

DENEYSEL OLARAK HİPERBARİK OKSİJENİN BEYİN ÖDEMİNDEKİ ETKİSİ

Dr. Osman Niyazi Akın* • Dr. İbrahim Öztekk**

ÖZET: Son zamanlarda yapılan hayvan deneyleri ve bazı klinik araştırmaları Hiperbarik Oksijeni (HBO) beyin ödeminin tedavisinde kullanılmasının önemini artırmıştır.

Deneyisel çalışmamızda 5 adet kontrol grubu, 10 adet HBO ile tedavi edilmek üzere deneyisel olarak beyin ödemi oluşturulan 15 adet tavşanın histopatolojik sonuçları değerlendirilmiştir. HBO, serebral vazokonstriksiyon yapmak suretiyle beyin ödeminin azaltmaktadır (10).

SUMMARY: Recently experiments run on animals and also in clinics has increased the importance of the use of hyperbaric oxygen in the treatment of brain edema. In our experimental studies 5 controlled groups are formed and the histopathologic findings of the 15 rabbits experimentally produced of brain edema are evaluated 10 out of these 15 rabbits are treated by HBO and it was found that this treatment helped by a cerebral vasoconstriction effect.

GİRİŞ

Patofizyolojik olarak serebral travma, beyin ödemi, hipoksi ve iskemisi ihtiva eder. Klinik olarak intrakranial basınç yükselir. Beyin ödemi iki büyük gruba ayrılır (1).

1- Vazojenik: Beyin travması sonucu plazma proteinlerinin beyin ekstrasellüler mesafesine hareketidir.

2- Sitotoksik: Karbon monoksit zehirlenmesi sonucu intrasellüler mesafedeki ödemdir (4).

Vazojenik tip beyin ödeminde serebral vazomotor parezis vardır. İntravasküler sıvı ekstrasellüler mesafeye geçmiştir. İntrakranial basınç yükselir.

İntrakranial basınç üç komponentten meydana gelmektedir.

A) Beyin cevheri B) Serebrospinal sıvı C) Kan

Bunların üçü kranial kaviteyi doldurur. Bu kompartmanlardan birinin artması intrakranial basıncı artırabilir. Beyin kan akımının giderek artması intrakranial basıncı yükseltir. Anoksi olayıda buna ilave olunca vazomotor paralizis gelişmesi kaçınılmaz olur (7). HBO, bu siklusu kırmaktadır. HBO vazokonstriksiyon yapmak suretiyle beyin kan akımını azaltmakta, aynı zamanda anoksi olayı ile mücadele etmektedir (18). HBO ile anoksik hücresel harabiyet minimize indirilmekte, plazmada erimiş oksijen artmakta, hemoglobinin tamamen satüre hale gelmektedir (11). Daha sonra yapılan patolojik araştırmalar sonucu süratle kolleteral kanallar teşekkül etmektedir (7).

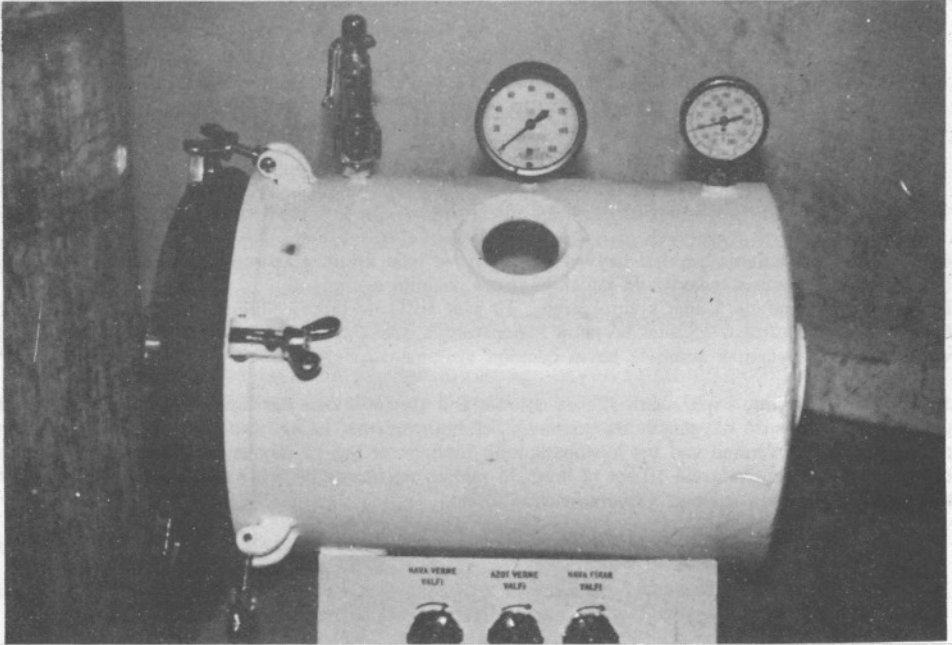
Lambertson, Jacobson ve arkadaşları 3 atmosferde plazmada % 100 oranında travmatik ansefalopatide çok iyi sonuçlar verdiğini ifade etmiştir (9).

Coe ve Hayes 1966'da HBO akut kranioserebral travmada kullanmışlardır.

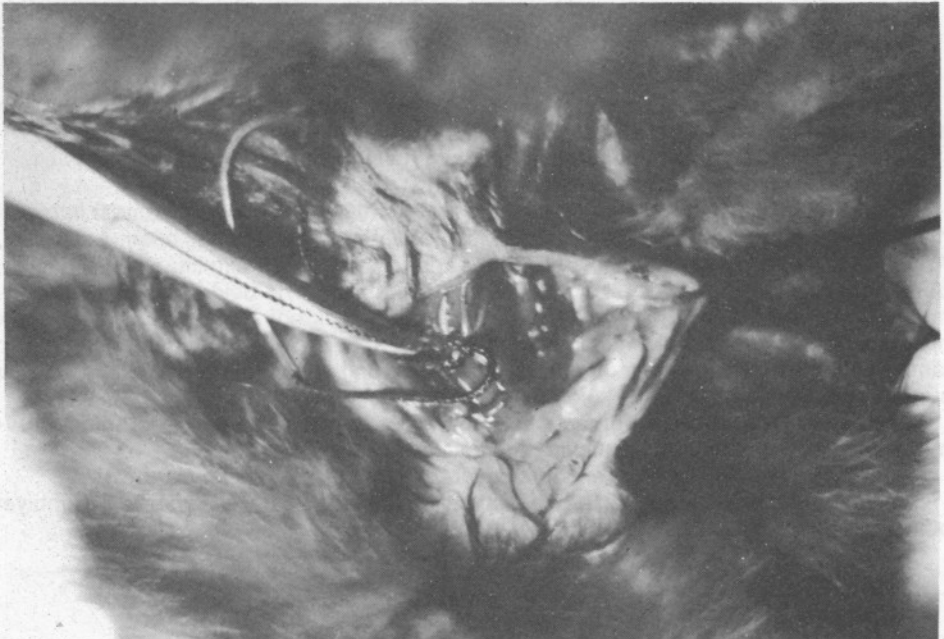
Yaşam periyodunun uzadığını, beyin ödeminin azaldığını ve daha az nöronal harabiyet bulunduğunu ortaya koymuşlardır (3).

(*) GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Nöroşirürji Kliniği Yrd. Doç.

(**) GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Patoloji Kliniği Doç.



Resim 1: HBO tedavi odası.



Resim 2: Ekstrakranial karotid arterin ligatüre edilmesi.

MATERYEL - METOD

Çalışmamızda Hollanda tipi tavşanlar kullanıldı. Tavşanlar 40-50 günlük olup, ağırlıkları 350-480 gr arasında idi. Kontrol grubu olarak seçilen 5 adet tavşanda beyin ödemi oluşturuldu. Denekler kg/0,6 mg ketamin ile uyutuldu. Sağ internal karotid arterin ekstrakranial bölümleri bulunarak devamlı şekilde ligatüre edildi. Böylece beyin ödemi oluşturuldu. On gün yaşadıktan sonra denekler feda edilerek beyinleri % 10'luk formaldehitte fikse edilmek suretiyle koronal beyin kesitleri alınarak histopatolojik sonuçlar değerlendirildi.

Diğer 10 adet çalışma grubu tavşanlarda aynı operasyona tabi tutuldu.

Bir gün sonra HBO tedavisine alındılar. On gün HBO tedavisi gördükten sonra denekler feda edilerek beyin kesitleri alındı. Kesitler anterior komissur ve septum pellucidumdan geçiyordu. Formolde tesbit edilen preparatlar parafin bloklara alındı. Bloklardan 5 mikron kalınlığında kesitler elde edildi. Her denek için kesitler hematoksilin eozin boyası yanında sinir lifleri için bodien, bağ dokusu elemanları ve damar duvarları için van-geissosonla boyandı. Her grup, stromal ve hücrel değişiklikler açısından ışık mikroskobu

TABLO-1: İKA'e 10 gün devamlı klib uygulanan kontrol deneklerinde histopatolojik sonuçlar

DENEKLER	STROMAL DEĞİŞİKLİKLER							HÜCRESEL DEĞ.				POZİTİFLİK DEĞERİ	
	GÖZENEKLİ STROMA	MİKROKİST	MAKROKİST	MİKRONEKROZ	MAKRONEKROZ	DAMARLANMA	KANAMA	ÖDEM	NÖRON-GLİAL H. DEJ.	GLİOZİS	EPENDİM PROLİF.		İLTİHABİ İNFİLT.
İ1				+		+		- +	+	+			5
İ2	+	+	+	+	+				+	+			7
İ3	+		+	+	+				- +	+			6
İ4	+	+	+	+	+	+	+	+	+				8
İ5	+	+		+		+		- +	+	+			7

N1	+	+		+					+				4
N2		+		+				+	+	+			5
N3		+		-+				-+	+	+			4
N4		+		-+				-+	+	-+			4
N5		+		-+					+	-+			3
N6		+			+		+		+				4
N7	+	+			+	+		++	+				7
N8	+	+		-+					-+				3
N9	+	+		-+			+		-+				4
N10	+	+	+		+	+							5

TABLO-2: İKA'e 10 gün devamlı klib uygulaması ile birlikte HBO tedavisi yapılan deneklerde sonuçlar

ile ayrı ayrı incelenerek değerlendirildi (Tablo 1 ve 2'de).

HBO odası Gölcük tersanesinde özel olarak 4 atmosfer tazyike dayanıklı şekilde yapıldı. Silindir şeklinde, açılan bir kapısı, iki adet hayvanları gözetleme penceresi, 3 adet vanası mevcut. 40 cm çapında, 70 cm genişliğindeki tazyik odası bir hortum aracılığı ile oksijen tüpüne bağlanmaktadır.

Denekler ameliyata alınmadan önce, tazyik altında HBO dayanıklılıkları denendi. Tedavi edilmek amacı ile ameliyat edilen denekler 24 saat sonra HBO tedavisine alındılar. Toplam 150 dakikayı bulan arada 5'er dakika hava fasılaları olan 30, 40, 40, 25 dakika 2 atmosfer basınç altında HBO tedavisi uygulandı. Tedavi 10 gün sürdü.

BULGULAR

Yapılan beyin kesitleri ışık mikroskobu ile incelendi. Kontrol grubundaki deneklerde, hepsinde mikronekroz, stroma damarlarında artma ve genişleme, nöron ve glial hücrelere ait dejeneratif değişiklikler, birinde stromada gözeneklilik, dördüncü mikrokist, ikisinde makrokist, üçünde makronekroz, birinde ekstrasvazyon şeklinde kanamalar, üçünde ödem ve dördünde gliosis bulundu.

HBO tedavisi yapılan deneklerde hepsinde mikrokist, nöron ve glial hücrelerde dejenerasyon, yarısında stromada gözeneklilik, mikronekroz, üçünde makronekroz, ikisinde damarlanma, ikisinde ekstrasvazyon şeklinde kanamalar, dördünde ödem, dördünde de gliosis izlendi (Resim 3, 4, 5, 6).

TARTIŞMA

HBO'nin sinir sistemi üzerine etkileri 1970'li yıllardan sonra önem kazanmıştır. Kayda değer en güzel çalışma 1977'de HOLBACH tarafından yapılmıştır. HOLBACH (6) zede- lenmiş beyinde oksijenin en fazla ve güvenle tolere edilebileceği limitleri incelemiş, 1,5-2 atmosfer basınç altında normal havada ve oksijene maruz kalan beyinlerde oksijen, glu- koz, laktat ve pruvat değerlerini ölçmüştür. Sonuçta zedelenmiş beyinlerde 1,5 atmos-

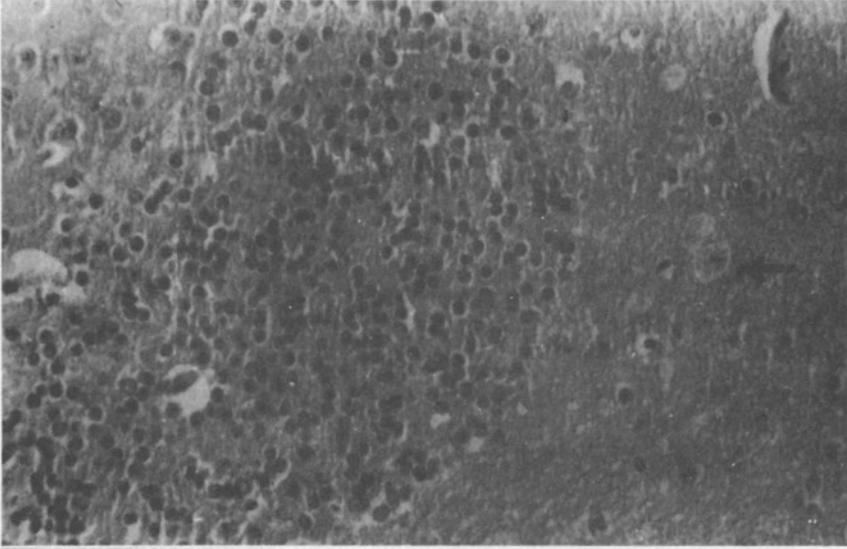


Resim 3: Glial hücrelerden zengin stroma içinde düzgün kenarlı makro ve mikro kist formasyonu (H. E. x 200).

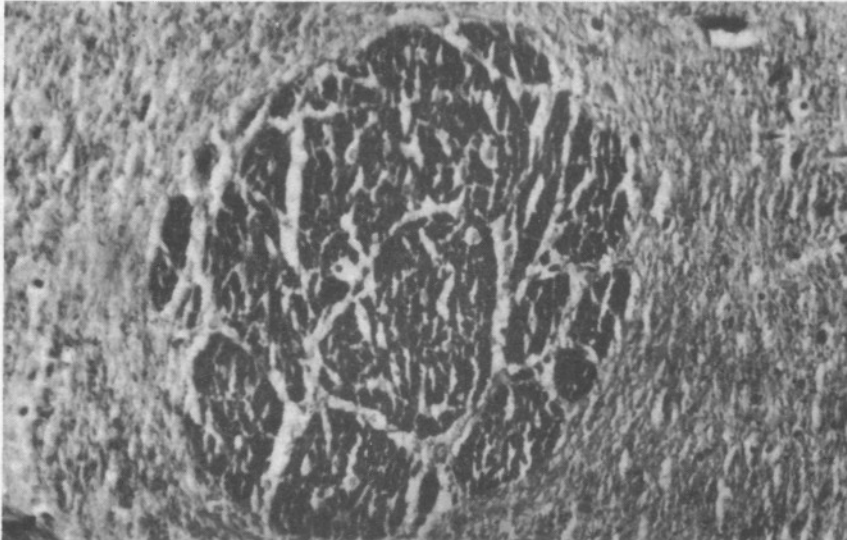
fer basınç altında HBO'nin 35-40 dakika tolere edilebileceğini ortaya koymuştur.

Birbuçuk atmosfer basıncın üzerinde HBO beyindeki oksijen miktarını azaltmakta ve glukoz tüketimini arttırmaktadır. Diğer bir deyimle beyin metabolizması anaerobik glikolizise doğru itilmekte ve oksidatif metabolizmadan uzaklaşmaktadır.

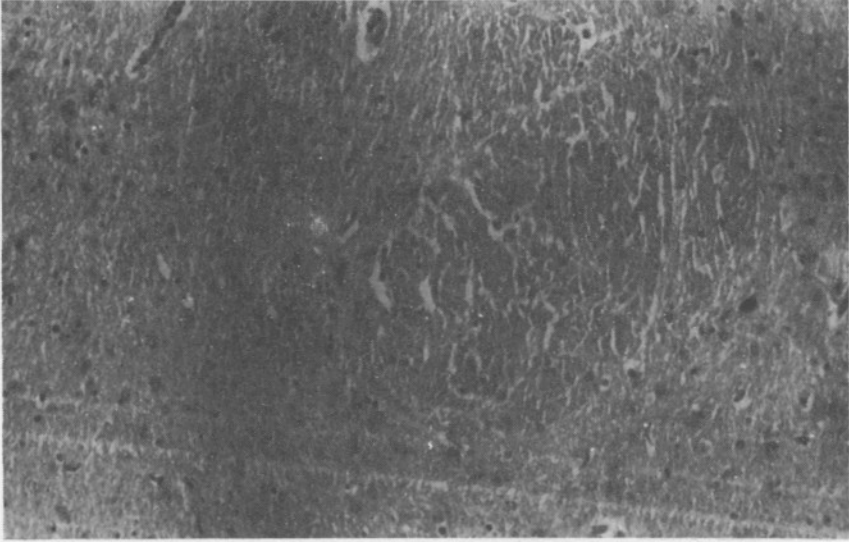
Bizde çalışmalarımızı bu prensipler ışığında, 2 atmosfer basınç altında 30-40 dakikalık periodlarla gerçekleştirdik.



Resim 4: Fokal glial hücre proliferasyonu, ganglion hücrelerinde karyolitik ve sitolitik değişiklikler (H. E. x 200).



Resim 5: Kenarları düzgün geniş bir fibrinoid nekroz alanı (Gümüş x 100).



Resim 6: Tedavi sonrası genişçe bir nekroz alanı demarkasyon hattının belirginliğini kaybetmesi (H. E. x 100).

Solunan havada kesin olarak serebral glikolizde bir artış mevcuttur.

Buda beyin için yeterli oksijeni sağlayamamaktadır. Normal solunan hava yerine, yüksek basınç altında elde edilen oksijenin kullanılmasında serebral oksijen metabolizmasında düzelme ve enerji üretilmesinde artış olmaktadır.

MOGAMİ 1969 yılında yaptığı araştırmalar ile zedelenmiş, anoksik beyinde laktat seviyesinin ve serebrospinal sıvının arttığını ifade etmiştir (14).

BALENTİNE 1966 yılında HBO etkisi altında serebral kan akımının azaldığını ve oksijenin vazokonstriktif bir etkiye sahip olduğunu ortaya koymuştur (2).

MİLLER 1970'de 2 atmosfer HBO etkisine maruz bırakılan ve kriyojenik lezyon yapılan köpek beyinlerinde serebral kan akımının % 90 oranında azaldığını saptamıştır (13).

Yine 1977 yılında LENİGER ve HOSSMAN HBO etkisi sonucu kedilerde reaktif hipermi ve resirkülasyon olabileceğini ifade etmişlerdir (12).

Bizim çalışmamızda da HBO tedavisi uygulanan grupta kesitlerin histopatolojik incelenmesinde görülen bol kapiller ve eritrosit dolu küçük boy damarlar yeni kolleteral teşekkülünü ortaya koymaktadır.

Yapılan çalışmaların tümü HBO'nin serebral ödem ve intrakranial basınç etkisini ortadan kaldırmaya yöneliktir.

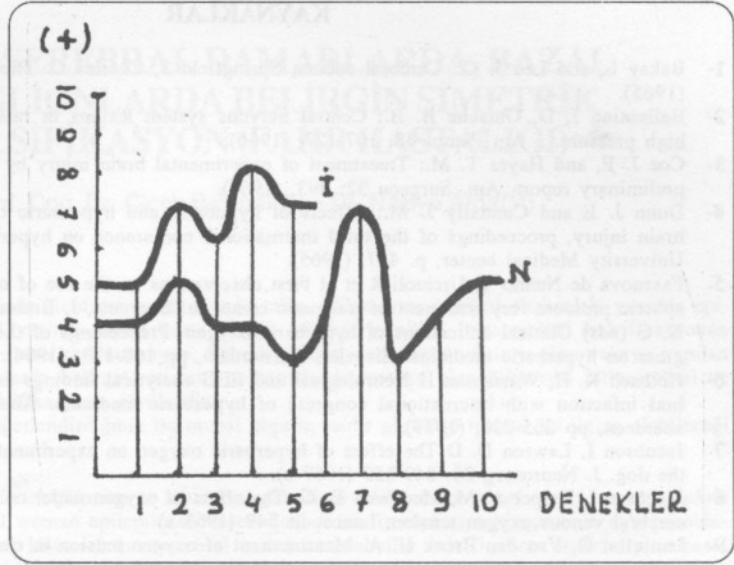
PEİRCE ve JACOBSON 1977'de HBO'nin beyin ödemi üzerine etkilerini incelemişler, tedavi sonucu vazojenik beyin ödeminin azaldığını, sitotoksik beyin ödemindeki gibi anoksik hücrelere oksijenin gitmesi ile iyileşmenin meydana geldiğini belirtmişlerdir (15).

1985'de ROCKSWOLD çalışmalarıyla intrakranial basıncın azaldığını ortaya koymuştur (16).

1964 yılında FASANOVA ve arkadaşları travmatik beyin lezyonlarına HBO uygulamışlar, olguların yarısında nörolojik düzelme, 1/3 olguda EEG anormalliklerinin ve serebrospinal sıvıda laktat ve pruvat seviyelerinin azaldığını göstermişlerdir (5).

İlk defa HBO ile ilgili çalışmaların patolojik değerlendirmesi 1973'de SCHNAKENBURG tarafından yapılmıştır. Ancak çok detaya inilmemiştir (17).

TABLO-3:
Pozitiflik
değerlerine göre
I ve N
gruplarının
karşılaştırılması



Araştırmamızın hem kontrol grubunda hemde tedavi grubunda histopatolojik çalışmalar detaya inilerek gözenekli stroma, mikrokist, makrokist, mikronekroz, makronekroz, damarlanma, kanama, ödem, nöron-gliyal hücre değişikliği, gliosis, epandim proliferasyonu, iltihabi infiltrasyon yönünden incelenerek hem stromal hemde hücrel değişiklikler ayrı ayrı sonuçları tablo 1 ve 2'de değerlendirilmiştir.

HBO bütün bu etkilerini serebral damarlarda vazokonstriksiyonla, serebral kan akımını azaltarak yapmaktadır. Yüksek atmosfer basıncında, plazmada eriyik haldeki oksijenin HBO etkisi sonucu saturasyonu çok daha fazla artmakta ve böylece beyin ödemi tedavi olmaktadır (10).

Deneyisel çalışmamızda ışık mikroskopunda patolojik kesitlerin incelenmesi sonucu, kontrol grubu deneklerde uzun süre staza bağlı genişlemiş bol damar kesitleri ortaya çıkmıştır, makronekroz ve gliosis artmıştır.

HBO ile tedavi edilen deneklerde, tedavi grubu olmasına rağmen bir olguda ileri derecede ödem görülmüştür. Dejeneratif değişikliklerin stromal olanları genellikle lokal olarak karşımıza çıkmıştır.

Bu grupta mikro ve makronekroz çevrelerindeki demarkasyon hattı silinmiş ve belirginliğini kaybetmeye yüz tutmuştur. Yani nekrotik doku ile sağlam doku arasında büyük bir ayrıcalık görülmemiştir.

Böylece HBO'nin beyin ödemindeki ve nekrotik değişikliklerdeki tedavi değeri ortaya çıkmıştır.

SONUÇ

Tablo 3'de pozitiflik değerlerine göre yapılan çalışmada I ve N grupları arasındaki farkı ortaya koymaktadır.

Tablo 2'de (HBO ile tedavi edilen grup) infarkt sahaları çevresinde demarkasyon hattı kaybolmuş ve düzelmeye yüz tutmuştur. Genellikle makrokist görülmemiştir.

Böylece HBO'nin ödem, kistik dejenerasyon ve infarktüs gibi değişiklikler üzerine olumlu etkileri ortaya konmuştur.

KAYNAKLAR

- 1- Bakay L, and Lee J. C.: Cerebral edema, Springfield 3, Charles C. Thomas 200 pp (see p. 78) (1965).
- 2- Ballentine J. D, Gutsche B. B.: Central nervous system lesions in rats exposed to oxygen at high pressure. *J Am Patnol* 48: 107-127, (1966).
- 3- Coe J. E, and Hayes T. M.: Treatment of experimental brain injury by hyperbaric oxygenation preliminary report, *Am. Surgeon* 32: 493, (1966).
- 4- Dunn J. E and Connally J. M.: Effects of hypobaric and hyperbaric oxygen on experimental brain injury, proceedings of the third international conference on hyperbaric medicine at Duke University Medical center, p. 447, (1965).
- 5- Fasanova de Nunno T, Urciuoli R et al First observations on the use of oxygen under high atmospheric pressure for treatment of traumatic coma. In: Boerema, I, Brummelkamp W., H, Meijne N. G (eds) Clinical applications of hyperbaric oxygen. Proceedings of the 1 st international congress on hyperbaric medicine. Elsevier, Amsterdam, pp 168-173, (1964).
- 6- Holbach K. H, Wassmann H Neurological and EEG analytical findings in the treatments of cerebral infarction with international congress of hyperbaric medicine. Aberdeen University Press, aberdeen, pp 205-220, (1979).
- 7- Jacobson I, Lawson D. D The effect of hyperbaric oxygen on experimental cerebral infarction in the dog. *J. Neurosurg* 20: 849-859 (1967 c).
- 8- Jacobson I, Harper A. M, McDowell D. G. The effect of oxygen under on cerebral blood flow and cerebral venous oxygen tension. *Lancet* ii: 549 (1963 a)
- 9- Jamieson D. Van den Brenk H. A. Measurement of oxygen tension in cerebral tissues of rats exposed to high pressures of oxygen. *J Appl Physiol* 18: 869-876, (1963).
- 10- Lambertsen C. J. Oxygen toxicity. *J. Apply Physiol* 8: 255 (1955).
- 11- Lambertsen C. J, Kong C. J, Cooper R. H et al Oxygen toxicity effects in man of oxygen inhalation at 1 and 3,5 atmospheres upon blood gas transport, cerebral circulation and cerebral met. *J Appl Physiol* 5: 471 (1953).
- 12- Leniger-Follert E, Hossman K. A Microflow and cortical oxygen pressure during and after prolonged cerebral ischemia. *Brain Res* 124: 158-161, (1977).
- 13- Miller J. D, Ledingham I, McA Effect of HBO on intracranial pressure in experimental cerebral edema. In: Wada J, Iwa T (eds) Proceedings of the 4 th international congress on HBO medicine. Baillere, London, pp 453-456, (1970).
- 14- Mogami H, Sugimoto T, Mukawa J et al Effects of hyperbaric oxygenation on acute brain injury and edema. *Brain nerve* 21: 261-268, (1969 b).
- 15- Peirce E. C, Jacobson J. H II Cerebral edema. In: Davis J. C, Hunt T. K (eds) Hyperbaric oxygen therapy. Undersea medical society. Bethesda, pp 287-302, (1977).
- 16- Rockswold G. L, Ford S. E Treatment of severe head injury with hyperbaric oxygen (HBO) undersea biomed res 12: 46 (1985 d).
- 17- Schnakenburg K, Nolte H Results of electron microscopic studies in the rat brain under oxygen at high pressure aerospace med 44: 259-264, (1973).