



T.C

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

NÖROŞİRÜRJİ ANABİLİM DALI

FAREDE FİLAMAN PERFORASYON YÖNTEMİ İLE OLUŞTURULAN

SUBARAKNOİD KANAMA MODELİNDE

KETAMİNİN KORTİKAL YAYILAN DEPOLARİZASYONA ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Aysel SHIKHALİYEVA

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. AHMET İLKAY IŞIKAY

ANKARA

TEŞEKKÜR

Nöroőirurji eğitimim boyunca her zaman yanımda olan ve tez süresince desteklerini esirgemeyen Sayın Doç. Dr. Ahmet İlkey Işııkay'a sonsuz teşekkürlerimi bildiriyorum.

Uzmanlık eğitimim boyunca bilimsel, mesleki ve sosyal deneyimlerini benimle paylaşan, cerrahi prensip ve mesleki özgüvenimin oluşmasında büyük emeği olan, yanında çalışmaktan onur duyduğum Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroőirurji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Mustafa Berker ve değerli öğretim üyeleri ve Uzm. Dr. Şahin Hanalioğlu'na teşekkürlerimi bildiriyorum.

Bu sürede bu tezin gerçekleştirilmesi için gerekli destekleri veren arkadaşlarım Dr. Alaeddin Acar, Dr. Muhammet Enes Gürses, Dr. Selçuk Yazıcı ve Dr. Gülşah Çetin'e Nörolojik Bilimler ve Psikiyatri Enstitüsü öğretim üyelerine, teknisyen Mesut Fırat'a teşekkürlerimi bildiriyorum.

Eğitim sürem boyunca desteğini esirgemeyen sevdiklerim, ailem, eşim Alıő ve bu süre boyunca en çok güç aldığım insan olan oğlum Alparslan'a teşekkür ediyorum.

Tezimi tüm eğitim hayatımı destekleyen annem ve babama ithaf ediyorum.

ÖZET

SHIKHALİYEVA, A: Farede filaman perforasyon yöntemi ile oluşturulan subaraknoid kanama modelinde ketaminin kortikal yayılan depolarizasyona etkisi

Yaşamı tehdit eden intrakranial anevrizma kanamasına bağlı gelişen subaraknoid kanamalar tüm inmelerin %5'lik kısmını oluştururlar. Subaraknoid kanamalar diğer inme tiplerinden daha genç yaşta görülmesi ve ölüm oranının yüksek olması nedeniyle yüksek sosyoekonomik yüke sebep olmaktadır. Anevrizmal subaraknoid kanama geçiren hastaların yaklaşık %15'i daha hastaneye ulaşmadan kaybedilmektedir. Hastanede ölümlerin %25'i ilk 24 saatte gerçekleşmektedir. Hastaların geri kalan %60'ı kanamaya neden olan anevrizma başarılı bir şekilde kapatılsa bile ilk kanamanın beyinde yol açtığı hasarlar ve devam eden patofizyolojik süreçler nedeniyle ciddi mortalite ve morbidite riski altındadır.

Bu hastalarda mortalite nedeninin yaygın serebral enfarktlar olduğu uzun yıllar önce ortaya konulmuştur ve neden olarak kanama sonrası 3-15 günde ortaya çıkan büyük arter spazmları olduğu düşünülmüştür. Son yıllarda subaraknoid kanama sonrası gelişen mortalite ve morbiditeden sorumlu etkenin tek başına büyük damarlarda gelişen vazospazm olmadığı düşünülmüştür.

İlk defa 2004 yılında, subaraknoid kanama (SAK) geçiren hastalarda henüz vazospazm gelişmeden, ilk 72 saatte oluşan akut patofizyolojik olayları açıklamaya yönelik "erken beyin hasarı" (early brain injury) kavramı ortaya atılmıştır. SAK geliştikten kısa süre sonra (yaklaşık 15 dakika içinde) intrakranial basınç, kanama sonrası meydana gelen intrakranial hematoma boyutuna bağlı olarak değişmekle beraber kanama öncesine ya da kanama öncesine yakın değerlere geri döner. Erken beyin hasarında serebral iskemiye neden olan mikrodolaşım bozuklukları, kan beyin bariyeri harabiyeti, kortikal yayılan depolarizasyon, glutamat gibi eksitatör nörotransmitterlerin sorumlu olmasına ilişkin birçok çalışma yapılmıştır.

Kortikal yayılan depolarizasyonlar, dakikada 2-6 mm hızında ilerleyen kortikal depolarizasyon dalgalarıdır. Kortikal yayılan depolarizasyonu normal nöronlarda repolarizasyon izler ve sonrasında bölgesel kan akımının artması eşlik eder. Kanama

olan beyinde depolarizasyona kortikal yayılan iskemi eşlik eder. Kortikal yayılan depolarizasyonun erken beyin hasarındaki rolü ve kötü prognoz ile ilişkisi yapılan klinik çalışmalar ve hayvan deneyleriyle desteklenmiştir. Kortikal yayılan depolarizasyon modellerinde ilaç etkisinin araştırılmasının yeni medikal tedavilerin geliştirilmesinde önemli yeri vardır. Merkezi sinir sistemine etki edecek terapötik maddelerin hızla metabolize edilmesi ve kandan temizlenmesi, bunun yanısıra terapötik maddelerin kan-beyin bariyerinden kolay geçememeleri merkezi sinir sistemi için ilaç geliştirilmesinin önündeki önemli engellerdendir.

Bu çalışmada farede filaman perforasyon yöntemi ile oluşturulan subaraknoid kanama modelinde ketamin anestezisinin serebral kan akımı üzerindeki etkisi incelenecektir.

Deneylerde 3 grup Swiss albino fare kullanıldı. Farelerde filaman perforasyon yöntemi kullanılarak subaraknoid kanama modeli oluşturuldu. Her üç grupta işlem öncesi, sonrası ve işlemden 24 saat sonra farelerde laser speckle altında kortikal yayılan depolarizasyon sayısı incelendi ve fareler sakrifiye edildi. İzofluran grubunda olan farelerde izofluran anestezisi altında, ketamin grubunda ketamin anestezisi altında fare filaman perforasyon yöntemi ile subaraknoid kanama modeli oluşturuldu. Sham grubunda iki farede izofluran, diğer iki farede ketamin altında filaman ECA'dan ileri doğru ilerletildi ancak perforasyon yapılmadı. İzofluran grubunda 8, ketamin grubunda 8 ve sham grubunda 4 adet fare kullanıldı.

Ketamin anestezisi altında fare filaman perforasyon yöntemi ile oluşturulan subaraknoid kanama modellerinde serebral kan akımı değerlerinin izofluran anestezisi altında fare filaman perforasyon yöntemi ile oluşturulan subaraknoid kanama modellerine göre arttığı görüldü.

Anahtar kelimeler:

Subaraknoid kanama, serebral kan akımı, laser speckle görüntüleme, ketamin, izofluran

ABSTRACT

Shikhaliyeva, A., The effect of ketamine on cortical spreading depolarization in mice subarachnoid hemorrhage model which is done by filament perforation method

The subarachnoid hemorrhages due to life-threatening bleeding of intracranial aneurysms are responsible for %5 of all strokes. They cause a high socio-economical burden due to occurrence at a younger age and high mortality rate. %15 of patients who has an aneurysmal subarachnoid hemorrhage die before hospital arrival. %25 of in-hospital mortality occurs in the first 24 hours. Despite successfully closed aneurysms, the remaining %60 patients are at high risk because of brain damage caused by first bleeding and ongoing pathophysiological processes.

The main cause of mortality in these patients that have shown many years ago is diffuse cerebral infarcts and it is thought that the reason is large arterial spasm which occurs 3-15 days after bleeding. In recent years, the thought about the only reason for mortality and morbidity after subarachnoid bleeding is vasospasm is been in doubt.

In 2004, for the first time, the concept of early brain injury was found to explain acute pathophysiological events which occur in the first 72 hours in patients who had a subarachnoid hemorrhage, before the occurrence of vasospasm. After the start of subarachnoid hemorrhage, in a short time (approximately 15 minutes), despite it being related to the size of the hematoma, the intracranial pressure returns to before hemorrhage or at proximate values. There are several types of research about microcirculation problems that cause cerebral ischemia, defect of the blood-brain barrier, cortical spreading depolarization, and excitatory neurotransmitters such as glutamate might be responsible for early brain injury.

Cortical spreading depolarizations are cortical depolarization waves that spread at speed of 2-6 mm per minute. In normal neurons, after cortical spreading depolarization, repolarization accompanies by an increase in local blood flow. In bleeding brains, cortical spreading ischemia accompanies depolarization. The effect of cortical spreading depolarization on early brain injury and its relationship with bad prognosis is supported by animal and human research. Researches about drug effects

in cortical spreading depolarization models have great importance in the development of new medical treatments. In addition to the hard passage of therapeutic substances from the blood-brain barrier, rapid metabolism of drugs and clearance from the blood which affect the central nervous system, are important obstacles to the invention of central nervous system drugs.

In this research, the effect of ketamine anesthesia on cerebral blood flow is studied in a mice model with a filament perforation method.

In this experiment, 3 groups of Swiss albino mice have used. A subarachnoid hemorrhage model in mice has been created with the filament perforation method. In every three groups of mice, under the laser speckle imaging, the number of cortical spreading depolarization waves have been examined before the procedure, after the procedure and 24 hours after the procedure and mice have sacrificed. The subarachnoid hemorrhage models in mice have formed with the filament perforation method, under isoflurane anesthesia in the isoflurane group and ketamine anesthesia in the ketamine group. In the sham group, the filament has taken forward through the external carotid artery however perforation has not been created in two mice under isoflurane and in two mice under ketamine anesthesia. There have been 8 mice in the isoflurane group, 8 mice in the ketamine group, and 4 mice in the sham group.

In a subarachnoid model in mice with filament perforation method under ketamine anesthesia have better cerebral blood flow compared with subarachnoid hemorrhage model with filament perforation method under isoflurane anesthesia.

Key Words: subarachnoid hemorrhage, cerebral blood flow, laser speckle imaging, ketamine, isoflurane.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iv
İÇİNDEKİLER.....	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	viii
ŞEKİLLER.....	ix
TABLOLAR.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 Subaraknoid kanama: Epidemiyoloji.....	2
2.2 Subaraknoid kanama: Patofizyoloji.....	2
2.2.1. Anevrizmalar.....	3
2.2.2. Diğer nedenler.....	3
2.2.3 Non-anevrizmal subaraknoid kanamalar.....	3
2.3 Subaraknoid kanama: Hasar mekanizmaları.....	3
2.3.1. Erken Beyin Hasarı.....	4
2.3.2. Gecikmiş beyin hasarı.....	4
2.3.3 Vazospazm.....	4
2.3.4 Mikrodolaşım bozuklukları ve mikrotromboz.....	4
2.3.5 Kortikal yayılan depolarizasyon.....	5
2.4 Klinik, tanı, tedavi, komplikasyonlar, prognoz.....	6
2.4.1. Klinik.....	6

2.4.2. Tanı.....	7
2.4.3. Tedavi.....	8
2.4.4. Komplikasyonlar.....	8
2.5 Lazer beneklenme kontrast görüntüleme.....	10
2.6 Ketamin.....	12
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	13
3.1 Deney hayvanları ve barınma koşulları.....	13
3.2 Deney grupları ve protokol.....	13
3.3 Bazal beyin kan akımın değerlendirilmesi.....	14
3.4 Fare filaman perforasyon yöntemi ile subaraknoid kanama modeli oluşturulması.....	17
3.5 Kontrol lazer speckle görüntülerinin alınması.....	19
3.6. Nörolojik değerlendirme.....	19
3.7 Farelerde 24. saat lazer speckle görüntüleme yapılması.....	21
3.8 Sakrifikasyon Perfüzyon ve Beyinlerin çıkarılması.....	21
4. BULGULAR	23
4.1. LSCI sonuçlarının değerlendirilmesi.....	23
4.2. Kontrol (izofluran) ve ketamine gruplarında işlemden 24 saat sonra kan akımı değerleri.....	27
5. TARTIŞMA.....	31
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	33
7. KAYNAKÇA	34

SİMGELER VE KISALTMALAR

aSAK	Anevrizmal subaraknoid kanama
CCA	<i>Common carotid artery</i>
ECA	<i>External carotid artery</i>
ICA	<i>Internal carotid artery</i>
ICP	İntrakranial basınç
LSCI	Laser beneklenme contrast görüntüleme
SKA	Serebral kan akımı
NM	Nörolojik muayene
R-ACA	Sağ anterior serebral arter
R-MCA	Sağ orta serebral arter
L-ACA	Sol anterior serebral arter
L-MCA	Sol orta serebral arter
WFNS	<i>World Federation of Neurosurgery Societies</i>
NASAK	Non anevrizmal subaraknoid kanama

ŞEKİLLER

Şekil 2.4.2.1 SAK tanı algoritması	7
Şekil 3.3.1 Fare kafatasında Bregma,Lamda ve Parietal kemikler	15
Şekil 3.3.2 Her üç deney grubunda bazal, SAK sonrası 3. Dakika ve 24. Saat kan akımı değerleri.	15
Şekil 3.3.3 Lazer beneklenme kontrast görüntüleme yönteminin çalışma prensibi(52) Lazer benekleme kontrast görüntüleme yönteminin deneysel sisteminin kullanımının şematik sunumu(a), CCD-kamera, LD- benek görüntüleme için lazer diyot, L-lens, D-diffüzör, Em-emisyo.	16
Şekil 3.4.1 Farede filaman perforasyon yöntemi ile SAK modelinin oluşturulması.	18
Şekil 3.8.1 Sham (a) ve ketamin (b) grubu işlem sonrası.	22
Şekil 4.1.1 SAK işlemi sonrası 3. dakikada sol MCA, sol ACA, sağ MCA, sağ ACA sulama alanlarında kan akımının değişimi.....	24
Şekil 4.1.2 SAK sonrası 3. Dakikada sol MCA ve sol ACA sulama alanlarında sırasıyla kontrol, ketamin ve sham gruplarında kan akımının değişimi.....	25
Şekil 4.1.3 SAK sonrası 3. Dakikada sağ MCA ve sağ ACA sulama alanlarında sırasıyla kontrol (izofluran), ketamin ve sham gruplarında kan akımının değişimi. .	26
Şekil 4.2.1 SAK sonrası 24. Saatte kontrol, ketamin ve sham gruplarında sol MCA ve sol ACA sulama alanlarında kan akımı değerleri.....	28
Şekil 4.2.2 SAK sonrası 24. saatte kontrol, ketamin ve sham gruplarında sağ MCA ve sağ ACA sulama alanlarında kan akımı değerleri.	29
Şekil 4.2.3 SAK işlemi sonrası kontrol ve ketamin gruplarının sol MCA, sol ACA, sağ MCA, sağ ACA sulama alanlarında kan akımı karşılaştırılması ve Kruskal-Wallis değerleri.....	30

TABLÖLAR

Tablo 1. Farede subaraknoid kanama modeli sonrası nörolojik değerlendirilme için kullanılan kompozit skörlama.	20
--	----

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Subaraknoid kanama ileri yaş hastalarda görülen, ilerleyen ve hayatlarında kognitif disfonksiyona neden olan nadir bir inme türüdür. Vakaların %85'inde kanama nedeni altta yatan intrakranial anevrizmalardır. Son yıllarda subaraknoid kanamada sağkalım oranı erken tanı ve tedavi süreçlerindeki gelişmeler sayesinde, eskiye kıyasla %17 daha fazladır (1). Tüm inmelerin %5'ini kapsayan ve otopsi vakalarının %6'sında görülen anevrizmal kanamalar, her yıl 10/100000 oranında görülmektedir. Kanama görülen hastaların %12'si daha tedavi alamadan, geri kalan hastaların %40'ı tedavi almasına ve anevrizmanın başarılı bir şekilde kapatılmasına rağmen kaybedilmektedir. Tedavi sonrası yaşayan hastalar ilerleyen dönemde bir çok farklı patofizyolojik süreçler nedeni ile normal hayatına dönemez ve işlevselliklerini kaybederler (2).

Yüksek mortalite ve morbiditesi olması sebebi ile yıllardır anevrizmal subaraknoid kanama tedavisi, ilerleyen rehabilitasyon sürecinin kısaltılması ve mortalitesinin azaltılması için araştırılmaktadır. Kanayan anevrizmanın kapatılması sonrasında henüz aydınlatılmamış patofizyolojik süreçler nedeniyle hastaların büyük kısmında beyin hasarının oluşmasının önlenmesi için medikal tedavi araştırmaları devam etmektedir. Kan beyin bariyerini geçen ilaç sayısının kısıtlılığı nedeni ile medikal tedavi zorluğu bu konudaki en büyük sorunlardan biridir.

Bu araştırmada esas amaç anevrizmal subaraknoid kanama sonrası oluşan, hastaların mortalite ve morbiditesinde önemli patofizyolojik sebeplerden olduğu düşünülen erken beyin hasarı mekanizmalarına etki edecek medikal tedavi yöntemlerinin bulunmasıdır.

Son yıllarda akut subdural hematoma hastalarında görüntüleme yöntemleri ve elektrografilerle desteklenemeyen nörolojik defisitlerde ketaminin etkisi üzerine çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalarda ketaminin kortikal yayılan depolarizasyon üzerine etki ederek kan akımını artırdığı ve nörolojik defisitleri azalttığı gösterilmiştir (3).

Bu tez çalışmasında ketaminin fare filaman perforasyon yöntemi ile oluşturulan subaraknoid kanama modelinde kan akımı üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Subaraknoid kanama: Epidemiyoloji

Subaraknoid kanama nörolojik bir acil durumdur. Mortalite oranı %50'lere ulaşmaktadır. Subaraknoid kanamanın en sık nedeni travmadır. Travmatik olmayan subaraknoid kanamanın yaklaşık %80'i anevrizma rüptürü kaynaklıdır. Geri kalanı idiyopatik perimezensefalik kanamadan veya daha az yaygın nedenlerdendir (4).

Anevrizma rüptürüne bağlı oluşan subaraknoid kanama hastalarının %12,4'ü daha hastaneye ulaşmadan ölmektedir (5). Geri kalan hastaların %40'ı hastaneye ulaşp anevrizmaları başarılı bir şekilde kapatılsa bile 1 ay içerisinde mortal seyrederek.

2.2. Subaraknoid Kanama: Patofizyoloji

2.2.1. Anevrizmalar

Sakküler veya berry anevrizmaları popülasyonun 1-2%'sinde görülür. Kesitsel görüntülenmelerin klinikte kullanımının yaygınlaşması nedeniyle rüptüre olmamış anevrizmalar daha sıklıkla tespit edilebilmektedir (6). Anevrizmaların kanama riski yaş ile doğru orantılı olarak artmaktadır. Anevrizmaların görülme ve kanama riski sigara içen, hipertansif ve konnektif doku hastalıkları olan popülasyonda yüksektir (7).

2.2.2. Diğer Nedenler

Subaraknoid kanamaların %10'u serebral arterlerin inflamatuvar lezyonları (mikotik anevrizma, borelyozis vs.), non-inflamatuvar lezyonları (arterial diseksiyon, arterio-venöz malformasyon, serebral venöz trombozis vs.), spinal kord vasküler lezyonları, tümörler (hipofiz apopleksisi, anjiolipom vs.), koagülopatiler, antikoagülan ve kokain kullanımı nedenli olur (8).

2.2.3. Non-anevrizmal Subaraknoid Kanamalar

Subaraknoid kanama görülen hastaların %15-20'sinde kapsamlı tanısal görüntülemeler yapılsa da anevrizma saptanamamaktadır. Bu kanamalar non-anevrizmal subaraknoid kanama olarak bilinir (NASAK). NASAK genellikle 2 alt

gruba ayrılır: 1. Perimezensefalik subaraknoid kanama, 2. Perimezensefalik olmayan (9).

2.3. Subaraknoid Kanama: Hasar Mekanizmaları

2.3.1. Erken Beyin Hasarı

Son yıllarda subaraknoid kanama sonrası beyin hasarını oluşturan patofizyolojik mekanizmaların kanamadan hemen sonra başladığına dair kanıtlar artmaktadır (10). Bu hasar mekanizmaları daha vazospazm oluşmadan ilk 72 saatte gelişir ve “erken beyin hasarı” (early brain injury) kavramı olarak bilinir. “Erken beyin hasarı” tanımı reperfüzyon hasarı, kan-beyin bariyeri yıkımı, beyin ödemi, eksitotoksinite, nöroinflamasyon ve metabolik bozukluklar gibi patofizyolojik süreçleri tasvir eder (11).

Beyne kan akışını sağlayan net basınç gradienti serebral perfüzyondur. Serebral perfüzyon ortalama kan basıncı ve intrakranial basınç arasındaki fark olarak bilinir. Harvey Cushing, subaraknoid kanamada (SAK) intrakranial basıncın yükselmesine yanıt olarak sistemik arterial basınçtaki artışın serebral perfüzyon için faydalı olduğunu öne sürmüştür (12). İntrakranial basıncın uzun süreli yüksek kalması serebral perfüzyon bozukluğuna, bu bozukluk hücre ölümüne neden olur.

Subaraknoid kanama sonrası görülen beyin ödemi kötü prognozla ilişkilendirilir. Subaraknoid kanama sonrası görülen beyin ödemine iskemik hasar, hemorajik kan elemanları, nöroinflamasyon, otoregulasyondaki bozulma neden olur.

2.3.2. Gecikmiş Beyin Hasarı

Rüptüre anevrizmaları başarılı bir şekilde kapatılan hastalarda mortalite ve kötü nörolojik sonucun önemli nedeni gecikmiş beyin hasarıdır. Son on yıldaki çalışmalar vazospazmın dışında gecikmiş beyin hasarı mekanizması olarak mikrodolaşım bozuklukları, otoregulasyon bozuklukları ve yayılan depolarizasyona odaklanıyor (13).

2.3.3. Vazospazm

Eskiden subaraknoid kanama sonrası nörolojik kötüleşmenin sebebi olarak büyük arterlerin spazmı ve kan akışının azalmasına bağlı olarak iskemi düşünülürdü. Son zamanlarda yapılan çalışmalar tüm vazospazm olgularına gecikmiş serebral iskeminin eşlik etmediğini göstermiştir. Hastaların yaklaşık %70'inde anjiyografik olarak vazokonstriksiyon olduğu ispatlansa bile vazokonstriksiyon olan hastaların sadece %30'unda gecikmiş serebral iskemi ve buna bağlı nörolojik defisit olduğu görülmüştür (14).

Vazospazm genellikle anevrizmal subaraknoid kanama sonrası 3-5. günlerde gözlenir. 5. ve 14. günlerde pik yapar. Semptomatik olan vazospazm durumlarında semptomlar sürekli veya geçici olabilir. Etkilenen büyük arterlerin yerleşimine bağlı olarak bilinç bulanıklığı ve lokalize nörolojik defisitlerle karakterizedir (15). Vazospazmın belirli bir tedavisi olmamasına rağmen hipertansiyon, hipervolemi, hemodilüsyon 3lü'sü (Triple "H") anevrizmal subaraknoid kanama sonrası vazospazm profilaksisi ve tedavisinde kullanılıyor (16).

2.3.4. Mikrodolaşım Bozuklukları ve Mikrotromboz

Anevrizmal subaraknoid kanamanın ilk dakikalarında kafa içi basınç arteriyel kan basıncına eşit olacak kadar yükselir. Transkranyal Doppler görüntülemeler subaraknoid kanamanın ilk dakikalarında orta serebral arter 'de (MCA) kan akımının 0'a yakın olduğunu göstermiştir. Aynı çalışmalar arter ve venöz dolaşımda oksijen düzeyi farkının düşük olduğunu göstermiştir (17).

Öncelerde hastalarda oluşan nörolojik bozukluklar genellikle vazospazma bağlanmıştır ve mikrodolaşım bozuklukları gözardı edilmiştir. Son zamanlarda transkranyal Doppler görüntülemeler ve anjiyografide büyük arterlerde vazospazmın görülmediği durumlarda oluşan nörolojik bozukluklar mikrodolaşım ve oksijen tüketimi bozukluklarına bağlanmıştır (18). Mikrovazospazmların altında yatan patofizyolojik mekanizmalar tam olarak açıklanamamıştır ancak çalışmalar nitrik oksit (NO) düzeyi ile doğrudan ilişkili olabileceğini göstermiştir (19).

Mikrovazospazmların diğerk bir sebebi olarak parankimal arteriolar miyositlerin kontraktilesini artıran K^+ homeostazındaki bozukluk ve voltaj bağımlı Ca^{++} kanal aktivitesinde artışın olduğu düşünülüyor (20).

Mikrodolaşım bozukluklarına sebep olacak bir diğerk patofizyolojik mekanizma mivrovasküler yapılar da oluş an mikrotrombüslerdir. Trombositler agregatlar oluşturarak arter lümenlerini tı kayabilir veya granüllerinden vazokonstriktif enzimlerin salınımını yapabilir ve trombosit agregasyonu endotel hasarı yaparak kan beyin bariyerini bozabilir (21).

2.3.5. Kortikal Yayılan Depolarizasyonlar (KYD)

Kortikal yayılan depolarizasyonlar (KYD), serebral korteks üzerinde dakikada 2 ile 6 mm hızında ilerleyen depolarizasyon dalgalarıdır. Normal fizyolojik süreçte bu depolarizasyon dalgaları sonrası nöronlarda repolarizasyon oluş ur. Bu repolarizasyon sırasında oluş an enerji ile bölgesel kan akımı artışı görülür (22). Kortikal yayılan depolarizasyon nöronal hasar sonrası geliş en iyon hemostazı bozukluğu, sinaptik membranda değışiklik, değış en vasküler yanıt ve elektriksel aktivite artışıdır. İlk defa 1944'te Leao tarafından tanımlanan kortikal depolarizasyon sonrasında bir dizi hayvan çalış masında ve son zamanlarda insan çalış malarında bakılmış tır. Klinik çalış malarda migren, kafa travması, beyin kanamaları, epilepsi ve vasküler hastalıklarda kortikal yayılan depolarizasyon fenomeni gösterilmiştir (23). KYD'nin anevrizmal subaraknoid kanamada daha kötü doku hasarı ve kötü prognostik sonuçlarla ilişkili olduğu düşünölmektedir (24).

2.4. Klinik, Tanı, Tedavi, Komplikasyonlar, Prognoz

2.4.1. Klinik

Subaraknoid kanamanın en sık sebeplerinden biri anevrizmalardır. Subaraknoid kanamanın en önemli bulgusu şiddetli baş ağrısıdır. Genellikle hastalar "hayatım boyunca yaşadığım en şiddetli baş ağrısı" olarak anlatır. Baş ağrısı beraberinde kusma, nöbet ve bilinç kaybı gibi semptomlar gelişebilir (25).

Bilinç kaybı senkop tarzı, geçici veya kalıcı olabilir. Bunun yanısıra fotofobi, meningeal irritasyon bulgusu olarak boyun ve bel ağrısı görölebilir (26). Subaraknoid

kanamaya intraparaknoidal kanama eşlik ettiğinde lokalize nörolojik defisitler görülebilir (27). Subaraknoid kanama sonrası intraoküler kanama görüldüğü durumlar Terson sendromu olarak adlandırılır. Terson sendromu vitreus içerisine, subhialoid, intraretinal kanama olarak tanımlanır. Kötü prognozla ilişkilidir (28).

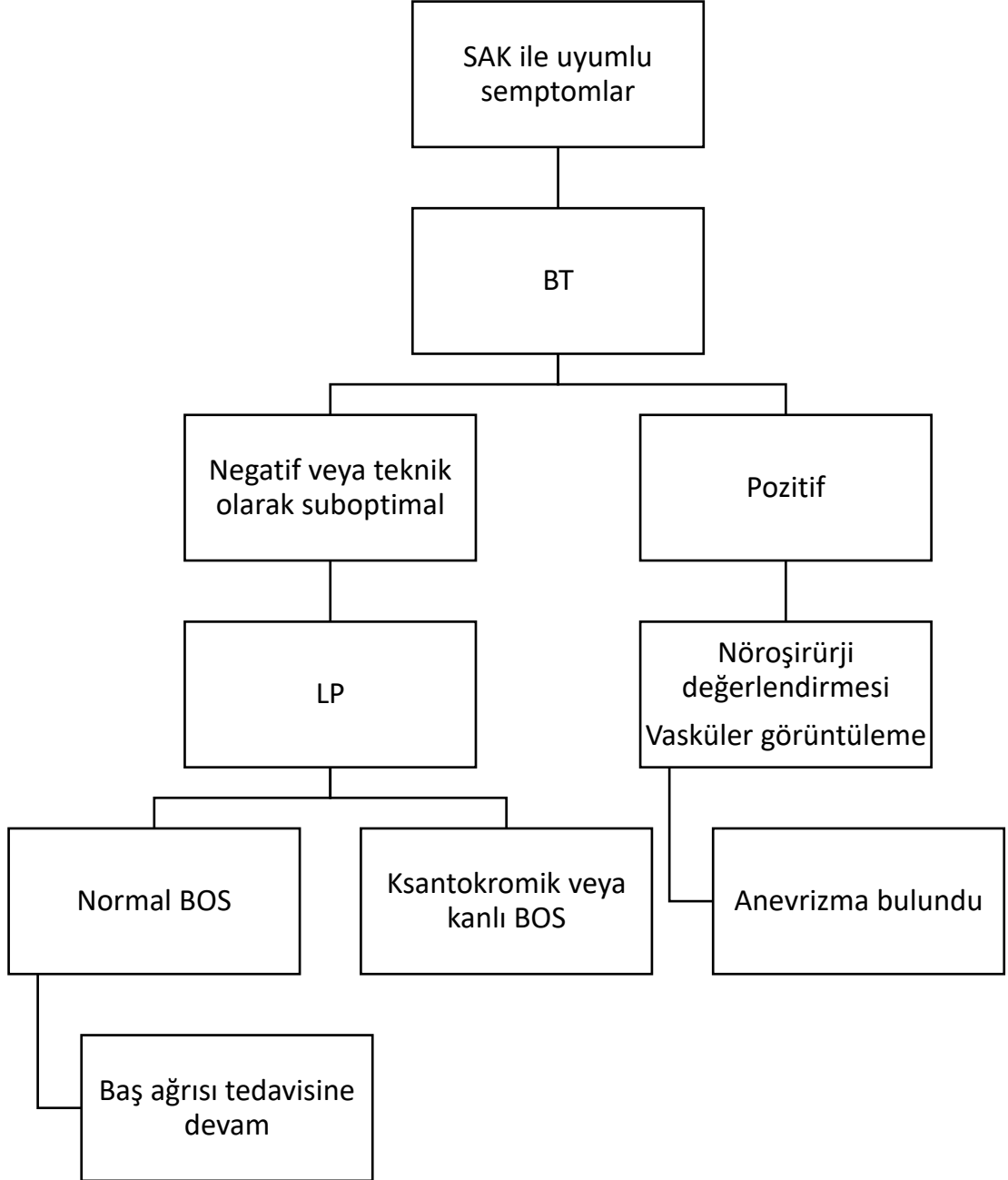
2.4.2. Tanı

Teşhis, görüntüleme ve laboratuvar analizi dahil olmak üzere çeşitli araştırmalara dayanır. Yanlış teşhis 3 büyük sebep yüzünden olur: Kliniği doğru değerlendirememek, acil görüntüleme yapılamaması ve uygun şartlarda lomber ponksiyon (LP) yapılamaması.

Subaraknoid kanamalı hastaların %53'ü ilk tanı anında atlanır. Kontrastsız yüksek rezolüsyonlu beyin BT ilk tanı yöntemidir. Beyin tomografisinde hiperdens kanama alanı aranır. Beyin tomografisinde kanama alanı görülemez ancak subaraknoid kanama düşünülürse geleneksel yöntem olarak lomber ponksiyon yapılması uygun görülür.(4) Lomber ponksiyondan elde edilen BOS (beyin omurilik sıvısı) santrifüj edilir ve ksantokromi varlığı görülürse subaraknoid kanama tanısı konulur (29).

Subaraknoid kanama tanısı konulduktan sonra sebebi araştırılır. Anevrizmaya bağlı olduğu düşünülen subaraknoid kanamalarda anevrizmanın lokalizasyonunun kesinleştirilmesi için bilgisayarlı tomografi anjiyografi, manyetik rezonans anjiyografi veya altın standart olan kateter anjiyografi kullanılır (30).

Şekil 2.4.2.1 SAK tanı algoritması



2.4.3. Tedavi

Anevrizmal subaraknoid kanama düşünölen hastaların acilen değeriendirilip tedavi edilmesi gerekmektedir. Tedavi edilmeyen hastaların tekrar kanama ve mortalite riski yüksektir. Anevrizmal subaraknoid kanamaların tanısı konulduğu anda anevrizmanın tedavi edilmesi tekrar kanama ihtimalini düşürür. Ameliyat sırasında parankimal kanamanın boşaltılması, BOS boşaltılması nedeni ile kafa içi basıncının zamanında kontrol altına alınmasına ve “3H” tedavisine hızlı bir şekilde başlanmasını sağlar (31).

Anevrizmaların endovasküler yolla kapatılması uzun zamandır kullanılan bir tedavi yöntemidir. Vasküler cerrahi yöntemi de anevrizmaların kapatılması için kullanılmaya devam etmektedir. Eşlik eden parankimal hematomların boşaltılması, BOS drenajının sağlanması nedeniyle çoğu zaman vasküler cerrahi kanamış anevrizmaların kapatılması için endovasküler cerrahi yerine tercih edilir.

Bunun yanısıra bazı anevrizma türlerinin morfolojik olarak endovasküler koilleme ve vasküler cerrahi yöntemi ile tedavisi mümkün olmayabilir; bunlar bazı blister anevrizmalar, geniş boyunlu bifurkasyon anevrizmaları ve displastik büyük arterlerden oluşan (çoğunlukla fusiform veya iyi tanımlanamayan boyunlu) anevrizmalardır. Bu durumlarda yeni nesil akım çevirici tedavisi uygulanmaktadır (32).

2.4.4. Komplikasyonlar

2.4.4.1. Vazospazm

Anevrizma rüptüre olduğu anda subaraknoid mesafeye boşalan kana bağlı damar büzüşmesi vazospazm olarak bilinir. Bu büzüşmenin mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber kan elemanlarının parçalanarak oluşturduğu kimyasalların neden olduğu düşünölmektedir.

Vazospazm anevrizmal subaraknoid kanamaya bağlı mortalite ve morbiditenin en önemli nedenlerinden biridir. Radyolojik olarak vazospazm kanamanın 5-15. günleri arasında gelişir (33). Subaraknoid kanamanın 6. ve 8. günlerinde pik yapar

(14). Vazospazma bağılı gelişen kanlanma ve perfüzyon bozukluğu sonucunda lokalize nörolojik defisitler ve bilinç kapanması görülebilir (34).

Vazospazm tedavisinde nimodipinin nörolojik hasarı iyileştirdiği ve vazospazm insidansını azalttığı görülmüştür. “3H” tedavisi vazospazm tedavisi ve profilaksisinde kullanılmakla beraber randomize çalışmalar bariz iyileşme göstermemiştir (35). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda endovasküler balon anjioplastisinin nörolojik defisitlerde iyi sonuçlar verdiği gösterilmiştir. Aynı zamanda intraarterial papaverin tedavisinin de balon anjioplastisi ile eş zamanlı kullanımı önerilmektedir (36).

2.4.4.2. Elektrolit Düzensizlikleri

Anevrizmal subaraknoid kanama sonrası genellikle tedavi sürecinde hiponatremi veya hipernatremi görülmektedir. Hiponatremi genellikle serebral tuz kaybı veya uygunsuz ADH (anti diüretik hormon) sendromlarına bağılı gelişir (37).

Hipernatremiye sebep olarak hematoma hipotalamo-hipofizer sisteme baskısı veya kanama sonrası oluşan hipotalamo-hipofizyal iskemi düşünülmüştür (38).

2.4.4.3. Hidrosefali

Hidrosefali anevrizmal subaraknoid kanamaya bağılı önemli komplikasyonlardan biridir. SAK’a bağılı hidrosefali akut, subakut veya kronik olabilir. Akut hidrosefali ilk 72 saat , subakut 3-7 gün içerisinde , kronik hidrosefali 7 gün sonrasında gelişir (39).

Medikal tedavi olarak hidrosefalide asetozolamid ve mannitol kullanılmıştır. Yapılan çalışmalar bu ajanların tam olarak hidrosefaliyi tedavi etmediğini, V/P şant takılmasına kadar olan süreçte destek ve nöroprotektif tedavi olarak kullanıldığını göstermiştir. Son zamanlarda minosiklin tedavisinin gliozisi önlediği ve hidrosefali tedavisinde kullanılabileceği öne sürülmektedir. Tam olarak kalıcı tedavi V/P şant takılması olarak kabul edilir (40).

2.4.4.4. Sistemik Komplikasyonlar

Subaraknoid kanama sonrası sempatik sinir sistemi aktivasyonuna bağlı kalp yetmezliği gibi sistemik komplikasyonlar görülebilir. Troponin yüksekliği miyokardın sempatik sinirlerinden noradrenalin sekresyonuna bağlı olduğu düşünülür. Sol ventrikülün sistolik ve diastolik yetmezliği subaraknoid kanama sırasında oluşan katekolaminlere bağlanmaktadır (41).

Nöropulmoner ödem subaraknoid kanama sonrası akut gelişen bir sendromdur. Pulmoner ödem gelişmesi sinir sistemi hasarına bağlı katekolaminlerin aniden fazlaca salınımına bağlıdır (42).

2.5. Lazer Beneklenme Kontrast Görüntüleme (LSCI)

Lazer beneklenme kontrast görüntüleme (LSCI) kan akımını gösteren optik görüntüleme yöntemidir. Goodman çalışmalarını takiben Frecher ve Brier ilk defa bunu retina damar sistemini araştırmak için kullanmıştır (43). Günümüzde LSCI vasküler yapıları ve kan dolaşımını görüntülemek için klinik ve laboratuvar çalışmalarda kullanılmaktadır (44).

Klinikte kan dolaşımını görüntülemesi için manyetik rezonans (MR), bilgisayarlı tomografi (BT) ve ultrasonografi kullanılmaktadır. İn vivo çalışmalarda genellikle lazer Doppler, foton korelasyon spektroskopisi ve lazer beneklenme kontrast görüntüleme (lazer speckle contrast imaging) gibi dinamik ışık saçılımına dayalı yöntemler tercih edilir (45).

Bu üç teknik ölçüm geometrisi ve analizinde farklılık gösterse de her biri dinamik ışık saçılımına dayanır. Bunlardan lazer Doppler Flowmetri tek bir uzaysal lokalizasyondan veri almasına karşın son zamanlarda kullanım alanı genişleyen lazer beneklenme kontrast görüntüleme geniş yüzeyden kan akımı verisi toplayabilir (44).

Görüntüleme zamanı beliren beneklenmeler, koherent lazer demeti ile aydınlatılan her hangi bir objeden yansıyor kameraya geri dönen ışınların az da olsa uzunluk farklarından dolayı ortaya çıkan örüntülerdir. Benek görüntüleme statik ve dinamik beneklerden oluşur. Statik benekler zamanla değişmeyen benekler olduğu halde dinamik benekler optik Doppler etkisi ile zamanla değişir. Aydınlatılan objeler

hareketli olduğunda (ör. Eritrosit) benekler dalgalar oluşturur. Bu prensip kullanılarak kan dolaşımı ölçümü yapılabilir (46).

2.6. Ketamin

(S) ve (R) ketaminden oluşan rasemik karışım olan ketamin 1970'lerden beri kullanılmaktadır. Esas olarak dissosiyatif anestetik özellikleri ile bilinen ketamin ayrıca analjezik, antiinflamatuvar ve antidepresan etkiler gösterir.

Ketaminin anestezi ve analjezik özellikleri genellikle N-metil D-aspartat reseptörlerinin direkt olarak ketamin ile inhibisyonuna bağlanır. Bunun yanında γ -aminobütirik asit(GABA), dopamin, serotonin, sigma, opioid ve kolinerjik reseptörler yanısıra, sodyum bağımlı ve hiperpolarizasyon ile aktiveleşen siklik nükleotid bağımlı kanallar üzerinden de etki ettiği düşünülmektedir (47).

Farklı beyin hasar mekanizmalarında ortaya çıkan kortikal yayılan depolarizasyon tedavisi için çeşitli klinik araştırmalar yapılması üzerine esas olarak KYD başlatılmasını ve yayılmasını engelleyen NMDA reseptörü antagonistleri üzerinde durulmuştur. Dissosiyatif anestetik olan ketaminin hayvan modellerinde KYD'yi engellediği (48) ve klinik çalışmalarda efektif olduğu görülmüştür. Yapılacak prospektif çalışmalar KYD engellenmesinin klinikte iyi sonuçlarla ilişkili olup olmadığını gösterecektir. Ancak bu çalışmalarda iki sorun gözlenmektedir. İlki KYD baskılanması için kullanılan yüksek doz ketaminin sedatif etkisidir ki bu da kafa içi basınç artışı komplikasyonları riskini artırır. İkinci olarak KYD'ler sadece hasar görmüş beyin dokusunda değil hasar merkezinden uzakta da oluşur ve KYD engellenmesi hasar olmayan kısımda normal metabolik süreçlerin bozulmasına yol açabilir (49).

Ketaminin KYD üzerinde etkisinin araştırıldığı ilk prospektif çalışmada 8 travmatik beyin hasarı ve 2 anevrizmatik SAH hastasında bu etki kesinleştirilmiştir (50). Sonrasında aktif enantiomer olan S-ketaminin domuzlar üzerinde yapılan çalışmalarında düşük doz (2mg/kg) verilmesi halinde KYD azalması hasarlı beyin dokusu görüldüğü halde yeterince perfüzyonu olan dokuda bu etki yüksek doza (4mg/kg) çıkıldığında görülmüştür (51).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Deney Hayvanları ve Barınma Koşulları

Bu araştırmada 44 adet ağırlığı 30-35 gr olan Swiss Albino erkek fare kullanılmıştır. 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık döngüde 21-23°C, %30-50 nem oranı olan odada su ve yeme sınırsız erişimli takip edilmiştir. Araştırma Hacettepe Üniversitesi Nöroloji ve Psikiyatri bilimleri enstitü laboratuvarında yapılmıştır. Fareler üzerinde uygulanan deney protokolü, ulusal ve uluslararası hayvan deneyleri mevzuatına ve kılavuzlarına uygun olup; Hacettepe Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından **28.09.2021** tarih ve **2021/07-05** karar numarası ile onaylanmıştır.

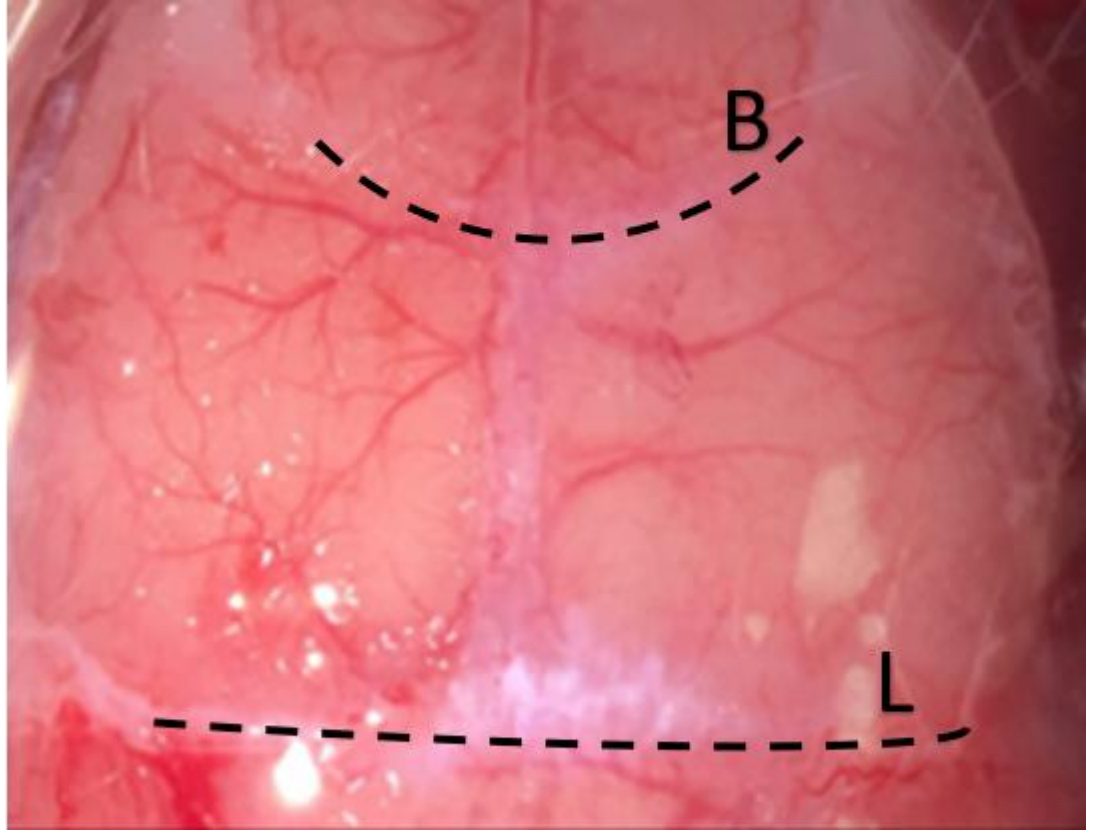
3.2. Deney Grupları ve Protokol

Bu araştırmada farelere 3 grupta işlem yapıldı:

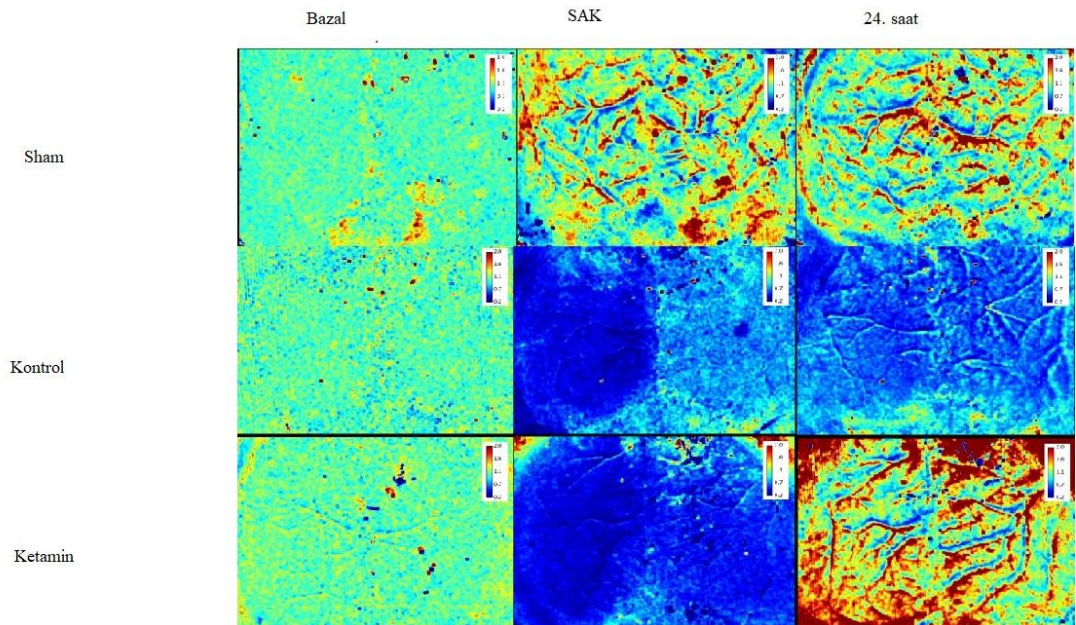
1. Sham: Fareler 2'şer adet olmak üzere ketamin ve izofluran sedasyonu kullanılarak öncesinde lazer benekleme contrast görüntüleme ile bazal kan akımı değerlendirilmesi yapıldıktan sonra fare filaman perforasyon yöntemi kullanılarak filaman eksternal karotid arterden ilerletilir ancak perforasyon yapılmaz. Sonrasında lazer benekleme contrast görüntüleme kullanılarak kan akımı bakılır. Bu farelere 24. saatte kontrol kan akımı bakılır.
2. İzofluran: Farelerde izofluran anestezisi kullanılarak bazal kan akımı bakılır, sonrasında fare filaman perforasyon yöntemi kullanılarak SAK modeli oluşturulur. İşlemden hemen sonra kontrol kan akımı bakılır ve görüntüler alınır. Bu fareler 24 saat izlendikten sonra 24. saat kan akımı bakılır ve fareler sakrifiye edilir.
3. Ketamin: Fareler ketamin anestezisi altında bazal kan akımı bakılır ve fare filaman perforasyon yöntemi kullanılarak SAK modeli oluşturulur. Hemen sonrasında kontrol kan akımı bakılır. Fareler 24 saat izlendikten sonra ketamin anestezisi altında 24. Saat kan akımı bakılır ve fareler sakrifiye edilir.

3.3. Bazal Beyin Kan Akımının Değerlendirilmesi

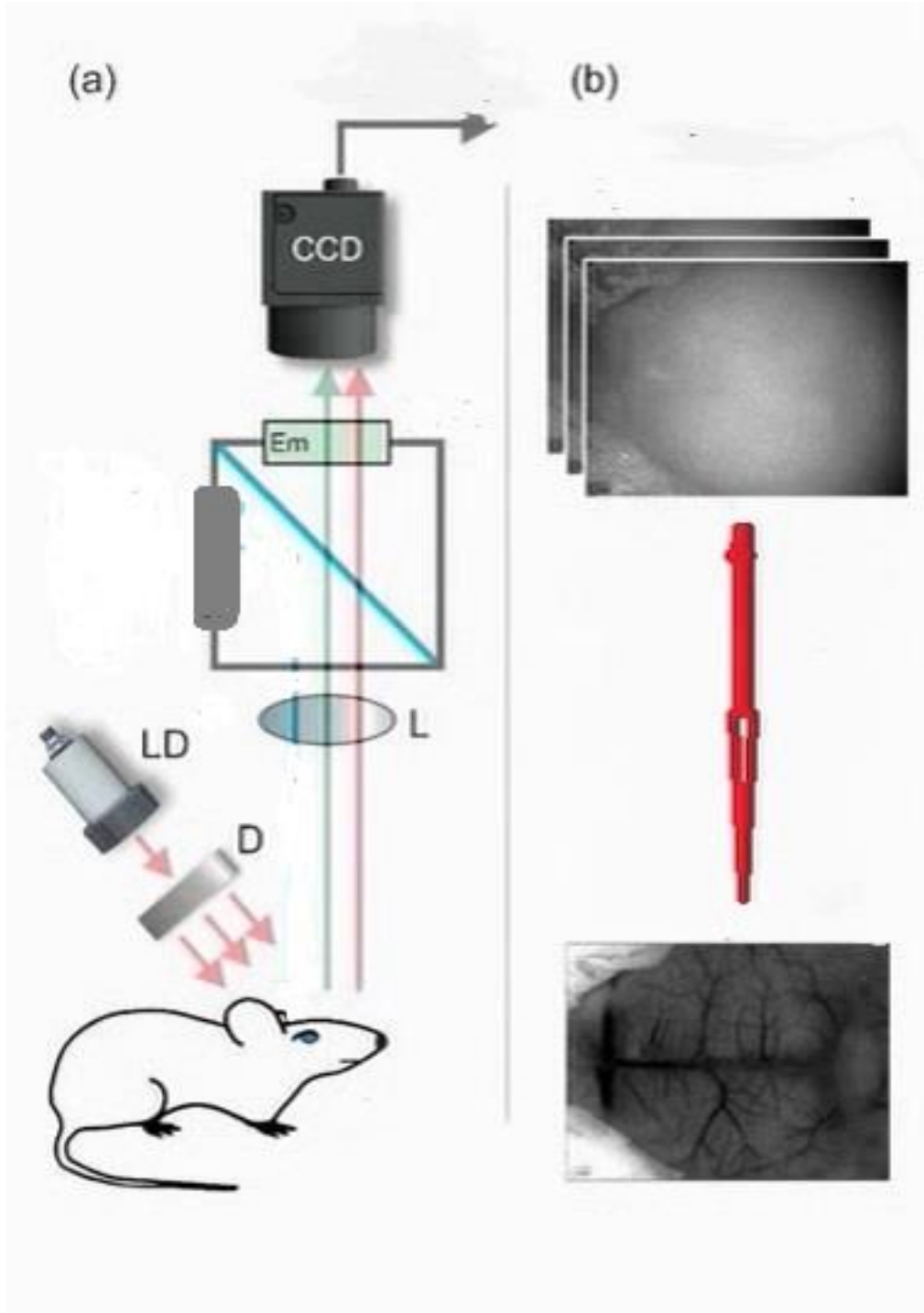
Fareler sedatize (ketamin veya izofluran ile) edildikten sonra stereotaktik çerçeveye (Stoelting Co. IL. USA) yerleştirildi. Skalpte açıklığı anteriora bakan U şeklinde insizyon yapılarak fleb öne doğru devrildi. Periost sıyrılarak Lamda ve Bregma, her iki parietal kemik ortaya konuldu. (Şekil 3.3.1) Sonrasında yüksek hızlı drill kullanılarak durayı hasarlamadan parietal kemikler inceltildi. Aralıklı olarak dirilleme sırasında dirillenen yüzey termal hasarın önlenmesi için soğuk salin ile yıkandı. Kortikal damarlar tam olarak ortaya konulana kadar parietal kemikler inceltildi. Parietal kemikler inceltildikten sonra stereo cerrahi mikroskop (Nikon Instruments, Japan) altında kemikler üzerine mineral yağı (Merck KGaA, Darmstadt, Germany) uygulandı; lazer ışığının homojen bir şekilde geçilmesi için bir film tabakası oluşturuldu. Laser speckle imaging tekniği kullanılarak her iki parietal kemiği aydınlatacak şekilde dalga boyu 450 nm olan lazer demeti düşürüldü ve yansıyan lazer stereo cerrahi mikroskopa bağlı CCD kamera (Basler Instruments, Germany) ile kaydedildi. Özel bir yazılım (İmageJ) kullanılarak kaydedilen görüntüler analiz edildi ve kan akışı belirlendi. Serebral kan akımı değerleri 2 dakika boyunca kaydedildi, sonrasında scalp dikilerek fare filaman perforasyon işlemi için hazırlandı.



Şekil 3.3.1 Fare kafatasında Bregma, Lamdanın ve parietal kemiklerin ortaya konulması



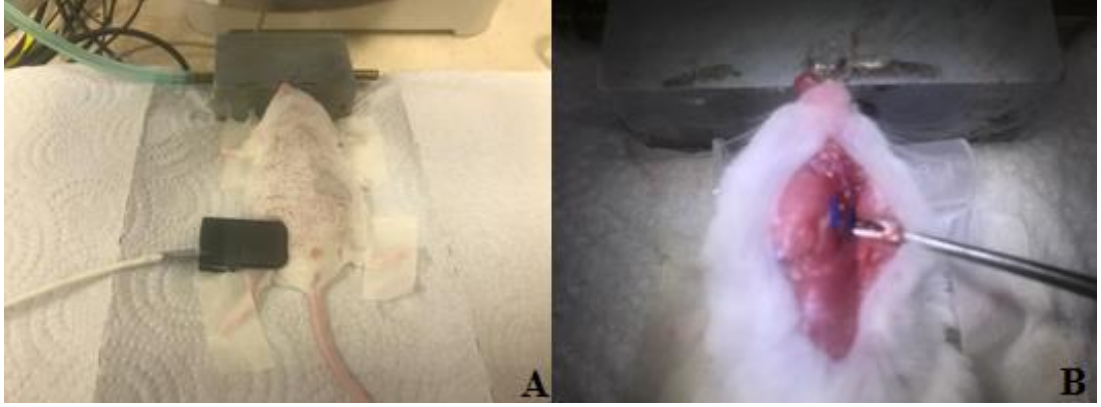
Şekil 1.3.2 Her üç deney grubunda bazal, SAK sonrası 3. Dakika ve 24. Saat kan akımı değerleri.



Şekil 3.3.3 Lazer beneklenme kontrast görüntüleme yönteminin çalışma prensibi(52)
Lazer beneklenme kontrast görüntüleme yönteminin deneysel sisteminin kullanımının şematik sunumu(a), CCD-kamera, LD- benek görüntüleme için lazer diyot, L-lens, D-diffüzör, Em-emisyo.

3.4. Fare Filaman Perforasyon Yöntemi ile Subaraknoid Kanama Modeli Oluşturulması

Bazal kan dolaşımı bakıldıktan sonra fareler anestezi (izofluran veya ketamin) sonrası cerrahi mikroskop altında supin olarak yatırıldı. (Şekil 3.4 a) Sternumdan başlayarak mandibulaya kadar orta hatta lineer insizyon yapıldı. Altta çıkan submandibular bezler orta hattan her iki tarafa çekildi. Altta trakea ile birlikte omohyoid ve sternohyoid kaslar görüldü. Disseksiyon devam ettirilerek omohyoid/sternohyoid, sternokleidomastoid ve diğastrik kasların oluşturduğu üçgen ortaya konuldu. Üçgen disseksiyon devam ettirilerek dibinde Common Carotid Arter (CCA), Juguler Ven (JV), Vagal Sinir'den oluşan damar sinir kılıfı görüldü. CCA damar sinir kılıfından izole edildi ve daha iyi görebilmek açısından altına dikdörtgen şeklinde kesilen nitril eldiven parçası yerleştirildi. (Şekil 3.4 b) Daha sonra kraniale doğru disseksiyon devam ettirildi ve CCA bifurkasyon görüldü. Bifurkasyonda oksipital arter, External Carotid Arter (ECA), CCA görüldü. Diğastrik kas laterale itilerek ECA distalde olan bifurkasyonunun hemen aşağısından bağlandı. ECA'nın CCA'dan bifurkasyonun hemen üstünde ayrıldığı kısımda gevşek düğüm yapılarak bırakıldı. CCA ve ICA'ya klip konularak akım geçici olarak durduruldu. ECA'nın distalinde konulan bağlama dikişinin hemen altından mikro makas ile küçük delik açıldı. Delikten 15 mm uzunlukta 6-0 prolene filaman akım yönünün tersine gevşek bırakılan düğümün altına kadar gönderildi. Düğüm kanama olmayacak ama filamanın da ilerleyebileceği kadar sıkıldı. Her iki geçici klip çıkarıldı. ECA distalde olan düğümün proksimalinden kesilerek mobilize edildi. Filamanın yönü değiştirilerek ICA'ya yönlendirildi. Filaman ICA içerisinde ilerletilerek intrakranial kısımda direnç oluştuğunda 2-3 mm daha ilerletilerek perforasyon oluşturuldu. Filaman geri çekilerek gevşek düğüm sıkıştırıldı ve kanama önlemleri yapıldı. Cilt sütüre edildi. Sham gruplarında filaman perforasyon yapmadan geri çekildi.



Şekil 3.4.1 Farede filaman perforasyon yöntemi ile SAK modelinin oluşturulması.

3.5. Kontrol lazer speckle görüntülerinin alınması

Fareler işlem yapıldıktan sonra anestezi etkisi geçmeden 3 dakika sonra lazer speckle görüntüleme yapılarak işlem sonrası kontrol kan akımı değerlendirildi. Kontrol görüntüleme kaydı sonrası fareler anestezinin etkisi geçene kadar izlendi ve sonrasında ayrı ayrı kafeslere alınarak yem ve suya ulaşım sağlandı.

3.6. Nörolojik Değerlendirme

Farelerde nörolojik değerlendirme SAK'ın 2 ve 24.saatlerinde yapıldı. Değerlendirme için kompozit skorlama sistemi kullanıldı (53). Skorlama sisteminde subaraknoid kanamalı hastalar 0-24 arası puanlama ile değerlendirildi. Skorlama sistemi tabloda gösterilmiştir.

Tablo 1. Farede subaraknoid kanama modeli sonrası nörolojik değerlendirme için kullanılan kompozit skorlama.

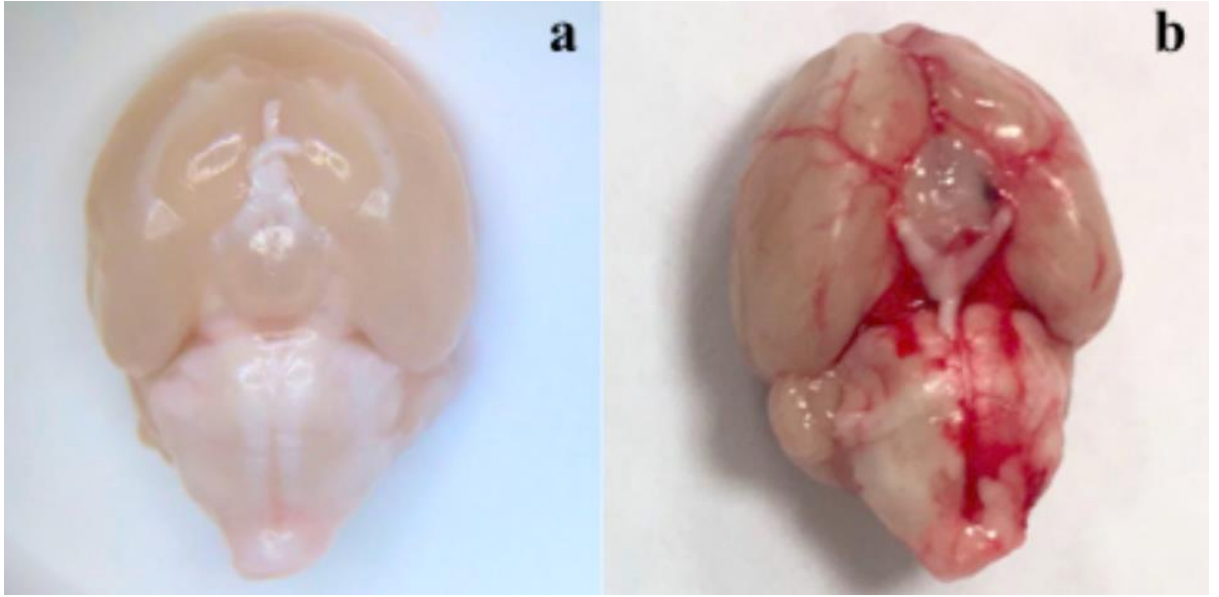
Test	Puan			
	0	1	2	3
Spontan aktivite (3 dakika)	Hareket yok	Minimal hareket	1-2 duvara temas	3-4 duvara temas
Tırmanma (1 dakika)	Zayıf tutunma, fare düşer	Tırmanır ancak tepeye erişemez ve zayıf tutunur	Tepeye kadar tırmanır ancak zayıf tutunur ya da tepeye kadar tırmanamaz ancak iyi tutunur	Tepeye tırmanır ve iyi tutunur
Denge	Yıkılır	Ayakta durur ancak sallanır	Yürürken sallanır	Kolayca pozisyon değiştirir
Lateral uyarana yanıt	Yanıt yok	Tek taraflı yanıt	İki taraflı zayıf yanıt ya da tek taraflı güçlü yanıt	Güçlü iki taraflı yanıt
Bıyık uyarımı	Yanıt yok	Tek taraflı yanıt	Zayıf tek taraflı yanıt	Güçlü iki taraflı yanıt
Görsel uyarı	Yanıt yok	Tek taraflı yanıt	Zayıf tek taraflı yanıt	Defisit yok
Ön ayaklar	Ciddi iki taraflı defisit	Ciddi tek taraflı defisit	Minamal defisit (tek taraflı ya da iki taraflı)	Defisit yok
Arka ayaklar	Ciddi iki taraflı defisit	Ciddi tek taraflı defisit	Minamal defisit (tek taraflı ya da iki taraflı)	Defisit yok

3.7. Farelerde 24. Saat Laser Speckle Görüntüleme Yapılması

24.saatte farelerin nörolojik değerlendirmesi yapıldıktan sonra yukarıda anlatıldığı gibi ketamin veya izofluran kullanılarak fareler uyutuldu ve stereotaktik çerçeveye alınarak laser speckle görüntüleme yapıldı.

3.8. Sakrifikasyon Perfüzyon ve Beyinlerin Çıkarılması

Fareler 24. Saat görüntüleme alındıktan sonra yüksek doz kloralhidrat verilerek sakrifiye edildi. Sonrasında torakotomi yapılan farenin kalbi ortaya konuldu. %5 heparin ve %4 paraformaldehit solusyonu farenin ventrikülüne infüzyon yapılırken atrium kesildi. Perfüzyon bittikten sonra kafatası açılarak beyinler zedelenmeden tek parça halinde çıkarılarak paraformaldehit içine bırakıldı.

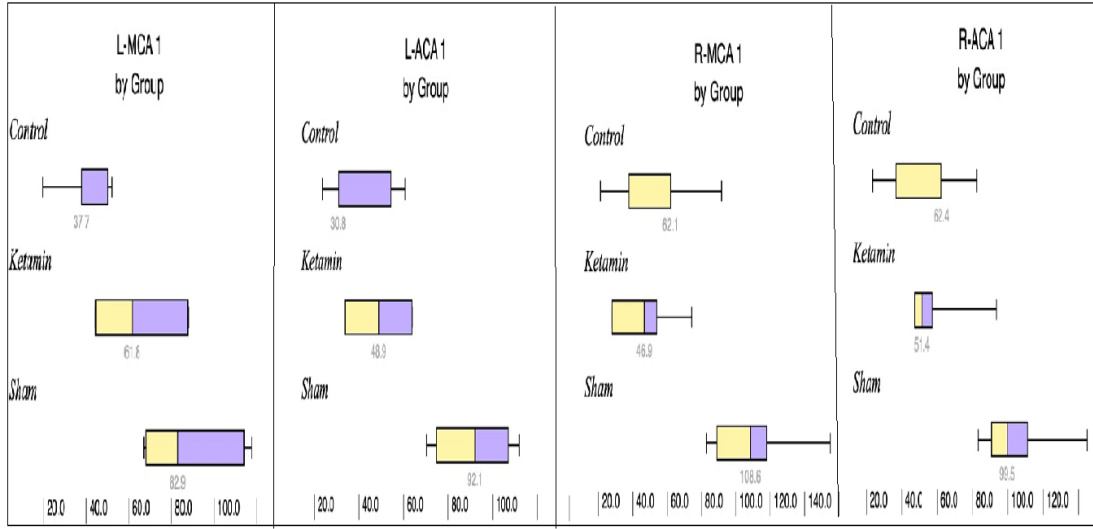


Şekil 3.8.1 Sham (a) ve ketamin (b) grubu işlem sonrası.

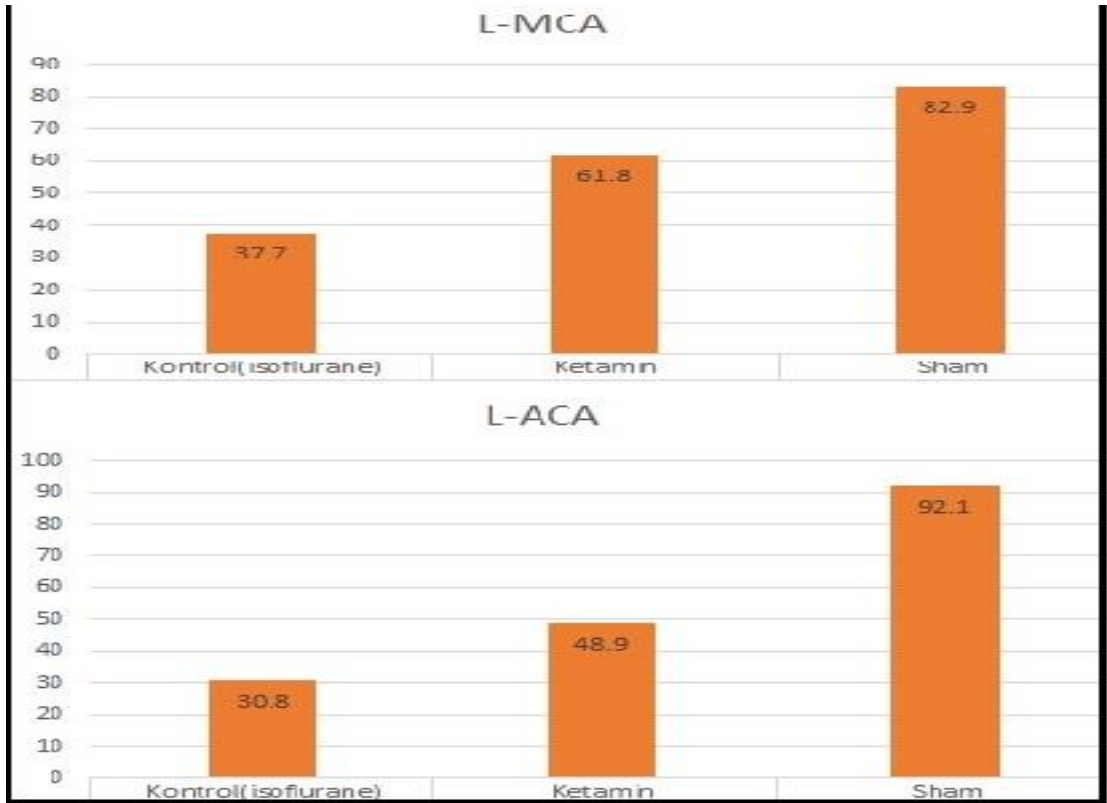
4. BULGULAR

4.1. LSCI Sonuçlarının Değerlendirilmesi

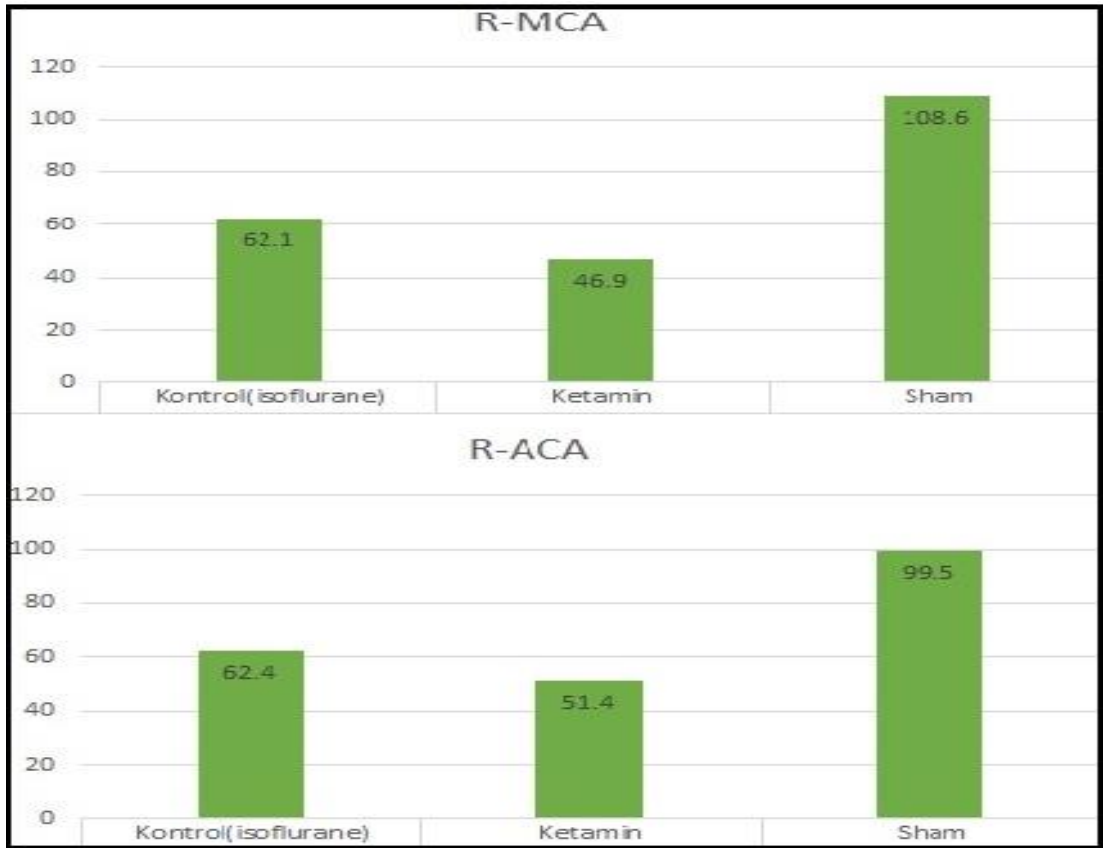
İşlemden 3 dakika sonra alınan kan akımı görüntülerine bakıldığında ketamin grubu ve kontrol grubunun, Sham grubu kan akımına göre anlamlı şekilde düşük olduğu görüldü. Sham grubu kan akımı sol MCA, sol ACA, sağ MCA, sağ ACA alanları sırasıyla %82.9, %92.1, %108.6, %99.5 olarak hesaplandı. Buna karşılık SAK oluşturulan kontrol (izofluran) grubunda kan akımı sol MCA, sol ACA, sağ MCA, sağ ACA alanlarında sırasıyla %37.7, % 30.8, %62.1, %62.4 olarak görüldü. Ketamin grubu işlem sonrası kan akımı sol MCA, sol ACA, sağ MCA, sağ ACA alanları için sırasıyla %61.8, %48.9, %46.9, %51.4 olarak hesaplandı. Kan akımı hesaplamalarına bakıldığında Sham grubunda anlamlı bir azalma olmadığı, ketamin grubu ve kontrol grubunda anlamlı azalma olduğu görüldü. Kan akımı değerleri ve sakrifikasyon sonrası deneklerin bir grubunda SAK gösterilmesi işlemin sonucunda kanama olduğunu gösterdi.(Şekil 4.)



Şekil 4.1.1 SAK işlemi sonrası 3. dakikada sol MCA, sol ACA, sağ MCA, sağ ACA sulama alanlarında kan akımının değişimi.



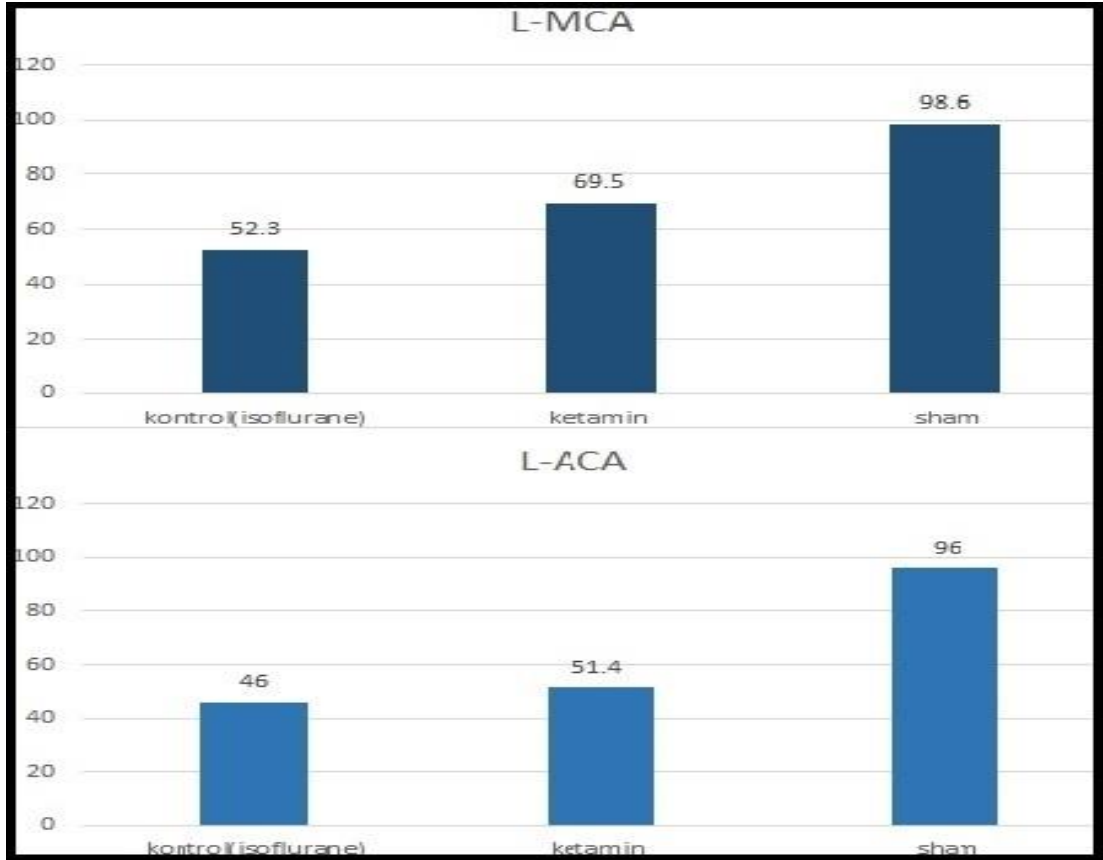
Şekil 4.1.2 SAK sonrası 3. dakikada sol MCA ve sol ACA sulama alanlarında sırasıyla kontrol, ketamin ve sham gruplarında kan akımının değişimi.



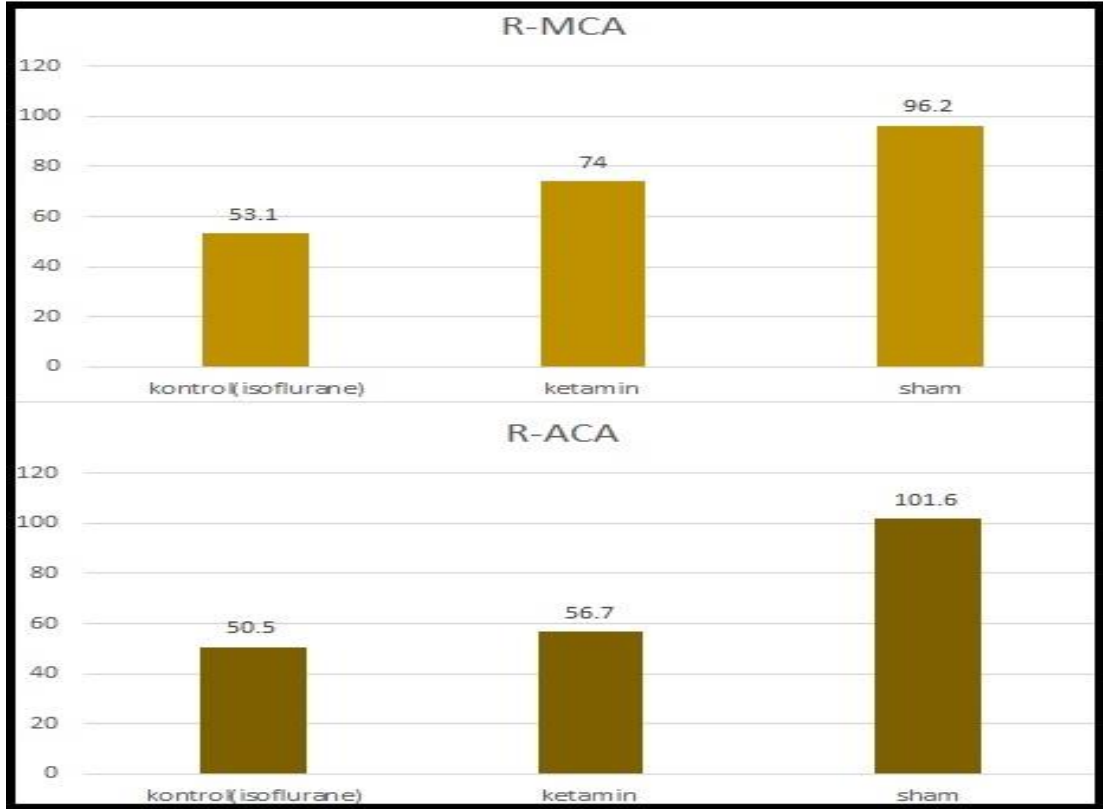
Şekil 4.1.3 SAK sonrası 3. dakikada sağ MCA ve sağ ACA sulama alanlarında sırasıyla kontrol (izofluran), ketamin ve sham gruplarında kan akımının değişimi.

4.2. Kontrol (İzofluran) ve Ketamin Gruplarında İşlemden 24 Saat Sonra Kan Akımı Değerleri

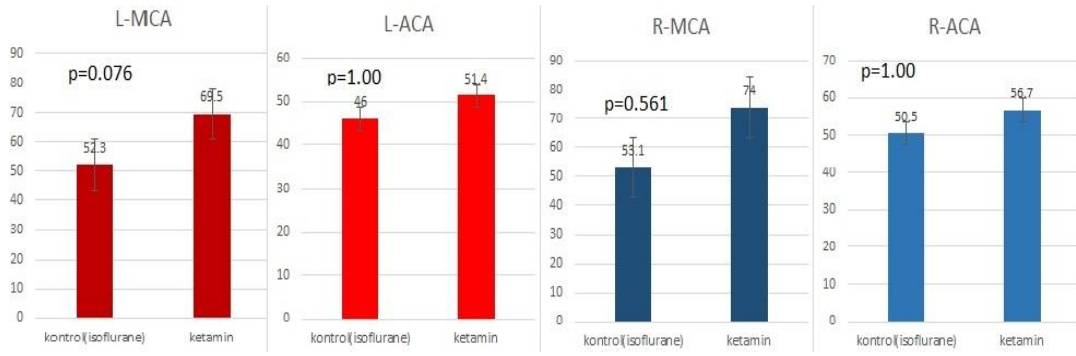
Kontrol ve ketamin gruplarının SAK sonrası 24. saatte alınan kan akımı görüntülemelerine bakıldığında anlamlı fark olmadığı görüldü. Kontrol grubunda sol MCA, sol ACA, sağ MCA, sağ ACA sulama alanlarında 24. saat kan akımı sırasıyla %52.3, %46, %53.1, %50.5 olarak hesaplandı. Ketamin grubunda işlem sonrası 24. saatte ölçülen kan akımının sol MCA, sol ACA, sağ MCA, sağ ACA sulama alanları için sırasıyla %69.5, %51.4, %74, %56.7 olduğu görüldü. 24. saat kan akımı görüntülemelerinde kontrol ve ketamin grubu arasında anlamlı fark olmadığı görüldü. SAK sonrası 24. saat her üç deney grubunun kan akımı puanlarını gösteren grafik şekil 4.2.1 ve 4.2.2 de gösterilmiştir.



Şekil 4.2.1 SAK sonrası 24. saatte kontrol, ketamin ve sham gruplarında sol MCA ve sol ACA sulama alanlarında kan akımı değerleri.



Şekil 4.2.2 SAK sonrası 24. saatte kontrol, ketamin ve sham gruplarında sağ MCA ve sağ ACA sulama alanlarında kan akımı değerleri.



Şekil 4.2.3 SAK işlemi sonrası kontrol ve ketamin gruplarının sol MCA, sol ACA, sağ MCA, sağ ACA sulama alanlarında kan akımı karşılaştırılması ve Kruskal-Wallis değerleri.

5. TARTIŞMA

Literatürdeki güncel araştırmalarda anevrizmal subaraknoid kanama sonrası mortalite ve morbiditenin yüksekliği sadece vazospazm değil, erken beyin hasarı adı altında farklı patofizyolojik süreçlere bağlanmaktadır (54). Bu patofizyolojik süreçleri açıklamak için 2014 yılına kadar 15 yıllık süreçte 765 in vivo hayvan deneyi yapılmıştır. Bu deneylerde fare, rat, tavşan, kedi, köpek, domuz ve primatlar kullanılmıştır (55). Bu çalışmada fare kullanmamızın sebebi LSCI kayıtlarının alınması sırasında fare kafatasının parietal kemiklerinin ince olması nedeni ile dirillenmesinin kolay olması ve görüntülerin daha yüksek kalitede olmasıdır.

Çalışmada kullandığımız fare filaman perforasyon yönteminin diğer yöntemlere göre anevrizmal subaraknoid kanamayı daha iyi simüle ettiği düşünülmektedir. Bu model ilk defa Kamii ve ark. tarafından 1999 yılında daha önce oluşturulan rat filaman perforasyon modelinden türetilmiştir (56). Bu işlemin kapalı olarak damar içerisinden gönderdiğimiz filaman yardımı ile yapılması nedeni ile perforasyon olup olmaması ve kanamanın şiddeti ile ilgili yorum yapılamamaktadır. Ancak işlem sırasında perforasyon olduğu anda birkaç saniyede farenin solunumun ve kalp atımının durması ve 24. saatte sakrifiye edilen fare beyinlerinde sistemlerde kanın görülmesi SAK oluştuğunu göstermektedir.

Farelere işlem sonrası 2. saatte yapılan nörolojik değerlendirme sonuçlarında anlamlı fark olmaması SAK şiddetinin farelerde benzer olduğunu göstermektedir.

Farklı hastalıklarda ketaminin kortikal yayılan depolarizasyonu azalttığı ve sonuç olarak kan akımında artmaya sebep olduğu klinik çalışmalarda gösterilmiştir (3). Bundan başka in vivo hayvan deneylerinde ketaminin iskemik enfarkt sonrası nöronal apoptoz üzerine etkisi de araştırılmaktadır (57). Ancak klinik çalışmalarda SAK hastalarında ketaminin erken beyin hasarına etkisi tam olarak gösterilememiştir. Bu çalışmada SAK hastalarında erken beyin hasarı patofizyolojisinde yer alan ve kötü prognozla ilişkili olan kan akımındaki azalma üzerine ketaminin etkisi araştırıldı.

Çalışma sonuçlarına baktığımızda SAK sonrası 3. dakika kan akımı sonuçlarında kontrol ve ketamin grubunda anlamlı düşüş olduğu ancak sham grubunda düşüş olmadığı görülmektedir. Bu kontrol ve ketamin grubunda kanamanın

oluşturduğunu göstermektedir. Ancak SAK sonrası 24. saatte kontrol ve ketamin grupları arasında p değerlerinin sol MCA, sol ACA, sağ MCA ve sağ ACA sulama alanları için sırasıyla 0.076, 1.00, 0.561 ve 1.00 olduğu görülmektedir. Bu sonuçlara bakıldığında sadece sol MCA sulama alanı için anlamlı fark olduğu görüldü. Çalışmada kan akımında anlamlı fark olmadığı görülse de, ketamin sadece işlem sırasında sedasyon olarak kullanıldı. Bu çalışmanın yanısıra, ketaminin işlem sonrasında infüzyon tedavisi olarak sürdürülmesi veya aralıklı olarak terapötik dozlarda parenteral verilmesi ile daha iyi sonuçlar görülebileceği öngörülmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. SAK sonrası kontrol ve ketamin grubu her iki hemisfer kan akımı değerlendirilmesi sonucunda ketamin grubunda kontrol grubuna göre kan akımında artış görüldü ancak p değerleri anlamlı kabul edilmedi.

2. Çalışmada ketamin sadece işlem sırasında sedasyon için kullanıldı ve tedavi için ek doz verilmedi.

2. Ketamin tedavisinin uzun süreli etkisinin araştırılması için ketaminin sadece anestetik olarak değil 24-48 saat süresince uygulanması ve sonuçların tekrar değerlendirilmesi önerilir.

7. KAYNAKÇA

1. Macdonald RL, Schweizer TA. Spontaneous subarachnoid haemorrhage. *Lancet*. 2017;389(10069):655-66.
2. Cahill J, Calvert JW, Zhang JH. Mechanisms of early brain injury after subarachnoid hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2006;26(11):1341-53.
3. Wanchoo S, Khazanehdari S, Patel A, Lin A, Rebeiz T, DeMatteo C, et al. Ketamine for empiric treatment of cortical spreading depolarization after subdural hematoma evacuation. *Clin Neurol Neurosurg*. 2021;200:106318.
4. Long B, Koyfman A, Runyon MS. Subarachnoid Hemorrhage: Updates in Diagnosis and Management. *Emerg Med Clin North Am*. 2017;35(4):803-24.
5. Huang J, van Gelder JM. The probability of sudden death from rupture of intracranial aneurysms: a meta-analysis. *Neurosurgery*. 2002;51(5):1101-5; discussion 5-7.
6. Brown RD, Jr., Broderick JP. Unruptured intracranial aneurysms: epidemiology, natural history, management options, and familial screening. *Lancet Neurol*. 2014;13(4):393-404.
7. Etminan N, Chang HS, Hackenberg K, de Rooij NK, Vergouwen MDI, Rinkel GJE, et al. Worldwide Incidence of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage According to Region, Time Period, Blood Pressure, and Smoking Prevalence in the Population: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Neurol*. 2019;76(5):588-97.
8. van Gijn J, Kerr RS, Rinkel GJ. Subarachnoid haemorrhage. *Lancet*. 2007;369(9558):306-18.
9. Bashir A, Mikkelsen R, Sørensen L, Sunde N. Non-aneurysmal subarachnoid hemorrhage: When is a second angiography indicated? *Neuroradiol J*. 2018;31(3):244-52.
10. Rass V, Helbok R. Early Brain Injury After Poor-Grade Subarachnoid Hemorrhage. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2019;19(10):78.
11. Gaasch M, Schiefecker AJ, Kofler M, Beer R, Rass V, Pfausler B, et al. Cerebral Autoregulation in the Prediction of Delayed Cerebral Ischemia and Clinical Outcome in Poor-Grade Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage Patients. *Crit Care Med*. 2018;46(5):774-80.
12. Su CF, Yang YL, Lee MC, Chen HI. A severe vicious cycle in uncontrolled subarachnoid hemorrhage: the effects on cerebral blood flow and hemodynamic responses upon intracranial hypertension. *Chin J Physiol*. 2006;49(1):56-63.
13. Zheng Z, Sanchez-Porrás R, Santos E, Unterberg AW, Sakowitz OW. Delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage: from vascular spasm to cortical spreading depolarizations. *Curr Neurovasc Res*. 2012;9(4):310-9.
14. Ciurea AV, Palade C, Voinescu D, Nica DA. Subarachnoid hemorrhage and cerebral vasospasm - literature review. *J Med Life*. 2013;6(2):120-5.

15. Etminan N, Macdonald RL. Neurovascular disease, diagnosis, and therapy: Subarachnoid hemorrhage and cerebral vasospasm. *Handb Clin Neurol*. 2021;176:135-69.
16. Lee KH, Lukovits T, Friedman JA. "Triple-H" therapy for cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2006;4(1):68-76.
17. Jakobsen M, Enevoldsen E, Bjerre P. Cerebral blood flow and metabolism following subarachnoid haemorrhage: cerebral oxygen uptake and global blood flow during the acute period in patients with SAH. *Acta Neurol Scand*. 1990;82(3):174-82.
18. Uhl E, Lehmborg J, Steiger HJ, Messmer K. Intraoperative detection of early microvasospasm in patients with subarachnoid hemorrhage by using orthogonal polarization spectral imaging. *Neurosurgery*. 2003;52(6):1307-15; discussion 15-7.
19. Sehba FA, Schwartz AY, Cheresnev I, Bederson JB. Acute decrease in cerebral nitric oxide levels after subarachnoid hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2000;20(3):604-11.
20. Wellman GC, Koide M. Impact of subarachnoid hemorrhage on parenchymal arteriolar function. *Acta Neurochir Suppl*. 2013;115:173-7.
21. Sehba FA, Mostafa G, Friedrich V, Jr., Bederson JB. Acute microvascular platelet aggregation after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 2005;102(6):1094-100.
22. Fabricius M, Fuhr S, Willumsen L, Dreier JP, Bhatia R, Boutelle MG, et al. Association of seizures with cortical spreading depression and peri-infarct depolarisations in the acutely injured human brain. *Clin Neurophysiol*. 2008;119(9):1973-84.
23. Kramer DR, Fujii T, Ohiorhenuan I, Liu CY. Cortical spreading depolarization: Pathophysiology, implications, and future directions. *J Clin Neurosci*. 2016;24:22-7.
24. Sugimoto K, Chung DY. Spreading Depolarizations and Subarachnoid Hemorrhage. *Neurotherapeutics*. 2020;17(2):497-510.
25. Rouanet C, Silva GS. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage: current concepts and updates. *Arq Neuropsiquiatr*. 2019;77(11):806-14.
26. Suarez JI. Diagnosis and Management of Subarachnoid Hemorrhage. *Continuum (Minneapolis)*. 2015;21(5 Neurocritical Care):1263-87.
27. Daou BJ, Koduri S, Thompson BG, Chaudhary N, Pandey AS. Clinical and experimental aspects of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *CNS Neurosci Ther*. 2019;25(10):1096-112.
28. Hassan A, Lanzino G, Wijdicks EF, Rabinstein AA, Flemming KD. Terson's syndrome. *Neurocrit Care*. 2011;15(3):554-8.
29. van der Wee N, Rinkel GJ, Hasan D, van Gijn J. Detection of subarachnoid haemorrhage on early CT: is lumbar puncture still needed after a negative scan? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1995;58(3):357-9.

30. Hoh BL, Cheung AC, Rabinov JD, Pryor JC, Carter BS, Ogilvy CS. Results of a prospective protocol of computed tomographic angiography in place of catheter angiography as the only diagnostic and pretreatment planning study for cerebral aneurysms by a combined neurovascular team. *Neurosurgery*. 2004;54(6):1329-40; discussion 40-2.
31. Han Y, Ye F, Long X, Li A, Xu H, Zou L, et al. Ultra-Early Treatment for Poor-Grade Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Systematic Review and Meta-Analysis. *World Neurosurg*. 2018;115:e160-e71.
32. O'Reilly ST, Flynn PA, Simms HN, Abouharb A, Smyth G, Burns PA, et al. Treatment of acute aneurysmal subarachnoid haemorrhage with primary flow diversion: 5-year single-centre experience. *Clin Radiol*. 2021;76(12):941.e19-.e24.
33. Keyrouz SG, Diringer MN. Clinical review: Prevention and therapy of vasospasm in subarachnoid hemorrhage. *Crit Care*. 2007;11(4):220.
34. Diringer MN, Zazulia AR. Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Strategies for Preventing Vasospasm in the Intensive Care Unit. *Semin Respir Crit Care Med*. 2017;38(6):760-7.
35. Wu CT, Wong CS, Yeh CC, Borel CO. Treatment of cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage--a review. *Acta Anaesthesiol Taiwan*. 2004;42(4):215-22.
36. Bracard S, Anxionnat R, Ducrocq X, Da Costa E, Audibert G, Auqué J, et al. [Endovascular treatment of vasospasm]. *J Neuroradiol*. 1999;26(1 Suppl):S36-43.
37. Kieninger M, Kerscher C, Bründl E, Bele S, Proescholdt M, Zeman F, et al. Acute hyponatremia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: Frequency, treatment, and outcome. *J Clin Neurosci*. 2021;88:237-42.
38. Miyasaka Y, Beppu T, Matsumori K, Nakayama K, Asahi S, Takano S. [Diabetes insipidus following the rupture of cerebral aneurysms--with special reference to preoperative cases]. *No Shinkei Geka*. 1984;12(3 Suppl):369-76.
39. Bhattacharjee S, Rakesh D, Ramnatha R, Manas P. Subarachnoid Hemorrhage and Hydrocephalus. *Neurol India*. 2021;69(Supplement):S429-s33.
40. Chen S, Luo J, Reis C, Manaenko A, Zhang J. Hydrocephalus after Subarachnoid Hemorrhage: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Biomed Res Int*. 2017;2017:8584753.
41. Zahid T, Eskander N, Emany M, Ryad R, Jahan N. Cardiac Troponin Elevation and Outcome in Subarachnoid Hemorrhage. *Cureus*. 2020;12(8):e9792.
42. Lozada-Martínez ID, Rodríguez-Gutiérrez MM, Ospina-Rios J, Ortega-Sierra MG, González-Herazo MA, Ortiz-Roncallo LM, et al. Neurogenic pulmonary edema in subarachnoid hemorrhage: relevant clinical concepts. *Egypt J Neurosurg*. 2021;36(1):27.
43. Briers JD, Fercher AF. Retinal blood-flow visualization by means of laser speckle photography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1982;22(2):255-9.
44. Senarathna J, Rege A, Li N, Thakor NV. Laser Speckle Contrast Imaging: theory, instrumentation and applications. *IEEE Rev Biomed Eng*. 2013;6:99-110.

45. Dunn AK. Laser speckle contrast imaging of cerebral blood flow. *Ann Biomed Eng.* 2012;40(2):367-77.
46. Heeman W, Steenbergen W, van Dam G, Boerma EC. Clinical applications of laser speckle contrast imaging: a review. *J Biomed Opt.* 2019;24(8):1-11.
47. Zanos P, Moaddel R, Morris PJ, Riggs LM, Highland JN, Georgiou P, et al. Ketamine and Ketamine Metabolite Pharmacology: Insights into Therapeutic Mechanisms. *Pharmacol Rev.* 2018;70(3):621-60.
48. Hernández-Cáceres J, Macias-González R, Brozek G, Bures J. Systemic ketamine blocks cortical spreading depression but does not delay the onset of terminal anoxic depolarization in rats. *Brain Res.* 1987;437(2):360-4.
49. Reinhart KM, Shuttleworth CW. Ketamine reduces deleterious consequences of spreading depolarizations. *Exp Neurol.* 2018;305:121-8.
50. Carlson AP, Abbas M, Alunday RL, Qeadan F, Shuttleworth CW. Spreading depolarization in acute brain injury inhibited by ketamine: a prospective, randomized, multiple crossover trial. *J Neurosurg.* 2018:1-7.
51. Santos E, Olivares-Rivera A, Major S, Sánchez-Porras R, Uhlmann L, Kunzmann K, et al. Lasting s-ketamine block of spreading depolarizations in subarachnoid hemorrhage: a retrospective cohort study. *Crit Care.* 2019;23(1):427.
52. Wang J, Shi R, Zhu D. Switchable skin window induced by optical clearing method for dermal blood flow imaging. *J Biomed Opt.* 2013;18(6):061209.
53. Matsumura K, Kumar TP, Guddanti T, Yan Y, Blackburn SL, McBride DW. Neurobehavioral Deficits After Subarachnoid Hemorrhage in Mice: Sensitivity Analysis and Development of a New Composite Score. *J Am Heart Assoc.* 2019;8(8):e011699.
54. Suzuki H, Nakano F. To Improve Translational Research in Subarachnoid Hemorrhage. *Transl Stroke Res.* 2018;9(1):1-3.
55. Marbacher S, Grüter B, Schöpf S, Croci D, Nevzati E, D'Alonzo D, et al. Systematic Review of In Vivo Animal Models of Subarachnoid Hemorrhage: Species, Standard Parameters, and Outcomes. *Transl Stroke Res.* 2018.
56. Kamii H, Kato I, Kinouchi H, Chan PH, Epstein CJ, Akabane A, et al. Amelioration of vasospasm after subarachnoid hemorrhage in transgenic mice overexpressing CuZn-superoxide dismutase. *Stroke.* 1999;30(4):867-71; discussion 72.
57. Ma W, Cao YY, Qu S, Ma SS, Wang JZ, Deng LQ, et al. Remote ischemic preconditioning provides neuroprotection: impact on ketamine-induced neuroapoptosis in the developing rat brain. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2016;20(23):4972-9.