



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA ETLİK ŞEHİR HASTANESİ

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON KLİNİĞİ

**RATLARDA KRANİYOTOMİ VAKALARINDA ÇİVİLİ BAŞLIK
YERLEŞTİRİLMESİ ÖNCESİNDE SCALP BLOĞU, FENTANİL VE ÇİVİLİ BAŞLIK
BÖLGESİNE LOKAL ANESTEZİK UYGULAMASININ NÖROENDOKRİN STRES
YANIT VE NÖROPROTEKTİF ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Altan Ecem TÖNGE

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

ANKARA/2023



**T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA ETİK ŞEHİR HASTANESİ**

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON KLİNİĞİ

**RATLARDA KRANİYOTOMİ VAKALARINDA ÇİVİLİ BAŞLIK
YERLEŞTİRİLMESİ ÖNCESİNDE SCALP BLOĞU, FENTANİL VE ÇİVİLİ BAŞLIK
BÖLGESİNE LOKAL ANESTEZİK UYGULAMASININ NÖROENDOKRİN STRES
YANIT VE NÖROPROTEKTİF ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Altan Ecem TÖNGE

**Tez Danışmanı:
Prof. Dr. Jülide ERGİL**

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

ANKARA/2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca her anlamda iyi bir hekim olarak yetişebilmem için tüm bilgi, görgü, adap ve geleneklerini esirgmeden paylaşan ve aktaran saygıdeğer hocalarım, başta eğitim ve idari sorumlumuz ve tez danışmanım Prof. Dr. Jülide Ergil olmak üzere; her daim yanımda olup bize destek veren Prof. Dr. Murat Sayın hocama, güçlü duruşuyla bizlere örnek olan Prof. Dr. Aslı Dönmez hocama ve diğer tüm hocalarıma, ablalarıma ve abilerime bu süreçte yanımda oldukları için çok teşekkür ederim.

Biyokimyasal analizleri gerçekleştiren Prof. Dr. Berrin İmge Ergüder ve Dr. Jafar Nouri Nojadeh'e, ışık ve elektron mikroskopi analizlerini gerçekleştiren Prof. Dr. Oya Evirgen ve Doç. Dr. Ferda Topal Çelikkan'a sonsuz teşekkür ederim.

Bu zorlu süreçte her sabah koşarak hastaneye gelmemi sağlayan, çalışma yıllarımda asistan kadrosunu oluşturan harika insanlar, hepinize ayrıca teşekkür ederim.

Asistanlık sürecinin her aşamasında yanımda olup zor günlerimde beni destekleyen babam Aşkın Özbay, annem Mehtap Özbay, babaannem Altan Özbay, her daim varlığını yanımda hissettiğim rahmetli dedem Sadullah Özbay, halam Dilek Özbay, ablam Gözde İğde ve kardeşim Tolga Özbay'a, abim Gökhan İğde'ye ve hayatımın en büyük şansı sevgili eşim Çağhan Töng'e'ye çok teşekkür eder, minnetlerimi sunarım.

Dr. Altan Ecem TÖNGE

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR.....	v
TABLolar DİZİNİ	vi
ŞEKİL LİSTESİ.....	vii
ÖZET.....	vii
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. SCALP'İN DUYUSAL ANATOMİSİ.....	3
2.1.1. Anterior SCALP ve Aının İnnervasyonu.....	3
2.1.2. Posterior SCALP'in İnnervasyonu	4
2.2. HÜCRESEL DÜZEYDE BEYİN HASARI.....	5
2.3. NÖROENDOKRİN VE NÖROİNFLAMATUVAR MEKANİZMALAR.....	7
2.3.1. Eksitatör Nörotoksisite	7
2.3.2. Programlanmış Hücre Ölümü	8
2.3.3. Oksidatif Stres ve Antioksidan Etkinlik	8
2.3.3.1. Malondialdehit (MDA):.....	8
2.3.3.2. Katalaz:.....	9
2.3.3.3. Glutasyon peroksidaz (GSH-Px):	9
2.3.3.4. Superoksit dismutaz (SOD):.....	9
2.3.3.5. Ksantin oksidaz (XO):.....	10
2.3.3.6. Nitrik oksit (NO) ve nitrik oksit sentaz (NOS):	10

2.3.3.7. 5'Nükleotidaz (5-NT):.....	10
2.4. LOKAL ANESTETİKLERİN NÖROFİZYOLOJİK ETKİLERİ	11
2.4.1. Bupivakain.....	11
2.5. OPIOİDLERİN NÖROFİZYOLOJİK ETKİLERİ.....	12
2.6. RATLARDA SCALP BLOĞU.....	12
2.7. RATLARDA AĞRI DEĞERLENDİRMESİ.....	13
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	14
3.1. ÇALIŞMA GRUPLARI	14
3.2. DENEY PROSEDÜRÜ.....	15
3.2.1. Hayvan Bakımı ve Hazırlık.....	15
3.2.2. Cerrahi Prosedür.....	15
3.3. SERUM VE DOKU MDA DÜZEYLERİ	16
3.4. SERUM VE DOKU KATALAZ DÜZEYLERİ	16
3.5. SERUM VE DOKU GLUTATYON PEROKSİDAZ DÜZEYLERİ.....	17
3.6. SERUM VE DOKU SUPEROKSİT DİSMUTAZ DÜZEYLERİ.....	17
3.7. SERUM VE DOKU KSANTİN OKSİDAZ DÜZEYLERİ	17
3.8. SERUM VE DOKU NO VE NOS DÜZEYLERİ	17
3.9. DOKU 5' NÜKLEOTİDAZ DÜZEYLERİ.....	17
3.10. HİSTOPATOLOJİK İNCELEME.....	18
3.10.1. Parafin Kesit Işık Mikroskopik Yöntem.....	18
3.11. ELEKTRON MİKROSKOPİK İNCELEME	18
3.11.1. Araldit Blok Yarı İnce Kesit Elektron Mikroskopik Yöntem...18	
3.12. RAT AĞRI SKORLAMASI.....	19
3.13. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	19
3.14. İNTİHAL ARAŞTIRMASI.....	20

4. BULGULAR	21
4.1. SERUM VE DOKU GLUTATYON PEROKSİDAZ	
DÜZEYLERİ.....	211
4.2. SERUM VE DOKU MDA DÜZEYLERİ.....	26
4.3. SERUM VE DOKU KATALAZ DÜZEYLERİ.....	26
4.4. SERUM VE DOKU SUPEROKSİT DİSMUTAZ DÜZEYLERİ	267
4.5. SERUM VE DOKU KSANTİN OKSİDAZ DÜZEYLERİ	288
4.6. SERUM VE DOKU NO VE NOS DÜZEYLERİ	29
4.7. DOKU 5' NÜKLEOTİDAZ DÜZEYLERİ.....	311
4.8. HİSTOPATOLOJİ VE ELEKTRON MİKROSKOPİK	
İNCELEME.....	32
4.8.1. Histopatolojik İnceleme.....	32
4.8.2. Elektron Mikroskopik İnceleme.....	35
4.9. RAT AĞRI SKORLAMASI.....	37
5. TARTIŞMA	40
6. SONUÇLAR	46
7. KAYNAKLAR.....	477
8. ÖZGEÇMİŞ.....	54
9. EKLER.....	55
EK 1. TEZ KONUSU ONAYI.....	56
EK 2.. TEZ ONAY FORMU	58
EK 3. ETİK KURUL ONAYI.....	58

KISALTMALAR

5'-NT: leotidaz

AMPA: α -amino-3-metil-4-izoksazolepropionik asit

ARRIVE: Animal Research: Report of In Vivo Experiments

CAT: Katalaz

GSH-Px: Glutasyon peroksidaz

H₂O₂: Hidrojen peroksit

MDA: Malondialdehit

NADPH: Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat

NBT: Nitroblue tetrazolyum

NMDA: N-metil-D-aspartat

NO: Nitrik oksit

NOS: Nitrik oksit sentaz

RGs: Rat grimace scale

SOD: Superoksit dismutaz

TBARS: Tiyobarbitürik asit reaktif maddeleri

TNF: Tumor nekroz faktörü

XO: Ksantin oksidaz

TABLÖLER DİZİNİ

Tablo 1.	Rat Yüz Buruştırma Ölçeği	13
Tablo 2.	Doku biyokimyasal belirteçleri üzerinden grupların karşılaştırılması.....	22
Tablo 3.	Serum biyokimyasal belirteçleri üzerinden grupların karşılaştırılması	23
Tablo 4.	Serum ve doku malondialdehit düzeyinin gruplar arası karşılaştırılması	25
Tablo 5.	Serum ve doku katalaz düzeyinin gruplar arası karşılaştırılması	26
Tablo 6.	Serum ve doku glutatyon peroksidaz düzeyinin gruplar arası karşılaştırılması.....	21
Tablo 7.	Serum ve doku süperoksit dismutaz düzeyinin gruplar arası karşılaştırılması	27
Tablo 8.	Serum ve doku ksantin oksidaz düzeyinin gruplar arası karşılaştırılması	28
Tablo 9.	Serum ve doku nitrik oksit düzeyinin gruplar arası karşılaştırılması....	29
Tablo 10.	Serum ve doku nitrik oksit sentaz düzeyinin gruplar arası karşılaştırılması	30
Tablo 11.	Doku 5'-Nükleotidaz düzeyinin gruplar arası karşılaştırılması	31
Tablo 12.	Rat ağrı skoru değerlendirmesi	37

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Cerrahi Prosedür	16
Şekil 2. Kontrol Grubu	32
Şekil 3. Lokal Anestezik Grubu	32
Şekil 4. Fentanil Grubu	33
Şekil 5. SCALP Bloğu Grubu	34
Şekil 6. Sol beyin hemisferi geçirimli elektron mikroskop (TEM) mikrografları	36



ÖZET

Ratlarda kraniyotomi vakalarında çivili başlık yerleştirilmesi öncesinde SCALP bloğu, fentanil ve çivili başlık bölgesine lokal anestezi uygulamasının nöroendokrin stres yanıt ve nöroprotektif etkilerinin karşılaştırılması

Amaç: SCALP bloğu, kraniyal cerrahilerin ağrı kontrolü ve anestezi yönetimi açısından önemli bir yere sahiptir. Bu çalışmada ratlarda kraniyotomi öncesi SCALP bloğunun çivili başlık bölgesine lokal anestezi uygulanması ve fentanil kullanımına olan nöroendokrin stres yanıt ve nöroprotektif üstünlüğünün araştırılması amaçlanmaktadır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmada 28 adet Sprague-Dawley rat 4 eşit gruba ayrılmıştır (n=7). Tüm gruplara aynı cerrahi prosedür uygulanmıştır. Birinci gruba sadece genel anestezi, ikinci gruba çivili başlık bölgelerine lokal anestetik enjeksiyonu, üçüncü gruba intramusküler fentanil, dördüncü gruba SCALP bloğu uygulanmıştır. İşlemden 4 saat sonra rat grimace scale (RGS) aracılığıyla ağrı değerlendirilmiş, 24. saatte kan ve doku örnekleri alınmıştır. Biyokimyasal incelemelerde kan ve doku malondialdehit (MDA), katalaz (CAT), glutatyon peroksidaz (GSH-Px), süperoksit dismutaz (SOD), ksantin oksidaz (XO), nitrik oksit (NO), nitrik oksit sentaz (NOS); doku 5'-nükleotidaz (5-NT); hasarlı beyin dokusu üzerinden de histopatolojik ve elektron mikroskopik inceleme yapılmıştır. Tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ile post-hoc Tukey çoklu karşılaştırma testi kullanılmıştır.

Bulgular: Biyokimyasal incelemelerde doku MDA düzeyleri açısından lokal grubun ile fentanil grubunun sonuçları kontrol grubuyla kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p<0,05$). Bu, fentanil ve lokal anestetik grubunun antioksidan etkinliğinin kontrol grubundan daha fazla olduğunu göstermektedir. Nöroendokrin stres yanıt açısından doku GSH-Px düzeyleri değerlendirildiğinde SCALP grubu kontrol, lokal ve fentanil grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Bu, nöroendokrin stres yanıt baskılanmasında en iyi yanıtın SCALP grubunda olduğunu ortaya koymaktadır. Diğer biyobelirteçler açısından istatistiksel bir fark izlenmemiştir ($p>0,05$).

Histopatolojik değerlendirmede SCALP ve lokal grupta dejenere nöron oranı yüksek bulunurken kontrol, fentanil ve SCALP grubunda miyelin dejenerasyonu izlenmiştir. RGS değerlendirildiğinde SCALP grubu fentanil grubundan, fentanil grubu lokal ve kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük çıkmıştır. Kontrol grubu ile lokal grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur. Bu sonuç ağrı kontrolünün en iyi SCALP grubunda sağlandığını göstermektedir.

Sonuç: SCALP bloğu, çivili başlık altında kraniyotomi vakalarında nöroendokrin stres yanıtın kontrolü açısından etkili bir yöntem olabilir.

Anahtar Kelimeler: Çivili başlıkta anestezi, nöroendokrin stres yanıt, nöroprotektif etki, SCALP bloğu.

ABSTRACT

Comparison of neuroendocrine stress response and neuroprotective effects of SCALP block, fentanyl, and local anesthetic administration to the skull clamp area before skull clamp placement in craniotomy cases in rats.

Aim: SCALP block has an important place in terms of pain control and anesthesia management of cranial surgeries. The aim of this study is to demonstrate the neuroendocrine stress response and neuroprotective superiority of SCALP block before craniotomy over the application of local anesthesia to the skull clamp region and fentanyl use in rats.

Materials and Methods: In this study, 28 Sprague-Dawley rats were divided into 4 equal groups (n=7). The same surgical procedure was applied to all groups. Only general anesthesia was applied to the first group, local anesthetic injection to the skull clamp areas to the second group, intramuscular fentanyl to the third group, and SCALP block to the fourth group. Pain was evaluated using the rat grimace scale (RGS) 4 hours after the procedure, and blood and tissue samples were taken at the 24th hour. In biochemical examinations, blood and tissue malondialdehyde (MDA), catalase (CAT), glutathione peroxidase (GSH-Px), superoxide dismutase (SOD), xanthine oxidase (XO), nitric oxide (NO), nitric oxide synthase (NOS); tissue 5'-nucleotidase (5-NT) were studied; Histopathological and electron microscopic examinations were also performed on the damaged brain tissue. One-way analysis of variance (ANOVA) and post-hoc Tukey multiple comparison test were used.

Results: In biochemical examinations, the results of the local group and fentanyl group in terms of tissue MDA levels were found to be statistically significantly lower when compared to the control group ($p<0.05$). This shows that the antioxidant activity of fentanyl and local anesthetic group is higher than the control group. When tissue GSH-Px levels were evaluated in terms of neuroendocrine stress response, the SCALP group was found to be statistically significantly higher than the control, local and fentanyl groups ($p<0.05$). This reveals that the best response in neuroendocrine stress response suppression is in the SCALP

group. No statistical difference was observed in terms of other biomarkers ($p>0.05$). In the histopathological evaluation, the rate of degenerated neurons was high in the SCALP and local groups, while myelin degeneration was observed in the control, fentanyl and SCALP groups. When RGS was evaluated, the SCALP group was found to be significantly lower than the fentanyl group, and the fentanyl group was statistically significantly lower than the local and control groups. There was no statistically significant difference between the control group and the local group. This result shows that pain control was best achieved in the SCALP group.

Conclusion: SCALP block can be an effective method for controlling the neuroendocrine stress response in cases of craniotomy under the skull clamp.

Key words: Skull clamp anesthesia, neuroendocrine stress response, neuroprotective effect, SCALP block.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Anesteziye ağrı yönetimi, hastaların homeostazisinin korunması açısından kritik bir öneme sahiptir. Ağrı duyusunun vücutta oluşturduğu fizyolojik değişiklikler ve bu değişikliklerin doku ve hücre düzeyindeki etkileri üzerine çok fazla çalışma bulunmaktadır (1-5). Cerrahi ya da travmaya sekonder doku hasarında meydana gelen proinflamatuvar yanıt, dokunun iyileşme sürecinde bir mikroçevre oluşturmaktadır. Mikroçevrenin dinamiklerinin stabil tutulması, iyileşme sürecinde en önemli noktalardan biridir (6). Bu açıdan gerek proinflamatuvar sitokinlerin fazla salınımının dokuya verebileceği hasar gerek de oksidatif stres oluşturan biyobelirteçlerin primer ve sekonder hasar mekanizmaları açısından ağrı yönetiminin, hasta konforunun yanı sıra hasta çıktıları da önemli ölçüde etkilediği söylenebilir.

Nöroendokrin stres yanıt ve nöroinflamasyon, nöronal hasarlanma sonrası hasarlanan bölgenin oluşturduğu bir geri besleme mekanizmasıdır. Nöronal yapıların iyileşme pateni sinaptik bağlantıların korunması ve yeniden inşasını gerektirdiğinden iyileşme süreci diğer dokulardan çok daha zor ve yavaş olmaktadır (7). Fonksiyonel olarak nöronal doku iyileşmesi beyinde nöronal plastisite ile kısmi ya da tam olarak sağlanmaya çalışılmaktadır. Santral sinir sisteminde nöronal hasar sonrası plastisite süreçlerinin devreye girebilmesi için anabolik reaksiyonlar bütününe uygun mikro çevre ışığında süreçlerini sürdürmesi gerekmektedir (8). Buna bir örnek olarak travmatik beyin hasarı verilebilir. Travmatik beyin hasarında bir santral nöroeksitatör nörotransmitter olan glutamatın etkilerini baskılamak için hastalar barbitürat aracılı derin komada takip edilmektedir (9). Son yıllarda yapılan çalışmalar da mikroçevre modülasyonunun benzer klinik paterne sahip hastalarda farklı çıktıların elde edilmesinde önemli bir kriter olduğunu göstermektedir.

Sinir sistemi, hipoksiye ve iskemiye çok duyarlı bir yapıya sahiptir. Nöronal aktivitenin korunup akut hücresel şişmenin önlenmesinde önemli bir etken olan Na/K ATPaz pompasının fonksiyonunun idamesi için enerji, bunun için de yeterli bir

perfüzyon gerekliliği vardır. Serebral perfüzyonun korunması, nöronal hasarda iyileşme için hayati öneme sahiptir (10, 11).

SCALP, kafa derisi katmanlarının İngilizce'lerinin baş harflerinden üretilmiş bir kelimedir. Skin (cilt), connective tissue (bağ dokusu), aponeurosis (aponevroz), loose connective tissue (gevşek bağ dokusu) ve periosteum (periost) tabakalarından oluşur. SCALP bloğu ilk defa 1900'lerin başında Harvey Cushing ve George Crile tarafından efektif rejyonal anestezinin potansiyel faydalarını göstermek amacıyla tanımlanmıştır (12). Anatomik diseksiyon ve modern tıbbın ilerlemesi sayesinde, rejyonal anestezi yöntemlerinde ciddi bir ilerleme kaydedilmiştir. SCALP bloğunun cerrahi çıktılara katkısı ile ilgili literatürde birçok çalışma yer almaktadır. Hastalarda kraniyotomi sonrası üçte ikiye varan oranlarda orta-ağır baş ağrısı şikâyeti bulunmaktadır. Bu durum sadece postoperatif yaşam kalitesini düşürmek ile kalmayıp, nörofizyolojik ve nöroeksitatör mekanizmalar ile de doku hasarına neden olmaktadır. Doku hasarına neden olabilecek proinflatuvar ve nörotoksik süreçlerin baskılanması, intrakraniyal basıncın yükselmesini engellemeyi ve bununla birlikte kafa içi basınç artışı sendromunun gelişimini önleyerek serebral perfüzyonun idamesini ve beyin dokusunun korunmasını sağlamaktadır (10).

Mayfield çivili başlık, beyin cerrahisi prosedürlerinde sıkça kullanılan bir alettir. Kraniyal cerrahilerde başı sabitlemek için kullanılan bu başlığın yerleştirilmesi aşamasında, 3 adet çivi SCALP üzerinden kafatasına sabitlenmektedir. Böylelikle araknoid diseksiyon gibi hassas cerrahi gerektiren durumlarda başın sabit kalması sağlanmaktadır (13). Bunun yanında, çivili başlığın SCALP ile ilişkili bölgelerinde gelişen ağrıya sekonder proinflatuvar ve nöroeksitatör yollar devreye girmektedir (14).

Bu çalışmada, kraniyotomi yapılan ratlarda çivili başlık yerleştirilmesi öncesinde fentanil, SCALP bloğu ve çivili başlık bölgesine lokal anestezi uygulamasının nöroendokrin stres yanıt ve nöroprotektif etkilerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. SCALP'İN DUYUSAL ANATOMİSİ

Kafa derisinin nöral blokajı, hem intrakraniyal hem de ekstrakraniyal prosedürler için ana anestezi olarak kullanılması yanı sıra, genel anesteziye ek olarak da kullanılabilir. Etkili kafa derisi blokajı tipik olarak çok sayıda periferik sinirin uyuşturulmasını gerektirir; bunlardan bir veya daha fazlasının bloke edilmesi genellikle kronik baş ağrısı gibi durumların teşhis ve tedavisinde kullanılır. Geliştirilmiş anatomik bilgi, yönlendirilmiş nöral blokaj elde edilecek şekilde kafa derisi blokajının kullanımını iyileştirmiştir. Kafa derisinin vaskülaritesi, serebral dolaşımı besleyen arterlerin yakınlığı, büyük hacimlerde lokal anestezi kullanımı, intrakraniyal araçların veya kemik defektlerinin varlığı dikkat gerektirir. Perioperatif SCALP blokajının akut ve kronik ağrı üzerindeki etkisi, genel olarak perioperatif nöral blokajın yararları hakkında fikir verebilir.

2.1.1. Anterior SCALP ve Alın İnnervasyonu

Trigeminal sinir en büyük kraniyal sinirdir ve başın ve yüzün duyu innervasyonunun başlıca kaynağıdır. Trigeminal sinirin oftalmik, maksiller ve mandibular bölümleri vardır ve bunların tümü alın ve kafa derisinin bir kısmını innerve eden dallara katkıda bulunur.

Trigeminal sinirin ilk ve en küçük bölümü oftalmik bölümdür (V1). İpsilateral taraftan üst göz kapaklarından, korneadan, siliyer cisimden, iristen, alın derisinden, kaşlardan ve burun derisinden duyu taşıyan saf bir duyu siniridir. Oftalmik bölümün en büyük dalı, 2 dala, supraorbital ve supratroklear sinirlere ayrılmadan önce, superior orbital fissür yoluyla yörüngeye giren frontal sinirdir. Bu 2 dal, alın ve ön kafa derisinin duyu innervasyonunu sağlar. Supraorbital foramen veya çentikten çıkan supraorbital sinir gövdesi, derin ve yüzeysel dallara ayrılır. Derin dallar, galea ve perikranyum arasındaki areolar dokuda ilerleyerek üstte ve yanal olarak seyreder ve terminal dallar, galeayı koronal sütür yakınında delip kafa derisi

hissi sağlar. Yüzeysel dallar, frontalis kasını delen ve ayrıca ön kafa derisine duyu sağlayan çok sayıda daha küçük dala ayrılır (12, 15).

Supratroklear sinir supraorbital foramenden geçerek üst göz kapağına palpebral filamentler verir. Ayrıca alının üzerinde yükselir ve medial ve lateral dallara ayrılır. Frontal kasların altında yer alan medial ve lateral dallar sırasıyla frontalis ve galea aponeurotica'yı deler.

Trigeminal sinirin maksiller ana dalı (V2) tamamen duyuşal bir sinirdir ve deri dalları olan infraorbital, zigomatikofasiyal ve zigomatikotemporal sinirler aracılığıyla yüzden zigomatik prosese kadar duyu taşıdığı için SCALP bloğı ile ilişkilidir (12).

2.1.2. Posterior SCALP'in İnnervasyonu

Major oksipital sinir, ikinci servikal sinirin (C2) kökünün posterior dallarından kaynaklanır ve posterior SCALP'in büyük bölümünü innerve eder. Orijini boyun, atlantoaksiyel eklemin laterali ve inferior oblik kasın derinliklerinden kaynaklanır. Daha sonra, bir aponevrotik yapının üzerinden geçerek, superior nukal çizginin biraz aşağısında subkutan hale gelmeden önce, arka boyunda rektus kapitis arka majör kasının dorsal yüzeyi üzerinde yükselir. Bu noktada, major oksipital sinir, oksipital arterin hemen medialindedir ve posterior servikal aponevrozu deldikten sonra sinir, oksiputun arka kısmının lateral kısmına doğru oksipital arterin medialinden geçer.

Minor oksipital sinir, C2 ve C3 omurilik sinirlerinin ventral dallarından türetilir ve kulak heliksinin hemen arkasında bulunan SCALP dokusundan duyu taşımak için yukarı doğru seyreder.

Özetle, alın ve ön kafa derisinin innervasyonu supraorbital ve supratroklear sinirler tarafından, alının duyuşu innervasyonu ise aurikülotemporal ve zigomatikotemporal sinirler tarafından sağlanır. Posterior kafa derisi sinir

beslemesini esas olarak major oksipital sinirden alırken, minor oksipital sinir kulak arkasındaki SCALP dokusunun duyuşal innervasyonunu sağlar (12, 15).

2.2. HÜCRESEL DÜZEYDE BEYİN HASARI

Beyin dokusu, enerjiye ve oksijene olan yüksek bağımlılığı nedeniyle hasarlanmaya çok açık bir yapıya sahiptir. Hayvan çalışmaları, iskeminin başlamasından sonra beyin glikozu, glikojen, glikojen, ATP ve fosfokreatin konsantrasyonlarının hemen düştüğünü ve iskemiden 10-12 dakika sonra neredeyse tamamen tükendiğini göstermiştir. Hayvan modeline ve koşullarına bağlı olarak, global iskeminin başlamasından sonraki birkaç dakika içinde nöronal hasar ve onarılamaz beyin hasarı gösterilirken, diğer modeller daha uzun (bir saate kadar) dolaşım durması toleransı ve ardından fonksiyonel iyileşme göstermiştir. Hasar gecikmeli olarak da meydana gelebilir. Genel olarak, iskemiden etkilenen dokunun boyutu, nörolojik bulguların şiddeti ve iyileşmenin hızı, dolaşım durmasının uzunluğu ile doğrudan ilişkilidir. Kalp durmasıyla birlikte 15 dakikalık global iskeminin ardından beyin dokusunun %95'e kadarı hasar görür (16, 17).

İskemik hücre ölümü, saldırı ile majör hücre hasarının ortaya çıkışı arasındaki gecikme ile karakterize edilir. Bu gecikme, hasar tipine ve süresine, etkilenen beyin bölgesine ve hücre tipine bağlıdır ve değişir. Hücre hasarı birkaç saat kadar kısa bir sürede de çıkabilirken, dört gün sonra da ortaya çıkabilir (18). İskemi süresi ile bulguların ağırlılığı arasında doğrudan ilişki vardır. Dolaşım durmasının başlamasından sonra, serebrovasküler otoregölasyon mekanizmaları aracılığıyla refleks vasküler dilatasyon olur. Serebral perfüzyonu artırmaya yönelik bu reaksiyonlardaki temel amaç, iskemik stresi ortadan kaldırmaktır (19).

Serebral iskemideki erken değişiklikler, hücre içi ve hücre dışı elektrolit bileşiminde değişikliklere ve ATP'de düşüşe yol açan anoksik depolarizasyonlardan oluşur. Genel iskemi başlangıcından 60-180 saniye sonra, iskemik dokuda büyük bir depolarizasyon akım kayması meydana gelir. Sodyum-potasyum ATPaz pompasının iskemiye sekonder ATP yetersizliği nedeniyle disfonksiyonu sonucu hücre zarı

fonksiyonu bozulur ve hücre dışı sodyum, klorür ve kalsiyum azalır ve potasyum hücre dışı boşluğa sızar. Anoksik depolarizasyon sırasında hücre dışı kalsiyum konsantrasyonundaki ani düşüş ve hücreye kalsiyum akışı, yaklaşık %25'lik bir artışa yol açar (20). Sadece sodyum/potasyum dengesinin bozulması aşaması, akut hücresel şişmeye neden olur ve reaksiyon bu aşamada geri dönüştürülebilir hücre hasarını temsil etmektedir (21). Kalsiyum düzeylerinin intraselüler konsantrasyonundaki meydana gelen majör artış ise hücre ölüm mekanizmalarını devreye sokmaktadır. Kalsiyum girişi muhtemelen N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörleri yoluyla gerçekleşir. Hücre içi kalsiyumdaki bu artış, hücre iskeleti ve zar yapılarının yeniden modellenmesinde, sinyal iletim yollarında ve apoptozda yer alan kaspaz sistemi gibi kalsiyuma bağımlı süreçleri aktive eder (22).

Hücresel düzeyde beyin hasarının önemli nedenlerinden bir tanesi de travmatik beyin hasarıdır. Travmatik beyin hasarında primer travma anında kaybedilen çekirdek dokunun çevresinde, travmaya ve lokal metabolitlere sekonder proinflamatuvar süreçler devreye girmektedir. Proinflamatuvar süreçler, beyin ödemi tetiklemekte ve mevcut ödem, serebral perfüzyonun bozulmasına yol açmaktadır. Bunun yanında, bozulan serebral kan akımı nedeniyle serebral lokal metabolitlerin ve oksidatif stres prekürsörlerinin bölgeden uzaklaştırılamamasından doğan sekonder hasar mekanizmaları da vardır. Bozulan serebral perfüzyonun yeniden yerine konması için vazodilatör mekanizmaların devreye girmesi, kafa içi basınç artışını tetiklemekte ve buna bağlı semptomları ağırlaştırmaktadır (23).

Travmatik beyin hasarı ile meydana gelen bir diğer önemli problem, diffüz aksonal yaranmadır. Diffüz aksonal yaranmada akson yapılarının önemli bir yapıtaşı olan mikrotübül formasyonunun bozulması önemli rol oynamaktadır. Mikrotübüllerde meydana gelen dinamik instabilite, nöronal fonksiyonun kaybedilmesinde ciddi bir paya sahiptir. Hücrenin üç boyutlu ana çatısının korunması ve dinamik intraselüler süreçlerin yönetilmesi açısından mikrotübül formasyonunun korunması kritik öneme sahiptir (24).

2.3. NÖROENDOKRİN VE NÖROİNFLAMATUVAR MEKANİZMALAR

2.3.1. Eksitatör Nörotoksisite

Santral sinir sisteminde metabolik süreçler ve fonksiyonel çalışma, nöroeksitatör ve nöroinhibitör yollar tarafından kontrol edilmektedir. Beyin dokusu, 5–15 mmol/kg aralığında yüksek konsantrasyonlarda serbest glutamat içerir, ancak 1970'lere kadar bu glutamatın tamamen metabolik işlevlere hizmet ettiği varsayılmıştır. 1954'te Hayashi, glutamatın motor korteks üzerindeki sarsıcı aktiviteye dayalı bir nörotransmitter olabileceği konusunda ilk fikri ortaya koymuştur. Daha sonra bu fikir, nöroeksitatör özelliklerin doğrudan gösterilmesiyle güçlü bir şekilde desteklenmiştir. Glutamat sinyali konusunda sonraki araştırmalar yaklaşık yirmi yıl boyunca yavaş yavaş ilerlemiştir (25). Ancak sinaptik sentez, kalsiyuma bağlı salınım ve hızlı hücrel reuptake açısından çok sayıda veri üretilmiş ve nörotransmitter hipotezinin kritik bir şekilde test edilmesini sağlayan farmakolojik araçlar geliştirilmiştir (22). Glutamat reseptörleri, NMDA ve NMDA olmayan tipler olarak sınıflandırılmış, ikincisi daha sonra kainat, α -amino-3-metil-4-izoksazolepropiyonik asit (AMPA) olarak ayrılmıştır. AMPA ve G proteinine bağlı metabotropik reseptörler üzerine çok sayıda çalışma halen daha sürdürülmekte ve moleküler alt birim terminolojisi hala gelişmektedir. Günümüzde glutamat, santral sinir sisteminin ana eksitatör nörotransmitteri olarak geçmektedir (26, 27).

Travma ya da iskekiye sekonder beyin hasarında, sempatik deşarjın etkileri santral sinir sisteminde de nöroeksitatör mekanizmalar üzerinden görülmektedir (28). Nöroeksitasyon sonrası metabolik aktivite artışı, karşılanamayan enerji, oksijen ve ATP ihtiyacına ve sekonder beyin hasarına yol açmaktadır. Sekonder beyin hasarını minimize etmek için barbitürat koması gibi beynin enerji ihtiyacını minimize edip aktivitesini kısıtlayacak yöntemler kullanılmaktadır (29). Eksitatör nörotoksisitede en önemli yollardan biri NMDA reseptörü aracılı hücre içi kalsiyum girişinin olmasıdır. Bu da nitrik oksit sentaz (NOS) aracılı

gerçekleşmektedir. NOS, nitrik oksit (NO) salınmasına neden olmakta ve NO glutamatın lokal metaboliti olarak aktivite göstermektedir. Membranlardan serbest difüzyon ile geçme kapasitesine sahip olan NO, guanilat siklaz üzerinden etkisini göstermektedir. Yüksek konsantrasyonlarda, süperoksitler ile yüksek derecede reaktif nitrojen ürünlerini oluşturmakta ve hücre hasar ve ölüme neden olmaktadır (22, 25).

2.3.2. Programlanmış Hücre Ölümü

Programlanmış hücre ölümünü yani apoptozu etkileyen birçok faktör vardır. Genel hatları ile apoptoz iki ana yolla tetiklenir; intrinsik (veya mitokondriyal) yol ve ekstrinsik yol. Ekstrinsik apoptoz yolu, hücre yüzeyinde tümör nekroz faktörü (TNF)-aile reseptörlerinin ligasyonu ile tetiklenir. Reseptör ligasyonu, sırasıyla prokaspaz-8 moleküllerini bağlayan ve kaspaz-8'in otoproteolitik işlenmesine ve aktivasyonunun meydana gelmesine izin veren “Fas” ile ilişkili proteininin toplanmasıyla sonuçlanabilir. Aktive edildikten sonra kaspaz-8, Bax aktivasyonunu ve mitokondriyal dış zar geçirgenliğini indüklemek için kaspazları aktive edebilir. TNF ve Fas ligandı, enflamasyon sırasında bazı nöronların apoptozunu indükleyebilir ve motor nöronlar için NO ve dolayısıyla klasik kaspaz kaskadını içeren Fas'a bağımlı bir apoptotik yol başlatabilir. Kalsiyum ile ilişkili kaskadların tetiklenmesi, geri dönüşümsüz reaksiyonların başlamasına neden olmaktadır (30).

2.3.3. Oksidatif Stres ve Antioksidan Etkinlik

2.3.3.1. Malondialdehit (MDA):

MDA, üzerinde en çok araştırma yapılan oksidatif stres belirteçlerinden biridir. 1960’larda farklı araştırma yöntemleri in vivo ve in vitro olarak MDA’nın oksidatif stres üzerindeki etkilerini göstermiştir. Poliansatüre yağ asitlerinin peroksidasyonu sonucu üretilen MDA, fizyolojik durumda nötral pH düzeyinde enolat anyonu olarak durmaktadır ve düşük kimyasal reaktiviteye sahiptir. Bunun yanında, nükleik asit bazları ile reaksiyona girme özelliğine sahiptir. Bu da MDA’nın

eş zamanlı genotoksik aktivitesi hakkında bilgi vermektedir. DNA ve proteinler üzerindeki bu etkileri nedeniyle MDA, oksidatif stres düzeyinin değerlendirilmesinde kullanılan biyobelirteçlerden biri konumundadır (31).

2.3.3.2. Katalaz (CAT):

Katalaz en önemli antioksidan enzimlerden biridir. Hemen hemen tüm aerobik organizmalarda bulunur. CAT, iki aşamalı bir reaksiyonda iki hidrojen peroksit (H_2O_2) molekülünü bir oksijen molekülüne ve iki su molekülüne ayırır. Reaksiyon mekanizmasının ilk adımı, bir H_2O_2 molekülünün indirgenmesi yoluyla, bir porfirin π -katyon radikaline sahip kovalent bir oksiferril türü olan, spektroskopik olarak farklı bir ara bileşiğin oluşumunu içerir. İkinci adım reaksiyonunda, serbest enzim, oksijen ve su üretmek için bir elektron vericiden (H_2O_2 ikinci molekülü) iki elektron transferi ile redoks reaksiyonları yoluyla indirgenir. Bu fonksiyonlarından dolayı CAT, antioksidan etkinlik değerlendirmede yoğun olarak kullanılmaktadır (32).

2.3.3.3. Glutatyon peroksidaz (GSH-Px):

Glutatyon peroksidaz, memeli hücrelerinin sitoplazmasında ve mitokondrilerinde bulunan önemli bir hücresel antioksidan enzimdir. Çoğu selenoenzim gibi, H_2O_2 ve çözünür lipid hidroperoksitlerin enzimatik indirgenmesi için önemli olan tek bir redoks duyarlı selenosistein amino asidine sahiptir. Glutatyon, işlevi için indirgeyici eşdeğerlerin kaynağını sağlar. Bir antioksidan enzim olarak GSH-Px, reaktif oksijen türlerinin gerekli ve zararlı seviyeleri arasındaki dengeyi modüle eder. Bu özelliğinden dolayı dokularda antioksidan etkinlik değerlendirmesi için kullanılmaktadır (33).

2.3.3.4. Superoksit dismutaz (SOD):

Hücre içi enzim olarak SOD, oksijenin H_2O_2 içinde dismutasyonunu katalize ederek reaktif oksijen radikallerine karşı ilk koruma katmanını sağlar, böylece bu iki

radikalin bir arada bulunmasını önler ve bu yolla hidroksil radikalleri üretilir. Moleküler oksijen esas olarak hücrelerin içinde ve dışında, sitoplazmada ve mitokondrinin moleküler oksijenin ana kaynağı olduğu mitokondride üretilmektedir. Bununla birlikte, H_2O_2 konsantrasyonlarının artmasından kaçınmak için SOD, CAT veya GSH-Px gibi parçalayıcı enzimlerle birlikte çalışmaktadır (34).

2.3.3.5. Ksantin oksidaz (XO):

Bir antioksidan sistemin parçası olan XO, ksantin oksidoredüktazın iki alt enziminden biridir. Ksantin dehidrogenaz ile pürin metabolizmasında önemli bir yere sahip olan bir flavoproteindir. Pürin metabolizmasında hipoksantinin ksantine, sonrasında da ksantinin ürik aside dönüşümünü kataliz eder. Bu nedenle antioksidan etkinlik incelemelerinde belirteç olarak kullanılmaktadır (35).

2.3.3.6. Nitrik oksit (NO) ve nitrik oksit sentaz (NOS):

Nitrik oksit, bilinen en küçük ikincil mesajcı işlev gören moleküldür. NOS ise NO sentezleyen ve 3 alt tipi olan bir enzimdir. Nöronal NOS santral ve periferik nöronlarda eksprese edilir. Fonksiyonları sinaptik plastisiteyi sağlamaktır. İndüklenebilir NOS lipopolisakkaritler, sitokinler ve diğer ajanlar tarafından uyarılabilir NO üretimini sağlamaya yarar. Endotelial NOS ise endotel hücrelerinden NO sentezlenmesini sağlar ve lokal metabolit etki ile vasküler yapılarda dilatasyona yol açar. Bir ikincil mesajcı olmasının yanı sıra, antioksidan etkinlik incelemelerinde de kullanılmaktadır (36).

2.3.3.7. 5'Nükleotidaz (5-NT):

Bir pürin metabolizması enzimi olan 5'-NT, kanser araştırmaları, tansiyon regülasyonu, spastik parapleji ve şizofreni gibi birçok farklı alanda araştırmaya konu olmuş bir fosfataz grubu enzimdir. Monomükleotitlerin pentoz grubuna 5-pozisyonunda bağlı fosfatın hidrolizini kataliz eder. Hidrolaz ya da bir serum esteraz da denebilir. Tüm dokularda görülebilen bu enzim, beyin dentritik sinir uçlarında ve

sinaptik bağlantı bölgelerinde yüksek konsantrasyonlarda yer almakta ve antioksidan ve nöroprotektif etkinlik araştırmalarında kullanılmaktadır (37).

2.4. LOKAL ANESTETİKLERİN NÖROFİZYOLOJİK ETKİLERİ

Lokal anestetikler, günümüz pratiğinde lokal ve rejyonal anesteziye intraoperatif anestezi ve analjeziye destek amaçlı sıkça kullanılan farmakolojik ajanlardır. Lokal anestetikler plazma zarı boyunca yayılır ve geri dönüşümlü olarak voltaj kapılı sodyum kanallarını bloke eder. Tipik olarak, elektriksel nöronal uyarım, akson boyunca depolarize edici bir uyarı iletir, böylece sodyum iyonlarının elektrokimyasal gradyanlarını geçmesine izin vererek etkinleştirir. Lokal anestetikler, aksiyon potansiyelini ve dolayısıyla sodyum iyonlarının akışını kesintiye uğratarak ağrı tepkilerini ileten sinirlerin uyarılabilirliğini azaltır. Bu şekilde hem motor hem de duyuşsal blokaj sağlanır. Miyelinli aksonlar lokal anestetikler tarafından kolayca bloke edilir, bunu miyelinsiz aksonlar takip eder (38-40).

2.4.1. Bupivakain

Bupivakain bir amid grubu anestetiktir. Etki başlangıcı 5-8 dakika arasındadır ve lidokainden daha yavaştır. Etki süresi ise 2-4 saat arasındadır ve lidokainden daha uzundur. Pediyatrik popülasyon için güvenliği tam olarak belirlenmemiştir. Yetişkinlerde maksimum doz 2 mg/kg/dozdur. Tek dozda maksimum 175 mg verilebilir. Epinefrinsiz ise 1 günde 400 mg verilebilir. Epinefrin kullanıldığında 225 mg'a kadar olan dozları kullanmak mümkündür. Uzun süreli işlemlerde kullanımı faydalıdır. Bupivakain kardiyotoksik potansiyele sahiptir; bu nedenle beta bloker veya digoksin kullanan hastalarda dikkatli olunmalıdır. Bupivakain'in gebelik kategorisi C'dir (41, 42).

2.5. OPIOİDLERİN NÖROFİZYOLOJİK ETKİLERİ

Opioidler, hem opiatları hem de fentanil gibi opioid reseptörleri üzerinde etkili olan tamamen sentetik maddeleri kapsar. Çoğu opioid, tüm opioid reseptörlerine çeşitli derecelerde bağlanma gösterir. Opioid reseptörleri, hem merkezi sinir sisteminde hem de vücuttaki periferik dokularda bulunur. Analjezinin opioid mekanizmalarından ve yan etki profillerinden büyük ölçüde üç reseptör sorumludur; μ , κ ve δ . Her reseptörün birkaç alt tipi mevcuttur ve reseptör tipinden sonra sayılarla gösterilir. Reseptör aktivasyonları, farklı klinik ve subklinik prezentasyonlar gösterir. Burada μ -reseptör aktivasyonu, supraspinal analjeziye ve iyi bilinen opioid yan etkilerine (solunum depresyonu, sedasyon, öfori ve azalmış gastrointestinal motilite) yol açar. Genetik olarak μ -reseptörleri, OPRM1 tarafından kodlanmıştır, tanımlanmış 100'den fazla varyantla oldukça polimorfiktir. κ -Reseptör aktivasyonu, spinal analjezi ve benzeri yan etkilere (solunum depresyonu, sedasyon ve disfori) yol açar. δ -Reseptör agonizmi disforiye ve psikomimetik etkilere yol açabilir (43).

2.6. RATLARDA SCALP BLOĞU

Ratlarda çok sayıda lokal ve genel anestetik prosedür tanımlanmıştır. SCALP bloğu ise rejyonal anestetik yöntem olarak yeni tanımlanmıştır (44). SCALP bloğunda supraorbital sinir, supratroklear sinir, posterior auriküler sinir, temporal sinir, zigomatik sinir, majör oksipital sinir ve minör oksipital sinir bloğu hedeflenmektedir. Hedefleme için kafatasının her iki yarısı için 3 ayrı enjeksiyon noktası belirlenmiştir. İlk enjeksiyon noktası midpupiller çizginin 3 mm posteriorunda orbita riminin ucu olup 45 derece açıyla girilerek supraorbital ve supratroklear sinir blokajı yapılmaktadır. İkinci enjeksiyon noktası posterior zigomatik arkın kulak tragusunun 2 mm anterior ve inferior bileşkesi olup posterior auriküler sinir, temporal sinir ve zigomatik sinir oblik olarak girilerek bloke edilmektedir. Üçüncü enjeksiyon noktası posteriorda midsagital çizginin 4 mm lateralinde oksipital çıkıntının bileşkesi olup 45 derecelik açıyla girilerek minör ve majör oksipital sinir blokajı yapılmaktadır (44).

2.7. RATLARDA AĞRI DEĞERLENDİRMESİ

Ratlarda ağrı değerlendirmesi için sık kullanılan skalalardan biri Sıçan Yüz Buruşturma Ölçeği (Rat Grimace Scale, RGS)'dir. Ratın göz çevresinden, burun-çene yapısından, kulak değişikliklerinden ve bıyık değişikliklerinin kullanıldığı bu ölçekte her bir durum negatif, orta ve belirgin pozitif olmak üzere 3 aşamada değerlendirilmekte ve buna göre değerlendirilen ratlar sıfır, bir ya da iki puan almaktadır. Toplam puan 0 ile 8 arasında değişmektedir ve puan arttıkça ağrının daha şiddetli olduğu sonucuna varılmaktadır (Tablo 1) (45).

Tablo 1. Rat Yüz Buruşturma Ölçeği

	Negatif (0)	Orta pozitif (1)	Belirgin pozitif (2)
Orbital sıkma Göz kapağının kapanması (orbita bölgesinin daralması) Göz çevresinde bir kıvrıklık görülebilir			
Burun/yanak düzleştirme Burun köprüsünün düzleşmesi ve uzaması Yanakların düzleşmesi (potansiyel olarak çökük görünüm)			
Kulak değişiklikleri Kulaklar içe doğru kıvrılır ve 'sivri' bir şekil oluşturmak için öne doğru açıktır Kulaklar arasındaki boşluk artar			
Bıyık değişikliği Bıyık sertleşir ve yüz boyunca açılır Bıyıklar bir araya toplanabilir Bıyıklar doğal "aşağı doğru" eğrilerini kaybeder			

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Ankara NeSa Hayvan Araştırma Laboratuvarı'nda yapılmıştır. Çalışma protokolü Nesa Hayvan Araştırma Laboratuvarı Etik Kurulu tarafından değerlendirilmiş ve etik kurul onayı alınmıştır (Protokol numarası: 006). Tüm hayvanlarda uygulanan prosedürlerde Avrupa Konseyi'nin önerdiği standartlara (European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes) ETS 123'e uyulmuştur. Çalışma hayvan araştırmalarında izlenmesi gereken adımlar bütünü olan Animal Research: Reporting of In Vivo Experiments (ARRIVE) protokole uygundur (46).

3.1. ÇALIŞMA GRUPLARI

Çalışmada toplam 28 adet 250-350 gram aralığında erkek Sprague-Dawley rat kullanılmıştır. Eşit sayıda 4 farklı gruba ayrılmıştır ($n = 7$).

1. Grup (Kontrol): Çivili başlık yerleştirilmeden önce Ketamin ve Xylazine uygulandıktan sonra cerrahi prosedür gerçekleştirilmiştir.
2. Grup (Lokal): Çivili başlık yerleştirilmeden önce Ketamin ve Xylazine ile çivili başlık bölgelerine lokal anestetik uygulaması yapılmış, ardından cerrahi prosedür gerçekleştirilmiştir.
3. Grup (Fentanil): Çivili başlık yerleştirilmeden önce Ketamin ve Xylazine ile intramusküler fentanil yapılmış, ardından cerrahi prosedür gerçekleştirilmiştir.
4. Grup (SCALP): Çivili başlık yerleştirilmeden önce Ketamin ve Xylazine ile SCALP bloğu gerçekleştirilmiş, ardından cerrahi prosedür gerçekleştirilmiştir.

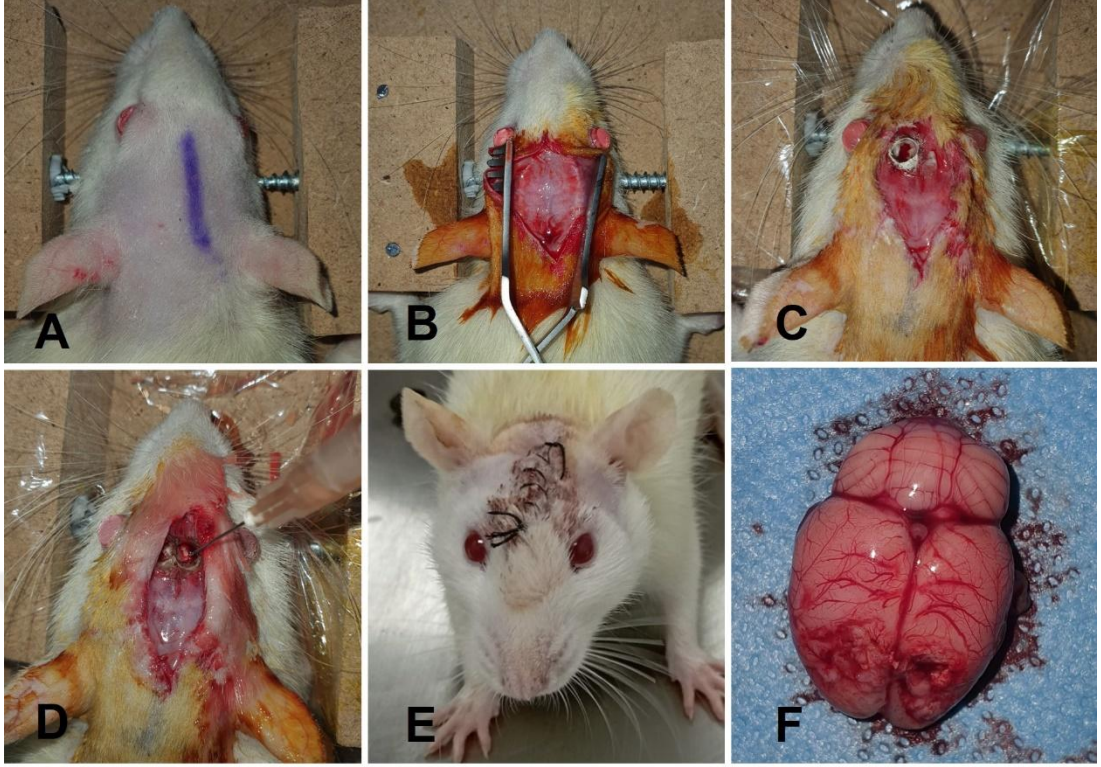
3.2. DENEY PROSEDÜRÜ

3.2.1. Hayvan Bakımı ve Hazırlık

Tüm hayvanlar deney boyunca 18-21 derece arasında tutulmuştur. Deneyden 1 hafta öncesinden itibaren ad libitum besleme ve 12 saatlik döngüler ile gece/gündüz ayarlaması yapılmıştır. Ratlara herhangi bir alan kısıtlaması getirilmemiştir. Ratlara cerrahi prosedür öncesi intramusküler Xyzlazine 5 mg/kg (Rompun, Bayer) ve Ketamin 50 mg/kg (Ketalar, Pfizer) enjekte edilmiştir ve spontan solunumlarına izin verilmiştir. Negatif kontrol grubuna 2 mg/kg Bupivacaine (Marcaine, AstraZeneca) çivili başlık bölgelerine gelecek şekilde lokal anestetik uygulaması yapılmıştır. Pozitif kontrol grubuna 0,1 mg/kg Fentanil (Talinat, Vem) intramusküler olarak uygulanmıştır. Deney grubuna 2 mg/kg Bupivacaine (Marcaine, AstraZeneca) ile SCALP bloğu prosedürü uygulanmıştır (44).

3.2.2. Cerrahi Prosedür

Deney hayvanlarının hazırlıkları tamamlandıktan sonra çivili başlığa kafatası oturacak şekilde yerleştirilmiştir (Şekil 1A). SCALP tıraşının ve dezenfeksiyonun ardından cilt fronto-occipital hat boyunca midsagittal bölgeden lineer cilt insizyonu ile girilerek geçilmiştir (Şekil 1B). Periost sıyrıldıktan sonra frontal bölgeye yüksek uçlu drill motoru ile bir adet burrhole açılmış (Şekil 1C) ve 30 G insülin enjektörü ile frontal bölgeye travma oluşturulmuştur (Şekil 1D). Ardından cilt primer suture edilerek kapatılmıştır (Şekil 1E). Cilt kapatıldıktan sonra ratlar kafeslerine yerleştirilmiş ve cerrahi prosedürden 4 saat sonra ratların yüzleri kayıt altına alınmış ve RGS değerlendirilmiştir. Cerrahi prosedürden 24 saat sonra ratlar kurban edilerek kan örnekleri ve beyin dokusu örnekleri alınmıştır (Şekil 1).



Şekil 1. Cerrahi Prosedür

Biyokimyasal çalışmalar Ankara Üniversitesi Biyokimya Laboratuvarı'nda, histopatolojik inceleme ve elektron mikroskopisi Ankara Üniversitesi Histoloji ve Embriyoloji Laboratuvarı'nda gerçekleştirilmiştir.

3.3. SERUM VE DOKU MDA DÜZEYLERİ

Malondialdehit düzeyleri tiyobarbitürik asit reaktif maddeleri (TBARS) yöntemiyle ölçüldü (47). Sonuçlar nmol/ml olarak ifade edilmiştir.

3.4. SERUM VE DOKU KATALAZ DÜZEYLERİ

Hidrojen peroksitin CAT aktivitesi, 240 nm'de absorbands azalması ölçülerek CAT aktivitesi belirlenmiştir. Aktivite hesaplamalarında CAT için H₂O₂ sönüm katsayısı kullanılmıştır (48). Sonuçlar IU/ml olarak ifade edilmiştir.

3.5. SERUM VE DOKU GLUTATYON PEROKSİDAZ DÜZEYLERİ

Glutatyon peroksidaz aktivitesi, 340 nm’de NADPH absorbansındaki değişiklikler takip edilerek ölçülmüştür. Aktivite hesaplamalarında GSH-Px için NADPH’nin ekstinksiyon katsayıları kullanılmıştır (49). Sonuçlar IU/ml olarak ifade edilmiştir.

3.6. SERUM VE DOKU SUPEROKSİT DİSMUTAZ DÜZEYLERİ

Süperoksit dismutaz aktivitesi tarif edildiği gibi ölçüldü. SOD aktivitesi için bir birim, nitroblue tetrazolyum (NBT) indirgeme oranında %50 inhibisyona neden olan enzim protein miktarı olarak ifade edilmiştir (50).

3.7. SERUM VE DOKU KSANTİN OKSİDAZ DÜZEYLERİ

Ksantin oksidaz aktivitesi, tarif edildiği gibi 293 nm’de ksantinden ürik asit oluşumu ölçülerek belirlenmiştir (51).

3.8. SERUM VE DOKU NO VE NOS DÜZEYLERİ

Nitrik oksit seviyesi, sülfanilik asidin NO ile asit pH’ta diazotizasyonuna ve ardından daha önce tarif edildiği gibi N- (l-naptil-etilen diamin)’e bağlanmasına (Griess reaksiyonu) dayanan yöntemle tahmin edilmiştir. Nitrat anyonu sülfanilik asit ile diazotizasyon reaksiyonu vermediğinden, NO tahmininden önce nitrat anyonlarını nitrit anyonlarına indirmek için numuneler kadmiyum (indirgeyici bir ajan) ile işlenmiştir. Toplam NOS aktivitesi (IU/ml) yöntemi, Griess reaksiyonuna dayanmaktadır (52, 53).

3.9. DOKU 5’ NÜKLEOTİDAZ DÜZEYLERİ

5’-nükleotidaz aktiviteleri sırasıyla tarif edildiği gibi ölçülmüştür (54).

3.10. HİSTOPATOLOJİK İNCELEME

Hayvanların sol beyin hemisferinde bilateral frontal gyrus üzerine insülin enjektörü ile oluşturulan travma bölgelerinden 1 gün sonra alınan beyin dokularından ışık ve taramalı elektron mikroskobu incelemeleri için parafin blok ve araldit blok hazırlanmıştır.

3.10.1. Parafin Kesit Işık Mikroskopik Yöntem

Deney süresi sonunda tüm hayvanların sol beyin hemisfer dokuları alınarak %10 nötral tamponlu formalin içerisinde 10 gün bekletilerek immersiyon fiksasyonu sağlandı. Fikse olan doku örnekleri dereceli alkol serilerinden (%75, %96, %100) geçirilerek dehidrate edildi. Dehidratasyon işleminden sonra dokular arka arkaya 2 değişim ksilenden geçirilerek şeffafları sağlandı. Şeffaflaştırılan doku örnekleri ksilen/parafin karışımı (1:1) sonrası 2 kez değiştirilen sıvı parafinle 2 saat 60°C’de inkübe edildi ve parafin bloklara gömüldü.

Elde edilen parafin bloklar oda sıcaklığında sertleştikten sonra buzdolabında +4 °C’de bekletildi. Kesim işlemine başlamadan birkaç saat önce -18°C’ye alınan bloklardan Leica RM 2125RT model rotary mikrotom kullanılarak 5 µm kalınlığında kesitler alındı. Kesitler Hematoksilin–Eozin ile boyandıktan sonra Leica ICC50 HD kamera ataçmanlı Leica DM500 fotomikroskobu ile tüm deney gruplarında korteks gri maddede nöron dejenerasyonu, perinöral satellitozis (oligodendroglial satellit hücreleri), nöron gövdeleri arasında yer alan akson, dentrit, traktus ve gliya hücrelerini içeren nöropilde vakuolizasyon hemoraji, damar çevresi perivasküler astrosit ayakçıklarında şişme değerlendirildi ve fotoğraflandı.

3.11. ELEKTRON MİKROSKOPİK İNCELEME

3.11.1. Araldit Blok Yarı İnce Kesit Işık Mikroskopik Yöntem

Deney süresi sonunda tüm hayvanların geçirimli elektron mikroskop incelemesi için ayrılan sol hemisfer beyin dokuları 0,1 M fosfat tampon içerisinde hazırlanan %2,5 glutaraldehit (pH=7,4) içerisinde 4-6 saat +4 °C de fikse edildi. Sonrasında %1 osmiyum tetraoksit ile 2 saat süreyle post-fiksasyon yapıldı. Dereceli alkol serilerinde dehidrate edilerek araldite gömüldü. Araldit bloklardan 800 nm

kalınlığında ultramikrotomla alınan yarı ince kesitler Toluidin mavisi-Azur II ile boyanarak Leica ICC50 HD kamera ataçmanlı Leica DM500 fotomikroskobu ile tüm deney gruplarında incelendi ve fotoğraflandı.

3.12. RAT AĞRI SKORLAMASI

Rat ağrı skorlaması için işlem sonrası 4. Saatte RGS kullanılmıştır. RGS'nin 4 kriteri üzerinden 0-1-2 puanlama sistemi ile en düşük sıfır, en yüksek sekiz puan almıştır (45).

3.13. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Tüm deneyler, kör araştırmacılar tarafından yürütülerek randomize edildi. Gruplarda toplanan veriler IBM SPSS Statistics Version 25 ve JASP versiyon 0.16.4.0. aracılığıyla analiz edildi. Normallik, histogramların simetrisi ve tek modluluğu incelenerek kontrol edildi. Birden fazla bağımsız grubun parametrik testlerinin karşılaştırılması için, tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ile post-hoc Tukey çoklu karşılaştırma testi kullanılmıştır (tüm gruplar arasında karşılaştırmalar). Güven aralığı (CI) %95 olarak alındı ve $p < 0.05$ değerleri anlamlı kabul edilmiştir.

3.14. İNTİHAL ARAŞTIRMASI

iThenticate benzerlik oranı: %6 olarak gelmiştir.

iThenticate Ratlarda kraniyotomi vakalarında çivili başlık yerleştirilmesi öncesinde scalp bloğu, fentanil ve çivili başlık bölgesine lokal anestezi uygulamasının nöroendokrin stres yanıt ve

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA ETLİK ŞEHİR HASTANESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON KLİNİĞİ

Match Overview

Rank	Source	Words	Similarity
1	Internet	275 words	3%
2	Internet	77 words	1%
3	Internet	33 words	<1%
4	Internet	23 words	<1%
5	Internet	21 words	<1%
6	Internet	15 words	<1%
7	Internet	15 words	<1%
8	Internet	14 words	<1%
9	Crossref	13 words	<1%
10	Crossref	13 words	<1%
11	Internet	13 words	<1%
12	Internet	13 words	<1%

Ratlarda kraniyotomi vakalarında çivili başlık yerleştirilmesi öncesinde scalp bloğu, fentanil ve çivili başlık bölgesine lokal anestezi uygulamasının nöroendokrin stres yanıt ve nöroprotektif etkilerinin karşılaştırılması

ORIGINALITY REPORT

6%

SIMILARITY INDEX

PRIMARY SOURCES

1	acikbilim.yok.gov.tr	275 words — 3%
2	dergipark.org.tr	77 words — 1%
3	openaccess.hacettepe.edu.tr	33 words — < 1%
4	pdfbox.com	23 words — < 1%
5	www.erdiss.org	21 words — < 1%
6	www.eczacifarkilyla.com	15 words — < 1%
7	www.turkiyeklinikleri.com	15 words — < 1%
8	www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080	14 words — < 1%

9	"Poster Özetleri / Poster Abstracts", Turkish Journal of Biochemistry, 2015	13 words — < 1%
10	Ulubaş, Bahar, M. Y. Burak Çimen, Duygu Düşmez, Apa, Emel Sarıtaş, Necati Muşlu, and Özlem Bölgen Çimen. "The Protective Effects of Acetylsalicylic Acid on Free Radical Production in Cisplatin Induced Nephrotoxicity: An Experimental Rat Model", Drug and Chemical Toxicology, 2003.	13 words — < 1%
11	dspace.ankara.edu.tr	13 words — < 1%
12	openaccess.firat.edu.tr	13 words — < 1%
13	Kavak, Deniz Evrim. "Glioblastoma (GBM) Hücre Hatları Üzerinde Multifloral Bal ve Temozolomid-Bal Kombine Tedavisinin Sitotoksik, Antimetastatik ve Apoptotik Potansiyelinin Araştırılması", Dokuz Eylül Üniversitesi (Turkey), 2024	12 words — < 1%
14	cdn.comu.edu.tr	12 words — < 1%
15	webftp.gazi.edu.tr	12 words — < 1%
16	openaccess.ogu.edu.tr:8080	11 words — < 1%
17	repositorio.ipen.br	11 words — < 1%
18	www.utsakcongress.com	11 words — < 1%
19	acikerisim.medipol.edu.tr	10 words — < 1%
20	d2v96fxpocvxx.cloudfront.net	10 words — < 1%

EXCLUDE QUOTES

OFF

EXCLUDE BIBLIOGRAPHY

ON

EXCLUDE SOURCES

EXCLUDE MATCHES

< 10 WORDS

< 10 WORDS

4. BULGULAR

4.1. SERUM VE DOKU GLUTATYON PEROKSİDAZ DÜZEYLERİ

Doku GSH-Px düzeyleri incelendiğinde, SCALP grubu ile kontrol, lokal ve fentanil grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmiştir ($p<0,05$). Bunun yanında, fentanil, lokal ve kontrol grubu kendi arasında değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Bu sonuç, SCALP bloğunun nöroendokrin stres yanıtı azaltılabileceğini düşündürmektedir. Serum GSH-Px düzeyleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak herhangi bir fark izlenmemiştir ($p>0,05$) (Tablo 6).

Tablo 1. Serum ve doku glutatyon peroksidaz düzeyinin gruplar arası karşılaştırılması

			Serum		Doku	
			Ortalama fark	Anlamlılık düzeyi (p)	Ortalama fark	Anlamlılık düzeyi (p)
GSH-Px	Kontrol	Lokal	0,674857	0,356	-0,005714	0,997
		Fentanil	0,609429	0,444	0,027143	0,769
		SCALP	0,721405	0,334	-,091400*	0,033
	Lokal	Kontrol	-0,674857	0,356	0,005714	0,997
		Fentanil	-0,065429	0,998	0,032857	0,651
		SCALP	0,046548	0,999	-,085686*	0,049
	Fentanil	Kontrol	-0,609429	0,444	-0,027143	0,769
		Lokal	0,065429	0,998	-0,032857	0,651
		SCALP	0,111976	0,993	-,118543*	0,004
	SCALP	Kontrol	-0,721405	0,334	,091400*	0,033
		Lokal	-0,046548	0,999	,085686*	0,049
		Fentanil	-0,111976	0,993	,118543*	0,004

* %95 CI (alfa: 5) istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar

Tablo 2. Doku biyokimyasal belirteçleri üzerinden grupların karşılaştırılması

		Karelerin Toplamı	Diferansiyasyon	Ortalama	Frekans	Anlamlılık düzeyi (p)
MDA	Gruplararası	564,583	3	188,194	5,468	0.006
	Grup içi	757,168	22	34,417		
	Toplam	1321,751	25			
CAT	Gruplararası	1143,521	3	381,174	1,592	0.220
	Grup içi	5266,190	22	239,372		
	Toplam	6409,712	25			
GSH- Px	Gruplararası	0,044	3	0,015	5,268	0.007
	Grup içi	0,061	22	0,003		
	Toplam	0,104	25			
SOD	Gruplararası	45,778	3	15,259	1,035	0.397
	Grup içi	324,471	22	14,749		
	Toplam	370,248	25			
XO	Gruplararası	0,020	3	0,007	0,566	0.643
	Grup içi	0,258	22	0,012		
	Toplam	0,278	25			
NO	Gruplararası	709,947	3	236,649	1,989	0.145
	Grup içi	2617,139	22	118,961		
	Toplam	3327,087	25			
NOS	Gruplararası	39,928	3	13,309	1,131	0.358
	Grup içi	258,901	22	11,768		
	Toplam	298,829	25			
NT	Gruplararası	0,001	3	0,000	0,971	0.424
	Grup içi	0,008	22	0,000		
	Toplam	0,010	25			

Tablo 3. Serum biyokimyasal belirteçleri üzerinden grupların karşılaştırılması

		Karelerin Toplamı	Diferansiyasyon	Ortalama	Frekans	Anlamlılık düzeyi (p)
MDA	Gruplararası	1089,877	3	363,292	1,305	0,297
	Grup içi	6403,031	23	278,393		
	Toplam	7492,908	26			
CAT	Gruplararası	1412,423	3	470,808	4,165	0,017
	Grup içi	2600,000	23	113,043		
	Toplam	4012,423	26			
GSH- Px	Gruplararası	2,341	3	0,780	1,383	0,273
	Grup içi	12,978	23	0,564		
	Toplam	15,318	26			
SOD	Gruplararası	29,153	3	9,718	1,068	0,382
	Grup içi	209,209	23	9,096		
	Toplam	238,362	26			
XO	Gruplararası	0,073	3	0,024	1,004	0,409
	Grup içi	0,557	23	0,024		
	Toplam	0,630	26			
NO	Gruplararası	41,742	3	13,914	0,300	0,825
	Grup içi	1020,421	22	46,383		
	Toplam	1062,163	25			
NOS	Gruplararası	6,343	3	2,114	0,490	0,693
	Grup içi	94,914	22	4,314		
	Toplam	101,257	25			

Doku biyokimyasal belirteçleri ile ilgili yapılan analizlerde, MDA ve GSH-Px açısından gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilmiştir ($p<0,05$), bunun yanında doku CAT, SOD, XO, NO, NOS ve 5'-NT değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir ($p>0,05$) (Tablo 2).

Serum biyokimyasal belirteçleri ile ilgili yapılan analizlerde CAT açısından gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilmiştir ($p<0,05$), bunun yanında serum MDA, GSH-Px, SOD, XO, NO, NOS ve 5'-NT değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir ($p>0,05$) (Tablo 3).

4.2. SERUM VE DOKU MDA DÜZEYLERİ

Doku MDA düzeyleri incelendiğinde, kontrol grubunun MDA düzeyi, başka bir deyişle oksidatif stres düzeyi, lokal grup ve fentanil grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek gelmiştir ($p<0,05$). Bununla birlikte, serum MDA düzeyleri arasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur ($p>0,05$). SCALP grubu ile diğer gruplar arasında doku ve serum MDA düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur ($p>0,05$) (Tablo 4).

Tablo 4. Serum ve doku malondialdehit düzeyinin gruplar arası karşılaştırılması

			Serum		Doku	
			Ortalama fark	Anlamlılık düzeyi (p)	Ortalama fark	Anlamlılık düzeyi (p)
MDA	Kontrol	Lokal	-11,775714	0,560	10,531429*	0,014
		Fentanil	-16,085714	0,297	10,890000*	0,011
		SCALP	-4,232619	0,968	4,471143	0,572
	Lokal	Kontrol	11,775714	0,560	-10,531429*	0,014
		Fentanil	-4,310000	0,962	0,358571	0,999
		SCALP	7,543095	0,848	-6,060286	0,316
	Fentanil	Kontrol	16,085714	0,297	-10,890000*	0,011
		Lokal	4,310000	0,962	-0,358571	0,999
		SCALP	11,853095	0,586	-6,418857	0,270
	SCALP	Kontrol	4,232619	0,968	-4,471143	0,572
		Lokal	-7,543095	0,848	6,060286	0,316
		Fentanil	-11,853095	0,586	6,418857	0,270

* %95 CI (alfa: 5) istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar

4.3. SERUM VE DOKU KATALAZ DÜZEYLERİ

Serum CAT düzeyleri değerlendirildiğinde, lokal grup kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek CAT aktivitesi izlenmiştir, lakin SCALP grubu ve Fentanil grubuyla diğer gruplar ile ilişkili istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur (Tablo 5). Doku CAT düzeyleri incelendiğinde gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir ($p>0,05$) (Tablo 5).

Tablo 5. Serum ve doku katalaz düzeyinin gruplar arası karşılaştırılması

			Serum		Doku	
			Ortalama fark	Anlamlılık düzeyi (p)	Ortalama fark	Anlamlılık düzeyi (p)
CAT	Kontrol	Lokal	16,942857*	0,032	0,001429	1,000
		Fentanil	1,672857	0,991	14,012857	0,350
		SCALP	12,619762	0,172	12,173143	0,546
	Lokal	Kontrol	-16,942857*	0,032	-0,001429	1,000
		Fentanil	-15,270000	0,059	14,011429	0,350
		SCALP	-4,323095	0,884	12,171714	0,546
	Fentanil	Kontrol	-1,672857	0,991	-14,012857	0,350
		Lokal	15,270000	0,059	-14,011429	0,350
		SCALP	10,946905	0,276	-1,839714	0,997
	SCALP	Kontrol	-12,619762	0,172	-12,173143	0,546
		Lokal	4,323095	0,884	-12,171714	0,546
		Fentanil	-10,946905	0,276	1,839714	0,997

* %95 CI (alfa: 5) istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar

4.4. SERUM VE DOKU SUPEROKSİT DİSMUTAZ DÜZEYLERİ

Serum ve doku SOD düzeyleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($p>0,05$) (Tablo 7).

Tablo 7. Serum ve doku süperoksit dismutaz düzeyinin gruplar arası karşılaştırılması

			Serum		Doku	
			Ortalama fark	Anlamlılık düzeyi (p)	Ortalama fark	Anlamlılık düzeyi (p)
SOD	Kontrol	Lokal	-0,334286	0,997	1,680000	0,845
		Fentanil	-1,137143	0,894	-0,044286	1,000
		SCALP	-2,775714	0,370	3,371143	0,455
	Lokal	Kontrol	0,334286	0,997	-1,680000	0,845
		Fentanil	-0,802857	0,959	-1,724286	0,835
		SCALP	-2,441429	0,480	1,691143	0,875
	Fentanil	Kontrol	1,137143	0,894	0,044286	1,000
		Lokal	0,802857	0,959	1,724286	0,835
		SCALP	-1,638571	0,764	3,415429	0,444
	SCALP	Kontrol	2,775714	0,370	-3,371143	0,455
		Lokal	2,441429	0,480	-1,691143	0,875
		Fentanil	1,638571	0,764	-3,415429	0,444

4.5. SERUM VE DOKU KSANTİN OKSİDAZ DÜZEYLERİ

Tablo 8. Serum ve doku ksantin oksidaz düzeyinin gruplar arası karşılaştırılması

			Serum		Doku	
			Ortalama fark	Anlamlılık düzeyi (p)	Ortalama fark	Anlamlılık düzeyi (p)
XO	Kontrol	Lokal	0,094429	0,672	0,047000	0,848
		Fentanil	0,051143	0,926	0,062714	0,703
		SCALP	0,143071	0,371	0,071714	0,675
	Lokal	Kontrol	-0,094429	0,672	-0,047000	0,848
		Fentanil	-0,043286	0,953	0,015714	0,993
		SCALP	0,048643	0,942	0,024714	0,979
	Fentanil	Kontrol	-0,051143	0,926	-0,062714	0,703
		Lokal	0,043286	0,953	-0,015714	0,993
		SCALP	0,091929	0,716	0,009000	0,999
	SCALP	Kontrol	-0,143071	0,371	-0,071714	0,675
		Lokal	-0,048643	0,942	-0,024714	0,979
		Fentanil	-0,091929	0,716	-0,009000	0,999

Serum ve doku XO düzeyleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($p>0,05$) (Tablo 8).

4.6. SERUM VE DOKU NO VE NOS DÜZEYLERİ

Tablo 9. Serum ve doku nitrik oksit düzeyinin gruplar arası karşılaştırılması

			Serum		Doku	
			Ortalama fark	Anlamlılık düzeyi (p)	Ortalama fark	Anlamlılık düzeyi (p)
NO	Kontrol	Lokal	-3,226190	0,829	11,500000	0,228
		Fentanil	-2,619048	0,899	7,357143	0,596
		SCALP	-3,041667	0,866	-1,342857	0,997
	Lokal	Kontrol	3,226190	0,829	-11,500000	0,228
		Fentanil	0,607143	0,998	-4,142857	0,892
		SCALP	0,184524	1,000	-12,842857	0,214
	Fentanil	Kontrol	2,619048	0,899	-7,357143	0,596
		Lokal	-0,607143	0,998	4,142857	0,892
		SCALP	-0,422619	0,999	-8,700000	0,535
	SCALP	Kontrol	3,041667	0,866	1,342857	0,997
		Lokal	-0,184524	1,000	12,842857	0,214
		Fentanil	0,422619	0,999	8,700000	0,535

Serum ve doku NO düzeyleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($p>0,05$) (Tablo 9).

Tablo 10. Serum ve doku nitrik oksit sentaz düzeyinin gruplar arası karşılaştırılması

			Serum		Doku	
			Ortalama fark	Anlamlılık düzeyi (p)	Ortalama fark	Anlamlılık düzeyi (p)
NOS	Kontrol	Lokal	-0,171405	0,999	-2,517857	0,529
		Fentanil	-0,482119	0,975	-0,551714	0,990
		SCALP	0,868500	0,886	0,929914	0,966
	Lokal	Kontrol	0,171405	0,999	2,517857	0,529
		Fentanil	-0,310714	0,992	1,966143	0,710
		SCALP	1,039905	0,805	3,447771	0,339
	Fentanil	Kontrol	0,482119	0,975	0,551714	0,990
		Lokal	0,310714	0,992	-1,966143	0,710
		SCALP	1,350619	0,652	1,481629	0,881
	SCALP	Kontrol	-0,868500	0,886	-0,929914	0,966
		Lokal	-1,039905	0,805	-3,447771	0,339
		Fentanil	-1,350619	0,652	-1,481629	0,881

Serum ve doku NOS düzeyleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($p>0,05$) (Tablo 10).

4.7. DOKU 5' NÜKLEOTİDAZ DÜZEYLERİ

Tablo 11. Doku 5'-Nükleotidaz düzeyinin gruplar arası karşılaştırılması

			Doku	
			Ortalama fark	Anlamlılık düzeyi (p)
5'-NT	Kontrol	Lokal	-0,012429	0,642
		Fentanil	-0,013429	0,584
		SCALP	0,000514	1,000
	Lokal	Kontrol	0,012429	0,642
		Fentanil	-0,001000	1,000
		SCALP	0,012943	0,677
	Fentanil	Kontrol	0,013429	0,584
		Lokal	0,001000	1,000
		SCALP	0,013943	0,625
	SCALP	Kontrol	-0,000514	1,000
		Lokal	-0,012943	0,677
		Fentanil	-0,013943	0,625

Doku 5'-NT düzeyleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($p>0,05$) (Tablo 11).

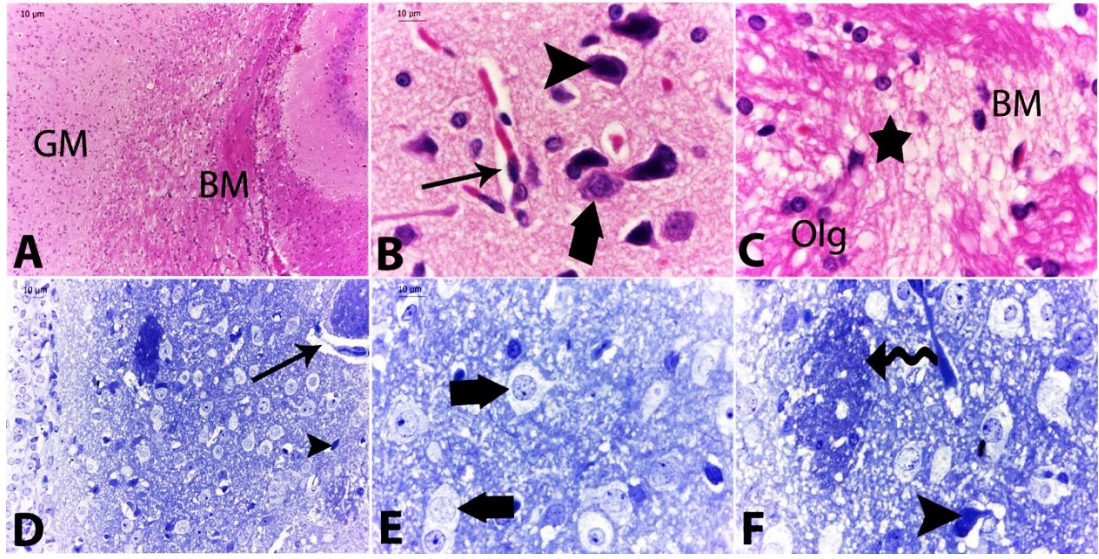
4.8. HİSTOPATOLOJİ VE ELEKTRON MİKROSKOPİK İNCELEME

4.8.1. Histopatolojik İnceleme

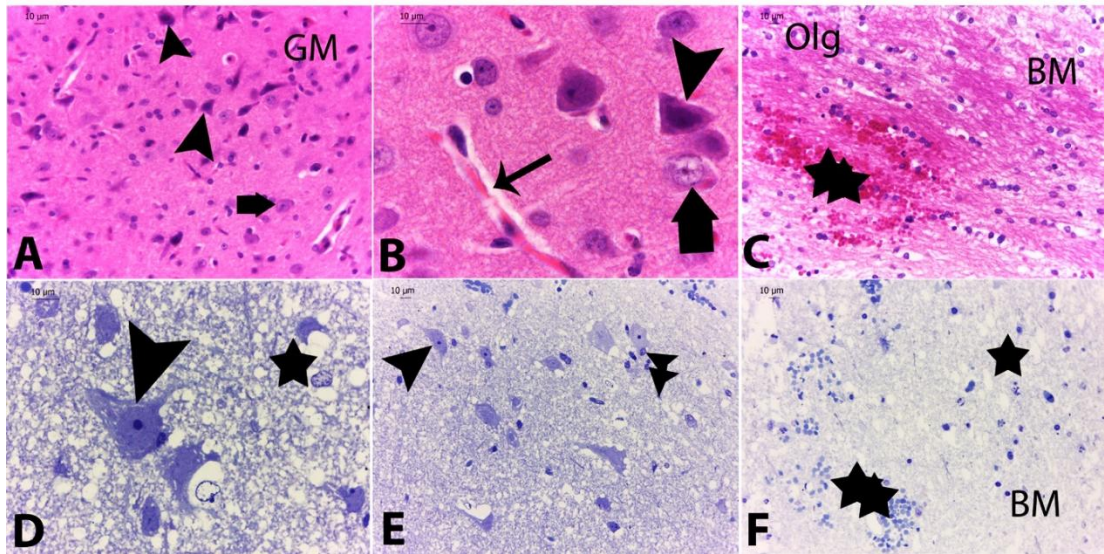
Tüm deney gruplarında Hematoksilen–Eozin ve Toluidin mavisi–Azur II ile boyanan parafin kesitlerde kortekste hasarlı nöronların yanı sıra normal görünüme sahip nöronların ökromatin çekirdeklerinin sınırları düzenli, kromatin dağılımı normal ve çekirdekçikleri belirgin olarak izlendi. Normal görünümlü nöronlar kontrol ve fentanil gruplarında daha fazla izlendi (**Şekil 1 ve 3**). Nöron çekirdeklerinde hiperkromazi ve piknozis, sitoplazmada mitokondriyal metabolizma disfonksiyonunun belirtisi olan eozinofilik dejenerasyon (= red nöron) izlendi. Eozinofilik nöronlarda çekirdek koyu bazofilik, kondanse kromatinli ve nöron gövdesi büzüşmüş olarak görüldü (**Şekil 1, 2, 3 ve 4**). Dejenere nöronlar SCALP bloğu ve lokal anestezi gruplarında daha belirgindi.

Hasarlı nöronların etrafını birden fazla sayıda gliya hücrelerinin çevrelediği (satelitozis) göze çarpmaktaydı (**Resim 2E**). Hem beyaz hem gri madde de damar çevresinde astrosit ayakçıklarındaki ödeme bağlı perivasküler açılmalar izlendi (**Şekil 1, 2, 3 ve 4**).

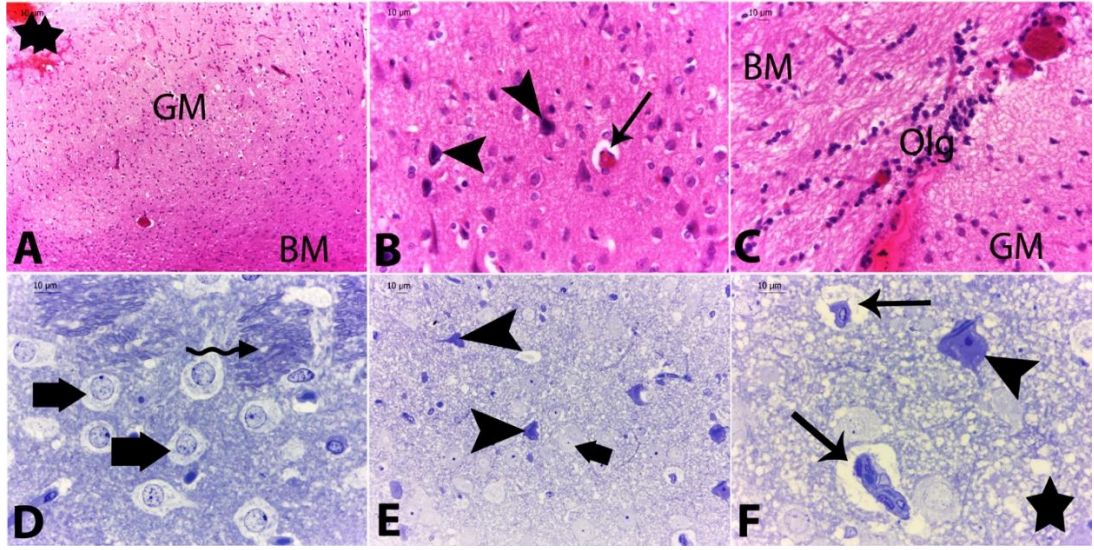
Tüm deney gruplarında akut nöronal hasar bulguları olarak nöropilde ödem (spongiosis), yer yer vasküler konjesyon görülmekteydi (**Şekil 1, 2, 3 ve 4**). Diğer deney gruplarının aksine fentanil ve lokal anestezi grubunda doku içi hemoraji belirgindi. Hemoraji bölgesinde eritrositlerin yanı sıra lökositler de izlendi (**Şekil 2F**). Miyelinli sinir lifleri ve traktusların izlendiği kontrol, fentanil ve SCALP bloğu gruplarında yer yer miyelin dejenerasyonuna da rastlandı (**Şekil 1 ve 3**).



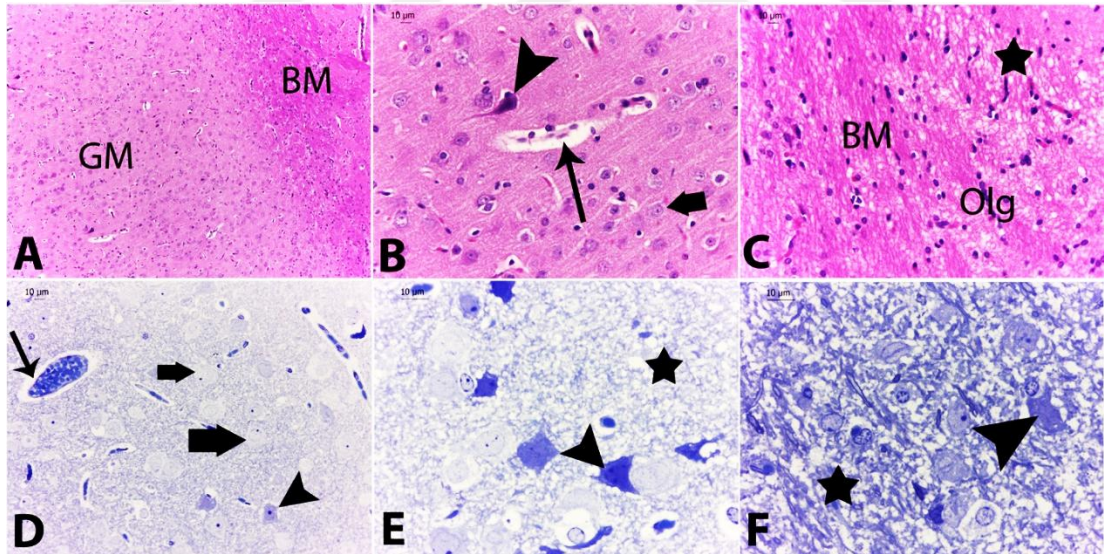
Şekil 2. Kontrol grubu; ratın sol beyin hemisferinde insülin enjektörü ile oluşturulan travma bölgelerinden kesitler, A, B, C; Parafin kesitte Hematoksilen Eozin boyama, D, E, F; Yarı ince kesitte Toluidin mavisi-Azur II boyama. GM: gri madde, BM: beyaz madde, kalın ok: normal nöron, ok başı: dejenere nöron, tek yıldız: vakuolizasyon, ödem, dalgalı ok: myelinli aksonlar ve traktus, ince ok: perivasküler ödem, Olg: beyaz madde ve traktuslarda oligodendroglia.



Şekil 3. Lokal anestetik grubu; Lokal anestetik uygulaması sonrasında ratın sol beyin hemisferinde insülin enjektörü ile oluşturulan travma bölgelerinden kesitler, A, B, C; Parafin kesitte Hematoksilen Eozin boyama, D, E, F; Yarı ince kesitte Toluidin mavisi-Azur II boyama. GM: gri madde, BM: beyaz madde, kalın ok: normal nöron, ok başı: dejenere nöron, tek yıldız: vakuolizasyon, ödem, çift yıldız: hemoraji, dalgalı ok: myelinli aksonlar ve traktus, ince ok: perivasküler ödem, çift ok başı: satellitozis, Olg: beyaz madde ve traktuslarda oligodendroglia.



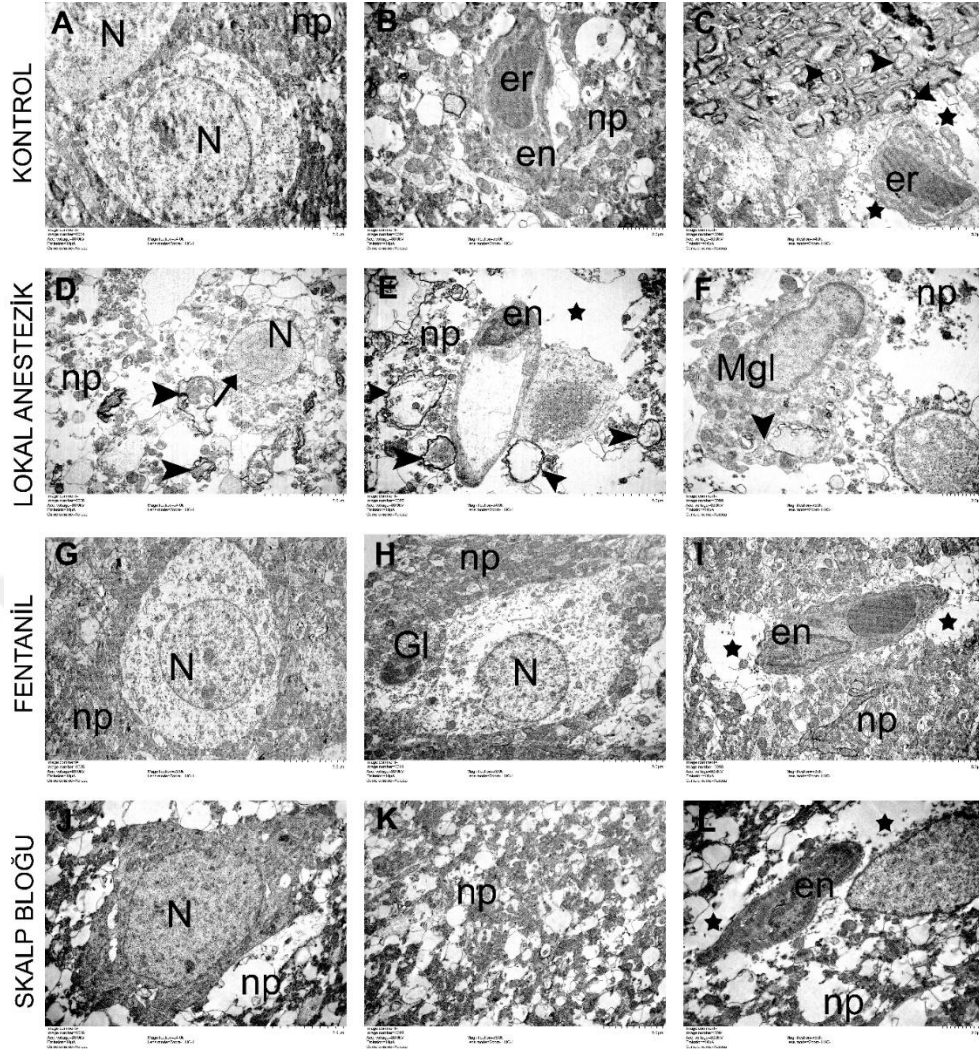
Şekil 4. Fentanil grubu; Fentanil uygulaması sonrasında ratın sol beyin hemisferinde insülin enjektörü ile oluşturulan travma bölgelerinden kesitler, A, B, C; Parafin kesitte Hematoksilen Eozin boyama, D, E, F; Yarı ince kesitte Toluidin mavisi-Azur II boyama. GM: gri madde, BM: beyaz madde, kalın ok: normal nöron, ok başı: dejenere nöron, tek yıldız: vakuolizasyon, ödem, çift yıldız: hemoraji, dalgalı ok: myelinli aksonlar ve traktus, ince ok: perivasküler ödem, Olg: beyaz madde ve traktuslarda oligodendroglia.



Şekil 5. SCALP bloğu grubu; SCALP bloğu gerçekleştirildikten sonra ratın sol beyin hemisferinde insülin enjektörü ile oluşturulan travma bölgelerinden kesitler, A, B, C; Parafin kesitte Hematoksilen Eozin boyama, D, E, F; Yarı ince kesitte Toluidin mavisi-Azur II boyama. GM: gri madde, BM: beyaz madde, kalın ok: normal nöron, ok başı: dejenere nöron, tek yıldız: vakuolizasyon, ödem, ince ok: perivasküler ödem, Olg: beyaz madde ve traktuslarda oligodendroglia.

4.8.2. Elektron Mikroskopi Bulguları

Lokal anestezi grubunda nöron dejenerasyonu, nöropil vakuolizasyon ve ödemi, damar çevresi açılma ve ödem diğer gruplara göre daha şiddetli izlendi. Dejenere nöronlarda çekirdek zarında bütünlük kaybı, nükleoporlarda genişleme, sitoplazmada yaygın dejenerasyon vardı. Miyelin dejenerasyonu dikkat çekmekteydi. Mikroglia sitoplazmasında fagosit edilmiş dejenere miyelin izlendi. Miyelin dejenerasyonu, damar çevresi ödem kontrol grubunda da izlendi. Skalp bloğu grubunda normal sitoplazma ve çekirdeğe sahip nöronların etrafında nöropilde kontrol ve lokal anestezi gruba benzer şekilde nöropilde vakuolizasyon ve ödem mevcuttu. Fentanil grubunda ise nöropil diğer gruplara göre bütünlüğünü korumuş ve normal görünümdeydi. Normal görünümlü nöronlar çoğunlukta idi, bunun yanı sıra bazı nöronlarda çekirdek zarında düzensizlik, sitoplazmada dejeneratif bulgular vardı. Diğer gruplara göre perivasküler ödem daha az belirgindi (Şekil 6).



Şekil 6. Sol beyin hemisferi geçirimli elektron mikroskop (TEM) mikrografları. Kontrol (A, B, C); Normal görünümlü nöronlar ve çevre nöropilde hafif ödem, perivasküler ödem, miyelinli aksonlarda miyelin dejenerasyonu. Lokal anestezi (D, E, F); nöropilde yaygın, şiddetli ödem ve dejenerasyon, nöronal dejenerasyon, nöron çekirdeğinde bütünlük kaybı ve nöroporlarda genişleme, miyelin dejenerasyonu, perivasküler ödem, mikrogliya sitoplazmasında fagosit edilmiş dejenere miyelin. Fentanil (G, H, I); normal görünümlü nöronların yanı sıra çekirdek zarında düzensizlik ve sitoplazmada vakuolizasyon gösteren nöron ve yakınında gliya hücresi, normal görünüme yakın, bütünlüğünü korumuş nöropil. Damar çevresinde açılma ve perivasküler ödem. Skalp bloğu (J, K, L); çekirdek ve sitoplazma açısından normal görünümlü nöron, nöropilde vakuolizasyon ve ödem. Damar çevresinde perivasküler ödem. N: nöron, Gl: gliya, Mgl: mikrogliya, np: nöropil, en: endotel, er: eritrosit, yıldız: perivasküler ödem, ok başı: dejenere miyelin, ince ok: çekirdek zarı bütünlük kaybı.

4.9. RAT AĞRI SKORLAMASI

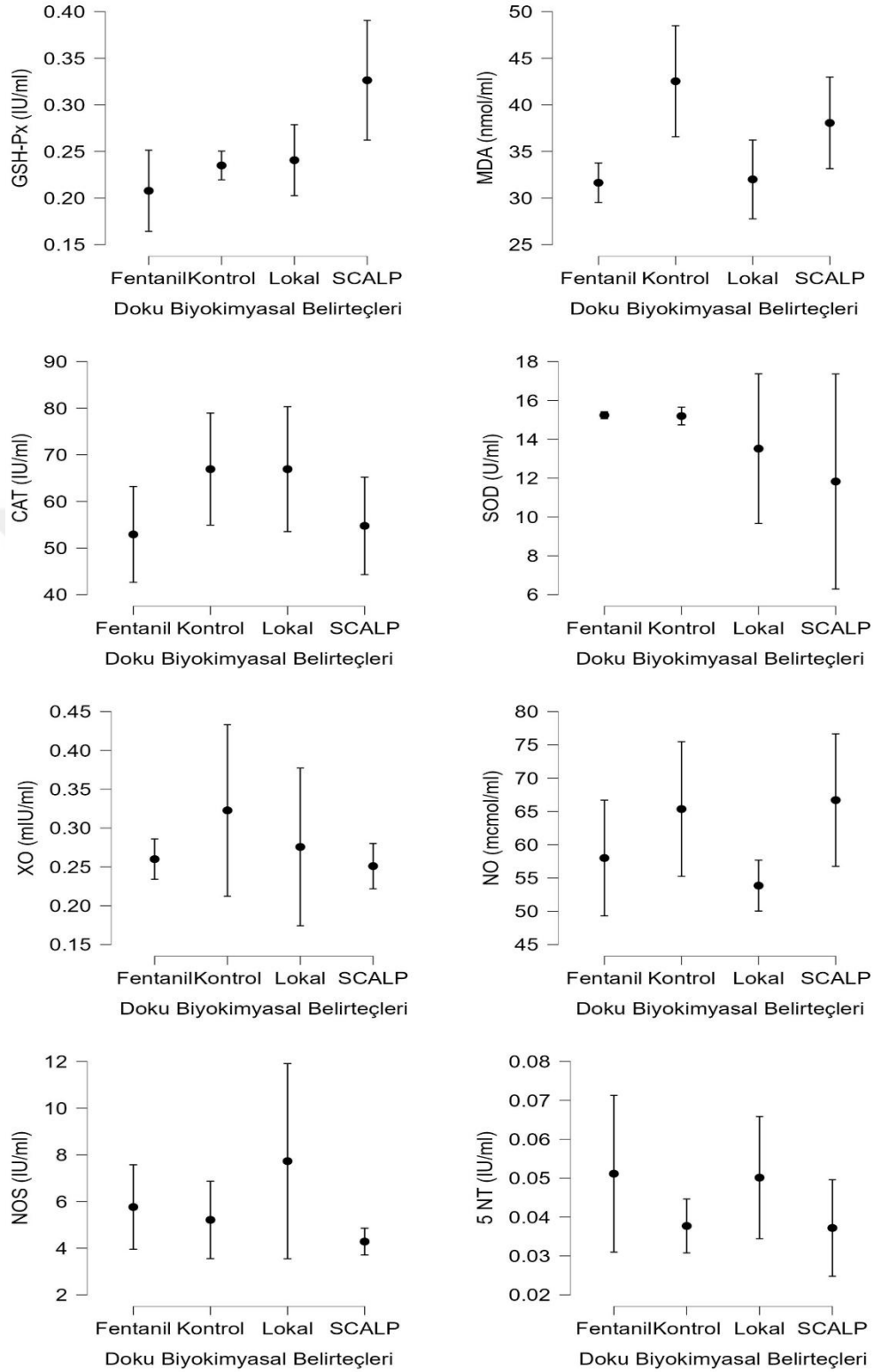
Tablo 12. Rat ağrı skoru değerlendirmesi

		Mean difference	t	Ptukey
Kontrol	Fentanil	1,714	3,814	0,005
	Lokal	0,286	0,636	0,919
	SCALP	3,310	7,075	<0,001
Fentanil	Lokal	-1,429	-3,178	0,020
	SCALP	1,595	3,410	0,012
Lokal	SCALP	3,024	6,464	<0,001

Rat ağrı skorları değerlendirildiğinde, fentanil grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmektedir ($p<0,05$). Fentanil grubunun kontrol grubuna kıyasla postoperatif süreçte ağrılarındaki azalmanın anlamlı olduğu söylenebilir. Ayrıca SCALP grubu ile kontrol grubu arasında da istatistiksel olarak güçlü bir anlamlılık vardır ($p<0,001$). Bu sonuç SCALP grubunun kontrol grubuna kıyasla ağrılarındaki azalmanın anlamlı olduğunu göstermektedir. Aynı şekilde fentanil ile lokal grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmaktadır ($p<0,05$). Bu durum fentanil'in lokal anestetik uygulamasına kıyasla daha etkili ağrı kontrolü oluşturduğunu göstermektedir. Fentanil grubu ile SCALP grubu karşılaştırıldığında ise SCALP grubunun ağrı kontrolü açısından sonuçlarının fentanil grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede iyi olduğu izlenmektedir ($p<0,05$). Lokal grup ile SCALP grubu arasında değerlendirme yapıldığında ise, SCALP grubunun ağrı kontrolünün lokal gruptan daha etkili

olduğuna y6nelik istatistiksel olarak g6çl6 bir anlamlılık olduğu g6r6lmektedir ($p<0,001$). Bu da SCALP bloğu uygulamasının fentanil uygulamasına ve lokal anestetik uygulamasına kıyasla erken postoperatif ağrı kontrol6nde daha etkili olduğunu g6stermektedir (Tablo 12).





Şekil 6. Doku biyokimyasal belirteçlerinin gruplar arasındaki korelasyonu

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda, nöroendokrin stres açısından GSH-Px düzeyleri değerlendirildiğinde SCALP grubu; fentanil, lokal grup ve kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede iyi sonuç vermiştir. Bunun yanında RGS değerlendirildiğinde, SCALP grubunun diğer tüm gruplardan, fentanil grubunun lokal ve kontrol grubundan, lokal grubunun da kontrol grubundan ağrı kontrolünün istatistiksel olarak anlamlı düzeyde iyi olduğu izlenmektedir.

Daha önce klinik ve preklinik araştırmalarda nöroendokrin stres yanıt ve antioksidan etkinlik açısından araştırmalar bulunmaktadır (55-57). Fakat SCALP bloğunun nöroendokrin stres yanıt ve nöroprotektif etkilerinin antioksidan ajanlar üzerinden yapılan araştırması literatürde bulunmamaktadır. Biz de çalışmamızda SCALP bloğu etkinliğinin ağrı skoru, antioksidan etkinlik, nöroprotektif etkinlik ve nöroendokrin stres yanıt üzerindeki etkinliğini bir in vivo çalışma üzerinden göstermek istedik. Bu açıdan çalışmamız, SCALP bloğunun nöroendokrin stres yanıt ve nöroprotektif etkilerini ağrı skoru değerlendirmesi ile literatüre katkıda bulunmaktadır.

Kraniyotomi, beyin cerrahisi pratiğinin en temel yöntemlerinden bir tanesidir. Beyin cerrahisi ameliyatlarında kraniyotominin yeri, insizyon tipi ve kraniyotomi boyutu açısından çok fazla çeşitlilik bulunmaktadır. Ön fossa cerrahilerinde frontal, bikoronal, santral, pterional, orbitozigomatik kraniyotomi gibi yöntemler kullanılabilirken orta fossaya yaklaşımda temporal, frontotemporal, subtemporal, presigmoid yaklaşım ile kraniyotomiler, posterior fossaya yaklaşırken ise suboksipital median, suboksipital paramedian, retrosigmoid, translabyrinthine ve far lateral yaklaşım gibi çok sayıda açılış bulunmaktadır (58-65). Cerrahi karar, operasyonun tipine, lezyonun lokasyonuna ve boyutuna ve çevre dokular ile ilişkisine göre verilmektedir. Fonksiyonel nöroşirurji pratiğinde SCALP bloğunun önemli bir yeri bulunmaktadır. Çalışmalar, uyanık kraniyotominin tümör cerrahisinde ve fonksiyonel nöroşirurjideki yerinin önemini vurgulamaktadır (66, 67). Uyanık kraniyotomi en çok tümör cerrahisinde uygulanmaktadır. Uyanık kraniyotominin anestezi komplikasyonları tecrübeli ellerde %2 civarındadır (68).

Uyanık kraniyotominin genel anestezi ile karşılaştırmalarını içeren çalışmalarda her zaman uyanık kraniyotomi lehinde sonuçlar çıkmamaktadır. Uyanık kraniyotominin genel anestezi ile karşılaştırıldığı bir randomize kontrollü çalışmada eloquent sahadan intrinsik lezyon eksizyonu yapılan hastalarda genel anestezi grubunda operasyon zamanı ve kan kaybının daha az ve sitoredüksiyon ile nörolojik iyileşmenin de daha iyi olduğu izlenmiştir (69).

Beyin cerrahisinde çivili başlık uygulamalarının cerrah açısından birden çok avantajı bulunmaktadır. Araknoid diseksiyon gibi mikrocerrahi gerektiren noktalarda başın hareketinin engellenmesi, posterior fossa kitleleri gibi yarı oturur pozisyonda başın sabitlenmesi ve park bench gibi pontoserebellar köşe tümörlerinin cerrahisinde başa pozisyon verilebilmesinin yanı sıra, çivili başlık aparatı ile uyumlu nöronevigrasyon cihazlarının intraoperatif kullanımı, ekartör setlerinin montajı ve demontajı gibi faydaları da bulunmaktadır. Bunun yanında, çivilerin SCALP üzerinden periostu aşarak kafatasına sabitlenmesi nedeniyle hastalarda ağrı yanıtı ve ağrıya sekonder sempatik aktivasyon bulguları, bunun da kliniğe olumsuz geri dönüşleri görülebilmektedir. Derin anestezi uygulanmayan kraniyotomi hastalarında çivili başlık sonrası taşikardi, sempatik deşarj, hipertansiyon gibi intraoperatif kanama riskini artırabilecek problemler ile karşılaşılma ihtimali vardır. Bu nedenle ağrı kontrolünün hasta konforunun yanı sıra, intraoperatif hipertansiyonu önleme, kanamanın önüne geçme ve intraoperatif-postoperatif eksitator nörotransmitter toksisitesi üzerinden sekonder beyin hasarı riskini azaltma etkisi vardır. Erken postoperatif çıktılar açısından da ağrının sempatik aktivasyon üzerinden refleks hipertansiyona ve bu durumun da erken dönem reoperasyon ihtiyacı doğurabilecek loj hematoma gelişimine zemin hazırlama riski vardır.

Çivili başlık ile ilgili karşılaşılabilecek en sık problemler SCALP vasküler yaralanmaları ve kafatası kırıklarıdır. Bu komplikasyonlar genellikle ek bir müdahale gerektirmezler (13). Remifentanil uygulamasının çivili başlıkta ağrıyı azaltma ve hemodinamik cevabı düzenleme üzerinde etkileri ile ilgili çalışmalar bulunmaktadır. Berger ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada remifentanilin çivili başlık yerleştirilmesine karşı gelişen hemodinamik yanıtların baskılanmasında propofolden daha etkili olduğu sonucuna varmışlardır (70). Çivili başlık yerleştirilmesine sekonder ciddi komplikasyonlar da vardır. Bunlardan en önemlilerinden biri, sinir

yaralanmalarıdır. Lundgren ve arkadaşları çivili başlık sonrası unilateral frontalis palsisi ile ilgili bir olgu sunumu paylaşmışlardır (71). Bunun dışında çivili başlık giriş hatlarında epidural hematoma ve ayrıca venöz hava embolisi de literatürde bildirilen komplikasyonlar arasındadır (72, 73).

SCALP bloğu, klinik pratikte rejyonal blok için kullanılan önemli bir yöntemdir. Cerrahi tekniklerin gelişmesi ve teknolojinin de katkısı ile, uyanık kraniyotomi gibi motor korteks lezyonlarının eş zamanlı eksizyonunda muayeneden yararlanma ve fonksiyonel nöroşirürji cerrahileri gibi derin beyin çekirdeklerinin uyarılmasında ve etkilerinin gözlenmesinde kullanılan bu yöntem, hastanın çivili başlık konforunun artırılmasındaki temel unsurdur. SCALP bloğu tarihi 20. Yüzyılın başlarına kadar uzanmaktadır. SCALP bloğu sayesinde genel anestezinin sistemik yan etkilerinden kaçınmak ya da hastanın genel anestezisi ihtiyacını azaltmak mümkün olmaktadır.

SCALP bloğunun sistemik etkileri ile ilgili literatürde farklı çalışmalar bulunmaktadır. Kulikov ve arkadaşlarının yaptıkları bir randomize çalışmada supratentoriyal kraniyotomilerde SCALP bloğunun preoperatif ve postoperatif süreçte uygulanmasının ağrı kontrolü üzerine etkileri incelenmiştir ve seçilmiş olgularda SCALP bloğunun uygulanmasının preoperatif ve postoperatif süreç fark etmeksizin postoperatif ağrının azaltılmasında etkin olduğu gösterilmiştir (74). Başka bir çalışmada ise kraniyotomi sonrası ağrı kontrolünde SCALP bloğunun, yara infiltrasyonunun ve sistemik analjezi kullanımının etkileri karşılaştırılmış ve rejyonal anestezinin ağrı kontrolünde en etkin yanıt oluşturduğu izlenmiştir (75). Bir diğer çalışmada ise yoğun bakımlarda sık olarak kullanılan bir ilaç olan dexmedetomidine'in SCALP bloğuna ek olarak uygulanmasının etkileri incelenmiş ve elektif kraniyotomi hastalarında postoperatif fentanil ihtiyacını azalttığı fakat ağrıya katkısının olmadığı izlenmiştir (76).

Bir lipid peroksidasyon ürünü olan MDA, literatürde oksidatif stres biyobelirteci olarak kullanılmaktadır. Farklı dokularda benzer amaçlar ile kullanımı olan MDA'nın doku ve serum düzeylerindeki artış, oksidatif stresin önemli bir göstergesidir. Gerek in vivo çalışmalarda gerek de klinik araştırmalarda oksidatif stres göstergesi olarak MDA yol gösterici özelliğe sahiptir (77). Hücresel fizyoloji ve

patolojinin yanı sıra lipid peroksidasyonunun kontrolü ile ilgili yeni keşifler her geçen gün ortaya çıkmaya devam etmektedir. Araştırmalar göz önüne alındığında, lipid peroksidasyonunun biyokimyasal kavramlarına, üretimine, metabolizmasına ve iki ana omega-6 yağ asidi lipid peroksidasyon ürününün sinyal mekanizmalarına odaklanmaktadır ve bunlardan en önemlisi MDA'dır. Sadece gen ekspresyonunu ve hücre sağkalımını uyaran sinyal molekülü olarak fizyolojik ve koruyucu işlevini değil, aynı zamanda gen ekspresyonunu inhibe eden ve hücre ölümünü teşvik eden sitotoksik rolünü de özetler (78). Çalışmamızda çivili başlık bölgelerine lokal anestezi uygulanan grup ile intramusküler fentanil verilen grubun doku MDA sonuçları kontrol grubu ile kıyaslandığında anlamlı sonuçlar elde edilmiştir. Bu da çivili başlık bölgesine lokal anestetik enjeksiyonu ya da intramusküler fentanil uygulamasının sadece genel anestezi uygulamasına kıyasla antioksidan etkinlik açısından daha iyi olduğu sonucunu çıkarmaktadır.

Katalaz, önemli antioksidan fonksiyonu olan önemli bir enzimdir. CAT, H₂O₂ ve reaktif nitrojen türlerinin metabolizmasında anahtar bir enzimdir ve ekspresyonu ve lokalizasyonu tümörlerde belirgin şekilde değişir. Bilinen en eski ve ilk keşfedilen antioksidan enzim olan katalazın ekspresyonunu düzenleyen moleküler mekanizmalar tam olarak aydınlatılamamıştır. Çalışmamızın bir diğer sonucu ise çivili başlık bölgesine kraniyotomi öncesi lokal anestetik ajan uygulanan grup ile kontrol grubu arasındaki serum CAT düzeylerindeki farklılıktır. Bununla birlikte, literatürde lokal anestetiklerin oksidatif stresi artırdığına dair başka çalışmalar da vardır. Bupivacaine ile tetiklenen miyelopati patofizyolojisinde mitokondriyal oksidatif stresin rolünü Nourette-Gaulain ve arkadaşları derlemelerinde belirtmiştir (79).

Eksitator nörotoksisite, son zamanlarda özellikle travmatik beyin hasarında üzerinde en fazla tartışılan konulardan biridir (24, 28, 29, 80). Eksitator nörotoksisitenin sekonder beyin hasarına neden olduğunu gösteren yayınların yanı sıra, travmatik beyin hasarında erken dönem barbitürat komasının hasta mortalitesini artırdığına dair çalışmalar da literatürde yer almaktadır (81). Bizim çalışmamızda glutamatın indirek ölçümünü sağlayan ve nöroendokrin stres yanıt değerlendirilmesi için kullanılan GSH-Px antioksidan enziminin SCALP bloğu sonrası cerrahi prosedür uygulanan grupta 24 saat sonra görülen doku değerlerinin; çivili başlık bölgelerine

lokal anestetik ajan uygulaması yapılan grup, intramusküler fentanil yapılan grup ve kontrol grubunun verileri ile kıyaslandığında daha iyi sonuçlar verdiği görülmektedir. Bu, kraniyotomi ve beyin hasarı öncesi hastalarda SCALP bloğu uygulamasının nöroendokrin stres yanıt üzerinden hemodinamik stabilitenin sağlanması açısından faydalı olabileceğini bizlere göstermektedir.

Antioksidan ve nöroprotektif değerlendirme için kullanılan diğer biyokimyasal belirteçlere örnek olarak SOD, XO, NO, NOS ve 5'-NT verilebilir. Çalışmamızda cerrahi prosedür öncesi SCALP bloğu uygulanan grup ile intramusküler fentanil ya da çivili başlık bölgelerine lokal anestetik ajan uygulanan grup arasında bu biyokimyasal belirteçler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Literatürde daha uzun soluklu çalışmalarda ağrı kontrolünün antioksidan ve nöroprotektif etkilerini gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Taylor ve arkadaşlarının yaptıkları randomize kontrollü çalışmalardan oluşan bir meta analizde SCALP bloğunun kraniyotomilerdeki etkinlikleri klinik olarak incelenmiştir ve SCALP bloğunun postoperatif ağrısı 2-72. Saatler arasında azalttığı ve klinik ağrı değerlendirmesi olan vizüel analog skalada gelişme sağladığı tespit edilmiştir (82).

Çalışmamızda sakrifikasyon sonrası beyin numunelerinden histopatolojik ve yarı ince kesit elektron mikroskopisi incelemeleri yapılmıştır. Bu incelemelerde, çivili başlık bölgelerine lokal anestetik uygulanan grup ile çivili başlık yerleştirilmeden önce SCALP bloğu uygulanan grubun histopatolojik incelemelerinde dejenerasyon nöron yapıları diğer gruplara kıyasla daha fazla bulunmuştur. Bu açıdan çalışmada nöroendokrin stres yanıtın değerlendirilmesinin yapıldığı biyokimyasal analiz sonuçları ile histopatolojik doku değerlendirmesi sonuçları birbirine uymamaktadır. Normal görünümlü nöronların oransal olarak kontrol ve fentanil gruplarında daha fazla izlenmesi de biyokimyasal analiz sonuçlarımız ve rat ağrı skoru değerlendirmesi ile uyumlu değildir. Ayrıca miyelinli sinir lifleri ve traktların izlendiği kontrol, fentanil ve SCALP bloğu gruplarında miyelin dejenerasyonuna da yer yer rastlanması, doku hasarının bu gruplarda daha fazla olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Histopatolojik değerlendirmenin biyokimyasal analizler ve rat ağrı skorlaması ile uyuşmamasının altında hasar verilen beyin dokusu bölgesinin hazırlanan

histopatoloji ve elektron mikroskopisi preparatlarında homojen dağılmıyor oluşu ya da preparat alanına tam olarak girememiş olması olabilir. Biyokimyasal incelemeler ve fonksiyonel değerlendirme dokunun ve deneğin bir bütün olarak değerlendirildiği yöntemler iken histopatolojinin yalnızca incelenecek bölgede yapılan mikrotom kesileri üzerinden gerçekleştirilebiliyor olmasından dolayı histopatolojik görüntüler ve yarı ince elektron mikroskopi görüntüleri hipotezi desteklemekte yetersiz kalmıştır.

Ağrının değerlendirmesi için deney protokolümüzde RGS'yi kullandık. Rat yüz buruşturma ölçeğinden yola çıkarak klinik olarak çivili başlık altında kraniyotomi ve beyin hasarının getirmiş olduğu ağrının yansımalarının en az tespit edildiği grup SCALP bloğu sonrası cerrahi prosedürün uygulandığı grup oldu. Bu grubun sonuçlarını intramusküler fentanil uygulanan grup izledi. Kontrol grubu ile lokal grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi, bunun yanında hem SCALP grubu hem de fentanil grubunun ağrı skorları lokal grubu ve kontrol grubundan daha iyi izlendi. Bu bulgular eşliğinde kraniyotomi öncesi SCALP bloğunun ağrı kontrolü ve hemodinamik stabilitenin korunması açısından değerli olduğunu söyleyebiliriz. Ağrı değerlendirme sonuçlarımız, literatür ile uyumludur.

Biyokimyasal belirteçler, nöroprotektif, antioksidan ve nöroendokrin stres etkinliğinin değerlendirilmesinde önemli bir role sahiptir. Bizim çalışmamızda antioksidan ve nöroprotektif etkinlik değerlendirilmesi için doku ve serum düzeyinde MDA, CAT, GSH-Px, SOD, XO, NO ve NOS; doku düzeyinde ise 5'-NT üzerinden inceleme gerçekleştirildi. Ayrıca nöroendokrin stres yanıt değerlendirmesi için GSH-Px düzeyi değerlendirildi. Hücresel hasarın değerlendirilmesi için histopatolojik inceleme için ise elektron mikroskopisi incelemeleri gerçekleştirildi. Çalışma bir in vivo yöntem olarak tasarlanmış olup çalışma periyodu 24 saat seçilmiştir. Bu çalışmanın da kısıtlılıkları vardır; antioksidan ve nöroprotektif etkinin histopatolojik olarak gösterilmesine ve klinik değerlendirmede ağrı skoruna yansımaya karşın biyokimyasal değerlendirmelerde serum ve doku düzeyinde antioksidan ve nöroprotektif etki açısından değerlendirilen biyokimyasal belirteçler üzerinden gruplar arasında anlamlı bir fark oluşmaması, 24 saat içerisinde biyokimyasal belirteçlerin serum ve doku konsantrasyonlarının yeterli düzeye ulaşamamasından kaynaklanmış olabilir. Bir diğer çalışma kısıtlılığı ise seçilen gruptaki rat sayıları

olabilir. Bunun dışında miyeloperoksidaz gibi farklı biyokimyasal moleküller de nöroprotektif ve antioksidan etkinin değerlendirilmesi için çalışılabilir.

6. SONUÇLAR

Anestezi ve ağrı kontrolünde lokal, rejyonel ve sistemik kombine yaklaşımlar ile hasta çıktılarının geliştirilmesi üzerine araştırmalar giderek daha yaygın ve detaylı olmaktadır. Bu çalışmanın biyokimyasal, histopatolojik ve fonksiyonel bulguları ışığında, SCALP bloğunun kraniyotomi ve beyin dokusu hasarı üzerine nöroendokrin stres yanıt ve ağrı kontrolü üzerinden nöroprotektif etkinliği literatürde ilk defa araştırılmıştır. Literatürde bir süredir SCALP bloğunun sistemik yansımaları üzerine farklı çalışmalar yer almaktadır. SCALP bloğunun, tek ya da genel anestezi ile kombinasyonda ağrı kontrolü ve nöroendokrin stres yanıtın azaltılması açısından rutinde kraniyotomi hastalarında uygulanabileceği düşüncesindeyiz. Bu çalışmanın, kraniyotomi pratiğinde SCALP bloğunun yeri ve etkileri açısından ileride yapılacak çalışmalara  nc  olup ışık tutacağını düşünüyoruz.

7. KAYNAKLAR

1. Gevers-Montoro C, Provencher B, Descarreaux M, Ortega de Mues A, Piche M. Neurophysiological mechanisms of chiropractic spinal manipulation for spine pain. *Eur J Pain*. 2021;25(7):1429-48.
2. Cao G, Yang S, Cao J, Tan Z, Wu L, Dong F, et al. The Role of Oxidative Stress in Intervertebral Disc Degeneration. *Oxid Med Cell Longev*. 2022;2022:2166817.
3. Allegri M, Clark MR, De Andres J, Jensen TS. Acute and chronic pain: where we are and where we have to go. *Minerva Anestesiol*. 2012;78(2):222-35.
4. Lefaucheur JP. Clinical neurophysiology of pain. *Handb Clin Neurol*. 2019;161:121-48.
5. Dinakar P, Stillman AM. Pathogenesis of Pain. *Semin Pediatr Neurol*. 2016;23(3):201-8.
6. Kaplan L, Chow BW, Gu C. Neuronal regulation of the blood-brain barrier and neurovascular coupling. *Nat Rev Neurosci*. 2020;21(8):416-32.
7. Mahar M, Cavalli V. Intrinsic mechanisms of neuronal axon regeneration. *Nat Rev Neurosci*. 2018;19(6):323-37.
8. Monje M. Myelin Plasticity and Nervous System Function. *Annu Rev Neurosci*. 2018;41:61-76.
9. Escamilla-Ocanas CE, Albores-Ibarra N. Current status and outlook for the management of intracranial hypertension after traumatic brain injury: decompressive craniectomy, therapeutic hypothermia, and barbiturates. *Neurologia (Engl Ed)*. 2023.
10. Farhat E, Devereaux MEM, Cheng H, Weber JM, Pamenter ME. Na(+)/K(+)-ATPase activity is regionally regulated by acute hypoxia in naked mole-rat brain. *Neurosci Lett*. 2021;764:136244.
11. Zhu M, Cao L, Xiong S, Sun H, Wu Z, Bian JS. Na(+)/K(+)-ATPase-dependent autophagy protects brain against ischemic injury. *Signal Transduct Target Ther*. 2020;5(1):55.
12. Papangelou A, Radzik BR, Smith T, Gottschalk A. A review of scalp blockade for cranial surgery. *J Clin Anesth*. 2013;25(2):150-9.

13. Thijs D, Menovsky T. The Mayfield Skull Clamp: A Literature Review of Its Complications and Technical Nuances for Application. *World Neurosurg.* 2021;151:102-9.
14. Yang X, Ma J, Li K, Chen L, Dong R, Lu Y, et al. A comparison of effects of scalp nerve block and local anesthetic infiltration on inflammatory response, hemodynamic response, and postoperative pain in patients undergoing craniotomy for cerebral aneurysms: a randomized controlled trial. *BMC Anesthesiol.* 2019;19(1):91.
15. Rao GSU. Precise scalp block - have another look at scalp innervation. *J Neurosci Rural Pract.* 2023;14(1):1-2.
16. Fricker M, Tolkovsky AM, Borutaite V, Coleman M, Brown GC. Neuronal Cell Death. *Physiol Rev.* 2018;98(2):813-80.
17. Uchiyama Y, Koike M, Shibata M. Autophagic neuron death in neonatal brain ischemia/hypoxia. *Autophagy.* 2008;4(4):404-8.
18. Obeng E. Apoptosis (programmed cell death) and its signals - A review. *Braz J Biol.* 2021;81(4):1133-43.
19. Busl KM, Greer DM. Hypoxic-ischemic brain injury: pathophysiology, neuropathology and mechanisms. *NeuroRehabilitation.* 2010;26(1):5-13.
20. Ren H, Zhao X, Li W, Hussain J, Qi G, Liu S. Calcium Signaling in Plant Programmed Cell Death. *Cells.* 2021;10(5).
21. Elmore S. Apoptosis: a review of programmed cell death. *Toxicol Pathol.* 2007;35(4):495-516.
22. Choi DW. Excitotoxicity: Still Hammering the Ischemic Brain in 2020. *Front Neurosci.* 2020;14:579953.
23. Khatri N, Thakur M, Pareek V, Kumar S, Sharma S, Datusalia AK. Oxidative Stress: Major Threat in Traumatic Brain Injury. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2018;17(9):689-95.
24. Pavlovic D, Pekic S, Stojanovic M, Popovic V. Traumatic brain injury: neuropathological, neurocognitive and neurobehavioral sequelae. *Pituitary.* 2019;22(3):270-82.
25. Olney JW. Excitatory transmitter neurotoxicity. *Neurobiol Aging.* 1994;15(2):259-60.

26. Lau A, Tymianski M. Glutamate receptors, neurotoxicity and neurodegeneration. *Pflugers Arch*. 2010;460(2):525-42.
27. Gillissen T, Budd SL, Lipton SA. Excitatory amino acid neurotoxicity. *Adv Exp Med Biol*. 2002;513:3-40.
28. Blennow K, Brody DL, Kochanek PM, Levin H, McKee A, Ribbers GM, et al. Traumatic brain injuries. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16084.
29. Rakhit S, Nordness MF, Lombardo SR, Cook M, Smith L, Patel MB. Management and Challenges of Severe Traumatic Brain Injury. *Semin Respir Crit Care Med*. 2021;42(1):127-44.
30. Tuo QZ, Zhang ST, Lei P. Mechanisms of neuronal cell death in ischemic stroke and their therapeutic implications. *Med Res Rev*. 2022;42(1):259-305.
31. Del Rio D, Stewart AJ, Pellegrini N. A review of recent studies on malondialdehyde as toxic molecule and biological marker of oxidative stress. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2005;15(4):316-28.
32. Nandi A, Yan LJ, Jana CK, Das N. Role of Catalase in Oxidative Stress- and Age-Associated Degenerative Diseases. *Oxid Med Cell Longev*. 2019;2019:9613090.
33. Handy DE, Loscalzo J. The role of glutathione peroxidase-1 in health and disease. *Free Radic Biol Med*. 2022;188:146-61.
34. Saxena P, Selvaraj K, Khare SK, Chaudhary N. Superoxide dismutase as multipotent therapeutic antioxidant enzyme: Role in human diseases. *Biotechnol Lett*. 2022;44(1):1-22.
35. Hille R. Xanthine Oxidase-A Personal History. *Molecules*. 2023;28(4).
36. Forstermann U, Sessa WC. Nitric oxide synthases: regulation and function. *Eur Heart J*. 2012;33(7):829-37, 37a-37d.
37. Jordheim LP. Expanding the clinical relevance of the 5'-nucleotidase cN-II/NT5C2. *Purinergic Signal*. 2018;14(4):321-9.
38. Shah J, Votta-Velis EG, Borgeat A. New local anesthetics. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2018;32(2):179-85.
39. Dickerson DM, Apfelbaum JL. Local anesthetic systemic toxicity. *Aesthet Surg J*. 2014;34(7):1111-9.

40. Bupivacaine. Drugs and Lactation Database (LactMed(R)). Bethesda (MD)2006.
41. Steverink JG, Piluso S, Malda J, Verlaan JJ. Comparison of in vitro and in vivo Toxicity of Bupivacaine in Musculoskeletal Applications. *Front Pain Res (Lausanne)*. 2021;2:723883.
42. Cherobin A, Tavares GT. Safety of local anesthetics. *An Bras Dermatol*. 2020;95(1):82-90.
43. Owusu Obeng A, Hamadeh I, Smith M. Review of Opioid Pharmacogenetics and Considerations for Pain Management. *Pharmacotherapy*. 2017;37(9):1105-21.
44. Tonge C. SCALP Block model in Sprague-Dawley Rats; In vivo experimental study and model identification. *Somalia Turkiye Medical Journal*. 2023;2(1).
45. Sotocinal SG, Sorge RE, Zaloum A, Tuttle AH, Martin LJ, Wieskopf JS, et al. The Rat Grimace Scale: a partially automated method for quantifying pain in the laboratory rat via facial expressions. *Mol Pain*. 2011;7:55.
46. Kilkenney C, Browne WJ, Cuthill IC, Emerson M, Altman DG. Improving bioscience research reporting: the ARRIVE guidelines for reporting animal research. *PLoS Biol*. 2010;8(6):e1000412.
47. Dahle LK, Hill EG, Holman RT. The thiobarbituric acid reaction and the autoxidations of polyunsaturated fatty acid methyl esters. *Arch Biochem Biophys*. 1962;98:253-61.
48. Aebi H. Catalase. In: Bergmeyer HU, editor. *Methods of Enzymatic Analysis* (Second Edition): Academic Press; 1974. p. 673-84.
49. Paglia DE, Valentine WN. Studies on the quantitative and qualitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase. *J Lab Clin Med*. 1967;70(1):158-69.
50. Sun Y, Oberley LW, Li Y. A simple method for clinical assay of superoxide dismutase. *Clin Chem*. 1988;34(3):497-500.
51. Hashimoto S. A new spectrophotometric assay method of xanthine oxidase in crude tissue homogenate. *Anal Biochem*. 1974;62(2):426-35.

52. Ridnour LA, Sim JE, Hayward MA, Wink DA, Martin SM, Buettner GR, et al. A spectrophotometric method for the direct detection and quantitation of nitric oxide, nitrite, and nitrate in cell culture media. *Anal Biochem.* 2000;281(2):223-9.
53. Bryan NS, Grisham MB. Methods to detect nitric oxide and its metabolites in biological samples. *Free Radic Biol Med.* 2007;43(5):645-57.
54. WM D. Textbook of Clinical Chemistry: WB Saunders Company: Philadelphia; 1986. 3 p.
55. Qiu J, Zhao L, Yang Y, Zhang JH, Feng Y, Cheng R. Effects of fentanyl for pain control and neuroprotection in very preterm newborns on mechanical ventilation. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019;32(22):3734-40.
56. Garg A, Ahmed F, Khandelwal M, Chawla V, Verma AP. The effect of transdermal nitroglycerine on intrathecal fentanyl with bupivacaine for postoperative analgesia following gynaecological surgery. *Anaesth Intensive Care.* 2010;38(2):285-90.
57. Moss NP, Chill HH, Sand PK, Chang C, Goldberg RP, Gafni-Kane A. A prospective, randomized trial comparing intravesical dimethyl sulfoxide (DMSO) to bupivacaine, triamcinolone, and heparin (BTH), for newly diagnosed interstitial cystitis/painful bladder syndrome (IC/PBS). *Neurourol Urodyn.* 2023;42(3):615-22.
58. Marchal JC, Civit T. Neurosurgical concepts and approaches for orbital tumours. *Adv Tech Stand Neurosurg.* 2006;31:73-117.
59. da Silva SA, Yamaki VN, Solla DJF, Andrade AF, Teixeira MJ, Spetzler RF, et al. Pterional, Pretemporal, and Orbitozygomatic Approaches: Anatomic and Comparative Study. *World Neurosurg.* 2019;121:e398-e403.
60. Hendricks BK, Cohen-Gadol AA. The Extended Pterional Craniotomy: A Contemporary and Balanced Approach. *Oper Neurosurg (Hagerstown).* 2020;18(2):225-31.
61. Flores BC, Boudreaux BP, Klinger DR, Mickey BE, Barnett SL. The far-lateral approach for foramen magnum meningiomas. *Neurosurg Focus.* 2013;35(6):E12.
62. Serfozo K, Tarnal V. Anesthetic Management of Patients Undergoing Open Suboccipital Surgery. *Anesthesiol Clin.* 2021;39(1):93-111.

63. Grover K, Sood S. Midline suboccipital burr hole for posterior fossa craniotomy. *Childs Nerv Syst.* 2010;26(7):953-5.
64. Ghali MGZ. Telovelar surgical approach. *Neurosurg Rev.* 2021;44(1):61-76.
65. Francois P, Ben Ismail M, Hamel O, Bataille B, Jan M, Velut S. Anterior transpetrosal and subtemporal transtentorial approaches for pontine cavernomas. *Acta Neurochir (Wien).* 2010;152(8):1321-9; discussion 9.
66. Mehdorn HM, Schwartz F, Becker J. Awake Craniotomy for Tumor Resection: Further Optimizing Therapy of Brain Tumors. *Acta Neurochir Suppl.* 2017;124:309-13.
67. Zele T, Velnar T, Koritnik B, Bosnjak R, Markovic-Bozic J. Awake craniotomy for operative treatment of brain gliomas - experience from University Medical Centre Ljubljana. *Radiol Oncol.* 2023.
68. Sewell D, Smith M. Awake craniotomy: anesthetic considerations based on outcome evidence. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2019;32(5):546-52.
69. Gupta DK, Chandra PS, Ojha BK, Sharma BS, Mahapatra AK, Mehta VS. Awake craniotomy versus surgery under general anesthesia for resection of intrinsic lesions of eloquent cortex--a prospective randomised study. *Clin Neurol Neurosurg.* 2007;109(4):335-43.
70. Berger M, Philips-Bute B, Guercio J, Hopkins TJ, James ML, Borel CO, et al. A novel application for bolus remifentanyl: blunting the hemodynamic response to Mayfield skull clamp placement. *Curr Med Res Opin.* 2014;30(2):243-50.
71. Lundgren M, Elfallal W, Park D. Acute Postoperative Unilateral Frontalis Palsy With Spontaneous Resolution After Placement of Mayfield Skull Clamp. *J Am Acad Orthop Surg Glob Res Rev.* 2020;4(9):e20 00123-5.
72. Lee MJ, Lin EL. The use of the three-pronged Mayfield head clamp resulting in an intracranial epidural hematoma in an adult patient. *Eur Spine J.* 2010;19 Suppl 2(Suppl 2):S187-9.
73. Prabhakar H, Ali Z, Bhagat H. Venous air embolism arising after removal of Mayfield skull clamp. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2008;20(2):158-9.
74. Kulikov A, Tere V, Sergi PG, Pugliese F, Lubnin A, Bilotta F. Preoperative Versus Postoperative Scalp Block Combined With Incision Line Infiltration for Pain Control After Supratentorial Craniotomy. *Clin J Pain.* 2021;37(3):194-8.

75. Skutuliene J, Banevicius G, Bilskiene D, Macas A. The effect of scalp block or local wound infiltration versus systemic analgesia on post-craniotomy pain relief. *Acta Neurochir (Wien)*. 2022;164(5):1375-9.
76. Stachtari C, Stergiouda Z, Koraki E, Sifaki F, Bagntasarian S, Chatzopoulos S. Dexmedetomidine as an adjuvant to scalp block in patients undergoing elective craniotomy: A prospective randomized controlled trial. *Clin Neurol Neurosurg*. 2023;227:107669.
77. Gulmez A, Kuru Bektasoglu P, Tonge C, Yaprak A, Turkoglu ME, Onder E, et al. Neuroprotective Effects of Dexpanthenol on Rabbit Spinal Cord Ischemia/Reperfusion Injury Model. *World Neurosurg*. 2022.
78. Ayala A, Munoz MF, Arguelles S. Lipid peroxidation: production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. *Oxid Med Cell Longev*. 2014;2014:360438.
79. Nouette-Gaulain K, Jose C, Capdevila X, Rossignol R. From analgesia to myopathy: When local anesthetics impair the mitochondrion. *Int J Biochem Cell Biol*. 2011;43(1):14-9.
80. VanItallie TB. Traumatic brain injury (TBI) in collision sports: Possible mechanisms of transformation into chronic traumatic encephalopathy (CTE). *Metabolism*. 2019;100S:153943.
81. Leger M, Frasca D, Roquilly A, Seguin P, Cinotti R, Dahyot-Fizel C, et al. Early use of barbiturates is associated with increased mortality in traumatic brain injury patients from a propensity score-based analysis of a prospective cohort. *PLoS One*. 2022;17(5):e0268013.
82. Duda T, Lannon M, Gandhi P, Martyniuk A, Farrokhyar F, Sharma S. Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials for Scalp Block in Craniotomy. *Neurosurgery*. 2023.

8. ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı : Altan Ecem Tönce
Doğum yeri ve tarihi :
Uyruğu : Türkiye Cumhuriyeti
Medeni durumu :
İletişim adresi ve telefonu :

Yabancı dili : İngilizce (English)

II- Eğitimi (tarih sırasına göre yeniden eskiye doğru)

2017 – Halen / S.B.Ü. Etlik Şehir Hastanesi – Tıpta Uzmanlık Eğitimi
2010 – 2016 / Ankara Üniversitesi Tıp Fakóltesi – Tıp Doktorluđu – Lisans Eğitimi
2006 – 2010 / Toki Anadolu Lisesi – Lise Eğitimi
2001 – 2006 / Necmi Şahin İlköğretim Okulu – 4, 5, 6, 7 ve 8. Sınıf
1998 – 2001 / Orhan Eren İlköğretim Okulu – 1, 2, 3. Sınıf

III- Ünvanları (tarih sırasına göre eskiden yeniye doğru)

Tıp Doktoru
Asistan Doktor

IV- Mesleki Deneyimi

Muş Devlet Hastanesi Acil Servis – Pratisyen Hekim (Kasım 2017-Mart 2018)
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği – Asistan Doktor (2017-2022)
Sağlık Bakanlığı Etlik Şehir Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği – Asistan Doktor (2022-Halen)

V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği (TARD)

VI- Bilimsel İlgi Alanları

Yayımları: -

VII- Bilimsel Etkinlikleri

Aldığı burslar: -

Ödüller: -

Projeleri: -

Verdiği konferans ya da seminerler: -

Katıldığı paneller (panelist olarak): -

VIII- Diğer Bilgiler

Eğitim programı haricinde aldığı kurslar ve katıldığı eğitim seminerleri:

- 1) TARD Taze Donmuş Kadavrada İleri Havayolu Yönetimi Kursu, 14 Aralık 2019, Ankara/Türkiye
- 2) Saki Yenili Laboratory Animals Production and Application Center Ethic Committee for Animal Research “Laboratory Animals Usage Certificate”, 07.12.2020-18.12.2020, Ankara/Türkiye
- 3) 21. Ulusal Yoğun Bakım Kongresi, 17-20 Mart 2022, Antalya/Türkiye
- 4) Modül IV Anne anestezisi, Çocuk Anestezisi ve İstenmeyen Etkiler Kursu, 12-13 Şubat 2022, online.

Organizasyonunda katkıda bulunduğu bilimsel toplantılar: -

Diğer üyelikleri: -

9. EKLER

EK 1. TEZ KONUSU ONAYI



T.C.
Sağlık Bakanlığı
Ankara Etlik Şehir Hastanesi



EĞİTİM PLANLAMA KURULU

KARAR TARİHİ: 22.02.2023
KARAR NO : 27

EK 2. TEZ ONAY FORMU

Uzmanlık Öğrencisinin Adı Soyadı:	Altan Ecem Töngö
Uzmanlık Dalı:	Anesteziyoloji ve Reanimasyon
Eğitim Kurumu:	T.C. Sağlık Bakanlığı Etlik Şehir Hastanesi
Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi:	12 Mart 2018
Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi:	23.05.2023
Eğitim Sorumlusunun Adı Soyadı:	Prof. Dr. Jülide Ergil
Tez Danışmanının Adı Soyadı:	Prof. Dr. Jülide Ergil
Tez Konusu Onay Tarihi ve Sayısı:	22.02.2023 / 27
Tez Etik Kurul Karar Tarihi ve Sayısı:	07.03.2023 – 006
Tez Benzerlik Yüzdelik Ölçütü:	%5 (Copyleaks)

Tez danışmanı

Kontrol edilmiştir ve uygundur.

11 İmza

EK 3. ETİK KURUL ONAYI



NESA DENEY HAYVANLARI LABORATUVARI
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU ONAY FORMU

Protokol Numarası	006
Toplantı Tarihi	07.03.2023
Karar	Çalışmanın yapılması uygundur.
Araştırmanın Adı	Ratlarda kraniyotomi vakalarında çivili başlık yerleştirilmesi öncesinde fentanil, SCALP bloğu ve çivili başlık bölgesine lokal anestezi uygulamasının nöroendokrin stres yanıt ve nöroprotektif etkilerinin karşılaştırılması
Araştırmacının Çalıştığı Kurum	Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Etik Şehir Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği
Araştırmacının Adı Soyadı	Dr. Altan Ecem Töngel
Yardımcı Araştırmacılar	Çağhan Töngel Ferda Topal Çelikkhan Oya Evirgen Jülide Ergil Jafar Nouri Nojaded Berrin İmge Ergüder
Kullanılacak Hayvan Türü ve Sayısı	Sprague-Dawley Sıçan -28 Adet Erkek
Yerel Etik Kurul Üyeleri	
Etik Kurul Başkanı Veteriner Hekim Salih Salar	
Etik Kurul Başkan Vekili Dr. Öğr. Gör. Bahar Kartal	
Üye Dr. Ebru Alimoğulları	
Üye Neşe Salar	
Üye Sıla Güzel	