Ancak son dönemlerde hipertonic salin tedavisi de birçok deneysel ve klinik çalışma sonrası uygulanmıştır (105).

İskemik inme sonrası enfarkt bölgesinde sekonder hasar sonucu oluşan ödemi azaltmak için medikal tedavi yanında deneysel ve klinik çalışmalarla faydası gösterilen, nöroşirurji kliniklerinde çok sık uygulanan cerrahi bir tedavi yöntemi olan dekompressif kraniektomi yıllardır uygulanan bir tedavidir (90-95). Dekompressif kraniektomide amaç artan İntrakranial basınç (IKB)'ı azaltmak ve iskemik inme sonrası oluşan sekonder hasarı en aza indirmeye yönelik yapılan bir tedavi yöntemi olmuştur. Akut iskemik inme sonrası progressif olarak komadan ölüme kadar giden yaygın serebral ödem tedavisi, dekompressif kraniektomi sonrası ICP'yi azaltarak sağlanmaya çalışılmıştır. Dekompressif kraniektomi efektif terapötik tedaviye alternatif bir tedavi yöntemidir. Sıralanan bu nedenler çalışmamızda medikal tedavi ile cerrahi tedavinin farkını kıyaslamak, tek veya birlikte uygulamanın ne sağladığını ortaya koymak için planlanmıştır.

İskemik inme modeli olarak hemisferik yaygın bir iskemik alan oluşturmak amacı ile Rice ve Vannucci (Rice JE. 1981, Vannucci RC. 1989) tarafından tanımlanan CCA tıkanma modeli seçilmiştir (3, 4). Bu model ile sıçanlar üzerinde CCA tıkanması yapılarak hemisferik yaygın iskemik alan oluşturulmuştur. Bu çalışmada medikal ve cerrahi tedavi protokolü oluşturularak; kalıcı hemisferik serebral iskemi üzerine olan volüm azaltıcı etkinlik, medikal ve cerrahi tedaviyi kıyaslayarak, tek ve kombine kullanımın ne oranda fayda sağlayacağı gösterilmek istenmiştir.

Bu tez çalışması AİBÜ hayvan Araştırmaları Yerel Etik Kurulu'nun 15.02 2011 tarih, B.30.2.ABÜ.0.05.05-050.01.04-12 sayılı yazısı ile uygun bulunmuş (Ek 1) ve Düzce Üniversitesi, Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Laboratuvarında yapılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İnsan Serebrovasküler Anatomisi:

Common Carotid Arter (CCA):

Beyin; iki adet internal karotid arter (IKA) ve iki adet vertebral arter (VA) olmak üzere dört damar tarafından beslenmektedir. Sağda Trunkus brakioyosefalikus, arkus aortadan çıktıktan 4-5 cm sonra sternoklavikular eklem hizasında sağ CCA ve sağ subklavian arter olarak ikiye ayrılır. CCA'lar boyunda vena jugularis interna ve nervus vagus ile birlikte derin servikal fasyadan kaynaklanan karotid kılıf içerisinde yer alırlar. CCA solda direkt arkus aortadan ayrılır. VA'lar ise iki tarafta da subklavian arterlerden çıkmaktadırlar. Yukarı doğru kılıf içinde ilerleyen CCA'lar hiç dal vermeden 4. servikal vertebra hizasında İnternal karotid arter (IKA) ve Eksternal karotid arter (EKA) olarak ikiye ayrılır. CCA'nın bifurkasyondan önceki bölümüne karotid sinus ya da bulbus denir. Bu bölgede sistemik arteriyal basıncı düzenleyen baroreseptör ve kemoreseptörler bulunur. Bifurkasyon sonrası EKA daha medial ve anteriorda yerleşir. Angulus mandibula hizasında arkaya doğru yönelip parotis bezi içerisinde arteria temporalis superfisialis ve arteria maksillaris olarak ikiye ayrılır (5).

Eksternal karotid arter (EKA):

Sayısı ve çeşidi insandan insana değişen yaklaşık 9 adet dalı bulunur. Superior tiroidal arter (1. Anterior dal), assendan faringeal arter, lingual arter, fasial arter (Dalları oftalmik arter ile anostomoz yapar), oksipital arter, posterior aurikular arter, superfisial temporal arter (Frontal ve paryetal dal), internal maksiller arter (İnfraorbital, inferior alveolar, orta meningeal, aksesuar meningeal dalları bulunur) verdiği dallardır (5)

İnternal karotid arter (İKA):

İKA, EKA'nın lateralinde ve posterioründe yer alır. Anatomik ve radyolojik olarak farklı birçok sınıflama olmasına rağmen son yapılan sınıflamaya göre servikal (C1), laserum (C2), petroz (C3), kavernöz (C4), klinoidal (C5), oftalmik (C6) ve kommunikan (C7) olmak üzere başlıca yedi segmenttir. Toplamda da 5 bölümden oluşur. Servikal segment servikal bölüm, Laserum ve petroz segment petroz bölüm, kavernöz segment kavernöz bölüm, kavernöz ile supraklinoid bölüm arasına C5 segmenti, Supraklinoid bölümde C6 ve C7 segmentini içerir. Temporal kemiğin petroz parçasına kadar olan servikal bölümünde hiç dal vermez. Petroz kemiğin karotis kanalına girerek petroz segmenti oluşturur. Bu segmentte karotikotimpanik ve pterigoid arterleri (Vidian arter) verir. Laserum segmenti for. Laserumdan petrolingual ligament'e kadar olan kısmı içerir. Dal vermez. Kavernöz segment petrolingual lig. ile proksimal dural halka arasındadır. Kavernöz segmentin en büyük dalı meningohipofizeal trunkustur. Bu arter de inferior hipofizeal arter, dorsal meningeal arter ve tentoryum arterini (Bernasconi&Cassinari arteri) verir. Kavernöz segmentin diğer dalları anterior meningeal arter, McConnell'in kapsüler arteri ve kavernöz sinus inferior parçasının arteridir. Klinoid segment proksimal ve distal dural halka arasındadır. Dal vermez. Oftalmik segment superior hipofizeal arter ve oftalmik arter dalını verir. Kommunikan segment 2. ve 3. kraniyal sinirler arasında anterior serebral arter ve orta serebral arter terminal dallarını verir. Posterior kommunikan arter, anterior koroidal arter kommunikan segmentin dallarıdır (5,6)

Anterior Serebral Arter (ASA):

ASA, optik siniri daima üstten çaprazlar. Karşı tarafın a.serebri anterioru ile anterior kommunikan arter(AKoA) aracılığıyla anastomoz yapar. 5 segmente ayrılır. Orjinden AKoA'e kadar A1, AKoA'dan kallozomarjinal çıkışına kadar A2, kallozomarjinal çıkışından korpus kallozum'un genu'sunun 3 cm posteriorüne kadar A3, perikallosal dallar A4, terminal dallar A5 olarak adlandırılır. Rekürren arter (Heubner), Medial orbitofrontal arter, Frontopolar arter, Kallozomarginal arter (parasentral dalı ve anterior, middle, posteriora ayrılan İnternal frontal dalı vardır), Pericallosal Arter (Superior internal paryetal ve İnterior internal paryetal) verdiği dallardır (5).

Orta Serebral arter (OSA):

Beş segmente ayrılır. Bifurkasyona kadar olan horizontal kısım M1, bifurkasyondan sylvian fissurden çıkana kadar olan bölüm M2, distal dallar M3 ve M4, terminal dallar M5 olarak adlandırılır. Medial ve lateral lentikulostriat arterler, Anterior temporal arter, Posterior temporal arter, Lateral orbitofrontal arter, Asendan frontal arter, Presantral (Prerolandik) arter, Santral (Rolandik) arter, Anterior paryetal (Postrolandik) arter, Posterior paryetal arter, Anguler arter verdiği dallardır (5).

Vertebral Arter (VA):

A.subklavia'nın birinci bölümünden ayrılır. 6. servikal vertebradan itibaren vertebraların foramen transversiumlarından geçerek atlasın üst kenarında mediale doğru yer değiştirir. Foramen magnumdan geçerek kraniuma girer ve karşı tarafın A.vertebralis'i ile birleşerek A.basilaris'i oluşturur. Segment ve dallarına bakacak olursak (5); Pars vertebralis, Pars transversa (servikal), Pars atlantika, Pars intrakraniyalis olmak üzere 4 bölümdür. Pars intrakraniyalis'ten anterior meningeal arter, posterior meningeal arter, meduller (bulber) arterler, anterior spinal arter, posterior spinal arter ve posterior inferior serebellar arter (PISA) ayrılır. PISA'dan ise anterior meduller, posterior meduller, lateral meduller, supratonsiller (Koroidal arter), terminal dallar olan inferior vermiyan ve tonsillo hemisferik dallar çıkar (5).

Baziller Arter (BA):

Her iki A.vertebralis'in bulbusun üst sınırında birleşmesiyle oluşur. Ponsun anteriorunda sulkus basilaris içinde uzanır. Ponsun üst kenarı seviyesinde terminal dalı olan Posterior serebral arterlere (PSA) ayrılır. AISA, İnternal odituar(labirintin) arter, Pontin dallar, Superior serebellar arter, Posterior serebral arter (PSA) verdiği dallardır. PSA'nın P1 (Pedinkuler segment), P2 (Ambient segment), P3 (Quadrigeminal segment) ve P4(terminal) segmentleri mevcuttur. P1'den mesensefalik perforanlar, interpedinkuler talamoperforatörler, medial posterior koroidal arter çıkar. P2'den lateral posterior koroidal arter, talamogenikulat talamoperforatörler, anterior temporal, posterior temporal, paryetooksipital ve

kalkarın dallar çıkar. P3'den posterior perikallosal dallar, quadrigeminal ve genikulat dallar çıkar (5).

Kabaca bakacak olursak; OSA, kortikal olarak frontal, parietal ve temporal lobların lateral yüzlerinin, ASA ise frontal ve parietal lobların medial yüzlerinin arteriyel beslenmesini sağlar. Perforan dallar ise arterlerin proksimal bölümlerinden ayrılır ve diensefalon, internal kapsül, bazal ganglionlar gibi beyin derininde yer alan oluşumların beslenmesini sağlarlar. Vertebrobasiller dolaşım ise spinal kord, beyin sapı, serebellum, talamus, internal kapsül, bazal ganglia, oksipital korteks ve inferior temporal korteksin beslenmesini sağlarlar. Posterior ve anterior dolaşım kafa tabanında birleşerek Willis Poligonunu oluştururlar. Bu poligon beyin içi dolaşımda en önemli kolleteral yollardan biridir. Poligon önde anterior komminikan arterler aracılığı ile birleşen anterior serebral arterler, arkada posterior serebral arterler ve bu iki grubu birleştiren posterior komminikan arterlerin hegzogonal şekilde anastomozundan meydana gelir (7). Anterior, posterior ve orta serebral arterlerin distal dalları ile kortikal leptomeningeal anastomozlar bulunmaktadır. Bunlar beyin yüzeyi için kısmi bir kollateral akım ortamı yaratırlar. Ancak talamus, bazal ganglionlar ve derin beyaz cevher gibi derin penetran arterlerle beslenen alanlar için kollateral şansı pek yoktur. Serebral beslenmede rol alabilen anastomozlara bakacak olursak:

1. *Intrakranial anastomozlar*; başlıca Willis poligonunda olmak üzere, kortikal düzeyde ve serebellumda superior serebellar arter (SSA), posterior inferior serebellar arter (PISA) , anterior inferior serebellar arter (AISA) arasında olur.

2. *Ekstrakranial-intrakranial anastomozlar*; EKA ile oftalmik arter, EKA meningeal ve etmoidal dalları ile serebral arterlerin leptomeningeal dalları arasında olur.

3. *Ekstrakranial anastomozlar*; Genellikle EKA ile VA arasında olur. Ayrıca Persistan Hipoglossal a. (Servikal İKA–PİSA sonrası VA), PİA–Proatlantal (Servikal) İntersegmental a. (Servikal İKA – PİSA öncesi VA), Oksipital a. (Eksternal İKA) – VA anastomozu, VA'nın subklavian a.'dan retrograd dolması

2.2. Serebral İskemi

Tanım

Serebral iskemi, beyin kan akımında azalma ve normal beyin metabolik işlevlerine yeterli gelmeyen kan dolaşımını ifade etmektedir (8, 9). Beyin iskemik toleransı sınırlı olan bir dokudur. İnsan beyninde bir damar tıkanıdığı zaman, sınırlı bir bölgede kan akımı kritik seviyenin altına düşer ve doku nekroza gider. Bu alan “iskemik core = iskemik çekirdek” olarak adlandırılır. İskemik çekirdeği çevreleyen bölgelerde, perifere doğru gittikçe artış gösteren ve kollateral damar sistemleri tarafından beslenen farklı kan akım kuşakları mevcuttur. İskemik stres altındaki bu alanlarda henüz enfarkt meydana gelmemiştir. Eğer iskemik durum düzelmez ise, bu bölgelerin zaman içerisinde nekroza gitme potansiyeli vardır. Kan akımının azaldığı ancak kalıcı hasarın henüz oluşmadığı beyin bölgesine “kurtarılabılır doku” adı verilir ve bu doku günümüz tedavi yaklaşımlarının temel hedefini oluşturur (10).

Beyin kan akımının azalması veya kesilmesi tüm serebral alanları içerecek büyük bir damarı etkilemişse “global serebral iskemi”, sadece bir bölgeyi kapsayan damarı etkilemişse “fokal serebral iskemi” terimleri kullanılmaktadır. Serebral iskemi serebral kan akımının derecesine göre de isimlendirilebilmektedir. Bu anlamda “inkomplet serebral iskemi”de serebral kan akımı tam olarak kesilmemiştir, bu durum hipoksi ile seyretmektedir. “Komplet iskemi”de ise beyin kan akımı tam olarak kesilmiştir ve anoksi gelişmiştir. Diğer önemli bir faktör ise iskeminin kalıcılığıdır. Kısa süreli global iskemi sadece hassas nöronları etkilemektedir(=“geçici serebrovasküler tıkanma”). Eğer iskeminin süresi uzarsa daha fazla sayıda hücre ve hücre tipleri etkilenmektedir.

2.3. Serebral Kan Akımı ve Serebral Perfüzyon Basıncı

Beynin beslenmesindeki en önemli etken serebral kan akımıdır. Serebral kan akımı (SKA); serebral perfüzyon basıncının (SPB) serebral vasküler rezistansa (SVR) oranıyla belirlenir (11).

$$SKA = SPB / SVR$$

SPB beynin arteriyel ve venöz uçları arasındaki basınç farkını ifade eder. Serebral venöz basınç (SVB) ile intrakranial basınç (İKB) pratik olarak benzer olduğundan SPB çoğunlukla sistemik ortalama arter basıncı (SOAB) ile İKB arasındaki fark olarak tanımlanır (12).

$$SPB = SOAB - SVB \text{ veya } SPB = SOAB - İKB$$

SPB normalde 80-100 mmHg arasındadır. Bu basınç dolaşımdaki metabolik moleküllerin serebral dokuya geçişini sağlar. Normal koşullarda SPB sabittir. Fakat sistemik arter kan basıncını veya serebral venöz dönüşü etkileyen durumlar perfüzyon basıncını değiştirebilir. Sistemik arter kan basıncı belirli bir değerin altına düştüğünde veya İKB arttığında, beyinde global olarak perfüzyon basıncı azalır. SPB normal olduğu durumlarda, serebral kan akımındaki değişiklikler serebral vasküler rezistansdaki değişikliklerden kaynaklanmaktadır. Serebral kan akımında değişikliğe neden olan ve serebral vasküler rezistansı etkileyen serebral arterin yarı çapının değişmesi, birçok faktörle meydana gelebilir. Bunlardan potasyum ve hidrojen iyonları damar lümenini etkileyip güçlü kimyasal vazodilatasyon yaparlar. Parsiyel arteriyel karbondioksit ($PaCO_2$) basınç değişiklikleri serebral vazomotor etki gösterir ve artışı vazodilatasyona, düşmesi vazokonstriksiyona yol açar. Diğer güçlü bir serebral vasküler rezistans belirleyicisi de arteriyel oksijen içeriğidir. Parsiyel oksijen basıncındaki değişiklikler veya hematokrit oynamaları, oksijen taşınımı sabit kalacak şekilde serebral vasküler rezistansda kompensatuar değişikliklere neden olurlar (12).

Lassen, nöronal metabolizmanın laktik asit üretimiyle ilişkili olduğunu belirtmiştir. Laktik asit birikmesini hücre dışı pH azalması ve vasküler dilatasyon takip eder (13). Normalde SOAB 60 ile 130 mmHg olan bir kişide SKA, 45- 60 ml /dk/100 gr'dır (14). Metabolik ihtiyacı fazla olan gri maddede bölgesel kan akımı metabolik ihtiyacı daha az olan ak maddeden fazladır. Serebral korteksin oksijen kullanımını 6ml/100g/dak. olmasına karşılık ak maddenin bir dakikadaki oksijen kullanımını 100 gram beyin için iki mililitredir. Yüz gram beyin dokusuna düşen bu kan akımı 20-25 ml /dk/100 gr'lık bir seviyeye inerse normotermik hafif anestezi altındaki bir bireyde EEG aktivitesi değişmez fakat su ve elektrolit şifti gibi beyin metabolizmasında anlamlı değişiklikler görülmeye başlar (15). Bu seviyeninde altında ise EEG aktivitesi giderek kaybolur. 15 ml/dk/100 gr'ın altında ise uyarılmış elektriksel kortikal cevap kaybolur. Beyin kan akımı 10-12 ml/dk/100 gr olduğunda

ise iyon hemostazı kaybolurken ani ve komplet olarak nöronal depolarizasyon görülür. Nöronlardan hücre dışı aralığa masif potasyum iyonu (K⁺) geçişi olurken ekstrasellüler nöronların içerisine sodyum (Na⁺) ve kalsiyum (Ca⁺⁺) geçişi olur. Bunu ise ozmotik su tutulumu ve hücre şişmesi takip eder (16).

Serebral perfüzyon basıncındaki değişikliğe karşın serebral kan akımını sabit tutmaya çalışan otoregülasyon denilen fizyolojik bir adaptasyon mekanizması vardır. Serebral perfüzyon basıncı düştüğünde, serebral damarlarda vazodilatasyon, SPB yükseldiğinde ise vazokonstrüksiyon oluşarak serebral kan akımının sabit kalması sağlanılmaya çalışılır (17). Ortalama arter basıncı 50-150 mmHg arasında olduğunda, otoregülasyon serabral kan akımını önemli değişiklik olmadan sürdürür. Bu limitlerin altında ve üstünde serabral kan akımı basınca bağımlı hale gelir ve serabral perfüzyon basıncı ile lineer değişir (18).

Kafa travması, subaraknoid kanama, serebral hipoksi ve iskemi gibi süreçler otoregülasyonu azaltıp ortadan kaldırabilir. Kafa travması veya beyin kanamalarında, İKB artışına bağlı olarak SPB düşerse, SKA'nı artırmak için refleks olarak kan basıncında yükselme görülür. Buna "*Cushing Refleksi*" denir (19). Serebral perfüzyon basıncının azalması sonucu serebral enfarkt geliştiğinde; bu enfarkt büyük serebral damarların beslediği bölgeler arasındaki geçiş bölgesinde olur ve buna "hemodinamik enfarkt" adı verilir. Böyle enfarktlar derin sistemik hipotansiyon veya Willis halkasının konjenital anomalileriyle önemli kolleteral akım sınırlandığında internal karotid arterin tıkanmasını takiben oluşabilir (20).

2.4. Kan Beyin Bariyeri, İskemi, Ödem

Kan beyin bariyeri (KBB), beyine gerekli maddeleri taşıyan kan ile beyin dokusu arasında yer alan bir yapıdır. KBB, beyine giren maddelerin kontrollü ve seçici olmasına yarar. Hormon cevabı, intoksikasyon ve benzeri sistemik değişikliklerden haberdar olunması için koroid pleksus, area suprema, pineal bez, sirkumventriküler organlar gibi yerlerde KBB bulunmaz. Beyin dokusunu sistemik sirkülasyondan ayırarak protein ve polar bileşiklerin beyin dokusuna girmesine engel olur ve beyinin kendi iç atmosferinde nazik regülasyonlara imkan verir. KBB beyin kapillerleri üzerinde yer alan bir endotelyal bariyerdir ve üç parçadan oluşur:

1. Vasküler-glial kompleks (endotelial KBB)
2. Koroid pleksus epiteli ve sirkumventriküler organlarda tanisitler
3. Araknoid bariyer

Bu üç tip bariyerin ortak özelliği ise kompleks sıkı bağlantılardır. Bu anatomik bariyerin dışında, metabolik bariyer de mevcuttur. Serebral endotel hücrelerde sentez edilen mono amino oksidaz (MAO) ve katekol-O-metil transferaz (COMT) gibi enzimler katekolaminleri yıkarak bu maddelerin beyne girişini ve SSS üzerindeki etkisini engellerler (21). Herhangi bir maddenin kandan beyne geçişi; KBB'nin o madde için geçirgenliğine, maddenin yapısına, konsantrasyonuna ve o maddeye maruz kalan yüzey alanına bağlıdır. Yağda eriyen bileşikler, O₂ ve CO₂ gibi gazlar bariyeri kolaylıkla geçerler. Protein gibi polar bileşikler için endotelde özelleşmiş transport sistemleri gelişmiştir. Serbest su basit diffüzyonla KBB'ni geçer. Vücuttaki diğer sistemlerin aksine beyindeki sıvı hareketi hidrostatik basınç ile değil, osmolarite ile sağlanır (22).

İskemide mikrovasküler geçirgenlik bariyeri bozulur ve mikrovasküler endotel, adhezyon moleküllerini geçirmeye başlar. Bazal lamina ve hücre dışı matriks elemanları giderek kaybolur ve hücre matriks adhezyonu bozulur (23). Bazal lamina yıkılması için ise iskemide en az üç yol aktive olur:

1. Endojen plazminojen aktivatörleri ile plazminojenin aktive olması
 2. Matriks metalloproteinazlarının salınımı
 3. Polimorf nüveli (PMN) lökositlerden spesifik granüler enzimlerin salınması
- (24).

İskemide endotel hücresinde gözlenen değişiklikler ise sıkı bağlantıların açılması, pinositik veziküler transportun artması, endotel plazma membranında hasardır. Artmış hücre içi Ca⁺² da endotelial aralıkların genişlemesine neden olurken endotel hücrelerinde veziküllerin birleşmesine ve hücreler arası kanallar oluşmasına yol açmaktadır.

Ayrıca araşidonik asid ve serbest radikaller de endotelde hasar oluşturarak vasküler geçirgenliği artırır (25).

Beyin Ödemi:

Beyin ödemi, beyin su miktarındaki artma nedeniyle beyin volümünün artışı olarak tanımlanabilir. Beyin ödeminin 3 tipi vardır. *Vazojenik ödem*, klinik pratikte en sık karşılaşılan ödem tipidir. Kapiller permeabilitenin artması nedeniyle meydana gelir. Endotelial hücreler arasındaki ‘*tight junction*’lar yetersiz hale geldiğinden, plazmanın intersellüler aralığa kaçışına izin verir. Beyin Tomografisi (BT) ve Magnetik Rezonans (MR)’da kontrast tutulumunun meydana gelmesi, kan-beyin bariyerinin bozulması ve vazojenik ödemin sonucudur. Vazojenik ödem en sık olarak travma, tümör ve abselerle birlikte görülür. Ödem gri maddeden ziyade beyaz maddede daha belirgindir.

Sitotoksik ödem, nöral dokudaki hipoksiden meydana gelir. Hipoksi, hücre membranında bulunan ATP’ye bağımlı sodyum pompasını etkileyerek hücre içi sodyumun birikmesine yol açar ve sonuç olarak ozmotik eşitliğin sağlanması için, hücre içerisine su akışı artar. Bu nedenle, primer olarak hücre içi tiptedir ve endotel hücreleri, astrositler ve nöronlar olmak üzere tüm hücreleri etkiler. Bu hücrelerin şişmesi nedeniyle, interstisyel aralık dikkat çekici bir düzeyde daralmıştır. Sitotoksik ödemin en sık karşılaşılan iki önemli nedeni, hipoksi ve su intoksikasyonudur. İskemik inmenin erken döneminde BT’de sitotoksik ödemi gösteren bulgular çok azdır veya yoktur (112, 113).

İntersitisiyel ödem, obstrüktif hidrosefalide, Serebrospinal sıvı (CSF)’nin transependimal geçişi sonucu meydana gelir. En iyi olarak BT ve MR’de, CSF’nin retrograde transependimal akışı nedeniyle beyaz cevher içerisinde periventriküler düşük dansite olarak gözlenir. En sık olarak frontal bölgede ortaya çıkar. Aktif hidrosefalide bu bulguların olması cerrahi tedavinin gerekli olduğunun endikasyonudur (Tablo 1).

Tablo 1. Serebral ödem tipleri ve karakteristikleri

	Vazojenik ödem	Sitotoksik ödem	İnterstisiyel ödem
Patogenez	kapiller permeabilitede artma	hücre şişmesi (nöral, glial ve endotelial hücreler)	BOS emiliminin bozulması nedeniyle beyin su miktarında artma
Lokalizasyon	başlıca beyaz cevherde	gri ve beyaz cevherde	hidrosefalide BOS'un transependimal akışı ve beyaz cevherde - periventriküler interstisiyel ödem
Ödem sıvısının içeriği	plazma proteinlerini içeren plazma filtresi	membran transportundaki yetersizlik nedeniyle hücre içi su ve Na miktarında artma	BOS
Hücre dışı sıvı hacmi	artmış	azalmış	artmış
Ödeme neden olan patolojik lezyon	primer veya metastazik tümörler, abseler, enfarktın geç dönemi, travma	enfarktın erken dönemi, su intoksikasyonu	obstrüktif veya kominike hidrosefali
Steroidlerin etkisi	etkin	etkin değil	etkin değil
Mannitolün etkisi	etkin	etkin	tartışmalı

2.5. İskemik Serebrovasküler Olaylar:

Genel bilgiler

Serebral iskemi fokal veya global, geçici veya kalıcı olarak meydana gelebilir. İskemi (trombotik, embolik) veya kanama nedeniyle serebral dokunun etkilenmesi, serebral kan akımının (SKA) azalması veya tam olarak durması sonucu oksijen, adozin trifosfat (ATP) ve glukoz gibi enerji kaynaklarının tükenmesi ile başlayan ve nöronlarda zedelenmeyle sonuçlanan bir dizi olaylar zinciri serebral iskeminin patofizyolojisini oluşturur. (26). Serebral iskemik harabiyetin gelişiminde rol oynayan ve nöronal ölümle sonuçlanan patofizyolojik değişiklikler *eksitotoksisite* (27,28), *enflamasyon (nekroz)* (29,30) ve *apoptozistir* (31-35). Serebral iskemik olayların yaklaşık %80'i iskemik, %20'si ise hemorajik nedenlidir (36). *Fokal*

serebral iskemi; embolik veya trombotik tıkanma, subaraknoid kanama sonrası oluşan vazospazm, hipertansif arterioskleroz, vaskülitler, ateroskleroz ve kafa travmalarının sonucunda görülebilir. Buna karşın *global iskemi*; kardiyak arrest, şok, şiddetli hipotansiyon veya yaygın subaraknoid kanama sonrası gelişen akut yaygın beyin ödemi neticesinde görülmektedir.

İnme (stroke) tüm dünyada koroner kalp hastalığı ve kanserlerin ardından üçüncü sırada gelen ölüm nedenidir. Toplumda yaşam süresinin uzaması ve yaşlı insan oranındaki artış nedeniyle inme ve inmeye bağlı ölümlerin sayısı gittikçe artmaktadır. İnmenin, ölümlerdeki payı kadar toplumdaki sakat kalma ve sosyoekonomik zararları da çok önemlidir. İnmeler, sadece nörolojik bir problem olmayıp aynı zamanda psikiyatrik ve medikal birçok komplikasyona sebep olabilmektedir. Bu komplikasyonlar arasında kardiovasküler, pulmoner ve metabolik bozukluklar, depresyon, anksiyete bozukluğu, enfeksiyonlar, venöz tromboembolizm, gastrointestinal sistem (GİS) kanaması, bası yaraları, malnütrisyon gibi durumlar sayılabilir. Hastalık sırasındaki tedaviye ek olarak, tedavi sonrasındaki rehabilitasyon ve üretimden düşmelerinden kaynaklanan ekonomik zararlar da önemli boyutlara ulaşmaktadır (37). İnme sonrası oluşan psikojik hasar da olayın bir diğer yönünü oluşturmaktadır. İnmede değiştirilemeyen ve değiştirilebilen risk faktörleri vardır. Değiştirilemeyen risk faktörleri içinde özellikle 65 yaş üstü, erkek cins, aile hikayesi ve ırk sayılabilir. Değiştirilebilen risk faktörleri ise arteriyel hipertansiyon, diyabet, diyet alışkanlığı, dislipidemiler, obezite, sigara, madde bağımlılığı, oral kontraseptif ilaçların kullanımı ve karotis arter ateroskleroza sayılabilir. Ayrıca atriyal fibrilasyon, enfektif endokardit, mitral darlık, yakın tarihli geniş miyokard enfarktüsü gibi kalp hastalıkları da bu grup içindedir. Hiperkoagülopatiyeye sebep olan durumlar inmede önemlidir (38). Fokal iskemide *santral alan(core)* ve etrafında *iskemik penumbra* olarak adlandırılan perifokal alan oluşur. Santral alanda dakikalar içerisinde geri dönüşümsüz ağır hasar oluşur ve nekrotik hücreler görülür. Penumbra ise yapısal olarak hücrenin bütünlüğünün henüz bozulmadığı, elektriksel olarak sessiz, serebral kan akımının (SKA) yeniden sağlanması ve/veya nöron koruyucu ajanların kullanımı ile iyon pompalarının işlevlerini tekrar devam ettirebilecek sağlamlıkta olduğu ve iskemik hasarlanmadan kurtarılacağı düşünülen bir bölgedir. Apoptotik hücreler de bu penumbra

bölgesinde görülmektedir. Fokal serebral iskemide kollateral dolaşımdan daha düşük düzeylerde kan akımı mevcuttur. Bu rezidüel perfüzyon penumbra alanı için; hücre membran devamlılığını koruyarak, iskeminin geri dönüşsüz nöronal hasarına engel olabilecek ve düşük düzeylerde metabolik aktiviteyi devam ettirebilecek yeterli madde değişimini sağlayabilir (27, 35, 36, 38, 39).

Fizyopatoloji

Beyin, iskemik toleransı sınırlı olan bir dokudur. Santral sinir sistemi vücutta, kısıtlı anaerobik metabolizması ve glikojen depoları nedeniyle iskemiye en duyarlı bölgelerden biridir. Beyinde özellikle “seçici duyarlı bölgeler” olarak adlandırılan hipokampus CA1 bölgesi, korpus striatum, motor korteks piramidal nöronlar, serebellum purkinje hücreleri geçici ve kısa süreli iskemik ataklardan, diğer bölgelere oranla daha fazla etkilenmektedir (43). İskemi sonucunu belirleyen en önemli iki faktör, iskeminin derinliği ve süresidir. İskemik dokunun reperfüzyonu ile, bir yandan iskemi sırasında kaybolan bazı işlevlerin geri gelmesini sağlarken, diğer yandan ani ve fazla miktardaki oksijen ve dolaşımdaki kan elemanları, iskemik hasara uğramış dokularda, özellikle serbest oksijen radikallerinin oluşması yolu ile ileri hasara (reperfüzyon hasarlanması) yol açmaktadır. Bu nedenle reperfüzyon, bazı yazarlarca iki ucu keskin bıçak olarak tanımlanmaktadır (44).

Kan akımı total olarak kesildiğinde 10-20 sn içinde beynin elektriksel aktivitesi kaybolur. 30 sn içerisinde sodyum-potasyum pompası bozulur ve glukoz seviyesi süratle düşer. İskeminin başlangıcından itibaren 3 dk içinde sodyumun hücre içine geçişini, suyun pasif olarak hücre içine girişi takip eder ve sonuçta hücre içi ödem teşekkül eder. 5 ile 10 dk içerisinde hücre içi laktat seviyesi yükselir ve hücrel glukoz tükenir. İskeminin devam etmesi halinde hücre organellerinde progressif ve irreversibl değişiklikler ortaya çıkar (45).

Global iskemi esnasında 15 sn içerisinde EEG izoelektrik hat çizmeye başlar, 3-5 dakika sonra kortikal uyarılma potansiyelleri kaybolur ve 8 dakika içerisinde enerji metabolizması durur. Hücre membranı depolarize olur ve membranlar arası iyon değişimi yeni sabit durumla dengelenir. İyonların yer değiştirmesi komplet iskeminin ilk 10-15 dakikası içerisinde hızla oluşur ve tedricen yavaşlar, yaklaşık 30 dakika sonra üst değere ulaşır. Isı, anestezi ve kan glukoz seviyesi gibi parametrelerle

etkilenen yeniden canlanma süresinin, dolaşım durmasını takiben 4-5 dakika civarında olduğu genellikle kabul edilmektedir.

İskemik odakta farklı hemodinamik ve metabolik işlev gösteren üç alan tanımlanmıştır:

1. Santral iskemik alan: Bu alan enfarktın ilerlediği alandır.
2. Sınır alan: Kan akımının doku yaşamı için gerekli metabolik ihtiyaçları karşılamada yeterli ve yetersiz oluşunun dalgalanmalar gösterdiği alan.
3. Kollateral alan: Canlılığı koruyan alandır. Bu alanda genellikle hiperemi görülmektedir(46).

Santral alanda kan akımı minimal (genellikle 10 ml/dk/100 gr'ın altında) ile sıfır seviyeleri arasında değişmektedir. Sınır alan günümüzde iskemik penumbra olarak isimlendirilmiştir. Çeşitli kaynaklara göre penumbra için serebral kan akımı eşiği 25 ml/dk/100 gr'ın altında ve 10-15 ml/dk/100 gr'ın üzerindedir. Temel olarak iskemik penumbranın derin iskemiden farkı; iskemide hücreler, eğer perfüzyon hemen sağlanamaz ise nekroza doğru gitmekte penumbral iskemide ise hücreler, riskli veya kritik kan akımı bölgesinde olup, nekroz aşamasına gelinceye kadar saatlerce yaşayabilmekte, çok gecikmemiş bir reperfüzyon ve ilaç tedavisi ile kurtarılabilir (35). İskemi patofizyolojisi ve iskemik harabiyetten dokuların kurtulması birçok faktöre bağlıdır. Bu faktörler arasında tekrar akımın gelişmemesi, iskeminin komplet veya inkomplet olması, hemodinamik faktörler veya metabolik arzın yeterli olmamasına bağlı postiskemik hipoperfüzyon, kollateral sirkülasyon, ödem gelişmesi, doku pH seviyesi, preiskemik glukoz miktarı, kalsiyum proteaz, kinaz, endonükleaz ve fosfolipaz gibi birçok katabolik enzimin aktivasyonu ile serbest oksijen radikalleri, nitrik oksit ve peroksinitritin de çeşitli yollarla apoptotik ve nekrotik hücre ölümüne katkıda bulunması sayılabilir (36).

Kalsiyum

Kalsiyum (Ca^{2+}) hücreden hücreye iletişimde önemli görevler yapmaktadır ve stimulus-cevap-metabolizma sürecinde sekonder haberci olarak rol oynamaktadır. Kalsiyumun fizyolojik olaylarda da önemli yeri vardır, örneğin hafıza formasyonu ve depolanmasında rol oynamaktadır ve ayrıca nörit ekstansiyonu ve gelişimi süresince sinaps oluşumunu module etmektedir. Hücre içi kalsiyumda aşırı artışın hücre ölümüne karşı mekanizmaları harekete geçirdiğine inanılmaktadır(37).

Kalsiyumun hipoksik iskemik beyin hasarında rol oynadığına yönelik önemli bulgular mevcuttur. Kalsiyum hücrel homeostazisin regülasyonunda önemli bir rol oynamaktadır (38). Hücre dışı sıvıda kalsiyum iyonlarının konsantrasyonu yüksektir (10^{-3}). Hücre içi sıvıda ise kalsiyum iyon konsantrasyonu ise yaklaşık olarak 10^{-6} 'dır. Bu plazma membranının kalsiyuma rölatif impermeabl olmasını düzenleyen yoğunluk farkını oluşturmaktadır. Kalsiyumun hücrel etkinliği kalsiyum bağlayan proteinlere bağlanarak farklı enzim sistemlerinde aktif kompleksler oluşturması ile düzenlenmektedir. Primer kalsiyum bağlayan protein ise calmodulin'dir. Bu kompleks farklı enzim sistemlerinde görev almaktadır:

- 1- Presinaptik vezikülden nörotransmitter salınımı,
- 2- Membran fosfolipitlerinde araşidonik asit yoluyla prostoglandinlerin oluşumu,
- 3- Değişik fosfokinazlar ve fosforilazlar yoluyla siklik adenosin monofosfatın (cAMP) oluşumu ve yıkımı,
- 4- Membran bağımlı Ca^{2+} ATPaz yardımıyla intrasellüler Ca^{2+} seviyesinin regülasyonu. Ca^{2+} ATPaz'ın hücre içi kalsiyum seviyesinin yükselmesi ile aktive olduğuna ve Ca^{2+} 'un hücreden atılmasında sorumlu olan enzim olduğuna inanılmaktadır (39).

Kalsiyumun nonfizyolojik hücre içi yükselmesi derinlemesine çalışılmıştır. Kalsiyumun hücre içi yükselmesi lipazların, proteazların ve endonükleazların aşırı etkin olmasına yol açar, protein kinazların aktivasyonu ile reseptör işlevlerini, membran kanallarının işlevlerini değiştirir ve fosforilasyonla iyon translokasyonlarına neden olur. Akut hücre hasarına neden olan anahtar faktörlerden birisi proteazların aktivasyonudur. Proteazların aktivasyonu ile hücre iskeletinin komponentleri yıkılır ve hücre iskeleti ile plazma membranı arasındaki ilişki bozulur. Muhtemelen aynı derecede önemli başka bir mekanizma da, fosfolipazlar tarafından tetiklenmektedir (40).

Teorik olarak kalsiyum bağımlı iskemik hücre değişikliklerine karşı farmakolojik tedavinin birçok mekanizması vardır:

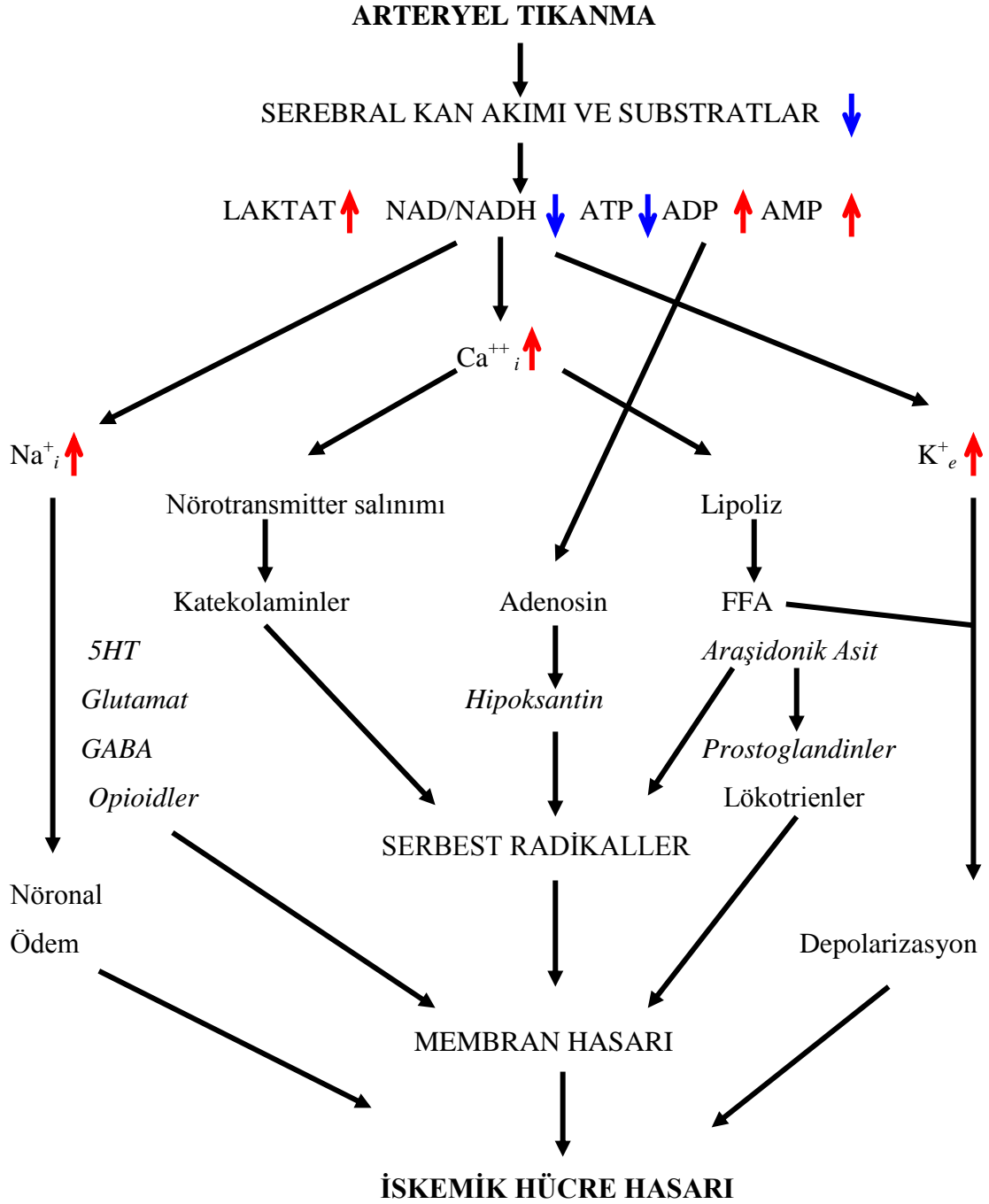
- 1- Hücre içine transmembran kalsiyum diffüzyonunun önlenmesi,
- 2- Kalsiyum calmodulin kompleksinin oluşmasının baskılanması veya ayrılmasının sağlanması,

3- Yüksek hücre içi kalsiyum tarafından indüklenen bazı enzimlerin baskılanması.

Kalsiyum kanal blokerleri membran kanallarını değiştirerek kalsiyumun hücre içine girmesini engellerler. Kalsiyum antagonistlerinden nifedipin ve nimodipin ilk araştırılan etken maddelerdir. Babonlarda orta serebral arter okluzyonundan sonra nimodipinin, iskemik fokusta kan akımını belirgin olarak arttırdığı bulunmuştur (41). Özetle kalsiyum kanal blokerlerinin serebral iskemide faydalı oldukları ve çoğunun bu etkiyi açıklayabilecek vazodilatatör etkinliğe sahip oldukları bilinmektedir (42).

Aşağıdaki şekilde arteryel tıkanma sonrası hücrede meydana gelen değişiklikler kısa bir şekilde şematize edilmiştir (Şekil 1).

Hüresel enerji eksikliği iskemik hasarın gelişmesinde merkezi bir rol oynamaktadır. Beyin enerji gereksinimi için aerobik glikoliz ile ATP elde etmektedir. Fakat iskemide ATP sentezi hızla bozulduğu için beyin hücreleri istirahat membran potansiyelini devam ettirmez. Membran depolarizasyonu sonucu voltaj duyarlı kanallardan Na^{+2} ve Ca^{+2} hücre içerisine girer ve nöral sinapslardan nörotransmitter salınımını başlatır. Bu nörotransmitterlerden en önemlisi glutamattır. Salınan glutamat, NMDA ve non-NMDA tipi glutamat reseptörlerini aktive ederek postsinaptik olarak etki gösterir. Bunun sonucunda hücre içi kalsiyumda büyük bir artış olur ve kalsiyum aracılı hücre ölümüne sebep olabilir. Artan hücre içi kalsiyum belirli bir seviyenin üzerine çıkınca hücre ölümüne yol açabilen hücre içi proteaz, lipaz ve nükleaz gibi enzimler aktive olur.



Şekil 1. Serebral iskemide gelişen biyokimyasal süreçler.; Nikotinamid adenin dinükleotid (NAD), indirgenmiş nikotinamid adenin dinükleotid (NADH), adenosin trifosfat (ATP), Adenosin difosfat (ADP), adenosin monofosfat (AMP), hücre içi kalsiyum iyonu (Ca⁺⁺_i), hücre içi sodyum iyonu (Na⁺_i), hücre dışı potasyum iyonu (K⁺_e), 5 Hidroksitriptamin (5HT), free fatty acid (FFA), Gamma-aminobütirik asit (GABA)

Serbest radikaller

Serbest oksijen radikalleri aminoasitlerden prostoglandinlerin ve lökotrienlerin üretilmesi esnasında ve lizozomların mitokondrilerindeki elektron transport zincirinde oksidatif fosforilasyon sırasında ortaya çıkarlar. Lizozomlar da pratik hayatta mikroorganizmaların öldürülmesi amacıyla kullanılırlar. Serbest radikaller biyolojik sistemler içinde son derece reaktifler ve hücreler için hızla ölümcül olan uzun polimerizasyon reaksiyonlarını ve lipit peroksitleri uyarabilmektedirler (43).

Son 30 yıldır serbest radikallerin birçok dokuda hücre ölümüne katkıda bulduklarına ilişkin yayınlar mevcuttur. Serbest radikal hipotezi; hipoksik stres, yaşlanma, kanser ve iskemiye bağlı olarak değişen, çok genel bir faktör olan serbest radikallerin hücre ölümüne nasıl katkıda bulunabileceğini açıklamaya çalışan, incelikle işlenmiş bir hipotezdir. Yaklaşık 25 yıl önce Demopoulos ve ark. serbest radikallerin hücre ölümüne katkıda bulduklarını öne sürmüşlerdir (44). Ardından serbest radikal bağımlı beyin hasarını inceleyen birçok araştırma yapılmıştır (41, 43, 45, 46, 47, 48, 49, 50).

Serbest radikal hipotezine göre; iskemik serebral hasarına neden olan etkenler şunlardır:

- 1- Enzimatik veya nonenzimatik mekanizma: İskemide tüm aerobik hücrelerde serbest radikaller oluşturulduğundan hücrelerin uygun bir savunma sistemi olması gerekmektedir. Bu savunma sistemi hem enzimatik hem de nonenzimatiktir. Doğrusu bu durum neden hücrelerin içlerinde bazı vitaminleri veya α -tokoferol, askorbik asit gibi analoglarını barındırdıklarını açıklamaktadır. Çünkü bu vitaminler doğal serbest radikal koruyucularıdır. Bunun da ötesinde süperoksit dismutaz, katalaz, ve glutatyon peroksidaz gibi enzimlerin asıl işlevleri serbest radikalleri veya serbest radikal prekürsörleri olan komponentlerini metabolize etmektir.
- 2- Hiperoksi: Serebral iskemide serbest radikallerin arttığı bilinmektedir. Bu durumlarda iskemi ve resirkülasyonda olduğu gibi hiperoksi olmaktadır. Hiperoksi durumunda oksijen radikallerinin oluşumu ve aerobik-anaerobik geçiş artmaktadır. Bundan dolayı iskemi süresince birikmiş olan indirgenmiş komponent reoksidize edileceğinden oksijen radikalleri ve diğer radikaller oluşmaktadır. Serbest radikallerin oluşması oksijen basıncı ile orantılı

olduğundan resirkülasyon esnasında hızla serbest radikal oluşumu reaktif hiperemiye eşlik eden pO_2 'nin artışı ile de ilişkili olabilir. Bundan dolayı iskemi ve resirkülasyonu bir çeşit oksidatif stres durumu olarak kabul edebiliriz. Bununla beraber, serbest radikal oluşumu nispeten düşük basınçlarda da mümkün olduğundan ve indirgenmiş komponentlerin birikmesi ile tetiklenebildiğinden, resirkülasyon serbest radikal oluşumu için şart değildir. Bundan dolayı parsiyel iskeminin “indirgeyici stresi”nin serbest radikal hasarına yol açtığını söylemek akla yatkındır (49).

Serbest radikal hasarının oluşması için iki olaya ihtiyaç vardır. Bunlar süperoksit (O_2^-) ve hidrojen peroksidin (H_2O_2) artması ve proteine bağlı demirin dekompartmantalize olmasıdır. Bu da hücrel demir metabolizması üzerine dikkatleri çekmektedir. Hücrel demir metabolizması halen incelenmektedir (50).

Toksik serbest radikallerin başka bir kaynağı da endotel hücreleridir (41). Nitrik oksit (NO) önceleri Endotel-kaynaklı gevşetici faktör (EDRF) olarak bilinirdi. Bu molekül çok sayıda nitrik oksit sentaz (NOS) enzimlerinin yardımıyla arjinin ve oksijenden veya inorganik nitrat gruplarının indirgenmesiyle nitrovazodilatör ilaç moleküllerinden sentezlenmektedir. Bu reaksiyonda NO sentaz enzimi Ca ile aktive edilir ve indirgenmiş nikotinamid adenin dinükleotid fosfat bir kofaktör olarak görev alır (51). Nitrik oksit siklik guanozin monofosfat oluşumunu tetikleyerek vasküler gevşemeye neden olur. NO'in endotel hücrelerince üretilen O_2^- tarafından fizyolojik olarak inaktif edildiğine dair bulgular mevcuttur. Bununla beraber özellikle demir dekompartmantalize olduğunda, ortamda biriken aşırı O_2^- 'ler endotelial hasarı tetikleyebilir (47). İncelikle işlenmiş teorik zeminine rağmen hangi şartlar altında serbest radikallerin oluştuğunu ve hangi serbest radikallerin hücreye zarar verdiğini belirlemek zordur. Patt ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, gerbillerde 3-6 saat, unilateral karotid arter oklüzyonu ve reperfüzyonunun, artmış H_2O_2 oluşumu, ödem ve (sadece serbest radikalleri veya oluşumlarını azaltarak etkinlik gösterdiği bilinen ilaçlarla azaltılabilen) nörolojik hasara neden olduğunu göstermişlerdir (48). Yukarıda anlatılan sonuçlar karşılaştırıldığında serbest radikallerin kalıcı iskemide de serebral iskemik hasara neden olduğu ortaya çıkmaktadır. Ancak iskemik alan reperfüzyona uğrarsa resirkülasyon ile bu hasar daha fazla olmaktadır (48, 49).

Serbest radikallerin sadece kalıcı serebral iskemide değil aynı zamanda aşırı asidozda ve hipertermide de ortaya çıktığı gösterilmiştir (49).

Kan beyin bariyer değişiklikleri

Hipoksi, beyin dokusunda mikrovasküler disfonksiyona neden olmaktadır. Beyin damarlarının mikrovasküler yapısı esasen üç hücreden oluşmaktadır. Bunlar endotelial hücreler, perisitler ve astrosit foot proses'leridir (52). Perisitler, kan beyin bariyerinde basal membranı endotelial hücreler ile paylaşan hücrelerdir. Perisitler sadece beyin dokusunda yoktur. Perisitler organdan organa ve dokudan dokuya çok farklılık göstermektedir. Perisitler kan beyin bariyerinin regülasyonunda yer alan çok önemli hücrelerdir. Perisitler endotelial hücreler ile birlikte mikrovasküler yatağın stabilizasyonunu ve devamlılığını sağlar, mikrovasküler duvarda mekanik bir bariyer oluştururlar (53). Hipoksidede perisitlerde bir dizi reaksiyon meydana gelmektedir.

Gönül ve arkadaşlarının yaptığı 2002'de yayınladıkları bir çalışmada kedilerin internal karotid arterleri kapatılarak kan beyin bariyeri değişiklikleri incelenmiştir. Bu çalışmaya göre serebral hipoksinin erken döneminde (ilk 2 saatte) perisit yüzeyinde migrasyona yardımcı olmak üzere sivrileşmeler oluşmaktadır. İkinci olarak basal lamina kalınlaşmakta ve bu esnada endotel hücrelerinde bir değişiklik olmamaktadır. Üçüncü olarak perisitler ve endotel hücreleri arasında vakuoller görülmektedir. Bu çalışma ile serebral iskemide perisit migrasyonu olduğu ve bunun da kan beyin bariyerini bozarak iskemik hasara katkıda bulunduğunu göstermişlerdir (54).

2.6. Etyoloji

Aşağıdaki listede serebral iskemiyeye yol açan etyolojik faktörler sıralanmıştır (55).

- 1- Arteriosklerotik tromboz
- 2- Geçici iskemik atak
- 3- Emboli
- 4- Ruptüre olmuş veya ruptüre olmamış sakküler anevrizma veya Arterio-venöz malformasyon (AVM)
- 5- Arteritler:

a. Meningovasküler sifiliz, piyojenik veya tüberküloz menenjitten sonra gelişen arteritler, postenfeksiyöz arteritler (Tifüs, schistosomiasis, sıtma, trichinosis, mukormikozis v.s)

b. Konnektif doku hastalıkları (Poliarteritis Nodosa, Lupus Eritematozus, Nekrotizan Arterit, Wegener arteriti, temporal arterit, Takayasu hastalığı, aortanın granümatöz ve dev hücreli arteriti, serebral arterlerin dev hücreli granümatöz anjiiti)

6- Serebral tromboflebit: Kulak, paranasal sinüs, yüz v.b. enfeksiyonlara sekonder; menenjit ve subdural ampiyem ile birlikte; takatten düşüren hastalıklar, postoperatif, postpartum, kalp yetmezliği, hematolojik hastalıklar (polisitemi, orak hücreli anemi) ve belirlenemeyen nedenler

7- Hematolojik hastalıklar: Antikoagülan ve trombolitikler, pıhtılaşma faktörleri ile ilgili hastalıklar, polisitemi, orak hücreli anemi, trombotik trombositopenik purpura, trombositoz, intravasküler lenfoma vb

8- Karotis ve baziler arterin travma ve diseksiyonu

9- Dissekan aort anevrizması

10- Arteriel stenozla birlikte sistemik hipotansiyon: Akut kan kaybı, myokard enfarktüsü, Stokes-Adams sendromu, travmatik veya cerrahi şok, sürekli postural hipotansiyon, sensitif karotid sinüs

11- Anjiografi komplikasyonları

12- Amiloid anjiopati

13- Tentoriyal, foramen magnum ve subfalsiyen herniasyonla birlikte

14- Değişik tipler: karotis, medial serebral arter veya vertebrobaziler arterlerin lokal diseksiyonu ile birlikte fibromusküler displazi, radyoaktiviteye maruz kalma, kapalı kafa travmalarında orta serebral arter enfarktüsü, sakküler anevrizmanın lokal basısı, oral kontraseptiflerin komplikasyonları

15- Çocukların ve genç erişkinlerde belirlenemeyen nedenler: moya-moya hastalığı ve diğerleri

2.7. Serebral İskemi Tedavi Prensipleri

İskemik eşik seviyesinde, SKA artırıldığında “iskemik penumbra” da yaşamını sürdüren fakat işlev yapmayan nöronlar düzelebildiğinden, akut serebral iskemili hastalar için bir tedavi protokolü planlamak çok önemlidir. Serebral iskemide tedavi prensipleri :

1. Serebral iskeminin teşhisi ve bunun etyolojisi mümkün olduğunca erken tanınmalıdır.
2. İskemi reversibl olduğu dönemde tanınmalıdır.
3. Spesifik tedaviyi oluşturmada iskeminin patogenezi temel alınmalıdır.
4. İskemik durumu agreve eden ve birlikte olan durumları araştırmalı ve her ikisi birlikte tedavi edilmelidir (56).

Tedavi sırayla cerrahi, medikal ve endovasküler yöntemler olarak sınıflanır.

2.7.1. Cerrahi Tedavi:

1. Servikal stenotik veya ülsere lezyonların (karotis veya vertebral arter) endarterektomisi veya tromboembolektomisi.
2. Ekstrakranial – intrakranial damarlar arası bypass yöntemi.
3. Cerrahi dekompresyon: Yaygın ödemli hemisferik enfarktlarda geniş cerrahi dekompresyon (kraniektomi) yapılabilir (57).

2.7.2. Medikal Tedavi:

1. Kan basıncının yükseltilmesi: Akut arteriyel tıkanma veya vazospazmda olduğu gibi segmental stenozis bölgesinin distalindeki iskemik beyin bölgesinde göreceli hipoperfüzyon olduğundan kan basıncının yükseltilmesi bu zayıf olarak beslenen bölgede kan akımının düzenlenmesinde etkili olacaktır. Bu klinik ve deneysel olarak gösterilmiştir. İskemik beyindeki hemoraji riski bu tedavinin iyi

bilinen bir komplikasyondur ve özellikle iskemik tahribatı geniş olan hastalarda tehlikeli olabilir (58).

2. İntravasküler volüm ekspansiyonu: Akut serebral iskemili hastalarda volüm ekspansiyonunun kullanılmasıyla iyi sonuçlar bildirilmiştir (59).

3. Antikoagülasyon: Bu tedavide heparin ve kumarin deriveleri kullanılır. İnmeli hastalarda antikoagülanların kullanımı tartışmalıdır. Fokal iskemide antikoagülan kullanımının mantığı bu ajanların tromboz oluşumunu engellemesi ve trombüsten embolizasyonu azaltmasıdır. Kalp kökenli embolilerde antikoagülan kullanımı değerlidir. Akut progresif inme esnasında acil antikoagülasyon nörolojik defisitinin progresyonunu yavaşlatabilir. Antikoagülasyon tedavisinin önemli komplikasyonları vardır. Antikoagülan kullanan inmeli hastalarda büyük beyin kanaması ihtimali yaklaşık % 5 – 15 dir (60).

4. Antiagregant tedavi: Aspirin ve dipyridamole oral yolla verilebilir. Aspirin ile thromboxane A2 sentezinin baskılanmasını, dipyridamole ile adenosin difosfat (ADP) sekresyonunun baskılanması sağlanarak, birlikte sinerjik etki ile platelet kümelenmesini azalmaktadır (61).

5. Steroidler: Steroidler enfarkt alanını değiştirmezler. Fakat enfarkt çevresindeki ödem oluşumunu azaltarak akut fokal iskeminin tedavisinde rol oynayabilirler (62).

6. Hiperventilasyon: İntrakranial basınçta orta veya şiddetli artış bölgesel serebral kan akımını önemli derecede azaltacaktır. İntrakranial basınç artmış olarak bulunduğu hiperventilasyon gerekli olabilir. İntrakranial basıncı geçici olarak azaltabilir, fakat faydası uzun değildir (63).

7. Hiperosmolar solüsyonlar: Hipertonik salin ve Mannitol intrakranial basıncı azaltmada geçici etkili olabilir. Mannitol plazma osmolaritesini artırır, bu da teorik olarak intravasküler kompartmandan su çıkışını önler ve ödemi azaltır, kan viskozitesi ve hematokrit konsantrasyonunu azaltır ve direkt vazodilatasyonla kan akımının mikrosirkülasyonunu düzeltir (64). Böylece lokal SKA'yı artırır. İlaveten mannitolün iskemik ödemi azaltıcı etkileri ve bir hidrofilik serbest radikal temizleyici gibi işlevleride vardır. Bu nedenle iskemik olayda mannitolün etkisi potansiyel olarak faydalıdır (65).

Mannitol: Mannitol serebral ödemi tedavi etmek için yaygın olarak kullanılan ozmotik bir maddedir. Üre ve gliserol gibi diğer ozmotik maddeler uygulamam zorlukları ve bulunabilirlikleri nedeni ile günümüz nöroşirürji pratiğinde artık kullanılmamaktadır. Mannitolün çok fazla sayıda farmakolojik etkisi vardır. Ancak bunlardan en önemli olanı ozmotik etkidir. Mannitol metabolize olmaz ve kan-beyin bariyerini geçmez. Serum ozmolaritesini artırarak, hücre içi sıvının beyin parankimi içerisinden vasküler aralığa geçmesine yardımcı olur. Normal serum ozmolaritesi, 275-290 mOs/kg'dır. Serum ozmolaritesindeki 10 mOs/kg gibi küçük artışlar serebral ödemin azaltılmasında önemli bir etki oluşturur. Mannitol genel olarak sürekli verilmekten çoke, küçük boluslar şeklinde verilir. Sık kullanılan doz, 4-6 saatlik aralıklarla 0.5 gr/kg dır. Ozmotik etkisinin yanısıra, mannitol BOS yapımını azaltır, serebral kan akımı ve serebral O₂ kullanımını artırır ve perfüzyonu düzeltmek süretiyle kan viskozitesini azaltır. Mannitol genel olarak 48-72 saat süreyle etkilidir. 72 saatten daha uzun süreli kullanımlar, ilacın kan damarı dışına yavaş yavaş kaçabilmesi nedeniyle, özellikle kan-beyin bariyerinin bozulmuş olduğu bölgelerde, ozmotik fark oluşmayacağından etkisizdir. Mannitol tedavisi sırasında serum ozmolaritesi ve kan elektrolitleri dikkatli bir şekilde takip edilmelidir.

8. Kalsiyum antagonistleri: İskemik süreçte hücre membranında bir depolarizasyon olduğu, sodyumun hücre içerisine, potasyumun hücre dışı bölüme geçtiği klasik olarak bilinmektedir. Bu çerçeve içinde kalsiyum da sodyum gibi hareket eder ve hücre içinde birikir, araşidonik asit ve diğer serbest yağ asitlerinin artmasına, fosfolipaz aktivasyonuna yol açar. Bu yolla nöronlarda mitokondrial aktivite bozulmakta ve ATP azalarak enerji potansiyeli düşmektedir (66). Bu nedenle kalsiyum antagonistleri çeşitli etyolojilere bağlı serebral iskeminin tedavisinde kullanılabilir (67).

9. Trombolitik tedavi: Streptokinaz ve ürokinaz trombüsü eriterek damar pasajını açabilecek ilaçlar olarak erken dönemde intravenöz veya intraarteriyel kullanılmaktadır.

10. Nöroleptikler: Beyinde vazodilatasyon yaptığı bölgesel SKA'nı artırdığı gözlemiştir. En iyi bilineni naloksandır, ayrıca substans-P, vazoaaktif intestinal polipeptit, nörotensin, anjiotensin, oksitosin, vazopressin, tirotropin, TRH (Thyrotropin Releasing Hormon) sayılabilir.

11. Prostatiklin: Vasküler dilatasyon ve antiagregan etkisi vardır.

12. Serebral metabolizmanın azaltılması: *Barbitüratlar* serebral iskemi başlamadan veya hemen sonra verildiğinde etkili olarak serebral dokuyu koruduğu görülmüştür (68). *Hipotermi* esnasında serebral metabolizma azaldığından, beyin iskeminin uzayan periyodunu tolere edebilir.

13. Kolloid sıvılar: Rheomacrodex

2.7.3. Endovasküler tedavi

A- Anjioplasti (Balon anjioplasti, subintimal rekanalizasyon, filtre yerleştirme)

B- Stent implantasyonu

C- Soğuk lazer

D- Kombine yaklaşımlar

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada yetişkin, 250-350 gram ağırlığındaki 30 adet erkek Sprague-Dawley sıçan kullanılmıştır. Sıçanlar, Düzce Üniversitesi, Tıp Fakültesi Hayvan Laboratuvarından temin edilmiştir.

Çalışmada kullanılan cihazlar ve maddeler:

- 1- Mikroşirürjikal ve normal cerrahi aletler (Şekil 1),
- 2- Ameliyat mikroskobu (OPMI-I, Zeiss) (Şekil 2),



Şekil 2. Ameliyat esnasında kullanılan aletler.



Şekil 3. Ameliyat mikroskobu ve ameliyat masası.

3- Dişçi drill'i (Şekil 4)



Şekil 4. Kraniektomi için kullanılan drill ve drill ucu

4- Dijital fotoğraf makinası: 8.2 mp. Kodak Digital fotoğraf makinası

5- 2, 3, 5 triphenyltetrazolium chloride (TTC): Toz halindedir. Işıktan ve sıcaklıktan zarar görmektedir. Buzdolabında saklanmalıdır. Her bir boyama çalışmasından önce %2'lik oranda tekrar hazırlanmalıdır. Boyama işlemi tamamlandıktan sonra kesitler %10'luk formol içinde saklanabilir. Kesitler formole konduktan 10 dakika sonra fotoğraf çekilmeye hazır hale gelirler. Kesitler karanlıkta saklanmalıdır, buna rağmen yaklaşık 1 ay sonra pembe renk solmaya başlar 2 ay sonra da boya tamamen kaybolur. Bu nedenle en güzel görüntüleri elde edebilmek için kesitler formol içinde 10 dakika bekletildikten sonra en kısa sürede fotoğraflar çekildi.

Çalışmada kullanılan 30 adet sıçan beşer adetlik 6 gruba ayrıldı (Tablo 2). Çalışmanın başlangıcından önce su ve yiyecek serbest olarak verilmiştir

Tablo 2. Aşağıda gruplar ve hayvan sayıları gösterilmiştir.

Deney Grupları	Hayvan Sayısı
1. Grup: Kontrol (CCAO)	5
2. Grup: CCAO+Hipertonik salin	5
3. Grup: CCAO+Mannitol	5
4. Grup: CCAO+Dek. Kraniektomi	5
5. Grup: CCAO+Dek. Kraniektomi+H. Salin	5
6. Grup: CCAO+Dek. Kraniektomi+Mannitol	5

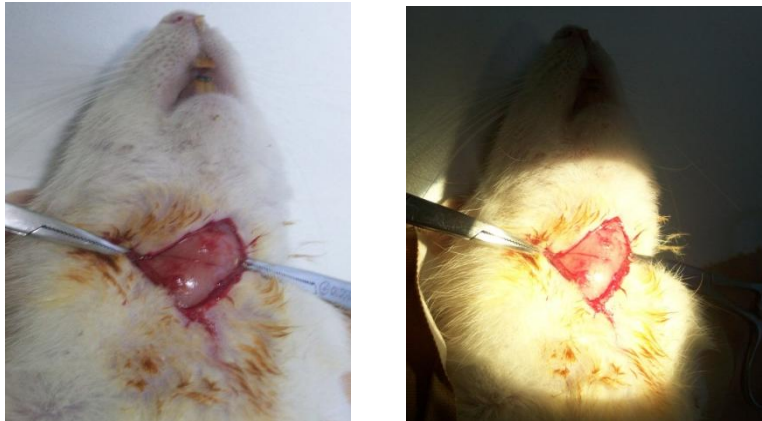
3.1. Operasyon

Anestezi, intraperitoneal ketamin hidroklorid (Ketalar, Parke-Davis, İngiltere), (75 mg/kg) kullanılarak sağlandı. Sıçanlar sırtüstü pozisyonuna bacaklar sabit bir platforma flaster yardımı ile sabitlendi. Batikon ile operasyon sahası silindikten sonra 18 numaralı bistüri ile (Şekil 5) sağ boyun tarafındaki SCM (sternokleidomastoid) kası lateralde kalacak şekilde paramedian 2 cm cilt insiyonu yapıldı. Ardından ciltaltı platismaya geçildi.



Şekil 5. Sıçan sırtüstü pozisyonda ameliyat öncesi hazırlık

Cilt kesisi sonrası cilt altında platisma görüldü (Şekil 6,7). Mikroskop çalışma sahasına çekildi.



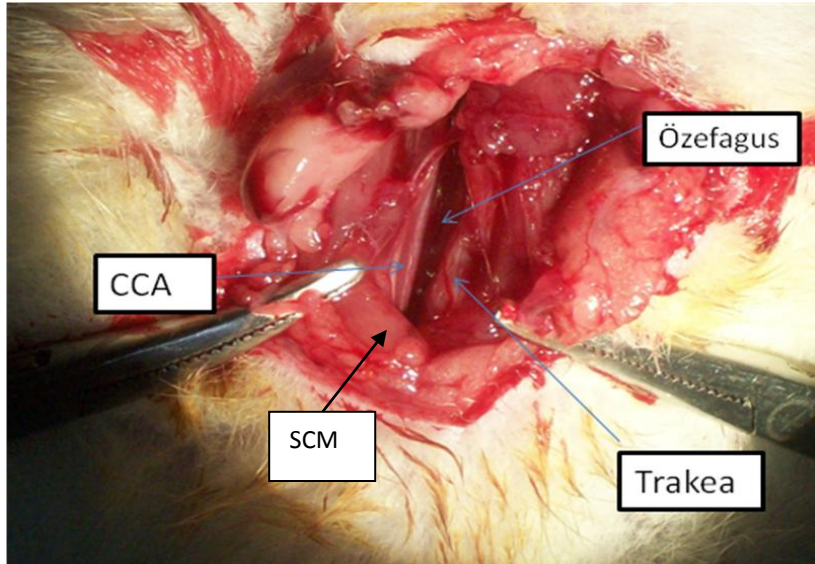
Şekil 6, 7. Ciltaltında platisma tabakasının açık ve mikroskop altında görünümü

Ardından platisma geçildi. Mikrodiseksiyon ile yavaş yavaş derinleşildi. Derin boyun fasyası görüldü (Şekil 8).



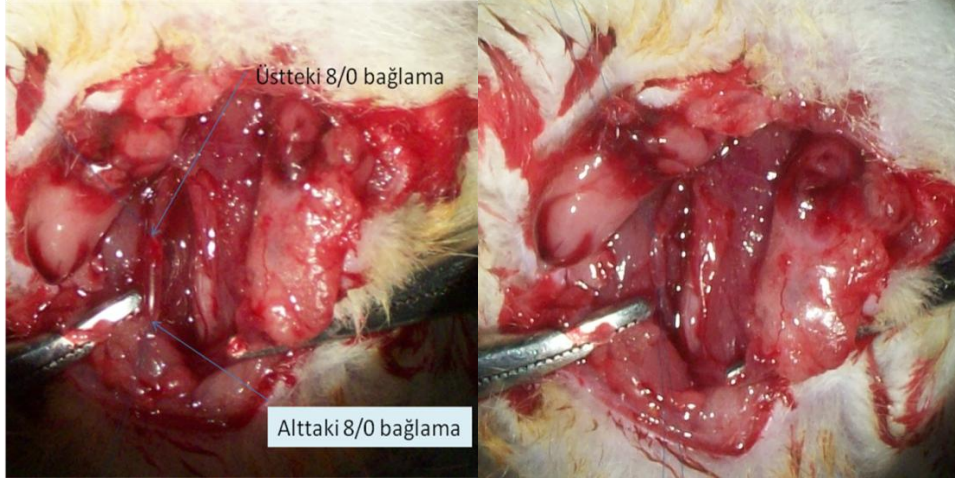
Şekil 8. Sıçanın derin boyun fasya tabakası izleniyor.

Derin boyun fasyası geçildiğinde medialde trakea ve özefagus, lateralde SCM ve CCA görüldü (Şekil 9).



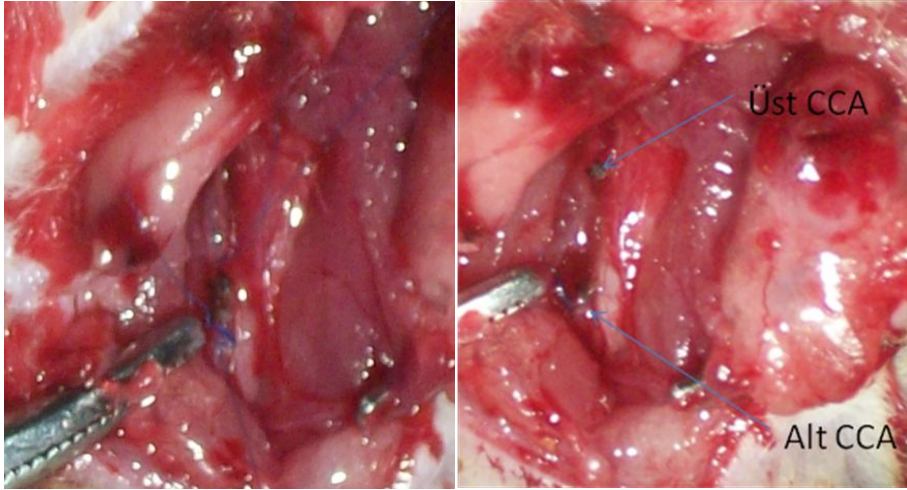
Şekil 9. Sıçanın sağ CCA, SCM, orta hatta Trakea ve Özefagus izlenmekte.

Operasyon mikroskobu altında CCA'nın proksimal ve distalinden 8/0 Ethicon naylon iplik geçirildi ve ardından bağlandı (Şekil 10, 11).



Şekil 10, 11. Üstteki resimlerde CCA bağlanması öncesi hazırlık ve bağlanma sonrası görüntü izlenmekte.

Bağlanan noktalar arasındaki CCA koterize edildi ve kesildi (Şekil 12, 13).



Şekil 12, 13. Solda CCA koterizasyon sonrası ve sağda CCA kesilmesi sonrası görünüm.

Ciltaltı ve cilt anatomisine uygun olarak 2/0 ethicon ipek ile suture edildi.

CCAO'yu takiben 12. saatte dekompressif kraniektomi (DK) uygulaması grup 4, grup 5 ve grup 6'ya yapıldı. Uygulama için sıçan yüzüstü yatırılarak tespit edildi. DK için sağ temporoparyetal geniş cilt insizyonu sonrası ciltaltı temporal kas izlendi. Temporal kas periostal tabaka ile beraber kemikten sıyrıldı (Şekil 14, 15).



Şekil 14, 15. Solda temporal kas sıyrılmadan ve sağda ise periostal dokudan ayrıştırıldıktan sonraki görüntü izlenmekte.

Dişçi drili ile yapılan dekompressif kraniektomi esnasında altta yatan korteksin ısı etkisi ile zarar görmemesi amacıyla % 0.9'luk serum fizyolojik ile irrigasyon yapılarak 5x5 mm'lik kraniektomiyi takiben dura mater 30- gauge iğne ile kurvilineer insizyon yapılarak açılarak parankimal doku görüldü (Şekil 16).



Şekil 16. Sağ temporoparyetal kraniektomi yapılmış dura açılmış serebral doku izlenmekte.

Ardından temporal kas ve cilt usulüne uygun olarak kapatıldı (Şekil 17). Tüm gruplarda CCAO sonrası sıçanın sağ göz kapağının sola göre kapanmış olduğu izlendi.



Şekil 17. Kraniektomi ameliyatında cilt kapatılması sonrası görünüm. Sağ göz kaşağının sola göre kapalı lduğu izlenmekte.

Medikal tedavi amacı ile grup 2 ve grup 5'e hipertonic salin (%3 100 cc'lik) (1ml/kg) dozunda CCA oklüzyonu sonrası 1., 12. ve 24. saatte intraperitoneal yolla uygulandı. Mannitol (%20 100 cc'lik) (1 gr/kg) çözeltisinde grup 3 ve grup 6 'ya CCA oklüzyonunu takiben 1. , 12. ve 24. saatte intraperitoneal yolla uygulandı.

Nörolojik Muayene

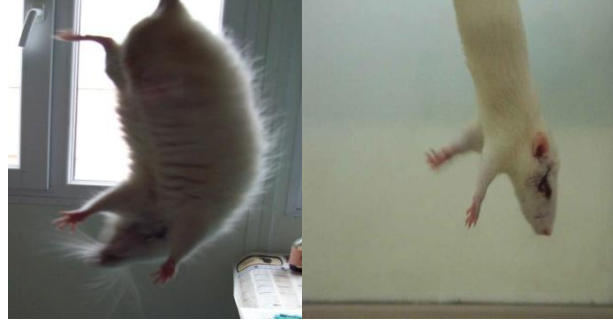
Nörolojik muayene için Bederson tarafından tanımlanan ve Kawamura tarafından modifiye edilen puanlama sistemi kullanıldı (111). Buna göre:

- 0 puan: Normal nörolojik muayene
- 1 puan: Sol ön pençede güçsüzlük
- 2 puan: Yürürken sol tarafa doğru dönerek daire çizme
- 3 puan: Hafif itme sonucunda sola düşme
- 4 puan: Spontan olarak yürüyememe.

Sağlıklı sıçanlar kuyruklarından tutularak havaya kaldırıldıklarında normalde her iki ön ekstremitelelerini yere doğru uzatmaktadırlar. CCA oklüzyonu yapılan sıçan ise kontralateral üst ve alt ekstremitesini yere doğru uzatamamaktadır (şekil 19, 20). Kontralateral üst ekstremitede direnç kaybı, sıçanlar kuyruklarından havaya kaldırılarak kafesin tellerine tutunmalarının gözlemlenmesi ile değerlendirildi. Altı grupta da parezik ekstremitede direnç kaybı görülmüştür. Ancak sakrifikasyon öncesi 24. saatte sıçanların 4 ekstremitesinde de belirgin defisit izlenmedi. CCA enfarktını

takiben 24 saat sonra hayvanlar sakrifiye edildi. Grupların dekapitasyon öncesinde yapılan nörolojik muayeneleri arasında anlamlı bir değişiklik bulunmadı.

Sıçanların muayeneleri aşağıdaki resimde gösterilmiştir (Şekil 18, 19).



Resim 18, 19. Sol resimdeki sıçan CCAO'yu takiben sol ekstremitelerini parazi oluşması nedeni ile yere doğru uzatamamakta, sağdaki sıçan ise her iki ön ekstremitelerini sakrifikasyon öncesi yapılan muayenede uzatmış olarak görülmektedir.

3.2. Dekapitasyon ve kesitlerin boyanması

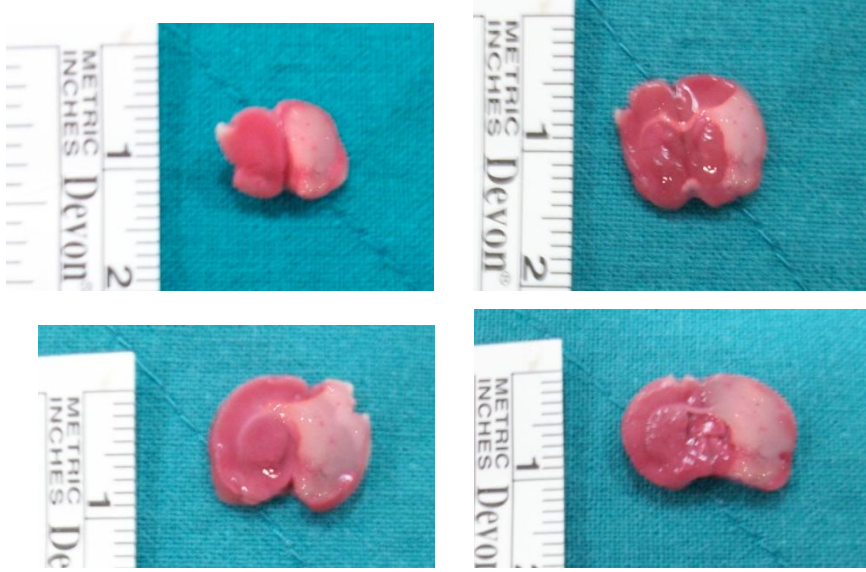
Sıçanlar CCAO'dan 24 saat sonra dekapite edildi. Dekapitasyon işlemi American Veteriner Medical Asosiation(AVMA) Guidelines on Euthanasia (Formerly Report of the AVMA Panel on Euthanasia) 2007 yılındaki dekapitasyon uygulama tekniğine uygun olacak şekilde giyotin ile yapıldı. Ardından sıçanların beyinleri hızlıca çıkarıldı. Patoloji bölümlerince kesit alınması için kullanılan doku kesicisi ile her bir beyin örneği 7 koronal parçaya ayrıldı. Her bir parça % 0.9 luk serum fizyolojik içinde % 2'lik TTC ile immerse edildikten sonra 30 dakika karanlık ortamda 37 C'de inkübe edildi. İnkübasyondan sonra dokular % 10'luk formalin içinde boyaların kesitlere işlenmesi için bekletildi. Bu işlemler sonucunda beyin infarkt alanları boyanmamış beyaz alanlar halinde kalırken infarkt olmayan beyin kısımları pembe veya kırmızıya boyandı. Ayrıca hiç CCAO yapılmayan bir adet sıçan da normal doku örneği amacı ile hiçbir medikal ve cerrahi tedavi yapılmadan dekapite edilerek aynı süreçlere tabi tutuldu (Şekil 20-24).

Digital fotoğraf makinası (Kodak 8.2 mp digital kamera) ile kesitler boyama sonrası çekildi. Kesit alanları çalışmada kullanılan sıçanların vücut ağırlıklarının farklı olması nedeniyle herbir sıçanın alınan kesitlerdeki total beyin alanları farklılık

gösterdiği için rölatif enfarkt alanları total beyin alanına göre yüzde olarak belirlendi. Her bir kesitte total beyin alanı ve varsa enfarkt alanları image analiz sistemi (Digimizer image analise system) ile hesaplandıktan sonra enfarkt alanının tüm beyin alanına oranı yüzde (%) olarak bulundu. Bulunan enfarkt yüzdeleri herbir beyin için ayrı ayrı toplanarak o beyinden alınan kesit sayısına bölündü. Böylece her bir beyne ait enfarkt alanı yüzdesi bulundu. Her bir beyne ait enfarkt alanı yüzdeleri toplanarak çalışılan sıçan sayısına bölünerek ve her gruba ait ortalama enfarkt oranı bulundu.



Şekil 20. Oklüzyon yapılmayan sıçan kesitleri



Şekil 21, 22, 23, 24. CCA oklüzyonu sonrası sıçan beyinlerine ait kesitsel örnek görüntümler.

Bu tez çalışması AİBÜ Hayvan Araştırmaları Yerel Etik Kurulu'nun 15.02.2011 tarih, B.30.2.ABÜ.0.05.05-050.01.04-12 sayılı yazısı ile uygun bulunmuş (Ek 1) ve Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Laboratuvarında yapılmıştır.

4. BULGULAR

Peroperatif dönemde hiçbir sıçan ölmeydi. CCA oklüzyonu yapılmasına rağmen enfarkt olmayan sıçan görülmedi. Her grupta enfarkt alanları, image analizi sistemi Digimizer medical imaging yazılım Versiyon 3.7.0.0 kullanılarak her bir resim için ayrı ölçüm yapıldı. Dekompresif kraniektomi sonrası örnek bir sıçanın Kranial Tomografisi çekildi.

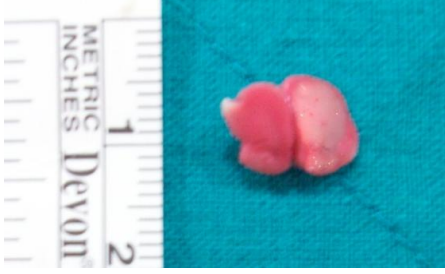
4.1. Enfarkt oranının hesaplanması:

Çalışmada kullanılan sıçanların vücut ağırlıklarının farklı olması nedeniyle her bir sıçanın alınan kesitlerdeki total beyin alanları farklılık gösterdiği için rölatif enfarkt alanları total beyin alanına göre yüzde olarak belirlenmiştir. Bu nedenle her bir sıçan beyninden 7 kesit alındı ve her bir kesitin total beyin alanı ve varsa enfarkt alanları image analiz sistemi ile hesaplandıktan sonra enfarkt alanının tüm beyin alanına oranı yüzde (%) olarak bulundu. Bulunan enfarkt yüzdeleri her bir beyin için ayrı toplanarak o beyinden alınan kesit sayısına bölündü. Böylece her bir beyne ait enfarkt alanı yüzdesi bulundu. Her bir beyne ait enfarkt alanı yüzdeleri toplanarak çalışılan sıçan sayısına bölünerek, her gruba ait ortalama enfarkt oranı bulundu (Tablo 3).

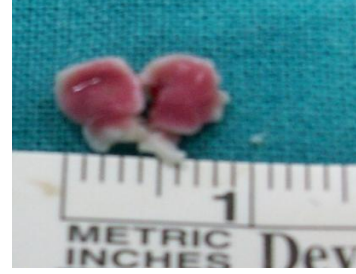
Tablo 3. Her gruptaki sıçanlara ait ortalama enfarkt oranları aşağıda belirtilmiştir.

Gruplar	1.sıçan	2.sıçan	3.sıçan	4.sıçan	5.sıçan	Ortalama
Grup 1	27,14%	28,76%	30,47%	27,77%	25,36%	27.9 %
Grup 2	16,01%	13,64%	14,04%	11,83%	13,17%	13,7 %
Grup 3	17,79%	14,64%	15,03%	13,63%	14,19%	15,0 %
Grup 4	11,09%	9,87%	11,31%	10,30%	10,29%	10,5 %
Grup 5	9,17%	9,10%	6,87%	7,61%	7,60%	8,0 %
Grup 6	9,34%	10,41%	9,54%	9,66%	9,61%	9,7 %

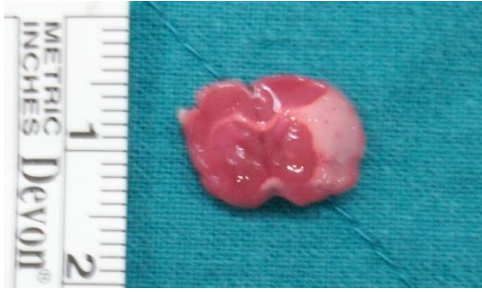
Kontrol grubunda enfarkt oranı ortalama %27,9 olarak bulundu. CCA oklüzyonu ve CCAO+DK gruplarından örnek bir sıçana ait resimler aşağıda sunulmuştur (Şekil 25 a,b,c,d,e,f,g).



1.grup CCAO 1.kesit



4.grup CCAODK 1.kesit



1.grup CCAO 2.kesit



4.grup CCAODK 2.kesit



1.grup CCAO 3.kesit



4.grup CCAODK 3.kesit



1.grup CCAO 4.kesit



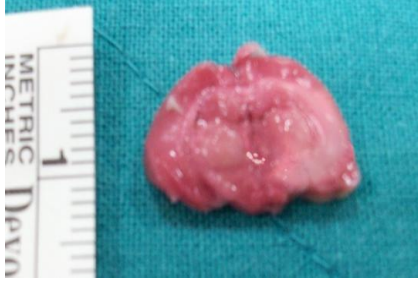
4.grup CCAODK 4.kesit



1.grup CCAO 5.kesit



4.grup CCAODK 5.kesit



1.grup CCAO 6.kesit



4.grup CCAODK 6.kesit



1.grup CCAO 7.kesit



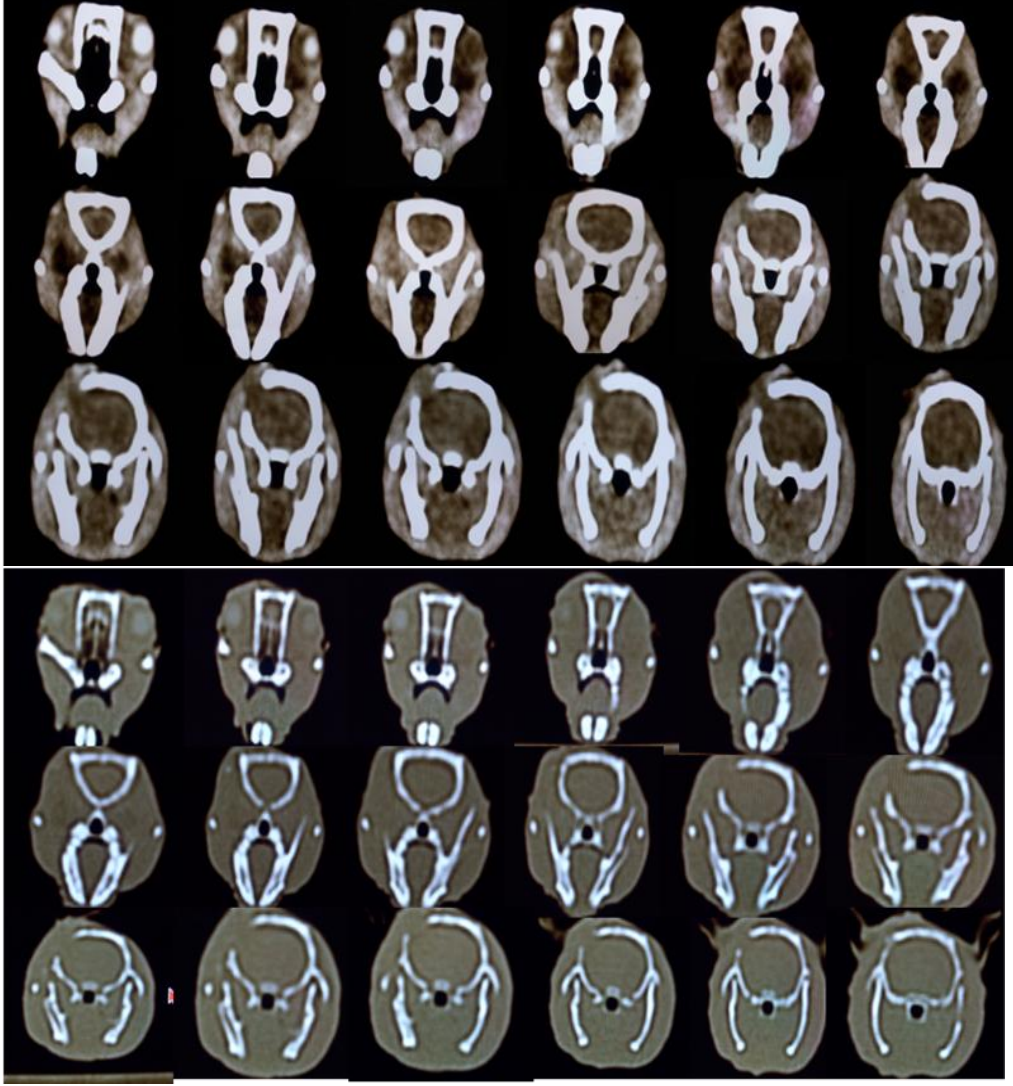
4.grup CCAODK 7.kesit

Kontrol

Kraniektomi

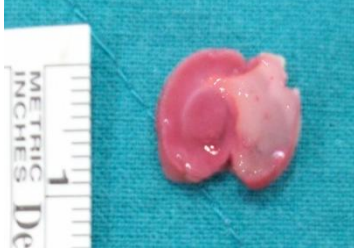
Şekil 25(a, b, c, d, e, f, g). Kontrol ve kraniektomi gruplarının karşılaştırılmasına örnek resimler dizisi.

Kraniyektomi grubundan alınan bir sıçanın çekilen Beyin Tomografisi aşağıdaki resimde görülmektedir (Şekil 26).



Şekil 26. Dekompresif kraniyektomi sonrası örnek bir sıçanın çekilen Beyin Tomografisi (parankim ve kemik pencere)

Aşağıdaki resimlerde diğer gruplardaki sıçanlardan alınan beyinlerin ortalama alana sahip örnek kesit aralıklarındaki resimler gösterilmiştir (Şekil 27-32).



Şekil 27. Grup 1 CCAO' dan bir örnek



Şekil 28. Grup 2 CCAO+HS' den bir örnek



Şekil 29. Grup 3 CCAO+MN' den bir örnek



Şekil 30. Grup 4 CCAO+DK' dan bir örnek

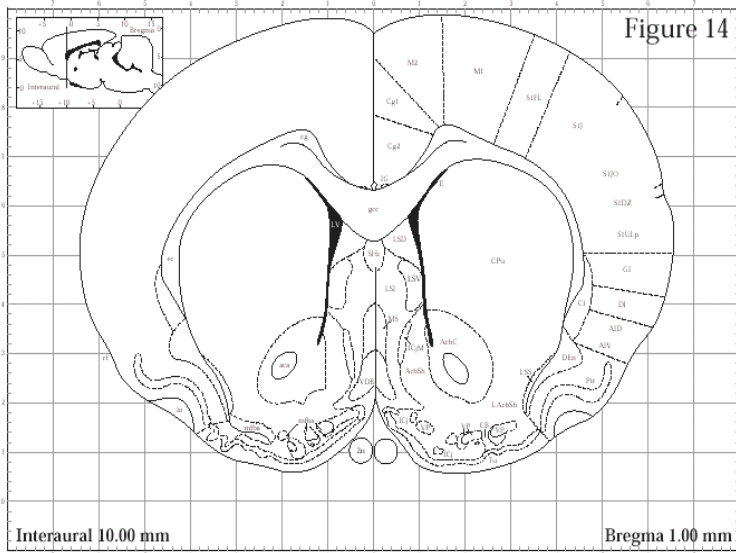
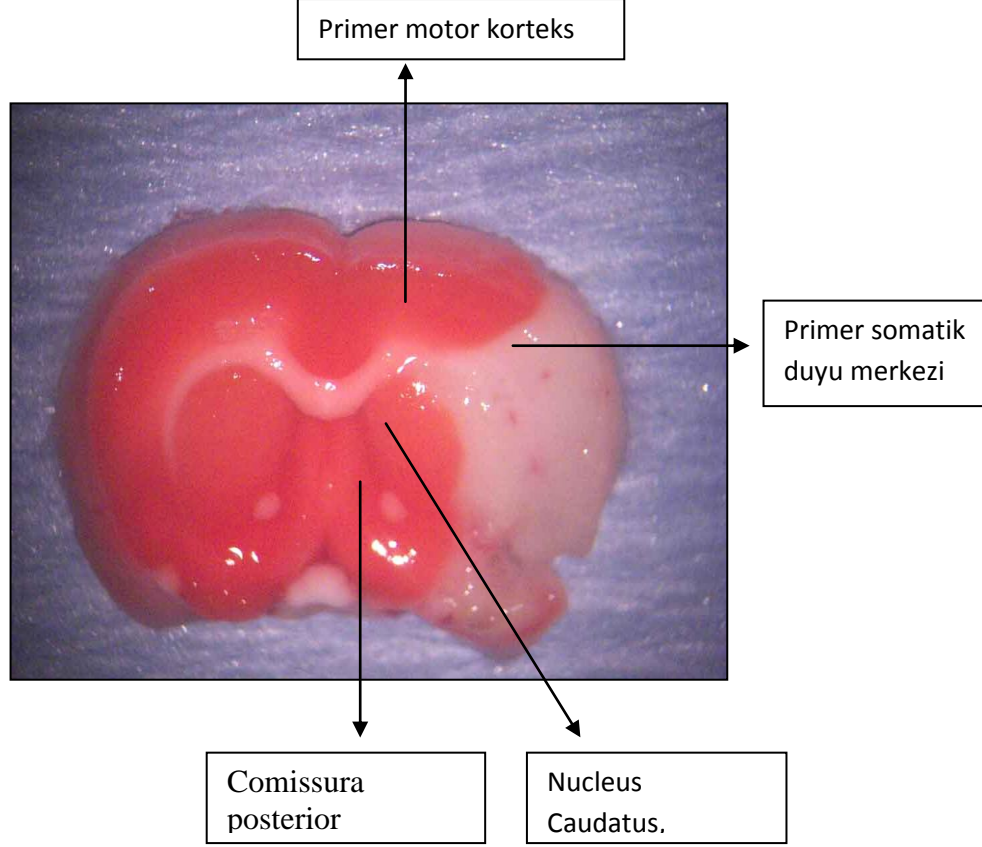


Şekil 31. Grup 5 CCAO+DK+HS' den örnek



Şekil 32. Grup 6 CCAO+DK+MN' den örnek

Sıçanlarda CCA oklüzyonu ile gelişen enfarkt alanları sıçan beyin atlası ile karşılaştırılmıştır (91). CCA oklüzyonu sonrasında sıçanlarda hemisferik enfarkt gelişmiştir (Şekil 33, 34).



Şekil 33, 34. Kontrol grubuna ait bir kesitin sıçan beyin atlası ile karşılaştırılması

4.2. İstatistiksel çalışmalar

Grupların birbiri ile karşılaştırılması ve istatistik çalışmaları SPSS-Windows versiyon 18 yardımıyla yapılmıştır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu saptanmıştır. $p < 0.05$ değeri anlamlı olarak değerlendirildi.

Gruplar arasında farklılığın tespiti için ilk olarak tek yönlü varyans analizi (F testi) 'nin parametrik olmayan karşılığı Kruskal-Wallis varyans analizi ile yapıldı. Kruskal Wallis nonparametrik test yapılması sonrası $p < 0.05$ değeri çıktı. Bu test yapıldığında test içinde bize χ^2 değerini üretti. Yapılan χ^2 testi ile iki yüzde arasındaki farkın anlamlılığına bakıldı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu saptandı ($p < 0.05$).

Ardından parametrik testlerden tek yönlü varyans analizi One-Way ANOVA testi ile yapıldı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu saptandı ($p < 0.05$).

Hangi gruplar arasında farklılık olduğunu anlamak için de Mann Whitney U (iki bağımsız değişkeni kendi aralarında kıyaslama yapan veya iki ortalama arasındaki farkın anlamlılığını saptayan test) testi ile gruplar analiz edildi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu saptandı ($p < 0.05$).

Birçok değişkeni bir arada kıyaslamak içinde tüm gruplar arasında (multipl karşılaştırmalı test için) Tukey testi analizi yapıldı. gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu saptanmıştır ($p < 0.05$) (Tablo 4, 5).

Tablo 4. Aşağıdaki tabloda enfarkt oranları ile Std. deviasyonlar verilmiştir.

Gruplar	Ortalama (%)	N	Std. Deviasyon
Grub 1: CCAO (kontrol grubu)	27,9000	5	1,89675
Grub 2: CCAO+HS	13,7380	5	1,51871
Grub 3: CCAO+MN	15,0560	5	1,61492
Grub 4: CCAO+DK	10,5720	5	0,60400
Grub 5: CCAO+DK+HS	8,0700	5	1,01777
Grub 6: CCAO+DK+MN	9,7100	5	0,40447

Tablo 5. Aşağıdaki tabloda Chi-x² test sonuçları verilmiştir.

Test istatistik ^{a,b}

Chi-x ²	
Enfarkt oranı	27,297
Grup sayısı (n-1)	5
Anlamlılık (p<0.05)	0,0001

a.Kruskal Wallis Test

b. Değiştirilebilir değer: Grup

Gruplar arasında non parametrik testler yapılmıştır. Farkların hangi gruplar arasında olduğunu saptamak için Mann-Whitney U testi (İki bağımsız değişkeni kendi aralarında test eden test) yapılmıştır.

Mann-Whitney U testi sonuçlarına göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (z = -2.611: p < 0.05) (Resim 35).

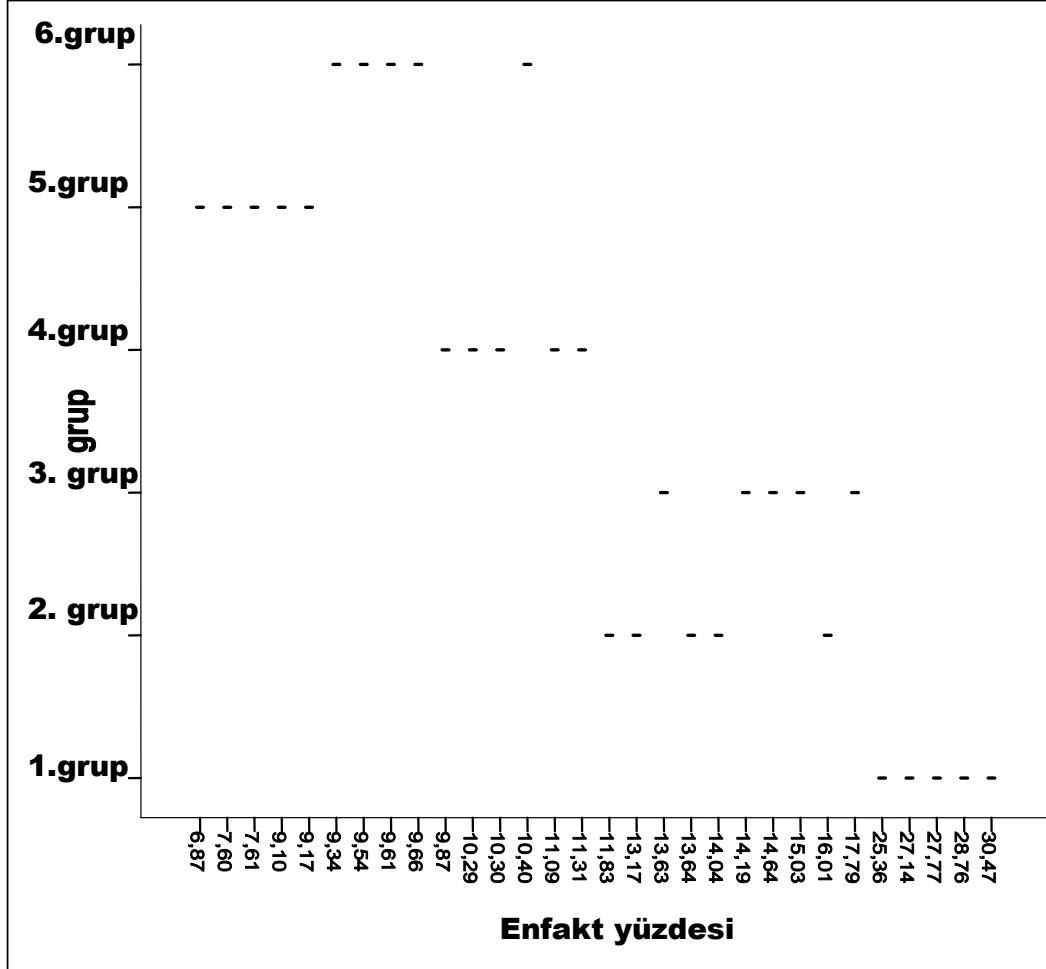
Grup 1 (CCAO) ile grup 2(CCAO-HS) arasında yapılan Mann-Whitney U testinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p<0.05).

Grup 1 (CCAO) ile grup 3(CCAO-MN) arasında yapılan Mann-Whitney U testinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p<0.05).

Grup 1 (CCAO) ile grup 4(CCAO-DK) arasında yapılan Mann-Whitney U testinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p<0.05).

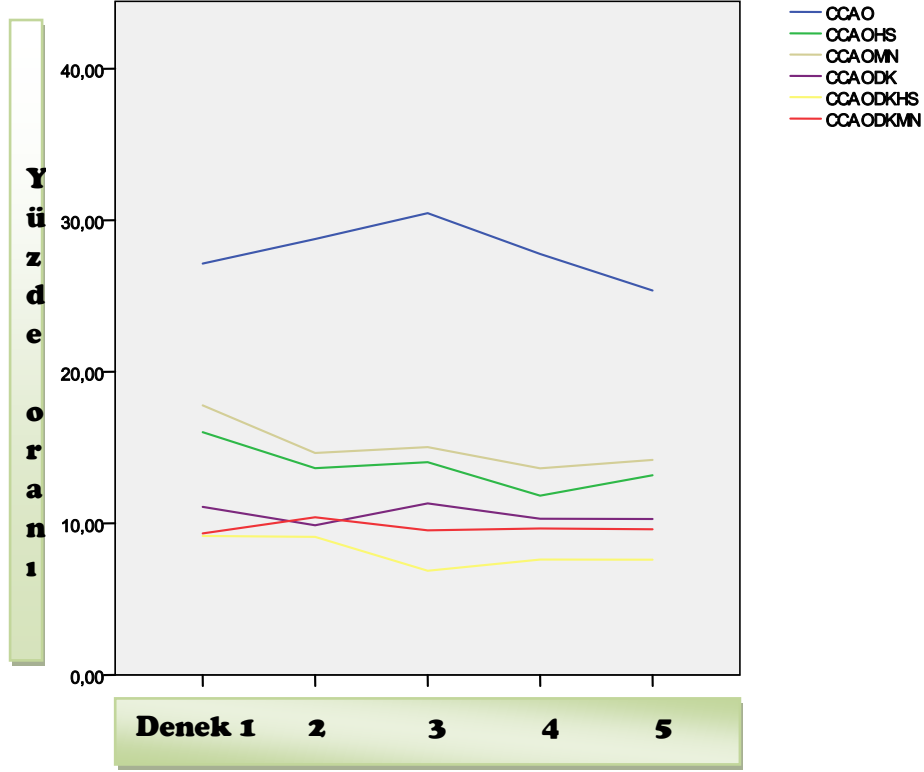
Grup 1 (CCAO) ile grup 5(CCAO-DK-HS) arasında yapılan Mann-Whitney U testinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p<0.05).

Grup 1 (CCAO) ile grup 6(CCAO- DK-MN) arasında yapılan Mann-Whitney U testinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0.05$).



Resim 35. Mann-Whitney U testi sonuçları

Aşağıdaki grafikte tüm gruplar arasındaki enfarkt volüm oranları gösterilmiştir (Şekil 36).



Şekil 36 . Gruplar arasındaki infarkt oranları renkli çizgilerle gösterilmiştir.

Oneway –ANOVA (karelerin toplamı) testinde de anlamlı fark saptanmıştır.

(F(5,29)= 154,539; p< 0 .05) (Tablo 6)

Tablo 6. Oneway –ANOVA istatistik sonuçları

	Karelerin Toplamı	Serbestlik derecesi	Ortalamaların Karesi	F	Anlamlılık değeri
Gruplar arası	1297,658	5	259,532	154,539	0,001

(F değeri toplam veri-1 sonucunda F tablosunda yer alan değerdir. F tablosunda yer alan değer karşılığı p<00.5 ise anlamlı olarak değerlendirilir.)

Multipl karşılaştırmalı olarak Tukey testi analizi yapılmıştır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlılık oranı $p < 0.05$ olarak alınmış, $p < 0.05$ ise anlamlı olarak kabul edilmiştir. Genel analiz tablosu aşağıda verilmiştir (Tablo 7).

Tablo 7. Tukey testi genel analiz sonuçları

Grup	Diğer grup	Ortalama fark	Standart sapma	Anlamlılık	95% Güven aralığı	
					Alt sınır	Üst sınır
CCAO	CCAOMS	14,16200*	0,81961	0,001	11,6278	16,6962
	CCAOMN	12,84400*	0,81961	0,001	10,3098	15,3782
	CCAODK	17,32800*	0,81961	0,001	14,7938	19,8622
	CCAODKHS	19,83000*	0,81961	0,001	17,2958	22,3642
	CCAODKMN	18,19000*	0,81961	0,001	15,6558	20,7242
CCAOMS	CCAO	-14,16200*	0,81961	0,001	-16,6962	-11,6278
	CCAOMN	-1,31800	0,81961	0,601	-3,8522	1,2162
	CCAODK	3,16600*	0,81961	0,009	0,6318	5,7002
	CCAODKHS	5,66800*	0,81961	0,001	3,1338	8,2022
	CCAODKMN	4,02800*	0,81961	0,001	1,4938	6,5622
CCAOMN	CCAO	-12,84400*	0,81961	0,0001	-15,3782	-10,3098
	CCAOMS	1,31800	0,81961	0,601	-1,2162	3,8522
	CCAODK	4,48400*	0,81961	0,001	1,9498	7,0182
	CCAODKHS	6,98600*	0,81961	0,001	4,4518	9,5202
	CCAODKMN	5,34600*	0,819610	0,001	2,8118	7,8802

CCAODK	CCAO	-17,32800*	0,81961	0,001	-19,8622	-14,7938
	CCAOKS	-3,16600*	0,81961	0,009	-5,7002	-,6318
	CCAOMN	-4,48400*	0,81961	0,001	-7,0182	-1,9498
	CCAODKHS	2,50200	0,81961	0,054	-,0322	5,0362
	CCAODKMN	0,86200	0,81961	0,895	-1,6722	3,3962
CCAODKHS	CCAO	-19,83000*	0,81961	0,0001	-22,3642	-17,2958
	CCAOKS	-5,66800*	0,81961	0,0001	-8,2022	-3,1338
	CCAOMN	-6,98600*	0,81961	0,0001	-9,5202	-4,4518
	CCAODK	-2,50200	0,81961	0,054	-5,0362	0,0322
	CCAODKMN	-1,64000	0,81961	0,371	-4,1742	0,8942
CCAODKMN	CCAO	-18,19000*	0,81961	0,0001	-20,7242	-15,6558
	CCAOKS	-4,02800*	0,81961	0,001	-6,5622	-1,4938
	CCAOMN	-5,34600*	0,81961	0,001	-7,8802	-2,8118
	CCAODK	-,86200	0,81961	0,895	-3,3962	1,6722
	CCAODKHS	1,64000	0,81961	0,371	-0,8942	4,1742

Bu sonuçlara göre;

Grup 1 ile diğer tüm gruplar arasında yapılan multipl karşılaştırmalı Tukey testinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p < 0.05$).

Grup 2 ile diğer tüm gruplar arasında yapılan multipl karşılaştırmalı Tukey testinde (grup 3 hariç) istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p < 0.05$).

Grup 3 ile diğer tüm gruplar arasında yapılan multipl karşılaştırmalı Tukey testinde (grup 2 hariç) istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p < 0.05$).

Grup 4 ile diğer tüm gruplar arasında yapılan multipl karşılaştırmalı Tukey testinde (grup 5 ve 6 hariç) istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p < 0.05$).

Grup 5 ile diğer tüm gruplar arasında yapılan multipl karşılaştırmalı Tukey testinde (grup 4 ile grup 6 hariç) istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p < 0.05$).

Grup 6 ile diğer tüm gruplar arasında yapılan multipl karşılaştırmalı Tukey testinde (grup 4 ile grup 5 hariç) istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p < 0.05$).

Multipl karşılaştırmalı Tukey testinde grup 2 ile grup 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p > 0.05$) (Tablo 8).

Tablo 8. CCAOHS ile CCAOMN arasındaki Tukey analizi

Gruplar	Ortalama fark	Standart sapma	Anlamlılık	95% Güven aralığı	
				Alt sınır	Üst sınır
CCAOHS ile CCAOMN	-1,31800	0,81961	0,601	-3,8522	1,2162

Multipl karşılaştırmalı Tukey testinde grup 4 ile grup 5 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p > 0.05$) (Tablo 9).

Tablo 9. CCAODK ile CCAODKHS arasındaki Tukey analizi

Gruplar	Ortalama fark	Standart sapma	Anlamlılık	95% Güven aralığı	
				Alt sınır	Üst sınır
CCAODK CCAODKHS	2,50200	0,81961	0,054	-0,0322	5,0362

Multipl karşılaştırmalı Tukey testinde grup 4 ile grup 6 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo10).

Tablo 10. CCAODK ile CCAODKMN arasındaki Tukey analizi

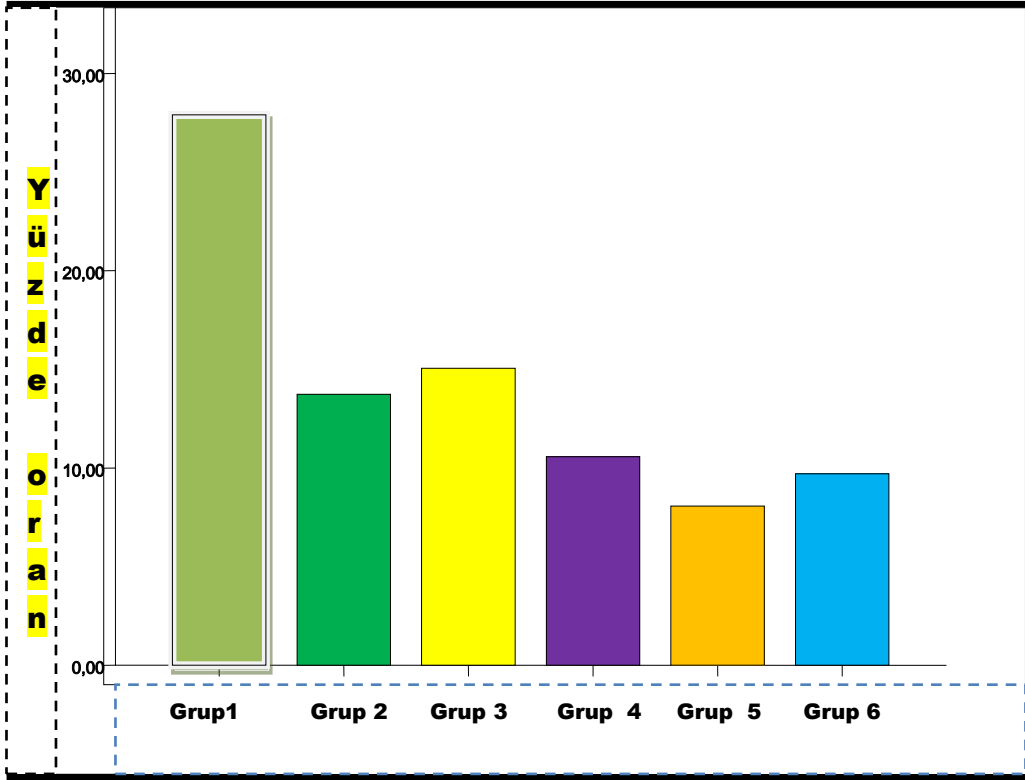
Gruplar	Ortalama fark	Standart sapma	Anlamlılık	95% Güven aralığı	
				Alt sınır	Üst sınır
CCAODK CCAODKMN	0,86200	0,81961	0,895	-1,6722	3,3962

Multipl karşılaştırmalı Tukey testinde grup 5 ile grup 6 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 11).

Tablo 11. CCAODKHS ile CCAODKMN arasındaki Tukey analizi

Gruplar	Ortalama fark	Standart sapma	Anlamlılık	95% Güven aralığı	
				Alt sınır	Üst sınır
CCAODKHS CCAODKMN	-1,64000	0,81961	0,371	-4,1742	0,8942

Gruplar arasındaki enfarkt oranları aşağıdaki şekilde resimlendirilerek gösterilmiştir.(Şekil 37)



Şekil 37. Gruplar arasındaki enfarkt oranları

5. TARTIŞMA:

Travmatik ve travmatik olmayan birçok süreç sonucunda karşımıza çıkan serebral iskemik, günümüzün en önemli mortalite ve morbidite sebeplerindedir. Primer iskemik veya travmatik serebrovasküler olayların ya da sekonder zedelenmenin oluşturduğu iskemik hasarın önlenmesi amacıyla, geçmişte farklı mekanizmalarla etki gösteren birçok ilaç veya cerrahi yöntem denenmiş ve günümüzde de denenmektedir. Bugün için halen bu problemi tamamen çözecek yöntem veya ilaç bulunamamıştır. Denenen birçok ilaç, mekanizmaların biri veya birkaçı üzerinden etkili olmakta, çok karmaşık ve multifaktöryel cereyan eden bu olaylar zincirini kökten çözememekte, kısıtlı fayda oluşturmaktadır (69).

Güncel bilgilerimiz ışığında anti-eksitotoksik, anti-enflamatuar, antioksidan ve/veya anti-apoptotik olan, SSS'ye rahatça geçebilen, yan etkisi tolere edilebilir olan, iskemik oluşumundan 4-6 saat geçtikten sonra bile kullanıldığında etkisi olabilen, diğer nöron koruyucu maddelerle olumsuz etkileşimi olmayan maddeler ideal nöron koruyucudur (70). Henüz bu şartları karşılayan ideal madde veya yöntem bulunamamıştır.

Kollateral damarlarca sınırlı perfüzyonu olan, iskemik doku etrafındaki penumbra bölgesinde bulunan hücreler saatlerce canlı kalabilmekte, şayet tekrar yeterli perfüzyon sağlanamazsa buradaki hücreler de ölüme gitmektedir. Apoptozis ile ilgili yapılan çalışmalar sayesinde bu alanın iskemiden kurtarılacak hedef bölge olduğu ortaya konmuştur (71). Deneysel çalışmalarda birçok ilaçla bu apoptotik süreç azaltılarak veya yavaşlatılarak zaman kazanılması, reperfüzyonla da bir kısım işlevlerin tekrar kazanılması hedeflenmiştir. Bu olumlu tabloya ve reperfüzyonun bazı işlevleri düzeltmesine rağmen, tam tersine serbest oksijen radikallerinin oluşup hasarın ilerlemesine de neden olabilmektedir (72, 73).

Yakın zamanlarda; glutamat reseptör antagonistleriyle (74, 75), kalsiyum kanal engelleyicileri (76), serbest oksijen radikallerini yok edici ajanlar (77, 78), sitikolin (79), hipotermi (80) ve bazen de bunların kombinasyonları ile yapılan birçok çalışmada nöron koruyucu olumlu sonuçlar rapor edilmiştir.

R. Kollmar ve arkadaşları tarafından yapılan '*İskemik inme: Akut tedavisi, yoğun bakımı ve gelecekteki açılımlar*' isimli çalışmasında deneysel çalışmaların devam etmesi gerektiğini ve belki de inme tedavisinde kombinasyon tedavilerinin bir arada uygulanabilir olacağını belirtmiştir (81).

Ancak yapılan deneysel çalışmaların sonuçlarında iskemik çağlayanı belli bazı basamaklarda durdurmak ve iskemik harabiyeti önlemek mümkün olabilmıştır. Biz

çalışmamızda tek bir “*silver bullet*” tedavisi kullanılması yerine literatürdeki bilgiler ışığında kombinasyon tedavisini uyguladık. Bu amaçla yaptığımız çalışmada, nöron koruyucu etkileri deneysel çalışmalarla tek tek gösterilmiş olan mannitol, hipertonic salin ve dekompressif kraniektominin, enfarkt hacmi üzerine olan etkilerinin tek ve kombine kullanımını üzerindeki etkilerini karşılaştırmalı çalışma yaparak araştırmayı amaçladık. Bu çalışma ile karotis oklüzyonu sonrası reperfüzyon yapılmadan geri dönüşümsüz iskemik hasarda, medikal tedavi ile birlikte iskemik volümü azaltıcı etkisi ispatlanmış bir cerrahi tedavi olan dekompressif kraniektominin tek ve birlikte kullanımının ne düzeyde etkisinin olacağını belirlemek istedik.

Deneysel serebral oklüzyon modelleri ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. En yaygın ve kolay uygulanabilir olarak tek veya iki taraflı karotis oklüzyonu ve orta serebral arter oklüzyonu en sık kullanılan model olmuştur. Biz de çalışmamızda en kesin ve güvenilir model olarak tek taraflı oklüzyon modelini seçtik.

En önemli problemin oklüzyon sonrası hücresel düzeyde iskemik hasarda ilk 72 saatin çok önemli olması nedeni ile iskemik enfarkt ve ödem oluşumunun azaltılması için erken dönemde cerrahi ve medikal tedavinin yapılması gerektiği, geç yapılan tedaviler sonrası geri dönüşümsüz iskemik sürecin durdurulamadığı yapılan birçok çalışma sonucu gösterildiğinden, çalışmamızda erken dönem tedavide volüm azaltıcı etkinlik saptanmaya çalışılmıştır. Deneysel çalışmamız ile ilgili literatür taramasında reperfüzyon yapılmadan iskemide dekompressif tedavi ile medikal tedavi kullanımı ile ilgili karşılaştırmalı çalışma saptanmadı. Yalnızca erken dönem reperfüzyon ile ilgili yapılan birkaç adet karşılaştırmalı çalışma bulundu (95, 96).

İskemik reperfüzyonda son dönemde yapılan birçok çalışma reperfüzyonun hali hazırda kendisinin hasara yol açtığı ve bu hasarı azaltmak için de birçok medikal tedavinin denendiği gösterilmiştir. Reperfüzyonun özellikle iskeminin erken döneminde yapılmaması durumunda da belirgin bir fayda sağlamadığı belirtilmiştir. Reperfüzyonun günümüz şartlarında iskemik enfarkt etyolojileri dikkate alındığında ne derece zor olduğu aşikardır. İskemik enfarkta tedavide günümüz şartlarında kliniklerce erken dönemde en kolay uygulanabilir yöntem olarak medikal tedavinin yanında dekompressif kraniektomi olması nedeni ile tek veya kombine tedavinin erken dönemde ne şekilde sonuçlanacağını saptamak istedik.

Joshua B. Bederson ve ark.’ları tarafından yapılan sıçanlarda serebral enfarktın taramasında ve algılanmasında TTC’nin değerlendirilmesi ile ilgili yazısında TTC’nin hızlı, güvenilir, ucuz, tespiti kolay ve enfarkt alanını göstermede uygun bir madde olduğunu belirtmiştir (82).

Isayama K. ve ark.’ları tarafından yapılan benzer bir çalışmada da TTC perfüzyon tekniği Hemotoksilin-Eozin ile karşılaştırılmış, TTC’nin immersiyonunun Hemotoksilin-eozin’e göre serebral dokuya daha hızlı fikse olduğunu ve enfarkt kenarlarını daha net bir şekilde gösterdiğini belirtmiştir (83).

Çalışmamızda TTC maddesini bu çalışmalardaki aynı oranlarda kullanarak hızlı, kolay, makroskopik olarak rahat izlenebilir olması nedeni ile tercih ettik. Çalışmamızda da TTC'nin yayınlardakine benzer oranlarda her bir örnelemeye benzer fiksasyonunu gözlemledik. 24. saat sakrifikasyonun amacı da sıçanlarda iskemik değişikliklerin erken dönemdeki etkilerini izlemeye çalışmaktır.

Tek taraflı karotis oklüzyon modeli ile ilgili birçok çalışma yapılmış ve bu çalışmalarda iskemik serebral doku içindeki kan akım hızları, intrakranial basınç miktarları, iskemik dokuda meydana gelen metabolik değişiklikler ortaya konularak anlatılmıştır. 1956 yılında Scarcella tarafından yapılan çalışma dekompressif kraniektomi ile ilgili ilk çalışmalardan biri olmuştur(84). 1981 yılında Tamura ve ark.'ları serebral iskemide deneysel çalışmaların modelini oluşturmuştur. 1989 yılında da kraniektomisiz endovasküler oklüzyon modeli ilk defa Zea Longa E. ve ark.'ları tarafından anlatılmıştır (85).

Delashaw JB ve ark.'ları tarafından '*Sağ hemisferik serebral enfarktın tedavisi*' isimli yapılan klinik çalışmada 9 hastaya (Bu hastaların yedisinde unkal herniasyon gelişmesi sonrası) dekompressif kraniektomi tedavisi uygulandığı, postop 1. gün 6 hastada nörolojik iyileşme izlendiği anlatılmış. Bu hastaların 5 ila 25 aylık zaman aralıklarındaki takiplerinde 6 hastanın fonksiyonel bağımlı, 3 hastanın da fonksiyonel bağımlı ve bir miktar yardım gerektirir şeklinde yaşamlarını idame ettirdiğini, hemisferik kraniektominin geniş serebral enfarkt ve malign serebral ödem tedavisinde yaşam kurtarıcı ve uzatıcı etkiye sahip olduğunu belirtmiştir (86).

Ng LKY ve Nimmannitya J'nin '*Malign serebral ödemli masif serebral enfarkt*' isimli patolojik inceleme yaptığı postmortem çalışmada 353 kişide supratentoryal enfarkt izlendiği ve 45 kişide masif beyin ödemi tespit edildiği, 45 kişiden 35'inin ölüm sebebi akut beyin ödemi ile ilişkili transtentoryal herniasyon olduğu anlatılmıştır (87).

Rengachary SS, Young PH, Ivamoto HS ve Ojemann RG'nin ayrı ayrı yaptıkları benzer çalışmalarda da masif serebral veya serebellar enfarktın tedavisinde dekompressif hemikraniektominin efektif fayda sağlayabileceğini kanıtlamışlardır (88).

Ancak Rengachary SS ve ark.'larının başka bir çalışmasında medikal tedavinin tam faydaları için beklemek gerektiğini, bu nedenle dekompressif kraniektominin geri dönüşümsüz beyin sapı hasarı oluşmadan yapılmaması gerektiğini belirtmişlerdir (89).

Young PH ve ark.'ları medikal tedaviyi IKB ile daha yakından kontrol etmek, ihtiyaç halinde ise kraniektomi için daha sonra karar vermek gerektiğini savunmuşlardır (90).

Dekompressif kraniektomi lokalizasyona göre farklılık göstermekte, IKB'yi arttıran nedene göre değişmektedir. Difüz beyin hasarında dekompresyon bilateral hemikraniektomi, bifrontal kraniektomi ve çevresel kraniektomi olarak değişmektedir. Hatashita ve ark.'ları beyin ödeminin gelişmesinde hidrostatik basınç gradientindeki değişikliklerin serebral doku gerilimi ve kompliyansında artışa neden olduğu durumlarda kraniektomiyi önermektedirler (91).

Chambers BR ve ark.'ları akut inmenin prognozunu saptamada en önemli faktörün yaş ve başvuruındaki bilinç durumu olduğunu belirttiler (92).

Ivamoto ve ark.'ları serebral enfarkt nedeni ile kraniektomi yapılan 18 hastanın sonuçlarına göre yaşam sürelerinin yaklaşık % 60 oranında uzadığını belirtmişlerdir. Ancak kraniektomi yapılmayan hastalarda yaşam sürelerinin daha da azaldığını ve ciddi düzeyde sakatlık oluştuğunu saptamışlardır (93).

Kondziolka ve Fazl'ın 5 olgu üzerinden yaptığı '*Serebral enfarktlı hastalarda dekompressif kraniektomi sonrası fonksiyonel iyileşme*' isimli çalışmada dekompressif kraniektomi ile yaşam süresinin uzadığını ve uzun dönem işlevsel sonuçların cesaret verici olduğunu belirtmişlerdir (94). Bu ve benzer birçok çalışma ele alındığında erken dönem dekompressif kraniektomi tedavisinin büyük oranlarda iyileşme sağladığı görülmektedir. Çalışmamızda da dekompressif kraniektomi grubunda benzer sonuçları elde ettik.

Ancak bu yapılan çalışmalarda sadece cerrahi dekompresyon uygulanmış, yanında kombinasyon tedavileri yapılmadığı izlenmiştir. Çalışmamızda ise reperfüzyon yapılmadan geri dönüşümsüz hasarda dekompressif kraniektomiye ile medikal tedavi tek ve ayrı olarak uygulanmıştır. Sonuçlarımız ele alındığında medikal tedaviye eklenen dekompressif kraniektomili kombinasyon tedavisinde enfarkt volümünün belirgin bir düzeyde azaldığı saptanmıştır.

Çalışmamızda enfarkt oranlarına bakıldığında sırası ile %27.9 ile CCAO grubu, % 15.0 ile CCAOMN grubu, % 13.7 ile CCAOHS, % 10.5 ile CCAODK, % 9.7 ile CCAODKMN, % 8.0 ile CCADKHS grubu gelmekteydi. Medikal tedavi yapılan gruplar ile cerrahi gruplar arasında enfarkt hacimleri arasında % 3.7 ile % 4.5 oranında anlamlı bir fark izlendi.

Engelhorn ve ark.'larının yaptığı '*Akut malign serebral hemisferik deneysel inmenin erken dönem tedavisinde dekompressif kraniektomi, reperfüzyon veya kombinasyon tedavisi mi*' adlı çalışmasında geniş hemisferik iskeminin tedavisinde ana hedefin erken reperfüzyon olduğunu, ayrıca erken dekompressif kraniektominin de enfarkt volümünde azalma sağladığını söylemiştir. Ancak reperfüzyona eklenen dekompresyonun enfarkt ve ödem miktarında tekli tedavi rejimine göre bir fark oluşturmadığını saptamıştır (95).

Bizim çalışmamızda ise oklüzyon sonrası medikal tedavi ile medikal tedaviye eklenen dekompressif kraniektominin tekli tedaviye göre enfarkt oranında istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur.

Yine Engelhorn ve ark.'larının yaptığı Malign orta serebral arter enfarktında reperfüzyon, kraniektomi veya bu iki tedavinin kombinasyonu çalışmada hangisinin daha efektif olduğunu tespit etmek istemişler. Bir saat içinde yapılan erken reperfüzyon ile kraniektominin benzer etkiye sahip olduğunu, ancak 1 saatten sonra reperfüzyonun yarar sağlamadığını, geç kraniektominin ise 4. ve 12. saate dahi yapılsa enfarkt volümünde azalma sağlandığını, kombine tedavinin de zamana bağlı olduğunu ilk 1 saatlik zaman dışında ek bir fayda sağlamadığını göstermişlerdir (96).

Engelhorn'un çalışmasında kontrol grubunda ortalama % 43.6, kraniektomi grubunda %19.4, reperfüzyon grubunda % 8.8, reperfüzyon ile kraniektomi kombinasyon grubunda % 18.7 oranında enfarkt alanı oluştuğu saptanmış.

Bizim çalışmamız ile karşılaştırıldığında kontrol grubunda ortalama % 27.9, kraniektomi grubunda % 10.5 enfarkt alanı saptandı. Engelhorn'un reperfüzyon grubu ile çalışmamızdaki oklüzyon-kraniektomi-hipertonik salin kombinasyon grubumuzun enfarkt alanları birbirine eşit yakınlıkta oranlara sahipti. Engelhorn' un çalışması ilk 6 saati içeren bir çalışma olmasına rağmen çalışmamızın 24. saatte sonlanması kombinasyon tedavisi ile ne kadar etkili olduğunu, daha uzun süreçteki çalışmalar için kombine tedaviler ile anlamlılığını arttırabileceğini göstermiştir. Bir önceki çalışma ile kombinasyon tedavi gruplarımızdaki istatistiksel açıdan anlamsızlık belki de gruplardaki sıçan sayılarının daha da arttırılması ile anlamlı sonuçlar doğurabilirdi.

Dekompressif kraniektomi tedavisinin faydası iskemik inme dışında travmatik beyin hasarının tedavisinde de kliniklerde ve birçok deneysel çalışmada kanıtlanmıştır. AKYÜZ M ve ark.'ları tarafından yapılan "*Ağır kafa travmasında erken bilateral dekompressif kraniektominin sonuca etkisi*" isimli yazısında hastaların nörolojik durumlarının dekompressif kraniektomi sonrası daha iyi olduğunu, dekompressif kraniektominin ikinci basamak tedavide değil birinci basamak tedavi olarak tedavi seçeneğinde yer alması gerektiğini belirtmişlerdir (97).

Geç dönemde yapılan dekompressif kraniektomi tedavisinin iskemik süreçte fayda sağlamadığı gösterilmiş olduğundan çalışmamızda erken dönem dekompressif kraniektomi yapılmıştır. Histolojik, patolojik ve biyokimyasal süreçte ilk 72 saatin çok önemli olduğu, beynin iskemiye toleransının çok kısa olması ve çok erken dönemlerde hasara uğraması nedeni ile geri dönüşümsüz hasardan kurtarmak için geç dönem uygulama tercih edilmemiştir.

Arnd Doerfler ve ark.'ları tarafından yapılan deneysel fokal serebral iskemide dekompressif kraniektomi ve hipotermi kombinasyon tedavisi ile ilgili çalışmada ilk

6 ve ilk 24. saatteki tedavileri ele alınmış, sadece ilk 6 saatlik hipotermi grubunda enfarkt oranında net bir azalma saptanmamış, ancak hipotermimin dekompressif kraniektomi ile birlikte uygulamasının iskemik enfarkt oranını azaltmada daha faydalı olduğu tespit edilmiştir (98). Enfarkt oranları çalışmamız ile kıyaslandığında; kraniektomi grublarımızda onların %11.8 ve bizim %10.5, Kraniektomi ile hipotermi grubunda % 9.10, çalışmamızın kraniektomi ile mannitol grubunda % 9.7 gibi yakın oranlar tespit edilmiştir.

Shizuo Hatashita ve ark.'ları tarafından '*Arteriyal hipertansiyon ve kraniektominin serebral ödem ile ilişkisi*' isimli çalışmada, arteriel hipertansiyonu takiben artan intrakranial basıncın kraniektomi tedavisi ile azaldığını göstermişlerdir (99).

Michael Forsting ve ark.'larının yaptığı '*İskemik reperfüzyon sonrası oluşan serebral enfarkta dekompressif kraniektomi*' isimli çalışmada serebral iskemide dekompressif kraniektominin sadece mortaliteyi azaltmakla kalmadığı bunun yanı sıra enfarkt boyutunuda azalttığı gösterilmiştir (100).

Çalışmamızda dekompresyon ile iskemik süreci azaltmada iyi bir tedavi olduğunu, bu süreci tamamen düzeltmese de geri kalan dokuların kazanılması için dekompresyon tedavisine eklenecek başka birçok ilaç tedavisi için umut verici olmuştur.

Thomas JK ve ark.'ları '*Deneyisel inmeyi takiben beyin ve akciğer su miktarının artmasında mannitol ve hipertonic salin*'in etkisi isimli çalışmada geniş iskemik enfarkt oluşturulmuş ve hipertonic salin ve mannitol infüzyonu tedavisi verilmiş. Bu çalışma sonucunda hipertonic salin %5 ve %7.5 'lik dozlarda devamlı infüzyonunun beyin ve akciğer su miktarında artış yaparak enfarkt volümünü azalttığı gösterilmiştir (101).

Çalışmamızda ise ilk 24 saatlik bir zaman dilimi seçilerek (erken dönem) seçilmiş ve bu dönemdeki sonuçlar görülmek istenmiştir. Diğer çalışmalarda ya çok erken dönem sonuçlar (ilk 6 saatlik süreç) ya da 36. ve 72. saatindeki süreçler ele alınmış ve sakrifikasyon yapılmıştır(85, 95, 96, 98).

E.Reichenthal ve ark.'larının '*Beyin ödeminde mannitol'ün erken ve geç uygulamasının farklı etkisi*' isimli çalışmada, ilk 90 dakika içinde verilen mannitolün erken uygulama ile geç uygulamaya göre ödem miktarında belirgin bir şekilde azalma oluşturduğu (BT'sindeki dansite değerlerine göre) belirtilmektedir (102).

A.Leland Albright ve ark.'larının '*Deneyisel serebral ödemde osmotik ve onkotik tedavinin sistemik ve intrakranial etkisi*' isimli çalışmada 5 grup oluşturulmuş ve bu gruplar kristalloid, mannitol, albumin, furosemide ve

albumin/furosemide şeklinde ayrılmıştır. Albumin grubu haricindeki tedavi gruplarında intrakranial basıncın azaldığı gözlenmiştir (103).

“İskemik inme modelinde orta hat şifli ve ödem miktarında sıvı tedavisinin etkisi” isimli Richard P. Paczynski ve ark.’larının yaptığı çalışma ile yüksek doz mannitol ile düşük doz mannitol uygulaması sonrası düşük doz mannitol grubunda daha faydalı etkiler sağlandığı, enfarkt hacim oranını azalttığı izlenmiştir (104).

Çalışmamızda da mannitol tercih edilerek hem IKB azaltılarak volüm düşürücü etkinlik sağlanmak istenmiş, hem de bir önceki çalışmaya benzer şekilde düşük doz uygulaması yapılmıştır.

“Sıçanda serebral iskemide indometazin, nimodipine ve mannitolün tek veya kombine kullanımının etkisi” isimli çalışması ile Sutherland ve ark.’ları tarafından yapılan çalışmada iskemik süreci durdurmad birçok ilacın birlikte kullanımının en yararlı etki sağlandığı saptanmıştır.

Anish Bhardwaj ve ark.’ları tarafından yapılan “İskemik beyin hasarında hipertonic salin etkisi” isimli çalışmasında reperfüzyon uygulanan sıçanlarda hipertonic salin tedavisinin inme sonrası oluşan beyin ödemi azaltıcı etkisi olduğunu ancak %7.5 hipertonic salin infüzyonu sonrası kan sodyum düzeyinde yükselme nedeni ile iskemik enfarkt alanında kötüleşme yaptığı gösterilmiştir (105).

Shwarz ve ark.’ları tarafından yapılan bir diğer çalışmada da %7.5 ve %6.5’lik salin infüzyonunun Mannitol tedavisinden daha fazla oranda enfarkt volümünü azaltıcı etkisi gösterilmiştir (106). Benzer bir çalışmada da %10’luk Hipertonik salinin mannitol tedavisine göre daha fazla oranda enfarkt volümünü azaltıcı etkisi gösterilmiştir.

“Hipertonik salin tedavisi serebral ödemini azaltmak için ilk tedavi yolu mu?” isimli 2007 yılında Wendy ve ark.’ları tarafından yapılan çalışmada iskemik inmeye bağlı enfarkt, tümörle ilişkili ödem, intrakranial kanamada, postoperatif retraksiyon ödemi, travmatik beyin hasarında hipertonic salin tedavisinin klinik uygulamanın yapılabilirliği, ancak tedavi sırasında hipernatremi nedeni ile dikkatli olunması gerektiği vurgulanmıştır. Aynı zamanda bu konu ile ilgili deneysel çalışmalarında devam etmesi gerektiği belirtilmiştir (107).

Son dönemlerde hipertonic salin tedavisinde çok yüksek doz kullanımı ile ilgili (%5, %7.5, %23.4) yapılan çalışmalara baktığımızda bu çalışmalarda yakın kan düzey takibi gerektirdiği belirtildiğinden, çalışmamızda % 3 ‘lük hipertonic salin uygulamasını tercih ettik.

Sonuçta çalışmamızda hipertonic salin’in düşük dozlarında mannitol tedavisine göre daha iyi düzeyde iskemik volümü azaltıcı etkinlik izlenmiştir. Bu

nedenle iskemik enfarktta klasik medikal tedavide kullanılan mannitolün, hipertonic salinin düşük dozlarına göre etkinliğinin daha az olduğu çalışmamızda saptanmıştır.

Klinik tedavi uygulaması ile ilgili ilk geniş ve kapsamlı çalışma 2000- 2003 yılları arasında yapılan The hemicraniectomy and durotomy upon deterioration from infarction related swelling trial (HeADDFIRST), 2001- 2004 yılları arasında yapılan Hemicraniectomy after middle cerebral artery infarcts (HeMMI), Hemicraniectomy after middle cerebral artery infarction with life therating edema (HAMLET), decompressive craniectomy in malign middle cerebral arter infarcts (DECIMAL) ve decompressive surgery for the treatment of malign infarction of the middle cerebral artery (DESTINY) alışmaları klinikte cerrahi dekompresyon tedavi yaklaşımının yararını göstermiştir (108- 110).

Mikroskobik düzeyde serebral iskemi ve yarattığı problemlerle birlikte bunların kliniğe yansımalarına bakıldığında; daha çok motor, duysal, görme ve konuşma bozuklukları karşımıza çıkmaktadır. Bununla birlikte çoğu zaman hastanın ağır nörolojik tablosu nedeniyle gözden kaırılabilen veya önemsenmeyen, erken ve geç dönemde sürecin klinik izleminde başka birçok hastalıklar da görülebilmektedir. Sonuç olarak da bu durumlar fiziksel ve kognitif iyileşmeyi kısıtlayabilmektedir.

Serebral iskemik olaylarla uğraşan nöroloji ve nöroşirurji doktorlarınca klinik tedavi rejimlerinin ele alınması, iskemi sonrası ödem ve enfarkt miktarının azaltılarak hastanın klinik tablosuna pozitif katkıda bulunup bulunmayacağına dair çalışmalar yapılması, aynı zamanda gözden kaçması muhtemel iskemiye bağlı şikayetlerde olumlu etkiler yapabilecek cerrahi yaklaşımın göz önünde bulundurulması gerekmektedir.

6. SONUÇ:

Yapılan bu deneysel çalışmamızda geri dönüşümsüz (reperfüzyon yapılmadan) iskemik hasarda medikal tedavi ile cerrahi tedavinin enfarkt hacmini azalttığı saptanmıştır. Çalışmamızda serebral iskemide tüm tedavi gruplarında kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı farklılık izlendi. Medikal tedavi grubu ile medikal tedavide kullanılan mannitol grubuna eklenen hipertonic salin tedavisi ile beraber dekompressif kraniektominin enfarkt hacminin en yüksek oranda azaldığı ve bunun istatistiksel açıdan da anlamlı olduğu görüldü. Ancak oklüzyon sonrası medikal tedavi gruplarından hipertonic salin ile mannitol tedavi grupları arasında enfarkt volüm azaltıcı etkinlik hipertonic salin grubunda daha fazla olmasına rağmen bunun istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı görüldü. Deneysel serebral iskemide dekompressif kraniektomiye eklenen medikal tedavi gruplarında iskemik enfarkt volümünde ileri düzeyde gerileme gösterdiği, bunun da istatistiksel olarak anlamlı olduğu izlendi. Dekompressif kraniektomiye eklenen hipertonic salin grubu ile dekompressif kraniektomiye eklenen mannitol grupları arasında ise iskemik enfarkt volümü düzeyinde fark olduğu ancak bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı.

Sonuç olarak bu çalışma ile serebral iskemide dekompressif kraniektomi tedavisinin iskemik enfarkt hacim düzeyini medikal tedavi eklenmesi ile daha da belirgin düzeyde azaltması kombine tedavinin iskemik tıkanmada alternatif bir tedavi olduğunu ve bu uygulamanın kliniklerdeki uygulamalar açısından ışık tutmuştur.

7. KAYNAKLAR

- 1) Easton J.D. Current advances in the management of stroke. Neurology 1998; (Suppl 3):1-2.
- 2) Bonita, R, Norris JW, Hachinski V. Stroke prevention: a global perspective. Stroke Prevention (eds) New York, NY: Oxford University Press, 2001, 259-274.
- 3) Vannucci RC, Cohen WR, Acker DB, Freidman EA. Acute perinatal brain injury: Hypoxic-ischemia (eds): Management of Labor, 1989, 183-244.
- 4) Rice JE, Vannucci RC, Brierley JB. The influence of immaturity on hypoxic-ischemic brain damage in the rat. Ann Neurol, 1981; 9: 131-141.
- 5) Greenberg MS. Handbook of Neurosurgery. Cerebral arterial anatomy. Sixth edition. Thieme; USA: 2006.
- 6) Ziyal IM, Özgen T, Sekhar LN, Çekirge S. Proposed classification of segments of the internal carotid artery: anatomical study with angiographical interpretation. Neurol Med Chir. 2005; 45: 184.
- 7) Yılmaz M. Akut iskemik inmede, internal karotis arterin intima media kalınlığı ile CRP ilişkisi. Sağlık Bakanlığı Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroşirurji Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2005.
- 8) Osterholm, JL, Wilkins RH, Rengachary SS, Mc Grow H., Pathophysiological consequences of brain ischemia. Neurosurgery. 1985; Vol 2: 1185-1189.
- 9) Raichle, ME, The pathophysiology of brain ischemia. Annals of Neurology. 1983; 13: 2-10.
- 10) Ay H, Dalkara T. İskemik penumbra ve terapötik zaman aralığını etkileyen faktörler. (Ed) Prof. Dr. Sevin Balkan, Serebrovasküler Hastalıklar, Güneş Kitabevi 2002: 28-37.
- 11) Demirkaya S, Vural O. Serabral kan akımı ve serebral metabolizma. (Ed) Prof. Dr. Sevin Balkan, Serebrovasküler Hastalıklar, Güneş Kitabevi 2002: 15-27.

- 12) Wescher LR, Ropper AH, Shoemaker W, Ayress S, Grenwick A, Halbrook PR. Critical Care Neurology. Textbook of Critical Care. W.B Saunders Company. 1995;1524-1531.
- 13) Lassen NA. Brain extrasellüler pH: The main faktor controlling cerebral blood flow. Scand J Clin Lab Invest, 1968, 22: 247 -251.
- 14) Dearden NM. Ischaemic brain. The Lancet. 1985; 3: 255-63.
- 15) Hertz L. Features of astrocyte function apparently involved in the response of central nervous tissue to ischemia-hypoxia. J Cereb Blood Flow Metab. 1981; 1: 143-153.
- 16) Osterholm JL, Frazier GD. Pathophysiological consequences of brain ischemia. Neurosurgery. 1996; Vol 2: 2033-2037.
- 17) Bullock R, Word JD. Management of Head Trauma. Shoemaker W, Ayress S, Grenwick A (eds). Textbook of Critical Care. Third Edition. WB Saunders Company. 1995; 1449-1456.
- 18) Youmans J. General Principles and Pathophysiology of Head Injury. Neurological Surgery. Second Edition. Volume IV. WB Saunders Company. 1982;1896-1904.
- 19) Tanrıverdi B. Serabral Metabolizma, Serabral Kan Akımı ve Anesteziklerin Etkisi. Keçik Y, Ünal N. (eds). Nöroanestezi. Ankara. Atlas Kitabevi. 2000; 1-4.
- 20) Toole JF, Burrow DD: Pathophysiology and Clinical Evaluation of Ischemic Vascular Disease. In Youmans JR (ed): Neurological Surgery. WB Saunders Company, Phyladelphia 1990, pp 1463 -1515.
- 21) Mallick A, Dearden NM, Webb A, Shapiro M, Singer M, Sulter P. Diagnosis of Raised Intracranial Pressure (eds). Oxford Textbook of Critical Care. Oxford University Pres. 1999; 457 – 468.
- 22) Del Zoppo GJ, Kummer RV, Hamann GF. Ischemic damage of brain microvessels: inherent risk for thrombolytic treatment in stroke. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1998; 65: 1-9.

- 23) Garcia JH, Liu KF, Yoshida Y, Chen S, Lian J. Brain Mikrovessels: Factors Altering Their Patency after the Occlusion of a Middle Cerebral Artery (Wistar Rat). *American Journal of Pathology*. 1994; 145: 728-744.
- 24) Tranmer BI, Kindt GW, Gross CE. Medical management of acute cerebral ischemia. In Youmans JR. (ed) : *Neurological Surgery*. WB Saunders, Philadelphia 1990, pp 1516 – 1533.
- 25) Sybert GW, Alvord EC. Cerebellar infarction: A clinicopathological study. *Arch Neurol* 1975, 32: 357 – 363.
- 26) Siesjo BK. Pathophysiology and treatment of focal cerebral ischemia. Part I: Pathophysiology. *J Neurosurg*. 1992; 77(2):169-84.
- 27) Ali C, Nicole O, Docagne F, Lesne S, MacKenzie ET, Nouvelot A. Ischemia-induced interleukin-6 as a potential endogenous neuroprotective cytokine against NMDA receptor-mediated excitotoxicity in the brain. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2000; 20(6):956-66.
- 28) Alkan T, Kahveci N, Buyukuysal L, Korfali E, Ozluk K. Neuroprotective effects of MK 801 and hypothermia used alone and in combination in hypoxic-ischemic brain injury in neonatal rats. *Arch Physiol Biochem*. 2001; 109(2):135-44.
- 29) Deng H, Han HS, Cheng D, Sun GH, Yenari MA. Mild hypothermia inhibits inflammation after experimental stroke and brain inflammation. *Stroke*. 2003; 34(10):2495-501.
- 30) Schabitz WR, Li F, Irie K, Sandage BW, Locke KW, Fisher M. Synergistic effects of a combination of low-dose basic fibroblast growth factor and citicoline after temporary experimental focal ischemia. *Stroke*. 1999; 30(2):427-31.
- 31) Love S. Apoptosis and brain ischaemia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2003; 27(2):267-82.
- 32) Li Y, Chopp M, Powers C, Jiang N. Apoptosis and protein expression after focal cerebral ischemia in rat. *Brain Res*. 1997; 765(2):301-12.

- 33) Plesnila N, Zhu C, Culmsee C, Groger M, Moskowitz MA, Blomgren K. Nuclear translocation of apoptosis-inducing factor after focal cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2004; 24(4):458-66.
- 34) Li Y, Powers C, Jiang N, Chopp M. Intact, injured, necrotic and apoptotic cells after focal cerebral ischemia in the rat. *J Neurol Sci.* 1998; 156(2):119-32.
- 35) Dyken ML, Wolf PA, Barnett HJM et al. Risk Factors in Stroke. *Stroke.* 1984;15: 1105-11.
- 36) Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J. Ischemic Cerebrovascular Disease. *Neurology in Clinical Practice*, fourth edition. 2004;1197-1249.
- 37) Ginsberg MD. Adventures in the pathophysiology of brain ischemia: penumbra, gene expression, neuroprotection: the 2002 Thomas Willis Lecture. *Stroke.* 2003; 34(1):214-23.
- 38) Onteniente B, Couriaud C, Braudeau J, Benchoua A, Guegan C. The mechanisms of cell death in focal cerebral ischemia highlight neuroprotective perspectives by anti-caspase therapy. *Biochem Pharmacol.* 2003; 66(8):1643-9.
- 39) Yu L, Miao H, Hou Y, Zhang B, Guo L. Neuroprotective effect of A20 on TNF-induced postischemic apoptosis. *Neurochem Res.* 2006; 31(1):21-32.
- 40) Siesjo BK: Historical overview. Calcium, ischemia, and death of brain cells. *Ann NY Acad Sci.*1988; 522: 638-661.
- 41) Siesjo, BK. Pathophysiology and treatment of focal cerebral ischemia. Part II: Mechanisms of damage and treatment. *J Neurosurg.* 1992; 77: 337-354.
- 42) Welch K, Barkley GL, Barnett HJM, Stein BM, Mohr JP, Yatsu FM. Biochemistry and pharmacology of cerebral ischemia. *Stroke Pathophysiology, Diagnosis, and Management*, (eds). Churchill Livingstone New York, 1986, 75-90.
- 43) Butterfield JD, McGraw CP. Free radical pathology. *Stroke.* 1978; 9: 443.

- 44) Demopoulos H, Flamm E, Seligman M. Molecular pathology of lipids in CNS membranes. *Oxygen and Physiological Function*, (Ed) Jöbsis, FF. Dallas: Professional Information Library, 1977; 491-508.
- 45) Beckman JS, Beckman TW, Chen J. Apparent hydroxyl radical production by peroxynitrite: implications for endothelial injury from nitric oxide and superoxide. *Proc Natl Acad Sci, USA*. 1990; 87: 1620-1624.
- 46) Garthwaite J. Glutamate, Nitric oxide and cell-cell signaling in nervous system. *Trends Neurosci*. 1991; 14: 60-67.
- 47) Halliwell B. Superoxide, iron, vascular endothelium and reperfusion injury. *Free Rad Res Commun*. 1989; 5: 315-318.
- 48) Patt A, Harken AH, Burton LK. Xanthine oxidase-derived hydrogen peroxide contributes to ischemia reperfusion-induced edema in gerbil brains. *J Clin Invest*. 1988;81: 1556-1562.
- 49) Siesjo BK, Agardh CD, Bengtsson F. Free radicals and brain damage. *Cerebrovasc Brain Metab Rev*. 1989; 1:165-211.
- 50) Youdim MBH. Brain Iron. Ed: M.B.H. *Neurochemical and Behavioral Aspects*. Taylor & Francis, London, England, 1988.
- 51) Garthwaite J. Glutamate, Nitric oxide and cell-cell signaling in nervous system. *Trends Neurosci*. 1991; 14: 60-67.
- 52) Pardridge WM, Blood-brain barrier biology and methodology, *Journal of NeuroVirology*. 1999; 5: 556-569.
- 53) Lindahl P, Johansson BR, Levéen P, Betsholtz C. Pericyte loss and microaneurysm formation in PDGF-B deficient mice. *Science*. 1997; 277:242-245.

- 54) Gönül E, Duz B, Kahraman S, Kayalı H, Kubar A, Timurkaynak E. Early pericyte response to brain hypoxia in cats: An ultrastructural study. *Microvasc Res.* 2002; 64: 116-119.
- 55) Adams RD, Victor M. *Cerebrovascular Diseases. Principles of Neurology.* Fourth Edition, Mc. Grow Hill Co. Singapore. 1989, 624-643.
- 56) Sybert GW, Alvord EC. Cerebellar infarction: A clinicopathological study. *Arch Neurol.* 1975; 32: 357-363.
- 57) Hayashi S, Nehls DG, Kieck CF. Beneficial effects of induced hypertension on experimental stroke in awake monkeys. *J Neurosurg.* 1984; 60: 151-157.
- 58) Tranmer BI, Keller TS, Gross CE, Kindt GW. Acute middle cerebral artery occlusion – Experience with volume expansion therapy. *Neurosurgery.* 1986; 18: 397-401.
- 59) Weksler BB, Lewin M. Anticoagulation in cerebral ischemia. *Stroke.* 1983; 14: 658-663.
- 60) Yatsu FM. Acute medical therapies of stroke. *Clin Neurosurg.* 1982; 29: 511-524.
- 61) Katzman R, Clasen R, Klatzo I. Brain edema in stroke. Study group on brain edema in stroke. *Stroke.* 1977; 8: 512-540.
- 62) Toole JF, Burrow D. Pathophysiology and Clinical Evaluation of Ischemic vascular Disease. In Youmans JR (ed) : *Neurological Surgery.* pp 1463 – 1515. WB Saunders Company, Philadelphia 1990,

- 63) Young W, Rappaport ZH, Chalif DJ, Flamm ES. Regional brain sodium, potassium, and water changes in the rat middle cerebral artery occlusion model of ischemia. *Stroke*. 1987; 18: 751-759.
- 64) Hillered L, Ernster L. Respiratory activity of isolated rat brain mitochondria following in vitro exposure to oxygen radicals. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1983; 3: 207-214.
- 65) Kurmak K, Özdamar N. *Vasküler Hastalıklar, Nöroloji-Nöroşirurji*. pp 155-183. Ege Üniversitesi Basımevi, İzmir, 1987.
- 66) Symon L, Haris RJ, Branston NM. Calcium and calcium antagonists in ischaemia. *Acta Neurochir (Wien)*. 1982; 63: 267-275.
- 67) Hoff JT. Resuscitation in focal ischemia. *Crit Care Med*. 1978; 6: 245-252.
- 68) Kaplan Reich Konstadt. *Cardiac Anesthesia Philadelphia*. pp. 626-627, A Division of Harcavit Brace company; Dexmedetomidine. 1999.
- 69) Şahin S, Gecici fokal serebral iskemi uygulanan sıçanlarda, sitikolin ve hipotermimin nöronal apoptozisdeki nöron koruyucu etkileri. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir cerrahisi Uzmanlık tezi*, Bursa, 2008.
- 70) Cho S, Park EM, Febbraio M, Anrather J, Park L, Racchumi G et al. The class B scavenger receptor CD36 mediates free radical production and tissue injury in cerebral ischemia. *J Neurosci*. 2005; 25(10): 2504-12.
- 71) Coyle P, Panzenbeck MJ. Collateral development after carotid arter occlusion in Fischer 344 rats. *Stroke*. 1990; 21: 316-321.
- 72) Back T. Pathophysiology of the ischemic penumbra--revision of a concept. *Cell Mol Neurobiol*. 1998; 18(6): 621-38.

- 73) Kuniyasu M, Hideyuki Y, Hai C. Mitochondrial and apoptotic neuronal death signaling pathways in cerebral ischemia. *Biochim Biophys Acta*. 2010; 1802(1): 92-99.
- 74) LeBlanc MH, Li XQ, Huang M, Patel DM, Smith EE. AMPA antagonist LY293558 does not affect the severity of hypoxic-ischemic injury in newborn pigs. *Stroke*. 1995; 26(10):1908-14.
- 75) Childs AM, Evans RH, Watkins JC. The pharmacological selectivity of three NMDA antagonists. *Eur J Pharmacol*. 1988; 145(1): 81-6.
- 76) Franke CL, Palm R, Dalby M, Schoonderwaldt HC, Hantson L, Eriksson B et al. Flunarizine in stroke treatment (FIST): a double-blind, placebocontrolled trial in Scandinavia and the Netherlands. *Acta Neurol Scand*. 1996; 93(1):56-60.
- 77) Adibhatla RM, Hatcher JF, Dempsey RJ. Cytidine 5'- diphosphocholine affects CTP phosphocholine cytidyltransferase and lysophosphatidylcholine after transient brain ischemia. *J Neurosci Res*. 2004; 76(3): 390-6.
- 78) Adibhatla RM, Hatcher JF, Dempsey RJ. Phospholipase A2, hydroxyl radicals, and lipid peroxidation in transient cerebral ischemia. *Antioxid Redox Signal*. 2003; 5(5):647-54.
- 79) Adibhatla RM, Hatcher JF, Dempsey RJ. Citicoline: Neuroprotective mechanisms in cerebral ischemia. *J Neurochem*. 2002; 80(1): 12-23.
- 80) Coimbra C, Drake M, Boris Moller F, Wieloch T. Long-lasting neuroprotective effect of postischemic hypothermia and treatment with antiinflammatory/ antipyretic drug: evidence for chronic encephalopathic processes following ischemia. *Stroke*. 1996; 27: 1578-1585.

- 81) Kollmar R, Schwab S. Ischaemic stroke: acute management, intensive care, and future perspectives. *British Journal of Anaesthesia*. 2007; 99 (1): 95–101.
- 82) Bederson JB, Pitts LH, Germano SM, Nishimura MC, Davis RL, Bartkowski HM. Evaluation of 2,3,5–triphenyltetrazolium chloride as a stain for detection and quantification of experimental cerebral infarction in rats. *Stroke*. 1986; 17:1304–1308.
- 85) Tamura A, Graham DI, McCulloch J, Teasdale GM. Focal cerebral ischaemia in the rat: 1. Description of technique and early neuropathological consequences following middle cerebral artery occlusion. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1981: 53-60.
- 86) Delashaw JB, Broaddus WC, Kassell NF, Haley EC, Pendleton GA, Vollmer DG, Maggio WW, Grady MS. Treatment of right hemispheric cerebral infarction by hemicraniectomy. *Stroke*. 1990; 21: 874–881.
- 87) Ng LKY, Nimmannitya J: Massive cerebral infarction with severe brain swelling. *Stroke* 1970; 1: 158-163.
- 88) Rengachary SS: Surgery for acute brain infarction with mass effect, pp 1267-1271, (eds) McGraw-Hill, Wilkins RH, *Neurosurgery*. New York, USA, Vol 2, 1985.
- 89) Rengachary SS, Batnitzky S, Moranz RA. Hemicraniectomy for acute massive cerebral infarction. *Neurosurgery*. 1981; 8: 321-328.
- 90) Young PH, Smith KR, Dunn RC. Surgical decompression after cerebral hemispheric stroke: indications and patient selection. *South Med J*. 1982; 75: 473-474.
- 91) Shizuo H, Julian TH. The effect of craniectomy on the biomechanics of normal brain. *Journal of Neurosurgery*. 1987; Vol. 67, No 4: 573-578.

- 92) Chambers BR, Donnan GA, Baldin PF. Patterns of stroke: an analysis of the first 700 consecutive admissions to the Austin Hospital stroke unit. *Aust N Z J Med.* 1983; 13: 57-64.
- 93) Ivamoto H, Mitsuo N, Peardon D. Surgical Decompression for Cerebral and Cerebellar Infarcts. *Stroke.* 1974; 5: 365-370.
- 94) Kondziolka D, Fazl M. Functional recovery after decompressive craniectomy for cerebral infarction. *Neurosurgery.* 1988; 23: 143-147.
- 95) Engelhorn T, Doerfler A, Kastrup A, Beaulieu C. Decompressive craniectomy, reperfusion or a combination for early treatment of acute "malignant" cerebral hemispheric stroke in rats? Potential mechanism studied by MRI. *Stroke.* 1999; 30 (7): 1456-1463.
- 96) T. Engelhorn, R. von Kummer, W. Reith, M. Forsting and A. Doerfler. What Is Effective in Malignant Middle Cerebral Artery Infarction: Reperfusion, What Is Effective in Malignant Middle Cerebral Artery Infarction: Reperfusion. *Stroke.* 2002; 33: 617-622.
- 97) Akyuz M, Ucar T, Acikbas C, Kazan S, Yilmaz M, Tuncer R. Effect of early bilateral decompressive craniectomy on outcome for severe traumatic brain injury. *Turkish Neurosurgery.* 2010; Vol: 20, No: 3, 382-389.
- 98) Arnd Doerfler, MD. Combination of Decompressive Craniectomy and Mild Hypothermy Ameliorates Infarction Volume After Permanent Focal Ischemia in Rats. *Stroke.* 2001; 32: 2675-2681.
- 100) Forsting M, Reith W, Schabitz WR, Heiland S, Von Kummer R, Hacke W, Sartor K. Decompressive craniectomy for cerebral infarction: an experimental study in rats. *Stroke.* 1995; 26: 259-264.

- 101) Toung, Thomas J. K. , Chang, Yi. Lin, Jonathan BS, Bhardwaj Anish. Increases in lung and brain water following experimental stroke: Effect of mannitol and hypertonic saline. *Critical Care Medicine*. 2005; 33 (1): 203-208.
- 102) Reichenthal E, Kaspi T, Cohen ML, Shevach I, Shalman E, Bar-Ziv Y, Feldman Z. The ambivalent effects of early and late administration of mannitol in cold-induced brain oedema. *Acta Neurochir Suppl (Wien)*. 1990; 51: 110-112.
- 103) A. Leland Albright, Richard E. Latchaw and Alan G. Robinson. *Journal of Neurosurgery*.1984; 60 (3): 481-489.
- 104) Paczynski R, Venkatesan R, Diringner MN, Yong Y, Chung Y, Weili L. Effects of Fluid Management on Edema Volume and Midline Shift in a Rat Model of Ischemic Stroke. *Stroke*. 2000; 31: 1702-1708.
- 105) Bhardwaj A, Ulatowski JA: Hypertonic saline solutions in brain injury. *Curr Opin Crit Care*. 2004; 10: 126-131.
- 106) Schwarz S, Schwab S, Bertram M, Aschoff A, Hacke W. Effects of hypertonic saline hydroxyethyl starch solution and mannitol in patients with increased intracranial pressure after stroke. *Stroke*. 1998; 29: 1055-1063.
- 107) Wendy CZ, Thomas J.K. Toung, Anish Bhardwaj. Hypertonic saline: First-line therapy for cerebral edema?. *Journal of the Neurological Sciences*. 2007; 261: 157-166.
- 108) Frank JI, Krieger D, Chyatte D. Hemicraniectomy and durotomy upon deterioration from massive hemispheric infarction: a proposed multicenter, prospective, randomized study. *Stroke*. 1999; 30: 243.
- 109) Frank JI. HeADDFIRST Preliminary results. Presented at the 55th Annual AAN Meeting in Honolulu, Hawaii. 2003: April; 3rd.

110) Lindsberg PJ, Soenne L, Tatlisumak T, et al. Long-term outcome after intravenous thrombolysis of basilar artery occlusion. *JAMA*. 2004; 292: 1862–6.

111) Kawamura S, Li Y, Shirasawa M, Yasui N, Fukasawa H. Reversible middle cerebral artery occlusion in rats using an intraluminal thread technique. *Surg Neurol*. 1994; 41: 368-373.

112) Danny L, Sergei B, Volodymyr G, Marc. Cytotoxic edema: mechanisms of pathological cell swelling. *Neurosurgical F* 2007; 22:5, 1-9.

113) J Marc S, Thomas AK, Mingkui C, Kirill VT, Volodymyr G. Brain oedema in focal ischaemia: molecular pathophysiology and theoretical implications. *The Lancet Neurology* 2007; 6:3, 258-268.

8. ÖZGEÇMİŞ

Ad: Mehmet Hüseyin

Soyad: AKGÜL

Doğum Yeri ve Tarihi: ANKARA, 17.09.1975

Eğitim:

İlk ve Orta öğrenimimi Ankara’ da, Üniversiteyi 1994-2000 yıllarında İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesinde bitirdim. 2000-2003 yılları arasında İstanbul Bakırköy(Yenimahalle) Çocuk hastalıkları ve Doğum Hastanesi Çocuk Endokrin ve Metabolizma Bölümünde, 2003-2004 yıllarında askerliğimi GATA Baştabip Yardımcılığı Küçükkesat A Polikliniğinde yaptım. 2004-2005 yılları arasında Vakıf Gureba Hastanesi Aile Hekimliği görevi, yine aynı yıl içinde Kastamonu Tosya Devlet Hastanesi 112 ASH’ da görev aldım. 2005 yılında Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirürji ihtisasına başladım.

Yabancı Dil: İngilizce

Bilimsel Etkinlikler:

Yayın, poster ve sözlü sunumlar: 29 adet (4 adet yurtdışı dergide yayınlanmış olgu sunumu, , 6 adet ulusal dergide yayınlamış olgu sunumu, 25 adet ulusal kongrelerde sunulmuş poster sunumum)

Katıldığı Bilimsel toplantılar:

---21. Nöroşirürji Derneği Ulusal kongresi, Antalya

---Abant Eğitim Toplantısı, Bolu

---Zonguldak Eğitim Toplantısı, Zonguldak

---İstanbul Pediatrik Nöroşirürji Eğitim Toplantısı, İstanbul

---23.Nöroşirürji Derneği Ulusal Kongresi, Kıbrıs

---Kafa Tabanına yaklaşım anatomi-disseksiyon kursu, Mersin

---Üçüncü ventrikül patolojilerine anterior ve posterior yaklaşım yolları. Sinir Sistemi Cerrahisi Derneği 2006 İlkbahar Eğitim Toplantısı



T.C.
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
Hayvan Araştırmaları Yerel Etik Kurulu

Sayı :B.30.2.ABÜ.0.05.05-050.01.04-12

15.02.2011

Konu: Kararlar.

Sayın Yrd. Doç. Dr. Çağatay ÇALIKLOĞLU
Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroşirürji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

Hayvan Araştırmaları Yerel Etik Kurulu tarafından 2010/19 no.lu “Deneysel Serebral İskemide Dekompresif Kraniektomi, Hipertonik Salin Ve Mannitol Tedavilerinin Etkileri” isimli çalışmanız etik olarak uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Aysel KÜKNER
(Başkan)

Prof. Dr. Erol AYAZ
(Üye)

Prof. Dr. Ömer BOZDOĞAN
(Üye)

Prof. Dr. Mehmet YAZICI
(Üye)

Doç. Dr. Azra BOZCAARMUTLU
(Üye)

Doç. Dr. Serap KÖYBAŞI
ŞANAL
(Üye)

Doç. Dr. Neriman ŞENGÜL
(Üye)

Yrd. Doç. Dr. Handan ESER
(Üye)

Yrd.Doç.Dr. Orçun TOPTAS
(Üye)

Av. Gazanfer GÜNLER
(Üye)

Av. Ümmügülsün KARABULUT
(Üye)