



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
ANABİLİM DALI

**İNTRAKRANİYAL ANEVİZMA VE AĞIR KAFA
TRAVMASINDA PEROPERATİF SEREBROSPİNAL
SIVI SİSTATİN-C DÜZEYLERİNİN PROGNOSTİK
ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

Uzmanlık Tezi

Dr. Ebru KAPLAN GÖKSU

Tez Danışmanı : Prof.Dr. Meliha ERMAN

“Tezîmden Kaynakça Gösterilerek Faydalanılabilir”

Antalya, 2005

TEŞEKKÜR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, uzmanlık eğitimim süresince Anabilim Dalı Sayın Prof. Dr. Atilla RAMAZANOĞLU başta olmak üzere eğitimime emeği geçen tüm hocalarıma , Tez hocam Sayın Prof. Dr. Meliha Erman’a, ve tez konusunda emeği çok geçen Sayın Doç. Dr. Bilge Karşlı hocama, Birlikte çalıştığım uzman ve asistan arkadaşlarıma, Tüm ameliyathane ve yoğun bakım çalışanlarına, Teşekkür ediyorum.

Dr.Ebru Kaplan Göksu
Antalya, 2005

İÇİNDEKİLER

Sayfa

SİMGELER VE KISALTMALAR	iv
ÇİZELGELER DİZİNİ	v
1- GİRİŞ	1
2- GENEL BİLGİLER	2
2.1. Serebral İskemi Patofizyolojisi	2
2.2. Kafa Travmalarına Genel Bakış	9
2.3. İntrakranyal Anevrizmalara Genel Bakış	28
2.4. Sistatin-c	39
3- GEREÇ VE YÖNTEM	43
3.1. Hastalar ve Metod	43
3.2 Veri Analizi	46
4- BULGULAR	47
5- TARTIŞMA	62
ÖZET	73
KAYNAKLAR	76

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACA	Anterior Serebral Arter
AcoA	Anterior Komminikan arter
BT,KT	Bilgisayarlı-Komputerize Tomografi
CBF	Serebral Kan Akımı
CCA	Kommon Karotid Arter
CPP	Serebral Perfüzyon Basıncı
CMR	Serebral Metabolizma Hızı
CVP	Santral Venöz Basıncı
CVR	Serebrovasküler Rezistans
GKS	Glaskow Koma Skalası
GOS	Glaskow Outcome Skoru
ICP	İntrakraniyal Basıncı
İCA	İnternal Karotid Arter
KBB	Kan-Beyin Bariyeri
KİBAS	Kafa İçi Basıncı Artışı Sendromu
MAP	Ortalama Arter Basıncı
MR	Manyetik Rezonans Görüntüleme
NO	Nitrik oksit
PCA	Posterior serebral arter
PCoA	Posterior komminikan arter
SAK	Subaraknoid Kanama
SDH	Subdural hematoma
TİA	Trans iskemik atak

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge :	<u>Sayfa No:</u>
Çizelge 4.1 Olguların yaş ve yoğun bakım süre ortalamaları	47
Çizelge 4.2 Grupların Cinsiyet yüzdeleri	47
Çizelge 4.3 Grup I in sistolik kan basıncı değerleri	47
Çizelge 4.4 Grup I diastolik kan basıncı değerleri	48
Çizelge 4.5 Grup I ortalama kan basıncı değerleri	49
Çizelge 4.6 Grup I nabız değerleri	49
Çizelge 4.7 Grup I SpO2 değerleri	50
Çizelge 4.8 Grup II giriş-cilt insizyonu değerleri karşılaştırılması	50
Çizelge 4.9 Grup II lp-cilt insizyonu değerleri	51
Çizelge 4.10 Grup II cilt insizyonu-kemik kaldırılması	52
Çizelge 4.11 Grup II kemik kaldırılması-beyin ekartasyonu	52
Çizelge 4.12 Grup II geçici klip-kalıcı klip koyma dönemleri	53
Çizelge 4.13 Grup II kalıcı klip-operasyon sonu dönemleri	53
Çizelge 4.14 Grup II giriş-operasyon sonu dönemleri	54
Çizelge 4.15 Grup I preGKS-GOS karşılaştırması	55
Çizelge 4.16 Grup I basamaklardaki sistatin-c ile PreGKS ve GOS ilişkisi	55
Çizelge 4.17 Grup I post.tomo iskemi ile giriş-post. Sist.-c ilişkisi	56
Çizelge 4.18 Grup II Hunt-Hess değerleri	56
Çizelge 4.19 Grup II Fisher değerleri	57
Çizelge 4.20 Grup II Transkraniyal doppler değerleri	57
Çizelge 4.21 Grup II PreGKS değerleri	57
Çizelge 4.22 Grup II GOS değerleri	58

Çizelge 4.23 Grup II Post.operatif tomoda iskemi değerdendirmesi	58
Çizelge 4.24 Grup II intraoperatif rüptür değerdendirmesi	59
Çizelge 4.25 Grup II basamaklardaki sistatin-c düzeyleri ile GOS ve post.- Operatif tomografide iskemi ile ilişkisi	59
Çizelge 4.26 Grup I giriş sistatin-c ile sigara içilmesinin karşılaştırılması	60
Çizelge 4.27 Grup II gisiş sistatin-c ile sigara içiminin karşılaştırılması	60
Çizelge 4.28 Gruplar arası giriş ve postoperatif sistatin-c düzeylerinin , karşılaştırılması	60

1.GİRİŞ

Sistatin-c nin fonksiyonu ile ilgili yapılan çalışmalarda, en çok sistatin-c nin serebral iskemi ile ilişkisi üzerinde durulmuştur. Ve şimdiye kadar olan çalışmalar hep ratlarda yapılmıştır. Ratların beyinde iskemi oluşturulmuş ve beyinden kesitler alınarak immunoflorasan elektron mikroskopu ile sistatin-c yoğunluklarına bakılmıştır. İskemideki rolü ile ilgili yorumlar belirtilmiştir.

Sistatin-c nin, vücut salgıları içerisinde en çok serebrospinal sıvıda bulunduğu bilinmektedir. Plazmadan 5.5 kat daha yüksek düzeyde bulunur (1).

Nöronal iskemik hasarla ilgili olarak prognostik öneme sahip pek çok ajan çalışılmış olup sistatin-c nin bu anlamda iskemik bir mediatör olarak olayın prognozunu tayin etmede yararı anlaşılarak gelecek çalışmalara ışık tutması ön görülmektedir.

Bilmekteyiz ki; kafa travması geçiren hastalarda, travmanın şiddetine bağlı olarak belirli oranlarda iskemi oluşmakta ya da oluşmamaktadır. Hem klinik hem de radyolojik görüntüleme yöntemleri ile bu durumu ortaya koyabilmekteyiz. Diğer bir hasta grubu olarak da, intrakraniyal anevrizma tanısı alıp elektif operasyona tabii olanlar şeklinde ele aldığımızda, intraoperatif uygulamanın ortaya çıkarabileceği ve postoperatif duruma yansıyacak iskemi hadisesi her zaman karşımıza çıkabilecek bir komplikasyondur.

Bu iki hasta grubunda oluşabilecek iskemi riskinden yola çıkarak, elde edeceğimiz peroperatif BOS örneklerinde, sistatin-c düzeylerine bakılarak iskemi ile ilişkisini ortaya koymayı çalışmamamızın hedefi olarak belirledik.

2.GENEL BILGILER

2.1.SEREBRAL İSKEMİ PATOFİZYOLOJİSİ

SEREBRAL KAN DOLASIMINDA TEMEL FİZYOLOJİK ÖZELLİKLER

Serebral kan akımı (CBF) dakikada 100 gram beyin dokusuna gelen kan volümünü ifade eder ve gri cevherde 70-80 ml iken beyaz cevherde 30 ml kadardır. CBF serebral perfüzyon basıncı (CPP) ve serebrovasküler rezistansın (CVR) oranını yansıtır.CPP ortalama arter basıncı (MAP) ve kafa içi basıncı (ICP) ile ilişkili iken CVR vasküler yapının boyu, çapı ve içerisindeki kanın viskozitesi ile orantılı olarak değişiklikler göstermektedir. Matematiksel olarak irdelendiğinde de azalmış sistemik arteriyel basınç, artmış kafa içi basıncı ve yine azalan damar kalibrasyonu ile artmış kan viskozitesi serebral perfüzyonu düşüren değişkenler olarak ifade edilebilir. Serebral kan akımı otoregülasyon ve kemoregülasyon mekanizmalarıyla düzenlenir. Sistemik ortalama arteriyel kan basıncının 50-160mmHg gibi geniş bir aralıkta oynaması temelde prekapiller rezistansla açıklanan bir mekanizma ile serebral kan akımında anlamlı değişiklikler yaratmaz ve bu otoregülasyon olarak bilinir. Ayrıca serebral kan akımı dokunun metabolik durumu ile de yakından ilişkilidir ve esas olarak oksijen, karbondioksit, hidrojen iyon konsantrasyonları kemoregülasyon için 3 önemli faktördür. Parsiyel oksijen basıncının 60-300mmHg arasındaki değişiklikleri serebral kan akımı üzerinde önemli etkiler yaratmazken daha da alt değerler muhtemel kemoreseptörler aracılı nörojenik vazokonstriksiyon yoluyla kan akımını azaltır. Yine parsiyel karbondioksit basıncında 20-60mmHg arasındaki değerlerde her 1mmHg'lik artış ya da azalma sırasıyla serebral kan akımını da vasküler tonüs değişiklikleri yoluyla 1-2ml/100gram/dk olarak arttırıp ya da azaltacaktır. Ekstrasellüler pH'nın artması da yine vazokonstriksiyon yoluyla kan akımında düşüşe yol açar. Vücut sıcaklığındaki her 1°C'lık düşüş serebral metabolizma hızını (CMR) %6-7 oranında azaltırken hipertermi etkisi aksi yöndedir ancak toksik değer olarak bilinen 42°C'ın üzerinde ise CMR dramatik olarak düşer. Beyin temel enerji kaynağı olan glukozun %70-80'ini kandan insüline bağımsız olarak, %20-30 kadarını da glukoneogenezisle sağlar ve sağlanan glukozun da %90'ı Krebs siklusu ile oksidatif fosforilasyona, %10'u da

anaerobik glikolize uğrar. Neticede beyin 100 gram dokusu başına dakikada tükettiği 3.3ml oksijen ve 5.5mg glukoz ile elde ettiği ATP'nin %70 kadarını nöronal iyon transportu için harcar.

SEREBRAL İSKEMİDE FİZYOPATOLOJİK VE BİYOKİMYASAL SÜREC

Normalde 50-55ml/100gram/dk olan serebral kan akımı 20ml'nin altı değerlere düşmeye başladığında beynin elektriksel aktivitesinde azalma ile birlikte nörolojik semptomlar ortaya çıkmaya başlar. 10-12 ml değeri ise EEG'nin izoelektrik hal alıp geriye dönüşümsüz hücre hasarının başladığı kritik eşik değer olarak kabul edilmektedir. Vasküler oklüzyon sonrasında oluşan serebral iskemide şiddetli iskemi altındaki merkezi nüveyi perfüzyonu kollateral sirkülasyonla korunan bir bölge çevirir. İskeminin süresi, serebral perfüzyon basıncının ve kollateral sirkülasyonun yeterliliği 'penumbra' olarak adlandırılan ve kalıcı hasarın henüz oluşmadığı kurtarılabılır dokuların akıbetini belirler. Kan akımının azaldığı bölgelerde mikrovasküler sirkülasyonda;otoregülatuar mekanizmaların bozulması, enflamatuar hücre mediatörlerinin ortaya çıkması ile lökosit agregasyonu, eritrosit deformabilitesinin azalması ve oluşan mikrotrombüsler penumbranın nekroza dönüşümüne yol açar. Serebral iskemi fizyopatolojisinde gelişen tüm olaylar penumbrada fonksiyonel, metabolik, yapısal bozukluklarla birlikte hücre ölümüne giden bir dizi patobiyokimyasal süreçle açıklanmaktadır.

İskemik beyin hasarında önemle vurgulanan 4 mekanizma asidoz, kalsiyum iyonları, serbest radikaller ve nitrik oksit(NO) oluşumundaki artıştır. İskeminin başlaması ile birlikte glukozun anaerobik yolla yıkımı sonucunda artan laktik asit konsantrasyonu (20µmol üzeri) doku pH'sını düşürmekte, bu da serbest radikal oluşumunun,ayrıca enerjiye bağımlı iyon pompalarının işlevinin bozulmasıyla hücre içi Na, Cl, Ca konsantrasyonlarının artmasına neden olur. İntrasellüler osmotik basıncın artışı iskemik nöron şişmesi yani sitotoksik ödemi beraberinde getirir. Bu aşamada intakt olan kan-beyin bariyerinin (KBB) ileriki evrelerde bozulması ve ekstrasellüler sıvı eksüdasyonu sonucunda vazojenik ödem ortaya çıkar ki 4.gün ödemin en yoğun olduğu zamandır. Glutamat MSS'deki en önemli

eksitatör nörotransmitter'lerden olmakla birlikte salınımı ve postsinaptik etkinliğinin artması iskemik hasardaki önemli mekanizmalardandır. Hücresel düzeyde enerjinin azalması hem ekstrasellüler potasyum (K) artışına bağlı sinaptik veziküllerden salınımı hem de re-uptake'lerinin bozulması yoluyla glutamat ve aspartat gibi eksitatör aminoasitlerin konsantrasyonlarını arttırır. Glutamatın NMDA ve non-NMDA reseptörlerini aktivasyonu sonucunda da hücre içi Na, Cl, Ca, H₂O miktarı artarak akut nöron şişmesi ve gecikmiş nöron ölümü şeklinde toksik etkileri ortaya çıkar. Bu bağlamda NMDA reseptör antagonistlerinin in vivo ve in vitro nöronal iskemi modellerinde oluşan hücre hasarını azaltabildiği gösterilmiştir. İskemi sonrasında gerek enerjiye bağımlı iyon pompalarının bozulmasıyla birlikte gelişen membran depolarizasyonu, gerekse eksitatör aminoasit etkilerine bağlı olarak hücre içi Ca konsantrasyonu artar. Bu artış protein kinaz C aktivasyonu yoluyla hücre içi enzim ve reseptörlerin aktivitelerini değiştirirken, fosfolipaz A₂(FLA₂) aktivasyonu yoluyla da membran fosfolipidlerinden araşidonik asit ile bunun prostoglandinler, lökotrienler gibi enflamatuar mediatörlerini ortaya çıkarır. Ayrıca hücre içi Ca artışı NO yapımını hızlandırması ve litik enzimleri (proteaz ve endonukleazlar) aktive etmesi yoluyla da iskemik sürece katkıda bulunur. Lipidde çözünür özelliği ve serebral damarlar üzerine selektivitesi ile bilinen bir Ca kanal blokeri olan nimodipinin nöroprotektif etkinliğinden de bahsetmek gerekir. Science dergisinde 1992 yılında yılın molekülü olarak tanımlanan nitrik oksidin (NO) serebral iskemik hasardaki rolü son zamanlarda önem kazanmıştır. MSS'de NO; nöronlar, glial hücreler ve vasküler endotel tarafından sentezlenmekte ancak yapıldıkları yere bağlı olarak etkileri farklılık göstermektedir. Nöronal NO akut iskemik hasarı arttırırken vasküler NO serebral kan akımını arttırmak suretiyle protektif etkidedir. İskemik hasardaki etkinin mekanizmasında mitokondrial oksidatif fosforilasyonun bozulması ve çeşitli protein grupları ile DNA'nın moleküler yapısındaki değişikliklerdir.

Konumuzun esasını teşkil edecek serebral iskemik olaylar anterior ya da posterior sirkülasyonda ortaya çıkışına göre değişik klinik tablolar verebilir. Anterior dolaşımda sebep %80 oranında ekstrakraniyal oklüziv hastalıklar ve

kardiyak emboli iken posterior dolaşımda intrakraniyal arteriyel hastalıklar ön plandadır.

Serebrovasküler hastalıklar ölüm sebepleri içerisinde üçüncü, morbidite açısından da ilk sırada gelen patolojilerdir. Bu nedenle risk faktörlerinin bilinmesi, koruyucu önlemler, erken teşhis ve etkin rehabilitasyon bu oranları azaltmaya yönelik çabaları oluşturur. Risk faktörlerine bakıldığında ileri yaş, erkek cinsiyet, zenci, Çin ve Japon ırkları, aile öyküsünün bulunması değiştirilemez faktörler olarak ifade edilir. Bunun yanında önlenabilir riskler olarak hipertansiyon, DM, kardiyak hastalıklar, hiperlipidemi, sigara ve alkol kullanımı, semptomatik karotis stenozu, hematolojik hastalıklar (SCA, hiperkoagülopati sendromları), obezite, sedanter yaşam, oral kontraseptif ve hormon replasman tedavisi sayılabilir.

NÖROVASKÜLER SENDROMLAR

İnternal Karotis Arter(ICA)

ICA C4 korpus seviyesinde common karotis arter (CCA) dalı olarak çıkar ve sırasıyla servikal, petröz, intrakavernöz ve supraklinoid olmak üzere 4 segmentte incelenir. ICA tutulumu en sık 1.segmentte görülür ve çoğunlukla asemptomatik olmakla birlikte sıklıkla görülen klinik tablo TIA şeklindedir. Karakteristik olarak kontrlateral hemiparezi, hemihipoestezi, ipsilateral görme kaybı, homonim hemianopsi ve afazi şeklinde bulgularla karşılaşılır. Posterior comminican arter (PCoA), supraklinoid segmentin inferolateral duvarından orjin alır ve arka sirkülasyonda posterior serebral arter (PCA) ile birleşir. 2-10 adet anterior talamoperforan dalları içerir. Özellikle major dalın tutulumu, talamusun anterolaterali ve hipotalamusun beslenmesini etkileyebileceğinden nöropsikolojik ve hafif-orta dereceli sensorimotor bulgular dikkati çekebilir. Anterior koroidal arter (AchA) iskemisinde ise, klasik olarak kontrlateral hemipleji, hemianestezi ve hemianopsi gözlenir.

Orta Serebral Arter(MCA)

ICA bifurkasyonda en geniş dal olarak Sylvian fissür proksimalinde başlar ve bifurkasyona dek olan M1 segmenti temporal lobu besleyen superolateral ve bazal ganglionlar, internal kapsüle giden inferolateral (lentrikülostriat) dalları içerir. Bifurkasyon sonrasında ise temelde üst ve alt kök olarak devam eden M2

segmenti hemisferlerin konveks yüzeyinde kortikal dallar şeklinde dağılım gösterir. MCA ana dal oklüzyonunda kontrateral hemipleji, hemianestezi, hemianopsi, baş ve gözlerin lezyon yönüne deviasyonu, dominant hemisferde global afazi, nondominant hemisferde ise ihmal ve dikkat azalması gibi major bozukluklar oluşur. Üst kök tutulumunda da belirtiler ana dal oklüzyonundaki gibidir ancak afazi sıklıkla motor tipte ve ayrıca da angüler girus etkilenmesine bağlı Gerstmann Sendromu (akalkuli, agrafi, parmak agnozisi, sağ-sol dezoryantasyonu) izlenebilir. Alt kök tutulumunda ise dominant hemisferde Wernicke tipte afazi, nondominant hemisferde de apraksi ve deliryum gibi davranış bozuklukları dikkat çeker.

Anterior Serebral Arter (ACA)

ICA bifurkasyonun çoğunlukla küçük dalı olarak medial yüzde interhemisferik fissüre doğru ilerleyip optik sinirler ve kiazmanın üzerinden geçerek anterior komünikan arter (ACoA) aracılığı ile karşı ACA ile birleşir, ACoA öncesi segment A1, sonrası da A2 olarak bilinir. ACA başlangıç segmentinden medial lentrükülostriat arterler diye bilinen sayıları 5-11 arasında perforan dallar çıkar. Yine ACoA düzeyinde de devamlılık gösteren ve en belirginleri Heubner'in rekürren arteri olarak bilinen bu vasküler yapılar internal kapsül, bazal ganglionlar, hipotalamus, optik kiazmayı besler. ACA'ya ilişkin iskemik olaylar daha çok anevrizma cerrahisi ve vazospazm sonucu ortaya çıkmaktadır. Proksimal tutulumları ACoA desteğiyle tolere edilebilirken, distal oklüzyonlarında kontrateral alt ekstremité distalinde belirgin motor defisit, üriner inkontinans, baş ve gözlerin lezyon tarafına deviasyonu, kontrateral elde yakalama refleksi izlenebilir. Ayrıca Heubner'in arteri tutulmuşsa afazi, brakiosefalik tipte bir hemiparezi tablosu dikkat çeker. Bilateral ACA oklüzyonlarında ise davranış bozuklukları, paraparezi, görme alanı defektleri, anozmi gibi klinik bulgularla karşılaşılır.

Vertebrobaziler Sistem

Vertebral arterler solda subklavian,sağda da innominat arterden çıkıp vertebraların transvers foramenleri boyunca ilerleyerek foreman Magnum'dan posterior fossaya girerler ve pontomedüller bileşkede baziler arteri oluştururlar.Anterior ve posterior spinal arterler, medüller perforanlar ve posterior inferior serebeller arter (PICA) temel dallarını teşkil eder. Ponsta kaudalden rostrale doğru ilerleyerek iki posterior serebral artere (PCA) ayrılan baziler arterin paramedian,sirkumferensiyal perforanları ayrıca anterior inferior serebeller arter (AICA), internal audituar arter ve superior serebeller arter (SCA) dalları bulunmaktadır. Terminal dal olan PCA'nın PCoA'ya kadar olan kısmı P1, sonrasında inferior temporal arter çıkımına dek kısmı P2, parietooksipital ve kalkarin dallara kadarki kısmı P3, daha distali de P4 segmentleri olarak bilinir. Seyirleri boyunca da beyin sapı perforanları, medial ve lateral posterior koroidal arterler ile serebral kortikal dalları verirler.

PCA dalları oksipital korteks, temporal lobun medial yüzü, orta beyin ve talamusu besler. Tek taraflı oklüzyonlarında kontrlateral hemipleji, hemisensorial sendrom, hemianopsi, Horner sendromu ve davranış değişiklikleri, bilateral tutulumlarda ise stupor ya da komaya dek giden şuur bozuklukları, hemiplejiler, 3.sinir paralizileri,kortikal körlük tablosu izlenir. Posterior koroidal arterin optik traktus,talamik nukleuslar, koroid pleksus ve 3.ventrikül gibi alanları beslediği düşünülürse bu vasküler yapının tutulumunda vizüel alan defektleri, konuşma bozuklukları, hafif derecede hemiparezi ve blefarospazm gibi klinik bulgular beklenir. Yine P2 segmentinden çıkan talamogenikulat dalın oklüzyonu sonucunda 'Dejerine Roussy' olarak ta bilinen talamik ağrı sendromu ortaya çıkar ki bu sendrom taktıl stimuluslara şiddetli ve ağrılı cevaplarla karakterizedir.

Vertebral arter ve PICA dalının oklüzyonu sonucunda da 'Wallenberg' ya da lateral medüller enfarkt sendromu izlenir. Bu sendromda da akut oksipital baş ağrısı, bulantı, kusma, çift görme ve ipsilateral trigeminal nevralji önemli semptomlardır. Vertebral arterin anterior spinal dalını tutan oklüzyonlarda ise medial medüller sendrom olarak ta bilinen ve flask kuadripleji, vertikal nistagmus,

bilateral fasiyal paralizi ve oküler ‘bobbing’ gibi bulgularla karakterize klinik tablo ortaya çıkar. Baziler arterin pontin paramedian perforanlarının etkilenmesi neticesinde ipsilateral myozis, internükleer oftalmopleji, hemiparezi, horizontal ve vertikal nistagmus gibi klinik bulgular izlenir. Baziler tepe ve PCA’nın proksimalinden orijin alan paramedian ve pedinküler perforan dallar da serebral pedinküller, substantia nigra, 3.sinir fasikülleri ve red nukleusu besler ve arterlerin sulama alanlarındaki enfarktlar ‘Weber’ sendromu (ipsilateral okülomotor paralizi, kontrateral hemiparezi) ‘Benedict’ sendromu (ipsilateral 3.sinir paralizisi, kontrateral dismetri ve ataksi) ve ‘Millard-Gubler’ sendromu (ipsilateral 6 ve 7.sinir tutulumu, kontrateral hemipleji) gibi klinik tablolara yol açar.

AICA enfarktları klinik olarak ponsun inferolateral alanı, orta serebeller pedinkül, flokulusu etkiler ve lateral inferior pontin sendroma yol açar ki bu sendromda izlenen belirti ve bulgular; vertigo, tinnitus, kusma, işitme kaybı, ipsilateral fasiyal paralizi, trigeminal hipoestezi, konjuge bakış kısıtlılığı, kontrateral ağrı ve ısı duyusu kaybıdır. SCA oklüzyonları serebeller enfarktının en sık sebebidir. Büyük oranda serebellumun olmak üzere superior serebeller pedinkül, spinotalamik, trigeminal ve inen sempatik traktus alanlarını kanlandırır. Oklüzyonu lateral superior pontin sendrom olarak ta bilinir ki karakteristik bulguları; ipsilateral serebeller testlerde bozulma, Horner sendromu, 4.sinir paralizisi ve kontrateral ağrı ısı duyusu kaybıdır. AICA ve SCA enfaktlarında prognoz genellikle iyi seyirlidir. Baziler arterin akut oklüzyonlarında ise baş ağrısıyla birlikte şuur bozuklukları, hemipleji ya da kuadripleji, fasiyal parezi, pupil ve oküler hareket bozuklukları, bilateral ekstansör plantar refleksler gözlenir.

İSKEMİK BEYİN DOKUSUNDA TEMEL TEDAVİ PRENSİPLERİ

Günümüzde iskemik enfarktı durdurmak veya azaltmak yolunda deneysel birtakım aşamalar kaydedilmişse de klinik uygulamalar halen tatminkar düzeyde değildir. Bu bakımdan patogenezinde de değinildiği gibi tüm doğrudan tedavi

yaklaşımlarının esası iskemik nüvenin etrafındaki geriye dönüşümü mümkün dokuları kurtarmaktır.

Tedavi prensipleri içerisinde başta bilinen ve değiştirilebilir risk faktörlerinin engellenmesi gelir. Olay sonrasında ise çeşitli medikal ve cerrahi yaklaşımlar gündeme gelebilir. Öncelikle penumbra perfüzyon basıncını ve mikrosirkülasyonu düzenlemeye yönelik olarak hipertansiyonun indüklenmesi, hemodilüsyonun sağlanması, eritrosit deformabilitesinin hızlandırılması ve doku için optimal metabolik değerlerin korunması yoluna gidilmeli bir yandan da etyopatogenezinde altta yatan hastalık tedavi edilmelidir.

İskemik alandaki nöral hasarı azaltmaya yönelik olarak nöroprotektif tedavi başlığı altında; kalsiyum kanal blokeri ilaçlar, glutamat gibi eksitatör aminoasit antagonistleri, NO sentaz inhibitörleri, endotel adhezyon moleküllerinin inhibisyonu ve enzimatik defibrogenasyondan bahsedilebilir. Cerrahi tedavi yaklaşımları içerisinde; Geniş yer kaplayan ve hayatı tehdit edici enfaktlarda kafa içi basıncını düşürmeye yönelik dekompressif kraniyektomi ile ventriküler drenaj uygulamalarını da belirtmek gerekir (2).

2.2. KAFA TRAVMALARINA GENEL BAKIŞ:

Travmalar 18 yaşından küçüklerde ölümlerin en büyük nedenini ve erişkinlerde de ölüm sebeplerinin 5. sini teşkil eder. Vücut travmalarından ölümlerin yarısını da kraniyo-serebral travmalar oluşturmaktadır. Santral sinir sisteminin fatal sonuçlu bozukluklarında ise kafa travmaları ikinci sırayı işgal etmektedir (3).

Birleşik Amerika Devletlerinde her yıl nüfusun 1/5'inin değişik derecelerde kafa travmasına maruz kaldıkları ve bunların 70.000'inin öldüğü istatistiki olarak gösterilmiştir. Kurtulanların hastanelerde kalma sürelerinin toplam 7.5 milyon gün olduğu ve 30 milyon iş günü kaybına neden oldukları düşünülürse kafa travmalarının sosyoekonomik etkileri kolaylıkla anlaşılabilir (3).

ETYOLOJİ

Doğumdan itibaren insanlar her yaş ve cinste kafa travmasına maruz kalabilir. Doğum esnasında forseps tatbiki, beşikten veya kucaktan düşmeler, yaşın ilerlemesi ile sırasına göre trafik, iş, ev, spor kazaları kafa travmalarının nedenlerini oluşturur. Trafik kazaları kafa travmalarının %70 inden sorumludurlar ve kazalarda ölenlerin %60 ında esas ölüm nedenini teşkil ederler. Savaşlarda da ölümlerin büyük bir yüzdesini kafa travmaları oluşturur.

Kraniyuma gelen travma, skalpte, kraniyumda ve intrakraniyal oluşumların bir veya birkaçında zedelenmeye neden olur.

Zedelenmeye Etki Eden Faktörler:

Başın ve vücudun anatomik şekli; saç miktarı, sakal kalınlığı, kemik kalınlığı ve elastikiyeti. Ayrıca ventriküllerin durumu, beyin atrofisinin olup olmaması da rol oynar.

Kafaya gelen travmatik kuvvetlerin fiziksel tipleri:

Kompresyon(ezilme)

Rotasyon(dönme)

Akselere darbe(çoğalan hız)

Deselere darbe (azalan hız)

Organizmada prognoza ve darbe tesirine etki eden faktörler:

Hastalık

Malnutrisyon

İntoksikasyon

Yaş

Travmanın etki yerleri:

1.Saçlı deriye(skalp)

2.Kraniyuma

Kraniyum kırıklarını; lineer ve çökme kırıkları olarak ikiye ayırabiliriz.

a. Lineer kırıklar: Bütün kırıkların %80 nini teşkil eder. %50 parietal, %50 frontal ve oksipital bölgelerde görülür. Kanamalar, enfeksiyonlar ve dura fistülleri olabilir.

b. Çökme kırıkları: Çökmenin altındaki dura veya beyin dokusu zedelenebilir. Kanama ve enfeksiyonlar meydana gelebilir.

3. **Beyne olan travmalar**; meninksleri, kan damarlarını, beyin dokusunu ve kraniyal sinirleri zedeleyebilir. Bu primer veya sekonder lezyonlar şeklinde olabilir.

a.Primer lezyonlar: Olayın olduğu zaman beyin hücrelerinde oluşan harabiyettir. Bunlar diffüz veya fokal nöral ve nöroglial hücre harabiyeti, laserasyon ve kontüzyonları kapsarlar.

b.Sekonder lezyonlar: Primer zedelenmenin sonucu meydana gelen hematomlar, ödem, iskemi, hipoksi, hidrocefali ve enfeksiyonlar gibi beyinde oluşan bozukluklardır.

Kafa travmalı hastalarda beyin hasarının meydana gelmesinde ve intrakraniyal basıncın artmasında rol oynayan 4 önemli faktör:

1.Mekanik travma neticesi nöral-nöroglial hücrelerde ve aksonlarda harabiyet (aksonlardaki harabiyet lokal beyin ölümlerine neden olabilir).

2.Beyin parenkimasında kanamalar

3.Kontüzyon veya hematoma etrafında oluşan ödem,

4.Beyin ödemi veya gittikçe genişleyen hematoma gibi kitle nedeni ile ortaya çıkan iskemi'dir.

Kafa travmalarında, mekanik harabiyetin dışında, patolojik değışikliklerin oluşumunda en önemli faktörlerin başında, beyin hücrelerinin iskemisi sonucu yetersiz oksijenlenme gelmektedir. İskemi intraserebral veya ekstraserebral (subdural,epidural gibi) hematomlar veya beyin arterlerinin kompresyonu ile beyin ödemi sonucu da ortaya çıkabilir.

Travma $\Rightarrow$ Ödem (lokal veya diffüz) $\Rightarrow$ İntrakraniyal basınç artışı $\Rightarrow$ Serebral kan akımında azalma $\Rightarrow$ Hipoksi (lokal veya diffüz) $\Rightarrow$ Vazoparalizi $\Rightarrow$ İntrakraniyal basınç artışı.

Bu bakımdan, **Kafa travmalı hastaların tedavisinde en önemli prensipler:**

1.İntrakraniyal hematomlara, irreversible iskemik harabiyet meydana gelmeden müdahale edilmesi

2. İntrakraniyal basınç artmasına neden olan beyin ödeminin tedavisinin hızlı ve etkili bir şekilde yapılması gerekmektedir.

Kafa travmalarını ikiye ayırabiliriz:

1. **Kapalı kafa travmaları:** Hareketli başın bir objeye çarpıp aniden durması ile oluşur. Sıklıkla diffüz beyin harabiyeti ile birlikte'dir.

a.Kommozyo serebri; Beyin dokusunun devamlı harabiyetine neden olmayan,kısa,geçici şuur kaybı ile kendini gösteren bir durumdur. Danny Brown a göre bu durum hücresele O₂ nin azalmasına bağlıdır ve mortalite %1 dir.

b.Kontüzyo serebri: Travma beyin dokusunda devamlılığı bozmadan hücresele yapı bozukluğuna neden olur. Damarların çevresinde ve beyin yüzeyel kısımlarında çarpmanın hemen altında kanamalar oluşmaktadır. Ağır kontüzyonlarda beyin sapında da kanamalar meydana gelebilmektedir. Nöropatolojik değişiklikler irreversible olabilmektedir. Subaraknoid kanamalar sık görülür.

Frontal bölgeye olan bir darbede oksipital bölgede de kontüzyon meydana gelebilmektedir. Mortalite %10-40 dır.

c.Laserasyo serebri: Travma beyin dokusunun devamlılığını bozmuştur. Damar yırtılmalarına bağlı olarak kanamalar olur. Subaraknoid kanama , intraserebral hematom meydana gelmektedir. Beyin ödemli, kan dolaşımı bozulmuştur. Mortalite %40 üzerindedir. Laserasyonun olduğu bölgede meningoserebral skar dokusu gelişerek daha sonra epilepsi odağı teşkil etmektedir.

Kapalı kafa travmalarına kırıklar eşlik edebilir ve ya etmeyebilir.

2. Açık kafa travmaları: Beyin ile dış ortam iştiraktadır. Skalp açık, kemik kırık ve dura yırtıktır (3).

KLİNİK BULGULAR

En sık travmanın şiddetine bağlı şuur kaybı vardır. Şuur değerlendirilmesinde en sık Glasgow Koma Skalası kullanılmaktadır.

Glasgow Koma skalası

Gözler	Spontan olarak açık	4
	Sözlü emirle açık	3
	Ağrı ile açık	2
	Cevap yok	1
En iyi motor cevap	Sözlü emire uyma	6
	Ağrıyı lokalize etme	5
	Fleksiyon çekme	4
	Dekortike	3
	Deserebre	2
	Cevap yok	1
En iyi verbal yanıt	Oryente,konuşmakta	5
	Disoryente,konfüze	4
	Uygunsuz kelimeler	3
	Anlaşılmaz sesler	2
	Cevap yok	1

Total puan:15, 8 ve 8 in altındaki değerler prognozun kötü olduğunu gösterir.

Kafa travmalarında kraniyal sinir felçleri sıklıkla görülür. En sık oluş sırasına göre,6,3,7,8,1,2 dir. 3. sinir bulguları şuur bozukluğu ile beraber gidiyorsa temporal lobun unkusunun tentoriyal açıklıktan aşağıya doğru herniye olduğu

düşünülür. Bu durum en çok epidural ve subdural hematomlarda karşımıza çıkmaktadır. Bazen kontüzyon ve intraserebral hematomlarda da gözlenebilmektedir.

Motor fonksiyonların bozulması, tek taraflı felçler aksi taraftaki yer işgal eden kitleyi ve kontüzyonu düşündürür.

Dekortike rijidite serebral pediküllerin distalinde, deserebre rijidite ise ponsun yukarısında bilateral geniş lezyonlara delalet eder. Deserebre postür ponsun orta kısmının hadiselerinde olur.

Solunum değişiklikleri lezyonun düzeyinin tayininde yardımcı olur.

Cheyne-stokes solunumu, derin bilateral hemisfer lezyonunu göstermektedir.

Santral nörojenik hiperventilasyon, midbrain ve ponsun üst kısmının lezyonu

Santral alveolar hipoventilasyon, medullar lezyonu göstermektedir.

Kan basıncının yükselmesi, nabızın düşmesi (bradikardi), solunumun düzensizleşmesi tentorial herniasyona işaret eder ve CUSHİNG triadı olarak bilinir.

İki taraflı orbital kırıklar periorbital hematomlara neden olabilmektedir. Mastoid üzerindeki şişme ve hematoma (Battle işareti) kafa kaidesi kırığını göstermektedir. Ayrıca otoraji de görülebilir (4).

KAFA TRAVMALARININ KOMPLİKASYONLARI

Sefal Hematom

Epidural Hematom; Orta meningeal arterin kanaması ile oluşur. Genellikle kafatası kırıkları ile beraberdir. Travmadan sonra bilinç açıktır sonra hızla kötüleşir. En çok temporal daha sonra pariyetal ve frontal de görülmektedir. Acil cerrahi girişimle hematoma boşaltılır ve kanama durdurulur.

Subdural hematom; Dura içindeki büyük venöz sistemi birleştiren venlerin yırtılması ile oluşur. Akut subdural hematom, hemen daima primer beyin harabiyeti mevcuttur ve mortalitesi yüksektir. Acil cerrahi girişim ile hematoma boşaltılır. Subakut SDH, Kronik SDH olarak da gözlenebilmektedir. Semptomlar geç başlar.

Intraserebral Hematom

Serebral arter ve vende trombozlar olması

A-V Fistüller ve Travmatik Anevrizmalar

Enfeksiyonlar

Hidrosefali

Likör Fistülleri

Pnomosel

Leptomeningeal Kist

Kraniyal sinir felçleri

Hipotalamik ve Hipofizer Bozukluklar

GEÇ KOMPLİKASYONLARI

Post travmatik epilepsi

Post travmatik Ansefalopati; Bazı hastalar kafa travmasından sonra kendi premorbid mental kapasitelerine tam olarak geri dönemezler. Bu daha çok ağır kafa travmalarından ve bilhassa kazadan evvel serebral arteriosklerozu, diabetes mellitusu, demans veya hidrosefalisi olanlarda siktir. Şahsiyet değişikliği, ağızda yemek tutma, yürüyememe, patolojik konuşmalar, inkontinans, iritabilite siktir. Beyinde muhtemelen laküner enfarktılar oluşmaktadır.

Apopleksi

SEREBRAL ÖDEM

Permeabilite bozuklukları ve ozmotik değişikliklere bağlı olarak meydana gelir. Extravasküler ve intracellüler mesafelerde sıvı birikir, parankim kitlesi artar.

Akut Beyin Şişmesi:

Pediyatrik yaşta gözlenir. Şiddetli akselerasyon-deselerasyon travması sonucu beyin ödemi gelişmeden önce akut olarak serebral konjesyon ve kan hacmi artar.

Ödemden farkı serebral kan akımı artmıştır.

Sekonder Beyin Hasarı Oluşturan Durumlar:

- Hipoglisemi
- Metabolik hemostazın bozulması
- Ateş, titreme
- Konvülzyonlar
- Respiratuar uyarı kaybına bağlı hipoventilasyon, hipoksi ve hiperkapni
- Hava yolu obstrüksiyonu ve torax yaralanmasına bağlı hipoksi
- Kan kaybına bağlı hipovolemi, iskemi.

İ.C.P.(KAFA İÇİ BASINCI)

Travmatik yükselmesi:

Ödem

Hiperemi

Travmatik olarak gelişen kitleler;

–epidural hematoma

–subdural hematoma

–intraparenkimal hematoma (hemorajik kontüzyon)

–yabancı cisim (örn.kurşun)

–çökmüş kranyum faktörü

CSF absorpsiyon ya da sirkülasyon obstrüksiyonuna bağlı hidrosefali

Hipoventilasyon (vazodilatasyon)

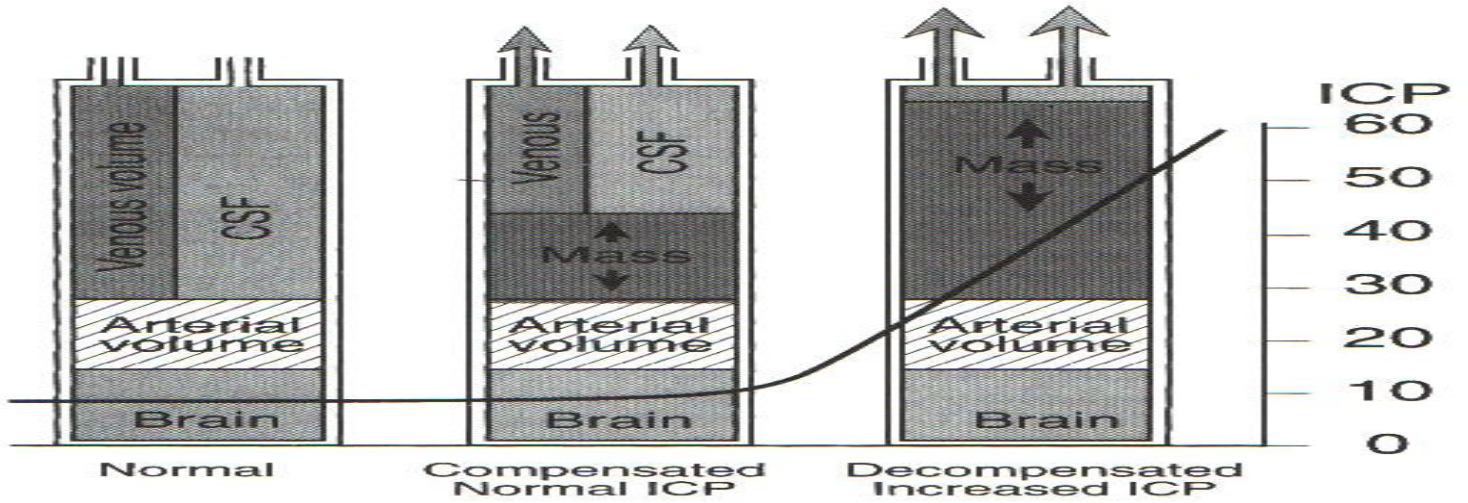
İskemik hipertansiyon

Venöz sinüs trombozu

Modifiye edilmiş Monro-Kellie hipotezi :

İntrakranyal hacimlerinin toplamı sabittir ve bunların herhangi birindeki artış diğerindeki eşit azalma ile dengelenmelidir.

Bu hacimler, elastik olmayan tamamen kapalı bir muhafaza (kafatası) içinde bulundurulurlar.



İNTRAKRANİYAL BASINÇ:

Normali 0-10 mmHg olup 15 mmHg üzerine kafa içi basınç artımı denir.

Hematomlar yada beyin ödemi buradaki yapıların hacmini artırır. Hacim artışı ile basınç artışı meydana gelir.

Artan kafa içi basıncı serebral perfüzyon basıncının düşmesine neden olur.

ICP artışı-Serebral kan akımı azalması-Hipoperfüzyon-Beyin Ödemi-ICP artışı şeklinde olur.

Kafa içi basıncın supratentorial bölgede genel olarak yükselmesi önce trans - tentorial (unkal) daha sonrada trans faminal (merkezi) fıtıklaşma ve ölümle sonuçlanır.

Hematom oluşumu sonucunda görülen tek yanlı kafa içi basınç artışı ise aynı yanda Unkal fıtıklaşmaya yol açar.

Kranial sinir tentoryumun serbest kenarına sıkışır ve siliyer kasların parasempatik konstriktör tonusunun kaybına bağlı olarak aynı yanda pupil genişlemesi (midriyazis) ortaya çıkar.

KAFA TRAVMALI HASTANIN DEĞERLENDİRİLMESİ

1-BİRİNCİL DEĞERLENDİRME: Öncelikle hayati önem taşıyan hava yolu, solunum ve dolaşım yolu değerlendirilir. Kafa yaralanması ile beraber boyun omurlarında da yaralanma olabileceğinden boyun hareketsiz nötral pozisyona alınmalıdır.

Pupillerin büyüklüğü ve tepkileri incelenmeli,

Bilinç düzeyinin hızla değerlendirmesi yapılmalıdır. Oftalmaskopla KİBAS değerlendirilebilir.

4 yaş üzeri GKS ile, 4 yaş altı ise ‘çocuk koma ölçeği’ ile değerlendirilir.

Beyin hasarındaki değişmeleri takip için değerlendirme sık aralıklarla yapılmalıdır.

Palpasyonla saçlı deride çürük ve laserasyon, kafatasında çökme biçiminde kırık araştırılır.

Kafa tabanında kırık olasılığına karşı burun yada kulaktan kan ve BOS sızıntısı, hemotimpanium, göz çevresinde morarma yada BATTLE belirtisi (Kulağın arkasında mastoid üzerinde morarma) araştırılır.

Birincil inceleme ve resüsitasyon sırasında kan gazı, Hb, Üre, Elektrolit ölçümleri ile çaprazlama işlemi için kan örneklerinin alınmış olması gerekir.

RADYOLOJİ:

Lateral boyun grafisi

Pelvis ve akciğer grafisi

Bilgisayarlı tomografi

—*Kafa kırığının mevcudiyetinde

—*Fokal ve nörolojik semptom varlığında

—*Ayrıca GKS <14 ise BT çektilir.

BT BULGULARI: Marshall ve Ark.nın sınıflandırmasına göre:

•GRADE 1: Patolojik bulgu yok.

•GRADE 2: Sisternler açık, orta hat şifti 5 mm den az, 25 cm³ den büyük hiperdens lezyon yok.

•**GRADE 3:** Sisternler kapalı,orta hat şifti 5 mm den az,25 cm³ den büyük lezyon yok.

•**GRADE 4:** Sisternler kapalı, orta hat şifti 5 mm den çok,25 cm³ den büyük lezyon yok.

PIHTILAŞMA BOZUKLUKLARI:

•En sık trombositopeni ve fibrinojen seviyelerinde düşme gözlenir.

KARDİAK YANIT:

•Kardiak debi artar,

•Hafif hipertansiyon ,

•Aritmili ve aritmisiz EKG anomalileri ,

•Hipotalamik lezyonlarda pulmoner ödeme yol açabilen kardiak dekompanseasyon görülebilir.

PULMONER YANIT:

•Bilinç kaybı sonucu apne, obstrüksiyon, aspirasyon oluşabilir. Direk travmaya bağlı lezyonlar solunumsal asidoza yol açabilir. Bazen SSS yaralanması, ateş ,hipoksi, AC embolisi sonucu spontan hiperventilasyon olabilir.

KAFA TRAVMALI HASTANIN TAKİP VE TEDAVİSİNDEKİ PRENSİPLER:

Hangi hastalara ICP monitorizasyonu uygulanmalı?

GKS=3-8 arası (normal CT)

40 yaş üstü,

Unilateral, bilateral motor postürü,

Sistolik kan basıncı <90 mmHg,

CPP (serebral perfüzyon basıncı) protokolü:

Hedef ‘normovolemi’

Vazopressör kullanımı (gerekirse)

ICP >20;

Ateş kontrol altına alınmalı,

Hipoksi açısından değerlendirilmeli,

Konvülziyonlar varsa tedavi edilmeli,

Basınçlar tekrar kontrol edilmeli;

Drenaj kontrolü (sürekli ? aralıklı ?)

Kültür örnekleri gerekirse alınmalı,

Ilımlı hiperventilasyon,

Sedasyon,

Lidokain uygulaması ile aspirasyon,

PaCO₂=30-35 mmHg civarında tutulmalı,

EtCO₂ monitorizasyonu yapılmalı,

Serebral kan akımı ölçümü değerlendirilmeli,

Mannitol uygulanmalı,

Normovolemi sağlanmalı,

Serum ozmolarite <320 mosm tutulmalı,

Uygulanan tedavilerin yeterliliğini değerlendirdikten sonra;

Tedaviye yanıt yok ve $GKS < 4$ ise potansiyel donör olabilir diye düşünölmeli,

Entübasyon açısından değerlendirme yapılmalıdır;

Glasgow koma skoru 8 ve 8'in altında olan hastalar entübe edilmeli,

Servikal travma olabileceğı de göz önünde bulundurulmalıdır.

Amaç; hastanın entübasyon sırasında tam gevşeme ile kafa içi basıncının arttırılmaması ve uygulanan ilaçlara bağı hipotansiyon gelişmemesidir. Sistolik kan basıncı daima '120 mmHg' nın üzerinde tutulmalıdır.

Ventilasyon;

• $SpO_2 > \%95$ ve $PaCO_2$ 30-35 mmHg , $PaO_2 > 100$ mmHg olacak şekilde kontrollü olarak yapılmalıdır.

• Eğer herşey stabil ise CT için transport edilmeli. Değılse gerekli tedaviler uygulandıktan ve hasta stabilizeştikten sonra transport edilmeli.

Intrakraniyal Hipertansiyon Tedavisi:

• Havayolunun açık olduğı kontrol edilmelidir

• Yatakbaşını 30 derece yüksektmek

• Juguler venlerin basısından kaçınılır

• Normokapni hedeftir

- Sedatize edilir
- Hipertansiyon ve hipotansiyon varsa kontrol edilir
- Hipertermi önlenir
- Hiperglisemi ve hipoglisemi den kaçınılır
- %20 mannitol 0.25 - 1 g/kg uygulanabilir. Ancak serum osmolalitesi 320 mOsm/kg olduğu durumlarda mutlak olarak kullanılmamalıdır. (Hiperosmolar koma ve oligürik renal yetersizliğe sebep olabilir)
- EVD 3-5 ml CSF direne edilir.
- Birden ya da açıklanamayan ICP yükselmesi için ‘kontrastsız BT’ önerilmektedir.
- Tüm bunlara rağmen yüksek olan ICP düşmüyor ve cerrahi bir lezyon buna sebep olmuyorsa yüksek doz ‘barbitürat’ tedavisi bu olgularda tedavi seçeneği olarak kullanılabilir.
- Steroidlerin, kafa travmalı olguların tedavisinde yeri yoktur.

Operasyon Endikasyonları:

- Derinliği 1 cm olan + nörolojik belirti veren subdural,epidural kanamalar.
- 0,7 cm > şiftler
- 0,8 cm > Deplase fraktürler
- Hidrosefali
- Tetraventriküler Hemoraji
- 25 cm³ > intraparenkimal hemorajiler operasyon sınırlarındadır.

Hastanın ekstrakraniyal patolojileri tespit edilerek cerrahi gerektirecek durumlar (İntraabdominal yaralanmalar, hemotoraks-pnömotoraks, damar yaralanmaları, kırıklar vs) belirlenmeli. Bunun için gerekirse USG yaptırılmalı.

YOĞUN BAKIM TAKİBİNDEKİ STRATEJİLER :

Hasta, PaCO₂ basıncı 32-35 mmHg ve SaO₂ % 95' in üzerinde olacak şekilde ventile edilir.

Kafa içi basıncı monitörize edilenlerde Serebral Perfüzyon Basıncı 70 mmHg' nın üzerinde olmalı.

Hipotansif hastalarda, volüm açığı, ekstrakraniyal yaralanma, aşırı sedasyon düşünülmeli.

Özellikle ilk 2 gün derin sedasyon verilmelidir. Aspirasyon, girişim, pozisyon önceleri ek sedasyon yapılmalıdır.

End-tidal CO₂ monitörize edilmeli,

Juguler bulb kateteri yerleştirilerek saturasyon % 55-75 arasında tutulmalı.

Glukoz düzeyi 80-110 mg/dl düzeyinde olmalı.

Kan basıncı yada CVP uygunsa baş 30 derece kaldırılmalıdır.

Başın venöz dönüşünü engelleyici olaylardan kaçınılmalı. Örn. tüpün sıkı tespiti, başın aşırı ekstansiyonu gibi.

Mannitol, 0.25 g/kg yalnızca akut durumlarda (pupil değişikliği, nörolojik bulgularda kötüleşme vs) veya juguler bulb değerlerine göre verilmeli.

Hasta normotermik olmalı. Titremesi kesinlikle önlenmeli.

Epanutin ; Postravmatik epilepsi profilaksyonu için:

*konvülziyon geçirenlerde,

*temporo-frontal deplesyon fraktürü ve bu bölgede kontüzyosu olanlarda başlanmalı.

Fokal nöbet konvülzyondan daha değerlidir. Fokal bir nörolojik bulgu olarak kabul edilebilir. Nöbetlerde kas gevşetici uygulanmış ve uygulanmamış bütün hastalarda kafa içi basıncı artar.

Profilaktik antibiyotik, yalnızca açık kırıklarda, rinore-otore durumlarında ve opere edilenlerde kullanılmalı.

Steroid tedavisi gereksizdir.

Pupil ve nörolojik bulguların takibi sık aralıklarla kayıt edilmeli.

MORTALİTE ORANLARI

•Ağır kafa travması %25-60

•GKS < 5 % 57

•Pupiller Anizokorik %33

•Pupiller midyate %100

•BT bulguları Grade 3 % 42

Grade 4 % 90

•Hipotansiyon : 2 kat artmış mortalite

•Apache II 15> %58

PROGNOZ

Primer veya Sekonder beyin hasarlarının genişliğine bağlıdır. İskemi, beyin ödemi ve KİBAS, kitle prognozu ağırlaştıran faktörlerdir.

Hastanın yaşının ileri olması,şuursuz devrenin uzun sürmesi,Glaskow koma çizelgesine göre 8 veya altındaki durumlarda ve intrakraniyal basıncın 40mmHg ve üzerinde seyrettiği vakalarda prognoz ağırdır.

ABD de 1981 istatiklerine göre ağır kafa travmalarının genel mortaliteleri%35-50,genel morbideteleri ise %50-70 arasındadır.

GLASGOW OUTCOME SKORU DEĞERLENDİRMESİ :

GOS 5- Tamamen iyileşme,birisine bağımsız olarak yaşamını sürdürme

GOS 4- Orta derecede yetersizlik,bağımsız fakat entelektüel açıdan yetersizlik.

GOS 3- Ciddi zayıflık,yetersizlik,bilinçli fakat tamamen bağımlı.

GOS 2- Vejetativ durum

GOS 1- Ölüm

2.3. İNTRAKRANİYAL ANEVRIZMALARA GENEL BAKIŞ

Subaraknoid kanamaların en sık nedeni travmalar; spontan SAK (subaraknoid kanama) ların en sık nedeni ise %75-80 sıklıkla anevrizmalardır (9).

Serebral anevrizmaların otopsi insidansı %0.2-7.9 arasında değişmektedir (10). Prevalansı ise %5 olarak tespit edilmiştir. Kanamış olanların insidental olanlara oranı kabaca eşittir. İnsidental anevrizmaların genellikle 10 mm den büyük olanlarının kanadıkları bildirilmiştir. Anevrizmaların yalnızca %2 si çocukluk çağında görülür. Ve genelde bunlar dev (> 2.5 cm) anevrizmalardır.

Anevrizmaların gelişim fizyopatolojisi kesin olarak belli olmamasına rağmen damar duvarında konjenital olarak zayıf bir alanın pulsatil kan akımının zorlamasına bağlı dilatasyonu sonucu anevrizmaların oluştuğu görüşü hakimdir. Periferik sistemik arterlerde çift tabakalı elastik membran mevcuttur ve media tabakası daha kalındır. Buna karşın serebral damarlarda tek tabaka elastik membran ve ince media tabakası mevcudiyeti doğal bir zayıflık sayılmaktadır. Diğer bir görüş de laminar akımın bifurkasyonlarda oluşturduğu türbülansın endotel hasarına neden olduğu ve gelişen aterosklerotik değişikliklerinde anevrizma oluşumuna yol açtığıdır (9).

Anevrizmalar etyolojilerine göre ;

Konjenital

Aterosklerotik

Hipertansif

Enfeksiyöz

Embolik

Arteriovenöz malformasyona bağlı

Neoplastik

Diğer durumlarla birlikte olanlar (otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı, fibromusküler displazi, arteriovenöz malformasyonlar, konnektif doku hastalıkları, aort koartasyonu, bakteriyel endokardit, Osler-Weber-Rendu sendromu ve anevrizmalı multipl aile bireyleri) şeklinde ayrılır (9).

Anevrizmalar boyutlarına göre; küçük (<10mm), büyük (10-25mm) ve dev (>25 mm) olmak üzere sınıflandırılır.

Anevrizmalar şekillerine göre ise sakküler (%98), fuziform, dissekan olarak üçe ayrılır. Olguların %20-30 unda anevrizmalar multipldir.

Yerleşim yerlerine göre sakküler anevrizmalar; %80-90 karotis sisteminde,%30 anterior komminikan arter ,%25 posterior komminikan arter, %20 middle serebral arter, %5-15 vertebrobaziler sistem (%10 baziler, %5 vertebral arter) (9).

SAK; tanı ve tedavi yöntemlerinin son dekatta çok ilerlemesine rağmen, halen yüksek mortalite ile seyreden, yaşayan hastalarda ise uzun süreli fonksiyonel bozukluk etkisi yapan ve yaşam kalitesinde değişikliklere neden olan ağır bir beyin darbesidir (11). Kanamadan sonraki ilk 24 saat içindeki ağır nörolojik tablo,ileri yaş,anevrizmanın büyüklüğü ; SAK sonrası mortalite ve ağır morbiditeyi belirleyici faktörlerdir (12,13). Komputerize tomografide global serebral ödemin, intraventriküler, intraserebral ve yoğun subaraknoid kanamanın mevcudiyeti de radyolojik olarak tanımlanmış kötü nörolojik gelişim ve mortalitenin belirleyici faktörüdür (12). Anevrizmaya bağlı SAK geçiren hastaların %12 si hastaneye ulaşmadan ve %25 i ise ilk 24 saat içinde ölür. Yaşayanlarda, cerrahi veya endovasküler yöntemlerle tedavi edilmeyenlerde tekrar kanama ana morbidite ve mortalite sebebidir (14). Bu risk, ilk iki hafta içinde %15-20, ilk ay %35, ve ilk 6 ay içinde %50 dir. Erken cerrahinin/endovasküler tedavinin amacı özellikle genel durumu ve grade iyi olan hastalarda bu riski azaltmaktır. Hastaların %8 i ilk kanamayı takiben ilerleyici kötüleşme sonucu ölürlər. Anevrizmal subaraknoid kanamada 30 günlük mortalite %40-60 arasındadır (15). Sonuç olarak tedavi edilemeyen anevrizmalara bağlı SAK lı hastaların %50 si kanamanın ilk ayı içinde ölür ve yaşayanların sadece 1/3 ü tam olarak iyileşir.

SAK lar en sık 40-60 yaşlarında görülür. Olguların %20 si ise 15-45 yaşları arasındadır.Kanamaların %30 u uyku esnasında olur. Olguların %19.1-60 ında sıklıkla 6-20 gün önce uyarıcı semptomlar (baş ağrısı, ense sertliği) görülür. Bu tip şiddetli, alışılmamış tipte başağrısı ile gelenlerde tanıda mutlaka SAK düşünülmeli ve komputerize tomografi(KT) çekilmelidir. Bazen SAK olmadan da anevrizmanın genişlemesine ve ya anevrizma duvarı içine kanama sonrası başağrısı oluşabilir. Sızıntı tarzında uyarıcı kanaması olan hastalarda KT daha düşük oranlarda (%45) pozitifdir. Hastanın hikayesi sızıntı tarzında SAK geçirdiğini düşündürüyorsa KT si negatif olanlarda tanıyı koymak için LP yapılmalıdır. LP

ile tanı konulurken akut SAK lıların hepsinde beyin omurilik sıvısında (BOS) ksantokrominin mevcut olmayabileceği gözönünde bulundurulmalıdır. Yeni testlerden D-dimer yöntemi SAK nın travmatik ponksiyondan ayrılmasında yardımcı olabilir (9).

SAK a ; intraserebral(%20-40), intraventriküler(%13-28) ve subdural hematom (%2-5) eşlik edebilir. Kanama insidansı ilkbahar ve sonbaharda daha yüksektir.

Bazı topluluklarda dökümente edilmiş ailesel anevrizmaların mevcudiyeti ve anevrizma gelişiminde genetik rolün olduğu gösterilmiştir. Aile fertlerinden birisinde anevrizma mevcudiyetinde çocuklarında olma riski %14 olarak saptanmıştır. Bu yönden, anevrizmal SAK ı olan hastaların çocuklarının ve kardeşlerinin taranması tavsiye edilmelidir. Anevrizma gelişmesinin nasıl olduğu halen tartışmalıdır. Tüm yaş gruplarında benzer bulgu olarak ,internal elastik lamina kaybı gösterilmiştir. Yaşlı hastalarda hemodinamik kuvvetlerin kanama faktörü olduğu olduğu hakkında yaygın inanış mevcuttur. Ateromun, damar duvarını bozması ve hipertansiyonun neden olduğu artmış stres anevrizmanın kanamasına zemin hazırlar. SAK için risk faktörleri; hipertansiyon, sigara, oral kontraseptif kullanımı, aşırı alkol alımı, kan basıncındaki diüurnal değişiklikler, ailede SAK veya anevrizma hikayesi, genetik bozukluk, gebelik, ileri yaş, kokain kullanımı, anevrizmalı hastalarda LP ve serebral anjiyografi işlemleridir (16).

KLİNİK

Anevrizmal SAK, olguların %97 de ani, şiddetli, generalize veya fokal başağrısı ile başlar(hastalar bu ağrıyı yaşamlarının en şiddetli başağrısı olarak tanımlarlar.) Kanama ile birlikte bilinçte ani bozulma(%30) ve / veya ilerleyici kötüleşme gelişebilir ve koma ile sonuçlanabilir. Baş dönmesi(%10), letarji(%7), epileptik nöbet(%6), orbital ağrı(%7), görme bozukluğu(%7) görülebilir. SAK tan 6-24 saat sonra %98 oranında ense sertliği görülür. %15 olguda papil ödem izlenir. Olguların %20-40 da oküler kanamalar (subhyaloid,retinal,vitreus içine) görülür. Ve SAK için patognomiktir. Hastaların çoğunda nörolojik bulgular kesin olarak anevrizma yerini göstermez, ancak bazen lokalizasyon için yardımcı olabilir. Örneğin; okulomotor sinir paralizisi (ipsilateral pitoz, diplopi, pullada dilatasyon)

posterior komminikan ve internal karotid arter bileşkesindeki bir anevrizmayı veya baziler arter anevrizmasını gösterir. Bir veya her iki alt ekstremitede, kanama anındaki geçici parezi, anterior komminikan arter anevrizmasını telkin etmektedir. Hemiparezi veya afazi middle serebral arter bifurkasyon anevrizmasını, tek taraflı körlük ise oftalmik arter veya internal karotid arter bifurkasyon anevrizmasına bağlı olabilir. Şuurla duraklama, akinetik mutizm ve abulia (bazen paraparezi ile birlikte) anterior komminikan arterdeki bir anevrizmanın, frontal bölgeye veya kanamasına ya da oluşturduğu iskemiye bağlı olabilir. Anevrizmanın bulunduğu tarafta tek taraflı baş ağrısı, preretinal kanama, monoküler ağrı veya nadiren anevrizma rüptürü esnasında duyulan, intrakraniyal sesin lateralizasyonu anevrizmanın yeri hakkında bilgi verebilir. Tek veya iki taraflı abduzens paralizisi sıklıkla artmış intra kraniyal basınca bağlıdır, ve nadiren lokalize edici değeri vardır (9).

SUBARAKNOİD KANAMADA LABORATUVAR VE RADYOLOJİK İNCELEME SAK şüphesi bulunan bir hastanın değerlendirmesinde, yapılması gereken tetkikler; kontrastsız ve kontrastlı kompute tomografi (KT), eğer KT negatif ise lomber ponksiyon ve tanı koyulduktan sonra 4 damar serebral anjiyografidir. KT ilk 48 saat içinde yapıldığında olguların %95 de kanama tespit edilir. Lomber ponksiyonda artmış basınç olduğu, kanlı, pıhtılaşmayan ve rengi 3 tüp deneyinde açılmayan, geç evrelerde ise ksantokromik (6 saat –2 gün arasında renk değişir) ve sıklıkla eritrosin içeren ($>100.000/\text{mm}^3$) BOS elde edilir. KT ayrıca ventriküllerin büyüklüğü, hematoma, infarkt, sisterna ve fissürlerdeki kan miktarı, multipl anevrizmalı olgularda hangi anevrizmanın kanadığı ve anevrizmanın yeri

hakkında bilgi verir. KT de SAK Fisher derecelendirme sistemine göre 4 gruba ayrılır. Ve derece yükseldikçe vazospazm görülme olasılığı artar (9).

Komputerize Tomografide Fisherin Sıbaraknoid Kanamalarda Derecelendirme Sistemi

GRUP	KT DE KANAMA BULGUSU
1	Yok
2	1mm den ince diffüz veya vertikal tabakalar
3	Lokalize pıhtı ve /veya 1 mm den kalın vertikal tabaka
4	İntraserebral veya intraventriküler pıhtı ve diffüz veya hiç SAK

Vertikal tabaka: Vertikal sisternalar olan interhemisferik fissür, insular sisterna ve ambient sisternalardaki kandır. Subaraknoid kanama ile başvuran hastalar değişik derecelendirme skalalarına göre nörolojik muayene bulguları ışığı altında değerlendirilebilir (Hunt-Hess, Dünya Nöroşirürjiyenler Federasyonu, Yaşargil derecelendirmesi gibi) Hunt ve Hess derecelendirmesi aşağıda verilmiştir (9).

Grade 0	<i>Kanamamış anevrizma, nörolojik bozukluk yok</i>
Grade 1	<i>Aseptomatik veya Hafif başağrısı ve ense sertliği</i>
Grade 1a	Akut meningeal beyin reaksiyonu yok, ama sabit nörolojik bozukluk mevcut
Grade 2	Kraniyal sinir paralizi (3, 4 gibi), orta şiddetli başağrısı ,ense sertliği
Grade 3	Hafif fokal bozukluk, letarji veya konfüzyon
Grade 4	Stupor, orta şiddetli hemiparezi, erken deserebre rijidite
Grade 5	Derin koma, deserebre rijidite, ölüme yakın vaziyet

Ciddi sistemik hastalık (Örneğin; Hipertansiyon, diyabet, şiddetli ateroskleroz, kronik obstrüktif akciğer hastalığı) veya anjiyografide şiddetli vazospazm varlığında bir grade eklenir (9).

Serebral anjiyografi anevrizmaların değerlendirmesinde hala standart tanı yöntemidir ve %80-85 oranında anevrizmayı , yerini ve eğer varsa radiyografik spazmı gösterir. Hastaların %10-19 da serebral anjiyografide multipl anevrizmal lezyonlar görülebilir. Anevrizmanın büyüklüğü, KT de fokal kanamanın olması, spazmın eşlik etmesi kanayan anevrizma hakkında bilgi verir. Kaliteli serebral anjiyografilerde anevrizmanın görülememesi olasılığı çok düşüktür (%1). Buna karşın %16 ya kadar yanlış negatif anjiyografi olabileceği de yayınlanmıştır. Negatif anjiyografilerde özellikle KT de bazal frontal interhemisferik fissürde pıhtının ve vazospazmın görülmesi anterior komminikan arter kompleksinde gösterilememiş bir lezyonun belirtisi olarak kabul edilmeli ve ilk hafta içinde anjiyografi tekrarlanmalıdır. KT de sadece perimezensefalik bölgede kanaması olan ve anjiyografisi negatif olgularda ise, anjiyografinin tekrarının gerekli olmadığı ve semptomatik tedavinin yeterli olduğu gösterilmiştir (17).

MR Grafisi, özellikle flair sekanslarda akut dönemde KT si negatif ve lomber ponksiyon yapılamayan veya şüpheli SAK lı olgularda değerlidir. MR anjiyografi 3 mm den büyük anevrizmaların tanısında %86 sensitiviteye sahipken, KT anjiyografi ile 2.2 mm büyüklüğündeki anevrizmalarda sensitivitenin %95, spesitifitenin %83 olduğu bildirilmiştir (18), (19).

SUBARAKNOİD KANAMA TEDAVİSİ

SAK'da geç mortalite ve morbiditenin en sık sebebi serebral vazospazm sonucu oluşan iskemidir. Vazospazm klinik ve/veya radyolojik olarak gözlenebilir. Klinik (semptomatik) vazospazm kanamayı takiben geç fokal/jeneralize iskemik nörolojik bozukluk olarak görülür. Klinik vazospazm; konfüzyon, baş ağrısı, ense sertliği, şuurda bozulma, inkontinans, hemiparezi veya afazi şeklinde gözlenir. Bu durumda subaraknoid kanamanın diğer komplikasyonları olan yeniden kanama, hidrocefali, global serebral ödem, subdural ve intraserebral kanamaları ekarte etmek amacıyla acil KT endikedir. Radyolojik vazospazm ise serebral

anjiyografide (%30-70) arteriyel daralma ve kontrast dolumunda yavaşlama şeklinde ve 7. gün civarında görülürken, semptomatik vazospazm (%30-40) 3-12 günler arasında (en çok 6-8 günlerde) görülür. Vazospazm nöroşirürjikal tedaviye ulaşabilenlerin %7 sinin ölümüne ve diğer %7 sinin ağır sekelli kalmasına neden olur. Kan pıhtıları ana intrakraniyal arterlerin özellikle proksimal segmentlerine spazmojenik etki gösterir. Başvuru klinik grade'i ve Fisher grade'i yükseldikçe vazospazm riski de yükselir. Erken cerrahi girişim yapılan hastalarda posoperatif 24. saatte KT'de kanama miktarı azaldıkça vazospazm riskinin de azaldığı gösterilmiştir. Vazospazm patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır. Uzun süreli arteriyel kontraksiyona neden olan ve vazodilatasyonu inhibe eden maddeler, immunoreaktif veya inflamatuvar olaylar ve mekanik faktörler (araknoid liflerin gerilmesi, pıhtının direkt basısı, trombosit agregasyonu) sorumlu tutulmuştur. Vazospazm neden olduğu düşünülen maddeler; oksihemoglobin, demir, norepinefrin, prostaglandinler ve serbest radikallerdir (9).

Anevrizmaya bağlı ilk subaraknoid kanamayı atlatan hastalar, ikinci kanamanın riski altındadır. Tedavi edilmeyen olguların en azından %4-12 si ilk 24 saat içinde ve %20 si ilk iki hafta içinde yeniden kanar ve buna bağlı mortalite %50 dir (15).

SAK sonrası hidrosefali gelişme sıklığının %6-67 arasında olduğu bildirilmiştir (20). Hidrosefali prognozu belirleyen faktördür ve external ventriküler direnaj ile basıncın azaltılması, mortalite ve morbiditenin düşürülmesinde önemli bir tedavi yöntemidir.

Global serebral ödemin nedenlerinin; geçici iktal, serebral dolaşım durmasına bağlı diffüz iskemik travma, kanın diffüz inflamatuvar veya nörotoksik etkisi, mikrovasküler harabiyete bağlı anormal otheregölasyon veya beyin merkezindeki vazomotor merkezlerin fonksiyon bozukluğuna bağlı olduğu düşünülmektedir (21). Akut global serebral ödem SAK sonrası çekilen KT' lerde %6-8 oranında görülür. Geç global serebral ödem ise %12 oranında ve 2-16. günleri arasında görülür. Geç global serebral ödemin gelişmesinde yukardakilere ek olarak, dolaşım durmasına bağlı olayların devam etmesi, diffüz mikrovasküler spazma bağlı iskemi, hiponatremiye bağlı intrasellüler mesafeye su girmesi,

vasopressörlerin verilmesine bağlı otoregülasyonun bozulması gibi nedenler öne sürülmüştür. Global serebral ödem mortalite ve morbiditeyi arttıran bağımsız bir faktördür (9).

SAK nedeni eğer anevrizma ise, tedavinin amacı anevrizmanın kliplenerek veya embolize edilerek devre dışı bırakılmasıdır. Hastaya cerrahi girişim/embolizasyon planlanırken kan basıncının aşırı yükselmesi, nöbet ve vazospazma bağlı serebral iskemi gibi intrakraniyal basıncın artmasına yol açabilecek faktörlere yönelik önlemlerde alınmalıdır. Hasta kesin yatak istirahatına alınır ve sedasyonla emosyonel uyaranlar en aza indirilir. Yatak başı 30 derece yükseltilerek serebral venöz dönüş kolaylaştırılır. Arteriyel kan basıncı, santral venöz basınç ve EKG monitorize edilir. KB 100-140 mmHg (eğer indüklenmiş hipertansiyon tedavisi uygulanıyorsa kan basıncı; anevrizma kliplenmemiş ise 140-160 mmHg; kliplenmişse 160-180 mmHg), santral venöz basıncı 8-10 cm H₂O düzeyinde tutulur ve hastanın aldığı ve çıkardığı sıvı miktarı saatlik olarak kaydedilir. İzotonik %0.9 NaCl 2ml/kg/st iv+20 mEq KCL olarak verilir (140-150 ml/st). Hastaya sedatif (örn.Diazepam 5-10 mg/2-4 st iv,im veya oral Fenobarbital 30-60mg oral veya im), analjezik(örn.Meperidin HCL 50-100 mg/2-4 st im veya oral; Fentanil 0.5-1 mikgr/kg), antikonvülsan(örn.Feniyoin 5- 7.5 mg/kg/gün), antiemetik (örn.Dimenhidrinat 50mg im veya iv/4-6 st), antiasit(örn. Ranitidine 150 mg/6-8 st oral), gaita yumuşatıcı (örn.Psyllium hidrofilik musiloid 4-10 gr /gün oral), steroid (Dexametazon sodyum fosfat 8 mg/6-8 st iv) ve etkisi tartışmalı da olsa kalsiyum kanal blokeri (Nimodipin 6x 30 mg oral)başlanılır. Eğer Hct< %40 ise %5 lik albumin 500 ml verilir. Derin ven trombozunun pulmoner embolinin önlenmesi amacıyla elastik diz üstü çorap giydirilir. Grade'i yüksek şuuru kapalı hastalar(GKS 8) entübe edilerek respiratör sistemine bağlanır. PCO₂ 35-40 mmHg,PO₂ 100mmHg düzeyinde tutulur. Bu hastalara intrakraniyal basınç (İKB) monitarizasyonu uygulanır ve İKB > 20 mmHg ise external ventriküler direnaj sistemi takılarak BOS direnajı ile basınç düşürülür. Vazospazmı önlemek veya mevcut vazospazmı tedavi etmek amacıyla hastalarda hiperdinamik '3H' tedavisi uygulanabilir. Bu tedavi Hipetransiyon, Hipervolemi ve Hemodilüsyonu amaçlar. KB nı > 140-180 mmHg a yükseltmek için phenylephrine, dopamin, norepinephrine kullanılabilir. Hipervolemik tedavide

kristalloid ve kolloid (%5 albumin) solusyonları verilir (23). Vazospazm varlığından etkilenen damarlar tarafından beslenen alanlarda serebral kan akımı regülasyonu bozulduğundan kan akımı basınca bağımlı hale gelir. İskemik beyinde kan akımının kardiyak debi ile doğru orantılı değişmesi hipervolemik tedavinin temelini oluşturur ve yapılan çalışmalarda hipertansiyonun, 3H tedavisinde diğer faktörlerden bağımsız prognostik faktör olduğu bildirilmektedir. Hemodilüsyon kan viskozitesini ve periferik direnci azaltıp mikrodolaşımı iyileştirir. Bu amaçla mannitol 0.25 gr/kg/gün iv infüzyonla verilir (9). Anevrizmal subaraknoid kanama sonrası gelişen serebral vazospazma bağlı gecikmiş iskemik nörolojik defisitleri önlemede, profilaktik postoperatif hiperdinamik sıvı tedavisinin rolünü araştıran prospektif randomize klinik çalışmada, erken ve geç dönem sonuçlar bakımından 3H tedavisi ile normovolemik tedavi arasında farklılık saptanmamıştır (22). Bu çalışma, konu ile ilgili diğer araştırmacılar tarafından 3H tedavisinin terkedilmesini gerektiren bir kanıt olarak kabul edilmemektedir. Ayrıca hipertansiyon ve hipervoleminin kliplenmemiş anevrizmalarda hemoraji riskini arttırmadığı da gösterilmiştir (23). Son yıllarda 3H tedavisine iyi cevap alınamayanlarda intraarteriyel papaverin ve transluminal anjiyoplasti uygulanması önerilmektedir. Balon anjiyoplasti proksimal damar çapını genişletirken, papaverin etkin olarak distal serebral damarları genişletmektedir. Her ikisinin birlikte uygulanması ise serebral kan akımını anlamlı olarak arttırmakta fakat prognozda değişiklik yapmamaktadır (24). Hastalar, beyin ödemi ve iskemiye arttıran etkenler olan hiponatremi, hiperglisemi, hipoksi ve hipertermiden korunmalıdırlar. Seçilmiş olgularda hipotermi(33-34 derece) uygulanması ile, infarkt alanının çevresinde bulunan ve yaşayan ancak fonksiyonlarını durdurmuş nöronlardan oluşan ‘penumbra’ bölgesinin korunulması amaçlanabilir (25).

ANEVRİZMALARIN TEDAVİSİ

Anevrizmalar için en iyi tedavi yöntemi (medikal, cerrahi veya koil embolizasyon) hastanın durumuna, yaşına, anevrizmanın yerine ve arterlerin anatomik yapısına, cerrahın yeteğine ve tecrübesine, girişimsel tecrübeli nöroradyoloğun olup olmasına bağlıdır ve tedaviye olayın doğal seyri de gözönünde bulundurularak karar verilmelidir. Literatürde tam bir fikir birliği olmamasına rağmen, grade'i iyi olan (1-3) kanamış anevrizmalar için erken (1-3 gün) ve geç erken (4-7) cerrahi kliplleme en iyi zamanlama olarak değerlendirilmektedir. Grade'i kötü olanlarda ise geç (>7 gün) cerrahi girişim önerilmektedir. Grade'i iyi olan hastalarda erken ve geç erken cerrahi girişim arasında mortalite ve morbidite yönünden farklılık görülmezken, geç ameliyat edilenlere göre her iki grupta da prognozun daha iyi olduğu bildirilmiştir (26). Grade'i iyi olan hastalara mümkün olan en kısa zamanda müdahale edilmesi tekrar kanamanın (ilk 24 saat%12-87.1) mortalite ve morbiditesini azaltacağından doğru bir yaklaşım olarak kabul edilmektedir (27).

Düşük ve orta grade'deki (0,1,2,3) hastalar erken cerrahi girişimle (ilk 3 gün) düşük mortalite (<%10) ve morbidite oranlarıyla tedavi edilebilirler. Ayrıca anevrizma kliplendikten sonra vazospazmın tedavisi için daha etkin medikal tedavi ve transluminal anjiyoplasti yöntemleri kullanılabilir. Grade'i kötü olan hastalarda ise, erken ameliyat edilenlerde geç edilenlere göre daha iyi prognoza eğilim ortaya çıkmaktadır. Grade'i iyi olan fakat SAK geçirdikten birkaç gün sonra nöroşirürjikal girişim için gönderilen, vazospazm riski yüksek olan hastaların tedavisinde ise görüş ayrılığı vardır. Bazı yazarlar, tekrar kanama riski yönünden hastanın geldiği zaman ameliyatını önerirken, diğerleri SAK tan sonra 12-14 gün beklemenin daha iyi olacağı görüşünü savunmaktadırlar (28).

Endovasküler koil ile embolizasyon son dekat içinde intrakraniyal anevrizmaların tedavisinde, SAK grade'i yüksek olgularda cerrahi klipllemeye bir alternatif olarak gelişmiştir. İlk kez 1991 yılında Guglielmi tarafından platin koillerin anevrizma içine elektrolit olarak yerleştirilmesi ile başlayan bu teknikte,

özellikle fundus/boyun oranı >2 olan anevrizmalar hacimlerinin maksimum %40 ı kadar koillerle doldurulmakta, tromboz ve enflamasyon etkisi ile tedrici anevrizmal oklüzyon sağlanmaktadır (29). Bu tekniğin son yıllarda daha da gelişmesi özellikle yaşlı, yüksek tıbbi riskli, ve anatomik olarak zorluk arzeden anevrizmalarda cerrahi tedaviye iyi bir alternatif olmasına neden olmuştur. Her ne kadar grade'i kötü olan hastalarda yeniden kanama riskini ortadan kaldırmak için konservatif tedaviye bir alternatif olarak coil embolizasyonu önerilse de sonuçlar, yaşam süresini arttırdığını ancak hastanın iyileşmesine etkisinin olmadığını göstermektedir (30). Grade'i iyi olan hastalarda ise, cerrahi girişim ile endovasküler coil embolizasyon sonuçları arasında mortalite ve morbidite yönünden bir farklılık görülmemektedir. Son yıllarda coil embolizasyonu uygulanan hastalarda %16 oranında serebral iskemi belirtilerinin ortaya çıktığı bildirilmektedir (9).

2.4. SİSTATİN – C

Proteolitik enzimler; besin sindiriminde, komplemen aktivasyonunda, kan pıhtılaşmasında önemli rol oynamaktadırlar. Bu enzimlere örnek verecek olursak, katepsin B ,D ,H, L, S, PAPAİN (sistein proteaz ailesi) ve lizozomal enzimler.

Bu enzimlerin etkileri, proteaz inhibitörleri ile kontrol edilmektedir. Bunlara örnek; Sistatin- c yi verebiliriz. Bu proteaz inhibitörlerine ilgide ki artış; kontrolsüz proteolizin (kronik enflamasyon, akciğer hasarı, malignite gelişimi gibi) geri dönüşümsüz hasara yol açma olasılığından kaynaklanmaktadır. Kontrolsüz proteoliz aynı zamanda erken ateroskleroza da yol açabilmektedir (31).

Sistein proteinazlar; Bitkilerde, bakterilerde, virüslerde, protoazalarda ve memelilerde bulunan bir grup proteolitik enzimlerdir. Birçok patolojik süreçte kesin olarak rol oynamaktadırlar.

Sistatin-c nin, çok sayıda hücresel sistemle multifonksiyonel ilişkisi bulunmaktadır. Büyüme destekleyici aktivite, inflamatuvar yanıtın düzenlenmesi, anti-viral, anti-bakteriyel aktiviteler sayılabilir.

Sistein proteinazlar, memeli hücrelerinin lizozomlarında yer almaktadır. Özellikle katepsin B, H, L önemli olanlarıdır. Araştırmalarda, katepsin B nin tüm memeli hücrelerinde bulunduğu ortaya çıkmıştır. Katepsinler extrasellüler matriksin parçalanmasında önemli rol oynamaktadır.

Bu lizozomal enzimler, intrasellüler protein turnover'ında da temel yapıtaşlarıdır. Tip 1 kollojenin parçalanması ve protein prekürsörlerinin ayrılmasında (örn; iyodine troglobuline..... tiroxin) önemli rolleri bulunmaktadır.

Lizozomal enzimler; extrasellüler proteinlerin, intrasellüler organellerin, bakterilerin degradasyonunda, hücre membran proteinlerinin regülasyonunda, immün sistem hücrelerinin presentasyonu için peptid üretiminde görev almaktadırlar.

Tüm proteolitik enzimlerin aktivitelerini regüle eden spesifik inhibitörleri bulunmaktadır. Eğer sistein proteinaz aktivitesi kontrol edilemezse, otoliz; irreversible hasara yol açabilmektedir.

Bir sistein proteinaz inhibitörü olan sistatin- c; daha önce post- gamma ya da gamma- trace olarak da adlandırılmaktaydı. Moleküler ağırlığı 13.3 kilodaltondur. Serebrospinal sıvı proteinlerinin %2-4 nü oluşturmaktadır. 'sistatin süper ailesi ' olarak adlandırılan proteinlerdendir (32).

AİLE - 1	AİLE - 2	AİLE - 3
İntrasellüler distrübüsyon	Extrasellüler distrübüsyon	İntravasküler distrübüsyon
Sistatin-A	Sistatin- C	Low-MW kininojen
Sistatin- B	Sistatin - D	High-MW kininojen
	Sistatin - M	
	Sistatin - S	
	Sistatin - SN	
	Sistatin - SA	

Sistatin- c; 120 aminoasitlik bir zincirden oluşur. Nükleer hücrelerin büyük çoğunluğu tarafından sentezlenmektedir (nöroendokrin hücreler ve kortikal nöronları da kapsamaktadır). Sistatin- c sentezinden sorumlu gen 20.

kromozomun kısa kolunda lokalizedir. Sistatin- c sistemik dolaşımında yüksek konsantrasyonlarda bulunmaktadır. Sistein proteinazlarının (Papain, fisin, insan katepsin B- H- L aktivitelerini invitro ortamda inhibe ettiği gösterilmiştir.) önemli bir extrasellüler inhibitörüdür. Ve ek olarak da önemli bir antiviral aktiviteye sahiptir (33).

Sistatin- c tetkik edilen dokularda ve tüm vücut sıvılarında bulunmaktadır. Serebrospinal sıvıda ki konsantrasyonu; serumdaki konsantrasyonundan 5.5 kat daha yüksektir. Tükürükte, seminal sıvıda, sinovial sıvıda da ihmal edilemeyecek miktarlarda bulunmaktadır (34).

Sistatin- c, primer olarak beyin diğer bölgeleri ile karşılaştırıldığında baskın olarak koroid pleksustan hem ultrafiltrasyonla hem de aktif olarak salgılanmaktadır. İnvitro olarak, leptomeningeal hücrelerden salgılandığı rapor edilmiştir (35). Bu yüzden, sistatin- c nin lumbal serebrospinal sıvıda ki konsantrasyonu ventriküler serebrospinal sıvıda ki konsantrasyonundan 3.5 kat daha yüksektir.

Sistatin- c nin yaşla ilişkili olarak serebrospinal sıvıdaki miktarı, doğumdan sonraki kısa bir süreçte azalmıştır. Doğumdan yaklaşık 4 ay sonra arakniod villilerin maturasyonuna bağlı olarak serebrospinal sıvı akım hızı maksimuma ulaşır. Sonraki dekatlarda serebrospinal sıvının akım hızının azalmasına bağlı olarak konsantrasyonu yavaşça artmaktadır.

Sistatin- c nin biyolojik sıvılardaki konsantrasyonları şöyledir;

Biyolojik sıvı	Konsantrasyon
CSF	5.8 mikrogram/ml(-/+ 2,200)
Plasma	1.1mikrogram/ml(-/+0,420)
Tükürük	1.8mikrogram/ml(-/+0,880)
İdrar	0.095mikrogram/ml(-/+0,057)

Sistatin-c nin plasma düzeyi ,yaş grupları arasında şu şekilde belirtilmiştir; Genç yaş grubunda sistatin-c seviyesi 0.75+/- 0.65 mikrogr/ml, yaşlı grupta 1.34+/- 0.95 mikrogr/ml dir. Cinsler arasında ise belirgin bir fark bulunamamıştır.Ama çoğu yazar,1-50 yaş arasındaki değerleri referans olarak almaktadır.1 yaştan sonraki

değerler yetişkin referans aralığı olarak kabul edilmektedir.sistatin-c düzeyleri; kilo,cinsiyet ve boydan bağımsızdır (32).

Sistatin- c, santral sinir sistemi nöronlarının stoplazmasında, adrenal medullada, tiroid bezinde, ön hipofiz bezinde ve pankreasın A hücrelerinde lokalize edilmiştir.

Sistatin- c nin birtakım hastalıklarla ilişkisi tanımlanmıştır (32);

Hastalık	Doku - Sıvı	Normal doku ya da sıvı konsantrasyonuna göre
Tümörler	Renalcell karsinomu,Gastroenteropankreatik karsinomlar,Ovarian karsinom	Tümör dokusu ya da asit sıvısında tespit edilmiş.
İnflamatuvar periodental hastalıklar	Glandüler tükürük bezi	Yüksek konsantrasyonda
İnflamatuvar akciğer hastalığı	Pürülan balgam	Düşük konsantrasyonda
İnflamatuvar eklem hastalığı	Sinovial sıvı	Yüksek konsantrasyonda
Multiple Skleroz	BOS	Düşük konsantrasyonda
Hereditör serebral hemoraji amiloid anjyopati iceland	BOS	Düşük konsantrasyonda
Renal yetmezlik	Serum	Yüksek

Sistatin- c, serebrospinal sıvıda bakılacaksa örnekler, oda sıcaklığında saklanmamalıdır.Yoksa bu protein parçalanır ve aminaasit zincirlerinin bir kısmını kaybedebilmektedir. Ve daha asidik bir duruma geldiği için, elektroforezdeki hareketliliği değişmektedir. Gama bölgesine gitmekte ve bu da elektroforetik profilin yanlış yorumlanmasına yol açmaktadır (32).

Sistatin- c gen ekspresyonu, tüm çekirdekli hücrelerde bulunmuştur. Ekspresyonun inhibisyonu ve stimülasyonu çeşitli faktörlerle ilişkili olabilmektedir.Örneğin; bakteriyel lipopolisakkaridler, gama interferon, sigara içilmesi gen ekspresyonunu inhibe etmekteyken; TGF-1 ise stimüle

etmektedir.Dexametazon, doz bağımlı olarak sistatin-c oluşmasını arttırmaktadır.Zıt olarak monosit , makrofajlar ve lipopolisakkaridler ise sistatin-c ekspresyonunu azaltmaktadır (36,37).

Sistatin-c,düşük molekül ağırlıklı bir protein olduğu için kolayca glomerüllerden filtre edilmekte, proximal tubülde katabolize edilmektedir.Bu da renal fonksiyon bozukluklarında bir marker olarak kullanımını gündeme getirmiştir.

Beynin iskemik hasarında salgılanan lizozomal hidrolik enzimler (katepsinler) en önemli sitotoksik komponentleri oluşturmaktadır.

Sistatin-c nin, sistein proteazların,lizozomal proteazların inhibitörü olduğu için, tümör progresyonu,nörolojik hastalıklar,inflamatuvar süreçler,iskemik olaylarla ilgili biyolojik rolleri bulunmaktadır (38).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim dalı olarak , bir sistein proteinaz enzim inhibitörü olan sistatin-c nin , iskemik ve hemorajik olaylarda hastanın klinik seyri ile ilgili bir rolü olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

Bu sebeple , serebral iskemik ve hemorajik olayların eşlik ettiği ; Kafa travmasının olması buna yönelik acil cerrahi girişim uygulanması ile Elektif operasyon kararı verilmiş intrakraniyal anevrizması bulunan iki hasta grubunu çalışmaya aldık.

3.1. Hastalar ve Metod

Grup1 olarak; ASA I-II grubuna dahil edilen , acil şartlarda External Ventriküler Drenaj kateteri uygulanan 0-60 yaş grubu, Glasgow Koma Skoru 8 ve 8 in altında olan kafa travmalı hastaları aldık.Preoperatif nörolojik değerlendirmesini, preoperatif kompute tomografi sonucunu kaydettik. Hasta yakınlarına

sorularak, sigara öyküsü, diyabetes mellitus öyküsü, geçirilmiş serebrovasküleröykü, hipertansiyon öyküsü ve antihipertansif ilaç kullanıp kullanmadığı not edildi.

Hastaların hepsi entübe vaziyette operasyon odasına girdi.

Hastalar peroperatif ; EKG monitörizasyonu,Puls oximetre cihazı ile oksijenizasyon takibi, 16-18 gauge branül ile ek damaryolu açılması, radial artere yerleştirilen 20 gauge branül ile invazif arter basıncı ölçülmesi, entidal CO2 ölçümü, ihtiyaca göre femoral vene 7.5 F santral venöz kateter yerleştirilmesi yapılarak takip edildi.

Anestezi idamesinde, 0.8-1 MAC sevofluran, %50 oksijen, %50 kuru hava, narkotik analjezik olarak fentanyl, kas gevşetici olarak da cis-atrakuryum kullanıldı.Operasyon odasına girişte; Kafatasına Burr-holl tekniği ile delik açılması esnasında; Extrenal Ventriküler Direnaj (EVD)kateteri takıldıktan sonra; Dekompresyon yapılacaklarda cilt insizyonu, kemik kaldırılması,dura açılması,duraplasti sonrası,cilt kapanması esnasında; Ve operasyon sonunda: sistolik/diastolik ve orta arter basıncı ,kalp atım hızı,periferik O2 saturasyonu ,entidal CO2 , özafagial ısı ölçümleri kaydedildi.

Hastalardan; EVD kateteri takıldıktan hemen sonra, dekompresyon yapıldıysa sonunda ve postoperatif olarak 1. günde kateterden 2 ml kadar sistatin –c düzeylerine bakmak için BOS örneği alındı ve –20 C de saklandı.

Postoperatif değerlendirme de;Postoperatif komputeze tomografi sonucu, sedasyonu kesildikten sonraki nörolojik muayenesi, yoğun bakım ünitesinde kalış süresi ve GOS (glasgow outcome skoru) kaydedildi.

Grup 2 olarak ta ;ASA I-II grubunda yer alan ,nörolojik şikayeti nedeni ile komputeze tomografi çektilirip spontan subaraknoid kanama görülen ,serebral anjiyografi ile intrakraniyal anevrizması tespit edilerek elektif şartlarda operasyonu planlanan 20 - 65 yaş grubunda ki hastaları aldık.

Preoperatif olarak; Komputerize tomografi ve serebral anjiyografi sonucu,vazospazm açısından transkraniyal doppler değerlendirmesi, anevrizmanın Hunt-Hess ve Ficscher sınıflamasına göre grade, nörolojik muayenesi, sigara, hipertansiyon ve diyabetes mellitus öyküsü, antihipertansif ilaç kullanıp kullanmadığı kaydedildi.

Hastalar, operasyon odasına girmeden önce, nörolojik durumlarına göre 2 mg midazolam ile sedatize edildi.

Hastaların peroperatif dönemde; EKG monitörizasyonu,puls oximetre ve noninvazif manşon ile tansiyon ölçümü yapıldı.Anestezi indüksiyonu için,tiyopental sodyum,remifentanyl,cis-atrakuryum uygulandı.İndüksiyon sonunda, invaziv arteriel basınç monitarizasyonu için 20 gauge branül radial artere yerleştirildi.Entübe edildikten sonra,internal juguler ven den 7.5 F santral venöz kateter takıldı. Daha sonra hastalara lumbal yan pozisyon verilerek nöroşirürji tarafından L4-5 seviyesinden 16 gauge epidural iğne ile intratekal aralığa girilip BOS geldiği görüldükten sonra kateter yerleştirildi.

Operasyon odasına girişte, indüksiyon sonunda, entübasyon sonunda sistolik/diastolik, ortalama arter basıncı, kalp atım hızı, Spo2 değerleri not edildi.Sırası ile ;Lumbal ponksiyon sonrası, cilt insizyonu, kemik kaldırılması, dura açılması, beyin ekartasyonu, geçici klip konulanlarda öncesi ve sonrasında, kalıcı klip sonrası, dura kapanması, kranyum kapanması, cilt kapanması ve operasyon sonu aşamalarında ,sistolik/diastolik, orta arter basıncı, kalp atım hızı, Spo2, entidal CO2, transözafagial ısı ölçümleri ve geçici klip süreleri, intraoperatif rüptür olup olmadığı kaydedildi.

Hastaya lumbal kateter takıldıktan hemen sonra, kalıcı klip sonrası ve post operatif lumbal kateter çekilmeden önce 2 ml kadar BOS örneği alınarak eksi 20 C de saklandı. Postoperatif nörolojik muayenesinde gerileme olup EVD takılan hastalardan ek BOS örneği alındı.

Postoperatif değerlendirmede; anestezi etkisi geçtikten sonraki nörolojik muayenesi,postoperatif kompute rize tomografi sonucu, yoğun bakım ünitesine alınıp alınmadığı, yoğun bakım kalış süresi, GOS (glasgow outcome skoru), transkraniyal doppler ile vazospazm değerlendirilmesi kaydedildi.

3.2. Verilerin Değerlendirilmesi:

Araştırma verileri, SPSS versiyon 13.0 (Statistical Package for social sciences) programına yüklenmiştir. Çalışmamızda; sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı, ortalama kan basıncı, kalp atım hızı, entidal karbondioksit, oksijen saturasyon , ısı değerleri, giriş sistatin-c,klip sonu sitatin-c, postoperatif sistatin-c değerleri, glaskow outcome skoru, sigara içenlerle içmeyenlerin değerleri, yaş, yoğun bakım süreleri, ort $\pm$ SD şeklinde belirtilmiştir.

İstatiksel zmlmelerde kullanılan testler ise şöyledir;

Nonparametrik iki grup karşılaştırılmasında Mann-whitney testi,

Parametrik iki grup arasındaki karşılaştırmada ise, bağımsız örneklerde t testi (iki ortalama arasındaki farklılığın anlamlılık testi, student-t testi) kullanıldı.

Grup içi karşılaştırmada kullanılan test, eşleştirilmiş örneklerde t testi ya da iki eř arasındaki farkın anlamlılık testi (paired sample test) idi.

Değişkenler arasındaki ilişkinin belirlenmesinde ‘pearson korelasyon analizi’ kullanılmıştır.

Gruplar arasındaki sistatin-c karşılaştırmasında power analizi yapılmıştır.

İstatiksel anlamlılık düzeyi $\alpha=0,05$ olarak alınmıştır.

4.BULGULAR

İki gruptaki hastalara ait demografik veriler aşağıda gösterilmiştir.

Çizelge 4.1. Olguların yaş ve yoğun bakım süresi ortalamaları (ort $\pm$ SD)

Gruplar	Grup I (n=25)		Grup II (n=20)	
	ortalama	SD	ortalama	SD
Yaş	26,64	19,02	49,15	9,82
Yoğun bakım süre	29,24	28,67	12,44	21,49

Çizelge 4. 2. Grupların cinsiyet yüzdeleri

Gruplar	Grup I(n=25)	Grup II(n=20)
Erkek	%72	%50
Kadın	%28	%50

Grupların Hemodinamik Parametrelerin Değerlendirilmesi

Çizelge 4.3. Grup I in sistolik kan basıncı değerleri (ort $\pm$ SD)

	Grup I (n=25)	
	ortalama	SD
Giriş	128,12	28,17
Burr-holl açılması	120,48	24,92
EVD sonu	118,48	22,25
Cilt insizyonu	119,15	27,70
Kemik kaldırılması	114,38	29,14
Dura açılması	100,92 *	32,42
Duraplasti	97,07 *	31,70
Cilt kapanması	104,07 *	26,81
Operasyon sonu	114,60 *	23,51

(*) $p < 0.05$ =giriş değerlerine göre istatistiksel anlamlılık

Çalışmamızda grup içi karşılaştırmalarda, Grup I de; Dura açılması, dura-plasti, cilt kapanması ve operasyon sonu dönemlerinde sistolik arter basıncında giriş değerine göre istatistiksel olarak anlamlı düşme gözlemlendi.

Çizelge 4.4. Grup I in diastolik kan basıncı değerleri(ort+/-SD)

	Grup I (n=25)	
	Ortalama	SD
Giriş	73,00	15,55
Burr-holl açılması	68,16	14,29
EVD sonu	67,28	14,96
Cilt insizyonu	69,38	19,24
Kemik kaldırılması	65,38	16,14
Dura açılması	58,61	19,60
Duraplasti	54,84 *	18,42
Cilt kapanması	59,69 *	16,72
Operasyon sonu	65,20 *	15,59

(*) $p<0.05$ =giriş değerlerine göre istatistiksel anlamlılık

Grup I in olgularında; Duraplasti, cilt kapanması, operasyon sonu dönemlerinde diastolik kan basıncında giriş değerine göre istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptandı.

Çizelge 4.5. Grup I in ortalama kan basıncı değerleri (ort+/-SD)

	Grup I (n=25)	
	Ortalama	SD
Giriş	87,76	18,71
Burr-holl açılması	84,76	15,14
EVD sonu	82,96	16,19
Cilt insizyonu	85,76	17,11
Kemik kaldırılması	81,46	19,02
Dura açılması	71,92	21,60
Duraplasti	65,38 *(anlamlı düşüş saptandı)	22,70
Cilt kapanması	72,92	20,10
Operasyon sonu	81,08	16,64

Çizelge 4.6. Grup I in kalp atım hızlarının değerlendirilmesi (ort+/-SD)

	Grup I (n=25)	
	ortalama	SD
Giriş	104,40	34,01
Burr-holl açılması	103,48	30,06
EVD sonu	104,88	28,81
Cilt insizyonu	98,30	26,18
Kemik kaldırılması	103,07	29,82
Dura açılması	106,23	29,85
Duraplasti	105,69	31,48
Cilt kapanması	105,61	33,87
Operasyon sonu	105,04	34,80

Olguların kalp atım hızları açısından dönemlerde, giriş değerine göre anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0.05$).

Çizelge 4.7. Grup I in oksijen saturasyon değerleri(Ort+/-SD)

	Grup I (n=25)	
	ortalama	SD
Giriş	98,56	4,72
Burr-holl açılması	99,00	4,59
EVD sonu	98,52	6,98
Cilt insizyonu	99,84	0,37
Kemik kaldırılması	100,00	0,00
Dura açılması	95,23	17,19
Duraplasti	99,76	0,83
Cilt kapanması	99,84	0,55
Operasyon sonu	99,12	3,99

Olguların oksijen saturasyon değerleri, giriş değerine göre anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$).

Çizelge 4.8. Grup II nin Giriş ve cilt insizyonu dönemindeki hemodinamik parametrelerinin karşılaştırılması

	Giriş		Cilt insizyonu		P
	ortalama	SD	ortalama	SD	
Sistolik KB	150,45	23,38	145,55	32,46	0,57
Diastolik KB	87,95	12,10	85,80	20,54	0,66
Ortalama KB	105,90	15,71	109,00	25,38	0,65
Kalp hızı	71,35	15,80	70,55	14,20	0,87
Spo2	97,60	1,95	99,50	1,10	0,00

Grup II nin giriş ve cilt insizyonu dönemindeki hemodinamik parametreler arasındaki farklılıkların değerlendirmesinde, sadece giriş periferik oksijen saturasyonu, cilt insizyonu periferik oksijen saturasyonu değerine göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur ($p<0.05$).

Çizelge 4.9. Grup II nin lumbal ponksiyon ve cilt insizyonu dönemlerindeki hemodinamik parametrelerin karşılaştırılması

	Lumbal ponksiyon		Cilt insizyonu		P
	ortalama	SD	ortalama	SD	
Sistolik KB	12,35	21,57	145,55	32,46	0,015
Diastolik KB	70,75	18,43	85,80	20,54	0,019
Ortalama KB	91,55	18,94	109,00	25,38	0.017
Kalp hızı	68,55	12,26	70,55	14,20	0,622
Entidal CO2	30,80	2,78	29,25	2,59	0.005
Spo2	99,30	1,03	99,50	1,10	0,214
Isı	36.06	0,57	35,74	0,74	0.000

Grup II nin lumbal ponksiyon ve cilt insizyon dönemleri arasında hemodinamik olarak farklılıklar açısından; Cilt insizyon dönemindeki sistolik, diastolik, ortalama kan basıncındaki değerler lumbal ponksiyon dönemindeki değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ($p<0.005$).

Fakat cilt insizyon aşamasındaki entidal CO2 ve ısı değerleri lumbal ponksiyon aşamasındaki değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur ($p<0.005$).

Çizelge 4.10. Grup II nin cilt insizyonu ve kemik kaldırılması dönemlerindeki hemodinamik parametrelerin karşılaştırılması

	Cilt insizyonu		Kemik kaldırılması		P
	ortalama	SD	ortalama	SD	
Sistolik KB	145,55	32,46	123,55	12,16	0,009
Diastolik KB	85,80	20,54	70,00	13,10	0,000
Ortalama KB	109,00	25,38	89,90	13,75	0,001
Kalp hızı	70,55	14,20	56,85	14,90	0,007
Entidal CO2	29,25	2,59	27,30	1,86	0,000
Spo2	99,50	1,10	99,40	0,99	0,494
Isı	35,74	0,74	35,52	0,75	0,001

Grup II nin cilt insizyonu ve kemik kaldırılması dönemleri arasındaki hemodinamik parametrelerin değerlendirilmesinde, periferik oksijen saturasyonu değeri hariç, tüm parametrelerde cilt insizyonu döneminde, kemik kaldırılması dönemine göre istatistiksel olarak anlamlı yükseklik saptandı ($p<0.05$).

Çizelge 4.11. Grup II nin kemik kaldırılması ve beyin ekartasyonu dönemlerindeki hemodinamik parametrelerinin karşılaştırılması

	Kemik kaldırılması		Beyin ekartasyonu		P
	ortalama	SD	ortalama	SD	
Sistolik KB	123,55	12,16	126,00	13,03	0,545
Diastolik KB	70,00	13,10	70,05	9,68	0,984
Ortalama KB	89,90	13,75	90,65	10,33	0,801
Kalp hızı	56,85	14,90	55,95	7,89	0,773
Entidal CO2	27,30	1,86	26,77	3,13	0,458
Spo2	99,40	0,99	95,90	16,63	0,365
Isı	35,52	0,75	40,31	20,03	0,338

Grup II nin kemik kaldırılması ve beyin ekartasyonu dönemleri arasındaki gözlenen hemodinamik farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$).

Çizelge 4.12. Grup II nin geçici klip konması ile kalıcı klip konması arasındaki hemodinamik parametrelerin karşılaştırılması

	Geçici klip		Kalıcı klip		P
	ortalama	SD	ortalama	SD	
Sistolik KB	126,40	19,59	136,40	21,54	0,010
Diastolik KB	76,73	10,10	78,13	14,30	0,615
Ortalama KB	94,20	12,85	98,53	16,35	0,173
Kalp hızı	71,73	12,93	69,86	13,93	0,031
Entidal CO2	27,8	3,71	28,69	3,44	0,005
Spo2	94,46	19,51	94,33	19,49	0,546
Isı	42,54	25,18	42,54	25,18	1,000

Grup II nin geçici klip ve kalıcı klip dönemleri arasında hemodinamik karşılaştırma açısından, sistolik kan basıncı kalıcı klip döneminde geçici klip dönemine göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek ($p<0.05$); kalp hızı kalıcı klip döneminde geçici klip dönemine göre istatistiksel olarak anlamlı düşük ($p<0,05$); entidal CO2 kalıcı klip döneminde geçici klip dönemine göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ($p<0.05$).

Çizelge 4.13. Grup II nin kalıcı klip ve operasyon sonu aşamalarının karşılaştırılması

	Kalıcı klip		Operasyon sonu		P
	ortalama	SD	ortalama	SD	
Sistolik KB	135,90	19,80	126,45	21,60	0,069
Diastolik KB	77,35	14,58	73,70	13,75	0,219
Ortalama KB	97,85	16,35	92,85	13,35	0,201
Kalp hızı	68,65	15,32	67,90	13,95	0,760
Entidal CO2	27,97	3,69	27,40	4,10	0,198
Spo2	95,70	16,91	96,80	12,93	0,235
Isı	41,13	22,92	33,98	7,56	0,346

Grup II nin kalıcı klip ve operasyon sonu aşamalarındaki hemodinamik parametrelerin karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0.05$).

Çizelge 4. 14. Grup II nin giriş ve operasyon sonu hemodinamik parametrelerinin karşılaştırılması

	Giriş		Operasyon sonu		P
	ortalama	SD	ortalama	SD	
Sistolik KB	150,45	23,38	126,45	21,60	0,000
Diastolik KB	87,95	12,10	73,70	13,75	0,000
Ortolama KB	105,90	15,71	92,85	13,35	0.002
Kalp hızı	71,35	15,80	67,90	13,95	0,485
Spo2	97,60	1,95	96,80	12,93	0.763

Grup II nin giriş ve operasyon sonu hemodinamik parametreleri arasında gözlenen farklılık olarak; Girişteki sistolik,diastolik ve ortalama kan basınçları değerleri, operasyon sonundaki değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ($p<0.05$).

Grup I in preoperatif glaskow koma skorları ile glaskow outcome skorlarının karşılaştırılmasına bakacak olursak;

Çizelge 4. 15.

	Ortalama	SD	P
Pre GKS	5,96	1,79	0,000
GOS	2,52	1,50	

Grup I in, preoperatif glaskow koma skorları ile glaskow outcome skorları arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$).

Çizelge 4.16. Grup I in giriş, dekompresyon sonu ve postoperatif BOS sistatin-c düzeylerinin preoperatif glaskow koma ve glaskow outcome skorları ile istatistiksel ilişkisinin gösterilmesi

	Giriş sistatin-c	Dekompresyon sistatin-c	Postoperatif sistatin-c
Preoperatif GKS	0,065	0,439	0,563
GOS	0,823	0,852	0,434

Aralarındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı($p>0.05$).

Grup I in %28 de postoperatif tomografisinde iskemi bulgusu yokken, %72 de iskemiye ait bulgu görülmüştür.

Grup I in postoperatif tomografisinde iskemi olanlar ve olmayanlar ile giriş ve postoperatif sistatin-c düzeyleri arasındaki ilişkinin karşılaştırılması şöyledir.

Çizelge 4. 17.

	Tomo-İskemi		Tomo-İskemi yok		P
	ortalama	SD	ortalama	SD	
Giriş sistatin-c	0,58	0,44	0,97	1,14	0,406
Postop.sistatin-c	0,87	0,69	0,81	0,58	0,952

Giriş sistatin-c düzeyleri ile postoperatif olarak tomosunda iskemi olup olmaması arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı($p>0,05$). Yine postoperatif sistatin-c düzeyleri ile postoperatif dönemdeki tomografilerde iskemi olması veya olmaması arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p<0.05$).

Grup II deki hastaların preoperatif dönemdeki Hunt-Hess, Fisher ve transkranyal doppler değerlendirmelerinin sayı ve yüzde olarak belirtecek olursak;

Çizelge 4.18. HUNT-HESS e ait değerler

	SAYI(n=20)	YÜZDE (%)
H-H 0	1	5
H-H 1	5	25
H-H 2	8	40
H-H 3	5	25
H-H 5	1	5

Çizelge 4.19.FISHER a ait değerler

	SAYI(n=20)	YÜZDE(%)
F-1	2	10
F-2	6	30
F-3	6	30
F-4	6	30

Çizelge 4.20. TRANSKRANYAL DOPPLER e ait değerler

	SAYI(n=20)	YÜZDE (%)
Vazospazm yok	10	50
Hafif vazospazm	7	35
Orta derecede vazosp.	2	10
Şiddetli vazospazm	1	5

Çizelge 4.21. Preoperatif glaskow koma skoru değerleri

	SAYI(n=20)	YÜZDE(%)
GKS- 15	17	85
GKS- 14	2	10
GKS- 8	1	5

Çizelge 4.22. Glaskow outcome skoru değerleri

	SAYI(n=20)	YÜZDE(%)
GOS- 1	2	10
GOS- 2	3	15
GOS- 3	2	10
GOS- 4	1	5
GOS- 5	12	60

Grup II deki hastaların postoperatif dönemde tomograflerinde iskemi olanlar ve olmayanların sayı ve yüzde değerleri,

Çizelge 4.23. Postoperatif tomografi değerlendirmesi

	SAYI(n=20)	YÜZDE(%)
İskemi var	7	35
İskemi yok	13	65

Grup II deki hastaların intraoperatif rüptür değerlendirmesi

Çizelge 4.24. intraoperatif rüptür

	SAYI(n=20)	YÜZDE(%)
Rüptür yok	18	90
Rüptür var	2	10

Grup II nin giriş, klip sonu, postoperatif sistatin-c düzeyleri ve glaskow outcome skorları ile postoperatif dönemde tomografide iskemi bulgusunun karşılaştırılması

Çizelge 4.25

	Tomo-iskemi var		Tomo-iskemi yok		P
	ortalama	SD	ortalama	SD	
Giriş sistatin-c	1,25	0,74	1.20	0,38	0,937
Klip sistatin-c	3,26	2,55	1,31	0,73	0,013
Post sistatin-c	2,56	2,56	1,42	0,89	0,062
GOS	2,00	0,81	4,92	0,27	0,000

Yukarıdaki tabloda da görüldüğü gibi; Postoperatif olarak tomografisinde fokal iskemi bulgusu olanların klip sonrası bakılan sistatin-c düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur.

Grup II deki hastaların ; Hunt-Hess, Fisher, GOS, giriş sistatin-c, klip sonu sistatin-c, postoperatif sistatin-c düzeylerinin birbiri ile olan korelasyonlarına bakıldı.Hastaların Hunt-Hess ve Fisher gradeleri ile GOS arasında anlamlı ilişki saptanamadı.Diğerleri ile ilgili yorumlar, tartışma bölümünde belirtilmiştir.

Her iki grup için; Giriş sistatin-c düzeylerinin, sigara içilip içilmemesi ile olan ilişkilerine bakıldı.

Çizelge 4.26. Grup I giriş sistatin-c ve sigara karşılaştırılması

	Giriş sistatin -c		P
	ortalama	SD	
Sigara içiyor	0,94	0,90	0,136
Sigara içmiyor	0,46	0,37	

Giriş sistatin-c düzeyi ile sigara içimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı($p>0,05$).

Çizelge 4.27. Grup II giriş sistatin-c ve sigara karşılaştırılması

	Giriş sistatin-c		P
	ortalama	SD	
Sigara içiyor	1,45	0,72	0,201
Sigara içmiyor	1,12	0,39	

Grup II de de giriş sistatin-c düzeyi ile sigara içimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0,05$).

En son olarak her iki grubun giriş ve postoperatif sistatin-c düzeyleri karşılaştırıldı.

Çizelge 4. 28. Gruplar arası giriş ve postoperatif sistatin-c düzeylerinin karşılaştırılması

	Grup I (n=25)		Grup II (n=20)		P
	ortalama	SD	ortalama	SD	
Giriş sistatin-c	0,70	0,71	1,22	0,51	0,012
Postop sistatin-c	0,85	0,65	1,82	1,70	

Sonuç olarak; Kafa travması hastalarının giriş ve postoperatif sistatin-c düzeyleri; Anevrizma hastalarının giriş ve postoperatif sistatin-c düzeylerine göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur ($p<0.05$).

Gruplar arası, sistatin-c karşılaştırmasında hem giriş sistatin-c, hem postoperatif sistatin-c değerleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştu.

Giriş sistatin-c için yapılan power analizi %74 olarak saptandı.

Postoperatif sistatin-c için yapılan power analizi ise %68 olarak belirlendi.

5.TARTIŞMA

Sistatin-c nin, nöroprotektif bir protein mi yoksa nörodejenerasyonda bir mediatör mü olduğu tartışmalı bir konudur (39). Biz de beynin iskemik olaylarında, koroid pleksustan serebro- spinal sıvıya salgılanan sistatin-c düzeylerini ölçerek, sistatin-c nin her iki hasta grubunda prognoz üzerine etkisini araştırmayı planladık.

Örneğin, Neuroscience dergisinin 2004 sayısında (40),serebral iskemide sistatin-c nin nöroprotektif etkisi ile ilgili bir rat çalışması yayınlanmıştır. Ratlar iki gruba ayrılmıştır; birinci grupta,sistatin-c yetmezliği olan ratlar. İkinci grupta,sistatin-c düzeyi normal ratlar. Bu ratlarda fokal ve global iskemi olmak üzere iki model oluşturulmuştur. Fokal iskemi modelinde her iki grup rata 40 dakika kadar süren middle serebral arter oklüzyonu uygulanarak daha sonra reperfüze edilmiş. Reperfüzyondan 48 saat sonra hayvanlara anestezi verilerek dekapitasyonla öldürülmüş. Hızlı bir şekilde beyinleri çıkartılarak enfarkt sahalarının volümleri hesaplanmış. Sistatin-c yetmezliği olan farelerin enfarkt volümleri belirgin olarak daha geniş saptanmış.Global iskemi modelinde ise, ratların her iki common karotid arteri 12 dakika kadar oklüze edilmiş. Ardından reperfüze edilmiş. Dört gün sonra da anestezi verilip, ratlar öldürüldükten sonra beyinleri hızlı bir şekilde çıkarılmış. Talamus, hipokampus,korteksten koronal kesitler alınmış. Nöronal hasar, tüm nöronal hücre sayısının yüzdesi olarak hesaplanmış (0=hasar yok , 1=0-%10, 2=%10-%50, 3=%50-%100). Sistatin-c yetmezliği olan farelerin iskemik hasarının diğer gruba göre daha az olduğu saptanmış.

Bu çalışma göstermektedir ki, fokal iskemide, sistatin-c nin etkisi nöroprotektif(katepsinler üzerine inhibitör etki)

Global iskemide ise, nöronal hücre ölümüne katkısı olmaktadır (katepsinlerin inhibe edilemeyip etkilerinin daha da artması).

Bizim de anevrizma hastalarında, postoperatif tomografilerinde iskemi tespit ettiklerimizde, iskemi tespit etmediklerimize göre; intraoperatif dönemde kalıcı klip konulduktan sonra alınan BOS örneklerinde, sistatin-c düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur.

Diğer hastalar da; iskemik alanın büyüklüğüne göre GOS değerleri, 2-4 arasında olmak üzere hastaneden taburcu edilmişlerdir. GOS değerleri ile klip sonu ve postoperatif sistatin-c düzeyleri arasında negatif korelasyon bulunmuştur. GOS değerleri düşük olan hastaların aynı şekilde klip sonu sistatin-c düzeylerini de yüksek saptadık.

Anevrizma hastalarının; Hunt-Hess ve Fisher gradeleri ile GOS arasında anlamlı bir korelasyon saptanamamıştır. Anevrizma hastalarında; Hunt-Hess ile Fisher gradeleri arasında pozitif korelasyon, Hunt-Hess ile klip sonu ve postoperatif sistatin-c düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptamışken; Fisher ile giriş-klip sonu-postoperatif sistatin-c düzeyleri arasında anlamlı korelasyon saptayamadık. Ayrıca klip sonu sistatin-c düzeyi ile postoperatif sistatin-c düzeyi arasında anlamlı korelasyon saptadık

1995 te Palm ve arkadaşları (41); ratlarda global iskemi sonrasında hipokampal bölgede ki dejeneren nöronlarda sistatin-c artışını göstermiştir. Böylelikle sistatin-c nin nöron ölümündeki rolleri gündeme gelmiştir.

2001 Seyfried ve arkadaşlarının (42) ratlarda yaptığı bir çalışma da, Middle serebral arter oklüzyonu ile fokal beyin iskemisi oluşturulmuştur. Sistein proteinaz inhibitörlerinden Stefin A ve CP 1 in enfarkt alanını azalttığı gösterilmiştir. Bundan dolayı sistein proteinazların potent bir inhibitörü olan sistatin-c nin nöroprotektif etkiye yardımcı olabileceği düşünülmüştür.

Fakat sistatin-c nin , nöron ölümü ve serebral iskemi üzerine endojen rolü ile ilgili araştırmalar çok azdır.

Sistatin-c nin, beyindeki kesin rolü net değildir. Hirohisa ve arkadaşları 1996 Brain Research de yayınlanan makalelerinde (43) ; ratların iskemik hipokampus bölgesindeki nöronlarında sistatin-c nin rolünü araştırmışlardır. Sistatin-c nin, nöronların dejeneratif proçesine karıştığı rapor edilmiştir. Çalışmanın amacı, rat hipokampusunda iskemi öncesi ve sonrası sistatin-c nin dağılım paternindeki değişiklikleri belirlemek olmuş. 25 tane rat beş gruba ayrılmış. Kontrol grubu ve iskemi oluşturulduktan sonra birinci gün , dördüncü gün, yedinci gün ve ondördüncü gün beyinleri incelenen gruplar şeklinde belirlenmiş. Kontrol grubuna bilateral karotid arter oklüzyonu yapılmadan anestezi verilmiş. Diğer gruba bilateral common karotid arterleri oklüze edilerek iskemi oluşturulmuştur. İskemiden sonraki; birinci, dördüncü, yedinci, ondördüncü günlerde dekapitasyon ile anestezi altında hayvanlar, kontrol grubu da dahil olmak üzere öldürülmüş.

Beyinler çıkartıldıktan sonra 24 saat derin dondurucuda koruma solüsyonunda bekletilmiş. Daha sonra koronal kesitler uygulanarak hipokampus bölgesi ayrıştırılmış. Hipokampusta ki piramidal nöronlar, morfolojik ve immünositokimyasal olarak incelenmiştir. Morfolojik inceleme de; Kontrol grubunda piramidal nöronlar normal görünmekteymiş. İskemi oluşturulan gruba gelince, iskemi sonrası birinci günde aynı kontrol grubunda olduğu gibi piramidal nöronlarda herhangi bir nekroz durumu görülmemiş. Dördüncü günde, nöronlarda atrofi görülmüş, yedinci günde piramidal nöron sayısında belirgin azalma göze çarpmış. Ondördüncü günde ise tüm piramidal nöronların ortadan yok olduğu saptanmış. İmmünositokimyasal inceleme de ise, immünoreaktivite yoluyla sistatin-c belirlenmeye çalışılmıştır. Kontrol grubunun hipokampusunda, piramidal nöronlarda ve astrositlerde sistatin-c pozitifliği gösterilmiş. İskemiden bir gün sonra ise neredeyse hipokampal bölgedeki pozitiflik ortadan kaybolmuş, burada henüz nöron ölümü olmadığı görülmüştür.

Gecikmiş nöron ölümü dört ila ondördüncü gün arasında gözlenmiştir. İskeminin dördüncü gününden itibaren sistatin-c pozitifliği astrositlerde ve piramidal nöronlarda artmaya başlamıştır. Ondördüncü gün sonunda piramidal nöronlarda ve astrositlerde geniş bir yayılım göstermiştir. Tüm bunlar göstermektedir ki; sistatin-c nin, yaralanma sonrası santral sinir sistemi nöronlarında meydana gelen dejeneratif değişikliklerde rolü bulunmaktadır.

Bilmekteyiz ki sistatin c sadece astrositler tarafından oluşturulmamaktadır, keza sekrete edilmektedir.

İskemiden sonraki birinci günde piramidal nöronlarda, lizozomal sistein proteazlar olarak bilinen katepsin B ve L nin artmaya başladığı bilinmektedir. Yaklaşık yedinci güne kadar artışları devam etmektedir . İskemiye takiben, piramidal nöronlarda sistein proteazların miktarının artması, beraberinde ko-insidental olarak hipokampusta ki piramidal nöronlar etrafında, sistatin-c nin olmamasının bir işareti olarak gözükmemektedir . Muhtemelen bundan dolayı iskemiye yanıt olarak astrositlerden, hızlı bir şekilde sistatin-c salınımı meydana gelmektedir. Bu da piramidal bölgede, immunoreaktivitenin olmaması ile ilişkili olabilir.

Yararlı nöroprotektif etkileri olduğu söylenen proteaz inhibitörlerinin, pre iskemik dönemde uygulanmasının etkisiz olacağı yukarıda belirtilen durumla desteklenmektedir.

İskemiden sonraki, 4 cü ve 7 ci günlerde piramidal katmandaki atrofik nöron kalıntılarında sistatin-c immunoreaktivitesi kaydedilmiştir.

Burada immonoreaktivite oluşturan sistatin-c nin, tam kaynağı net değildir. Bununla birlikte , muhtemelen astrositlerin yakınında yer alan piramidal nöronlardan kaynaklandığı belirtilmektedir. Ek olarak sistatin-c nin varlığı; immunoreaktivite yöntemi ile, mikroglialar, makrofajlar ve de astrositlerde olmak üzere gösterilmiştir. Mikroglialar, iskemi sonrasında lipid fagositleri haline

dönüşmektedirler. Sistatin-c nin, piramidal katmandaki dejeneratif nöronlara serebrospinal sıvıdan gelmesi olasılığı bulunmaktadır. Çünkü serebrospinal sıvı, sistatin-c (gama trace protein) den zengindir. Ve serebrospinal sıvı ile ekstrasellüler boşluk arasında herhangi bir bariyer bulunmamaktadır. Sistatin-c, koroid pleksustan serebrospinal sıvıya salgılanmaktadır. Bu yüzden sistatin-c oluşumuna katkısı olan astrositler, mikroglialar ve koroid pleksus hücrelerini de değerlendirmede göz önünde tutmak gerekir.

Sonuç olarak; bu çalışmada sistatin-c, nörodejeneratif sürecin akut fazında önemli bir rol oynamaktadır.

Serebral iskemide nöron ölümünden sorumlu mekanizmalardan birinin apoptozis olabileceği rapor edilmiştir. Bu çalışmada, gösterilen sistatin-c nin immunoreaktivitesindeki akut değişiklikler ile proteolizin giderek artışıdır. Ve bu durum da, iskemi sonrası nörodejeneratif süreçte apoptozis ile ilişkisini destekleyebilir.

Mevcut bulgular açıkça göstermektedir ki; nöronlarda saptanan sistatin-c nin iskemi sonrası gecikmiş nöron ölümü mekanizmasının açıklanmasına katkısı olabileceğidir.

Sistatin-c nin beyindeki fonksiyonu halen net değildir. Fonksiyonlarındaki farklılıklar, santral sinir sistemi içindeki diğer proteaz inhibitörleri ile ilişkili olabilir. Sistatin-c nin Örneğin, nöropeptid aktivasyon ve inhibisyonunun modülasyonu, nöron proliferasyonu veya nöronal koruma gibi özellikleri gösterilmiştir.

Serebral iskemi sonrası, spesifik ve nonspesifik proteaz inhibitörlerinin nöronal koruma ile ilgili aktivasyonları gösterilmiştir. Buradaki incelemeler; postiskemik nöronal dejenerasyona proteolitik aktivitenin katkısı olduğunu belirtmiştir.

1995 yılında Donald ve arkadaşları, Sistatin-c nin nöronal sağ kalım üzerine önemli rolü bulunduğunu gösteren bir çalışma yayınlamışlardır.

Araştırmacılar, serebral iskemi sonrası sistatin-c varlığını göstermek için immunohistokimyasal bir yöntem kullanmışlardır. Aldıkları sonuçlardan bahsedecek olursak; kontrol grubundaki normal rat beyinlerinin lateral koroid pleksusundaki epitel hücrelerinin stoplazmasında, sistatin-c immunoreaktivitesi belirtilmiştir. Diğer literatür bilgilerinden farklı olarak, normal beynin asrositlerinde sistatin-c immunorektivitesine rastlayamamışlardır.

Çalışmada, nöronal dejenerasyonun progresyonu ile hipokampüsteki nöronlarda sistatin-c immunreaktivitesi artışı aynı zamanda ve birbiriyle uyumlu ortaya çıkmıştır. Özellikle iskemi sonrası 7. günde, 1. ve 3. güne kıyasla hipokampal bölgede, sistatin-c immunoreaktivitesinin daha çok arttığı gözlenmiştir. Ek olarak, iskemiye takiben erken dönemle karşılaştırıldığında hipokampüsteki astrositik reaksiyonun özellikle 7. ve 14. günler arasında arttığı saptanmıştır.

İskemi sonrasında, sistatin-c immunreaktivitesinin geç ortaya çıkması ile aynı zamanda nöron ölümünün de geç ortaya çıktığı belirtilmiştir. Bu çalışmanın bulguları da, post-iskemik nörodejeneratif yanıtta sistatin-c nin iştiraki olabileceğini göstermiştir.

Sistatin-c nin hasarlı nöronlarda nasıl yer aldığı ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. Yasuhara ve arkadaşları (44,) sistatin-c mRNA sını hipokampal nöronlarda saptamışlardır. Buradaki nöronlar veya astrositlerin sistatin-c üretebileceğini belirtmişlerdir. Diğer muhtemel yol da sistatin-c nin koroid pleksustan salgılanarak serebrospinal sıvıya geçmesi ve oradan birtakım substratlar aracılığı ile dejenere nöronlara taşınmasıdır.

Beynin multipl fizyolojik ve patofizyolojik süreçleri, proteaz aktivitesi ile proteaz inhibitörleri arasındaki hassas bir denge sayesinde değiştirilmektedir. Bu çalışmada ki sonuçlarda göstermektedir ki, sistatin-c tarafından lizozomal sistein

proteaz aktivitelerinin dengelenmesi gecikmiş nöron ölümünde önemli rol oynamaktadır.

Günümüzdeki çalışmalarda, iskemi sonrası proteolizize, hücre iskeleti proteininin yapısının bozulmasının katkısı ile nöron ölümü meydana geldiği belirtilmektedir.

Bundan dolayı bu çalışmanın ve diğer çalışmaların bulguları, sistatin-c nin beyinde iskemi sonrası dejenere piramidal nöronlarda sistein proteaz aktivitesinin sınırlandırılmasında, beyni koruyucu endojen mekanizma olarak rol oynadığını desteklemektedir.

Hasarlanmış nöronlarda sistatin-c sentez ve/veya birikiminin artması, nöron sağ kalımı üzerindeki kritik önemini gösterebilmektedir. Sistatin-c nin hasar görmüş beyindeki proteaz aktivitesinin regülasyonunda çok önemli rolü bulunmaktadır.

Atsushi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada (45), ise, sistatin-c ile ilgili yukardaki bulgulara zıt bulgular elde edilmiştir. Bu çalışma gene ratlarda yapılmıştır. Ratların çıkartılan beyinlerindeki hipokampus kesitlerine, sistatin-c katepsin-B ile beraber enjekte edilmiş. 3 ila 14 gün arasında meydana gelen histopatolojik değişiklikler immunohistokimyasal yöntem ile mikroskop altında incelenmiştir.

Sonuç olarak, hipokampal bölgedeki nöron kaybı sistatin-c enjekte edilmeyen rat grubuna göre belirginmiştir.

Enjekte edilen sistatin-c nin, normal BOS değerinin 15 katı kadar yüksek olması nöronlara toksik etkisi varmış gibi gözükmemektedir. Bununla beraber, lizozomal sistein proteazların (Katepsin B, H ve L) sistatin-c ye sıkıca bağlanması ile inflamatuvar reaksiyon değişebilmektedir. Çevresel lokal değişikliklerle sistatin-c nin nöronlar üzerindeki enzimatik aktivitesi muhtemelen nöron ölümünü indüklemektedir. Yapılan deneysel çalışmalar göstermektedir ki; Katepsin B ve L

nin supresyonu lizozomlarda proliferasyona neden olmaktadır. Hipokampal nöronların lizozomlarında muhtemelen sistatin-c tarafından Katepsin B nin inhibe edilmesi ile nöron ölümü indükleniyor olabilir.

Aktive olmuş mikroglialar, nöron dejenerasyonunun olduğu bölgelerde saptanmıştır. Sitotoksik ajanlar (oksijen radikalleri, nitrikoksit, proteazlar, proinflamatuvar sitokinler gibi) aktive olan mikroglialardan salgılanarak santral sinir sisteminde sitotoksik veya sitopatik etkilere neden olabilmektedir.

Ama bu çalışmada, mikrogliaların aktivasyonunun sistatin-c nin kendi etkisi ile mi yoksa immun reaksiyonu takiben mi nöron ölümüne yol açtığı gösterilememiştir. Ve sistatin-c nin mikrogliaları aktive etmesi ile ilgili in-vivo ve in-vitro çalışmalar halen devam etmektedir.

Bizim anevrizma hastalarımızdan bir tanesinde; postoperatif 1. günde beyin ölümü tablosu gelişmiştir. Postoperatif tomografisinde; diğerlerinden farklı olarak global iskemi bulguları saptanmıştır. Kalıcı klip sonu alınan BOS sistatin-c düzeyleri anlamlı yüksek grup içinde yer almıştır.

Kafa travması hasta grubumuzun sonuçları biraz farklı çıktı. Kafa travması hastalarımızın giriş ve postoperatif sistatin-c düzeyleri anevrizma hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptanmıştır.

Kafa travması hastalarımızdan bir tanesinde benzer olarak; Beyin ölümü tablosu gelişmeden önce alınan postoperatif sistatin-c düzeyi giriş sistatin-c düzeyine göre yüksek bulundu. Diğerlerinde, giriş ve postoperatif sistatin-c düzeylerinin, postoperatif tomografilerinde iskemi olması ya da olmaması açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamamıştır.

Bahsedilen tüm bu çalışmalarda görülüyor ki, sistatin-c nin beyindeki etkisi tam olarak net değil. Fakat çalışmaların çoğu, sistatin-c nin beyindeki koruyucu rolünün ön planda olduğunu desteklemektedir.

Bilinmektedir ki, santral sinir sisteminin travmatik olarak hasarı ve iskemisinden sonra koroid pleksustan birçok faktör (growth faktör, sistatin-c) gibi serebrospinal sıvıya salgılanmaktadır. Ve salgılanan bu faktörler komşuluğundaki beyin dokusuna (örneğin hipokampus gibi) konveksiyon ve difüzyon yolu ile geçmektedir (46).

Akut iskemi sonrası koroid pleksusun yeterliliği, kan-beyin bariyerinin iyileşmesi ve BOS formasyonun fonksiyonlarının iyileşmesi açısından beyin sıvı dengesinin stabilizasyonunda en önemli faktördür (46).

Serebroventriküler sisteme yakın olan beyin dokusu; travma, iskemi, hipertansiyon ve mikrobial enfeksiyon nedeni ile zarar görebilir (47). Arteriel kan içeriğinde ve basıncındaki değişiklikler, kan-BOS bariyer permeabilitesinde değişikliklere yol açmaktadır (48). Koroid pleksus, tüm ventrikül duvarlarını kuşatmaktadır. Koroid epitel hücrelerinden, serebral hasarı takiben trofik faktörler ve diğer proteinler (sistatin-c gibi) onarım için kontrollü bir şekilde salgılanmaktadır (49; 50; 51;52;53;54).

1995 de Palm ve Knuckey (51).TGF-beta ve sistatin-cnin nöroprotektif etkilerini göstermek açısından, ratlarda serebral iskemi modeli oluşturmuşlardır.

Koroid pleksustaki epitel hücreleri global iskemi sonrası irreverzibil hasara uğrayabilmektedir. Böylece, kan-serebrospinal sıvı bariyerinin hasarı baskın hale gelmektedir. Ve beynin onarım mekanizmasındaki etkileri ortadan kaybolabilmektedir. Fokal iskemi durumunda ise nekroz ne kadar yaygın olursa olsun, sağlam hücrelerden iskeminin etkisi ile birtakım nöropeptidler (sistatin-c gibi) ve growth faktörler salgılanmaktadır. Böylece hücrelerdeki belirgin restorasyon göze çarpmaktadır. Birçok çalışma, beynin iskemik olayları sonrasındaki onarım mekanizmalarında koroid pleksusun katkısını göz ardı etmiştir.

Koroid pleksus fonksiyonunu geri dönüşsüz hasarlanması veya nöropeptidler, growth faktörler ve diğer substansların sentezinin bir şekilde engellenmesi beynin ekstrasellüler sıvı dengesinde düzensizliklere neden olmaktadır. Bu dengesizlikte optimal nöronal fonksiyonları kötü etkilemektedir (55).

Normal nöronal fonksiyonların sürdürülmesi ve geliştirilmesinde, koroid pleksus beyinde çok önemli bir role sahiptir (56).

Santral sinir sistemi hastalıkları, Alzhemier hastalığı, travmatik beyin hasarı ve iskemisinden sonra, koroidal polipeptid sentezindeki farklı değişiklikler, beynin iyileşme sürecine katkıda bulunmaktadır(56).

Serebral iskemiyi takiben, koroid pleksusta çok sayıda anatomik ve salgılama kapasitesinde değişiklikler meydana gelmektedir (57). Hem dejeneratif hem de onarım süreçlerine bağlı olarak koroid pleksustaki iskemi süresi ile ilişkili olarak değişiklikler meydana gelmektedir (58). İskemik epizodun şiddetli olması durumunda koroid pleksusta daha ciddi ve kalıcı değişiklikler meydana gelmektedir. İskemiden yaklaşık olarak 6 saat sonra apoptotik hücre ölümü ve DNA bozulmaları oluşmaktadır (59). Koroid pleksustaki DNA bozulmaları ve hücre ölümleri komşu nöronal sistemi de etkileyebilmektedir. Yapılan çalışmalar, koroid pleksustaki hücre ölümünün en azından daha önce meydana geldiğini ve komşu nöronları zararlı bir şekilde etkilediğini göstermektedir (57).

Hafif nöronal hasarlanma oluştuğunda, koroid pleksus makül bir şekilde yeterince birtakım faktörleri (sistatin-c, TGF- β gibi..) salgılayabilmektedir. Bu faktörlerin salgılanmasının artışı ile daha az nöronal hasar meydana gelebilmektedir. İskemiyi takiben koroid pleksusun tüm sekretuar fazında değişiklikler meydana gelmektedir (Expert opin.2004).

Palm ve arkadaşları; Koroid pleksustan salgılanan sistatin- c'yi, iskemiden 10 dakika sonra hipokampal nöronlarda yükseldiğini fakat normal ratlarda ve iskemi sonrası ilk 24 saatte sistatin-c immunoreaktivitesinin minimal olduğunu

belirtmişlerdir. Ayrıca iskemiden 3, 7 ve 14 gün sonra dejenere piramidal nöronlarda belirgin olarak yükseldiğini saptamışlardır. İskemiye takiben, geç nöron ölümünde sistatin-c nin hipokampal nöronlarda belirginleşmesi, gerek dejeneratif gerekse onarım süreçlerinde rolü olabileceğini düşündürmektedir.

Koroid pleksustaki geniş hücre ölümlerinde, kan-serebrospinal sıvı bariyerinde kaçaklar meydana gelmekte ve serebrospinal sıvıya salgılanan substratlar beyin parankimine daha kolay geçmektedir. Serebrospinal sıvıdan alınan örneklerle substratların miktarına bakmak mümkündür. Ratlarda ki İskemik lezyonun büyüklüğüne göre serebrospinal sıvı örneklerinde bakılan substratların yararlı mı yoksa zararlı mı olduğuna karar verilebilir (Micvasc.Res.Tech.2001).

Lie ve arkadaşları (60); koroid pleksusun önemini vurgulamak için ratlarda bir çalışma yapmıştır. Elde ettiği koroid pleksus greftlerini, iskemi oluşturduğu ratların subventriküler zonuna implante etmiştir. Elektron mikroskopi ile yapılan incelemelerde koroid pleksus hücrelerinde proliferasyon ve farklılaşma saptanmıştır.

Günümüzdeki çalışmalar, stroke ve spinal kord hasarlarının, koroid pleksus greftleriyle önüne geçilebileceğini göstermektedir (Expert opin.2004).

Sistatin-c, piramidal nöronlarda hücre ölümünü arttırmakta mı acaba? Minimal olan hücre kaybı sistatin-c nin yokluğunda, ya daha da büyüyecek ya da varlığında irreversibil hücre hasarı meydana gelecek. Gelecekteki çabalar, bu sorunun kesin cevabının bulunması doğrultusunda olmalıdır. (Expert opin.2004).

ÖZET

Sonuç olarak şöyle söyleyebiliriz; Anevrizma hastalarımızdan iskemi gelişmiş olanların klip sonundaki sistatin-c düzeyleri istatistiksel olarak yüksek çıkmıştı. Aynı şekilde GOS değerleri düşük olan hastalarında klip sonu sistatin-c düzeyleri yüksek bulunmuştur. Bu durumda iskemiye sekonder sistatin-c düzeyinin yükseldiği bilgisini literatürler dahilinde desteklemektedir.

Gruplar arası ve içi yapılan hemodinamik karşılaştırmalarda birtakım anlamlı sonuçlar elde ettik. Bunlardan kısaca bahsedecek olursak; Grup I hastalarının (kafa travması) dura açılması, duraplasti, cilt kapanması ve operasyon sonu dönemlerinde sistolik kan basıncında, giriş değerlerine göre anlamlı düşüklük bulduk. Aynı şekilde giriş değerlerine göre; duraplasti, cilt kapanması, operasyon sonu diastolik kan basıncı değerleri ve duraplasti dönemindeki ortalama kan basıncı anlamlı düşük saptanmıştır.

Kafa travması hastalarında sistatin- c düzeyleri açısından yapılan karşılaştırmalarda anlamlı sonuç elde edemedik. Bu durumun dekompresyon yapıp ta, postoperatif tomografisinde iskemi bulgusu saptanmayan sadece 3 kişi olduğundan dolayı ististiğe sokulamamasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Dekompresyon yapıp da, postoperatif dönemde iskemi bulgusu saptanan 10 kişinin p değeri bu yüzden hesaplanamamıştır. Fakat dekompresyon sonu alınan sistatin-c değerlerinin ortalaması ve standart sapması hepsinden farklı olarak belirgin yüksek gözükmekteydi ($3,19 \pm 7,36$).

Grup II nin (Anevrizma hastaları); Cilt insizyonu dönemindeki sistolik-diastolik-ortalama kan basıncı değerleri lumbal ponksiyon dönemine göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Gene, cilt insizyonu dönemindeki EtCO₂ ve ısı, lumbal ponksiyon dönemine göre düşük saptanmıştır. Bu dönemde kemik kaldırılması dönemine göre SPO₂ hariç tüm parametreler anlamlı yüksek olarak elde edilmiştir. Ve giriş

sistolik-diastolik –ortalama kan basıncı değerleri, operasyon sonuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur.

Grup II nin kalıcı klip ve geçici klip dönemleri arasında hemodinamik farklılıklar elde edilmiştir.Kalıcı klip döneminde, sistolik kan basıncı ve EtCO₂ geçici döneme göre anlamlı yüksek; Kalp hızı ise anlamlı düşük saptanmıştır.

Grup II nin preoperatif dönemdeki GKS değerlerinin ve GOS değerlerinin çoğunluğu iyi düzeyde olduğu için karşılaştırma yapılmamıştır.Yüzde olarak verilmiştir.

Grup II hastalarının, preoperatif ve postoperatif transkranyal doppler sonuçları arasındaki ilişkiye bakılmıştır.

Preoperatif ve postoperatif transkranyal doppler arasında bir korelasyon vardı.Fakat sonuçlar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$).

Ayrıca, pre ve postoperatif transkranyal doppler sonuçları ile giriş, klip sonu, postoperatif sistatin-c düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon bulunamadı.

Gruplar arasında dekompresyon ve klip aşamaları birbirinden farklı olduğu için karşılaştırmaları yapılmadı.

Grupların, sigara içimi ile sistatin-c düzeyleri arasında bir korelasyon olup olmadığına bakıldı.

Grup I için; Sigara içimi ile giriş sistatin-c arasında ve Grup II için de giriş sistatin-c ile sigara içimi arasında anlamlı bir fark saptanmadı.

Sonuçta, sistatin – c düzeylerinde meydana gelen yüksekliklerin, iskemik durumlarda organizmanın bir kompanzatuvar mekanizması olarak düşünebiliriz. İki vakada global iskemi meydana geldiğinde, bakılan BOS örneklerinde sistatin-

c düzeyleri yüksek bulunmuştur. Her iki vakada da klinik olarak beyin ölümü meydana gelmiştir.

Bu da gösteriyor ki sistatin-c hem nörodejeneratif, hem de nöroprotektif süreçlerde rol oynayabilir. Ve sistatin -c nin yüksekliği iskeminin şiddeti ile korele gözükmeştir.

KAYNAKLAR

- 1.Hansotto Reiber: Dynamics of brain-derived proteins in cerebrospinal fluid. Clinica Chimica Acta 310 (2001) 173-186
- 2.Sevim Balkan: Serebrovasküler Hastalıklar,2002.Sayfa 72-93,93-105
- 3.Youmans,JR: Neurological Surgery ,vol 2,Saunders Cc,193
- 4.Jennett,B: An intraduction to Neurosurgery,William Heinewan Medical Books Ltd, London 1977
- 5.Gallagier,JP and Brewler EJ: Extradural hematoma experience with patients, J.Neurosurgery 29:1-20,1968
- 6.Samuels,AH:Manual of Neurologic Theraquetics with essentials of diagnosis. Little, Brown -and cc.Boston,1978
- 7.Longfitt,TV.Gennavelli,TA:Can the outcome from the head injury be improved. Journal Neurosurgery 56:19-25,1982
- 8.Wilson,CB.Heff, TJ:Current surgical management of neurologic disease, Churchill Livingstone,1980
- 9.Dr.H Kocaeli, Dr.E Korfalı: Subaraknoid kanama; Anevrizmalar. Nörobilimde Bugün cilt 1,sayı1,ISSN 1304-1762,Mayıs 2003
- 10.Mc Cormick WF:The pathology of Vascular8arteriovenous) malformations, Journal Neurosurgery 24:807-816,1966

- 11.Hutter BO, Kreitschmann-Andermahr I,Mayfrank L ,et al.:Fonctional outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Acta Neurochir (wien) 72(suppl) 157-174,1999
- 12.Kassel NF,Torner JC,Haley EC Jr,et al.:The international cooperative study on the timing of Aneurysm Surgery Part 1.Overall management results.Journal Neurosurgery 73;18-36,1990
- 13.Ogilvy CS, Carter BS : Grading system to predict outcome for surgical management of intracranial a proposed comprehensive anevrysms.Neurosurgery 43:572,586,1998
- 14.Dietrich HH and Dacey RC JR.Molecular keys to the problems of cerebral vasospasm. Neurosurgery 46: 517-527,2000
- 15.Broderick JP, Brott TG, Duldner JE, et al.:Initial and recurrent bleeding are the major causes of death following subarachnoid hemorrhage.Stroke 25:1342-1347, 1994
- 16.Kissela BM,Saverbeck L, Wood ,et al.:Subarachnoid hemorrhage a preventable disease with a heritable component.Stroke 33:1321-1326,2002
- 17.Schwartz TH, Mayer SA : Quadrigeminal variant of perimesencephalic nonaneurysmal subarachnoid hemorrhage.Neurosurgery 46:584-588,2000
- 18.Ross JS,Masaryk TJ,Modic MT , et al.:Intracranial aneurysms evaluation by MR angiography.AJNR 11:449-456,1990
- 19.Hsiang JNK, Liang EY, Lam JMK et al.:The role of computed tomography angiography in the diagnosis of intracranial aneurysms and emergent aneurysm clipping.Neurosurgery 38:481-487,1996

20. Sheehan JP, Polin RS, Sheehan JM, et al.: Factors associated with hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 45:1120-1128, 1999
21. Classen j, Carhaupoma JR, Krieter KT, et al.: Global serebral edema after subarachnoid hemorrhage, frequency, predictors and impact on outcome. *Stroke* 33:1225-1232, 2002
22. Egge A, Waterloo K, Sjöholm H, et al.: Prophylactic hyperdynamic postoperative fluid therapy after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. A clinical prospective, randomized, controlled study. *Neurosurgery* 49: 593-606, 2001
23. Hoh BL, Carter BS, Ogilvy CS: Risk of hemorrhage from unsecured, unruptured aneurysms during and after hypertensive hypervolemic therapy. *Neurosurgery* 50:1207-1212, 2002
24. Oskuoian Rj, JR, Martin NA, Lee JH et al.: Multimodal quantitation of the effects of endovascular therapy for vasospasm on cerebral blood flow, transcranial doppler ultrasonographic velocities, and cerebral artery diameters. *Neurosurgery* 51:30-43, 2002
25. Alkan T, Bekar A, Korfalı E : Hipotermia in neuronal protection. *Neurosurgery* Q 11(2): 96-111, 2001
26. De Gans K, Nieuwkamp DJ, Rinkel GJ et al.: Timing of aneurysm surgery in subarachnoid hemorrhage: A systemic review of the literature. *Neurosurgery* 50:336-342, 2002
27. Laidlaw JD and Kevin HS : Ultra early surgery for subarachnoid hemorrhage outcomes for a consecutive series of 391 patients not selected by grade or age. *Journal Neurosurgery* 97:250-258, 2002

- 28.Heros RC: Neurosurgery 50:341,2002,comments
- 29.Guglielmi G, Vinucla F, Sepetka I, et al.:Electrothrombosis of saccular aneurysms via endovascular approach part 1.Electrochemical basis, technique and experimental results.Journal Neurosurgery 75.1-7,1991
- 30.İnamasu J, Nakamura Y, Saito R,et al.:Endovascular treatment for poorest-grade subarachnoid hemorrhage in the acute stage ,Has the outcome been improved?.Neurosurgery 50:1199-1206,2002
- 31.J.Mares, D.Steyskal, J.Vavruskova,K.UrbaneK,R.Herzig,Petr Hlustik:Use of cystatin c determination in clinical diagnostics.Biomed.Papers 147(2),177-180, 2003
- 32.C.H.REED:Diagnostic applications of cystatin C.British Journal of Biomedical Science 200;57:323-329
- 33.David J Newman:Cystatin c.Annals of Clinical Biochemistry;Mar 2002; 39, Health and Medical Complete ,pg.89
- 34.Toshiyuki YAMADA, Ichiroh MUKAIYAMA, Noriko MIYAKE, Jun IGARI: Measurement of cysttin c in cerebrospinal fluid.RinshoByori Vol.50 No.6 2002
- 35.Ohe Y, Ishikawa K, Itoh Z, Tatemoto K.:Cultured leptomeningeal cells secrete cereprospinal fluid proteins.Journal Neurochem 1996;67:964-71
- 36.Abrahamson M, Olafsson I, PALSDOTTİR A, Ulvsback M, Lundwall A, Jensson O, Grubb A(1990):Structure and expression of the human cystatin c gene. Biochem J268:287-294

- 37.Olafsson I, Thorsteinsson L, Jensson O:The molecular pathology of hereditary cystatin c amyloid angiopathy causing brain hemorrhage.Brain Pathol 1996; 6:121-6
- 38.Grubb A:Diagnostic value of analysis of cystatin c and protein HC in biological fluids.Clin Nephrol 1992;38(supply 1) :S20-7
- 39.DengA, Irizarry MC, Nitsch RM, Growdan JH, Rebeck GW (2001):Elevation of cystatin c in susceptible neurons in Alzheimer's disease.Am J Pathol 159:1061-1068
- 40.Olsson T, Nygren J, Hakansson K, Lundblad C, Grubb A, Smith ML, Wieloch T.: Gene deletion of cystatin c aggravates brain damage following focal ischemia but mitigates the neuronal injury after global ischemia in the mouse.Neuroscience,2004;128(1):65-71
- 41.Palm DE, Knuckey NW, Primiano MJ, Spangenberg AG, Johanson CE (1995): Cystatin c, a protease inhibitor, in degenerating rat hippocampal neurons following transient forebrain ischemia.Brain Res 691:1-8
- 42.Seyfried DM, Veyna R, Han y, Li K Tang N, Betts RL, Weinsheimer S, Chopp M, Anagli J (2001):A selective cysteine protease inhibitor is non-toxic and cerebroprotective in rats undergoing transient middle cerebral artery ischemia.Brain Res901:94-101
- 43.Ishimaru H, Ishikawa K, Ohe Y, Takahashi A, Maruyama Y (1996):Cystatin c and apolipoprotein E immunoreactivities in CA1 neurons in ischemic gerbil hippocampus.Brain Res 709:155-162
- 44.Yasuhara O, Hanai K, Ohkubo I, Sasaki M, McGeer PL, Kimura H (1993):Expression of cystatin c in rat,monkey and human brains.Brain Res 628:85-92

45. Nagai A, Ryu JK, Kobayash S, Kim SU: Cystatin c induces neuronal cell death in vivo. *Ann N Y Acad Sci.* 2002 Nov; 977: 315-21
46. Johanson C.E, Palm D.E, Primiano M.J, McMillan P.N, Chan P, Knuckey N.WW, Stopa E.G: Choroid plexus recovery after transient forebrain ischemia: Role of growth factors and other repair mechanisms. *Cellular and Molecular Neurobiology*, April 2000, vol. 20, no. 2, pp. 197-216
47. Levine, S. (1987). Choroid plexus: Target for systemic disease and pathway to the brain. *Lab. Invest.* 56: 231-233
48. Murphy, V.A., and Johanson, C.E. (1985): Adrenergic induced enhancement of brain barrier system permeability to small nonelectrolytes: Choroid plexus versus cerebral capillaries. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 5: 401-412
49. Stopa, E.G., Gonzalez, A.M., Chorsky, R., Corona, R.J., Alvarez, J., Bird, E.D., and Baired, A. (1990): A neurotrophic role for basic fibroblast growth factor in Alzheimer's disease: Basic mechanism, Diagnosis and Therapeutic Strategies, New York, Chap. 37
50. Logan, A., Frautschy, S.A., Gonzalez, A.M., and Baired, A. (1992): A time course for the focal elevation synthesis of basic fibroblast growth factor and one of its high affinity receptors following a localized cortical brain injury. *J Neurosci.* 12: 3828-3837
51. Palm, D., Knuckey, N., Guglielmo, M., Watson, P., Primiano, M., and Johanson, C. (1995): Choroid plexus electrolytes and ultrastructure following transient forebrain ischemia. *Am J. Physiol.* 269: 73-79
52. Olsson, Tomas : Development and Characterization of a Global Brain Ischemia Model in the mouse – A genetic and Pharmacological Approach. *Clinical Neuroscience* 1974, Lund University

53. Knuckey,N,W, Finch, P., Palm de, Primiano,MJ, Johanson, CE, Flanders,KC, and Thompson,NL(1996):Differential neuronal and astrocytic expression of transforming growth factor beta isoforms in rat hippocampus following transient forebrain ischemia Mol.Brain Res .40:1-14
- 54.Knuckey,N,W., Preston,J, Palm.D, Epstein, M.H., and Johanson,C.E.(1993): Hydracephalus decreases chloride effluks from the choroid plxus epithelium.Brain Res. 618:313,317
- 55.Johanson,C.E.(1998): Introduction to the Blood-Brain barrier.Cambridge Universty Press, Cambridge,pp 259-269
- 56.Dwaine F Emerich, Alfred V Vasconcellos,Robert B Elliott:The choroid plexus:function, pathology and therapeutic potential of its transplantation.Expert Opin.Biol.Ther.(2004) 4(8) USA
- 57.Ferrand-Drake M :Cell death in the choroid plexus following transient forebrain global ischemia in the rat.Micrvasc.Res.Tech.(2001)52:130-136
- 58.Palm D, Knuckey N, Guglielmo M, Primiamona M, Watson P, Johanson C:Choroid plexus electrolytes and ultrastructure following transient forebrain ischemia.Am.J. Phys.(1995) 269:73-79
- 59.Gillardon F, Lenz C, Kuschinsky W, Zimmermann M: Evidence for apoptotic cell death in the choroid plexus following focal cerebral ischemia.Neuroscience Leu.(1996)29:113-116
- 60.Li Y, Chen J, Choppm M :Cell proliferation and diffrentiation from ependymal sobependymal and choroid plexus cells in response to stroke in rat.J. Neuroscience (2002)193:137-46