

GEÇİCİ FOKAL SEREBRAL İSKEMİ SONRASI İNTRA ARTERİYEL MANNİTOLUN ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI. BÖLÜM - II

Metin Atasoy*

Ümit Kaya**

R. Hazıroğlu***

Nihat Egemen****

Geçici global iskemi modelinde resirkülasyon sağlandıktan sonra vasküler akımda bir yetersizlik geliştiği «reflow fenomen» ve benzer bulguların lokal geçici serebral iskemi ve resirkülasyonda da gözlemlendiği bildirilmiştir. Bunun perivasküler glial ödem, kapiller kompresyon ve dolayısıyla mikrosirkülasyondaki tıkanmadan dolayı geliştiği kabul edilir (2,4,9,12).

Geçici serebral iskemi sonrası serebral dokunun reperfüzyonu nöronal düzelmeyi sağlayabildiği gibi kan beyin bariyerini geçirgen hale getirerek vazojenik ödemin artmasına ve serebral agregasyona da neden olabilmektedir (6,7).

Mannitol gibi hiperosmolar ajanların intrakaratit yolla verilmesi, kan beyin bariyerinin, protein ve suda çözülebilir maddelere karşı geçici olarak açılmasını sağlar (3,18,21). Ayrıca araştırmalar karotit arter yoluyla verilen Mannitol'un, direkt vazodilatatör etkiden dolayı kan akımını artırdığını göstermiştir (9,23,24). Bunun yanında İntra arteriyel olarak verilen Mannitol'un beyinde spongy (mikro vakuolizasyon) lezyonlara da neden olabileceği bildirilmiştir (19). Perivasküler osmolaritede lokal değişikliğe etki eden pial arter ve arteriollerde, intra arteriyel Mannitol'den sonra vazodilatasyon geliştiği (1, 3,24), buna karşın i.v. Mannitol kullanımından sonra bu arterlerde vasokonstriksiyon görüldüğü bildirilmiştir (17).

Mannitol'un resirkülasyondan önce i.v. verilmesinin iskemiye azalttığına dair bir çok araştırma bulunmaktadır (11,13,14,15,16,20,22). Buna karşın resirkülasyonla beraber ve intra arterial Mannitol verilmesinin nasıl bir etki yaptığı bilinmemektedir. Bu çalışmanın ama-

* A.Ü. Tıp Fakültesi Nöroşirürji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi.

** A.Ü. Veteriner Fakültesi Cerrahi Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi.

*** A.Ü. Veteriner Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi.

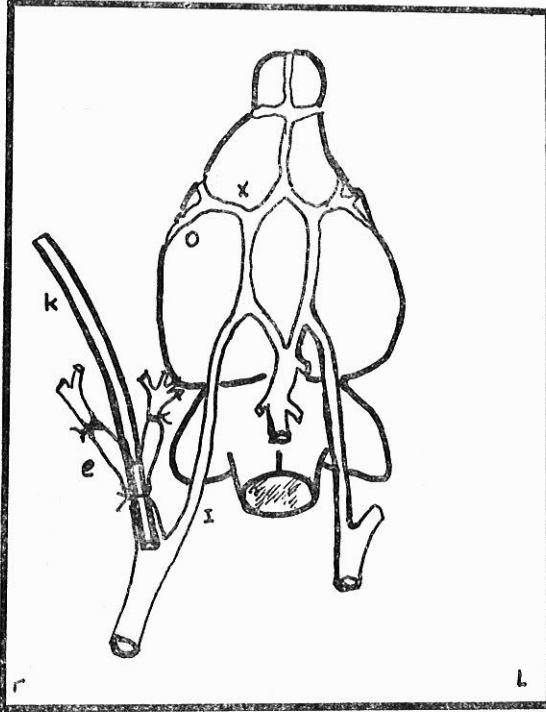
**** A.Ü. Tıp Fakültesi Nöroşirürji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi.

—+— Bu çalışma Ank. Üni. Tıp Fakültesi Nöroşirürji Deney Lab. yapılmıştır.

cı iskemi sonrası resirkülasyonda Mannitol'ün intra arteriyal verilmesinin nöronal değişiklikler üstüne olan etkisinin incelenmesidir. Bir önceki deneyde sağlanan geçici serebral iskemi modeli üzerinde Mannitol'ün intra arteriyal etkisi araştırılmıştır.

MATERYAL ve METOD

Bu çalışmada ağırlığı 2.5 - 3.5 kg arasında değişen her iki cinsten 10 tavşan (Beyaz, New Zeland) kullanılmıştır. Tavşanlar i.m. Rompun 0.15 ml/kg ve 0.5 mg/kg ketalar ile anestezi edilmişlerdir. Bölüm - 1 de anlatılan biçimde sağ orta serebral arter, geçici Yaşargil klipi (FD 681, kapanma basıncı 50 gr+10 gr) ile Willis poligonundan hemen çıkışında kliplenmiştir. 4 saat sonra klip açılmış ve aynı zamanda Mannitol intra arteriyal olarak (% 20 lik, 1 gr/kg) 5 dakikalık bir sürede verilmiştir. Kateter eksternal arter bifürkasyonundan ana karotit artere doğru yerleştirilmiş ve Mannitolun eksternal karotit artere kaçmasını önlemek için bu arterin dalları bağlanmıştır (Şekil - 1).

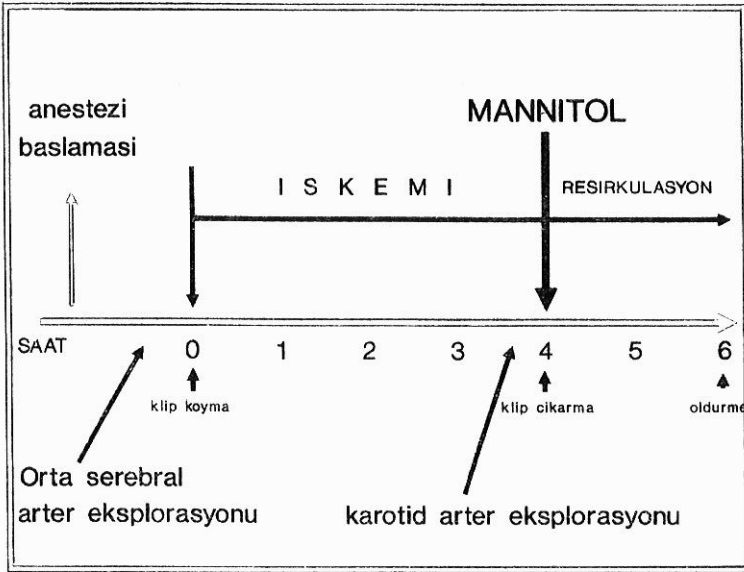


Şekil 1 - Karotit artere yerleştirilmiş kanülün şematik görünümü.

x - Klip konan yer. O - Orta serebral arter. I - Internal karotit arter.

E - Eksternal karotit arter. K - Kateter. R - Sağ taraf. L - Sol taraf.

Mannitol'ün, intra arteriyel enjeksiyonunu takiben kortikal arter ve arterioller üzerine olan etkisi mikroskop altında gözlenmiş ve fotoğraf çekilmiştir. Mannitol verilme işlemi bittikten sonra intra arteriyel kateter çekilmiştir. Klip çıkarıldıktan 2 saat sonra tavşanlar intra kardiyak yüksek doz potasyum klorür (KCL) verilerek öldürülmüşlerdir. 10 dakika içinde dekapitalize edilerek beyin çıkarılmış, optik kiazmanın hemen önünden yapılan kesitlerde makroskopik gözlem yapılmıştır. Resim çekildikten sonra, beyinler histolojik inceleme için % 10 luk formole konmuşlardır (Şekil - 2).



Şekil 2 - Deney protokolü.

BULGULAR

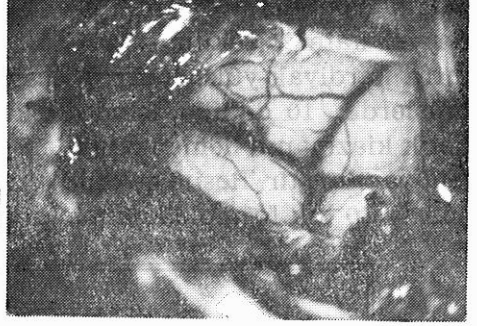
Resirkülasyonla beraber intra arteriyel Mannitol verilmesinden hemen sonraki operatif mikroskopi gözlemlerinde orta serebral arter ve arteriollerde dolgunluk görülmekte 1 saat sonra ise arter ve arteriollerde hafif derecede bir vazodilatasyon göze çarpmaktadır. (Şekil - 3).

Mannitol verilen deneklerde optik chiazmanın hemen önünden yapılan koroner kesitlerinin makroskopik incelemesinde lezyon yapılmayan sol hemisferler tamamen normal olarak bulunmuştur. Sağ

hemisferlerinde ise orta serebral arter dağılım bölgelerinde ödem saptanmıştır (Şekil - 4 a,b).



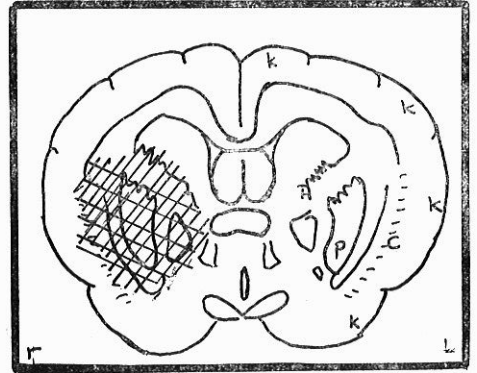
Şekil 3a : Mannitol verildikten hemen sonra serebral arterin görünümü.



Şekil 3b : Mannitol verildikten bir saat sonra orta serebral arterin görünümü

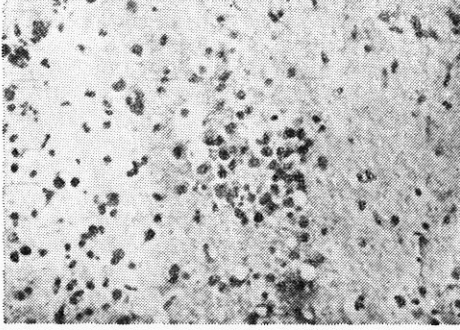


Şekil 4a : Optik kiazmanın hemen önünde kronik kesit.

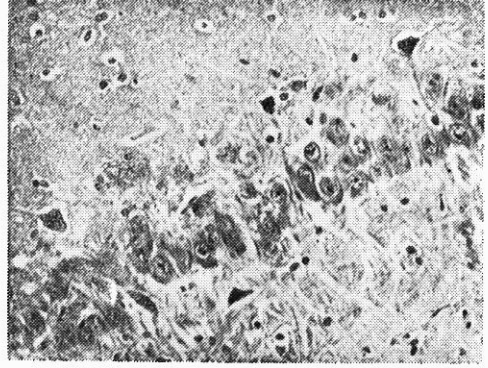


Şekil 4b : Optik kiazmanın hemen önünden yapılan kesitin şematik görünümü (R : Sağ taraf, L : Sol taraf, Sağ tarafta; H : Hippo campal bölge, P : Paillidum, C : Claustrum, K : Kortikal bölgeler. sol tarafta -=/, :Lezyon bölgesi).

Histopatolojik incelemelerde amygdaloidal ve dış pramidal tabakadaki sinir hücrelerinde dejenerasyon tesbit edilmekle beraber (Resim - 5 a), bu durum kontrol grubuyla karşılaştırıldığında sinir hücrelerindeki dejenerasyonun önemli ölçüde engellenmiş olduğu görülmektedir. Mannitol verilmiş 5 denekte de bu durum açıkça görülmüştür (Resim - 5 b).



Şekil 5a : Pramidal hücrelerdeki dejenerasyon, kontrol grubu (HEx25)



Şekil 5b : Mannitol etkisi ile pramidal hücrelerdeki dejenerasyonda azalma (HEx10).

Meningeal ödem varlığı bir diğer bulgu olarak karşımıza çıkmaktadır. Kontrol grubunda şiddetli meningeal ödem görülürken, Mannitolle tedavi edilmiş deneklerin hiçbirinde kontrol grubundaki kadar ödem görülmemiştir. Spongiosis Mannitol verilmiş hayvanların yalnız birinde hafif derecede göze çarpmakta diğerlerinde ise görülmemektedir. Yine trombus olayına yalnız bir denekte ve hafif derecede rastlanmıştır. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında fark açıkça görülmektedir.

Kontrol grubunda yaygın olarak karşımıza çıkan reaktif gliosis Mannitol verilmiş gruptaki iki denekte kontrol grubuna nisbeten daha hafif derecede görülmüştür diğer 3 denekte ise tesbit edilememiştir. Neuropillerdeki hemoraji kontrol grubunda çok şiddetli olarak karşımıza çıkarken Mannitol'la tedavi edilmiş grupta iki denekte ve nisbeten daha hafif boyutlarda karşımıza çıkmaktadır.

Histopatolojik bulgular tablo - 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1 : Deneye ait histolojik değişimlerin toplu sonuçları

Lezyon Denekler	Sinir			Trombus	Meningal Ödem	Nörofilde Hemoraji
	Hücre Dejener.	Yaygın Gliosis	Spongiosis			
Kontrol R	+++	+++	++	++	+++	+++
(n = 5) L	—	—	—	—	—	—
1. Denek R	+	—	+	—	+	++
L	—	—	—	—	—	—
2. Denek R	+	++	—	—	++	—
L	—	—	—	—	—	—
3. Denek R	+	—	—	—	+	—
L	—	—	—	—	—	—
4. Denek R	+	—	—	—	+	—
L	—	—	—	—	—	—
5. Denek R	+	+	—	+	+	+
L	—	—	—	—	—	—

(—) Yok, (+) Hafif, (++) Orta, (+++) Şiddetli.

TARTIŞMA

Serebral iskemide nöronal değişiklikler iki fazda gelişmektedir. Birinci evrenin reversible olduğu ikinci evrenin ise doku nekrozuyla beraber olduğu ve irreversible olduğu kabul edilmektedir (2,4,8,11).

Akut serebral iskemide tedavinin lezyonun olduğu bölgeye yöneltilmesi gerektiği bildirilmiş ve iskeminin irreversible evreye geçmeden önlenmesinin önemi vurgulanmıştır (6,19).

Çalışmamızda daha önceki yazımızda tanımladığımız reversibl değişikliklerin olduğu orta derecede bir iskemik alan geliştirdiğimiz model kullanılmıştır. Etkisini gözlediğimiz Mannitol de direkt olarak lezyon olan bölgeye verilmiştir.

Mannitol Nöroşirürji pratiğinde en çok kullanılan ilaçlardan biridir. Mannitol'ün intrakraniyal basınç azaltmasının mekanizması ve serebral arterler üzerine olan etkisi tam olarak anlaşılamamıştır. Mannitolün etkisi üzerine iki teori bulunmaktadır. Klasik teoride Mannitol beyin dokusunda osmotik dehidratasyon yapar (10,14,20,23). Bu tezinin doğruluğu Magnetik Rezonans çalışmaları ile de gösterilmiştir. Diğer teori ise serebral mikrosirkülasyonu artırıcı etkidir (1,23).

Mannitol'ün iskemiyi takip eden beyin ödemi üzerine olan etkileri klinik ve deneysel çalışmalarda tam olarak anlaşılammıştır. Kullanılan ilaç miktarı, ilaca başlama zamanı, kullanılan yolun fazlaca değişiklik göstermesinin bunun nedeni olabileceği bildirilmektedir (5, 9,14). Küçük dozlarda sık kullanım, büyük dozlarda kullanım ve hatta tek doz (bolus) olarak verilen miktarlarda bile yan etkilerinin fazla olmadığı ve faydalı etkilerinin görüldüğü bildirilmektedir (20,21,22).

İntravenöz olarak kullanım Mannitol'ün serebral iskemide üzerine koruyucu etki gösterdiği ve bunun orta derecede iskemik (pneumra) bölgelerde görüldüğü bildirilmektedir. Burada Mannitol'ün osmolar dehidratasyon yaptığı ve intrasellüler beyin Ph ve normal bazal metabolizmayı sağlayan mikrosirkülasyonu düzenlediği bildirilmiştir (1, 10,11,12,18).

İntravenöz olarak verilen Mannitol'ün, kedilerde yapılan 6 saatlik orta serebral arter tıkanması deneylerinde de gösterildiği gibi iskemik serebral ödem gelişmesini engellediği, kapiller daralmayı ve nöronal değişikliklerin gelişmesini önlediği bildirilmiştir (12). Erken kapiller daralmalar öncelikle eritrosit geçişine engel olur, bununla beraber erken dönem kapiller düzelme gelişebilir ve nöronal iskemik değişiklikler gelişmez. Mannitol ve benzeri hiperosmolar solüsyonlar erken dönemde verildiklerinde mikrosirkülasyonu yeniden sağlamakta ve ödem gelişimi önlenmektedir. Burada verilen Mannitol'ün kan beyin bariyerini açtığı ve serbest su ile beraber sodyumu çıkarttığı bildirilmektedir (15,11,12,15,21) İskemik nöronal değişikliklerin olduğu geç vazojenik ödem evresinde verilen Mannitol'ün ise rebound fenomeni ile birlikte ödemde ve nöronal hasarda fazlalaşmaya yol açabileceği bildirilmiştir (15). Ayrıca Mannitol'ün iskemide serbest radikal yakalayıcısı gibi etki yaptığı da bildirilmiştir (8).

İntra arteriyel olarak verilen Mannitol'ün normal beyin dokusunda kan beyin bariyerini yıkarak beyinde yapısal hasara neden olduğu bildirilmiştir (18). Literatürde iskemide sonrası intra arteriyel olarak verilen Mannitol'ün etkisine dair verilere rastlamadığımızdan verilerimizi karşılaştırmak imkanı bulamadık.

Bizim histopatolojik gözlemlerimiz kullandığımız model ve yöntemde intra arteriyel olarak verilen Mannitol'ün, iskemik değişiklikler üzerine olumlu etkisi olduğunu göstermektedir.

ÖZET

Geçici serebral iskemi oluşturulan tavşanlarda, iskemi sonrasında resirkülasyonla beraber intra arteriyel olarak verilen Mannitol'ün iskemik bölge üzerine olan etkileri histopatolojik olarak incelenmiştir. Mannitol'ün iskemik perioddan sonra verilmesinin iskemiye azaltıcı faydalı etkisi görülmüştür.

Anahtar Kelimeler : Serebral iskemi, Mannitol, Resirkülasyon.

SUMMARY

Evaluation of Effect of Intraarterial Mannitol to Transient Focal Cerebral Ischemia. Part II.

The effect of intra arterially Mannitol perfusion starting with the reperfusion of focal cerebral ischemic rabbits for four hours duration are evaluated histopatologically. Mannitol administered after the ischemic period is found to be of beneficial effect in reducing ischemic lesion.

Key Words : Cerebral ischemia, Mannitol, Recirculation.

KAYNAKLAR

1. Beck WD Hurt NM Hansen EK : Effect of Intracarotid Hyperosmolar Mannitol on Cerebral Cortical Arteries. A Morphometric Study : Stroke 18 : 1 : 134-136, 1984.
2. Brown AW Brierley JB : Anoxic-Ischemic Cell Change in Rat Brain. A Light Microscopic and Fine Structural Observations. J. Neurol. Scan. 16 : 59-84, 1972.
3. Jansen I Golman K Edvinson L : Mechanism of Action of Contrast Media on Cranial Vessels : Investigative Radiology 22 : 814-821, 1987.
4. Jenkins LM Powlshock JT Lewelt W et al : The Role of Post Ischemic Recirculation in the Development of Ischemic Neuronal Injury Following Complete Cerebral Ischemia. Acta Neuropathology 55 : 205-220, 1981.

5. Hanamura T Asano T Shigeno T et al : How Dose Mannitol Reduce Edema Water in Focal Cerebral Ischemia? In Miller J.D., Teasdale G.M., Rowan J.O., Galbraith S.L., Mendelow A.D., (eds). Intracranial Pressure VI. Springer-Verlag, Berlin/Heidelberg. 1986 pp : 577-580.
6. Hoff JT : Cerebral Protection, J. Neurosurgery. 65 : 579-591, 1986.
7. İanotti F Hoff JT : İskemie Brain with and without Reperfusion : An Experimental Study in Gerbils. Stroke 14 : 562-567, 1983.
8. İmaizumi S Kayama T Suzuki J et al : Chemiluminescence in Hypoxic Brain : Correlation between Energy Metabolism and Free Radical Reaction. Stroke, 1061-1065, 1984.
9. Kalimo H and Smith LM : Structural Aspects of Ischemic Brain Damage. Acta Neurochirurgia 36 : 129-132, 1986.
10. Kassel NF Bauman KW Hitchan PW et al : Influence of a Continous High Dose of Infusion of Mannitol on Cerebral Blood Flow in Normal Dogs. Neurosurgery 9 : 283-286, 1981.
11. Little JR O'shaughnessy D : Treatment of Acute Focal Ischemia with Continous CSF Drainage and Mannitol : Stroke, 10 : 4 : 446-449, 1979.
12. Little JR : Microvascular Alterations and Edema in Focal Cerebral Ischemia. In Papius. H. Feindel W. (eds) Dynamics of Brain Edema. New York, Springer Verlag 1976; pp : 236-243.
13. Little JR : Modification of Acute Focal Ischemia by Treatment with Mannitol. Stroke 9 : 4-9, 1978.
14. Manninen PH Low HA Gelb A Brown S : The Effect of High Dose Mannitol on Serum and Urine Eelectrolytes and Osmolality in Neurosurgical Patient : Can. J. Anaesth. 37 : 5 : 442-46, 1987.
15. Marshall LF Smith RW Fausher LA Shopiro HM : Mannitol Dose Requirements in Brain Injured Patients. J. Neurosur. 48 : 169-172, 1978.
16. Meyer FB Anderson ER Sundt T Yaksh T : Treatment of Experimental Focal Cerebral Ishemi with Mannitol, J. Neurosurg. 66 : 109-115, 1987.
17. Muizelaar JP Wei EP Kontos HA Berker DP : Intravenous Mannitol Cause a Profound Cerebral Vasoconstriction. Stroke 14 : 125, 1983.
18. Ostensen J Bugge FJ Stokke SE Langber H Kill F : Mechanism of Osmotic Diuresis Studies by Infusion of NaHCO₃ and Mannitol in Dogs. Acta Physiol. Scan. 131 : 397-409, 1987.
19. Salahuddin TS Johansson BB Kalimo H Olsson BY : Structural Changes in the Rat Brain after Carotit Infusion of Hyperosmolar Solutions : A Light Microscopic and Immunohistochemical Study, Neuropathology and Applied Neurobiology, 14 : 467-482, 1988.

20. Solman WR Spetzler FR : Therapeutits for Focal Cerebral Ischemia, *Neurosurgery* 6 : 4 : 446-452, 1980.
21. Speck U Press WR Mütsel W : Osmolality-Related Effects of Injections into the Central Nervous System : *Investigative Radiology* : 23 : 1 : 114-117, 1988.
22. Suzuki J Abiko H Mizoi K Oba M Yashimoto T : Protective Effects of Phenyoin and its Enhanced Action by Combined Administration with Mannitol and Vitamine E in Cerebral Ischemia, *Acta Neurochirurgica* 88 : 56-64, 1987.
23. Takayasu M Dacey RG : Effects of Mannitol on Intracerebral Arteriolar Diameter in Vitro : Extra-Luminal and Intraluminal Application. *Neurosurgery* 25 : 5 : 747-752, 1989.
24. Tanaka A Tomonaga M : Effects of Mannitol on Cerebral Blood Flow and Microcirculation during Experimental Middle Cerebral Artery Occlusion. *Surg. Neurol.* 28 : 189-195, 1987.