



T.C.

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

NÖROŞİRÜRJİ ANABİLİM DALI

DENEYSEL SIÇAN HİDROSEFALİ MODELİNDE DEKSMEDETOMİDİNİN
NÖROENFLAMASYONUN ÜZERİNE ETKİLERİNİN RADYOLOJİK
OLARAK İNCELENMESİ

Dr. Diaa K.A. YAHYA

UZMANLIK TEZİ

Olarak Hazırlanmıştır

ANKARA

2022



T.C.

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

NÖROŞİRÜRJİ ANABİLİM DALI

DENEYSEL SIÇAN HİDROSEFALİ MODELİNDE DEKSMEDETOMİDİNİN
NÖROENFLAMASYONUN ÜZERİNE ETKİLERİNİN RADYOLOJİK
OLARAK İNCELENMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Diaa K.A. YAHYA

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Halil Kamil ÖGE

ANKARA

2022

TEŞEKKÜR

Nöroşirurji eğitimim süresince bilgi, birikim ve desteğini esirgemeyen, bana mentorluktan ziyade babalık yapan, bu çalışmanın planlanması, uygulanması ve sonuçlandırılmasında büyük emeği geçen tez danışmanım Prof. Dr. Halil Kamil Öge 'ye saygı ve sevgilerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca bilimsel, mesleki ve sosyal deneyimlerini benimle paylaşan, cerrahi prensip ve özgüvenimin oluşmasında büyük emeği olan, yanında çalışmaktan onur duyduğum Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirurji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Mustafa Berker başta olmak üzere tüm değerli öğretim üyeleri Sayın Prof. Dr. Servet İnci, sayın Prof. Dr. Burçak Bilginer, Sayın Dr. Öğr. görevlisi Dicle Karakaya ve Sayın Dr. Öğr. görevlisi Şahin Hanlıoğlu'ya, emekli öğretim üyeleri Sayın Prof. Dr. Melike Mut Aşkun ve Sayın Prof. Dr. Atilla Akbay'a teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık süresi boyunca gerek bilimsel ve mesleki anlamda gelişmeme yardımcı olan gerek sosyal anlamda her türlü yardımları olan, bana ağabeylik yapan sevgili ağabeyim Doç. Dr. Ahmet İlkay Işıkay'a ayrıca sevgilerimi, saygılarımı ve teşekkürlerimi sunarım.

Berber çalışma fırsatı bulduğum, onları tanımaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim. Ayrıca tezin her aşamasında bana yardımcı olan araştırma görevlisi arkadaşlarım özellikle Dr. Selçuk Yazıcı'ya ve Dr. Tolga Hancı'ya, tez çalışmamda desteklerini esirgemeyen Dr. B. Kutalmış Gündüz, Dr. Gülşah Çetin, Dr. Ayşe Gül Özer, Dr. Şiyar Bahadır, Dr. M. Yakup Altuğ, Dr. Sacide Kalaycıoğlu Korkmaz ve Dr. Alaeddin Acar'a sevgi ve saygılarımı sunarım.

Tez çalışmamın radyolojik kısmın gerçekleştirilmesinde büyük emeği olan UMRAM araştırma öğretim görevlisi Sayın Dr. Meltem Karataş ve Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Sayın Prof. Dr. H. Kader Karlı Oğuz'a, tezde kullandığım şematik resimleri

oluşturan grafik tasarımcı arkadaşım Aybüke Sena Yanmadık'a teŐekkürü ayrıca bir borç bilirim.

Uzun ve yorucu uzmanlık eğitimi sürecimde birlikte çalıŐtıđımız anabilim dalımızın tüm çalıŐanlarına, başta ameliyathane hemŐiremiz Ersan Duvan ağabeyim olmak üzere tüm ameliyathane personeline, oluŐturdukları aile ortamı, paylaŐtıkları tecrübeleri ve kahrımıza katlandıkları için teşekkürlerimi sunarım.

Her zaman varlıkları bana güven veren, üzerimde büyük emekleri olan, önce hekim sonra beyin cerrahı olmamda etkisi olan sevgili babam Khaled Yahya ve rahmetli annem Mona Yahya'ya Őükran ve teşekkürlerimi sunarım.

Son olarak uzmanlık eğitimim sırasında en zor zamanlarda yanımda olan, hiçbir fedakarlıktan çekinmeyen sevgili eŐim Esra Sinem Yahya'ya teşekkür ederim.

Tezimi eŐim Esra Sinem Yahya'ya ithaf ediyorum.

ÖZET

Yahya D. Deneysel sıçan hidrosefali modelinde deksmedetomidinin nöroenflamasyonun üzerine etkilerinin radyolojik olarak incelenmesi, **Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroşirürji Anabilim Dalı, Ankara 2022.**

Giriş: Hidrosefalide ventrikülomegali ve artmış intrakraniyal basınç sonucunda özellikle periventriküler beyaz cevherde ve subventriküler zonda kan akımında azalma ve iskemi oluşmaktadır. Buna bağlı olarak astroglial ve mikrogliyal hücrelerin proliferasyonu ile karakterize bir nöroenflamasyon durumu meydana gelmektedir. Bu olay zinciri sonuçta nöron kaybı, myelin kaybı ve nörogeneziste azalma dolayısıyla fonksiyon kaybı ile sonuçlanmaktadır. Hidrosefalide oluşan bu nöroenflamasyon radyolojik olarak corpus callosum kalınlığında ve kortikal kalınlıkta azalma şeklinde görülebilmektedir. Yapılan in vitro çalışmalarda deksmedetomidinin (DEX) antienflamatuvar ve nöroprotektif etkileri olduğu gösterilmiştir.

Amaç: Bu çalışmada intrasisternal kaolin enjeksiyonu ile oluşturulan hidrosefali modelinde DEX'in nöroenflamasyon üzerine etkilerinin radyolojik olarak incelenmesi amaçlanmıştır.

Metod: Bu çalışmada ağırlıkları 330-385 gr arasında değişen toplam 21 adet erkek Sprague-Dawley albino sıçan kullanıldı. Denekler 3 ayrı gruba (n=7) bölündü. Birinci gruptaki deneklerin (Sham grubu) sisterna magnalarına 30µL SF verildi. İkinci (hidrosefali grubu) ve üçüncü gruptaki (tedavi grubu) deneklerin sisterna magnalarına ise 30µL SF içerisinde çözdürülmüş %25'lik kaolin süspansiyonu enjekte edildi. İntrasisternal enjeksiyondan 14 gün sonra tüm deneklere beyin MRG çekildi ve ikinci ve üçüncü gruptaki deneklerde hidrosefali geliştiği teyit edildi. Daha sonra bir hafta boyunca ikinci gruptaki deneklere intraperitoneal SF, üçüncü gruptaki deneklere ise intraperitoneal olarak 40 µg/kg/gün DEX enjekte edildi. Deneyin 22. Gününde tüm deneklere

tekrar beyin MRG çekildi. Elde edilen görüntülerden Evans indeksi, ventrikül alan ölçümü, Corpus Callosum kalınlığı ve kortikal kalınlık değerleri hesaplandı. Verileri istatistiksel analizi için GraphPad Prism 9 programı kullanıldı.

Bulgu: İncelenen bütün parametreler (Evans indeksi, ventrikül alan ölçümü, corpus callosum kalınlığı, kortikal kalınlık) sham grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Ancak hidrosefali ve tedavi grupları arasında anlamlı bir fark bulunmadı.

Sonuç: Yapılan istatistiksel analizin sonucunda sham grubu ile hidrosefali oluşturulan gruplar (hidrosefali grubu ve tedavi grubu) arasında istatistiksel fark saptandı, bu da etkin bir hidrosefali oluştuğunun göstergesidir. Ancak hidrosefali grubu ile tedavi grubu arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Sonuç olarak, DEX hidrosefalide oluşan nöroenflamasyonun üzerine radyolojik olarak bir etkisi gösterilemedi. Bu sonuçları doğrulamak için histopatolojik çalışmaların yapılması önerilir.

Anahtar kelimeler: Hidrosefali, Kaolin, Deksmetomidin, Nöroenflamasyon.

ABSTRACT

Yahya D. Radiological investigation of the effects of dexmedetomidine on hydrocephalus induced neuroinflammation in experimental rat hydrocephalus model, **Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of neurosurgery, Ankara 2022.**

Introduction: As a result of ventriculomegaly and increased intracranial pressure in hydrocephalus, there is a decrease in blood flow and ischemia, especially in the periventricular white matter and subventricular zone. Accordingly, a neuroinflammatory condition characterized by the proliferation of astroglial and microglial cells occurs. This chain of events ultimately results in functional loss due to loss of neurons, loss of myelin and decrease in neurogenesis. This neuroinflammation can be seen radiologically in the form of a decrease in cortical and corpus callosum thickness. In vitro studies have shown that dexmedetomidine has anti-inflammatory and neuroprotective effects in varying experimental models.

Purpose: In this study, it was aimed to radiologically investigate the effects of dexmedetomidine on neuroinflammation in a hydrocephalus model created by intracisternal kaolin injection.

Materials and Methods: In this study, a total of 21 male Sprague-Dawley albino rats weighing between 330-385 g were used. The subjects were divided into 3 separate groups (n=7). The subjects in the first group (Sham group) were given 30µL SF into the cisterna magna. The second (hydrocephalus group) and third (treatment group) groups' subjects were injected intracisternally with 25% kaolin suspension dissolved in 30µL SF. Brain MRI was performed on all subjects 14 days after the intracisternal injection, and it was confirmed that hydrocephalus developed in the subjects of the second and third groups. Then, for a week, subjects in the second group were injected intraperitoneally with SF, and subjects in the third group were injected intraperitoneally with 40 µg/kg/day of dexmedetomidine. On the 22nd day of the experiment, a brain MRI was performed again on all subjects. Evans

index, ventricular area measurement, Corpus Callosum thickness, and cortical thickness values were calculated from the images obtained. For statistical analysis of the data GraphPad Prism 9 program was used.

Results: All parameters examined (Evans index, ventricular area measurement, corpus callosum thickness, cortical thickness) were found to be statistically significant compared to the sham group. However, there was no significant difference between the hydrocephalus and treatment group.

Conclusion: As a result of the statistical analysis, a significant difference was found between the sham group and the groups in which hydrocephalus was formed (hydrocephalus group and treatment group), which indicates that an effective hydrocephalus has developed. However, there was no significant difference between the hydrocephalus group and the treatment group. In conclusion, there was no radiologically shown effect of dexmedetomidine on the neuroinflammation occurring in hydrocephalus. To confirm these results, we recommend to conduct histopathological studies.

Keywords: Hydrocephalus, Kaolin, Dexmedetomidine, Neuroinflammation.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	III
ÖZET	IV
ABSTRACT	VII
İÇİNDEKİLER	IX
KISALTMALAR	XI
ŞEKİLLER DİZİNİ	XII
TABLolar DİZİNİ	XIV
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1 Hidrosefalinin tarihçesi	2
2.2 Beyin- omurilik sıvısının fizyolojisi	7
2.2.1 BOS'un fonksiyonları	7
2.2.2 BOS'un oluşumu	7
2.2.3 BOS'un dolaşımı ve Emilimi	8
2.3 Hidrosefalinin epidemiyolojisi ve etiyolojisi	10
2.4 Hidrosefalinin sınıflaması	10
2.5 Hidrosefalinin belirti ve bulgular	14
2.6 Hidrosefalinin tanısı	14
2.6.1 Radyolojik tanı yöntemleri	14
2.6.2 BOS basıncı ölçüm yöntemleri	15
2.7 Hidrosefalinin tedavisi	17
2.8 Kaolin ile oluşturulmuş hidrosefali modeli	19
2.9 Hidrosefali ve inflamasyon	20
2.10 Deksmetomidin	21
2.10.1 Genel bilgiler	21
2.10.2 Etki mekanizması	21
2.10.3 Nöroşirürji'de kullanımı	21
2.10.4 Nöroprotektif ve anti-inflamatuvar etkileri	22
3.GEREÇ VE YÖNTEM	23
3.1 Deney hayvanları ve barınma koşulları	23

3.2 Deney grupları ve protokol	23
3.3 Peri-operatif hazırlık	25
3.4 Anestezi	26
3.5 İntrasisternal kaolin verilmesi	26
3.6 Deneklere beyin MRG çekilmesi	27
3.7 DEX'in hazırlanması ve intraperitoneal verilmesi	28
3.8 Sakrifikasyon ve intrakardiyak perfüzyon	29
3.9 Radyolojik değerlendirme	30
3.10 İstatiksel değerlendirme	32
4.BULGULAR	33
4.1 Davranış ve genel değişiklikler	33
4.2 Manyetik rezonans görüntüleme bulguları	34
4.2.1 MRG bulguları, 15.gün	34
4.2.2 MRG bulguları, 22.gün	39
5. TARTIŞMA	44
6. SONUÇ	47
7. KAYNAKLAR	48

KISALTMALAR

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
AMP	adenozin monofosfat
BOS	beyin- omurilik sıvısı
BT	bilgisayarlı tomografi
Cl⁻	klor iyonu
DEX	deksmedetomidin
ETV	endoskopik 3. Ventrikülostomi
EVD	eksternal ventriküler drenaj
gr	gram
K⁺	potasyum iyonu
Kg	kilogram
µg	mikrogram
µL	mikrolitre
MRG	manyetik rezonans görüntüleme
Na⁺	sodyum iyonu
SF	serum fizyolojik
UMRAM	Ulusal Manyetik Rezonans Araştırma Merkezi
VP	ventriküloperitoneal

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1.1: Arapça yazıda Abulkasım Al-Zahravi'nin hidrosefali klinik açıklaması ve önerdiği cerrahi tedavisi	3
Şekil 2.1.2: Leonardo da Vinci'nin ventriküler anatomi resmi	3
Şekil 2.1.3: Claude Nicolas Le Cat'in hidrosefali tedavisinde trokar aracılığı ile kanül yerleştirerek yapmış olduğu ventrikülostomi	4
Şekil 2.1.4: Dandy ve Blackfan'nin deneysel obstrüktif hidrosefali modeli	5
Şekil 2.1.5: Walter Dandy'nin etyolojiye göre yapmış olduğu hidrosefali sınıflaması	5
Şekil 2.1.6: Walter Dandy'nin tanımladığı koroid pleksus rezeksiyon yöntemi.	6
Şekil 2.2.1: Koroid pleksusun içindeki BOS'un salgılanması.....	8
Şekil 2.2.2: Koroid pleksusların yeri ve BOS'un dolaşım	9
Şekil 2.2.3: BOS'un araknoid granülasyon vastasıyla süperior sagittal sinüse dökülmesi	9
Şekil 2.4.1: Rekate'nin BOS yollarının altı bölmeli modeli	12
Şekil 2.6.1: Evans indeksi ve sella media indeksi	16
Şekil 2.6.2: Bikaudat indeksi	16
Şekil 2.6.1: EVD ile BOS basıncını ölçmek	17
Şekil 2.8.1: Kaolinin subaraknoid mesafede yayılması ve hidrosefali oluşturması	19
Şekil 3.1.1: Çalışmada uygulanan deney protokolün etik kurul kararı	24
Şekil 3.3.1: Deneyde kullanılan aletler ve laboratuvar düzeni	25
Şekil 3.5.1: Sisterna magnaya kaolinin uygulanması	26
Şekil 3.6.1: Deneklere Beyin MRG çekilmesi	27
Şekil 3.7.1: Deneklere intraperitoneal enjeksiyonun uygulanması....	28
Şekil 3.8.1: İntrakardiyak perfüzyon,ve çıkarılan beyin ve beyincik dokusu.	29
Şekil 3.9.1: değerlendirilen radyolojik parametreler.....	31
Şekil 4.1.1: Kaolin enjeksiyonu öncesi ve sonrası deneklerin ağırlık ölçümlerini gösteren grafi	33
Şekil 4.2.1: intrasisternal enjeksiyondan 14 gün sonra deneklere çekilen beyin MRG	34
Şekil 4.2.2: Grupların Evans indeksi ortalama sonuçları ve istatistiksel analizi	36

Şekil 4.2.3: Grupların alan ölçümü ortalama sonuçları ve istatistiksel analizi....	37
Şekil 4.2.4: Grupların Corpus Callosum kalınlığı ortalama sonuçları ve istatistiksel analizi	39
Şekil 4.2.5: Grupların kortikal kalınlık ortalama sonuçları, istatistiksel analizi ..	40
Şekil 4.2.6: incelenen radyolojik parametrelerin zaman içerisinde değişimi ..	43
Şekil 4.2.7: 22.günde çekilen MRG'de grupların Evans indeksi ortalama sonuçları ve istatistiksel analizi	45
Şekil 4.2.8: 22.günde çekilen MRG'de grupların Corpus Callosum kalınlığı ortalama sonuçları ve istatistiksel analizi	46
Şekil 4.2.9: 22.günde çekilen MRG'de grupların kortikal kalınlık ortalama sonuçları ve istatistiksel analizi.....	48

TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.4.1: Rekate tarafından önerilen hidrosefali sınıflaması	13
Tablo 4.2.1: 15. günde çekilen MR'da Deneklerin Evans indeksin değerleri..	35
Tablo 4.2.2: 15. günde çekilen MR'da Deneklerin ventrikül alan ölçüm değerleri (cm ²)	37
Tablo 4.2.3: 15. günde çekilen MR'da deneklerin Corpus Callosum kalınlık değerleri (mm)	38
Tablo 4.2.4: 15. günde çekilen MR'da deneklerin kortikal kalınlık değerleri (mm).....	40
Tablo 4.2.5: 22. günde çekilen MR'da Deneklerin Evans indeksin değerleri.	44
Tablo 4.2.6: 22. günde çekilen MR'da deneklerin Corpus Callosum kalınlık değerleri (mm).....	46
Tablo 4.2.7: 22. günde çekilen MR'da deneklerin kortikal kalınlık değerleri (mm).....	47

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hidrosefali, serebral ventriküllerin genişlemesine neden olan beyin-omurilik sıvısının (BOS) beynin içinde anormal bir şekilde birikme durumudur. Bu anormal birikme, BOS'un salınımı, emilimi veya dolaşımında bir bozukluk sonucu meydana gelmektedir. Bu hastalık çocukluk çağında daha yaygın olmasına rağmen her yaşta görülebilir ve ciddi morbidite/ mortalite nedeni sayılmaktadır.

Hidrosefalinin klinik bulguları etyolojiye ve gelişme süresine bağlı olarak değişmektedir. Hızlı gelişen akut hidrosefali hayatı tehdit eden bir durum iken, yavaş ilerleyen kronik hidrosefali genellikle baş ağrısı, baş dönmesi, görme güçlüğü veya epileptik nöbet gibi spesifik olmayan bulgular ile kendini gösterebilmektedir.

Hidrosefalinin patofizyolojisi, beyin fizyolojisinde, biyokimyasında ve anatomik yapısında çeşitli değişikliklere dayanmaktadır. Hidrosefaliye bağlı olarak periventriküler beyaz cevherde iskemi, hipoksi, myelin kaybı, oligodendrosit progenitör hücrelerin kaybı gibi değişiklikler çeşitli klinik ve deneysel çalışmalarda tanımlanmıştır⁽¹⁻³⁾. Hidrosefali beyinde reaktif gliozis, yani glial hücre proliferasyonuna ve nöroenflamasyona neden olur ve dolayısı ile beyin bazı fonksiyonların kaybıyla sonuçlanmaktadır. Ayrıca hidrosefalide oluşan nöroenflamasyona neden olan artmış mikrogial ve astroglial reaksiyonlarının hidrosefalinin patogenezinde rol oynadığı öne sürülmüştür⁽⁴⁾. Bütün bunlardan yola çıkarak nöroenflamasyonu azaltarak nöroprotektif etkinliğe sahip bir ilaç olan Deksmetomidin^(5,6,7) myelin kaybını ve dolayısı ile periventriküler beyaz cevher kaybını azaltarak beyin fonksiyonlarını koruyacağı hipotezi ile bu çalışmayı planladık.

Bu çalışmada, hidrosefali modelinde anti-inflamatuvar dozda intraperitoneal olarak verilen deksmedetomidinin etkilerinin radyolojik olarak değerlendirilerek kontrol grubu ile karşılaştırılması planlanmıştır. Literatür taramasında bu ilacın hidrosefalide periventriküler beyaz cevher kaybını hedefleyen bir çalışma olmadığı tespit edildi.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 Hidrosefalinin tarihçesi

Kelime olarak "Hidrosefali" tarihi, milattan önce antik Yunan çağına giden ve Yunanca su anlamına gelen "hydro" ve kafa anlamına gelen "kefale" kelimelerin birleşmesiyle türemiş bir sözcüktür. Hidrosefali ile ilgili ilk bilgiler tıbbın babası olarak bilinen Hipokrat'a dayanmaktadır. Hipokrat hidrosefali kelimesini ilk kullanan kişi olup hidrosefali hastalığını epileptik nöbet sonrası beyin erimesi olarak ilk tanımlayan kişidir. Hipokrat'tan sonra Galen, hayvanların üzerinde yaptığı anatomik diseksiyon çalışmalarıyla BOS'u ve ventrikülleri tarif etmiş olup hidrosefalinin ekstrakranyal yada subdural mesafede sıvının birikmesi olarak tanımlamasıyla ilk anatomik-patolojik sınıflandırmasını yapmıştır ⁽⁸⁾.

Orta çağda ise, Arap cerrahı Abulkasım Al-Zahravi yazdığı eserlerde çocuklarda hidrosefalinin tedavisi olarak kafa içi sıvının boşaltılmasını tarif etmiştir (Şekil 2.1.1) ⁽⁸⁾.

Tarihe bakıldığında tıpta yeni keşiflerin Rönesans dönemi ile birlikte hızlandığı görülmektedir. Bunun sebebi ise bu dönemde diseksiyon amaçlı insan kadvraların kullanılmasına izin verilmesidir. Rönesans denince ilk akla gelen isimlerden biri, yaptığı eserleri ile birçok bilimsel alanda önemli katkıda bulunan Leonardo da Vinci'dir. Leonardo'nun devrim niteliğindeki tekniği ile , 1500lü yılların başında serebral ventriküler sisteme bal mumu dökerek ventriküllerin anatomisini tasvir etmiştir (Şekil 2.1.1) ^(8,9).

1600 yılların ortasında İngiliz bilim adamı Thomas Willis, ilk olarak Koroid pleksusun BOS ürettiğini tanımlamıştır.

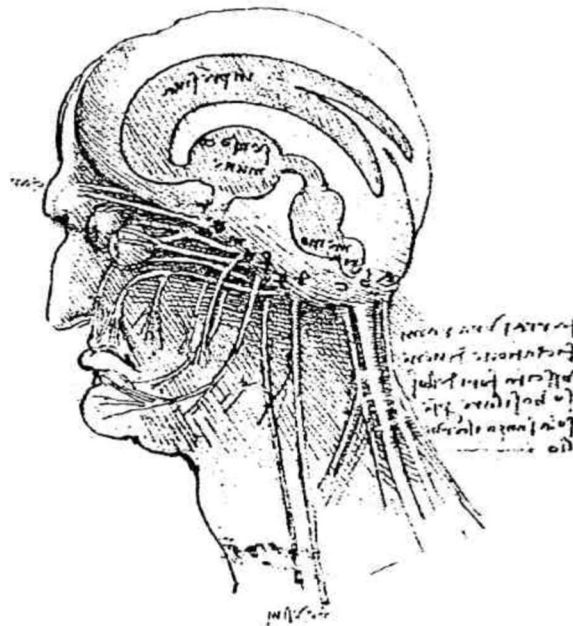
19. yüzyılda ise François Magendi ve Hubert von Luschka medial ve lateral serebellar foramenleri tarif ederek BOS'un dolaşım fizyolojisinin anlaşılmasında önemli katkıda bulunmuşlardır.

Hidrosefalinin tedavi tarihçesine bakıldığında, 1744 yılında Fransız Ürolog Claude Nicolas Le Cat üriner sistem cerrahisinde kullandığı trokar ve kanüllerden ilham alarak yeni bir trokar tasarlamış ve konjenital hidrosefalisi olan 5 haftalık bir çocuğa ilk ventriküler ponksiyonu yaparak BOS'un 5 gün

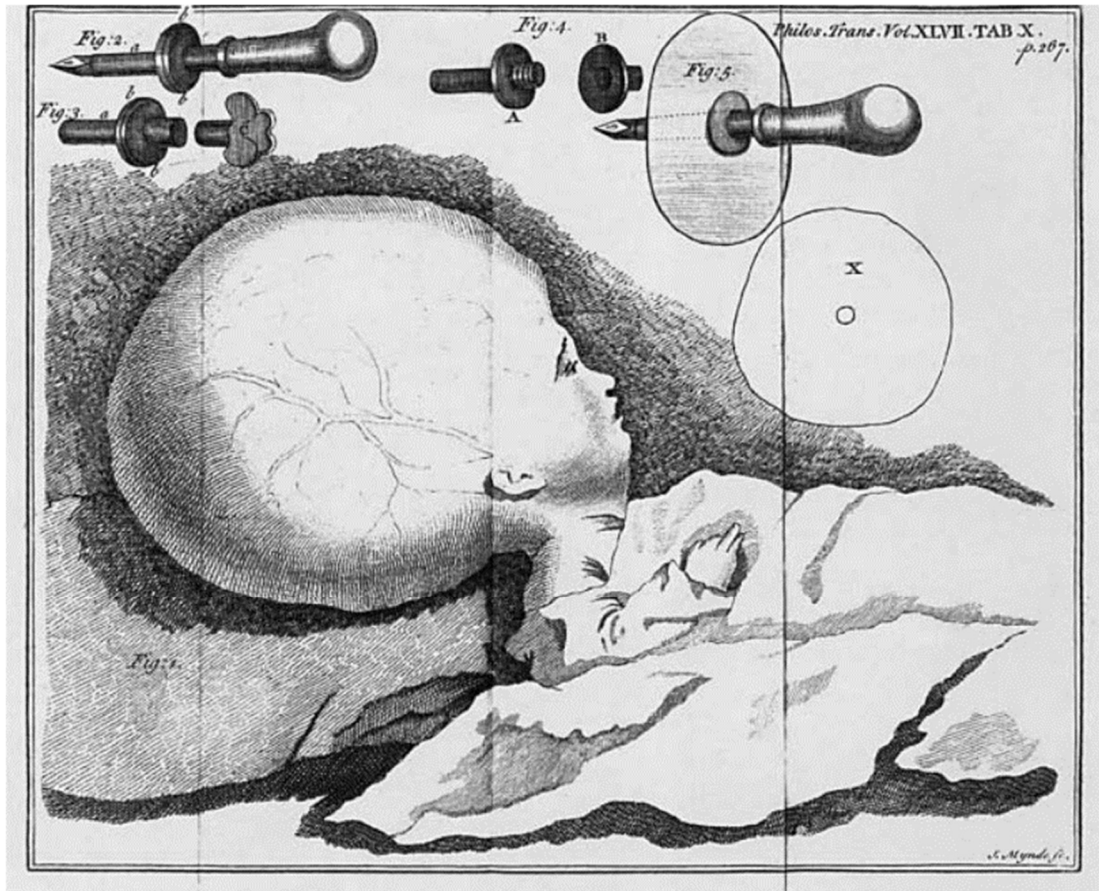
süreyle dışarıya akmasını sağlamış ve bu sayede eksternal ventriküler drenaj yöntemini keşfetmiştir (Şekil 2.1.3) ⁽¹⁰⁾. 1891 yılında ise Quincke hidrosefali hastalığı olan bir çocuk hastada baş ağrısını tedavi etmek amaçlı lomber ponksiyon yöntemini tanımlamıştır ⁽¹¹⁾.

" وكثيرا ماتعرض الرطوبة للصبيان عند الولادة اذا ضغطت القابلة رأس الصبي بغير رفق
لو يكون من علة خفية لاتعرف والرأس يعظم كل يوم حتى لم يطبق الصبي أن يقلل
عظم رأسه..... والعمل في ذلك، فينبغي أن يشق في وسط الرأسن ثلاث شقوق، وبعد الشق
تخرج الرطوبة كلها، ثم نشد الشق بالخرائف والرفالد....."

Şekil 2.1.1: Arapça yazıda Abulkasım Al-Zahravi'nin hidrosefali klinik açıklaması ve önerdiği cerrahi tedavisi. (Kaynak 8'den alınmıştır)



Şekil 2.1.2: Leonardo da Vinci'nin ventriküler anatomi resmi. (Kaynak 8'den alınmıştır)



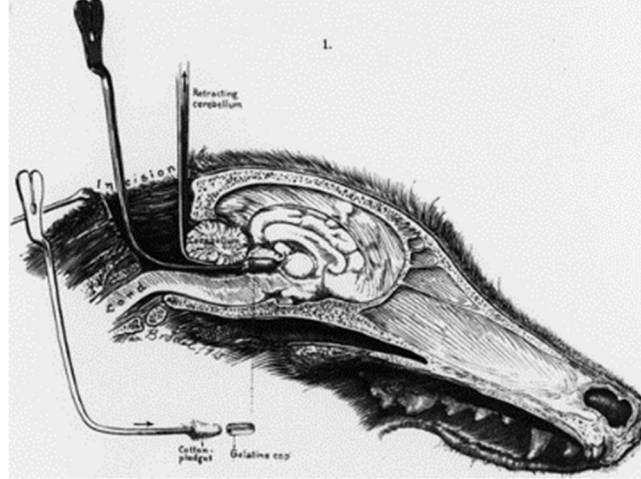
Şekil 2.1.3: Claude Nicolas Le Cat'in hidrosefali tedavisinde trokar aracılığı ile kanül yerleştirerek yapmış olduğu ventrikülostomi. (Kaynak 10'dan alınmıştır).

20. yüz yılda ise, modern hidrosefali tanı ve tedavisinin kurucusu sayılmakta olan Walter Dandy, hidrosefalinin patofizyolojisi ve tedavisi üzerine yaptığı çalışmalarıyla BOS'un dolaşım fizyolojisinin ve bozukluklarının anlaşılmasında önemli katkıda bulunmuştur.

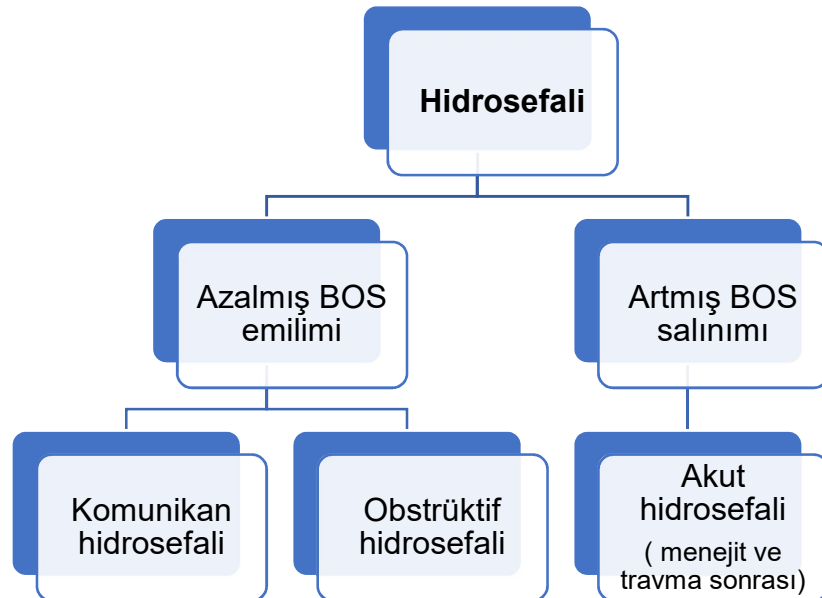
Dandy ve Blackfan 1913 yılında bir köpek modelinde küçük bir jelatin kapsül içine yerleştirilmiş bir pamuk ile serebral akuaduktus'u tıkararak obstrüktif hidrosefali oluşturmuşlardır (Şekil 2.1.4)⁽¹²⁾.

Dandy, 1918 yılında beynin ilk görüntüleme yöntemi sayılmakta olan ve modern görüntüleme teknikleri icat edilene kadar hidrosefali tanısında önemli

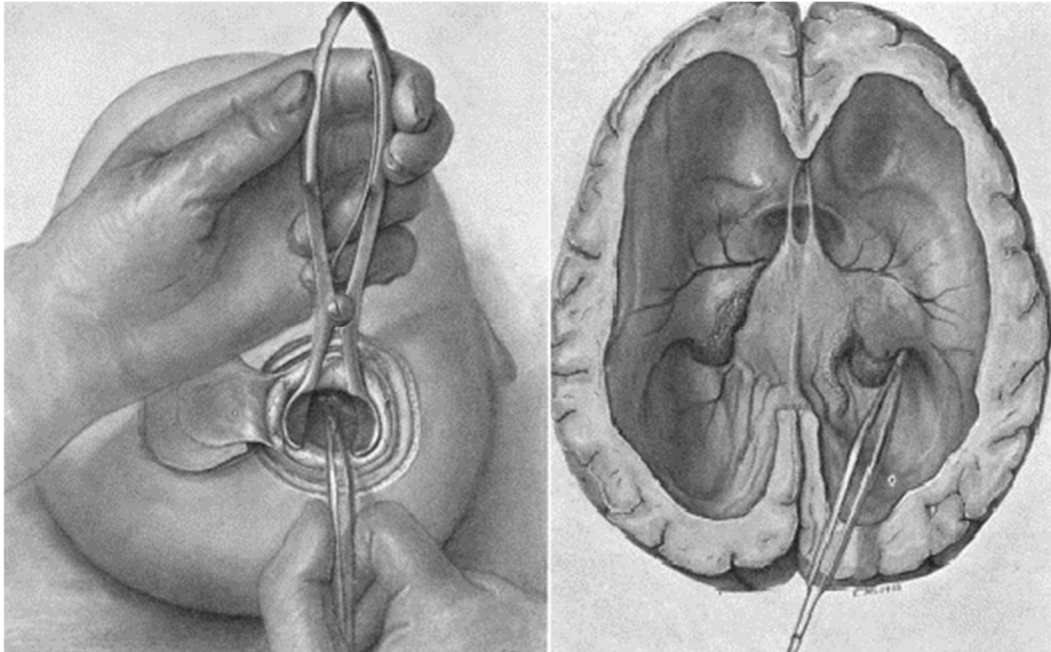
rol oynayan pnömoensefalografiyi ve ventrikülografiyi geliştirmiştir ⁽⁸⁾. Aynı yılda hidrosefaliyi etyolojiye göre sınıflandırmış (Şekil 2.1.5) ve tedavisinde koroid pleksusun cerrahi rezeksiyon yöntemini tanımlamıştır (Şekil 2.1.6) ⁽¹³⁾.



Şekil 2.1.4: Dandy ve Blackfan'nin deneysel obstrüktif hidrosefali modeli: (Kaynak 12'den alınmıştır)



Şekil 2.1.5: Walter Dandy'nin etyolojiye göre yapmış olduğu hidrosefali sınıflaması ⁽¹³⁾.



Şekil 2.1.6: Walter dandy'nin tanımladığı koroid pleksus rezeksiyon yöntemi (Kaynak 13'den alınmıştır).

Hidrosefalinin bir diğer tedavi yöntemi olan endoskopik ventrikülostomi'nin tarihine bakıldığında, 1923 yılında Jason Mixter üretroskop kullanarak 3. Ventrikülün tabanını delerek ilk endoskopik 3. Ventrikülostomi (ETV) işlemini gerçekleştirmiştir⁽¹⁴⁾.

Günümüzde hidrosefali tedavisinde en yaygın kullanılan yöntemi olan ventrikülo-peritoneal şant (VP şant) ilk olarak 1905 yılında Kausch tarafından bildirilmiştir⁽¹⁵⁾. Hidrosefali'de şant yöntemi 20. yüzyılın 3. Çeyreğinin sonuna kadar ventrikülo-atrial olarak kullanılıyordu ancak peritonun atriuma göre bir takım avantajların olması sebebiyle son 50 yıl boyunca VP şant hidrocefalinin standart tedavisi haline gelmiştir.

2.2Beyin – Omurilik sıvısının fizyolojisi

BOS, santral sinir sistemi içinde serebral ventriküllerde, serebral ve spinal subaraknoid mesafede ve spinal santral kanalın içinde bulunan berrak renksiz bir sıvıdır. Yetişkinlerde BOS hacmi yaklaşık 150ml olarak tahmin edilmektedir. Bu hacmin %80-85'i kranial ve spinal subaraknoid mesafede, %15-20'si ventriküllerde bulunur. Fizyolojik şartlar altında, yetişkin insanda 24 saatte 450-600 ml BOS üretilir ve böylece toplam BOS hacmi 3-4 kez yenilenmiş olur ^(16,17).

2.2.1 BOS'un fonksiyonları

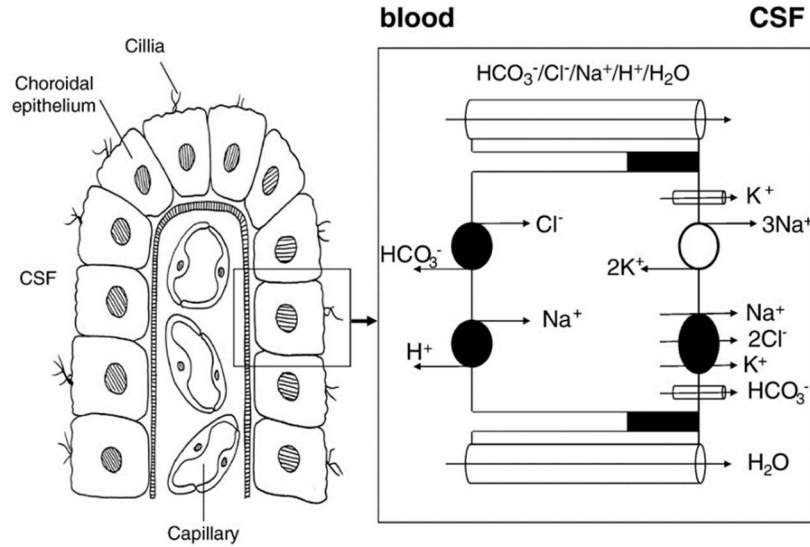
BOS hem amortisör görevini görerek, hem de beynin yüzer hale gelmesine izin vererek beynin ağırlığını düşürmektedir ve böylece kafa travması sırasında parankime ve serebral vasküler yapılara yüklenen kuvveti azaltmaktadır. Bir diğer görevi ise nöral yapılara, fonksiyonlarını yapabilmeleri için besin substratlarını transport etmek ve hücre atık maddelerini uzaklaştırarak stabil bir ortam hazırlamaktadır ⁽¹⁸⁾.

2.2.2 BOS'un oluşumu

Üretilen BOS'un %80'lik kısmı lateral ventriküllerdeki koroid pleksuslardan ve 3. ve 4. Ventriküllerdeki tela koroida'dan salgılanırken, geri kalan kısmı ise ventriküllerin iç duvarlarını döşeyen ependim hücreleri, araknoid membranlar ve beyin parankimindeki perivasküler kanaliküler sistem gibi ekstrakoroidal yerlerden salgılanmaktadır ^(19,20).

Koroid pleksuslar, ventriküler kavitenin içine uzanan çok sayıda villustan oluşan ve damarlardan zengin yapılardır. Koroid pleksus sekretuar özelliklere sahip küboidal hücrelerden oluşmaktadır. Kapillerlerin endotelyumu fenestredir. Basitleştirilmiş biçimde, BOS oluşumun ilk aşaması, plazma ultrafiltratın hidrostatik basınçla endotelden geçişidir. İkinci aşaması ise aktif transportla ultrafiltratın koroidal epitelden ventriküllere geçmesidir. Koroid pleksus boyunca net ozmotik gradyanın düzenli kalmasını sağlayan ise, apikal

membrandaki Na^+/K^+ pompası ile bazolateral membrandaki Na^+/Cl^- , $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ ve $\text{Na}^+/\text{K}^+/2\text{Cl}^-$ pompalarıdır (Şekil 2.2.1)^(20,21).



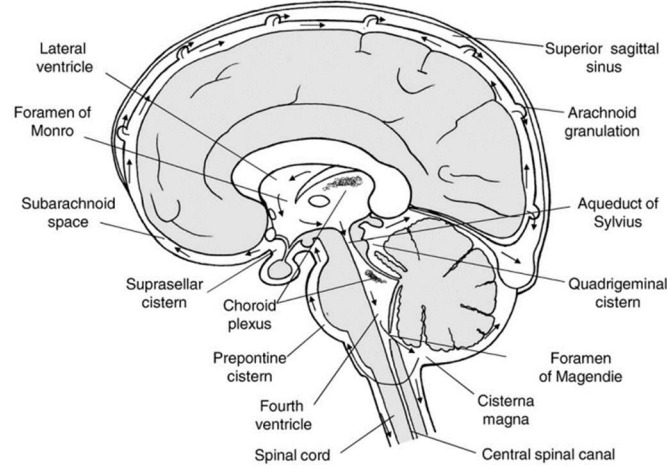
Şekil 2.2.1: Koroid pleksusun içindeki BOS'un salgılanması. (Kaynak 21'den alınmıştır).

2.2.3 BOS'un dolaşımı ve emilimi

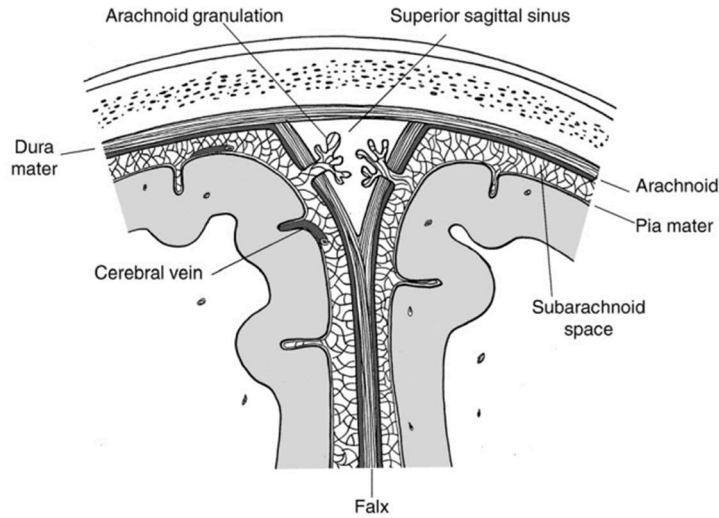
BOS lateral ventriküllerin içinde yüzen koroid pleksuslardan salgılandıktan sonra, Foramen Monro aracılığı ile 3. ventrikül'e geçmektedir. Burada biraz BOS eklenerek serebral akuadukt, diğre adıyla Akuaduktus Sylvii, aracılığıyla 4. ventriküle geçmektedir. 4. Ventrikülden ise iki adet lateral (Foramen Luschka) ve bir adet medial foramenden (Foramen Magendie) geçerek subaraknoid mesafeye ulaşmaktadır (Şekil 2.2.2). Subaraknoid mesafedeki BOS sisternlerde dolaşarak superior sagittal sinüs'ün etrafındaki araknoid villiler vastasıyla venöz sisteme dökülmektedir (Şekil 2.2.3)⁽²⁰⁾.

Yüzyıl önce geliştirilen ve yaygın kabul gören bu BOS fizyolojisinin klasik hipotezine göre BOS'un dolaşımı, oluşum bölgesinden emilim bölgesine kadar tek yönlü toplu akış şeklindedir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda BOS dolaşımının hem toplu akış hem de pulsatil akış'tan etkilendiği

gösterilmiştir⁽²²⁾. Ayrıca BOS'un emiliminin meningeal lenf damarları, kranial ve spinal sinirlerin perinöral kılıfları gibi yerlerde de olduğu gösterilmiştir.



Şekil 2.2.2: Koroid pleksusların yeri ve BOS'un dolaşımı. (Kaynak 21'den alınmıştır).



Şekil 2.2.3: BOS'un araknoid granülasyon vastasıyla süperior sagittal sinüse dökülmesi. (Kaynak 21'den alınmıştır).

2.3 Hidrosefalinin epidemiyolojisi ve etiyolojisi

Hidrosefali, çocukluk çağında en sık görülen ve dolayısı ile pediatrik nöroşirürjiyenler tarafından en sık tedavi edilen beyin hastalığıdır. Bu hastalık, sadece Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) yıllık 2 milyar dolara yaklaşan sağlık harcamalarına neden olmaktadır⁽²³⁾.

Hidrosefalinin insidansı tam olarak bilinmemekle birlikte coğrafi dağılıma göre değişkenlik göstermektedir. Yılda 380,000 yeni kişi etkilediğini tahmin edilen hidrosefali, en fazla Afrika, Latin Amerika ve Asya'nın güneydoğu bölgesinde görülmektedir⁽²⁴⁾.

Hidrosefalinin sebepleri yaşa bağlı olarak değişmektedir. Prematür doğan bebeklerde germinal matriks kanamaları hidrosefalinin gelişmesi için önemli bir risk faktör oluşturmaktadır. Miadında doğan çocuklarda ise hidrosefali Dandy-Walker malformasyonu, tip 2 chiari malformasyonu gibi konjenital malformasyonlara bağlı olabileceği gibi idiopatik olabilmektedir⁽²⁵⁾.

Çocukluk çağında, özellikle akut gelişen hidrosefalinin önemli nedeni BOS dolaşımını engelleyen beyin tümörleridir. Bu çağda beyin tümörlerin çoğu posterior fossa yerleşimlidir.

Çocuklarda ve erişkinlerde hidrosefalinin diğer sebepleri arasında menenjit, kafa travması ve subaraknoid kanamalar yer almaktadır.

Yaşlı insanlarda ise hafıza kusuru, yürüyememe ve idrar inkontinansı ile karakterize hidrosefalinin kronik formu olarak kabul edilen normal basınçlı hidrosefali görülmektedir⁽²⁶⁾.

2.4 Hidrosefalinin sınıflaması

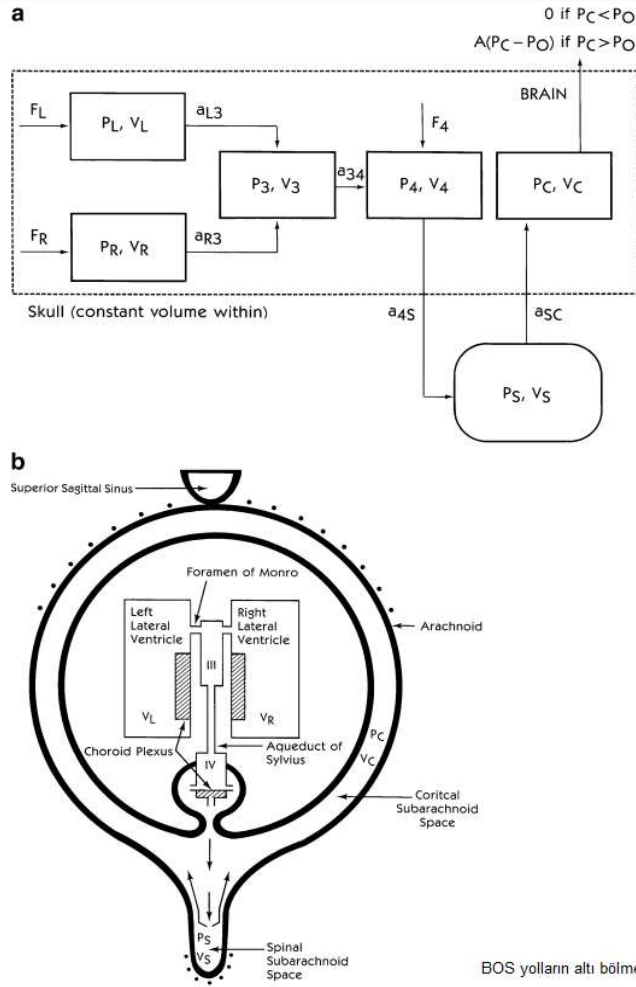
Günümüzde yaygın kullanılan, BOS yollarındaki tıkanıklığı esas alan Dandy'nin önerdiği sınıflamada, hidrosefali komünikan ve non-komünikan olmak üzere iki tipe ayrılmaktadır⁽¹³⁾. Bu sınıflamanın hidrosefali dinamiklerinin anlaşılmasına ve dolayısı ile tedavinin ilerlemesine neden

olmasına rağmen yapılan bazı çalışmalarda komünikan kabul edilen bazı hidrosefalilerde ETV'nin başarılı olması bu sınıflamayı yetersiz kılmıştır. Ayrıca bu tür vakalarda beyin görüntüleme yöntemlerinin gelişmesiyle ekstrasventriküler BOS yollarında obstrüksiyon gösterilmesi, bu sınıflamanın revize edilmesine ihtiyaç doğurmuştur.

Literatürde Oi'nin önerdiği çok kategorili hidrosefali sınıflaması ⁽²⁷⁾ gibi birçok sınıflama önerilse de primer tedavi modalitesine rehberlik yapması nedeniyle BOS yollarındaki obstrüksiyon yerini esas alan sınıflamalar klinik kullanımda en uygun sınıflamalardır ⁽²⁸⁾.

2011 yılında yayınladığı çalışmada Harold L. Rekate, BOS kompartmanları arasındaki yollarda direnç oluştuğunda ventriküllerin hacmini ve içindeki basınç değişikliklerini incelemek amacıyla matematiksel bir model kullanmıştır. Rekate BOS hemodinamiğini, kapalı bir devreye benzeterek, oluşturduğu bir elektriksel devrenin hidrolik analogu olarak kullanmıştır (Şekil 2.4.1). Bu çalışmanın sonucunda yeni bir hidrosefali sınıflaması önermiştir (Tablo 2.4.1) ^(29,30).

Rekate sınıflamasında aşırı BOS üreten koroid pleksus tümörlerine bağlı hidrosefalinin dışındaki tüm hidrosefaliler obstrüktif olarak kabul edilmiştir.



Şekil 2.4.1: Rekate'nin BOS yollarının altı bölmeli modeli. (Kaynak 29'dan alınmıştır).

Obstrüksiyon yeri	Patoloji	Tedavi
Yok	Koroid pleksus papillomu	Cerrahi eksizyon
Foramen Monro	Tümör, Konjenital anomali, Şant sonrası ventriküler asimetri	Tümör eksizyonu, septum pellucidotomi, ventriküler şant
Serebral akuadukt	Konjenital anamoli, Tümör	ETV, Ventriküler şant
4. ventrikülün çıkışları	Kronik menenjit, Chiarai malformasyonu tip 2	ETV, ventriküler şant
Bazal sisternler	Menenjit, SAK sonrası	ETV, ventriküler şant, spinal tekal şant
Araknoid granülasyonlar	Yenidoğanda kanama veya enfeksiyon sonrası	Ventriküler veya tekal şant
Venöz çıkış	Kafa kaidesi anomalileri, konjenital kalp hastalıkları	Ventriküler veya tekal şant, altta yatan vasküler anomalinin tedavisi

Tablo 2.4.1: Rekate tarafından önerilen hidrosefali sınıflaması ⁽³⁰⁾.

2.5 Hidrosefalinin belirti ve bulguları

Hidrosefalinin bulguları hastalığın gelişme süresine, etiolojisine ve hastanın yaşına bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Hızlı gelişen akut hidrosefali, hayati tehdit eden ve acil cerrahi müdahale gerektiren bir durumdur. Akut hidrosefalide kafa içi basıncının ani yükselmesi ve kompensatuvar mekanizmaların yetersiz kalması söz konusudur. Şiddetli baş ağrısı, inatçı bulantı ve kusma, uykuya meyil, epileptik nöbet ve bilinç kaybı bulguların arasındadır.

Konjenital hidrosefali genellikle yenidoğan döneminde görülmektedir. Makrosefali, şişkin ve gergin fontanel, belirgin damarlı ince ve parlak kafa derisi ve gözlerde “ batan güneş” manzarası gibi bulgular görülmektedir.

Yavaş gelişen kronik hidrosefalide kompensatuvar mekanizmalar geliştiği için baş ağrısı, çift görme, dengesizlik, unutkanlık, kişilik bozukluğu gibi spesifik olmayan semptomlarla karşılaşılmaktadır.

Yaşlı insanlarda görülen normal basınçlı hidrosefalide klasik Hakim triadı olarak bilinen yürüme bozukluğu, demans ve idrar inkontinansı görülmektedir.

2.6 Hidrosefalinin tanısı

Hidrosefali tanısını koymak için öykü, fizik ve nörolojik muayene, radyolojik görüntülemeler ve BOS basınç ölçüm yöntemleri kullanılmaktadır.

2.6.1 Radyolojik tanı yöntemleri

- a) **Kranial ultrasonografi:** Ön fontanelin açık olduğu çocuklarda kullanılabilen bir yöntemdir. Ucuz olması, yatak başı yapılabilirliği ve radyasyonun olmaması gibi avantajları olmasına rağmen görüntü kalite düşüklüğü ve etiyojolojiyi tespit edememesi tercih edilmemesine neden olan dezavantajların arasındadır ⁽³¹⁾.

- b) Bilgisayarlı tomografi (BT):** BT'nin hızlı olması, nadiren sedasyon gerektirmesi, tüm ventriküler sistemi görüntülemesi gibi avantajları olması nedeniyle akut hidrosefalide ve acil durumlarda başvuru olan ilk görüntüleme yöntemidir. Yüksek radyasyon maruziyeti özellikle pediatrik hastalarda kullanımını kısıtlayan bir dezavantajdır⁽³¹⁾.
- c) Manyetik rezonans görüntüleme (MRG):** MRG ile Ventriküllerin boyutu, periventriküler interstisyel ödem, korpus kallozumun yaylanması, serebral sulkusların silinmesi gibi hidrosefalide görülen radyolojik bulgular rahatlıkla değerlendirilmektedir. Ayrıca alta yatan etyolojiyi aydınlatmakta ve BOS akımını dinamik olarak değerlendirmekte oldukça yararlı bir görüntüleme modalitedir. Çekimin uzun olması, sedasyon gerektirebilmesi ve pahalı olması dezavantajların arasındadır⁽³¹⁾.

Radyolojik görüntülemeler elde edildikten sonra ventrikül boyutunu değerlendirmek için kullanılan yöntemlerin arasında Evans indeksi, sella media indeksi ve bikaudat indeksidir.

Evans indeksi lateral ventriküllerin frontal hornların en geniş çapını aynı kesite kafatasının en geniş iç çapına bölmekle elde edilmektedir (Şekil 2.6.1). 0,3'ten az Evans indeksi normal sayılmaktadır. Bu oran yaş ve cinsiyete göre değişmektedir⁽³²⁾.

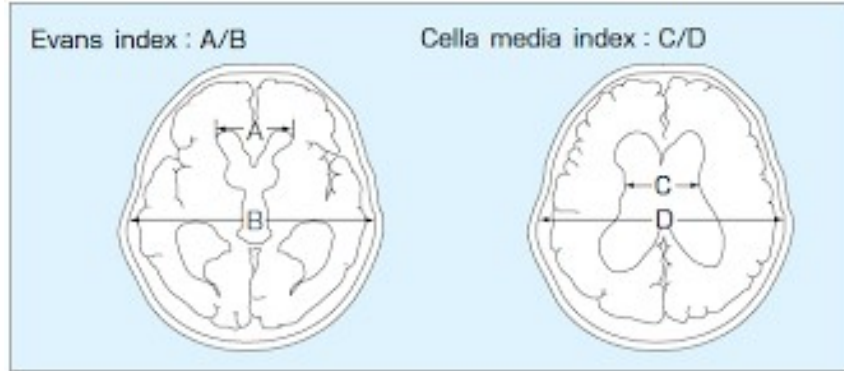
Sella media indeksi kafatasının biparietal çapının lateral ventrikül gövdelerinin en geniş çapına oranıdır (Şekil 2.6.1). 4'ten büyük bir oran normal olarak kabul edilmektedir⁽³³⁾.

Bikaudat indeksi ise kaudat çekirdeğinin başı seviyesinde, lateral ventriküllerin genişliğinin aynı seviyedeki kafatasının çapına oranıdır (Şekil 2.6.2).

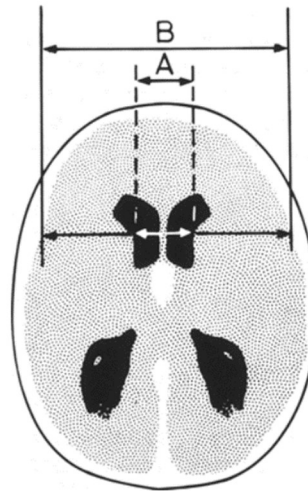
2.6.2 BOS basıncı ölçüm yöntemleri

Hidrosefalide lateral ventriküle bir drenaj (eksternal ventriküler drenaj – EVD) yerleştirmekle hem BOS basıncın ölçülmesi hem de BOS boşaltılarak kafa içi basıncının düşürülmesinde yararlı olabilmektedir (Şekil 2.6.3).

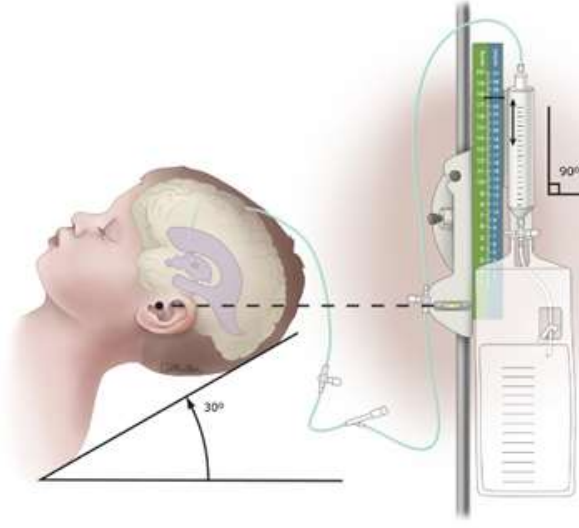
BOS basıncını ölçmek amacıyla kullanılan bir diğer yol lomber ponksiyondur (LP). Menejit ve subaraknoid kanamaya bağlı hidrosefalilerde hem tanı hem örnekleme amaçlı kullanılabilir. Bu yöntemlerin en önemli dezavantajı invaziv olmasıdır.



Şekil 2.6.1: Evans indeksi ve sella media indeksi.



Şekil 2.6.2: Bikaudat indeksi.



Şekil 2.6.1: EVD ile BOS basıncını ölçmek.

2.7 Hidrosefalinin tedavisi

BOS üretimini azaltmak amacıyla furosemid ve asetazolamid gibi diüretik ilaçlar tedavide denenmiş ancak hidrosefali tedavisinde efektif olmadıkları gösterilmiştir⁽³⁴⁾. Günümüzde bu tür ilaçların kullanımı BOS fistülü olan hastalar ve idiyopatik intrakranial hipertansiyon tanısı olan hastalar ile kısıtlıdır.

Hidrosefalinin tedavisi kafa içi basıncı azaltmayı hedefleyen cerrahi bir tedavidir. Günümüzde tedavide kullanılan iki cerrahi seçenek vardır: ventriküler şantlar ve endoskopik 3. Ventrikülostomi (ETV).

Konjenital hidrosefali tedavisinde dünyada en sık kullanılan yöntem ventrikülo-peritoneal şanttır. Periton Emilimi ile ilgili bir problem veya intraabdominal enfeksiyon varlığında ventrikülo-atrial veya ventrikülo-plevral şant kullanılmaktadır. Mekanik obstrüksiyon ve enfeksiyon gibi şant revizyon cerrahisi gerektiren komplikasyonları sık görülmektedir. Takılan şantların yaklaşık %50'si ilk 2 yılda, %70'ten fazlası ilk 10 yılda komplikasyonları nedeniyle revizyon gerektirmektedir⁽³⁵⁾.

Kazanılmış hidrosefalide ise altta yatan etiyolojiyi ortadan kaldırmak en iyi tedavi yöntemidir. Örneğin, kitle lezyon basısına bağlı hidrosefali varlığında kitle eksizyonu. Ancak altta yatan kitle lezyonları tedavi etmek her zaman hidrosefali tedavi için yeterli olmamakta, bu durum hidrosefalinin multifaktöriyel bir hastalık olduğunu desteklemektedir.

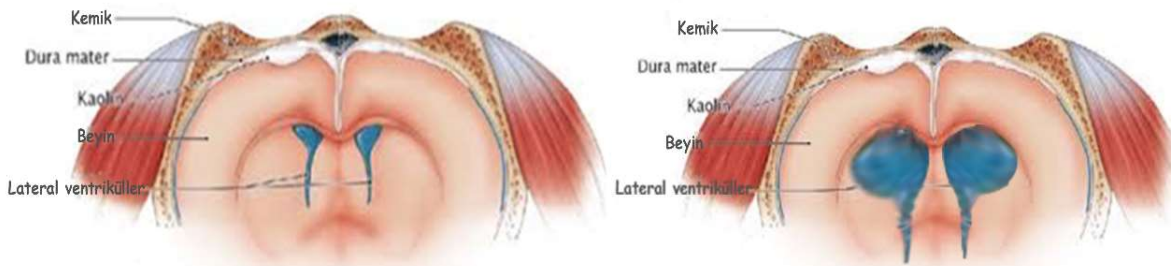
Bir başka tedavi yöntemi ise ETV'dir. Özellikle akuaduktus stenozu varlığında 3. Ventrikülün tabanında bir açıklık oluşturmak BOS'un ventriküler sistemden subaraknoid mesafeye aktarılmasını sağlamaktadır. Doğru endikasyonlarla gerçekleştirildiğinde ETV uzun dönemde şanta göre daha az sorunlara neden olur; çünkü yabancı cisim içermez, BOS dinamiğini değiştirmez. Ancak akut dönemde başarısızlık oranı şanta göre daha yüksektir (4).

2.8 Kaolin ile oluşturulmuş hidrosefali modeli

Tarih boyunca deneysel hidrosefali modelini oluşturmak için bir çok yöntem kullanılmıştır. Bu modellerin arasında en sık kullanılan model kaolin ile oluşturulmuş hidrosefali modelidir ⁽³⁶⁾.

Kaolin ucuz, kolay bulunan ve sanayinin birçok alanında kullanılan beyaz renkli kil benzeri bir maddedir. Kimyasal formülü $Al_2(OH)_4Si_2O_5$ olan kaolinin su çözeltileri yüksek viskoziteye sahiptir. Deneysel modellerde optimum dozu hayvanın büyüklüğüne ve oluşturulması planlanan hidrosefalinin ağırlığına göre değişmektedir. Genellikle 0,01-0,2 ml %20-25'lik süspansiyon şeklinde kullanılmaktadır ⁽³⁷⁾.

Kaolin ile oluşturulmuş hidrosefali modeli ilk olarak 1932 yılında Dixon ve Heller tarafından tanımlanmıştır ⁽³⁸⁾. Kaolin sisterna magnaya enjekte edildiğinde subaraknoid boşluğa yayılır ve meninkslerde inflamatuvar yanıt oluşturarak fibröz skarlaşmaya neden olur. Bu skarlaşma menenjit veya kanama sonrasında oluşan skarlaşmaya benzer ve BOS dolaşım yollarının obstrüksiyonuyla sonuçlanmaktadır (Şekil 2.8.1) ^(38,39,40).



Şekil 2.8.1: Kaolinin subaraknoid mesafede yayılması ve hidrosefali oluşturması. (Kaynak 37'den modifiye edilerek alınmıştır).

2.9 Hidrosefali ve inflamasyon

Hem klinik hem de deneysel çalışmalarda hidrosefalide reaktif astrositlerin ve mikroglial hücrelerin proliferasyonu ile karakterize bir nöroinflamatuvar yanıtın oluştuğunu gösterilmiştir. Bu inflamatuvar yanıt, özellikle periventriküler beyaz cevherde ve subventriküler zonda bir nöronal kayıp ve gliosis ile sonuçlanmaktadır^(4,41).

Periventriküler beyaz cevherde, özellikle korona radiatanın anterior kısmında talamokortikal traktuslar, kortikoretikülospinal traktus ve miksiyon kontrolünü sağlamak için traktusların geçtiği bilinmektedir. Hidrosefali ilişkili nöroinflamasyonun sonucunda bu traktuslarda nöronal kayıp ve dolayısıyla fonksiyon kaybı meydana gelmektedir. Bundan yola çıkarak hidrosefalinin kronik formu olarak kabul edilen normal basınçlı hidrosefalinin klasik bulguları – bilişsel disfonksiyon, idrar inkontinansı, yürüme bozukluğu- açıklanabilmektedir⁽⁴²⁾.

Diğer taraftan, hidrosefalide nöronal kök hücrelerin bulunduğu subventriküler zonun etkilendiği gösterilmiştir. Bu zonda bulunan çeşitli progenitör hücreler, hem nöronlara hem de myelin üretiminden sorumlu olan oligodendrositler dahil olmak üzere glial hücrelere farklılaşabilmektedir. Hidrosefalide, hem insan çalışmalarında hem hayvan modellerinde subventriküler zondaki progenitör hücrelerin azaldığı ve bir takım değişikliklere uğradığı gösterilmiştir^(44,45,46,47).

Ayrıca bu inflamatuvar yanıtın birçok çalışmada hidrosefali patogenezinde rol oynadığı öne sürülmüştür^(4, 43).

Özellikle menenjit, subaraknoid kanama, intraventriküler kanama ve travma sonrasında oluşan hidrosefalilerde fonksiyon kaybını azaltmak amacıyla hidrosefali ilişkili inflamasyon bir çok çalışmada hedef alınmıştır^(48,49). Hidrosefali ilişkili inflamasyonu azaltan farmakolojik ajanların fonksiyon kaybını önleyeceği düşünülmektedir⁽⁵⁰⁾.

2.10 Deksmetomidin

2.10.1 Genel bilgiler

Deksmetomidin (DEX), hem sedatif hem de analjezik etkilere sahip, potent, selektif ve spesifik α_2 reseptör agonistidir. DEX, 1999 yılın sonunda yoğun bakım ünitelerinde kısa süre sedasyon ve analjezi amacıyla kullanılmaya başlanmıştır. Sedasyonun yanı sıra analjezik etkilere sahip olması, hemodinamik stabiliteyi bozmaması, solunumu baskılamaması gibi özelliklere sahip olması diğer sedatif ajanlardan avantajlı kılmıştır⁽⁵¹⁾. Son yıllarda, travmatik beyin hasarı ve nöroenflamasyonun üzerinde olumlu etkilerin olduğu gösterilmiştir^(5,52).

2.10.2 Etki mekanizması

α_2 adrenerjik reseptör agonistleri, G- protein kenetli reseptörlere bağlanarak klinik etkilerine neden olmaktadır. Bu reseptörlerin 3 subtipi vardır: α_2A , α_2B , ve α_2C . Sedatif ve analjezik etkilere esas aracılık eden reseptör ise α_2A 'dır.

DEX, adenilat siklaz inhibisyonuna neden olan bu reseptörlere bağlanarak etkisini göstermektedir. Sonuçta hücre fonksiyonları için önemli bir regülatör olan siklik AMP (cAMP) azalır. Bir diğer etkisi ise potasyum kanallarını aktive ederek, potasyumun hücre dışına çıkışının sağlanması ve nöron içine kalsiyum kanallarından kalsiyum girişinin inhibe edilmesidir. Böylece DEX, membran iyon iletkenliğini değiştirerek hiperpolarizasyona ve nöronal supresyona neden olur. Esas etkisi, noradrenalin salınımının inhibisyonu ile özellikle locus ceruleustaki eksitasyonun azalmasıdır. Hipnotik etki de, locus ceruleustaki noradrenerjik nöronlarda hiperpolarizasyon ile meydana gelir⁽⁵³⁾.

2.10.3 Nöroşirürji'de kullanımı

DEX, serebral kan akımını ve serebral oksijen ihtiyacını azaltmaktadır. Entübasyon sırasında intrakraniyal basınçta ani artış olmadan stabil serebral hemodinami sağlanmaktadır. Nörokognitif bozulmayı (deliryum, ajitasyon..vs) azaltarak, aynı zamanda yarı ömrü kısa (yaklaşık 6 dakika) olmasından dolayı

ilaç kesildikten sonra özellikle postoperatif dönemde hızlı ve etkili bir nörolojik muayene yapılmasına izin vermektedir^(51,54).

Ek olarak, DEX'in bazı özellikleri sayesinde fonksiyonel nöroşirürji alanında yaygın kullanılmasına neden olmaktadır⁽⁵⁴⁾, bu özelliklerin arasında:

- DEX bazal ganglionları etkilemez,
- Parkinson hastalığının semptomlarını azaltmaz,
- Diğer sedatif ilaçların aksine, DEX etkisi altına hastaların kooperasyonu bozulmaz, dolayısıyla kognitif testlerin ve beyin haritalamasının yapılmasına izin verir.

2.10.4 Nöroprotektif ve anti-inflamatuvar etkileri

DEX'in nöroprotektif etkisi birçok kafa travması ve serebral iskemi modelinde gösterilmiştir^(5,52,55,56). DEX, direkt nöronlara etki ederek katekolamin ve glutamat etkisini azaltarak veya nöronal apoptozu engelleyerek koruyucu etki gösterir. Bunun yanı sıra glutamatın astrositlere geri alınımını artırarak, glial hücre kaynaklı nörotrofik faktör (GDNF) salınımını destekleyerek ve hipoksi ile indüklenen faktör (HIF-1a) salınımını değiştirerek nöroenflamasyonda aktif rol oynayan astrositleri etkilemektedir⁽⁵⁾.

Ayrıca DEX, beyin kaynaklı nörotrofik faktörü artırarak ve mikroglial hücre aktivasyonunu inhibe ederek subventriküler zondaki nörogenezisi arttırabilmektedir⁽⁵²⁾.

DEX'in nöroprotektif etkisinin yanı sıra anti-inflamatuvar özellikleri sepsiste akut akciğer, böbrek, miyokard ve karaciğer iskemik-reperfüzyon modellerinde gösterilmiştir^(57,58,59).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Deneş Hayvanları ve Barınma Koşulları

Bu çalışmada sıçanlar üzerinde uygulanan deney protokolü, ulusal ve uluslararası hayvan deneyleri mevzuatına ve kılavuzlarına uygun olup; Hacettepe Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından 22.02.2022 tarihli, 2021/57 kayıt numaralı ve 2022/02-03 karar numarası ile onaylanmıştır (Şekil 3.1.1).

Bu araştırma, Hacettepe Üniversitesi Deneş Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi (HÜDHAM) laboratuvarında uygun koşullarda gerçekleştirilmiştir. Çalışmada, ağırlığı 330-385 gram arasında değişen, 8-10 haftalık, toplam 26 adet erkek Sprague-Dawley albino sıçan kullanılmıştır. Sıçanlar saydam polikarbon kafeslerde, biyolojik ritme uygun olarak 12 saat aydınlık ve 12 saat karanlık döngüsünde, 24-26 °C oda sıcaklığında, %50-60 nem aralığında tutulmuş ve serbestçe ulaşabilecekleri su ve yemle (ad libitum) beslenmiştir. Haftada bir kez talaş ve yem değişimi yapılmış ve kafesler temizlenmiştir.

3.2 Deneş Grupları ve Protokol

Çalışmada toplam 26 adet sıçan (n=21 + mortalite (5)). Hayvan sayısı kaynak eşitlik yöntemi kullanılarak belirlenmiştir ⁽⁶⁰⁾. Denekler 3 ayrı gruba (n=7) bölünmüştür:

- **Grup I, Sham grubu (n=7):** intrasisternal olarak SF (30 µL) verildi.
- **Grup II, kontrol (Hidroşefali) grubu (n=7):** Kaolinin (%25, 30 µL) intrasisternal enjeksiyonuyla hidroşefali oluşturulduktan sonra 1 hafta boyunca intraperitoneal SF verildi.
- **Grup III, Tedavi (DEX) grubu (n=7):** Kaolinin (%25, 30 µL) intrasisternal enjeksiyonuyla hidroşefali oluşturduktan sonra 1 hafta boyunca intraperitoneal 40 µg/kg/gün DEX verildi.

Kaolinin intratekal formu %25 serum fizyolojik (SF) solüsyon şeklinde hazırlandı. Kontrol grubunda taşıyıcı olarak SF kullanıldı.

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu

Sayı : 52338575 -25

HAYVAN DENEYLERİ ETİK KURUL KARARI

TOPLANTI TARİHİ	: 22.02.2022 (SALİ)
TOPLANTI SAYISI	: 2022/02
DOSYA KAYIT NUMARASI	: 2021/57 (ONAY TARİHİ: 28.09.2021)
KARAR NUMARASI	: 2022/02-03
ONAY BİTİŞ TARİHİ	: 28.09.2026
ARAŞTIRMA YÜRÜTÜCÜSÜ	: Prof. Dr. H. Kamil ÖGE
HAYVAN DENEYLERİNDE	
GÖREVLİ ARAŞTIRMACILAR	: Dr. Dina K.A. YAHYA (Uzmanlık Tezi)
DİĞER YARDIMCI	: Prof. Dr. Sevdâ MÜFTÜOĞLU, Dr. Merve AYAN,
ARAŞTIRMACILAR	Prof. Dr. Hatice Kader Karlı OĞUZ
ONAYLANAN HAYVAN TÜRÜ ve	: 26 Adet Sprague Dawley Albino Sığan (8-10
SAYISI	: Haftalık)

Kurulumuzun 28.09.2021 tarihli toplantısında 2021/57 dosya kayıt numarası ile onaylanmış olan Üniversitemiz Tıp Fakültesi Nöroşirürji Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. H. Kamil ÖGE'nin araştırma yürütücüsü olduğu "*Deneyel Sığan Hidrosefali Modelinde Deksmetomidin'in Reaktif Gliozis, Nöroenflamasyon ve Myelin Kaybı Üzerine Etkilerinin İncelenmesi*" başlıklı proje için verilen 08.02.2022 tarihli araştırmacı revizyonu konulu dilekçe Kurulumuzun 22.02.2022 tarihli toplantısında görüşülmüş ve uygun bulunmuştur. Bilkent Üniversitesi Ulusal Manyetik Rezonans Araştırma Merkezi personeli Dr. Meltem KARATAŞ proje ekibinden çıkarılmış ve Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Hatice Kader Karlı OĞUZ proje ekibine yardımcı araştırmacı olarak dahil edilmiş ve kayıtlarımıza eklenmiştir.

Araştırma yürütücüsü en geç, onay bitiş tarihinden sonraki 1 ay içerisinde proje sonuç raporunu Kurulumuza teslim etmekle yükümlüdür.

Prof. Dr. Sema ÇALIŞ
Etik Kurul Başkanı

Şekil 3.1.1: Çalışmada uygulanan deney protokolün etik kurul kararı

Deneklere kaolin ile hidrosefali oluşturulduktan sonra 14. günde beyin MRG çekildi. MRG'de hidrosefali tespit edilen hayvanlar rastgele iki gruba (kontrol ve tedavi grubu) ayrıldı. 15. günden itibaren toplam 7 gün boyunca, günlük tek doz olacak şekilde, tedavi grubuna intraperitoneal DEX (anti-inflamatuvar dozda 40 µg/kg) ^(5,61,62,63), hidrosefali grubuna ise intraperitoneal SF verildi. Tedavinin 8. Gününde (deneyin 22. gününde) deneklere kontrol MRG çekildikten sonra sakrifiye edildi.

3.3 Peri-operatif hazırlık

Operasyon esnasında deneklerin genel durumları, vücut sıcaklıkları, nabızları ve oksijenizasyonları takip edildi. Cerrahi insizyon öncesi cilt asepsisi Batticon kullanılarak sağlandı. Cerrahi öncesinde veya sonrasında antibiyotik profilaksisi yapılmadı. Deneyde kullanılan (Şekil 3.3.1) aletler otoklav ile sterilize edildi. Çalışmanın tümü aynı araştırmacı tarafından yapıldı.



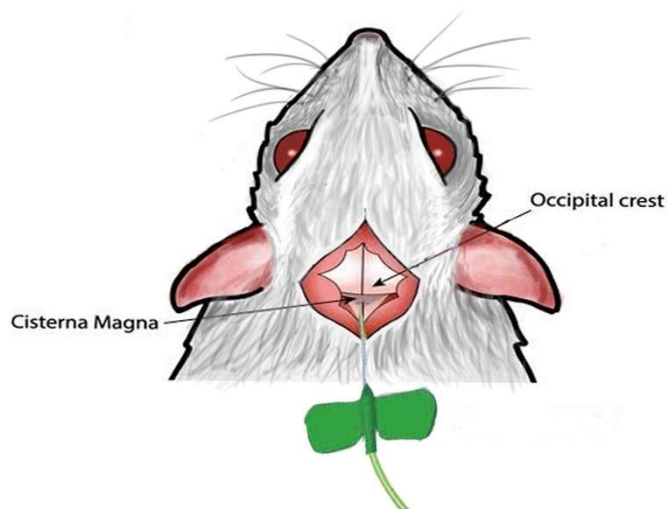
Şekil 3.3.1: Deneyde kullanılan aletler ve laboratuvar düzeni.

3.4 Anestezi

Genel anestezi sağlamak için deneklere 75mg/kg ketamin (Ketalar flakon, 50mg/1ml, Pfizer, İstanbul, Türkiye) ve 10 mg/kg xylazine (Xylazinbio %2, 50ml flakon, Bioveta, Çek Cumhuriyeti) intraperitoneal olarak verildi. Anestezi derinliği parmak kısırtma yöntemi ile kontrol edildi. Anestezi sağlandıktan sonra denekler kendi solunumlarına bırakıldı.

3.5 İntrasisternal kaolin verilmesi

Genel anestezi sağlandıktan sonra baş hafif fleksiyona getirilerek ve çene desteklenecek şekilde oksiput ile C1 vertebra arası palpasyonla bulundu. Bu bölge tıraş edilerek yaklaşık 2 cm cilt insizyonu yapıldı. Kaslar diseke edildikten sonra oksiput ile C1 aralığı ortaya kondu. Mikroskop altında bu bölgeden Hamilton enjektörü ile sisterna magnaya girilerek 14 adet sıçana 30µL %25'lik kaolin (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) solüsyonu verildi (Şekil 3.5.1). Geri kalan 7 hayvana (Sham grubu) 30µL steril SF verildi. Cilt rezorbe 4/0 Vycril ile kapatıldı. İşlem sonrası hayvanlar normal vücut ısısında postoperatif bakım ünitesinde bekletildi.



Şekil 3.5.1: Sistrerna magnaya kaolinin uygulanmasını gösteren şematik resim.

3.6 Deneklere beyin MRG çekilmesi

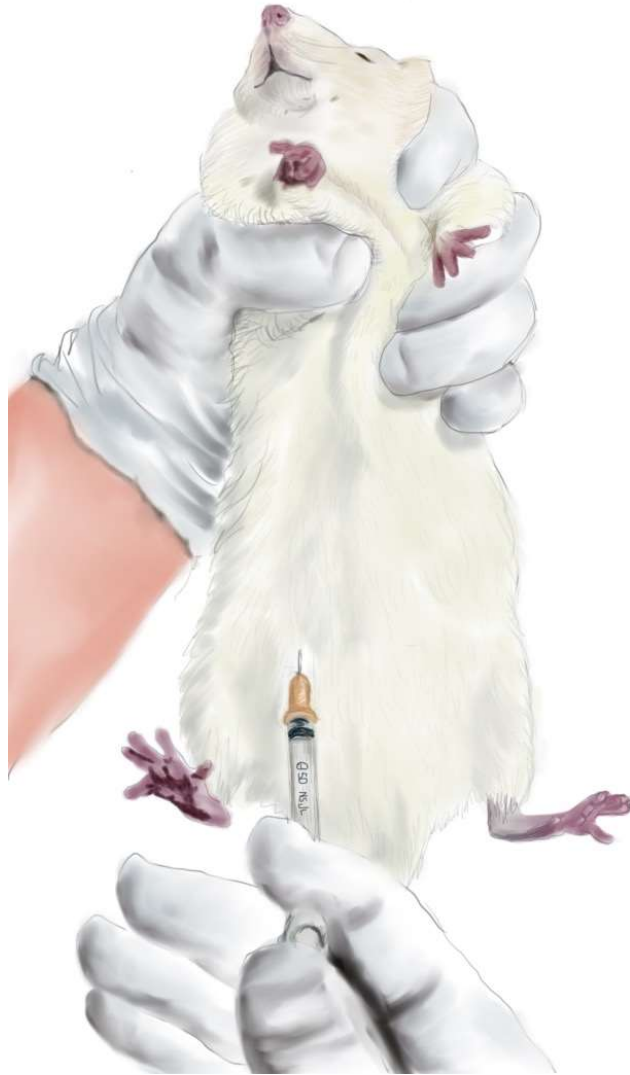
Intrasisternal kaolin enjeksiyonu ile hidrosefali oluşturulduktan sonra 14. Günde Bilkent Ulusal Manyetik Rezonans Araştırma Merkezi (UMRAM) bünyesindeki 3 Tesla MR cihazında (Magnetom Trio, Siemens Healthcare), sıçan beyni için uyarlanmış tek kanallı baş sargısı kullanılarak T1-ağırlıklı MPRAGE ve T2-ağırlıklı TSE sekansı (TR= 4420ms, TE= 94ms, FA=150°, FOV=25x78mm², voksel boyutu 0.2x0.2x0.9 mm³, kesit sayısı = 15, NEX=12) beyin MRG çekildi (Şekil 3.6.1). Karşılaştırma için standart olarak koronal kesitler kullanıldı. Deneyin 22. gününde, yani intraperitoneal enjeksiyondan 7 gün sonra tüm deneklere tekrar beyin MRG çekildi. MRG çekimi ketamin/xylazin ile genel anestezi altında yapılmıştır.



Şekil 3.6.1: Deneklere Beyin MRG çekilmesi.

3.7 Deksmetomidinin hazırlanması ve intraperitoneal olarak verilmesi

DEX (Dekstomid flakon, 200mcg/2ml, Polifarma, Türkiye) SF ile seyreltilip tedavi grubundaki deneklere (n=7) deneyin 15. gününden itibaren ve 7 gün boyunca 40µg/kg/gün dozunda intraperitoneal olarak verildi (Şekil 3.7.1). Kontrol grubundaki deneklere (n=7) ise 7 gün boyunca günde bir sefer aynı miktarda intraperitoneal olarak SF verildi.



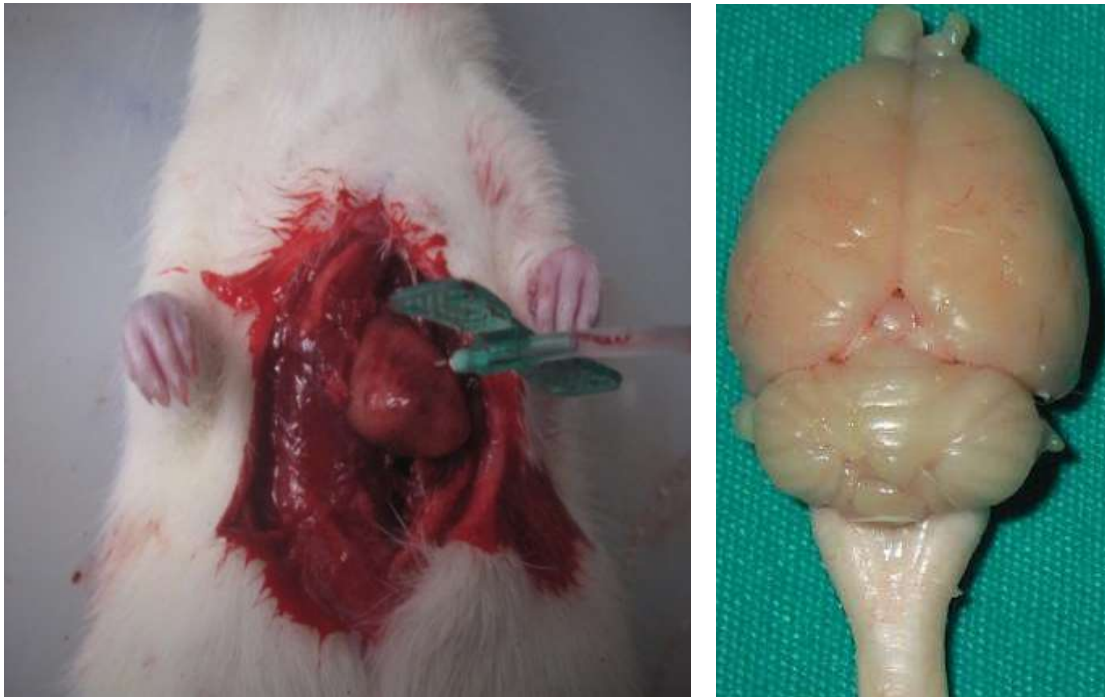
Şekil 3.7.1: Deneklere intraperitoneal enjeksiyonunu gösteren şematik resim.

3.8 Sakrifikasyon ve intrakardiyak perfüzyon

Deneyin 22. Gününde beyin MRG çekildikten sonra genel anestezi altında tüm denekler sakrifiye edildi, beyinler çıkarıldı ve ileri bir çalışma amaçlı paraformaldehid solüsyonu içinde fikse edilerek saklandı (Şekil 3.8.1).

Sakrifikasyon amaçlı bu aşamalar uygulandı:

- Torakotomi.
- Sağ atrium kesilerek venöz kanın boşaltılması.
- Sol ventrikül kanüle edilerek önce heparinli SF ardından %4'lük paraformaldehid (0,1 M PBS içinde, pH: 7,4), (karaciğer beyazlaşana kadar ve vücut sertleşinceye kadar) ile perfüzyon (Şekil 3.8.1).
- Perfüze edilen hayvanların dekapite edilerek forseps, makas ve beyin kaşığı ile beyin dokusuna zarar verilmeden kranyum açılarak beyinlerin çıkarılması.
- Çıkarılan beyinlerin %4'lük paraformaldehit solüsyonu içerisinde fiksasyonu.



Şekil 3.8.1: İntrakardiyak perfüzyon (sol), ve çıkarılan beyin ve beyincik dokusu (sağ).

3.9 Radyolojik değerlendirme

Intraperitoneal enjeksiyon öncesi ve sonrasında elde edilen beyin MR görüntüleri RadiAnt DICOM viewer programı kullanılarak değerlendirildi.

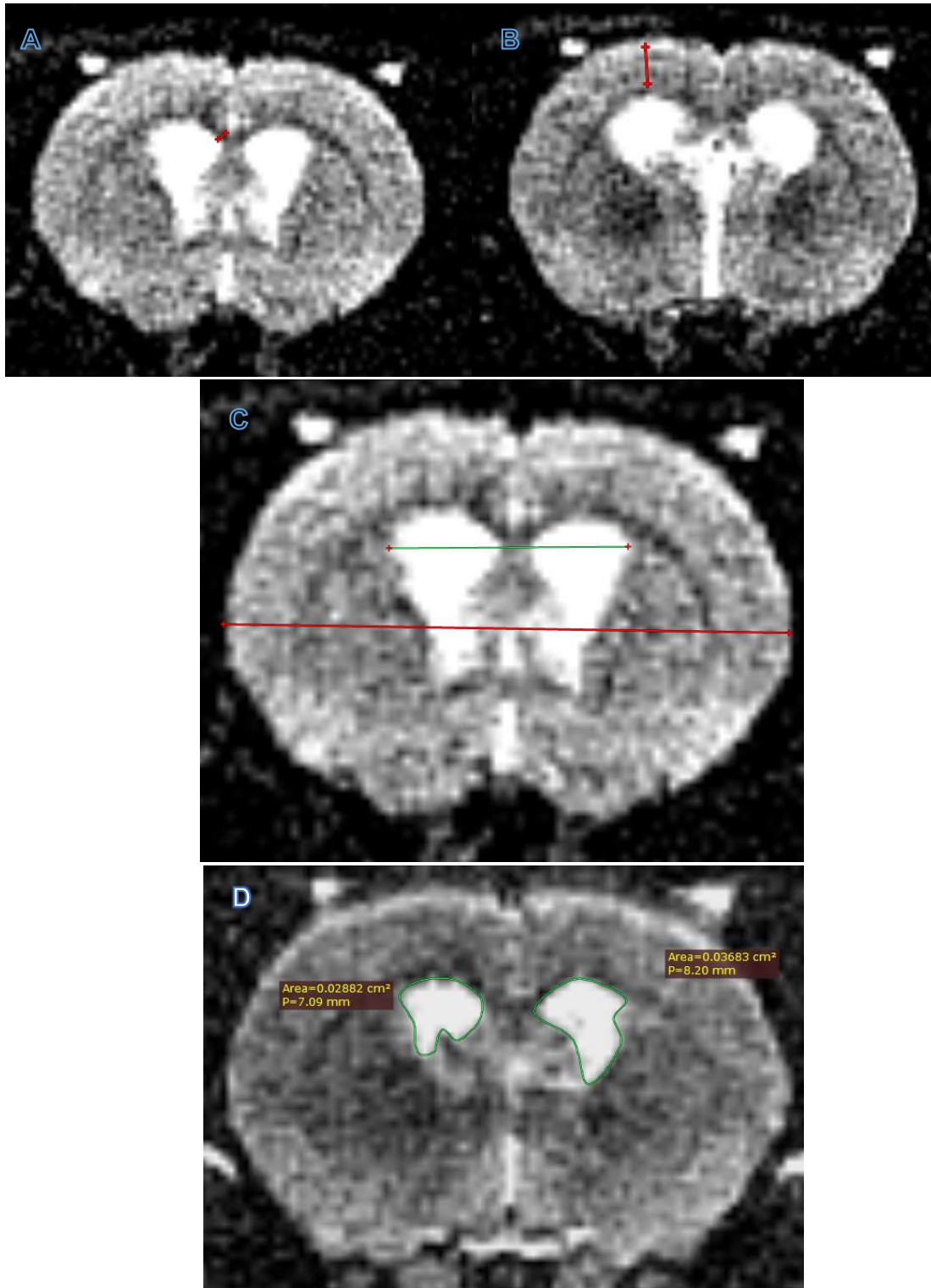
Foramen Monro düzeyinden geçen T2-ağırlıklı kesitlerde aşağıdaki parametreler değerlendirildi: (şekil 3.9.1)

- Corpus callosum kalınlığı
- Kortikal kalınlık.
- Evans indeksi.
- Lateral ventrikül alan ölçümü

Kortikal kalınlık corpus callosum rostralinden korteks yüzeye kadar olan mesafe olarak belirlenmiştir (şekil 3.9.1 B).

Evans indeksi lateral ventrikülün frontal hornların en geniş çapını, aynı kesitte beyin en geniş çapına bölerek elde edilmiştir (şekil 3.9.1 C).

Lateral ventrikül alan ölçümü ise foramen Monro düzeyinden geçen kesitte her iki frontal hornun alan ölçümünün toplamı olarak belirlenmiştir.



Şekil 3.9.1: değerlendirilen radyolojik parametreler: A) corpus callosum kalınlığı (mm), B) Kortikal kalınlık (mm), C) Evans indeksi (yeşil çizgi/ kırmızı çizgi), D) lateral ventrikül tek kesit alan ölçümü (cm²).

3.10 İstatiksel değerlendirme

Çalışmada elde edilen verilerin değerlendirilmesi için Windows için GraphPad Prism 9 programı kullanıldı. Elde edilen verilerin normal dağılımını test etmek için Shapiro-Wilk testi ve Kolmogorov-Smirnov testi kullanılmıştır.

Gruplar arasındaki farklılığın test edilmesinde tek yönlü ANOVA testi, Kruskal-Wallis testi kullanıldı.

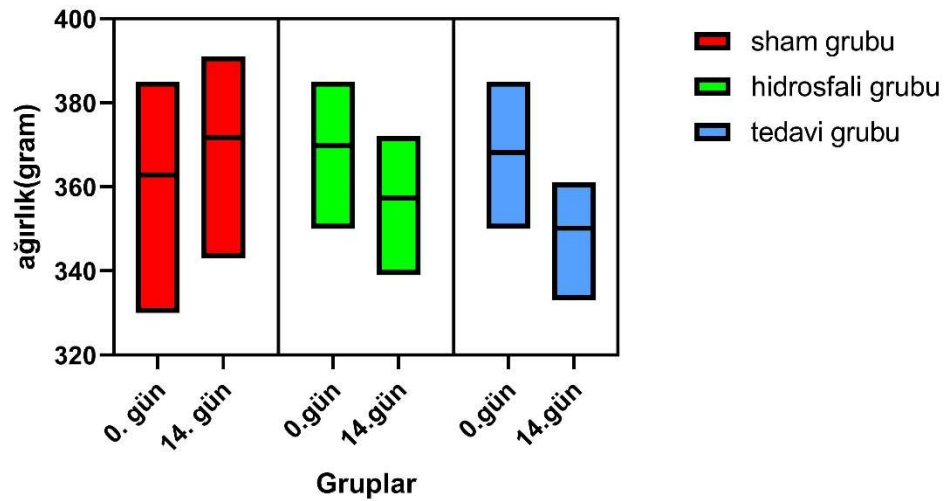
Tüm analizlerde p değeri 0.05'in altındaki değerler istatiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1 Davranış ve genel değişiklikler

Sıçanlar günlük değerlendirilerek davranış takibi ve kilo takibi yapıldı. Hidrosefali oluşturulan deneklerden bir tanesi enjeksiyon sırasında, bir tanesi işlemden birkaç saat sonra eksitus oldu, ve dolayısıyla çalışmaya dahil edilemedi (mortalite n=2). Kaolin enjeksiyonu yapılan deneklerin hepsinde hareketlerde azalma, su ve yem alımında azalma görüldü. İki tanesinde de hemiparezi görüldü. Bu bulgular birkaç gün (5-6 gün) sonra azalmıştır. DEX ile tedavi edilen grupta bu bulguların azalması kontrol grubuna göre bariz olarak gözlemlendi. İntrasisternal enjeksiyon öncesi ve 2 hafta sonra ağırlık lmleri Şekil 4.1.1'de gösterilmiştir.

Kaolin enjeksiyonu öncesi ve 2 hafta sonrası ağırlık ölçümleri



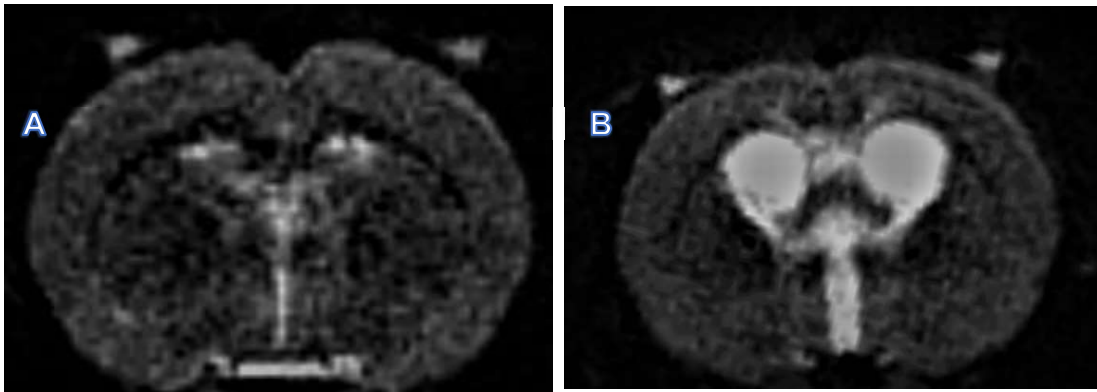
Şekil 4.1.1: Kaolin enjeksiyonu öncesi ve sonrası deneklerin ağırlık ölçümlerini gösteren grafik.

İntrasisternal SF enjeksiyonu yapılan Sham grubundaki deneklerde zaman içerisinde kilo alımı gözlemlenirken, intrasisternal kaolin enjeksiyonu yapılan deneklerde kilo kaybı gözlemlendi ancak bu kilo değişimi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

4.2 Manyetik Rezonans Görüntüleme bulguları

4.2.1 MRG bulguları (15. gün)

İntrasisternal enjeksiyondan 14 gün sonra, yani deneyin 15. gününde, tüm deneklere beyin MRG çekildi. Sisterna magnasına kaolin verilen deneklerde farklı derecelerde ventriküler genişleme fark edildi (Sham grubuna göre) (Şekil 4.2.1).



Şekil 4.2.1: intrasisternal enjeksiyondan 14 gün sonra deneklere çekilen beyin MRG. A) İntrasisternal SF enjeksiyonu yapılan sham grubu B) intrasisternal kaolin enjeksiyonu yapılan hidrosefali grubu.

MRG'de her iki lateral ventrikül, 3. Ventrikül, serebral akuadukt ve 4. Ventrikülde genişleme saptanmıştır. Bunların hepsi obstrüksiyonun kortikal subaraknoid mesafede oluştuğunun göstergesidir.

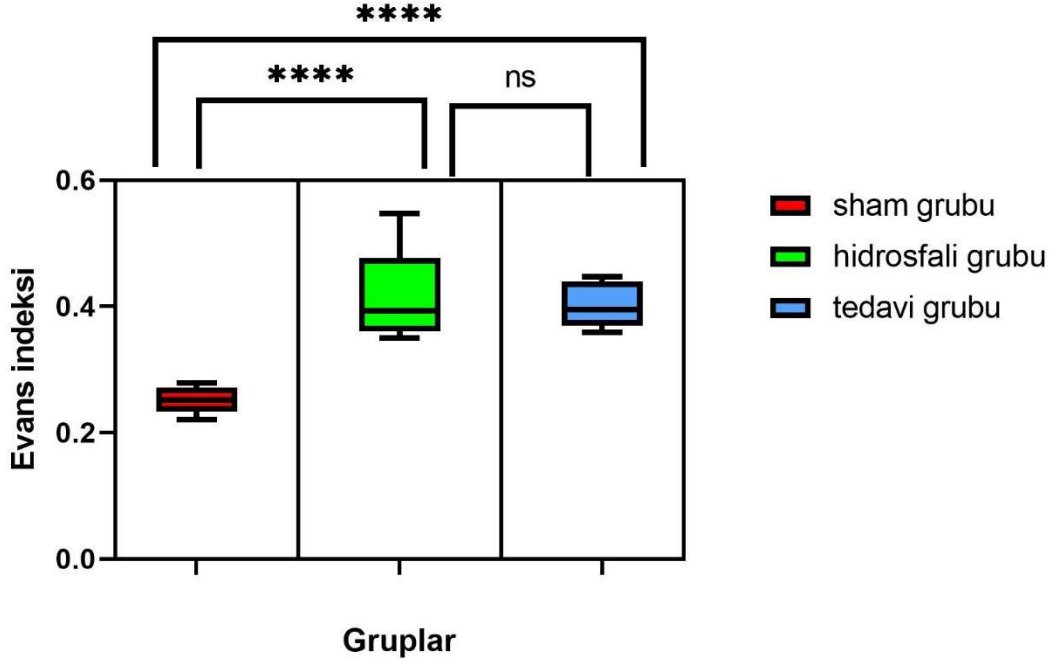
Bu görüntülerde hidrosefalinin derecesini göstermek için hem Evans indeksi hem de lateral ventrikül alan ölçümü hesaplanmıştır. Evans indeksi foramen Monro hizasından geçen koronal kesitte (Şekil 3.9.1 C) frontal hornların en büyük çapı (yeşil çizgi) beynin bu kesitte en büyük çapına (kırmızı çizgi) bölünerek elde edildi.

Sham grubunda ortalama Evans indeksi $0,2524 \pm 0,02016$, hidrosefali grubunda $0,4161 \pm 0,07115$, tedavi grubunda ise ortalama Evans indeksi

0,4016 \pm 0,03570 olarak hesaplandı (Tablo 4.2.1). Hem hidrosefali grubunda hem de tedavi grubunda Evans indeksin artışı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (sham grubuna göre, $p < 0,0001$). Evans indeksi açısından hidrosefali grubu ve tedavi grubu arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0,05$) (Şekil 4.2.2).

Denek/grup	Sham grubu	Hidrosefali grubu	Tedavi grubu
Denek 1	0,234	0,393	0,395
Denek 2	0,272	0,377	0,375
Denek 3	0,257	0,547	0,359
Denek 4	0,252	0,35	0,447
Denek 5	0,252	0,408	0,425
Denek 6	0,221	0,361	0,37
Denek 7	0,279	0,477	0,44
Ortalama	0,2524 \pm 0,02016	0,4161 \pm 0,07115	0,4016 \pm 0,03570

Tablo 4.2.1: 15. günde çekilen MR'da Deneklerin Evans indeksin değerleri.

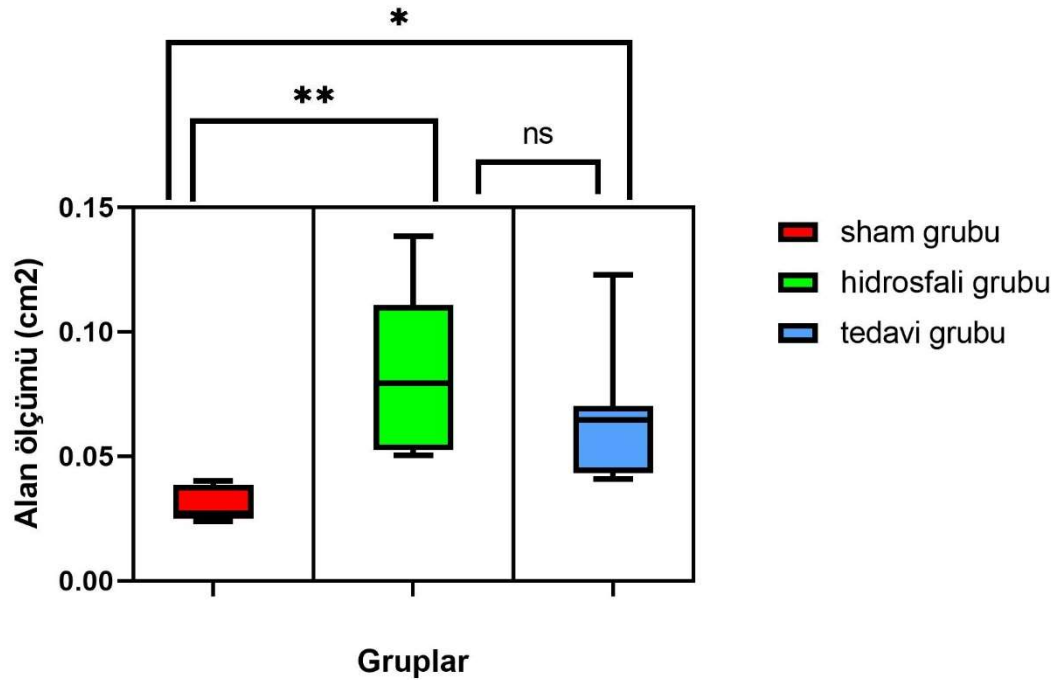


Şekil 4.2.2: Grupların Evans indeksi ortalama sonuçları ve istatistiksel analizi (****: $p < 0,0001$, ns: $p > 0,05$).

Evans indeksi hesaplandıktan sonra lateral ventrikül alan ölçümü hesaplandı. Bunun için foramen Monro düzeyinden geçen koronal kesitlerde lateral ventrikülün her iki frontal hornu alanı hesaplanıp toplanmıştır (Şekil 3.9.1 D). Sham grubunda ortalama alan ölçümü $0,03010 \pm 0,006655 \text{ cm}^2$, hidrosefali grubunda $0,08497 \pm 0,03125 \text{ cm}^2$, tedavi grubunda ise ortalama alan ölçümü $0,06652 \pm 0,02740 \text{ cm}^2$ olarak hesaplandı (Tablo 4.2.2). Hem hidrosefali grubunda hem de tedavi grubunda alan ölçümün artışı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (sham grubuna göre, hidrosefali grubu $p = 0,0014$, tedavi grubu $p = 0,0301$). Alan ölçümü açısından hidrosefali grubu ve tedavi grubu arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0,05$) (Şekil 4.2.3).

Denek/grup	Sham grubu	Hidrocefali grubu	Tedavi grubu
Denek 1	0,0384	0,07926	0,06463
Denek 2	0,04004	0,07688	0,05572
Denek 3	0,02529	0,13838	0,04336
Denek 4	0,02488	0,0504	0,068
Denek 5	0,02723	0,08662	0,12284
Denek 6	0,02388	0,05255	0,04086
Denek 7	0,03097	0,11067	0,07023
Ortalama	0,03010 ± 0,006655	0,08497 ± 0,03125	0,06652 ± 0,02740

Tablo 4.2.2: 15. günde çekilen MR'da deneklerin ventrikül alan ölçüm değerleri (cm²).



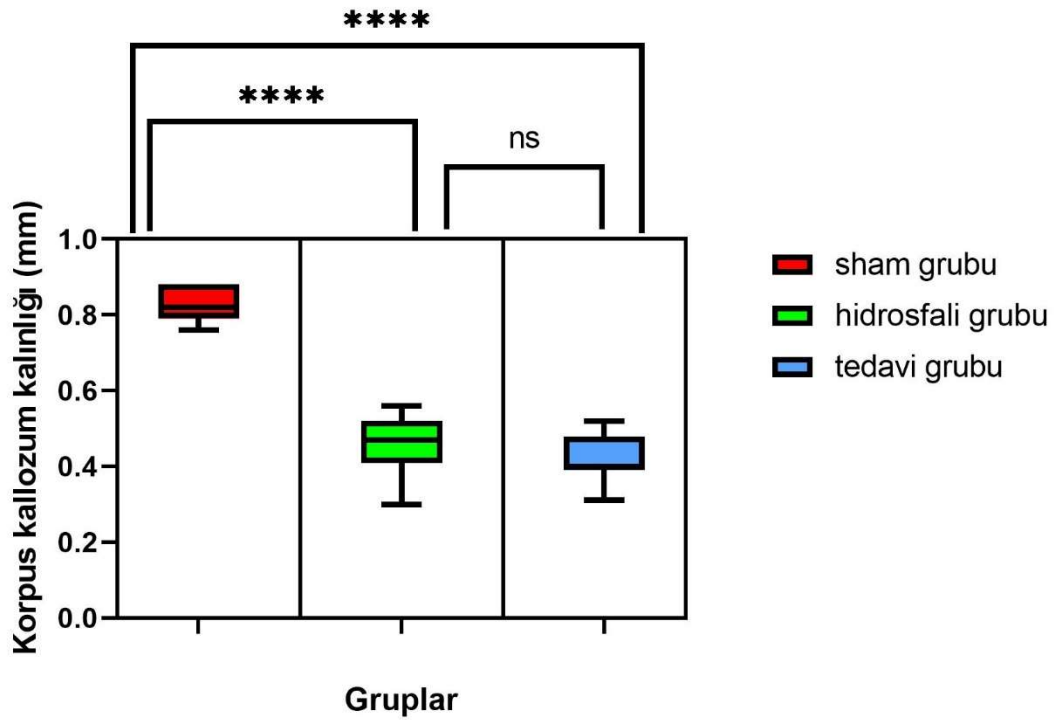
Şekil 4.2.3: Grupların alan ölçümü ortalama sonuçları ve istatistiksel analizi (*, **: p<0,0001, ns: p>0,05).

Hidrocefaliyi gösterdikten sonra hidrocefalinin radyolojik olarak etkilerini göstermek için foramen Monro düzeyinden geçen kesitlerde hem Corpus Callosum kalınlığı hem de kortikal kalınlık hesaplanmıştır (Şekil 3.9.1 A ve B).

Sham grubunda ortalama Corpus Callosum kalınlığı $0,8257 \pm 0,04614$ mm, hidrocefali grubunda $0,4500 \pm 0,08446$ mm, tedavi grubunda ise ortalama korpus kallozum kalınlığı ise $0,4157 \pm 0,06754$ olarak hesaplandı (Tablo 4.2.3). Hem hidrocefali grubunda hem de tedavi grubunda Corpus Callosum kalınlığının azalması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Sham grubuna göre, $p < 0,0001$). Corpus Callosum kalınlığı açısından hidrocefali grubu ve tedavi grubu arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0,05$) (Şekil 4.2.4).

Denek/grup	Sham grubu	Hidrocefali grubu	Tedavi grubu
Denek 1	0,79	0,42	0,31
Denek 2	0,76	0,56	0,4
Denek 3	0,8	0,3	0,4
Denek 4	0,88	0,47	0,39
Denek 5	0,85	0,47	0,41
Denek 6	0,82	0,52	0,52
Denek 7	0,88	0,41	0,48
Ortalama	$0,8257 \pm 0,04614$	$0,4500 \pm 0,08446$	$0,4157 \pm 0,06754$

Tablo 4.2.3: 15. günde çekilen MR'da deneklerin Corpus Callosum kalınlık değerleri (mm).

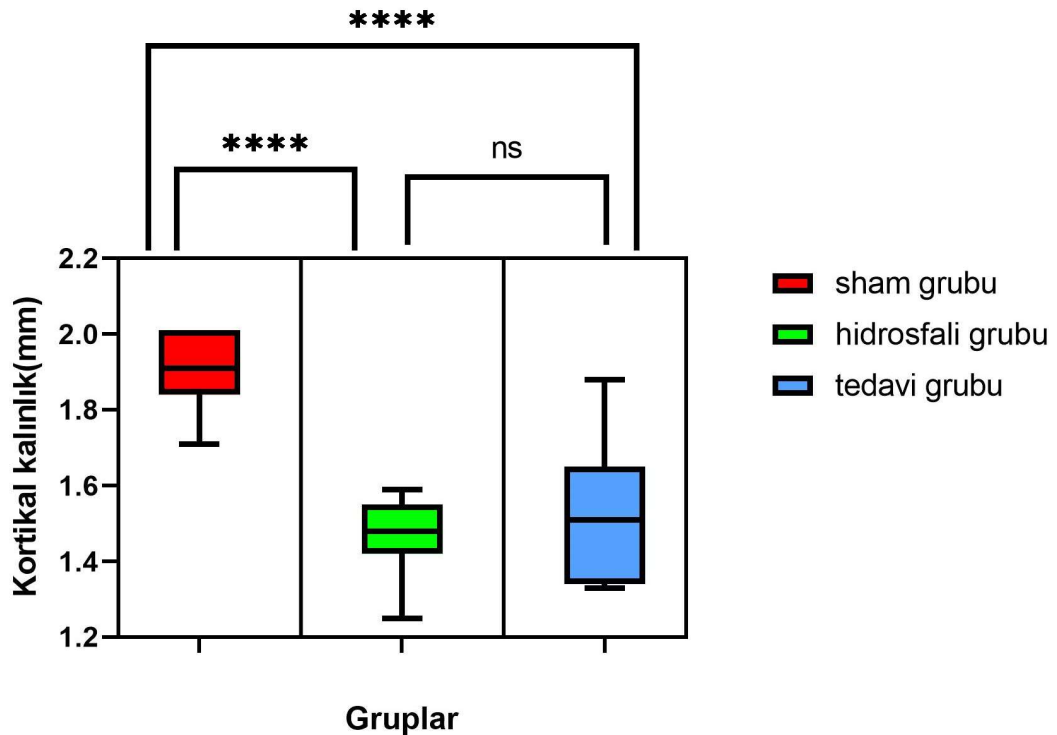


Şekil 4.2.4: Grupların Corpus Callosum kalınlığı ortalama sonuçları ve istatistiksel analizi (****: $p < 0,0001$, ns: $p > 0,05$).

Sham grubunda ortalama kortikal kalınlık $1.901 \pm 0,1056$ mm, hidrosefali grubunda $1.467 \pm 0,1153$ mm, tedavi grubunda ise ortalama kortikal kalınlık ise $1.527 \pm 0,1922$ olarak hesaplandı (Tablo 4.2.4). Hem hidrosefali grubunda hem de tedavi grubunda kortikal kalınlığın azalması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Sham grubuna göre, hidrosefali grubu $p < 0,0001$, tedavi grubu $p = 0,0003$). Kortikal kalınlık açısından hidrosefali grubu ve tedavi grubu arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0,05$) (Şekil 4.2.5).

Denek/grup	Sham grubu	Hidrocefali grubu	Tedavi grubu
Denek 1	1,88	1,55	1,88
Denek 2	1,91	1,59	1,65
Denek 3	1,71	1,25	1,54
Denek 4	1,84	1,55	1,34
Denek 5	2,01	1,43	1,33
Denek 6	1,95	1,42	1,51
Denek 7	2,01	1,48	1,44
Ortalama	$1.901 \pm 0,1056$	$1.467 \pm 0,1153$	$1.527 \pm 0,1922$

Tablo 4.2.4: 15. günde çekilen MR'da deneklerin kortikal kalınlık değerleri (mm).



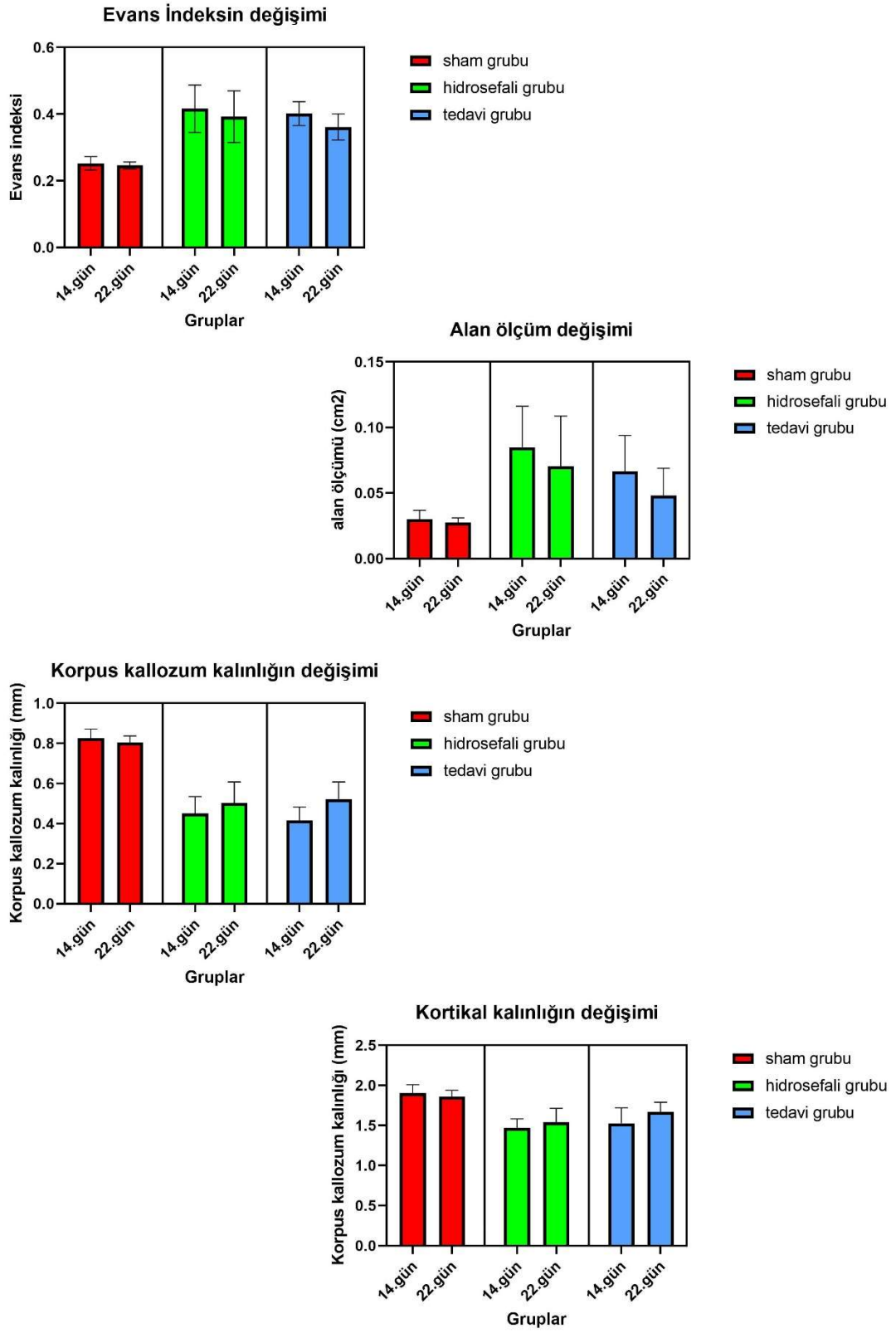
Şekil 4.2.5: Grupların kortikal kalınlık ortalama sonuçları ve istatistiksel analizi (****: $p < 0,0001$, ns: $p > 0,05$).

Tüm bu analizlerin sonunda intrasisternal kaolin enjeksiyonu yapılan deneklerde bariz bir hidrosefali modeli oluşturulduğu söylenebilir.

Not: bu kısımda istatistiksel analiz verileri normal dağılım gösterdiği için tek yönlü ANOVA testi kullanılmıştır.

4.2.2 MRG bulguları (22. gün)

İntraperitoneal enjeksiyon sonrasında (deneyin 22. günde) tüm deneklere tekrar beyin MRG çekildi. Çekilen MRG'de karşılaştırmak için tekrar aynı parametrelere ölçüldü (Evans indeksi, alan ölçümü, korpus kallozum kalınlığı, kortikal kalınlık). Şekil 4.2.6'da incelenen parametrelerin zaman içerisinde değişimi gösterilmektedir.

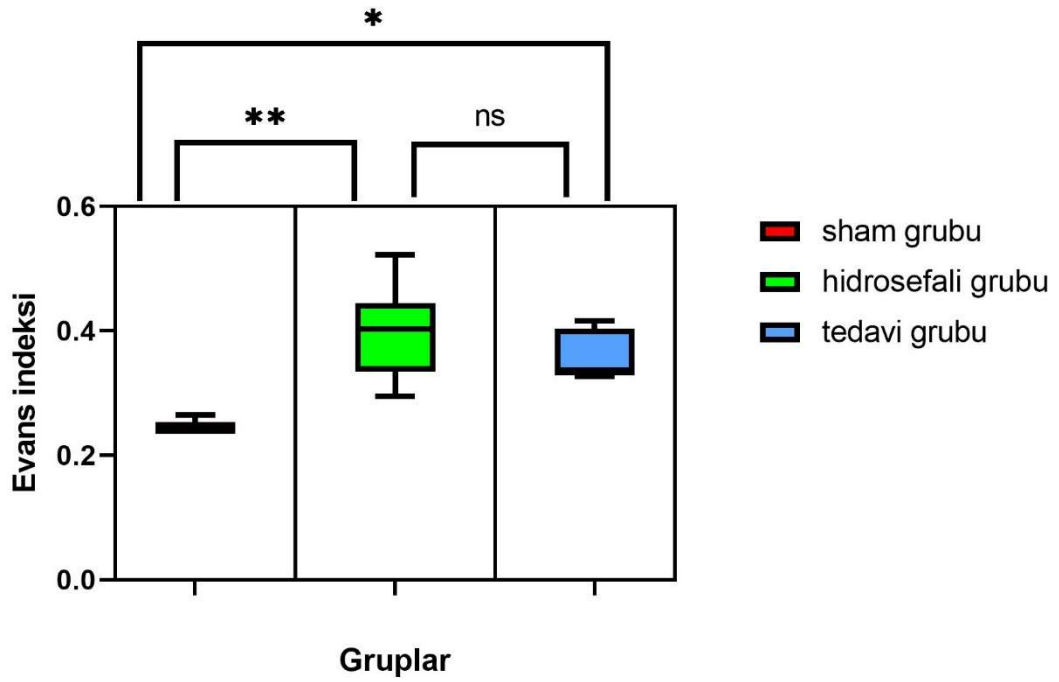


Şekil 4.2.6: incelenen radyolojik parametrelerin zaman içerisinde değişimi.

Sham grubunda ortalama Evans indeksi $0,2456 \pm 0,01074$, hidrosefali grubunda $0,3921 \pm 0,07737$, tedavi grubunda ise ortalama Evans indeksi $0,3616 \pm 0,03917$ olarak hesaplandı (Tablo 4.2.5). Hem hidrosefali grubunda hem de tedavi grubunda Evans indeksin artışı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (sham grubuna göre, hidrosefali grubu $p=0,0017$, tedavi grubu $p=0,0117$). Evans indeksi açısından hidrosefali grubu ve tedavi grubu arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$) (Şekil 4.2.7). (Not: verilerin bir kısmı normal dağılım göstermediği için Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır).

Denek/grup	Sham grubu	Hidrosefali grubu	Tedavi grubu
Denek 1	0,245	0,445	0,331
Denek 2	0,235	0,335	0,329
Denek 3	0,243	0,522	0,327
Denek 4	0,235	0,295	0,404
Denek 5	0,265	0,403	0,387
Denek 6	0,254	0,336	0,337
Denek 7	0,242	0,409	0,416
Ortalama	$0,2456 \pm 0,01074$	$0,3921 \pm 0,07737$	$0,3616 \pm 0,03917$

Tablo 4.2.5: 22. günde çekilen MR'da Deneklerin Evans indeksin değerleri.

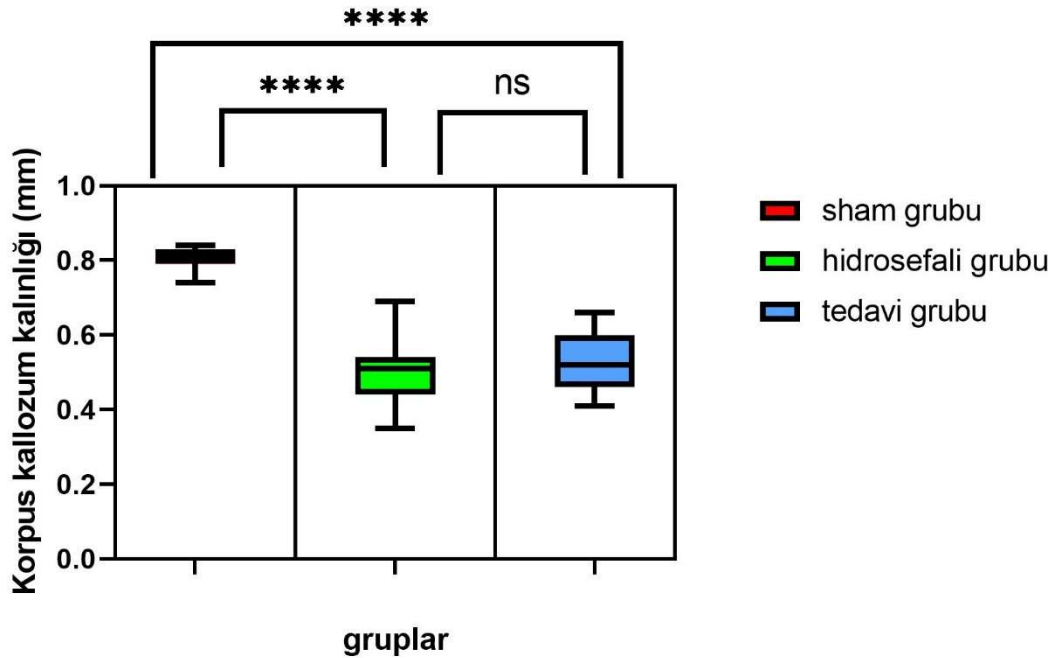


Şekil 4.2.7: 22.günde çekilen MRG'de grupların Evans indeksi ortalama sonuçları ve istatistiksel analizi (*, **: $p < 0,0001$, ns: $p > 0,05$).

Sham grubunda ortalama Corpus Callosum kalınlığı $0,8043 \pm 0,03259$ mm, hidrosefali grubunda $0,5029 \pm 0,1052$ mm, tedavi grubunda ise ortalama Corpus Callosum kalınlığı ise $0,5229 \pm 0,08499$ olarak hesaplandı (Tablo 4.2.6). Bu değerler sham grubuna göre istatistiksel anlamlı bulunmuştur (Sham grubuna göre, $p < 0,0001$), ancak hidrosefali grubu ve tedavi grubu arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0,05$) (Şekil 4.2.8).

Denek/grup	Sham grubu	Hidrocefali grubu	Tedavi grubu
Denek 1	0,79	0,44	0,41
Denek 2	0,74	0,69	0,48
Denek 3	0,81	0,35	0,53
Denek 4	0,81	0,51	0,52
Denek 5	0,81	0,46	0,46
Denek 6	0,83	0,54	0,6
Denek 7	0,84	0,53	0,66
Ortalama	0,8043 ± 0,03259	0,5029 ± 0,10520	0,5229 ± 0,08499

Tablo 4.2.6: 22. günde çekilen MR'da deneklerin Corpus Callosum kalınlık değerleri (mm).

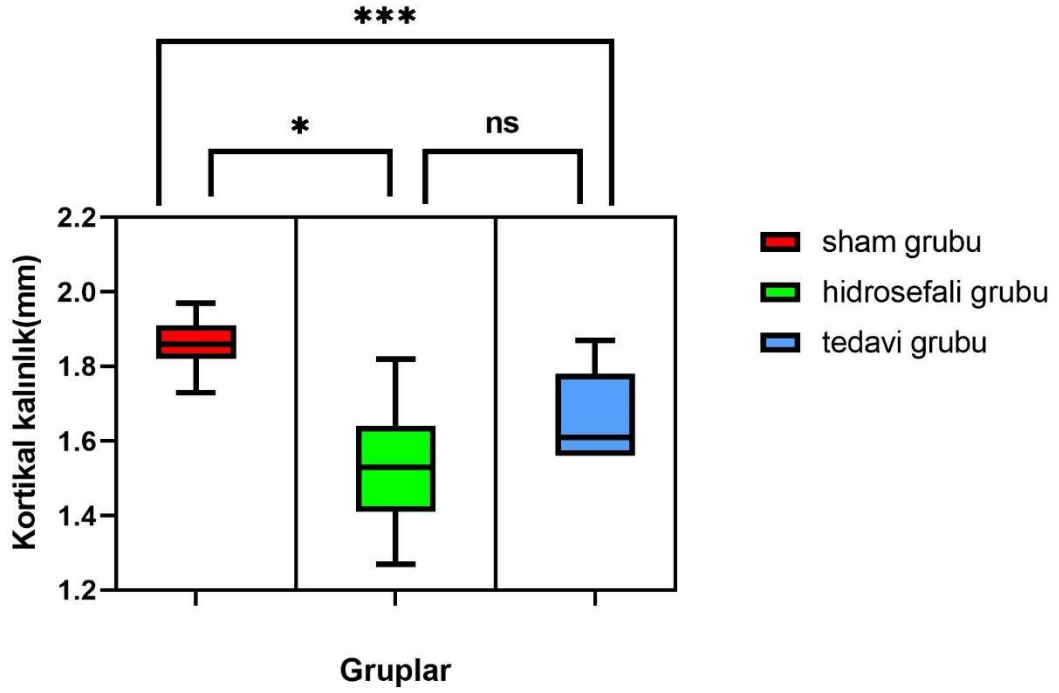


Şekil 4.2.8: 22.günde çekilen MRG'de grupların corpus callosum kalınlığı ortalama sonuçları ve istatistiksel analizi (****: $p < 0,0001$, ns: $p > 0,05$).

Sham grubunda ortalama kortikal kalınlık $1.860 \pm 0,07874$ mm, hidrosefali grubunda $1.540 \pm 0,1745$ mm, tedavi grubunda ise ortalama kortikal kalınlık ise $1.669 \pm 0,1195$ mm olarak hesaplandı (Tablo 4.2.7). Bu değerler sham grubuna göre anlamlı bulunmuştur (Sham grubuna göre, hidrosefali grubu $p= 0,0006$, tedavi grubu $p= 0,0337$), ancak hidrosefali grubu ve tedavi grubu arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$) (Şekil 4.2.9).

Denek/grup	Sham grubu	Hidrosefali grubu	Tedavi grubu
Denek 1	1,86	1,53	1,7
Denek 2	1,82	1,82	1,87
Denek 3	1,73	1,27	1,56
Denek 4	1,82	1,64	1,56
Denek 5	1,91	1,41	1,61
Denek 6	1,91	1,6	1,78
Denek 7	1,97	1,51	1,6
Ortalama	$1.860 \pm 0,07874$	$1.540 \pm 0,1745$	$1.669 \pm 0,1195$

Tablo 4.2.7: 22. günde çekilen MR'da deneklerin kortikal kalınlık değerleri (mm).



Şekil 4.2.9: 22.günde çekilen MRG'de grupların kortikal kalınlık ortalama sonuçları ve istatistiksel (*, ***: $p < 0,0001$, ns: $p > 0,05$).

Tüm bu analizlerin sonunda tedavi grubu ile herhangi bir tedavi verilmeyen hidrosefali grubu arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulunmadığından, DEX'in hidrosefalide oluşan nöroenflamasyonun etkilerini azaltmakta etkili bir ajan olmadığı söylenebilir.

5. TARTIŞMA

Hidrosefali kabaca BOS akım yolların tıkanması ya da BOS emilim bozukluğu sonucunda serebral ventriküllerin genişlemesi ile karakterize bir hastalıktır. Bu hastalık ile ilişkili beyin hasarın patofizyolojisinde kademeli ventriküllerin genişlemesine bağlı olarak beyin dokusuna baskı, iskemi ile kalsiyum aracılı aksonal hasar ve muhtemel metabolik atıkların birikmesi gibi faktörler rol oynamaktadır (1,45,64). Hidrosefaliye bağlı gelişen ventrikülomegali ve artmış kafa içi basıncı periventriküler zonda başta olmak üzere serebral kan akımını azalmasına neden olmaktadır (65). Periventriküler beyaz cevherdeki akson hasarı hidrosefalide görülen ilk patolojik bulgulardandır ve hidrosefalide görülen davranış değişikliklerine, kognitif ve motor fonksiyon kaybına neden olabilmektedir (66). Özellikle subakut ve kronik hidrosefalide görülen kognitif bozukluk psiko-motor yavaşlama, dikkat eksikliği, hafıza kusuru ve kişilik değişiklikleri şeklinde görülebilmektedir (64,66).

Hidrosefalide periventriküler beyaz cevherde ve subventriküler zonda birçok değişiklik meydana gelmektedir. Ventrikülomegali ve artmış intrakraniyal basınç sonucunda serebral kan akımında azalma ve iskemi oluşmaktadır. Buna bağlı olarak mikroglial ve astroglial hücrelerin proliferasyonu ile karakterize bir nöroenflamasyon durumu meydana gelmektedir. Mikroglial hücrelerin artmış reaksiyonlarıyla ürettiği sitotoksik maddeler (interlökinler, tümör nekroz faktör-alfa, reaktif nitrojen ürünleri vs.) nöron kaybı, myelin kaybı ve progenitör hücre kaybı ile sonuçlanmaktadır. Bütün bu değişiklikler hidrosefalide gözlemlenen kognitif ve motor bozuklukların sebebi olarak düşünülmektedir (41,64).

Hidrosefalide beynin mikroyapısında oluşan bu değişiklikler ventrikül hacmi, Evans indeksi, korpus kallozum kalınlığı ve kortikal kalınlık gibi radyolojik parametreler ile gösterilip incelenebilmektedir (77).

Hidrosefalide nöroenflamasyonu göz önünde bulundurarak birçok farklı (kafa travması .vs) çalışmada nöroenflamasyonu azalttığını gösterilen DEX, hidrosefalideki enflamasyonunun üzerindeki etkileri radyolojik olarak çalışmamızda inceledik.

Karakaya D et al. yaptıkları çalışmada fare kafa travma modelinde DEX'in nöroenflamasyon sürecinin farklı komponentlerini baskılayarak nöroenflamasyonu azalttığını göstermişlerdir ⁽⁵⁾. Chen A et al. yaptıkları çalışmada hipoksik/iskemik yeni doğan sıçanlarda DEX'in subventriküler zondaki nörojenezi arttırarak olfaktör kognitif disfonksiyonun iyileştirdiğini tespit etmişlerdir. ⁽⁵²⁾. Wang L et al. çalışmalarında DEX'in serebral iskemide oluşan beyin ödemi ve hippokampal nöron hasarını azalttığını göstermişlerdir ⁽⁵⁵⁾. Yine Peng J et al. çalışmalarında DEX'in cerrahi yaralanma sonrasında hippokampal mikrogial aktivasyonunu azalttığını tespit etmişlerdir ⁽⁶⁾. Biz de ilk defa hidrosefalide DEX'in nöroenflamasyon üzerine olan etkilerini radyolojik olarak inceledik.

Subaraknoid kanama, intraventriküler kanama ve menenjit sonrasında oluşan hidrosefaliye benzemesinin yanı sıra kaolinin ucuz olması ve kolay bulunan bir madde olması, hidrosefaliyi araştırmak için kaolin ilişkili hidrosefali modeli tercih edilmektedir ⁽³⁶⁾. Bu model 1932 yılında tanımlandığından beri deneysel hidrosefali çalışmalarında yaygın kullanılmaktadır ⁽³⁸⁾. Bu çalışmada intrasisternal kaolin enjeksiyonu yapılan deneklerde hidrosefali oluşmuştur. Tüm deneklere aynı miktarda kaolin (30µL) enjeksiyonu yapılmasına rağmen farklı derecelerde ventriküler genişleme saptandı. Hidrosefali oluşturulan deneklerin hepsinde ve farklı derecelerde iştahsızlık, kilo kaybı, hareketlerde azalma gibi bulgular gözlemlendi. Bu semptomların periventriküler zondaki inflamasyona ve nöron kaybına bağlı olduğu düşünülmektedir. Deneklerde gözlemlenen bu davranış değişikliğini değerlendirmek ve karşılaştırmak için bir nörolojik skala kullanılmadı. Bu durum çalışmamızın limitasyonlarından biridir. Daha sonra yapılması planlanan çalışmalarda davranış değişikliğini değerlendiren bir skala kullanılmasını öneririz.

Sisterna magnaya kaolin verildikten 14 gün sonra deneklere çekilen beyin MRG'de Evans indeksi ve ventrikül alanı hesaplanarak hidrosefalinin olduğu teyit edildikten sonra intraperitoneal DEX verilerek tedavi başlandı. Tedavi toplam 7 gün uygulandıktan sonra tekrar tüm deneklere beyin MRG çekildi. Tedavinin etkinliğini araştırmak için Evans indeksi, ventrikül alan ölçümü, korpus kallozum kalınlığı ve kortikal kalınlık hesaplandı ve

karşılaştırıldı. Yapılan istatistiksel analizin sonucunda sham grubu ile hidrosefali oluşturulan gruplar (hidrosefali grubu ve tedavi grubu) arasında istatistiksel fark saptandı, bu da etkin bir hidrosefali oluştuğunun göstergesidir. Ancak hidrosefali grubu ile tedavi grubu arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Sonuç olarak DEX'in hidrosefalide oluşan nöroenflamasyonun üzerine radyolojik olarak bir etkisi gösterilmedi.

DeneySEL hidrosefali modellerinde nöroenflamasyonun üzerine etkisi gösterilen ilaçlar hidrosefaliyi önlemediği fakat hidrosefaliye bağlı semptomları ve bulguları azalttığı gösterilmiştir. Özellikle subaraknoid kanama ya da menenjit sonrasında oluşan hidrosefali hastalarında fonksiyon kaybını azaltan bir ilaç hayat kalitesini arttıracaklarını düşünülmektedir. Literatürde bu konuda yapılmış az sayıda çalışma bulunmaktadır.

Çalışmamızda daha önce nöroenflamasyonu azalttığı, nörojenezi arttırdığı gösterilen DEX, hidrosefali modelinde nöroenflamasyonun üzerine etkileri incelenmiş; ancak belirgin bir etkisi bulunamamıştır. Bu sonuçları doğrulamak için histopatolojik çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ

Sonuç olarak yaptığımız bu çalışmada sıçanlarda oluşturulan deneysel hidrosefali modelinde:

- Yaptığımız bu çalışmada, subaraknoid kanama veya menenjit sonrasında oluşan hidrosefaliye benzerlik gösterdiği için kaolin enjeksiyonu ile oluşturulan hidrosefali modeli seçilmiştir.
- Sisterna magnaya kaolin enjeksiyonu sonrasında tüm deneklerde radyolojik olarak hidrosefali olduğu tespit edildi. Deneysel hidrosefali modeli başarı ile gerçekleştirildi.
- Hidrosefaliye bağlı deneklerde davranış değişikliği gözlemlendi ancak bu bulguları karşılaştırmak için deneklere bir skalaya tabi tutulmadı. Bizim çalışmamızın limitasyonudur.
- DEX'in nöroenflamasyon üzerine etkileri incelemek için dört radyolojik parametre belirlendi: korpus kallozum kalınlığı, kortikal kalınlık, Evans indeksi ve ventrikül alan ölçümü.
- Radyolojik olarak sham grubu ve hidrosefali oluşturulan gruplar (hidrosefali grubu ve tedavi grubu) arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı. Ancak hidrosefali ve tedavi grupları arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.
- Yaptığımız bu çalışmada DEX'in, intrasisternal kaolin enjeksiyonu ile oluşturulan deneysel hidrosefali modelinde nöroenflamasyonun üzerine radyolojik olarak etkilerinin olmadığı gösterilmiştir.
- Bu çalışmada çıkan sonuçları doğrulamak için histopatolojik bir çalışma yapılmasını öneririz.

7. KAYNAKLAR

1. Del Bigio MR. Neuropathology and structural changes in hydrocephalus. *Dev Disabil Res Rev.* 2010;16(1):16-22. doi: 10.1002/ddrr.94. PMID: 20419767.
2. Deren KE, Packer M, Forsyth J, Milash B, Abdullah OM, Hsu EW, McAllister JP 2nd. Reactive astrocytosis, microgliosis and inflammation in rats with neonatal hydrocephalus. *Exp Neurol.* 2010 Nov;226(1):110-9. doi: 10.1016/j.expneurol.2010.08.010. Epub 2010 Aug 14. PMID: 20713048.
3. Xu H, Zhang SL, Tan GW, Zhu HW, Huang CQ, Zhang FF, Wang ZX. Reactive gliosis and neuroinflammation in rats with communicating hydrocephalus. *Neuroscience.* 2012 Aug 30;218:317-25. doi: 10.1016/j.neuroscience.2012.05.004. Epub 2012 May 11. PMID: 22583796.
4. Karimy JK, Reeves BC, Damisah E, Duy PQ, Antwi P, David W, Wang K, Schiff SJ, Limbrick DD Jr, Alper SL, Warf BC, Nedergaard M, Simard JM, Kahle KT. Inflammation in acquired hydrocephalus: pathogenic mechanisms and therapeutic targets. *Nat Rev Neurol.* 2020 May;16(5):285-296. doi: 10.1038/s41582-020-0321-y. Epub 2020 Mar 9. PMID: 32152460; PMCID: PMC7375440.
5. Karakaya D, Cakir-Aktas C, Uzun S, Soylemezoglu F, Mut M. Tailored Therapeutic Doses of Dexmedetomidine in Evolving Neuroinflammation after Traumatic Brain Injury. *Neurocrit Care.* 2022 Jun;36(3):802-814. doi: 10.1007/s12028-021-01381-3. Epub 2021 Nov 16. PMID: 34782991.
6. Peng J, Zhang P, Zheng H, Ren YQ, Yan H. Dexmedetomidine reduces hippocampal microglia inflammatory response induced by surgical injury through inhibiting NLRP3. *Chin J Traumatol.* 2019 Jun;22(3):161-165. doi: 10.1016/j.cjtee.2019.03.002. Epub 2019 Apr 13. PMID: 31056470; PMCID: PMC6543266.

7. Sun Z, Zhao T, Lv S, Gao Y, Masters J, Weng H. Dexmedetomidine attenuates spinal cord ischemia-reperfusion injury through both anti-inflammation and anti-apoptosis mechanisms in rabbits. *J Transl Med.* 2018 Jul 21;16(1):209. doi: 10.1186/s12967-018-1583-7. PMID: 30031397; PMCID: PMC6054716.
8. Aschoff A, Kremer P, Hashemi B, Kunze S. The scientific history of hydrocephalus and its treatment. *Neurosurg Rev.* 1999 Oct;22(2-3):67-93; discussion 94-5. doi: 10.1007/s101430050035. PMID: 10547004.
9. Widmer DA. Neuroanatomy in art: Leonardo da Vinci's *Senso Comune*. *J Hist Neurosci.* 2006 Mar;15(1):17-20. doi: 10.1080/096470490916429. PMID: 16443568.
10. Kompanje EJ, Delwel EJ. The first description of a device for repeated external ventricular drainage in the treatment of congenital hydrocephalus, invented in 1744 by Claude-Nicolas Le Cat. *Pediatr Neurosurg.* 2003 Jul;39(1):10-3. doi: 10.1159/000070872. PMID: 12784070.
11. Frederiks JA, Koehler PJ. The first lumbar puncture. *J Hist Neurosci.* 1997 Aug;6(2):147-53. doi: 10.1080/09647049709525699. PMID: 11619518.
12. Blitz AM, Ahmed AK, Rigamonti D. Founder of modern hydrocephalus diagnosis and therapy: Walter Dandy at the Johns Hopkins Hospital. *J Neurosurg.* 2018 Oct 1:1-6. doi: 10.3171/2018.4.JNS172316. Epub ahead of print. PMID: 30497200.
13. Dandy WE. EXTIRPATION OF THE CHOROID PLEXUS OF THE LATERAL VENTRICLES IN COMMUNICATING HYDROCEPHALUS. *Ann Surg.* 1918 Dec;68(6):569-79. doi: 10.1097/00000658-191812000-00001. PMID: 17864025; PMCID: PMC1427121.
14. Decq P, Schroeder HW, Fritsch M, Cappabianca P. A history of ventricular neuroendoscopy. *World Neurosurg.* 2013 Feb;79(2

Suppl):S14.e1-6. doi: 10.1016/j.wneu.2012.02.034. Epub 2012 Feb 10. PMID: 22381829.

15. Rachel RA. Surgical treatment of hydrocephalus: a historical perspective. *Pediatr Neurosurg*. 1999 Jun;30(6):296-304. doi: 10.1159/000028814. PMID: 10494055.
16. Hutton D, Fadelalla MG, Kanodia AK, Hossain-Ibrahim K. Choroid plexus and CSF: an updated review. *Br J Neurosurg*. 2022 Jun;36(3):307-315. doi: 10.1080/02688697.2021.1903390. Epub 2021 Apr 6. PMID: 33821737.
17. Tumani H, Huss A, Bachhuber F. The cerebrospinal fluid and barriers - anatomic and physiologic considerations. *Handb Clin Neurol*. 2017;146:21-32. doi: 10.1016/B978-0-12-804279-3.00002-2. PMID: 29110772.
18. Spector R, Robert Snodgrass S, Johanson CE. A balanced view of the cerebrospinal fluid composition and functions: Focus on adult humans. *Exp Neurol*. 2015 Nov;273:57-68. doi: 10.1016/j.expneurol.2015.07.027. Epub 2015 Aug 4. PMID: 26247808.
19. Brinker T, Stopa E, Morrison J, Klinge P. A new look at cerebrospinal fluid circulation. *Fluids Barriers CNS*. 2014 May 1;11:10. doi: 10.1186/2045-8118-11-10. PMID: 24817998; PMCID: PMC4016637.
20. Hutton D, Fadelalla MG, Kanodia AK, Hossain-Ibrahim K. Choroid plexus and CSF: an updated review. *Br J Neurosurg*. 2022 Jun;36(3):307-315. doi: 10.1080/02688697.2021.1903390. Epub 2021 Apr 6. PMID: 33821737.
21. Oresković D, Klarica M. The formation of cerebrospinal fluid: nearly a hundred years of interpretations and misinterpretations. *Brain Res Rev*. 2010 Sep 24;64(2):241-62. doi: 10.1016/j.brainresrev.2010.04.006. Epub 2010 May 26. PMID: 20435061.

22. Greitz D. Reprint of: Radiological assessment of hydrocephalus: new theories and implications for therapy. *Neuroradiol J.* 2006 Oct 19;19(4):475-95. doi: 10.1177/197140090601900407. Epub 2006 Oct 19. PMID: 24351249.
23. Kahle KT, Kulkarni AV, Limbrick DD Jr, Warf BC. Hydrocephalus in children. *Lancet.* 2016 Feb 20;387(10020):788-99. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60694-8. Epub 2015 Aug 6. PMID: 26256071.
24. Dewan MC, Rattani A, Mekary R, Glancz LJ, Yunusa I, Baticulon RE, Fieggen G, Wellons JC, Park KB, Warf BC. Global hydrocephalus epidemiology and incidence: systematic review and meta-analysis. *J Neurosurg.* 2018 Apr 1:1-15. doi: 10.3171/2017.10.JNS17439. Epub ahead of print. PMID: 29701543.
25. Garne E, Loane M, Addor MC, Boyd PA, Barisic I, Dolk H. Congenital hydrocephalus--prevalence, prenatal diagnosis and outcome of pregnancy in four European regions. *Eur J Paediatr Neurol.* 2010 Mar;14(2):150-5. doi: 10.1016/j.ejpn.2009.03.005. Epub 2009 May 2. PMID: 19410489.
26. Passos-Neto CEB, Lopes CCB, Teixeira MS, Studart Neto A, Spera RR. Normal pressure hydrocephalus: an update. *Arq Neuropsiquiatr.* 2022 May;80(5 Suppl 1):42-52. doi: 10.1590/0004-282X-ANP-2022-S118. PMID: 35976308.
27. Oi S. Classification of hydrocephalus: critical analysis of classification categories and advantages of "Multi-categorical Hydrocephalus Classification" (Mc HC). *Childs Nerv Syst.* 2011 Oct;27(10):1523-33. doi: 10.1007/s00381-011-1542-6. Epub 2011 Sep 17. PMID: 21928018.
28. Leinonen V, Vanninen R, Rauramaa T. Cerebrospinal fluid circulation and hydrocephalus. *Handb Clin Neurol.* 2017;145:39-50. doi: 10.1016/B978-0-12-802395-2.00005-5. PMID: 28987185.
29. Rekate HL. A consensus on the classification of hydrocephalus: its utility in the assessment of abnormalities of cerebrospinal fluid

- dynamics. *Childs Nerv Syst.* 2011 Oct;27(10):1535-41. doi: 10.1007/s00381-011-1558-y. Epub 2011 Sep 17. PMID: 21928019; PMCID: PMC3175041.
30. Rekate HL. The definition and classification of hydrocephalus: a personal recommendation to stimulate debate. *Cerebrospinal Fluid Res.* 2008 Jan 22;5:2. doi: 10.1186/1743-8454-5-2. PMID: 18211712; PMCID: PMC2263019.
31. Krishnan P, Raybaud C, Palasamudram S, Shroff M. Neuroimaging in Pediatric Hydrocephalus. *Indian J Pediatr.* 2019 Oct;86(10):952-960. doi: 10.1007/s12098-019-02962-z. Epub 2019 May 10. PMID: 31077004.
32. Brix MK, Westman E, Simmons A, Ringstad GA, Eide PK, Wagner-Larsen K, Page CM, Vitelli V, Beyer MK. The Evans' Index revisited: New cut-off levels for use in radiological assessment of ventricular enlargement in the elderly. *Eur J Radiol.* 2017 Oct;95:28-32. doi: 10.1016/j.ejrad.2017.07.013. Epub 2017 Jul 20. PMID: 28987681.
33. Ryska P, Slezak O, Eklund A, Malm J, Salzer J, Zizka J. Radiological markers of idiopathic normal pressure hydrocephalus: Relative comparison of their diagnostic performance. *J Neurol Sci.* 2020 Jan 15;408:116581. doi: 10.1016/j.jns.2019.116581. Epub 2019 Nov 18. PMID: 31760225.
34. International randomised controlled trial of acetazolamide and furosemide in posthaemorrhagic ventricular dilatation in infancy. International PHVD Drug Trial Group. *Lancet.* 1998 Aug 8;352(9126):433-40. PMID: 9708751.
35. Drake JM, Kulkarni AV, Kestle J. Endoscopic third ventriculostomy versus ventriculoperitoneal shunt in pediatric patients: a decision analysis. *Childs Nerv Syst.* 2009 Apr;25(4):467-72. doi: 10.1007/s00381-008-0761-y. Epub 2009 Jan 13. PMID: 19139908.
36. Del Bigio MR. Future directions for therapy of childhood hydrocephalus: a view from the laboratory. *Pediatr Neurosurg.* 2001 Apr;34(4):172-81. doi: 10.1159/000056016. PMID: 11359109.

37. Di Curzio, D. (2018) Animal Models of Hydrocephalus. *Open Journal of Modern Neurosurgery*, **8**, 57-71. doi: 10.4236/ojmn.2018.81004.
38. Lindauer MA, Griffith JQ. Cerebrospinal Pressure, Hydrocephalus and Blood Pressure in the Cat Following Intracisternal Injection of Colloidal Kaolin. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*. 1938;39(3):547-549. doi:10.3181/00379727-39-10268.
39. Khan, O., & Del Bigio, M. (2006). Experimental models of hydrocephalus. In T. Tatlisumak & M. Fisher (Eds.), *Handbook of Experimental Neurology: Methods and Techniques in Animal Research* (pp. 457-471). Cambridge: Cambridge University Press. doi:10.1017/CBO9780511541742.026.
40. Jusué-Torres I, Jeon LH, Sankey EW, Lu J, Vivas-Buitrago T, Crawford JA, Pletnikov MV, Xu J, Blitz A, Herzka DA, Crain B, Hulbert A, Guerrero-Cazares H, Gonzalez-Perez O, McAllister JP 2nd, Quiñones-Hinojosa A, Rigamonti D. A Novel Experimental Animal Model of Adult Chronic Hydrocephalus. *Neurosurgery*. 2016 Nov;79(5):746-756. doi: 10.1227/NEU.0000000000001405. PMID: 27759679.
41. Garcia-Bonilla M, Castaneyra-Ruiz L, Zwick S, Talcott M, Otun A, Isaacs AM, Morales DM, Limbrick DD Jr, McAllister JP 2nd. Acquired hydrocephalus is associated with neuroinflammation, progenitor loss, and cellular changes in the subventricular zone and periventricular white matter. *Fluids Barriers CNS*. 2022 Feb 22;19(1):17. doi: 10.1186/s12987-022-00313-3. PMID: 35193620; PMCID: PMC8864805.
42. Jang SH, Choi BY, Chang CH, Jung YJ, Byun WM, Kim SH, Yeo SS. The effects of hydrocephalus on the periventricular white matter in intracerebral hemorrhage: a diffusion tensor imaging study. *Int J Neurosci*. 2013 Jun;123(6):420-4. doi: 10.3109/00207454.2012.763164. Epub 2013 Feb 11. PMID: 23293909.

43. Karimy JK, Zhang J, Kurland DB, Theriault BC, Duran D, Stokum JA, Furey CG, Zhou X, Mansuri MS, Montejo J, Vera A, DiLuna ML, Delpire E, Alper SL, Gunel M, Gerzanich V, Medzhitov R, Simard JM, Kahle KT. Inflammation-dependent cerebrospinal fluid hypersecretion by the choroid plexus epithelium in posthemorrhagic hydrocephalus. *Nat Med.* 2017 Aug;23(8):997-1003. doi: 10.1038/nm.4361. Epub 2017 Jul 10. PMID: 28692063.
44. Campos-Ordoñez T, Herranz-Pérez V, Chaichana KL, Rincon-Torroella J, Rigamonti D, García-Verdugo JM, Quiñones-Hinojosa A, Gonzalez-Perez O. Long-term hydrocephalus alters the cytoarchitecture of the adult subventricular zone. *Exp Neurol.* 2014 Nov;261:236-44. doi: 10.1016/j.expneurol.2014.05.011. Epub 2014 May 21. PMID: 24858805; PMCID: PMC4194226.
45. Di Curzio DL, Buist RJ, Del Bigio MR. Reduced subventricular zone proliferation and white matter damage in juvenile ferrets with kaolin-induced hydrocephalus. *Exp Neurol.* 2013 Oct;248:112-28. doi: 10.1016/j.expneurol.2013.06.004. Epub 2013 Jun 12. PMID: 23769908.
46. Li Y, Wu D, Wu C, Qu Z, Zhao Y, Li W, Wang J, Li Z. Changes in neural stem cells in the subventricular zone in a rat model of communicating hydrocephalus. *Neurosci Lett.* 2014 Aug 22;578:153-8. doi: 10.1016/j.neulet.2014.06.053. Epub 2014 Jul 1. PMID: 24996196.
47. Domínguez-Pinos MD, Páez P, Jiménez AJ, Weil B, Arráez MA, Pérez-Fígares JM, Rodríguez EM. Ependymal denudation and alterations of the subventricular zone occur in human fetuses with a moderate communicating hydrocephalus. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2005 Jul;64(7):595-604. doi: 10.1097/01.jnen.0000171648.86718.bb. PMID: 16042311.
48. Xu H, Tan G, Zhang S, Zhu H, Liu F, Huang C, Zhang F, Wang Z. Minocycline reduces reactive gliosis in the rat model of hydrocephalus. *BMC Neurosci.* 2012 Dec 5;13:148. doi:

10.1186/1471-2202-13-148. PMID: 23217034; PMCID: PMC3529686.

49. Suryaningtyas W, Arifin M, Rantam FA, Bajamal AH, Dahlan YP, Dewa Gede Ugrasena I, Maliawan S. Erythropoietin protects the subventricular zone and inhibits reactive astrogliosis in kaolin-induced hydrocephalic rats. *Childs Nerv Syst.* 2019 Mar;35(3):469-476. doi: 10.1007/s00381-019-04063-w. Epub 2019 Jan 19. PMID: 30661113.
50. Wang C, Wang X, Tan C, Wang Y, Tang Z, Zhang Z, Liu J, Xiao G. Novel therapeutics for hydrocephalus: Insights from animal models. *CNS Neurosci Ther.* 2021 Jun 20;27(9):1012–22. doi: 10.1111/cns.13695. Epub ahead of print. PMID: 34151523; PMCID: PMC8339528.
51. Kaur M, Singh PM. Current role of dexmedetomidine in clinical anesthesia and intensive care. *Anesth Essays Res.* 2011 Jul-Dec;5(2):128-33. doi: 10.4103/0259-1162.94750. PMID: 25885374; PMCID: PMC4173414.
52. Chen A, Chen X, Deng J, Wei J, Qian H, Huang Y, Wu S, Gao F, Gong C, Liao Y, Zheng X. Dexmedetomidine alleviates olfactory cognitive dysfunction by promoting neurogenesis in the subventricular zone of hypoxic-ischemic neonatal rats. *Front Pharmacol.* 2022 Aug 19;13:983920. doi: 10.3389/fphar.2022.983920. PMID: 36059991; PMCID: PMC9437207.
53. Chiu TH, Chen MJ, Yang YR, Yang JJ, Tang FI. Action of dexmedetomidine on rat locus coeruleus neurones: intracellular recording in vitro. *Eur J Pharmacol.* 1995 Oct 24;285(3):261-8. doi: 10.1016/0014-2999(95)00417-j. PMID: 8575512.
54. N Afshani (2010) Clinical application of dexmedetomidine, *Southern African Journal of Anaesthesia and Analgesia*, 16:3, 50-56, DOI: 10.1080/22201173.2010.10872681

55. Wang L, Liu H, Zhang L, Wang G, Zhang M, Yu Y. Neuroprotection of Dexmedetomidine against Cerebral Ischemia-Reperfusion Injury in Rats: Involved in Inhibition of NF- κ B and Inflammation Response. *Biomol Ther (Seoul)*. 2017 Jul 1;25(4):383-389. doi: 10.4062/biomolther.2015.180. PMID: 27871154; PMCID: PMC5499616.
56. Kim E, Kim HC, Lee S, Ryu HG, Park YH, Kim JH, Lim YJ, Park HP. Dexmedetomidine confers neuroprotection against transient global cerebral ischemia/reperfusion injury in rats by inhibiting inflammation through inactivation of the TLR-4/NF- κ B pathway. *Neurosci Lett*. 2017 May 10;649:20-27. doi: 10.1016/j.neulet.2017.04.011. Epub 2017 Apr 6. PMID: 28392361.
57. Liu Z, Wang Y, Wang Y, Ning Q, Zhang Y, Gong C, Zhao W, Jing G, Wang Q. Dexmedetomidine attenuates inflammatory reaction in the lung tissues of septic mice by activating cholinergic anti-inflammatory pathway. *Int Immunopharmacol*. 2016 Jun;35:210-216. doi: 10.1016/j.intimp.2016.04.003. Epub 2016 Apr 16. PMID: 27074053.
58. Liu W, Yu W, Weng Y, Wang Y, Sheng M. Dexmedetomidine ameliorates the inflammatory immune response in rats with acute kidney damage. *Exp Ther Med*. 2017 Oct;14(4):3602-3608. doi: 10.3892/etm.2017.4954. Epub 2017 Aug 17. PMID: 29042954; PMCID: PMC5639432.
59. Chen Z, Ding T, Ma CG. Dexmedetomidine (DEX) protects against hepatic ischemia/reperfusion (I/R) injury by suppressing inflammation and oxidative stress in NLRC5 deficient mice. *Biochem Biophys Res Commun*. 2017 Nov 18;493(2):1143-1150. doi: 10.1016/j.bbrc.2017.08.017. Epub 2017 Aug 4. PMID: 28784305.
60. Charan J, Kantharia ND. How to calculate sample size in animal studies? *J Pharmacol Pharmacother*. 2013 Oct;4(4):303-6. doi: 10.4103/0976-500X.119726. PMID: 24250214; PMCID: PMC3826013.

61. Flanders CA, Rocke AS, Edwardson SA, Baillie JK, Walsh TS. The effect of dexmedetomidine and clonidine on the inflammatory response in critical illness: a systematic review of animal and human studies. *Crit Care*. 2019 Dec 11;23(1):402. doi: 10.1186/s13054-019-2690-4. PMID: 31829277; PMCID: PMC6907244.
62. Kang K, Gao Y, Wang SC, Liu HT, Kong WL, Zhang X, Huang R, Qi ZD, Zheng JB, Qu JD, Liu RJ, Liu YS, Wang HL, Yu KJ. Dexmedetomidine protects against lipopolysaccharide-induced sepsis-associated acute kidney injury via an $\alpha 7$ nAChR-dependent pathway. *Biomed Pharmacother*. 2018 Oct;106:210-216. doi: 10.1016/j.biopha.2018.06.059. Epub 2018 Jun 28. PMID: 29960167.
63. Xu L, Bao H, Si Y, Wang X. Effects of dexmedetomidine on early and late cytokines during polymicrobial sepsis in mice. *Inflamm Res*. 2013 May;62(5):507-14. doi: 10.1007/s00011-013-0604-5. Epub 2013 Mar 5. PMID: 23463181.
64. Del Bigio MR. Neuropathological changes caused by hydrocephalus. *Acta Neuropathol*. 1993;85(6):573-85. doi: 10.1007/BF00334666. PMID: 8337936.
65. da Silva MC, Michowicz S, Drake JM, Chumas PD, Tuor UI. Reduced local cerebral blood flow in periventricular white matter in experimental neonatal hydrocephalus-restoration with CSF shunting. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1995 Nov;15(6):1057-65. doi: 10.1038/jcbfm.1995.132. PMID: 7593338.
66. Del Bigio MR, Wilson MJ, Enno T. Chronic hydrocephalus in rats and humans: white matter loss and behavior changes. *Ann Neurol*. 2003 Mar;53(3):337-46. doi: 10.1002/ana.10453. PMID: 12601701.
67. Jugé L, Pong AC, Bongers A, Sinkus R, Bilston LE, Cheng S. Changes in Rat Brain Tissue Microstructure and Stiffness during the Development of Experimental Obstructive Hydrocephalus. *PLoS One*. 2016 Feb 5;11(2):e0148652. doi:

10.1371/journal.pone.0148652. PMID: 26848844; PMCID:
PMC4743852.