

DENEYSEL AKUT SUBDURAL HEMATOM İLE GELİŞTİRİLEN İSKEMİK NÖRONAL HASARA HİPERBARİK OKSİJEN VE DEKSTRAN UYGULAMASI

TREATMENT OF ISCHEMIC NEURONAL DAMAGE AFTER EXPERIMENTAL ACUTE SUBDURAL HEMATOMA WITH HYPERBARIC OXYGEN AND DEXTRAN

Ahmet ÇOLAK, Murat KUTLAY, Nusret DEMİRCAN, Osman N. AKIN, Kadir DÜNDAR, Dilaver DEMİREL

GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Nöroşirürji (AÇ, MK, ND, ONA), Deniz ve Sualtı Hekimliği (KD) ve Patoloji (DD) Klinikleri, İstanbul

Özet

Serebral iskemilerin tedavisinde hiperbarik oksijen uygulamasının olumlu etkileri bilinmektedir. Hiperbarik oksijen etkisini plazmada çözülmüş oksijen miktarını artırmak yolu ve serebral vazokonstriksiyon etkisi ile serebral kan akımını azaltmak şeklinde gösterir. Düşük molekül ağırlıklı dekstran ise eritrosit aglütinasyonunu etkileyerek ve kan viskozitesini düşürerek basit dilüsyon etkisi ile kan akımını artırır. Bu iki alternatifin kombine edilerek akut subdural hematomdaki iskemik nöronal beyin hasarındaki etkisini gözlemek amacıyla bu çalışma yapıldı. Sıçanlarda akut dönemde, hiperbarik oksijenin yalnız ve düşük molekül ağırlıklı dekstran infüzyonu ile kombine edilmesinin sonuçları histopatolojik olarak değerlendirildi. Kombine tedavi uygulanan deneklerde oluşturulan iskemik hasar bölgesi ile normal serebral doku arasında iyileşme gösteren geçiş alanının bulunduğu, sadece hiperbarik oksijen uygulananlarda ise iskemik nöronal hasar alanının kesin sınırlarla çevrelediği görüldü. İkili tedavi uygulaması ile alınan sonuçlar histolojik olarak olumludur. Ancak, sonuçların klinik çalışmalar ile teyit edilmesine ihtiyaç vardır.

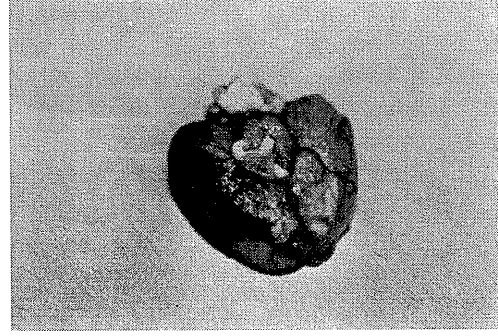
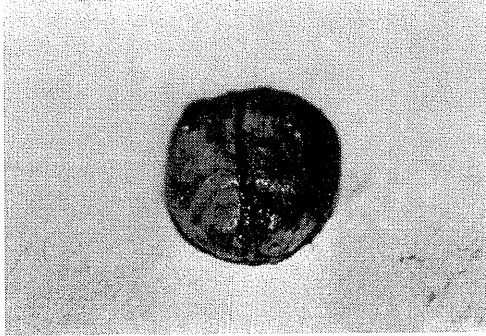
Anahtar kelimeler: *İskemik beyin hasarı, Subdural hematoma, Hiperbarik oksijen, Dekstran*

Summary

The benefits of hyperbaric oxygen in the treatment of cerebral ischemia are well known. Hyperbaric oxygen increases the amount of oxygen dissolved in the plasma and decreases the cerebral blood flow by way of cerebral vasoconstriction. Low molecular weight dextrans increase the blood flow by affecting the erythrocyte agglutination and blood viscosity. An experimental study was performed to see the combined therapeutic effects of these two alternatives on the ischemic neuronal damage after acute subdural hematoma. The results of hyperbaric oxygen treatment only and combined with low molecular weight dextran infusion in the acute stage on the rats were evaluated with histopathological studies. There was a transitional probable healing zone between normal cerebral area and the ischemic damaged area in the combined treatment group. In the group treated with only hyperbaric oxygen, the areas of normal and ischemic areas were separated with a clear line. Although the combined treatment group is more effective histopathologically the results need to be confirmed with clinical studies.

Key words: *Ischemic brain damage, Subdural hematoma, Hyperbaric oxygen, Dextrans*

Şekil 1a-b. Deneysel Olarak Oluşturulan Hemisferik Subdural Hematomun Üstten (a) ve Alttan (b) Görünümü



Giriş

Günümüzde mevcut sınırlı tedavi seçenekleri ile global serebral iskeminin tedavisinde elde edilen nörolojik iyileşme düzeyi yeterli olmamaktadır (1). Bir mekanizmayı içine alan tedavilerin kısmen etkili olabileceği düşüncesi ile kombine tedavilerin üzerinde durulmaktadır.

Temel etki mekanizması vasküler permeabilite ve kan akımını azaltmak olan hiperbarik oksijen (HBO) tedavisinin serebral ve diğer dokuların iskemisinin azaltılmasında olumlu etkileri olduğu bilinmektedir; ancak, tek başına uygulandığında sağlanan nörolojik iyileşme tatminkar olmamaktadır (1-5).

Kalsiyum kanal blokeri verilmesi ya da hemodilüsyon uygulaması gibi yöntemler HBO ile kombine edildiğinde daha olumlu sonuçlar elde edilmektedir (6,7). Çeşitli mekanizmaları etkileyerek kan viskozitesini düşüren ve bu yolla mikrosirkülasyonu artırdığı bilinen düşük moleküler ağırlıklı dekstran ile sağlanan hemodilüsyon insanlardaki iskemik cilt ülserinin tedavisinde etkili olmaktadır (8). Bunun yanında aynı tür olgularda dekstran-HBO uygulaması ile de olumlu sonuç alınabilmektedir (11).

Akut global serebral iskemide HBO uygulaması ve düşük moleküler ağırlıklı dekstran infüzyonunun birbirini tamamlayıcı tedavi seçeneği olduğu düşüncesi ile bu çalışma yapıldı.

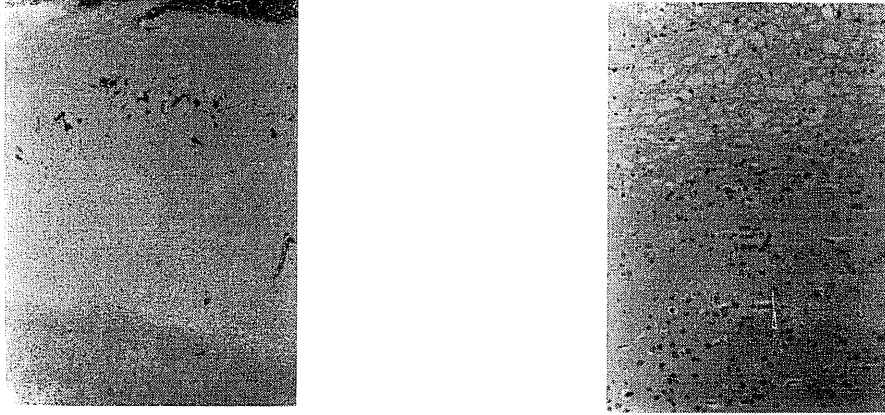
Gereç ve Yöntem

Çalışmada ağırlıkları 210-265 gr. arasında değişen 20 adet Wistar-Albino sıçan kullanıldı. Her biri rastgele seçilen 10 denekten oluşan iki grup oluşturuldu. I. gruptaki deneklere serebral iskemisi oluşturulduktan sonra, sadece HBO, II. gruptakilere HBO 'ya ek olarak

Dekstran 40 uygulandı. Deneklerde anestezi İM 50 mg/kg ketamin HCl (Ketalar 50 mg/ml, Parke-Davis, Eczacıbaşı İlaç San., İstanbul) ve 6,2 mg/kg xylazin hidroklorür (Rompun %2, 23, 32 mg/ml, Bayer Kimya San., İstanbul) ile sağlandı.

Serebral iskemisi Chen ve ark.nın (12) tanımladığı modelle oluşturuldu. Genel hazırlığı takiben, sıçanlar prone pozisyonda operasyon masasına yerleştirildi. % 1'lik lidokain infiltrasyonunu takiben skalpte orta hat insizyonu yapıldı. Bregma ortaya çıkarıldıktan sonra koronal suturanın 1 mm. gerisinde ve sagittal suturanın 3 mm. sağ lateralinde yüksek devirli tur cihazıyla 3 mm.genişliğinde burr deliği açıldı. Ameliyat mikroskobu altında dura insize edildi ve 24 F numaralı anjiyoket subdural mesafeye ilerletildi. Burr deliği üzerinde çabuk sertleşen siyanoakrilat yapışkanı kullanılarak anjiyoket tespit edildi. Bunu takiben femoral venden alınan heparinize edilmemiş 1.4 ml. otolog kan 7 dakika süre içinde subdural mesafeye enjekte edildi; anjiyoketin ucu yapıştırıcı ile kapatıldı. Otolog kanın alındığı femoral venden 0.1 gr/ml. izotonik sodyum klorür solüsyonu içerisinde 1.5 gr/kg (3.5 ml) Dekstran 40 (Rheomacrodex, Eczacıbaşı İlaç San., İstanbul)) infüzyon pompası ile 10 dakika içinde verildi. Aynı işlem postoperatif 12. saatte tekrarlandı. Hematomun oluşturulmasını takiben iki saat içinde denekler özel deneysel basınç kabini içinde 2 ATA (mutlak atmosfer basıncı) basınçta % 100 oksijen ortamında 2 saat süreyle tutuldu. Bu uygulama 12 saat aralıklarla 5 kez tekrarlandı. Operasyondan 48 saat sonra denekler yüksek doz ketamin HCl ile sakrifiye edildi. Total kraniektomi ile serebrum ve serebellum bütün olarak çıkarılıp % 10'luk tamponlanmış formol içinde fikzasyona alındı.

Şekil 2a-b. I. Gruba Ait Bir Denekte Subdural Hematom Komşuluğunda İskemi Alanı ve Normal Serebral Doku Arasındaki Dikkat Çekken Belirgin Sınırın Mikroskopik Görünümü (a). Aynı Sınırın Büyük Büyütme ile Görünümü (b).



5 µm kalınlıkta alınan kesitler hematoksilin ve eozin ile boyandıktan sonra histolojik olarak değerlendirildi.

Bulgular

Uygulamanın mortalitesi sıfırdır. Makroskopik olarak, subdural hematomun genişliği ve kalınlığı birbirinden farklı olmakla birlikte bütün deneklerde oluşturulduğu saptandı (Şekil.1a-b). Ancak, preparat hazırlama aşamasında intraserebral hematom geliştiği saptanan I. gruba ait bir deneğe ait bilgiler çalışmaya dahil edilmedi.

Mikroskopik değerlendirmede tüm beyinlerde iskemik beyin yaralanmasının gelişmiş olduğu saptandı. Bu yaralanma alanları subdural hematom geliştirilen alanların hemen altındaydı. Damarlarda sıklıkla eritrositlere rastlanıyordu. Akut iskemik bulgularından olan mikrovakuolizasyon, nötrofil çekilmesi, piknozis, perinöronal astrositlerde şişme tüm denek spesmenlerinde rastlanılan bulgulardı. İki grup arasında dikkati çeken tek ve belirgin farklılık I. grupta iskemik alanı normal beyin dokusundan ayıran keskin bir sınır olmasına karşılık II. grupta bu sınırın belirgin olmayıp iskemiden normal beyin alanına geçiş bölgesinin bulunmasıydı (Şekil.2a,b; 3).

Tartışma

İskemik serebral yaralanmanın tedavisi için tanımlanan ve geliştirilen bir çok ajan olmakla birlikte bunların bir kısmı önemli yan etkilere sahiptir. Buna ek olarak, genelde bu ajanların olumlu etkilerine rağmen beklenen ideal tedavi sağlanamamaktadır. Akut subdural hematomu takiben ölen hastalarda sıklıkla iskemik beyin yaralanması oluşmaktadır. Hematomun

boşaltılmasını takibe uygulanan mevcut tedavi yöntemleri ile intrakraniyal basıncın ve devam eden nörolojik yaralanmanın kontrol altına alınmasında karşılaşılan güçlükler nedeniyle daha etkili tedavi alternatiflerinin araştırılmasına gerek duyulmaktadır.

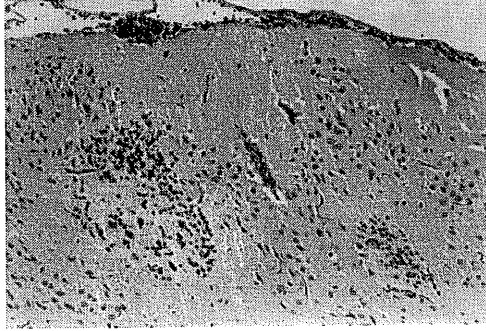
İskemik serebral yaralanmanın tedavisinde kullanılabilen bir yöntem de HBO tedavisidir. Bu uygulamada kullanılan mutlak basınca bağlı olmak kaydıyla HBO plazmada çözünmüş oksijen miktarını artırmakta; serebral vazokonstriksiyon etkisiyle de serebral kan akımını azaltmaktadır (2).

Gerek klinik ve gerekse deneysel olarak yapılan travmatik kafa yaralanması çalışmalarında HBO uygulamasının tedavide oldukça yararlı etkileri saptanmıştır (2,13-15). Bu çalışmalarda hasta insanlarda ve deney hayvanlarında yaşam sürelerinde uzama ve artmış intrakraniyal basınçta azalma saptanmıştır.

Yapılan klinik çalışmalar bu uygulamanın büyük yan etkilere yol açmayan güvenilir bir tedavi yöntemi olduğunu ortaya koymaktadır. Şiddetli kafa yaralanmalı hastalarda HBO uygulamasının mortaliteyi önemli ölçüde düşürdüğü ancak fonksiyonel iyileşme konusunda tatminkar olmadığı; bu nedenle ileri çalışmalara gereksinim olduğu belirtilmektedir (2).

Eritrosit aglütinasyonunu etkileyerek ve kan viskozitesini düşürerek gösterdiği basit dilüsyon etkisi ile kan akımını artıran düşük molekül ağırlıklı dekstran ile HBO'nun birlikte tedavisinin hayvanlarda hepatik arter ligasyonuna rağmen, kompensasyonu artırdığı ve iyi bir kombinasyon olduğu düüncesi ilk olarak 1965 yılında ortaya konmuştur.

Şekil 3. II. Gruba Ait Bir Denekte Subdural Hematom Komşuluğundaki İskemi Alanı ve Normal Serebral Doku ile Olan Komşuluğunun Mikroskopik Görünümü.



Bu çalışmalarda 48 saatlik dönem içinde tedaviler tekrarlanarak uygulanmıştır (16,17). Köpeklerde yapılan bir serebral iske mi çalışmasında üç saat kadar erken dönemde düşük molekül ağırlıklı dekstran ile yapılan izovolemik hemodilüsyonun infarkt genişliğini azalttığı ve hatta nörolojik iyileşmede etkili olduğu ortaya konmuştur (18).

Bir taraftan serebral kan akımını azaltan, diğer taraftan kan akımını artıran düşük molekül ağırlıklı HBO-dekstran 40 kombinasyonunun iske mi bölgesinin sınırlı bir alanda kalmasını sağladığı saptandı. Kullanılan modelde gelişen iske mi alanının genişliğinin kontrol altında tutulmaması nedeniyle yapılan tedavinin alan üzerine direkt etkisi ölçülemedi. Fakat, dolaylı olarak iki grup arasındaki iske mi alanı sınırı farklılığına dayanarak serebral iske mik yaralanmada HBO-dekstran 40 ikili tedavi uygulamasının yararlı olabileceği söylenebilir. Bunun yanında, bu tedavi seçeneğinin serebral iske miyi takiben nörolojik iyileşmeye olan etkilerinin araştırılmasının ve klinik uygulama sonuçlarının incelenmesinin de gerektiği kanısındayız.

Kaynaklar

1. Mink RB, Dutka AJ. Hyperbaric oxygen after cerebral ischemia in rabbits reduces brain vascular permeability and blood flow. *Stroke* 1995; 26: 2317-2312

2. Rockswold GL, Ford SE, Anderson DC, Bergman TA, Sherman RE. Results of a prospective randomized trial for treatment of severely brain-injured patients with hyperbaric oxygen. *J Neurosurg* 1992; 76: 929-934

3. Nighoghossian N, Trouillas P, Adeleine P, Salord F. Hyperbaric oxygen in the treatment of acute ischemic stroke. A double-blind pilot study. *Stroke* 1995; 26: 1369-1372

4. Sirsjo A, Lehr HA, Nolte D, Haapaniemi T, Lewis DH, Nylander G, Messmer K. Hyperbaric oxygen treatment of blood flow and functional capillary density in postischemic striated muscle. *Circ Shock* 1993; 41: 9-13

5. Takahashi M, Iwatsuki N, Ono K, Tajima T, Akama M, Koga Y. Hyperbaric oxygen therapy accelerates neurologic recovery after 15-minute complete cerebral ischemia in dogs. *Crit Care Med* 1992; 21: 1588-1594

6. Iwatsuki N, Takahashi M, Ono K, Tajima T. Hyperbaric oxygen combined with nicardipine administration accelerates neurologic recovery after cerebral ischemia in a canine model. *Crit Care Med* 1994; 22: 858-863

7. Dedüchen H, Race D, Schenk WG. Hemodilution and concomitant hyperbaric oxygenation. *J Thoracic Cardiovasc Surg* 1967; 53: 341-348

8. Gross DR, Moreau PM, Jabor M, Welch DW, Fife WP. Hemodynamic effects of dextran 40 on hemorrhagic shock during hyperbaria and hyperbaric hyperoxia. *Aviat Space Environ Med* 1983; 54: 413-419

9. Nillson LP, Granström G, Röckert HOE. Effects of dextrans, heparin and hyperbaric oxygen on mandibular tissue damage after osteotomy in an experimental system. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1987; 16: 77-89

10. Mead CO, Moody RA, Ruamsuke S, Mullan S. Effects of isovolemik hemodilution on cerebral blood flow following experimental head injury. *J Neurosurg* 1970; 32: 41-50

11. Rieger H, Schoop KW, Schmid-Schönbein H, Roth FJ, Leyhe A. Hemodilution (HD) in patients with ischemic skin ulcers. *Klin Wochenschr* 1979; 57: 1153-1161

12. Chen MN, Bullock R, Graham DI, Miller JD, McCulloch J. Ischemic neuronal damage after acute subdural hematoma in the rat: effects of pretreatment with a glutamate antagonist. *J Neurosurg* 1991; 74: 944-950

13. Contreras FL, Kadekaro M, Eisenberg HM. The effect of hyperbaric oxygen on glucose utilization in a freeze-traumatized rat brain. *J Neurosurg* 1988; 68: 137-141

14. Holbach KH, Caroli A, Wassmann H. Cerebral energy metabolism in patients with brain lesions of normo- and hyperbaric oxygen pressures. *J Neurol* 1977; 217: 17-30

15. Sukoff MH, Ragatz RE. Hyperbaric oxygenation for the treatment of acute cerebral edema. *Neurosurgery* 1982; 10: 29-38

16. Hogan JP, Ellison EH. Low molecular weight dextran and high pressure oxygen in the treatment of ligation of the hepatic artery in dogs. *Am J Surg* 1966; 11: 873-876

17. Karasewich EG, Harper EM, Sharp NCC, Shields RS. Survival of dogs treated with hyperbaric oxygen following hepatic artery ligation. *Surgery*, 1966; 59: 255-263

18. Yanaka K, Camarata PJ, Spellman SR, McDonald DE, Heros RC. Optimal timing of hemodilution for brain protection in a canine model of cerebral ischemia. *Stroke* 1996; 27: 906-912

Yazışma Adresi:

Dr. Ahmet ÇOLAK

GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi,
Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği,
81327 Kadıköy / İstanbul