

DENEYSEL SUBARAKNOİD MODELİ GELİŞTİRİLEN RATLARDA VÜCUT ISISI DEĞİŞİKLİKLERİNİN SEREBRAL KAN AKIM HIZLARI ÜZERİNE ETKİSİ

Serhat ÖZKAN, Demet ÖZBABALIK, Nevzat UZUNER, Gazi ÖZDEMİR

Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, ESKİŞEHİR

ÖZET

Amaç: Subaraknoid kanama (SAK) sonrası vücut ısısı değişikliklerinin serebral kan akım hızları üzerine etkilerinin Transkranyal Doppler ile incelenmesi.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma deneysel SAK geliştirildikten sonra 3 gruba (normotermi, hipertermi, hipotermi) ayrılarak izlenen 30 ratı içermektedir. Tüm grupların ortalama kan akım hızları TCD yardımıyla işlemden sonraki 1, 20, 60, 120, 240 ve 360. dakikalarda kayıtlanmıştır.

Sonuçlar: SAK sonrası 1. dakikalarda tüm gruplarda ortalama kan akım hızları düşerken Pulsatilité indeksleri yüksek seyretti. Hipotermi grubunda deney süresince ortalama kan akım hızı düşük seyrederken normotermi ve hipertermi grubunda anlamlı şekilde yüksek seyretti.

Tartışma; Hipotermi SAK erken döneminde lüks perfüzyondan koruyucu olarak davranırken, hipertermi kötü prognostik bir değer olabilir.

Anahtar Sözcükler: Subaraknoid kanama, hipotermi, serebral kan akımı

THE EFFECT OF BODY TEMPERATURE ALTERATION ON CEREBRAL BLOOD FLOW VELOCITY IN THE RATS DEVELOPED EXPERIMENTAL SUBARACNOID HEMORRHAGE.

Purpose: To investigate the effects of changing body temperature on mean cerebral blood flow velocity by using Transcranial doppler.

Material and methods: This study included in 30 rats separated 3 groups (normothermia, hypothermia and hyperthermia) after exposing to experimental subarachnoid hemorrhage model. The mean blood flow velocities of all groups were recorded by using Transcranial doppler first, 30th, 60., 120., 240., 360 minutes after procedure.

Results: While the mean blood flow velocities of whole rats reduced in the 1st minutes after SAK, pulsatility index increased. In the hypothermia groups, mBFv did not show increasing during the experiment. In the contrast, normothermia and hyperthermia tended to higher than hypothermia, significantly.

Conclusion: Hypothermia can prevent luxury perfusion in the early time of SAK. Hyperthermia also can be worst prognostic value.

Key Words: Subarachnoid hemorrhage, hypothermia, serebral blood flow

GİRİŞ

Çoğunlukla bir anevrizmanın spontan rüptürü sonucu oluşan Subaraknoid kanama (SAK), gerek kanamanın erken etkileri gerekse geç komplikasyonları nedeniyle yüksek mortalite ve morbiditeye sahip en ağır nörolojik hastalıklardan biridir. SAK sonrası ölüm nedenleri, genellikle erken dönemde kanamanın kitle etkisi, sempatik hiperaktivite ve yeniden kanama, geç dönemde ise oksidatif reaksiyonlar sonucu oluşan geç komplikasyonlardır. Kanamanın direkt kitle etkisi ve yeniden kanama dışındaki tüm süreçler bir dizi enzimatik reaksiyonlar zincirinin geri dönüşümsüz işlemesi sonucu oluşmaktadır ve hastalar tespit edilen anevrizmaya yönelik (erken opere edilsinler veya edilmesinler) bir süreç işlemektedir. Bu durum enzimatik reaksiyonların bir noktada durdurulması veya yavaşlatılmasının, SAK sonucu gelişebilecek komplikasyonlardan

hastanın korunabileceğini düşündürmektedir (1,2)

SAK sonrası gelişen vazospazm geç dönemde iskemik defisitlerin gelişmesinden sorumlu en önemli faktördür. Erken cerrahi yaklaşımların ardından yeniden kanama riski azalmasına karşın, bu hastalarda prognozu etkileyen en önemli faktör vazospazm ve serebral iskemik doku hasarıdır. SAK patogenezi ve etyolojisi konusunda bilgilerimiz giderek artmasına karşın SAK komplikasyonları için spesifik tedaviler halen elimizde bulunmamaktadır (3).

Hipotermimin hipoksik-iskemik serebral hasarı önleyici etkisi bilinmemektedir ve SAK sonucu gelişen serebral hasarlanmada da kullanılabilir bir yöntemdir. Orta dereceli hipotermimin serebral metabolizmayı %50-80 oranında azaltıcı etkisi, kardiyovasküler cerrahi ve kafa travmalı hastalarda morbidite ve mortaliteye olumlu etkisi daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir. Normal bireylerde yapılan incelemelerde de hipotermimin

bazal serebral arterlerde kan akım hızını azaltıcı etkisi bildirilmiştir (4-6).

Transkranyal Doppler sonografi SAK sonrası gelişebilecek serebral kan akım hızlarının takibinde, vazospazm ve lüks perfüzyon gibi patolojik durumların değerlendirilmesinde son yıllarda yaygın olarak kullanılan non invaziv bir inceleme yöntemidir.

Bu çalışmanın amacı ratlarda oluşturulan deneysel SAK modelinde serebral kan akım hızları üzerine vücut ısısı değişikliklerinin etkisini TCD ile araştırmak ve hipotermi tedavisi edici etkisini yeniden vurgulamaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmada Sprague-Dawley cinsi, 250-300 gr ağırlığında, 30 adet rat kullanıldı. Çalışmanın başlangıcında ratlara 12 mg/kg Ksilazin hidroklorid ve 10 mg/kg ketamin hidroklorür intraperitoneal olarak enjekte edildi ve spontan solunum altında genel anestezi sağlandı. Uygulanacak TCD ölçümleri sırasında immobilizasyon gerekliliği nedeniyle her 2 saatte bir 6mg/kg Ksilazin Hidroklorid ve 4 mg/kg Ketamin Hidroklörür IP enjeksiyonu tekrarlandı.

Ratlar normotermi (n=10; ortalama vücut ısısı \pm Standart sapma, $36,2 \pm 0,3$ C^o), hipotermi (n=10, $32,5 \pm 0,4$ C^o) ve hipertermi (n=10, $39,4 \pm 0,4$ C^o) olarak 3 grupta incelendi.

Vücut ısıları SAK oluşturulduktan hemen sonra istenilen düzeye getirilmeye başlandı ve deneyin ilk 1 saatinde hipotermi grubunda vücut ısısı (-4C^o) düşürülürken, hipertermi grubunda (+3C^o) yükseltildi ve rektal yerleştirilen dijital bir prob termometre ile deney süresince takip edilerek sabit tutuldu. Hipotermi grubunda vücut ısısında düşüş ratların karın bölgesine temas ettirilen buz paketleri ile sağlanırken, hipertermi grubunda sıcak hava üfleyen bir ventilatör kullanıldı.

SAK modeli olarak 1985 yılında Delgado'nun geliştirmiş olduğu yöntem modifiye edilerek kullanıldı (7). Delgado'nun aksine venöz kan yerine intrakardiyak kan kullanıldı. Intrakardiyak olarak yaklaşık 0.3 cc taze kan aspire edildi.

Hayvanlar prone pozisyonda başları yaklaşık 30° antefleksiyondayken suboksipital bölgede deri, derialtı dokular, faysa ve kas tabakaları disseke edildi.

1 cclik bir PPD enjektörünün ucuna takılan ince bir katater yardımı ile atlantoksipital membran geçilerek subaraknoid boşluğa ulaşıldı. Boşluktan

yaklaşık 0.03 cc BOS aspire edilerek aralıkta bulunduğu doğrulandıktan sonra intrakardiyak olarak aspire edilen tam kan, aralığa yaklaşık 1 dk içinde tamamlanacak şekilde yavaş olarak enjekte edildi.

TCD ölçümleri, tüm ratlarda 8 MHzlik kalem bir prob aracılığı ile, MCA kan akımı ve pulsatilite indeksleri, bilateral ve ardışık olarak, preairüküler deri ve deri altı dokuların diseke edilmesinden sonra açığa çıkarılan kranyumun direkt üzerinde, portable bir TCD cihazı (Multidop X4/TCD8, Software, DWLelectronische System GmbH, Splingen) aracılığı ile continue-wave olarak yapıldı. Ölçümler, intrakardiyak kan aspirasyonundan sonra SAK oluşturulmasından hemen önce, SAK oluşturulduktan hemen sonra (1.dakika), SAK sonrası 30, 60, 120, 240 ve 360. dakikalarda gerçekleştirildi. Bilateral elde edilen MCA kan akım hızlarının ortalaması alındı.

Elde edilen sonuçlar One-way ANOVA istatistik yönteminin kullanıldığı SPSS PC istatistik programında karşılaştırıldı, anlamlı farklılık p<0.05 değerleri için kabul edildi.

SONUÇLAR

Deney süresince SAK oluşturulmadan önce ve sonra TCD ile saptanan MCA kan akım hızları değişiklikleri her 3 grup için tablo I de özetlenmiştir.

Tablo I: SAK oluşturulmadan önce ve sonra TCD ile saptanan MCA kan akım hızları değişiklikleri

	Normotermi	Hipotermi	Hipertermi	p
İşlem öncesi	14.0±3.36	15.4±3.40	14.2±1.93	NS
İşlem sonrası	10.7±2.09	13.4±2.35	11.7±2.31	NS
30.dk	14.0±2.6	15.1±2.74	15.0±1.41	NS
60.dk	15.4±2.03	14.9±1.72	19.8±1.20	<0.05
120.dk	17.5±2.5	15.5±2.06	24.2±2.20	<0.05
240.dk	21.0±1.1	15.2±1.93	25.3±1.5	<0.05
360.dk	21.0±1.35	13.0±2.12	26.5±0.7	<0.05

Buna göre her 3 grup arasında işlem öncesi kan akım hızları açısından anlamlı bir farklılık yoktu. İşlem sonunda her 3 grup kan akım hızlarında anlamlı olmayan düşüşler kaydedildi, ancak gruplar arası son değerler açısından anlamlı bir farklılık yoktu.

30. dakikadaki değerlere bakıldığında kan akım hızlarındaki düşmenin biraz düzeldiği ve eski değerine yaklaştığı saptanırken sağ ve sol MCA değerleri arasında anlamlı farklılık yoktu.

60. dakika verilerinde hipertermi grubunda kan akım hızları diğer gruplara göre anlamlı bir şekilde artış gösterdi ($p<0.05$). Hipertermi grubundaki değer hem diğer gruplara göre hem de hipertermi grubunun önceki değerlerine göre anlamlı yükselme gösteriyordu ($p<0.05$).

120. dakikada ki veriler 60. dakikadaki verilere benzerlik gösteriyordu, normotermi ve hipertermi grubundaki V mean değerleri hipotermi grubuna göre ve aynı gruptaki önceki değerlere göre anlamlı derecede yükseklik gösteriyordu (sırasıyla tüm anlamlılık değerleri $p<0.05$).

240.dakikaya geldiğinde hipertermi grubunda 2 rat ex olmuştu. Normotermi ve hipertermi gruplarında ilk değerlere ve hipotermi grubuna göre anlamlı yükseklik devam ederken, hipotermi grubu kan akım hızları stabil olarak devam ediyordu ($p<0.05$).

360. dakikada ise hipertermi grubundaki ex sayısı 4 e yükselmişti. Hem normotermi grubunda hem de hipertermi grubunda kan akım hızları yükselerek devam ederken ($p<0.05$), hipotermi grubu hala bir önceki değerlere benzer seyir gösteriyordu.

Pulsatilite indekslerinin (PI) gruplara dağılımı tablo II de özetlenmiştir.

Tablo II: Pulsatilite indekslerinin (PI) gruplara dağılımı

	Normotermi	Hipotermi	Hipertermi	p
İşlem öncesi	1.52±0.38	1.64±0.47	1.49±0.34	NS
İşlem sonrası	1.88±0.47	1.74±0.43	1.76±0.38	NS
30.dk	1.59±0.42	1.68±0.54	1.62±0.34	NS
60.dk	1.34±0.44	1.69±0.38	1.38±0.36	<0.05
120.dk	1.24±0.38	1.74±0.48	1.24±0.37	<0.05
240.dk	1.14±0.37	1.79±0.54	1.04±0.47	<0.05
360.dk	1.02±0.47	.94±0.49	0.90±0.42	<0.05

PI işlem sonrası dönemde, işlem öncesine göre hafif derecede yükselme göstermiş olup 30. dakikadan sonra tekrar bir düşme gösterdi. 60, 120, 360. dakikalarda hipotermi grubu dışındaki diğer gruplarda değerler progresif olarak düşerken hipotermi grubunda yüksek olarak devam etti. Ancak bu değişimler istatistiksel anlamlılık göstermedi.

TARTIŞMA

SAK sonrası ilk dakikada ölçülen kan akım hızı değerlerindeki ani düşüş ve PI deki hafif yükselme olasılıkla artan intrakraniyal basınç artışına (ICP)

bağlı idi. Daha önce yapılan çalışmalarda artan ICP ile serebral perfüzyonda azalma olduğu gözlenmiştir (8,9). Normotermi grubunda SAK sonrası ölçülen değerlerin 60. dk dan itibaren SAK öncesi değerlere dönmesi ise, deneysel olarak oluşturulan SAK modellerinde kanın subaraknoid boşluğa infüzyonu sırasındaki ani ICP artışına bağlı olduğu, ancak insanlardaki gibi bu artmış değerlerin uzun süre bu değerde kalmaması ve yaklaşık 10 dk içinde normal değerlere dönmelerinden kaynaklanabilir. Bederson ve arkadaşları benzer rat SAK modellerinde lazer Doppler ile yaptıkları çalışmada, SAK sonrası serebral perfüzyon basıncı ve kortikal kan akımında ani ve anlamlı düşüşler saptamışlardır (10). Bu da deneysel SAK modelinde ICP ın insanlardaki plato fazını izlemediğini göstermektedir ve ani kan akım hızı değişikliklerinin yaklaşık 30 dakika içinde normal değerlere yaklaşmasını açıklayabilir.

Normotermik olarak izlenen grupta kan akım hızlarının seyri, ilk andaki ani düşüşten ardından 2. saatten sonra anlamlı olmak üzere, sürekli bir artış gösterirken, PI düşüş gösterdi. Bu değer değişimleri SAK sonrası perfüzyonda bir artış ifade etmekteydi ve SAK sonrası gözlenen global lüks perfüzyon sendromu ile açıklanabilir bir bulguydu. Lüks perfüzyon özellikle bilinç bozukluğu olan ve klinik durumu daha ağır vakalarda gözlenen doku perfüzyonu ile metabolik hız arasındaki ilişkinin bozulmasının sonucu görülen bir durum olup SAK için kötü bir prognostur. Ohta, SAK sonrası erken cerrahi girişim uygulanan 90 hasta üzerinde preoperatif fazda yaptığı 133Xe SPECT incelemesinde, yüksek dereceli hastalarda lüks perfüzyonun daha sık görüldüğünü göstermiştir (11). Yapılan PET çalışmalarında da SAK sonrası artan perfüzyona karşın doku oksijen ekstrasyon fraksiyonunun düştüğü ve bu hiperemik durumun akım ve metabolizma arasındaki bağlantının kopması sonucu olduğu gösterilmiştir (12,13). Bizim çalışmamızda doku metabolik aktivitesi ölçülmemekle birlikte normotermi grubunda TCD verileri ile MCA'da artmış kan akım hızı tespit edilmiş ve bu artışın olasılıkla lüks perfüzyona bağlı olduğu söylenebilir.

Hipertermi grubunda ise 1. saatten sonra kan akım hızlarında lineer bir artış gözlenirken, PI düşmüştür. Bu artışlar normotermi grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıydı. Bu da SAK sonrası kan akım hızlarının hiperemiden olumsuz yönde

arttığını, lüks perfüzyonun da daha belirgin olarak bir artış gösterdiğini düşündürebilir. Buna göre de hiperterminin SAK sonrası olumsuz etkilerinden özellikle lüks perfüzyonun sorumlu olabileceğini düşündürebilir.

Ayrıca hipertermi SAK sonrası nöronal hasar için de olumsuz etkiye sahiptir. Çalışmamızda 6 saatlik süre içinde normotermi ve hipotermi gruplarındaki ratlar sağ kalırken, hipertermi grubunda 2. ve 4. saatler arasında 2 rat, 4. ve 6. saatler arasında da 2 olmak üzere toplam 4 rat öldü. Bu da hiperterminin kötü prognostik etkisini göstermektedir. Isı artışlarının stres altındaki hücrelerde ölümü kolaylaştırdığı ve bu etkisini ısı şok proteinleri (HSP) olarak adlandırılan ve ısı artışı ile hücre genomundan ekspresyonla artan ancak etki mekanizmaları tam anlaşılammış hücre proteinlerinin aşırı artışı ile sağlandığı düşünülebilir. Özellikle SAK sonrası deneysel incelemelerde nöronlarda ve glial hücrelerde 70 kDluk HSP70 ekspresyonunun arttığı gösterilmiş ve strok sonrası nöronal hasardan bunun sorumlu olabileceği düşünülmüştür (14). Hiperterminin olumsuz etkileri sadece oluşturduğu serebral hasara bağlı değil aynı zamanda sistemik yan etkilere de bağlı olmaktadır.

Hipotermi grubunda ise kan akım hızları başlangıçtan itibaren anlamlı bir değişiklik göstermedi. PI lerinde ise anlamlı bir değişiklik olmamakla beraber normotermi ve hipertermi gruplarındaki azalmaya göre daha az düzeyde hafif bir artış oldu. Bu da orta dereceli hipotermimin SAK sonrası oluşan doku perfüzyon değişikliklerinden beyni koruduğuna işaret etmektedir. Daha önce yapılan ve hipotermimin serebral perfüzyona etkisini inceleyen çalışmalar farklı ve çelişkili sonuçlar vermektedir. Micieli 14 sağlıklı gönüllü üzerinde yaptıkları soğuk su testinde hipotermimin tüm olgularda kan akım hızlarında düşme ve pulsatilite indekslerinde artmaya neden olduğunu göstermişlerdir ve bunun periferik parankimal arteriyollerde hipotermimin yarattığı sempatik deşarjda artış ile oluşan vazokonstriksiyon nedeniyle oluşabileceğini öne sürmüşlerdir (12,13,15). Olasılıkla hipotermi etkisini metabolizma hızından

bağımsız olarak oluşan lüks perfüzyondan beyni koruyarak yapmaktadır. TCD de bu etkiyi göstermede önemli bir yardımcı araç olabilir. Ancak bu sonuç başka çalışmalarla da desteklenmelidir.

KAYNAKLAR

1. Warlow CP. What caused this subarachnoid haemorrhage. In: Stroke. A practical guide to management. Third edition. Blackwell Science Ltd. Oxford. 1998, pp:322
2. Hijdra A, Braakman R, Van Gijn J, Vermeulen M, Van Crevel H. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage; complications and outcome in a hospital population. Stroke. 1987; 18:1061-1067
3. Kassel NF, Torner JC, Haley EC. The international cooperative study on timing of aneurysms surgery. Overall management results. J Neurosurg. 1990; 73:18-36
4. Hartung J, Cottrell JE: Mild hypothermia and cerebral metabolism. Editorial. J Neurosurg Anesth 1994;6:1
5. Shiozaki T, Sugimoto H, Taneda M. Effect of mild hypothermia on uncontrollable intracranial hypertension after severe head injury. J Neurosurg 1993; 79:363
6. Marion DW, Obrist WD, Carlier PM. The use of moderate therapeutic hypothermia for patients with severe head injury. J Neurosurg 1993; 79:354
7. Delgado T, Matz PG. Heme oxygenase-1 and heat shock protein 70 induction in glia and neurons throughout rat brain after experimental intracerebral hemorrhage. Neurosurgery 1997; 46:152-162
8. Harges AG, Gilsbach JM, Time course of blood velocity changes related to vasospasm in the circle of Willis measured by Transcranial Doppler ultrasound. J Neurology 1989;11:1-6
9. Chan KH, Deardon NM, Miller JD. The significance of posttraumatic increase in cerebral blood flow velocity: A transcranial Doppler ultrasound study. Neurosurgery. 1992; 30 (5): 697-700
10. Bedenson A, Nornes H, Bakke SJ. Cerebral vasospasm diagnosis after subarachnoid hemorrhage investigated by means of transcranial Doppler ultrasound. Acta Neurochir. 1988.42:81-84
11. Ohta J. Arterial assesment by Doppler shift ultrasound. Proc R soc Med 1974; 67:447-449
12. Sakashi H, Hashimoto A, Aomi S, Tokunaya H. Transcranial Doppler Measurement of middle cerebral artery blood flow during continuous retrograde cerebral perfusion. Nippon Kyobu Geka Gakkai Zussai. 1994; 42 (10): 51-57
13. Kuluz JW, Prado R, Chang J, Ginsberg MD. Selective brain cooling increases cortical cerebral blood flow in rats. Am J Physiol 1993; 265:824-827
14. Mestral R, Chi SH, Sayen MR. Isolation of a novel inducible rat heat shock protein (HSP70) gene and its expression during ischemia/hypoxia and heat shock. Biochem J 1994; 298:561-569
15. Micieli G, Tassorelli C, Bosone D, Cavalini A. Intracerebral vascular changes induced by cold pressor test. A model of sympathetic activation. Neurol Res 1994; 16:163-167