

**T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
TAKSİM EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
RADYOLOJİ KLİNİĞİ
KLİNİK ŞEFİ: Rad. Dr. Bülent ÖNER**

**KAFEİNİN NORMAL BOS AKIMINA ETKİLERİNİN FAZ
KONTRAST MRG İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Adnan KINA

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL

2012

**KAFEİNİN NORMAL BOS AKIMINA
ETKİLERİNİN FAZ KONTRAST MRG İLE
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Adnan KINA

Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Radyoloji Kliniği

TIPTA UZMANLIK TEZİ

olarak hazırlanmıştır.

TEZ DANIŞMANI

Rad. Dr. Sebahat NACAR DOĞAN

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca yetişmem için bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, bizlere huzurlu bir iş ortamı sağlayan klinik şefimiz Sn.Dr. Bülent Öner'e, deneyimlerinden faydalandığım kliniğimiz uzman doktorlarına, bu çalışmanın gerçekleşmesinde bana destek olan bölümümüz MR teknisyenlerine ve radyoloji bölümümüzde görev alan diğer tüm mesai arkadaşlarıma, birlikte çalıştığım ve tıpta uzmanlık öğrencisi olarak geçirdiğim süreyi renklendiren kıymetli meslektaşlarıma, beni hayata hazırlayan ve yaşamım boyunca koşulsuz desteklerini her daim ortaya koymuş olan sevgili anne- babama ve kardeşlerime teşekkür ederim.

Dr.Adnan KINA

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	3
ÖZET.....	6
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	8
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	9
TABLolar.....	10
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	11
2. GENEL BİLGİLER.....	13
2.1. Ventriküler Sistem Embriyolojisi.....	13
2.2. Serebral Akuaduktus Anatomisi.....	14
2.3. BOS Fizyolojisi.....	15
2.4. Manyetik Rezonans Anjiyografi (MRA) Görüntüleme.....	18
2.4.1. TOF (Time of Flight) Görüntüleme.....	18
2.4.2. Faz Kontrast Anjiyografi.....	19
2.4.2.1. Hız kodlama (Venc) Gradient Sensitivitesi.....	19
2.4.2.2. Faz Hatalarının Düzeltilmesi.....	20
2.4.3. Faz Kontrast Anjiyografi İmaj Tipleri	20
2.4.4. Akım Hızının Hesaplanması ve Sine Faz Kontrast	22
2.4.5. Puls Sekans Parametreleri	23
2.4.6. Serebral Akuaduktusta BOS Akım Ölçümü	24
2.5 Kafein.....	31
2.5.1 Kafein metabolizması.....	32
2.5.2 Kafeinin organizmaya etkileri.....	33
2.5.3 Kafeinin santral sinir sistemine etkileri.....	38
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	40

4.BULGULAR.....	41
5.TARTIŞMA	47
6.SONUÇ.....	51
7.OLGU ÖRNEKLERİ.....	52
8.KAYNAKLAR.....	60



ÖZET

Amaç:

Bu çalışmada BOS akımını dinamik olarak inceleme imkanı sağlayan faz kontrast sine MR görüntüleme yöntemi ile normal bireylerde kafeinin BOS akımına akut dönem etkilerinin kantitatif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem:

Çalışmada yaşları 21-36 arasında değişen 10'u(%38,5) kadın, 16' sı(%61,5) erkek toplam 26 normal bireyin oral 200 mg kafein alımı öncesi ile kafein alımı sonrası 30' 60' 90' dakikalardaki pik akım hız değerleri, ortalama hız değerleri, akuaduktustan geçen dakikalık toplam BOS miktarı, kraniokaudal(reverse) ve kaudokranial(forward) yöndeki akım volum değerleri karşılaştırıldı.

MR görüntüleme tetkikleri 1,5 Tesla MR cihazı ile (Siemens - Avanto) standart "headcoil" kullanılarak gerçekleştirildi. Çalışmada her olgu serebral herhangi bir patolojinin ekarte edilebilmesi için öncelikle aksiyel planda T1, T2 ve FLAIR ağırlıklı ve sagittal planda T1 ağırlıklı FSE rutin kraniyal sekanslar ile değerlendirildi. BOS akımının kantitatif olarak değerlendirilmesi, Faz Kontrast Sine-MR tekniği (FLASH through plane) ile serebral akuaduktusa dik olacak şekilde oblik aksiyel planda elde olunan görüntüler üzerinden yapıldı.

Sekans parametreleri oblik aksiyel görüntülerde TR: 32 msn, TE: 8 msn, kesit kalınlığı: 3 mm, FOV: 160 mm, Flip Angle =10°, matriks: 205x256, number of acquisitions (NEX): 2 olarak seçildi ve bir kardiyak siklusa kalp hızına göre 15-30 görüntü olacak şekilde elde edildi. Kardiyak tetikleme, parmak pletismograf ile retrospektif olarak gerçekleştirildi. Akım duyarlılığı (Venc) çalışmadaki tüm bireyler için 20 cm/sn olarak belirlendi.

Bulgular:

Serebral akuaduktus düzeyinden BOS akımına yönelik yapılan ölçümlerde;Pik akım hız değerleri kafein alımı öncesi 5,8788(±2,4504) cm/sn iken, kafein alımı sonrası 30. dakikada 5,2092(±2,2929)cm/sn, 60. Dakikada 5,1480(±2,1297)cm/sn, 90.dakikada 5,2519(±2,3915)

cm/sn; Ortalama hız değerleri kafein alımı öncesi $0,2280(\pm 0,2420)$ cm/sn iken, kafein alımı sonrası 30.dakikada $0,1403(\pm 0,1595)$ cm/sn, 60.dakikada $0,0932(\pm 0,0984)$ cm/sn, 90.dakikada $0,1971(\pm 0,2655)$ cm/sn; bir kardiyak atımda kraniokaudal(reverse) akım volümü kafein alımı öncesi $0,0300(\pm 0,0172)$ ml iken, kafein alımı sonrası 30.dakikada $0,0303(\pm 0,0184)$ ml, 60.dakikada $0,0313(\pm 0,0188)$ ml, 90.dakikada $0,0298(\pm 0,0177)$ ml; bir kardiyak atımda kaudokranial(forward) akım volümü kafein alımı öncesi $0,0400(\pm 0,0276)$ ml, kafein alımı sonrası 30.dakikada $0,0363(\pm 0,0260)$, 60.dakikada $0,0321(\pm 0,0202)$ ml, 90.dakikada $0,0348(\pm 0,0250)$ ml; serebral akuaduktustan geçen toplam BOS akım volümü kafein alımı öncesi ortalama $4,6379(\pm 2,3338)$ ml/dk iken, kafein alımı sonrası 30.dakikada $4,5022(\pm 2,5759)$ ml/dk, 60.dakikada $4,2115(\pm 2,4379)$ ml/dk, 90.dakikada $4,2601(\pm 2,5035)$ ml/dk olarak ölçülmüştür.

Sonuç:

Pik akım hız değerleri kafein alımı öncesi ile kıyaslandığında kafein alımı sonrası 30-60-90. dakikalarda istatistiksel olarak anlamlı olarak azalmaktadır. Ortalama hız değerleri ise kafein alımı sonrası 30. ve 60.dakikada istatistiksel olarak anlamlı azalma gösterirken 90. dakikada anlamlı farklılık göstermemektedir.

Bir kardiyak atımdaki kaudokranial(forward) akım volümü kafein alımı öncesi ile kıyaslandığında kafein alımı sonrası 60. dakikada istatistiksel olarak anlamlı düşüş gösterirken, kraniokaudal(reverse) akım volümü kafein alımı öncesi ile kıyaslandığında kafein alımı sonrası istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir.

Serebral akuaduktustan geçen toplam BOS akım volümü kafein alımı öncesi ile sonrası kıyaslandığında azalma göstermekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir. Bu çalışma ile kafeinin kısa dönemde BOS yapımını ve dolayısıyla BOS volümünü azalttığı tezini destekler veriler elde ettik.

Anahtar Kelimeler: BOS akım, Faz KontrastSine MR Görüntüleme, Kafein

SİMGELER VE KISALTMALAR

2D PCA:	İki Boyutlu Faz Kontrast Anjiyografi
BOS:	Beyin Omurilik Sıvısı
BT:	Bilgisayarlı Tomografi
EKG:	Elektrokardiyografi
FKS-MRG:	Faz Kontrast Sine Manyetik Rezonans Görüntüleme
FOV:	Field of View
MR:	Manyetik Rezonans
MRA:	Manyetik Rezonans Anjiyografi
MRG:	Manyetik Rezonans Görüntüleme
NEX:	Number of excitations
ROI:	Region of Interest
SAM:	Subaraknoid Mesafe
TR:	Relaksasyon zamanı
TE:	Eko zamanı
Venc:	Velocity encoding
KÖ :	Kafein öncesi
KS30':	Kafein sonrası 30. Dakika
KS60':	Kafein sonrası 60. dakika
KS90':	Kafein sonrası 90. dakika

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Normal Akuaduktus Anatomisi

Şekil 2.2. İntrakraniyal BOS üretimi, sirkulasyonu ve absorpsiyonu

Şekil 2.3. FKS-MRG ile refaz (a), magnitud (b) ve faz (c) görüntüleri.

Şekil 2.4. Serebral akuaduktusta kraniyokaudal (a) ve kaudokraniyal (b) akımın faz görüntüleri

Şekil 2.5. Akuaduktustan dik olarak geçen oblik aksiyel planın pozisyonlandırılması

Şekil 2.6. ROI ve referans ROI yerleştirilmesi

Şekil 2.7. Ortalama Hız- Zaman Grafiği

Şekil 2.8. Pik (maksimum) Hız - Zaman Grafiği

Şekil 2.9. Akım –Zaman Grafiği

Şekil 2.10. Net Volüm – Zaman Grafiği

Şekil 2.11 Kafeinin kimyasal yapısı

Şekil 4.1 Kafein alımı öncesi ile kafein alımı sonrası 30-60-90. dakikalardaki pik akım hızı karşılaştırması

Şekil 4.2 Kafein alımı öncesi ile kafein alımı sonrası 30-60-90. dakikalardaki ortalama akım hızı karşılaştırması

Şekil 4.3 Kafein alımı öncesi ile kafein alımı sonrası 30-60-90. dakikalarda bir kardiyak atımda serebral akuaduktustan kraniyokaudal yönden geçen BOS miktarı değerlerini karşılaştıran grafik

Şekil 4.4 Kafein alımı öncesi ile kafein alımı sonrası 30-60-90. dakikalarda bir kardiyak atımda serebral akuaduktustan kaudokraniyal yönden geçen BOS miktarı değerlerini karşılaştıran grafik

Şekil.4.5. Kafein alımı öncesi ile kafein alımı sonrası 30-60-90. dakikalarda serebral akuaduktustan bir dakikada geçen toplam BOS akım volümü değerlerini karşılaştırma grafiği

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 4.1 Çalışma grubunda yaş analizi,

Tablo 4.2.Kafen alımı öncesi ve sonrası 30-60-90. dakikalardaki pik akım hızı değerleri

Tablo 4.3. Kafein alımı öncesi ile kafein alımı sonrası 30-60-90. dakikalardaki ortalama akım hızı değerleri

Tablo 4.4. Kafein alımı öncesi ile kafein alımı sonrası 30-60-90. dakikalarda bir kardiyak atımda serebral akuaduktustan kraniokaudal yönden geçen BOS miktarı değerleri

Tablo 4.5. Kafein alımı öncesi ile kafein alımı sonrası 30-60-90. dakikalarda bir kardiyak atımda serebral akuaduktustan kaudokranial yönden geçen BOS miktarı değerleri

Tablo 4.6. Kafein alımı öncesi ile kafein alımı sonrası 30-60-90. dakikalarda serebral akuaduktustan bir dakikada geçen toplam BOS akım volümü değerleri

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), yumuşak doku kontrast çözünürlüğünün yüksek olması, multiplanar görüntüleme kapasitesi ve iyonize radyasyon içermemesi gibi avantajları ile santral sinir sisteminin görüntülenmesinde yaygın olarak tercih edilen görüntüleme modalitesidir. Anatomik yapılar detaylı olarak incelenirken, difüzyon ağırlıklı inceleme, anjiyografi, spektroskopi ve perfüzyon görüntüleme gibi teknikler fonksiyonel bilgilerin elde edilmesine imkan sağlar.

Literatürde BOS üretim hızının değerlendirilmesi amacıyla ile ventriküler kateterizasyon (1), eksternal ventriküler drenaj (2), ya da ventrikülosisternal perfüzyon (3) gibi invaziv teknikler kullanılarak yapılan çalışmalar mevcuttur.

Faz kontrast MR görüntüleme tekniği ile kontrast kullanımı ve kateterizasyon gibi invaziv girişimlere gerek duyulmadan BOS akım dinamiklerinin fizyolojik ve patolojik değerlendirmeleri yapılabilmektedir. Bu teknik ile serebral akuaduktus ya da subaraknoid mesafenin herhangi bir seviyesinde BOS akımının hızı ve debisi ölçülebilir.

Son 20 yılda BOS akım fizyolojisi ve patolojilerinde faz kontrast sine MRG kullanımı yaygınlaşmış ve çok yavaş akımlara bile oldukça duyarlı olan bu yöntem ile ventriküler sistem, subaraknoid boşluklar ve spinal kanalın yanı sıra akımın regüler seyrettiği serebral akuaduktus gibi yapılar üzerinde çalışmalar yapılmıştır (4-10). Elde edilen kantitatif parametreler ile normal bireylerde BOS akım dinamiği detaylı olarak anlaşılmış ve normal basınçlı hidrosefali, araknoid kistler ve konjenital malformasyonlar gibi patolojilerde kullanımı başlamıştır. Ayrıca 3. ventrikülostomi ve endoskopik akuaduktoplasti gibi cerrahi işlemler sonrası akuaduktal BOS akımının değerlendirilmesi sağlanmıştır (11-13).

Hidrosefali BOS akım dinamiklerindeki patolojik değişimler sonucunda gelişir. Obstrüktif ve non-obstrüktif hidrosefalide meydana gelen bu değişiklikler faz kontrast MR görüntüleme yöntemi ile detaylı bir şekilde analiz edilebilmektedir. (11, 14-21) Yapılan çalışmalarda ventriküloperitoneal şant uygulamasına cevap veren normal basınçlı hidrosefali hastalarında, serebral akuaduktusta artmış BOS akımı değerleri gösterilmiştir (16-19).

Myoung-Eun Han ve arkadaşları, kafeinin BOS üzerine akut ve kronik dönem etkilerini canlı sıçanlar üzerinde çalışmışlardır. Kronik dönem etkisi olarak 3 hafta süreyle sularına kafein katılan farelerin %40 ında ventrikülomegali geliştiği görülmüştür. Myoung-Eun Han ve arkadaşları, ayrıca kafeinin BOS üretimine akut etkilerini ventrikülosisternal perfüzyon yöntemiyle araştırmışlar ve ilginç bir şekilde BOS üretiminde azalma olduğunu izlemişlerdir.(22)

Bu çalışmada BOS akımını dinamik olarak incelemeye imkan sağlayan faz kontrast sine MR görüntüleme yöntemi ile kafeinin akut dönemde, normal bireylerde BOS akımına etkilerinin kantitatif değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ventriküler Sistem Embriyolojisi

Merkezi sinir sistemi embriyoda ektodermden gelişir. Gelişim aşamaları sırasıyla nöral plaka oluşumu, nöral plakanın invajinasyonu, nöral katlantı oluşumu ve nöral tüpün arka beyinden (hindbrain) başlayarak fermuar şeklinde kapanmasını içerir. Nöral tüp sıkışıp eğilerek; prosensefalon (forebrain), mesensefalon (midbrain), rombensefalonu (hindbrain) oluşturur.

Ektoderm germ yaprağı üçüncü haftanın başında sefalik bölgede geniş, kaudalde daha dar, yassı bir disk biçimindedir. Notokordun gelişmesi ve indüktif etkisiyle, notokordun üzerinde bulunan kısımda ektoderm kalınlaşıp nöral plağı oluşturur. Terlik biçimindeki nöral plak zamanla genişleyip primitif çizgiye doğru uzanır. Üçüncü haftanın sonlarına doğru nöral plağın lateral kenarları, daha fazla büyüyüp yükselerek nöral katlantıları oluşturur. Nöral katlantıların arasında kalan çukur bölge ise nöral oluk olarak adlandırılır. Nöral katlantılar daha sonra birbirlerine doğru yaklaşarak orta hatta kaynaşırlar. Kaynaşma gelecekte boynun oluşacağı dördüncü somit bölgesinden başlar, sefalik ve kaudal yönde devam eder. Bu olayların sonucunda nöral tüp oluşur. Ancak embriyonun kaudal ve kraniyal uçlarında kaynaşma daha geç meydana geldiğinden kraniyal ve kaudal nöroporlar yoluyla amniyon boşluğu ile nöral tüp arasında geçici bir ilişki kurulur.

Kraniyal nöropor 25. gün dolaylarında ve kaudal nöropor da 27. gün dolaylarında kapanır (23).

Nöral tüpün kapanması postkonsepsiyonel 28. günde gerçekleşir. Ventriküler sistemin temel paternini şekillendirmek üzere nöral tüpün santral lümeninin bazı kısımları daralırken, diğer kısımları genişler. 2. gestasyonel haftada 4. ventrikül tavanının mezenkimal invajinasyonu gerçekleşir. Takiben benzer invajinasyonlar lateral ve 3. ventriküllerde meydana gelir. Bu invajinasyonlar ventriküler sistemin koroid pleksuslarını oluşturur. Başlangıçta pleksusların boyutları lateral ventriküle kıyasla büyüktür. Gestasyonun 3. ayında ventriküler lümenin %75'ini doldurur. Beyin ve ventriküler sistem geliştikçe koroid pleksusların lateral ventriküle göre boyutları göreceli olarak azalır. Gelişmekte olan beyini çevreleyen primitif mezenkimin (meninx primitiva) sistematik dejenerasyonu sonucu BOS'nun geliştiği

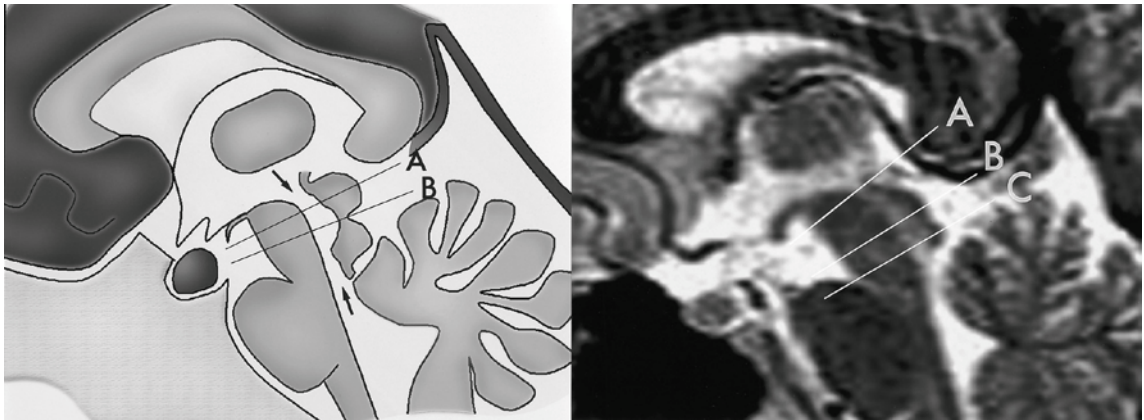
düşünülmektedir (24,25). BOS formasyonunun tam olarak ne zaman meydana geldiği bilinmemektedir; ancak ventriküllerden subaraknoid aralığa doğru BOS sirkülasyonu 9 ya da 10. gestasyonel haftadan önce gerçekleşmez. Bu zaman aralığında foramenler ile 4. ventrikülden akış gerçekleşmektedir (26).

Prosensefalon, telensefalon ve diensefalondan oluşmaktadır. Telensefalondan serebral hemisferler, putamen ve kaudat nükleuslar; diensefalondan ise talamus, hipotalamus, globus palliduslar oluşur. Mesensefalondan tektum meydana gelirken; rombensefalonun metensefalon bölümünden serebellar hemisferler ve vermis, myelensefalon bölümünden ise pons ve medulla gelişir.

2.2. Serebral Akuaduktus Anatomisi

BOS lateral ventrikülleri foramen Monro'lar ile terk eder. Sırasıyla 3. ventrikül, serebral akuaduktus ve 4. ventriküllere geçer. 4. ventrikülden Magendi forameni ile sisterna magnaya ve Luschka foramenleri ile baziler sisternalara açılır.

Akuaduktus Sylvius (serebral akuaduktus) anatomik olarak süperior kollikulus orta kesimi ve interkollikuler sulkus seviyelerindeki doğal daralmalar ile 3 bölüme ayrılır. Pars anterior, ampulla ve pars posterior.



Resim 2.1. Normal Akuaduktus Anatomisi

İnlet(A), ampulla(B) ve pars posterior(C) düzeyinden geçen çizgiler

Pars posterior serebral akuaduktus lümeninin en dar, ampulla ise en geniş kesimidir.

Doğumda akuaduktun normal kesit alanı 0,2-1,8 mm² arasında değişmekle birlikte ortalama 0,5 mm²'dir (10).

2.3. BOS Fizyolojisi

Beyin omurilik sıvısı (BOS), koroid pleksus ve parankimal kapiller sekresyonları birlikte hücrel metabolik işlemler sonucu oluşan intersitisyel sıvının karışımıdır. BOS üretiminin %80-90'ı koroid pleksuslarda gerçekleşir. Kalan %10-20'sinin ise beyin ve spinal kord parankiminde üretildiği düşünülmektedir (27-28).

Yenidoğanda total BOS hacmi yaklaşık 50 ml'dir. Hacim yaşla birlikte artarak erişkindeki değeri olan 150 ml'ye ulaşır. Bunun 75 ml'si spinal kord çevresinde, 25 ml'si ventriküler sistem içerisinde, 50 ml'si ise kortikal sulkuslar çevresinde ve sisternler içerisinde bulunmaktadır. Dakikadaki BOS sekresyonu 0,3-0,4 ml ve günlük sekresyon ise yaklaşık 500 cc kadardır (29).

Ventriküller ve subaraknoid aralıkta bulunan BOS sürekli olarak üretilir, sirküle olur ve absorbe edilir. BOS' un bilinen 4 temel fonksiyonu vardır. En belirgin fonksiyonu beyin için fiziksel destek sağlamaktır. Beyni mekanik hasardan koruyarak, yastık görevi görür. Beynin BOS içerisinde yüzüyor olması onun ağırlığını %97 oranında azaltarak intrakraniyal ve ekstrakraniyal etkileri azaltmaktadır. Güvenli bir intrakraniyal basınç devamlılığı sağlanması amacıyla, basınç değişikliklerini kompanse edebilmek için BOS hacmi değişim gösterir. Beyin dokusu lenfatik sistemden yoksun olduğundan, metabolik ürünler kapiller sirkülasyonla ya da direkt BOS aracılığıyla uzaklaştırılır. Özellikle aşırı miktarda laktik asit üretimi durumunda BOS yolağı önem kazanır. Son olarak BOS beyin kimyasal çevresinin regülasyonuna katkı sağlar (30).

Monro-Kellie hipotezine göre kafatası komprese olmayan, içi likit ve jel karışımı dokular ile dolu rijid bir küredir (31). Kraniyal komponenti başlıca kan (75 ml), BOS (150 ml) ve beyin dokusu meydana getirir. İntrakraniyal akut basınç değişiklikleri fiske olan

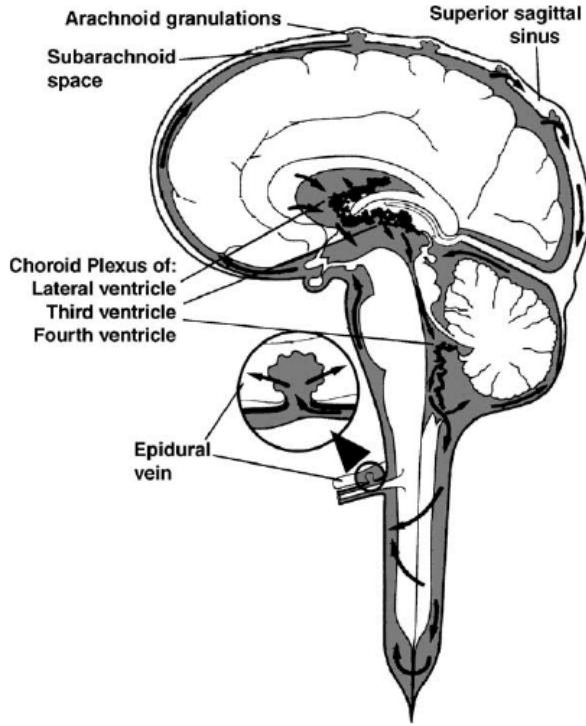
likid/jel beyin kitlesinin intrakraniyal kavite içerisinde şiftine ya da kompresyonuna neden olur.

BOS'un ventrikülosisternal hareketi ilk yapılan çalışmalarda “bulk flow” teorisi ile açıklanmıştır. “Bulk flow” teorisi 1960’lı yıllarda Welch ve Friedman’in araknoid granülasyonların mekanik valf görevi gördüklerini ileri sürmeleri ile gündeme gelmiştir (27). Bu teoriye göre BOS koroid pleksuslarda yapılmakta ve araknoid granülasyonlarda emilmektedir. BOS’un ventriküler sistemden araknoid granülasyonlara hareketini ve emilimini sağlayan güç BOS’un üretildiği yerdeki basıncın emildiği yerdeki basınçtan hafifçe yüksek olmasıdır (28). Ancak akıma duyarlı MRG çalışmaları BOS akımının pulsatil özellikte olduğunu, sistolde arteriyel kan akımı ile birlikte BOS’un kraniyokaudal yönde, diastolde ise kaudokraniyal yönde hareket ettiğini göstermektedir (32). Kardiyak siklus boyunca net akım kraniyokaudal yönde olmaktadır(33).

BOS sekresyonu primer olarak aktif sodyum (Na^+) transportuna bağlıdır. Epitelin ventriküler BOS ile temas halindeki yüzeyinde (apikal membran) Na^+/K^+ pompası bulunmaktadır. Pompa sodyumu hücre dışına atarak hücre içi sodyum seviyesini düşürür, bu durum epitelin plazmaya bakan yüzünde (bazolateral membran) aktif Na^+/H^+ değişimi ile sonuçlanmaktadır. Aynı zamanda bazolateral membranda $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ değişimi olur. Koroid pleksus içine alınan Cl^- apikal membrandan kanallar aracılığı ile salgılanır. Apikal membrandan sodyumun atılması ile BOS hipertonic özellik kazanır. Ancak suyun koroid epitelinden aquaporin kanalları ile veya beyin parankiminden ventriküler ependim aracılığı ile ventriküle geçmesi ile BOS izotonik özellik kazanır. Na^+/K^+ pompa inhibitörü olan kardiyak glikozidler, HCO_3^- üzerine etkili olan karbonik anhidraz BOS üretimini azaltmaktadır (32). Ayrıca BOS basıncındaki uzun süre artış ve yaşlanma BOS üretimini etkileyebilmektedir (34). Yapılan çalışmalar BOS üretiminin yaşlanmayla birlikte %50 azaldığını göstermektedir (35).

BOS pacchioni granülasyonları ve araknoid villuslar vasıtasıyla serebral venöz sistemde absorbe edilir. Makroskopik granülasyonlar superior sagittal sinus lümenine herniye araknoid membranın oluşturduğu multipl mikroskopik araknoid villustan meydana gelir (36).

BOS lateral ventrikülleri foramen Monro ile terk ederek, sırasıyla 3. ventrikül, Sylvian (serebral) akuaduktus ve 4. ventriküle geçer. 4. ventrikülden Magendi forameni ile sisterna magnaya ve Luschka foramenleri ile baziler sisternalara açılır. BOS sisterna magnadan dorsalde serebellar subaraknoid aralığa, kaudalde spinal subaraknoid boşluğa ve rostralde subaraknoid sisternalara (pontis, interpedinkülaris, ambiens ve suprasellar) geçiş gösterir. Bu sisternalar aracılığıyla hemisferdeki subaraknoid aralığa ulaşır. Kafa tabanında subaraknoid boşlukta bulunan Willis poligonunun majör dalları BOS' a vasküler pulsatil karakter kazandırır (30, 36).



Resim 2.2. İntrakraniyal BOS üretimi, sirkulasyonu ve absorpsiyonu

BOS sirkülasyonunun kardiyak siklusla ilişkili olarak senkronize bir şekilde hareket ettiği myelografi, ventrikülografi ve pnömoensefalografi gibi invaziv teknikler ile gösterildikten sonra, faz kontrast sine MR sekansları ile EKG tetikleme kullanılarak BOS dolanımındaki normal ya da anormal değişiklikler gösterilmeye başlanmıştır. Bu çalışmalarda subaraknoid boşluktaki BOS'un yaklaşık olarak %60'ının sistol esnasında foramen Magnum'dan servikal subaraknoid boşluk içerisine doğru yer değiştirdiği gösterilmiştir (37).

BOS üretimi sirkadiyan bir ritm gösterir. Aradaki farkın 3,5 kata kadar çıktığı maksimal üretim saat 02:00'de ve minimum üretim saat 18:00'de gerçekleştirilir.

2.4. Manyetik Rezonans Anjiyografi (MRA) Görüntüleme

Manyetik Rezonans Anjiyografi (MRA) hareket eden doku ile durağan doku arasında oluşan intensite farklılığından yararlanan görüntüleme yöntemidir. Zemindeki durağan doku baskılanıp yalnızca yüksek sinyalli akıma odaklanıldığında, sadece akımı gösteren veri kümesi elde edilebilir.

Son 20 yılda MRA görüntülemeye donanım ve teknik gelişmelere bağlı önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Özellikle yüksek performanslı manyetik alan gradientlerinin kullanımı daha hızlı veri elde edilebilmesini sağlamıştır (10).

İn vivo şartlarda akım kompleks ve oldukça değişken özelliklere sahiptir. Akımın özelliklerinden ve intrinsik manyetizasyon davranışından yola çıkarak 2 temel anjiyografi yöntemi geliştirilmiştir. Bunlardan ilki yaklaşık 40 yıldan bu yana gözlenen Time of Flight (TOF) saturasyon etkileri, diğeri ise yakın zamanda kullanıma giren faz etkileridir. Her iki etkinin elde edilmesinde kullanılan temel puls sekansı Gradient Eko (GRE) sekansıdır.

2.4.1. TOF (Time of Flight) Görüntüleme

TOF görüntülemenin iki temel mekanizması: 1) Zemin sinyalinin baskılanması ve 2) Akıma bağlı yüksek sinyal elde edilmesidir.

TOF yönteminde durağan spinlerin longitudinal manyetizasyonlarını tekrar kazanamayacakları kadar hızlı kesit selektif RF pulsuları kullanılır. TR zamanı durağan doku T1 zamanına göre oldukça kısadır. Tekrarlanan RF uyarımlarına bağlı longitudinal manyetizasyondaki azalmaya saturasyon adı verilir. Durağan dokunun saturasyonu zemin baskılanmasını sağlar. Görüntülenen kesit dışındaki akım ise kesit selektif RF pulsundan etkilenmez. Sature olmamış olan bu akım maksimum manyetizasyon gücü ile kesite girerek parlak akım oluşturur. Akıma bağlı intensite artışı (flow related enhancement) kesit içerisine giren manyetize spinlerin miktarına bağlı olduğundan, TOF görüntülemeye akım

sinyali akım hızı ile orantılı olarak artar.

Etkili zemin sinyali baskılanması için TR zamanı dokunun T1 zamanından çok daha kısa olmalıdır (10).

2.4.2. Faz Kontrast Anjiyografi

Faz kontrast anjiyografide (PCA) temel prensip akım hız artışı ile lineer orantılı faz değişimidir. Zıt yönde bipolar gradient uygulandığında hareket eden spinler durağan spinlere göre faz şifti gösterirler. Faz şifti (değişimi) hareketin hızına bağlıdır ve akımın saptanması, akım hızının hesaplanması ya da anjiyogram ile gösterilmesinde kullanılabilir. Bu amaçla 2D PC akım hız görüntüleme tekniği yaygın olarak kullanılmaktadır.

TOF görüntülemeden farklı olarak, faz kontrast görüntüleme akım yönü ve akımın nicel değerlendirilebilmesine olanak sağlar.

Bipolar gradient çifti uygulandığında durağan dokulardaki spinlerde net faz değişimi gelişmez iken gradientler yönü boyunca hareket eden spinlerde net faz şifti gözlenir. Faz şifti akım hızı, gradientin gücü ve uygulama süresi ile orantılı olarak artar. Hız ve faz şifti arasındaki lineer ilişki ile akım hızı nicel olarak hesaplanabilir.

Faz bilgisi elde edebilmek için belirli bir manyetik alan gradienti uygulanmalıdır. Bu amaçla kullanılan hız kodlama gradienti her üç ortogonal (frekans, faz kodlama ve kesit seçimi) düzlemde de seçilebilir. Ancak sadece hız kodlama yönündeki hareket net faz şiftine neden olur (10).

2.4.2.1. Hız kodlama (Venc) Gradient Sensitivitesi

Faz derece ya da radyan cinsinden açı birimi ile ölçülür. +180° seçilen yöndeki ve -180° ise ters yöndeki akımda maksimum faz şifti kodlanır. Örneğin hız kodlama aralığı (Venc) 60 cm/sn seçilmiş ise ileri yönde yaklaşık 60 cm/sn hızla ilerleyen spinler 180° faz şiftine neden olur ve en parlak sinyal intensitesini gösterir. Ters yönde -60 cm/sn hızdaki akım

ise en koyu sinyal intensitesindedir.

Uygulanan gradientin güç ve süresi değiştirilerek puls sekansın Venc değeri düzenlenebilir. Yani sekans hızlı ya da yavaş akıma uyarlanabilir. Özellikle yavaş akımlar görüntülenirken Venc değeri önemli hale gelir. Uygun Venc değerlerinin seçimi faz kontrast görüntüleme akımın daha iyi gösterilebilmesi ve değerlendirilebilmesi için şarttır.

Venc değeri öngörülen maksimum hız değerinin hafif üzerinde olmalıdır. Pik hız Venc değerini aşarsa, alising gözlemlenir. Örneğin Venc değeri 20 cm/sn seçilmiş ve akım 21 cm/sn ise, akım en parlak sinyali oluşturamaz. Bunun yerine sinyal katlanarak düşük intensiteli bir imaj elde edilir. Bu da akımın yanlış şekilde ters algılanmasına neden olur. Alising meydana gelmiş ise Venc değerleri düzeltilerek inceleme tekrar edilmelidir (10).

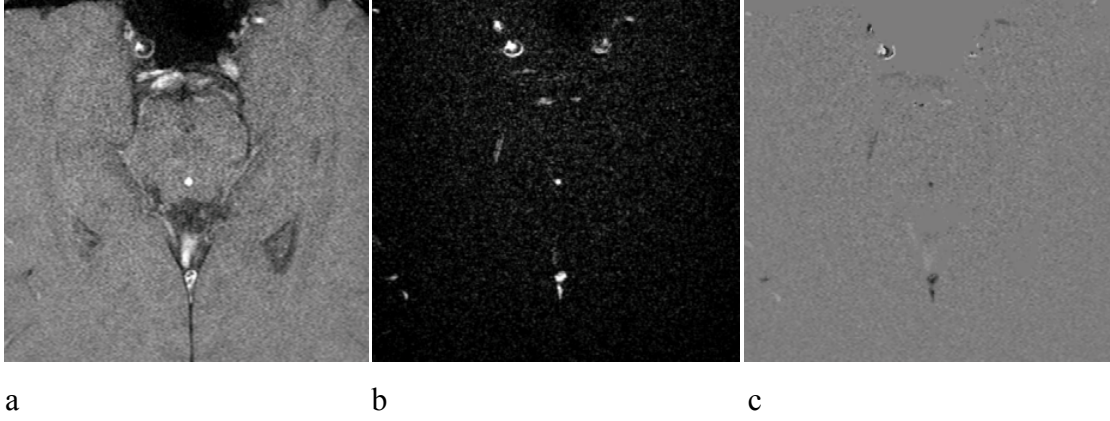
2.4.2.2. Faz Hatalarının Düzeltilmesi

Manyetik alan inhomojeniteleri ve eddy akımlar lokal faz değişimlerine neden olabilir. Bu durumda durağan spinler faz şifti gösterirler. Zemin baskılanmasının sağlanabilmesi için, akım kodlaması ve akım kompensasyonu içeren iki faz imaj birbirinden çıkartılır (subtraction işlemi). Her iki imajda da durağan spinler aynı fazdadır. Durağan dokuda bu çıkarma işlemi sonucunda faz değişimi sıfırdır. Hareket eden (akan) spinler ise akım kodlaması yapılan imajlarda faz şifti gösterirken, akım kompensasyonu içeren imajlarda faz şifti sergilemezler. İki imajın birbirinden çıkartılması sonucunda hareket eden spinlerde net faz şifti meydana gelir ve her pikselde faz şifti ile orantılı sinyal intensitesinde artış gözlenir (10).

Faz şifti ve akım arasındaki lineer ilişki nedeniyle hızlı hareket eden spinler yavaş hareket edenlere göre daha parlak sinyal verirler.

2.4.3. Faz Kontrast Anjiyografi İmaj Tipleri

Akım kodlanması ile elde edilen faz şiftleri birkaç şekilde gösterilebilir.



Resim 2.3. FK-MRG ile refaz (a), magnitud (b) ve faz (c) görüntüler.

Ortalama modulus imajlar (Refaz görüntü): Yüksek kaliteli, akım kompenzasyonlu, yalnızca in-flow (magnitude) bilgisi içeren gradient eko T1 ağırlıklı görüntülerdir. Faz bilgisi içermezler. Her bir kesit anatomik bölge için bilgi verir (11).

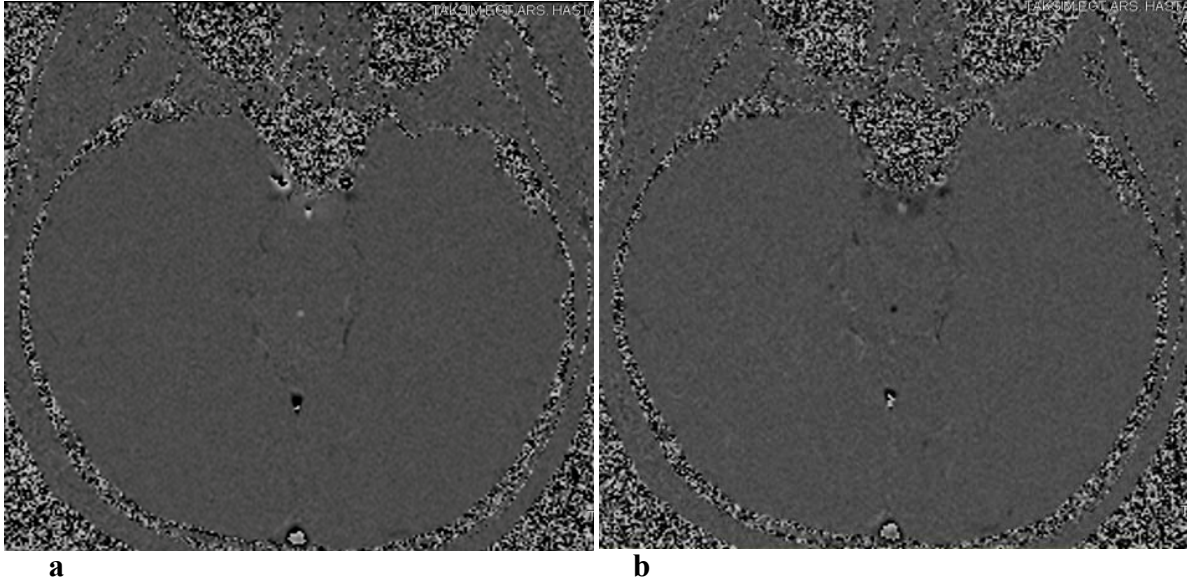
Magnitude of Complex Differences imajlar: Pozitif ve negatif kodlamalar arasındaki vektör büyüklük (magnitude) farkından elde edilir. Akım yönü ya da büyüklüğünü göstermez. Faz artefaktlarına phase difference imajlardan daha az duyarlı olduğundan 2D faz kontrast görüntülemeye kullanılır (41). Akım içermeyen dokulardan gelen sinyal tamamen baskılandığından sinyal alınan tüm pikseller akımı temsil eder.

Directional Phase Difference (Net faz şifti) imajlar: Akımın nicel olarak değerlendirilmesinde kullanılır. Phase Difference imajlar pozitif ve negatif kodlamalar arasındaki faz farkından elde edilir. Faz farkı hız ile doğru orantılıdır. Bu nedenle bu imajlar hız haritası olarak da isimlendirilir. Hız ve akım hacmi hesaplamalarına imkan verir (10).

Seçilen yönle aynı yöndeki akım hiperintens (beyaz), ters yöndeki akım ise hipointens (siyah) olarak kodlanır. Akım olmaması ara intensite (gri) ile karakterizedir.

İmajlarda sinyalin büyüklüğünden çok fazı temsil edildiğinden görüntüler çok net değildir ve aliasing'e oldukça duyarlıdır. Uygun kodlama yapılmaz ise yanlış sonuçla (akımın ters yönde algılanması) karşılaşılabilir.

Hız ve yön bilgileri kullanılarak hem sayısal hem de grafiksel sonuçlar elde edilir. Dolayısıyla faz görüntüler diğer sekanslara göre daha fazla bilgi verir (11-13,38,39).



Resim 2.4. Serebral akuaduktusta kraniyokaudal (a) ve kaudokraniyal (b) akımın faz görüntüleri

BOS akım dinamiği çalışmalarında kardiyak tetiklemeli iki boyutlu faz kontrast (2D PC) sine MR görüntüleme kullanılır. Görüntüler retrospektif ya da prospektif kardiyak tetiklemeli olarak iki şekilde elde edilebilir. Her iki teknikte de elde edilen veri “ortalama modulus image” (Refaz görüntü), “magnitude of complex diference image” (Magnitüd görüntü) ve “directional phase difference image” (Faz görüntü) olarak ayrı ayrı görüntülenebilir. Ayrıca bu görüntüler sine modunda da izlenebilir.

2.4.4. Akım Hızının Hesaplanması ve Sine Faz Kontrast

Akımın nicel olarak değerlendirilebilmesi faz kontrast görüntülemenin temel uygulama alanlarından biridir. Tipik olarak akım kodlamalı ve kodlamasız gradient uygulanması sonrası iki çift faz görüntü elde edilir. Statik alan inhomojenitelerinin ortadan kaldırılabilmesi için akıma duyarlı faz imajlar, akımın kompanse edildiği faz imajlardan çıkartılır.

Akım hızı ve net faz çifti arasındaki lineer ilişkiden yararlanılarak akım hızı hesaplanabilir (10).

$$\Phi = \gamma \cdot V \cdot G \cdot t \cdot T$$

Φ = net faz şifti

γ = giromanyetik oran

V = gradient boyunca hız

G = gradient büyüklüğü

t = gradient süresi

T = gradient lobunun etkin kaldığı süre

Sine Faz Kontrast görüntüleme pulsatil akım hızlarının ölçümüne imkan verir. EKG tetikleme kullanılarak kardiyak siklusun birçok noktasında veri elde edilir. Serilerin zamansal (temporal) çözünürlüğü TR tarafından belirlenir ve tipik olarak 30-40 msn'dir. Tetiklemeli çalışma boyunca akıma duyarlı ve akımın kompanse edildiği imajlar birçok kez elde edilir. Hız- zaman eğrileri her noktadaki net faz şiftinden yararlanılarak hesaplanır. Benzer şekilde volumetrik akım değerleri de saptanabilir. Volumetrik akım değeri ölçülen hız ve akım lümeninin kesit alanının çarpımı sonucu elde edilir.

2.4.5. Puls Sekans Parametreleri

2 boyutlu faz kontrast görüntülemeye tipik olarak kısa TR (30-40 msn) ve kısa TE (8 msn'den küçük) değerleri kullanılır. Yatış açısı (flip angle) 20-30 derece arasında tutulur (10).

Türbülans ve irregüler akım paternlerine bağlı faz tutarsızlıklarının azaltılması için, akıma duyarlı imajlarda küçük voksel boyutu kullanılmalıdır.

Kardiyak tetikleme EKG veya parmak pletismograf ile gerçekleştirilebilir (40-45). Ancak kardiyak siklus fazına göre BOS akımının fazı kullanılan yöntemle göre değişir. Parmakta sistol kalpteki sistolden 400–500 msn sonra izlenmektedir. Bu nedenle her iki tetikte zamana karşı BOS hız eğrisi 180 derece out of phase göstermektedir.

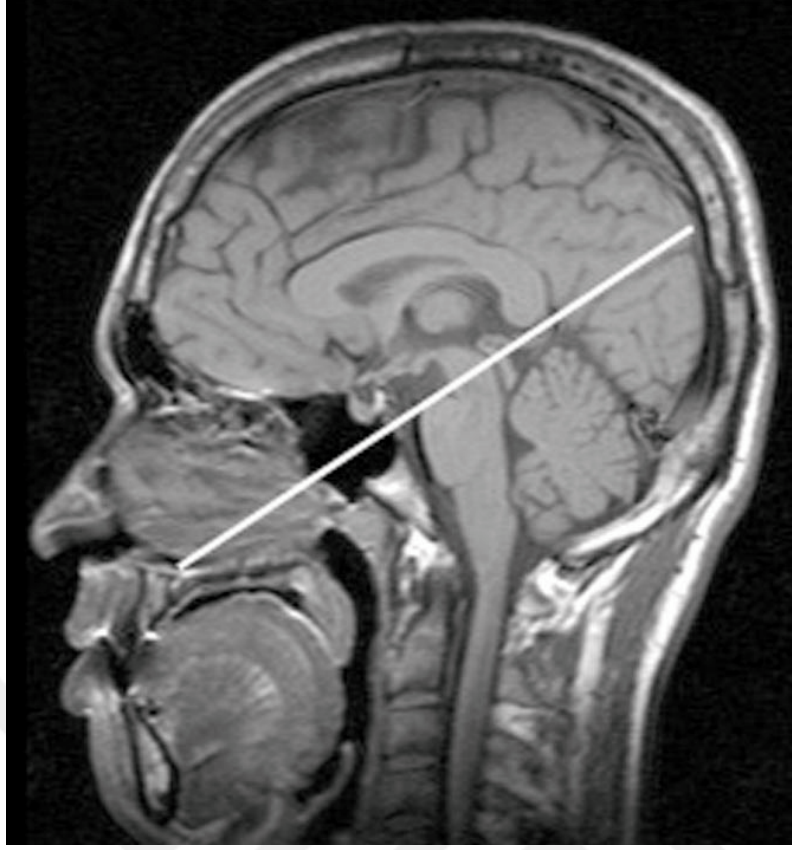
Prospektif Tetikleme: Sinyal toplanması EKG'deki R dalgası ile başlar, yaklaşık 50–75 ms sürer ve bir sonraki R dalgasından 200 ms önce biter. TR ve dolayısıyla sine görüntü sayısı, R-R arasındaki süreye bağlıdır. R-R arasındaki son 200 ms'lik süre boyunca BOS akımı değerlendirilmez. Bu prospektif ölçümün dezavantajlarından birisidir. Bu süre boyunca BOS akımı kraniyal yöndedir. Elde olunan görüntüler sistol ağırlıklıdır.

Retrospektif Tetikleme: Retrospektif ölçümde tarama başlatılmadan önce hastanın ortalama kalp atım hızı belirlenir. Tarama yapıldıktan sonra elde edilen görüntüler retrospektif olarak hastanın kalp atım hızına göre bir kardiyak siklus boyunca yerleştirilir. Her siklus için yapılan ölçüm sayısı değişmekle birlikte cihazımızda (Siemens Avanto) her kardiyak siklusa 15-30 arasında görüntü alınmaktadır. TR, R-R süresinden bağımsızdır ve tüm kardiyak siklus boyunca görüntüleme imkânı vardır. Bir kardiyak siklus boyunca net akımın sıfır olduğu varsayılır ve bu da arka plan faz hesaplamasının diğer tekniğe göre daha doğru bir şekilde olmasını sağlar. Sıfır akım varsayımı akuaduktustaki stroke volüm hesaplamasında %5 hataya neden olmaktadır (40, 44, 45).

2.4.6. Serebral Akuaduktusta BOS Akım Ölçümü

Akuaduktusta her kalp atımı boyunca kraniyokaudal ve kaudokraniyal komponentleri olan bifazik akım izlenir. Akımın kraniyal komponenti EKG tetiklemesi ile (zaman=0) başlar, kraniyal yönde pik yaparak kaudal yöne döner. Kardiyak siklusun sonunda tekrar kraniyal yöne dönüş gösterir. Normal durumlarda net kraniyal akım ve net kaudal akım birbirine yakın değerlerdedir (her kalp atımında aradaki fark sadece birkaç mikrolitredir). Tipik Venc değeri seçimi 10-15 cm/sn dir. Fakat bu değer hastadan hastaya ya da klinik senaryoya bağlı değişkenlik gösterebilir. Stenoz gibi jet akımın olduğu durumlarda daha yüksek Venc değerleri seçilmelidir.

Serebral akuaduktusta BOS akımının değerlendirilebilmesi için yüksek uzaysal çözünürlüklü (120-140 mm FOV, 256x256 matriks, 3 mm kesit kalınlığı, multipl NEX) aksiyel kesitler alınmalıdır. Bu amaçla orta hat sagittal lokalizerde serebral akuaduktusta dik olarak aksiyel kesit pozisyonlandırılır (46).



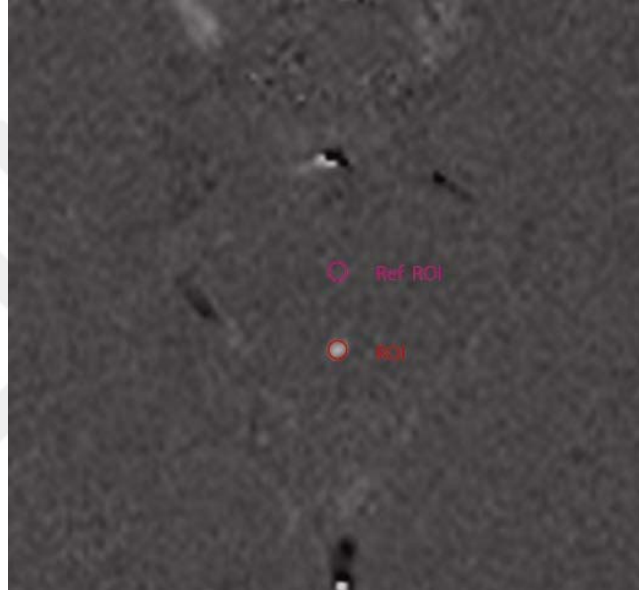
Resim 2.5. Akuaduktustan dik olarak geçen oblik aksiyel planın pozisyonlandırılması

BOS akım analiz programına (Argus™) aktarılan faz, refaz ve magnitüd görüntüler kullanılarak akım, aksiyel planda hem kalitatif hem de kantitatif olarak değerlendirilir.

Kalitatif çalışmada pozitif yön kranioyokaudal olduğu için bu yöndeki akım yüksek, aksi yöndeki akım ise düşük sinyalde izlenir.

Kantitatif çalışmada elde edilen aksiyel faz görüntüler magnifiye edilerek, statik beyin dokusu dışarıda bırakılacak şekilde akuaduktustaki akımın tümünü içine alan ROI (region of interest) çizilir. Akuaduktusun en geniş kesimi olan ampulla bölgesinin akım ölçümlerinde standart olarak kullanımı, ortaya çıkabilecek hataların azaltılması ve BOS dinamiklerindeki normal ve patolojik değişikliklerin anlaşılması açısından önemlidir (5). Kardiyak siklusu temsil eden serinin her kesiti için ayrı ayrı ROI belirlenmelidir.

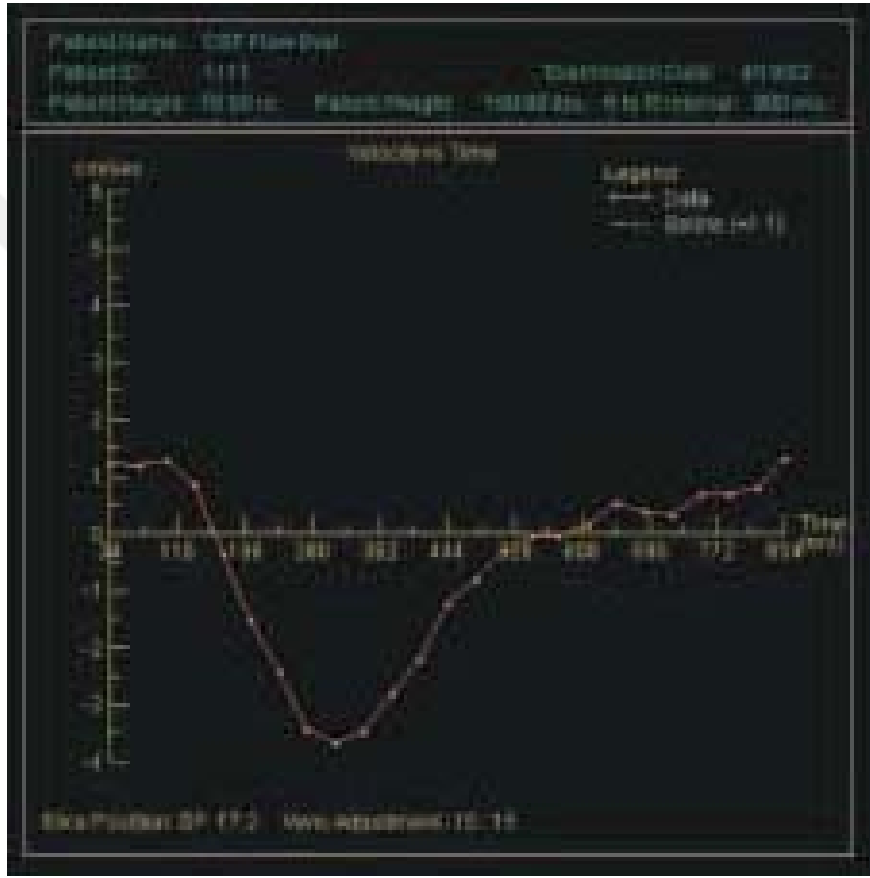
BOS akım analizi değerlendirmelerinde göz önünde bulundurulması gereken önemli bir nokta da eddy akımların yetersiz baskılanması ve beyin hareketlerine bağlı muhtemel rezidüel hatalardır. Bu hataların düzeltilebilmesi için akımın izlenmediği bir alandaki eő zamanlı hız değerleri kaydedilmeli ve ROI de tanımlanan alandan kartılmalıdır. Bu amaçla akuaduktusun anterior komőuluęundaki mezensefalon gibi statik bir alana ROI ile eő büyüklükte ikinci bir referans ROI yerleőtirilmelidir (5) .



Resim 2.6. ROI ve referans ROI yerleştirilmesi

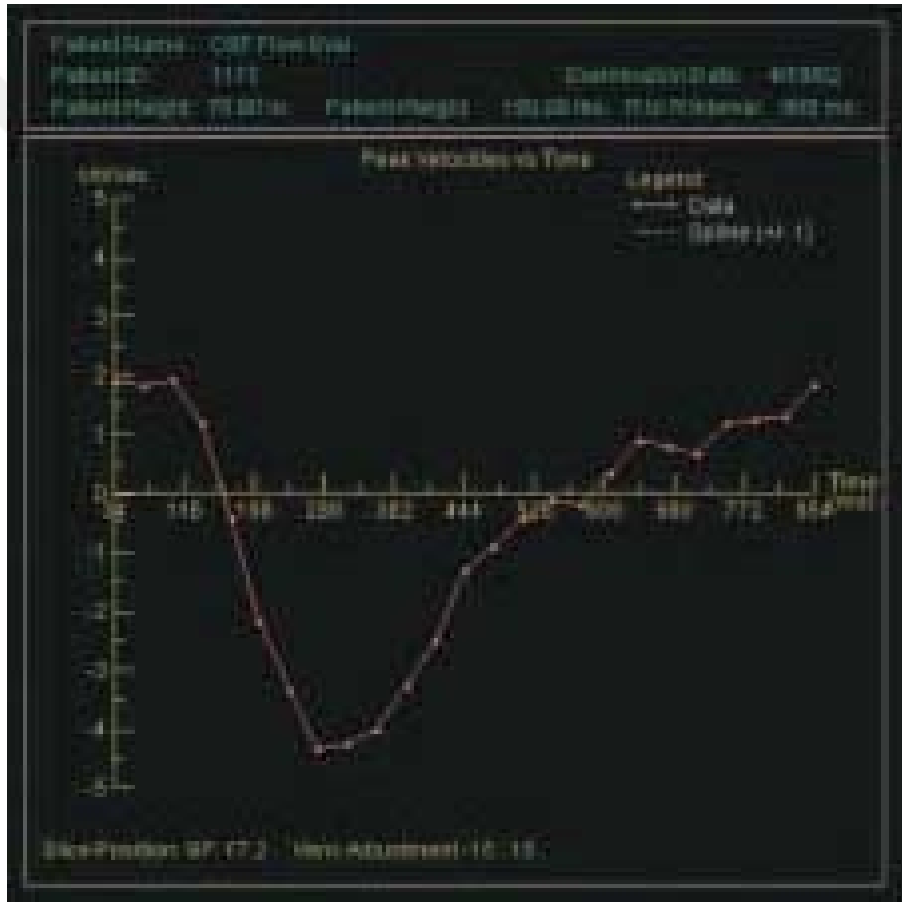
Akım analiz programı (Argus™) kullanılarak ROI ve referans ROI den sağlanan bir kardiyak siklusu temsil eden zamana karşı ortalama hız, pik hız, akım ve net akım grafikleri ve veri tablosu elde edilir (46).

Ortalama Hız- Zaman Grafiği (cm/sn): Bu eğri akuaduktusta tanımlanan kontur içerisindeki ortalama hızı temsil eder. Pozitif yöndeki hızlar horizontal aksın üst kesiminde, negatif yöndeki hızlar ise alt kesiminde gösterilir. Normal akuaduktusta siklusun başında BOS akım hızı sıfır haricinde bir değerdir. Siklus boyunca pozitif ve negatif hız komponentleri izlenir ve siklus sonunda tekrar başladığı değere ulaşır.



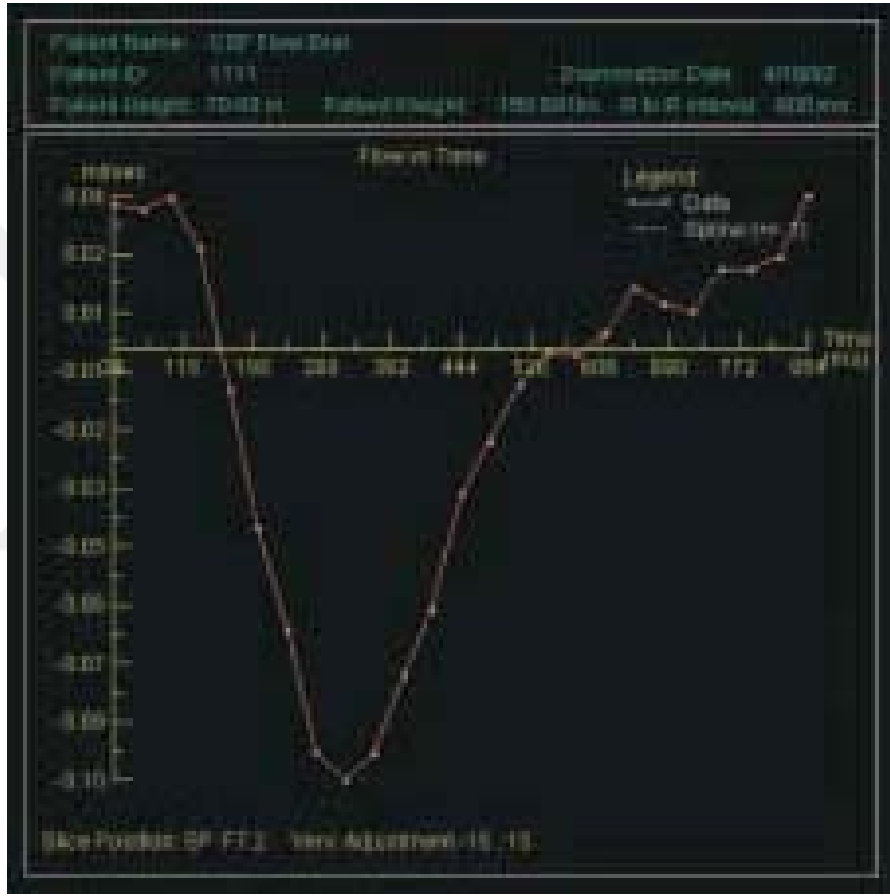
Resim 2.7. Ortalama Hız- Zaman Grafiği

Pik (maksimum) Hız - Zaman Grafiği (cm/sn): Akuaduktusta tanımlanan kontur içerisindeki pik hızı temsil eder. Türbülant durumlarda pik hız, ortalama hıza oranla belirgin yüksek olabilir. Serebral akuaduktus gibi laminar akımın görüldüğü durumlarda ise bu iki eğri benzerlik gösterir. Pik hız – zaman eğrisi Venc seçiminin ne kadar doğrulukla yapıldığının iyi bir göstergesidir. Venc değeri belirgin olarak düşük seçilir ise pik hız eğrisinde alising görülür. Eğer minör bir alising mevcut ise “Venc Adjust” özelliği ile alising’ in pozitif ve negatif yönlerde kompenzasyonu sağlanabilir.



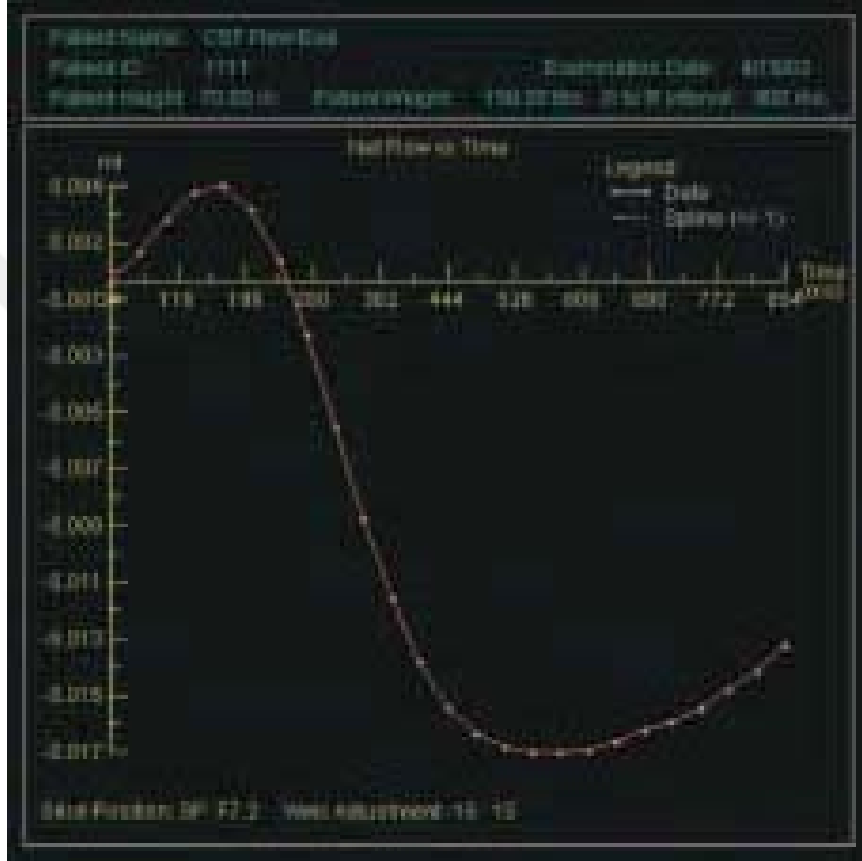
Resim 2.8. Pik (maksimum) Hız - Zaman Grafiği

Akım –Zaman Grafiği (ml/sn): Akım –zaman eğrisi serebral akuaduktusta seçilen spesifik kontur içerisindeki ortalama akımı temsil eder. Bu eğri ortalama hız eğrisi ile lümendeki kesit alanının ęarpımı sonucu elde edilir. Pozitif akım kraniyokaudal ve negatif akım kaudokraniyal yönü gösterir. Eğrinin pozitif kısmındaki alanın integrali bir kardiyak siklus boyunca kraniyokaudal yöndeki net BOS volümünü verir. Akım eğrisi ml/sn cinsinden birimlendirilir. ml/dk'ya ęevrilmesi için 60 ile ęarpılmalıdır.



Resim 2.9. Akım –Zaman Grafiği

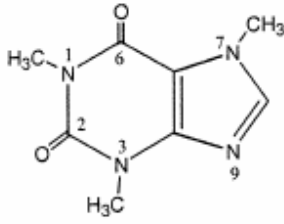
Net volüm – Zaman Grafiği (ml): Net volüm – zaman eğrisi daha önce tanımlanan akım zaman eğrisinden entegre edilerek elde edilir. Diğer eğrilerden farklı olarak bu eğri başladığı noktada sonlanmaz. Net volüm – zaman eğrisinin sonlandığı nokta tek bir kardiyak siklus boyunca akuaduktus lümeninden geçen total BOS volümünü temsil eder (46).



Resim 2.10. Net Volüm – Zaman Grafiği

2.5. KAFEİN

Kafein (1,3,7 trimetilksantin) bir pürin alkaloid olarak birçok yiyecek ve içeceklerin içeriğinde bulunur (47). Kafein, hemen hepimizin her gün düzenli olarak tükettiği bir maddedir, merkezi sinir sistemini uyarır ve kahve, çay, çikolata, kola ve bazı gazlı içecekler kafein ihtiva eder (48-50) .



Şekil 2.11 Kafeinin Kimyasal Yapısı (47).

Yapılan araştırmalarda günümüzde insanların günde ortalama 300 mg dan daha fazla kafein tükettiği belirtilmiştir(51) . Bir kupa kahvede yaklaşık olarak 30-175 mg kafein bulunur (47). Eğer gün içerisinde, kişiden kişiye değişmekle birlikte alınan kafein miktarı hesaplanırsa hiç farkında olmadan günde 1 gramdan fazla kafein tüketildiği görülecektir.

Bazı yiyecek ve içeceklerde ne kadar kafein var?(52-54)

Filtre kahve	150 ml	60-180 mg kafein
Hazır kahve	150 ml	40-180 mg kafein
Kafeinsiz kahve	150 ml	2-8 mg kafein
Poşet çay	150 ml	24-50 mg kafein
Yeşil çay	150 ml	30-48 mg kafein
Kakao	150 ml	2-7 mg kafein
Sütlü çikolata	28 g	1-15 mg kafein

Bitter ikolata	28 g	5-35 mg kafein
Kola	180 ml	15-24 mg kafein
Diet kola	180 ml	13-29 mg kafein

Kafeinin günlük normal doz aralığında (yaklaşık 50-300 mg) tüketimi kişiye uyanıklık hali, enerji ve konsantre olma yeteneği kazandırmakla birlikte aşırı tüketimi halinde (300-800 ve üstü) kişide uyku bozukluğu ve uykusuzluk hali, sinirlilik, endişe, panik atak ve kaygı hallerine sebep olduğu belirtilmektedir. Aşırı dozlarda istemsiz kasılmalar da görülebilir (50-53)

Kafein, astım hastalarında bronşial düz kasların gevşemesine etki gösterir(55-58) ve bazı ağrı kesicilerin (aspirin,asetaminopen gibi) içeriğinde bulunur(49-59). Yeni doğanlarda apnea tedavisinde de vcoda ilaç formatında girer (50).

Kahve yüksek miktarlarda tanen de (ay kateşin analoğu) içerir. Tanenin antioksidan, anti-mutasyon, anjiogenez, antibiyotik etki, anti-hiperkolesterolemi, antihipertansiyon ve anti-inflamatuvar etkisi olduğu bildirilmiştir(60).

Araştırmacılara göre kafein, psikouyarıcıdır ve amfetamin ve kokain gibi bağımlılık yaparak dopaminerjik sistemi aktive eder (53).

Teobromin (3,7 dimetilksantin) ve ksantin, kafeinin katabolik ürünleridir ve hem antioksidan hem de prooksidan özelliğe sahiptirler. Bu rnler, antioksidan olan ürik asit ile yapısal benzerlik gösterirler(61).

2.5.1. Kafein Metabolizması

Oral yolla kafein alınımından sonra kafein, hızla ve hemen hemen tamamen (%99) gastrointestinal sistemden emilerek 30-120 dakika sonrasında, doza bağımlı olarak plazmada en yüksek düzeyine ulaşır. Hidrofobik özelliğinden dolayı bütün biyolojik zarlardan geçerek hücrelere ulaşır. Kafeinin % 5 den daha azı rine çevrilmeden kalır. İnsanda normal plazma seviyesi kafein için 5-20 μ M olarak belirtilmiştir (52,54,62). Kafein plazmada en yüksek konsantrasyona ulaştıktan sonra, beyinde en az bir saat kafein konsantrasyonu değişmeden kalır(63).

İnsanda 300 mg (yaklaşık 4 kupa kahve; 5mg/kg) kafein alınımından 1-2 saat sonrası plazma kafein pik seviyesi yaklaşık 7,5-9,0 µg/ml (39-46 µmol/L) dir. 5,30 mg/kg (ağır içici) kafein alınımı sonrasında plazma seviyesi yaklaşık olarak 50 µmol/L olacaktır. Normal içim 2,40 mg/kg olarak kabul edilir(64).

Yetişkinlerde kafein için kan-beyin bariyeri ve plasental bariyer bulunmamaktadır. Bu nedenle ağır kafein tüketen hamile bayanların yeni doğan bebeklerinde yüksek seviyelerde kafein tespit edilmiştir. İnsanlarda kafein yarı ömrü 2,5-6 saat arasında değişmekle birlikte fare ve sıçanlarda bu süre 0,7-1,2 saat arasında değişir. Fakat fetal yaşam ve yeni doğan periyodunda kafeinin yarı ömrü, kafeinin demetilasyonu için gerekli enzimlerin noksan olması nedeniyle yaklaşık 32-149 saat arasında değişmektedir(52-54).

İnsanda kafein, hepatik sitokrom P4501A2 (CYP1A2) enzimi tarafından demetilasyona uğrayarak paraksantine (1,7 dimetilksantin) dönüşür. Daha az olarak ta teobromine (3,7 dimetilksantin) ve teofiline (1,3 dimetilksantin) dönüşür. Aynı enzim tarafından 1,7 dimetilksantin demetilasyonu ile 1-metilksantin ve 1-metilürik asit oluşur 18. Kafein, öncelikli olarak CYP1A2 tarafından metabolize edilir, fakat daha az olarak N-asetiltransferaz (NAT-2) tarafından ve ksantin oksidaz tarafından da metabolize olur(65).

Ratlarda, kafein metabolitlerinin %40'ını trimetil türevleri oluşturur ki bu türevler insanlarda %6 civarındadır. İnsanlarda kafein metabolizması miktar olarak en fazla paraksantin (1,7 dimetilksantin) oluşumuyla karakterizedir. Bu basamak kafein metabolizmasının ilk basamağını oluşturmakla birlikte metabolizmanın %72-80'ini kapsar. Bazı kafein metabolitlerinin farmakolojik aktiviteleri vardır; örneğin, teofilin ve paraksantin, kafein içeren içeceklerde bulunur ve biyolojik aktiviteleri vardır. Kafein alınımından sonra santral sinir sisteminde teofilin ve paraksantin seviyeleri yükselir, fakat teofilin, paraksantinden daha güçlü etki göstermektedir(54).

2.5.2. Kafeinin Organizmaya Etkileri

Kafein ve teofilin, insan dolaşımında µM konsantrasyonlarda bulunarak diyetle alınır. Bu metilksantinlerin belli başlı etkileri şöyle sıralanabilir(66) ;

- İskelet kaslarının uyarılması
- anti- inflamatuvar etki
- analjezik etki
- glukoz metabolizmasının arttırılması
- insulinin lipogenez etkisinin azaltılması
- hücrel cAMP düzeylerinin arttırılması
- adenozin reseptörlerinin antogonisti
- sitozolik Ca²⁺ seviyelerinin yükseltilmesi

Kafein; lokomotor aktiviteyi arttırır, yağ hücrelerinde norepinefrin artışıyla meydana gelen lipoliz sonucu, doku yağ seviyelerini ve vücut yağ depolarını azaltır. Buna karşılık kas kütlesini arttırır(67).

Çok yüksek miktarlarda kafein tüketen insanlarda diş hastalıkları, kemik mineralizasyonu, osteoporoz, metal absorpsiyonu ve salınımı, böbrekten ve barsaktan geri Emilimi ile ilgili problemler, demir eksikliği anemisi geliştiğine dair güçlü kanıtlar mevcuttur(65-66). Bazı epidemiyolojik çalışmalarda kafein tüketimiyle, barsak ve böbrekten mineral salınımı ve Emilimi arasında negatif ilişkisi gösterilmiştir. Kafeinin birçok metal iyonlarını bağladığından ve insan vücut dengesini değiştirdiğinden şüphelenilmektedir. Kalsiyum, magnezyum, demir, çinko, mangan, kobalt, krom organizma için yararlı elementlerdir. Kafein ve metal iyonları arasındaki etkileşim, kafeinin oksijen ve nitrojen atomları boyunca oluşmaktadır. Kafein, metal iyonlarını oksijen atomları ile bağlar (47).

Kafein, hücreleri ve organizmayı radyasyondan koruyucu etkiye sahiptir. Ratlarda yeni yapılan birçok çalışmada, kafein varlığında radyasyon ve diğer ajanlar tarafından arttırılmış hasara karşı kafein önemli derecede korumayı sağlar. 2mM kafeinin radyasyon öncesi ya da radyasyon sonrası hemen hemen tamamen hücrelerde radyasyonla indüklenen apoptosisi önlediği

belirtilmiştir. 1mM kafein rat karaciğer mikrozomlarında lipid peroksidasyonunu düşürdüğünü ve antioksidan olarak reaktif oksijen türleri tarafından oluşturulmuş hasara karşı membranları koruduğu belirtilmiştir (59,68).

Farelerde, kafeinin oral alınımı tümör baskılayıcı genleri (p53 dahil) düzenlediği gösterilmiştir. Buna ek olarak kafeinin, mutasyonu hem baskılayıcı hem de arttırıcı etkisi de belirtilmiştir. Kafein ve katabolik ürünleri olan teobramin ve ksantin yüksek bakır konsantrasyonlarında, bakır iyonlarına bağlanarak, Cu(II) 'nin Cu(I)'e dönüşmesini azaltarak, prooksidan özellikte gösterir ve oksijen radikallerine öncülük eder. Ayrıca antioksidan olarak, DNA kırıklarını ve hidroksil radikallerini inhibe ettiği bildirilmiştir (61).

Kafein hidroksil radikallerini ve singlet oksijeni temizler, lipid peroksidasyonunu inhibe eder, LDL oksidasyonunu düşürür. Ayrıca kafein protein oksidasyonu ile oluşan protein karbonillerinin seviyelerini de azaltmaktadır. Bu etkileriyle kafein, kardiyoprotektif olarak düşünülmektedir (69,70).

Farelerin içme suyuna akut dozlarda (5-15 mg/kg) kafein eklenmiş ve kemik iliğinde gama ışınlarıyla indüklenen kromozomal hasarın önemli derecede ve hızlı bir şekilde düştüğü saptanmıştır. Kafein, ROS (Reaktif oksijen türleri) ve peroksil radikallerini temizler. Günde 2 kupa kahve içmenin bazı kanserli vakalarda ciddi gecikmiş radyasyonla indüklenen toksisiteyi azalttığı belirtilmiştir. Ayrıca kafeinin biyokimyasal etkilerinden biri; kimyasal ve UVB indüklü karsinogeneze korumasıdır(64).

Kafein ve diğer metilksantinler, fosfodiesterazı inhibe ederler ve hücre içinde kalsiyum konsantrasyonunun artmasına neden olurlar, adenosin reseptörlerine antagonist etki gösterir. Bütün bunlar NO üretimini arttırıcı etki yaparak, hücresel siklik adenosin monofosfat (cAMP) düzeylerini yükseltir(72). cAMP'nin hücresel seviyeleri adenilat siklaz ve fosfodiesteraz aktivitelerine bağlıdır. cAMP; bir çok hormonun (ACTH, katekolaminler, glukagon, tiroksin gibi) ikinci habercisidir(58). Fosfodiesterazlar, cAMP ve siklik guanozin monofosfatı (cGMP) hidrolize ederler. cAMP ve cGMP, vazodilat intestinal peptid (VIP) ve nitrik oksit için hücre içi ikinci haberci olarak rolleri vardır (57,72)

Metilksantinler, pürin bazlarının kimyasal yapısı ile benzerlik göstermektedir (ürik asit, adenin, guanin, hipoksantin). Bu pürin molekülleriyle ksantinlerin kimyasal benzerliği, biyokimyasal düzenleyici cAMP ile etkileşime girmeleri bakımından önem taşımaktadır(71).

Kafein ve teofilin, fosfoinositid-3-kinazların (PI3Ks) lipid kinaz aktivitesini ve proteinkinaz aktivitelerini inhibe ederler. PI3Ks, bir grup aile enzimidir ve inositol döngüde fosfoinositidleri fosforillerler. Bu enzim aktiviteleri hücrel olaylarda yararlı etki göstererek, lipidkinaz aktivitelerini etkisi altına alırlar. Kafein ayrıca insulin uyarımına bağlı gelişen glukoz transportunu da bloke eder. Yapılan çalışmalarda rat soleus kasında teofilin ve kafeinin, insulinin proteinkinaz B'yi uyarma yeteneğini bloke ettiği gösterilmiştir ki bu etki PI3K aktivitesini inhibe etmesi ile benzerdir. Bununla birlikte metilksantinler serinkinaz aktivitesine karşı daha az etkilidirler (66).

Kronik kafein tüketimi hamilelik sırasında fetal gelişimi etkilemesine rağmen embriyogenesis üzerine kafeinin etkisi tam olarak anlaşılamamıştır. Aşırı dozlarda kafein, gen ekspresyonunu değiştirebilir, düşük ağırlıkta bebek doğumuna, infertiliteye, düşük riskine ve uterus içinde bebeğin gelişme geriliğine neden olabilir. Bebekte düşük doğum ağırlığı ve uterus içinde gelişme geriliği, yetişkin çağına geldiğinde o kişide hipertansiyon ve kronik kalp yetmezliği riskini oluşturabilir. Anjiotensin II, fetoplasental dolaşımda güçlü bir vazokonstrüktördür ve reseptörleri olan AT1 ve AT2 ile ilişkilidir. Hayvan modellerinde kafein ile birlikte AT2 reseptör ekspresyonunun arttığı görülmüştür (73).

Kafein ; akut ve kronik olarak büyüme hormonu (GH), tiroksin (T4) ve tiroid uyarıcı hormon (TSH) seviyelerinde değişikliğe yol açabilir ve arttırabilir. Yapılan çalışmalarda kafein tüketiminin benign veya malign tiroid neoplazisine karşı koruyucu rol oynayabileceği savunulmuştur. Geçmişteki çalışmalarda uzun süre içme suyuna kafein eklenen ratlarda, neoplazinin artmadığı görülmüştür, kafein tek başına T4 seviyelerini azaltmış ve TSH seviyelerini ise yükseltmiştir. Ancak 1500 ppm (yaklaşık 140 mg/kg/gün; yüksek doz) kafein dozlarında tiroid foliküler hücre proliferasyonuna, karaciğer hipertrofisine neden olmuştur (48).

İnsanda uzun süre kafein kullanımı plasma renin aktivitesini ve plasma katekolamin seviyelerini yükseltir. Kafein renal fonksiyonların bozulmasına yol açarak renin konsantrasyonlarını arttırır. Kronik kafein alınımında, kreatinin klerensini düşer, üriner protein atılımı artar ve böbrek ağırlığında yükselme görülür. Kafein, renal ven plazma norepinefrin konsantrasyonlarının artmasına neden olur (48-52). Yüksek konsantrasyonlarda ve kronik olarak tüketiminde kardiyak kası uyarır, kalp hızını arttırır, kardiyak performans bozulur, kalp krizi riski yükselir (60,79).

Kafein, histamin sekresyonunu düşürür. Yapılan araştırmalarda kafeinin 5-20 mM dozlarda, rat peritoneal mast hücrelerinden histaminin salınmasını önemli derecede inhibe ettiği gösterilmiştir. Kafeinin in vitro ve in vivo olarak acil alerjik reaksiyonları mast hücrelerini etkileyerek inhibe ettiği belirtilmiştir(80).

Kafein insanda, C- reaktif protein (CRP) artışına neden olabilir 36. Aşırı kafein tüketimi, böbrekte kalsiyum oksalat taşı oluşturur(81).

Kafein, diabetik ratlarda glukoz homeostazını iyileştirmiş, glukozüriyi düşürmüş ve oral glukoz toleransını iyileştirmiştir(76). Ayrıca tip 2 diabet riski kahve alınımları ile düştüğü belirtilmektedir(82).

Farelerde 20 mg/kg (30gün) kafein uygulaması sonrasında hepatik katalaz enzimi, superoksit dismutaz (SOD) aktiviteleri yükselmiş, MDA ise düşmüştür(83).

Alkol tüketimiyle, viral hepatitle, kilo artışı ve glukoz metabolizmasının zayıflamasıyla oluşabilecek karaciğer hasarı riski, özellikle kafein (günde 2 kupa kahve) ile azaldığı belirtilmiştir.

Ratlarda uzun süre kafein uygulaması (2-12 hafta) karaciğer glukojen depolarını azaltmış, vücut yağ ağırlığını ve serum leptin seviyelerini düşürmüştür(84).

Ratlarda kafein, bazal lipolizi artırır , nötrofil aktivitesini artırarak, superoksit üretimine etkisi olmadan myeloperoksidaz (MPO) enziminin salınmasını stimule eder(85,86).

İnsanda ve ratlarda yüksek doz kafein alınımları kan basıncını yükseltir, epinefrin salınmasını artırır. Kan basıncının günde tekrar tekrar artması kafein tüketimine bağlı olarak stres reaksiyonlarının yükselmesine neden olur. Bu durum yetişkin popülasyonunda kronik kalp hastalığı riskini arttırmaktadır (87,88).

Kafein (10-20mg/kg) ratlarda, dalakta ve timusta adenoazin deaminaz (ADA) aktivitesinde artmaya sebep olmuştur. Doz yükseldikçe aktivite de artmıştır. Kafein, dalak ve timusta ADA'yı yükselterek immünitede rol oynadığı düşünülmektedir(88).

2.5.3. Kafeinin Santral Sinir Sistemine Etkileri

Lokal beyin metabolizması sonucu olarak indüklenen uyku, beyinde adenosin seviyelerinin artışıyla ilişkilidir. Adenosin, beyin için endojen bir uyuma faktörüdür, talamus ve kortekste asetilkolin üzerinde güçlü kontrol edici ve arttırıcı etkisi vardır. Uzun süre uyanık kalmak, bazal ön beyin adenosin konsantrasyonlarının artmasıyla ilişkilidir(89).

Kafeinin, merkezi sinir sistemine uyarıcı etkileri adenosin A1 ve A2A reseptörlerine olan inhibisyonudur (73-78). Kafeinin uyarıcı olarak iki mekanizması mevcuttur ;

1. Katekolaminerjik sistemi aktive etmesi,
2. Bazal ön beyin nöronlarında ilerleyen uyanıklığı sağlayarak adenosin reseptörlerini ve ilk olarak A1'i inhibe etmesi(90)

Adenosin A1, bütün beyin bölgelerinde bulunur, hipokampus, serebellum, serebral korteks ve talamus bölgelerinde en yüksek seviyelerdedir. A1 reseptörler, sinaptik aktiviteyi ayarlayarak, tüm nöronlardan transmittör salınımını inhibe ederler. Adenosin A2A reseptörleri beyin dopaminden zengin bölgelerinde; striatum, nükleus acumbens, tuberculum bölgelerinde oldukça fazla bulunurlar. Kafeinin adenosin reseptörlerini inhibe etmesi sonucunda uykusuzluk, lokomotor aktivitenin artması, nörotransmittör salınımı, iskelet kaslarının kasılması gibi etkiler ortaya çıkar(62,68).

Adenosin; iskemi, hipoksi,epilepsi ve iskemik beyin hasarında endojen nöroprotectif ajan olarak salınır. Kafein ise iskemik hipoksik koşullarda adenosinin nöroprotektif etkileriyle çatışarak adenosin reseptörlerine antagonist etki gösterebilir. Yüksek doz (150mg/kg) kafein kafa travma iyileşme sürecini zayıflattığı, kan-beyin bariyerinde aksamaya yol açtığı ve travmatik kortekste nötrofil infiltrasyonunu, ödemi daha kötü bir hale getirdiği gösterilmiştir(91).

Dopamin, motor davranışlarının düzenlenmesini sağlayan nörotransmittör olarak beyin için son derece önemlidir. Kafein tarafından adenosin reseptörlerinin (A2A) inhibisyonu, dopamin reseptörlerini arttırır, dopamin salınımını indükler ve korteksten asetilkolin salınımını uyarır (81,82). Kafein, dopamin agonistidir. Çünkü cAMP yoluyla katekolaminlerin salınımını arttırır(73). Fakat kronik tüketim, lokomotor aktiviteye tolerans gelişimine neden olur (83), aşırı

doz kafein, serebral metabolizmayı uyarmasına rağmen, serebral kan akışında uzun süreli düşmeye neden olmaktadır. Akut kafein tüketimi, beyin laktat seviyelerini yükseltir. Kafeinin indüklediği vazokonstrüksiyon beyin laktat düzeylerini artırır(93).

Kafein, endoplazmik retikulumdan kalsiyum salınımını uyarak, nöronlardan hücre içi kalsiyum salınımını uyarır. Çünkü artan hücre içi kalsiyum konsantrasyonları nörotransmittörlerin salınması için önemlidir(92).

Ratlarda kafein, çeşitli nörotransmittör sistemlerin fonksiyonunu değiştirir, duygusal bozukluk, korku, endişe ve uyku bozukluğuna neden olur. Kafein; serebral kortekste 25-100mg/kg dozlarda nöroaktif steroidlerin; pregnenolon, progesteron, allopregnanolon konsantrasyonunu arttırmıştır. Kafein plazmada da beyin ile benzer şekilde doza bağımlı olarak, pregnenolon ve progesteron seviyelerini arttırmıştır. Sonuç olarak kafein, plazmada kortikosteron seviyesini artırır.

Metilksantinler, diüretik ve solunum uyarıcı, ağrı kesici etkileri nedeniyle tıpta bazı ilaçların bileşiminde kullanılır. Ayrıca vasküler baş ağrısı ve Parkinson hastalığı_ gibi beyinsel rahatsızlıkların tedavisinde de ksantin ilaçları kullanılır (94,95)

Ratlarda oral ya da intravenöz kafein uygulaması, beynin hipokampus ve striatum bölgelerinde serotonin (5-hidroksi triptamin), dopamin ve asetilkolin salınımını arttırmıştır(96). İnsanda uzun süreli kafein kullanımının Alzheimer hastalığı riskini düşürdüğü belirtilmiştir (97).

Kafein anne sütüne de geçmektedir ve anne sütünden alınan kafein, yeni doğanda yağ asitlerinin kompozisyonlarını değiştirir, serebellumda doymuş yağ asiti ve tekli, çoklu doymamış yağ asitlerinin seviyelerini arttırmaktadır(98)

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada kafeinin BOS akım parametrelerine etkilerinin değerlendirilebilmesi amacıyla, yaşları 21-36 arasında değişen 10'u(%38,5) kadın, 16' sı(%61,5) erkek toplam 26 normal bireyin oral 200 mg kafein alımı öncesi ile kafein alımı sonrası 30' 60' 90' dakikalardaki pik akım hız değerleri, ortalama hız değerleri, akuaduktustan geçen dakikalık toplam BOS miktarı, kraniokaudal(reverse) ve kaudokranial(forward) yöndeki akım volum değerleri karşılaştırıldı.

MR görüntüleme tetkikleri 1,5 Tesla MR cihazı ile (Siemens - Avanto) standart "headcoil" kullanılarak gerçekleştirildi. Çalışmada her olgu serebral herhangi bir patolojinin ekarte edilebilmesi için öncelikle aksiyel planda T1, T2 ve FLAIR ağırlıklı ve sagittal planda T1 ağırlıklı FSE rutin kraniyal sekanslar ile değerlendirildi. BOS akımının kantitatif olarak değerlendirilmesi, faz kontrast sine-MR tekniği (FLASH through plane) ile akuaduktusa dik olacak şekilde oblik aksiyel planda elde olunan görüntüler üzerinden yapıldı.

Sekans parametreleri oblik görüntülerde TR: 32 msn, TE: 8 ms, kesit kalınlığı: 3 mm, FOV: 160 mm, Flip Angle=10°, matris: 205x256, number of acquisitions (NEX): 2 olarak seçildi ve bir kardiyak siklusa kalp hızına göre 15-30 görüntü olacak şekilde elde edildi. Kardiyak tetikleme, parmak pletismograf ile retrospektif olarak yapıldı. Akım duyarlılığı (Venc) çalışmadaki tüm bireyler için 20 cm/sn olarak belirlendi.

Siemens MR konsolunda (iş istasyonu), elde edilen aksiyel görüntülerde, tüm akuaduktusu kaplayacak şekilde ROI yerleştirilerek tablo halinde, kardiyak siklus ile değişkenlik gösteren hız (cm/sn), akım (ml/sn) değerleri ve hız-zaman, akım-zaman eğrileri elde edildi. Hız değerleri mutlak değer olarak toplandı ve kardiyak siklus boyunca görüntüleme sayısına bölünerek ortalama hız değerleri hesaplandı. Ayrıca bir kardiyak atımda serebral akuaduktustan geçen toplam BOS hacmi (absolute stroke volume) ile kalp atım hızı çarpılarak bir dakikada serebral akuaduktustan geçen toplam BOS hacmi hesaplanmıştır.

Tüm istatistiksel değerlendirmeler SPSS 16.0 (Standard version, SPSS Inc, USA) programı kullanılarak yapıldı. Descriptive statistics analizi ile olgulara ait kafein öncesi ve kafein sonrası ortalama değerler hesaplandı. Kafein öncesi ve kafein sonrası veriler paired sample t test kullanılarak karşılaştırıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi

4.BULGULAR

Bu çalışmada yaşları 21-36 arasında değişen 10' u kadın, 16' sı erkek toplam 26 normal gönüllü bireyin oral 200 mg kafein alımı öncesi pik akım hız değerleri, ortalama hız değerleri, akuaduktustan geçen dakikalık toplam BOS miktarı, kraniokaudal(reverse) ve kaudokranial(forward) yöndeki akım volumleri kafein alımı sonrası 30-60-90. dakikadaki aynı parametrelerle ayrı ayrı karşılaştırıldı.

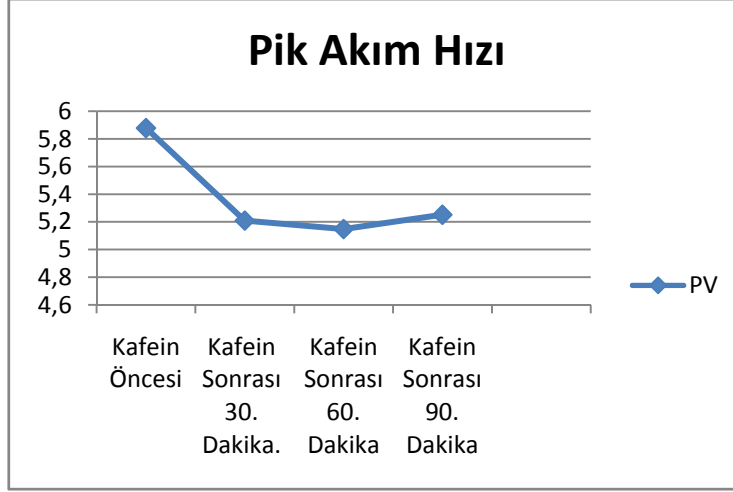
Tablo.4.1 Çalışma grubunda yaş analizi

Cinsiyet	Mean	N	Std.Deviation
Kadın	28.90	10	5.322
Erkek	29.75	16	3.454
Total	29.42	26	4.187

Yaş ve cinsiyetten bağımsız olarak tüm bireylerde pik akım hız değeri kafein alımı öncesi 5,8788($\pm$ 2,4504) cm/sn iken, kafein alımı sonrası 30. dakikada 5,2092($\pm$ 2,2929)cm/sn, 60. Dakikada 5,1480($\pm$ 2,1297)cm/sn, 90.dakikada 5,2519($\pm$ 2,3915) cm/sn olarak bulunmuştur.Kafein alımı öncesi ile karşılaştırıldığında pik akım hızlarında kafein alımı sonrası 60.dakikada belirgin olmak üzere 30-60-90.dakikalarda anlamlı düşüş saptanmıştır. (KÖ-KS30';p:0,040, KÖ-KS60';p:0,005, KÖ-KS90';p:0,026)

Tablo 4.2.Kafen alımı öncesi ve sonrası 30-60-90. dakikalardaki pik akım hızı değerleri

	KAFEİN ÖNCESİ	KS 30'	KS 60'	KS'90
Pik Akım Hızı (cm/sn)	5,87885($\pm$ 2,4504)	5,20923($\pm$ 2,2929)	5,14808($\pm$ 2,1297)	5,25192($\pm$ 2,3915)

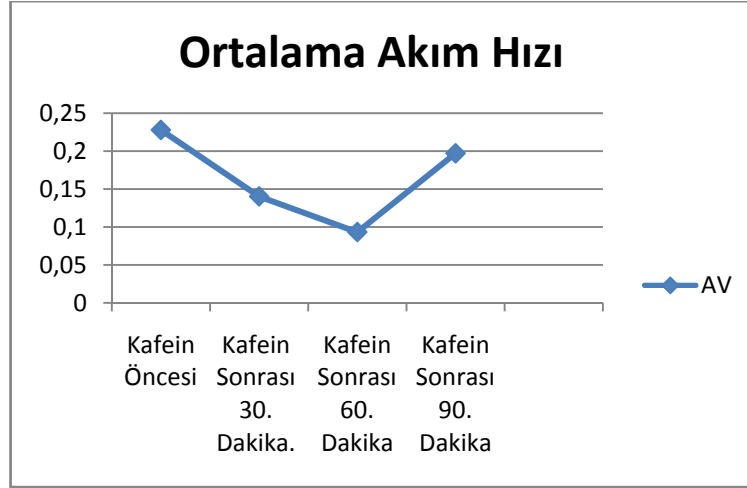


Şekil 4.1. Kafein alımı öncesi ile kafein alımı sonrası 30-60-90. dakikalardaki pik akım hızı değerleri karşılaştırma grafiği

Ortalama hız değerleri tüm bireylerde kafein alımı öncesi $0,2280(\pm 0,2420)$ cm/sn, kafein alımı sonrası 30.dakikada $0,1403(\pm 0,1595)$ cm/sn, 60.dakikada $0,0932(\pm 0,0984)$ cm/sn, 90.dakikada $0,1971(\pm 0,2655)$ cm/sn olarak bulunmuştur. Kafein alımı öncesi ile karşılaştırıldığında kafein alımı sonrası 30. ve 60. dakika ortalama hızlarında anlamlı düşüş saptanırken, 90.dakikadaki hız değerlerinde anlamlı farklılık saptanmadı. (KÖ-KS30'p:0,048; KÖ-KS60p:0,002; KÖ-KS90'p:0,508)

Tablo 4.3. Kafein alımı öncesi ile kafein alımı sonrası 30-60-90. dakikalardaki ortalama akım hızı değerleri

	KAFEİN ÖNCESİ	KS 30'	KS 60'	KS'90
Ortalama Akım Hızı(cm/sn)	0,2280($\pm 0,2420$)	0,1403($\pm 0,1595$)	0,0932($\pm 0,0984$)	0,1971($\pm 0,2655$)

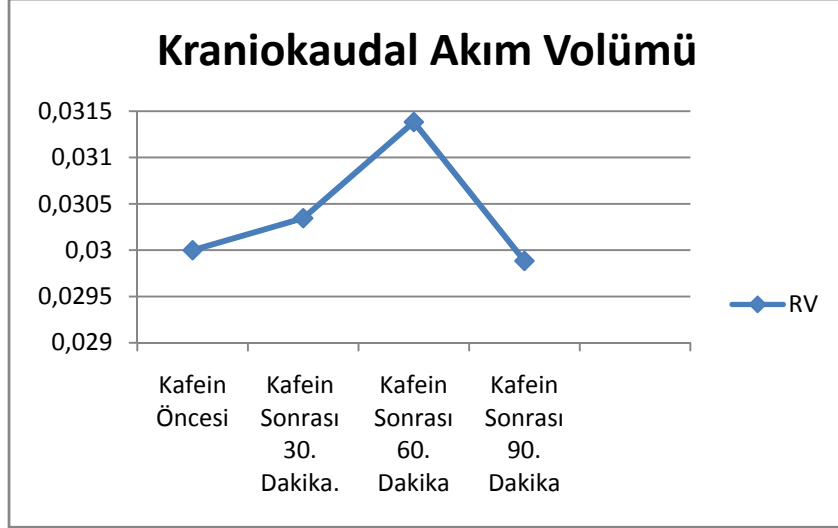


Şekil 4.2. Kafein alımı öncesi ile kafein alımı sonrası 30-60-90. dakikalardaki ortalama akım hızı değerlerini karşılaştırma grafiği

Bir kardiyak atımda kraniokaudal(reverse) akım volümü kafein alımı öncesi 0,0300($\pm$ 0,0172) ml, kafein alımı sonrası 30.dakikada 0,0303($\pm$ 0,0184) ml, 60.dakikada 0,0313($\pm$ 0,0188) ml, 90.dakikada 0,0298($\pm$ 0,0177) ml olarak ölçülmüş olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Tablo 4.4. Kafein alımı öncesi ile kafein alımı sonrası 30-60-90. dakikalarda bir kardiyak atımda serebral akuaduktustan kraniokaudal yönden geçen BOS miktarı değerleri

	KAFEİN ÖNCESİ	KS 30'	KS 60'	KS'90
Kraniokaudal Akım Volümü(ml)	0,03($\pm$ 0,0172)	0,0303($\pm$ 0,0184)	0,0313($\pm$ 0,0188)	0,0298($\pm$ 0,0177)

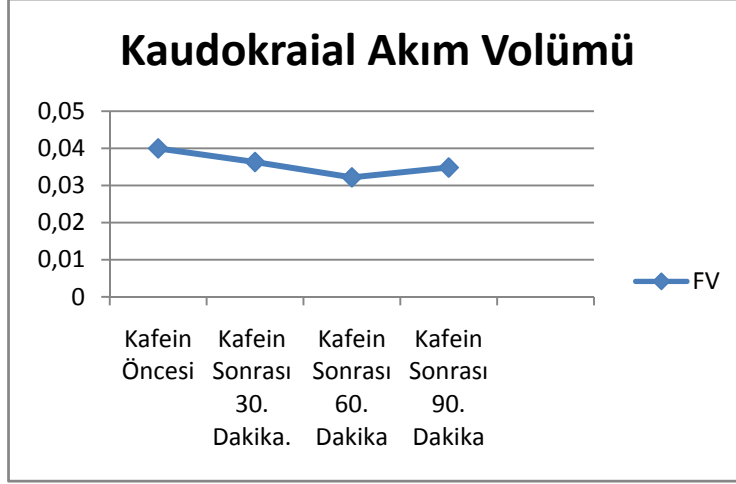


Şekil 4.3. Kafein alımı öncesi ile kafein alımı sonrası 30-60-90. dakikalarda bir kardiyak atımda serebral akuaduktustan kraniokaudal yönden geçen BOS miktarı değerlerini karşılaştıran grafik

Bir kardiyak atımda kaudokranial(forward) akım volümü kafein alımı öncesi 0,0400($\pm$ 0,0276) ml, kafein alımı sonrası 30.dakikada 0,0363($\pm$ 0,0260), 60.dakikada 0,0321($\pm$ 0,0202) ml, 90.dakikada 0,0348($\pm$ 0,0250) ml olarak ölçülmüş olup kafein alımı sonrası 60.dakikada kafein alımı öncesi ile kıyaslandığında anlamlı düşüş saptanmıştır.(p:0,012)Kafein alımı sonrası 30. ve 90. dakikalarda kafein alımı öncesine kıyasla istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

	KAFEİN ÖNCESİ	KS 30'	KS 60'	KS'90
Kaudokranial Akım Volümü(ml)	0,0400($\pm$ 0,0276)	0,0363($\pm$ 0,0260)	0,0321($\pm$ 0,0202)	0,0348($\pm$ 0,0250)

Tablo 4.5. Kafein alımı öncesi ile kafein alımı sonrası 30-60-90. dakikalarda bir kardiyak atımda serebral akuaduktustan kaudokranial yönden geçen BOS miktarı değerleri

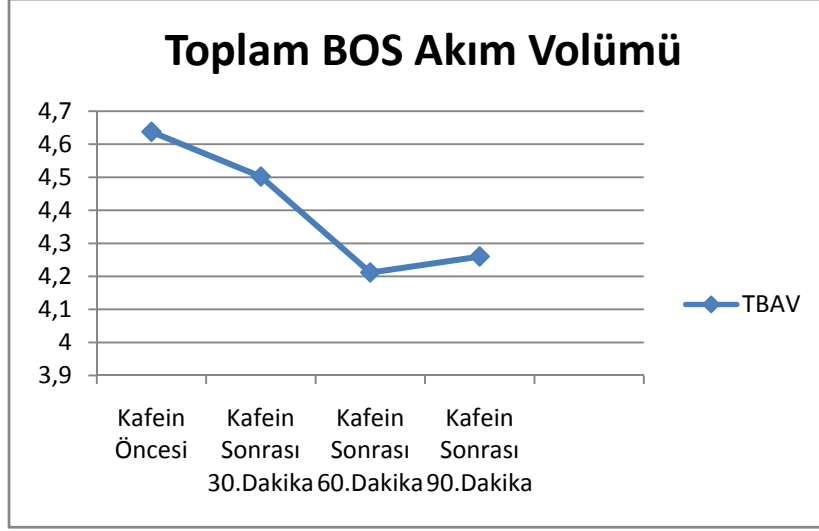


Şekil 4.4. Kafein alımı öncesi ile kafein alımı sonrası 30-60-90. dakikalarda bir kardiak atımda serebral akuaduktustan kaudokranial yönden geçen BOS miktarı değerlerini karşılaştıran grafik

Serebral akuaduktustan geçen toplam BOS akım volümü kafein alımı öncesi ortalama $4,6379(\pm 2,3338)$ ml/dk, kafein alımı sonrası 30.dakikada $4,5022(\pm 2,5759)$ ml/dk, 60.dakikada $4,2115(\pm 2,4379)$ ml/dk, 90.dakikada $4,2601(\pm 2,5035)$ ml/dk olarak bulunmuş olup kafein alımı sonrası değerleri ile kafein alımı öncesi değerler arasında miktarında azalma olmakla birlikte anlamlı istatistiksel farklılık saptanmadı.

Tablo 4.6. Kafein alımı öncesi ile kafein alımı sonrası 30-60-90. dakikalarda serebral akuaduktustan bir dakikada geçen toplam BOS akım volümü değerleri

	KAFEİN ÖNCESİ	KS 30'	KS 60'	KS'90
Toplam BOS Akım Volümü(ml/dk)	4,6379(±2,3338)	4,5022(±2,5759)	4,2115(±2,4379)	4,2601(±2,5035)



Şekil.4.5. Kafein alımı öncesi ile kafein alımı sonrası 30-60-90. dakikalarda serebral akuaduktustan bir dakikada geçen toplam BOS akım volümü değerlerini karşılaştırma grafiği

5.TARTIŞMA

BOS esas olarak lateral, üçüncü ve dördüncü ventriküller içinde üretilir. Net BOS akım foramen Monro aracılığıyla lateral ventriküllerden üçüncü ventriküle, akuaduktus Sylvii aracılığıyla üçüncü ventrikülden dördüncü ventriküle, oradan da orta hatta foramen Magendi, laterallerde foramen Luschka ile sisterna magnaya doğru akar (99). BOS temel olarak koroid pleksuslarda üretiliyor olsa da hücrelerarası sıvı ile BOS her yerde devamlılık içindedir. Her iki sıvı kompartmanın hızlı difüzyonu ve karışması dış beyin yüzeyini kaplayan ince pial membrandan olur. İntraventriküler BOS obstrüksiyonu durumunda subaraknoid boşluktaki BOS'un yerine interstisyel sıvı yeteri kadar geçebilir (100). BOS'un sistemik sirkülasyon içine reabsorbsiyonu superior sagittal sinüsteki araknoid granülasyonlarda bulunan venöz sistemle, lenfatik geçiş ise cribriform plate ve sinir köklerinin subaraknoid köşeleri yoluyla (99). Normal BOS dolaşımı lateral ventriküllerde ultrafiltrasyonla üretimi ile etkili venöz drenaja bağlı olarak dural venöz sinüsler düzeyinde venöz sistem içine emilmesi arasında olan bir denge ile sağlanır (101).

Faz kontrast MRG ile serebral akuaduktus düzeyinden BOS akımına yönelik çalışmalar çoğunlukla normal basınçlı hidrosefali olgularına yapılmıştır. Normal basınçlı hidrosefalinin temelinde BOS emilimindeki anormallik sonucu ventriküler alanda BOS birikimi olduğu yönünde görüş birliği vardır (102). Komünikan hidrosefali olgularında aynı volümdeki beyin dokusu diastol sırasında dilate ventrikül ile kalvaryumun iç tabulası arasına sıkışmıştır. Sistol ile beyin içine akan arteriyel kan ile oluşan her sistolik ekspansiyon, ağırlıklı olarak içe doğrudur ve dilate ventrikülleri komprese eder. Böylece akuaduktal BOS akımını artırır(102,103). Zaten komprese durumda olan kortikal venler, sistol ile dışa doğru olan beyin ekspansiyonundan daha az etkilenir ve serebrospinal venöz drenaj daha az olur. Ventriküllerdeki artmış volüm devam ettiğinde beyin parankimi üzerine sürekli bir kompresyon ve tanjansiyel bir güç oluşturur. Periventriküler beyaz maddede başlayan beyin parankim iskemisi hastalığın progresyonu ile arterioller kollaps ve serebral iskemide artış ile sonuçlanır. Ortaya çıkan progresif iskemi arteriyel akımı azaltır. Azalan arteriyel akım ile sistolik parankimal ekspansiyonda azalma ortaya çıkar. Buna sekonder sistol ile oluşan ventriküler kompresyonun azalması ise akuaduktal BOS akımının azalması ile sonuçlanır (102,103).

Normal basınçlı hidrosefali olgularında ventriküllerin daha fazla genişlemesinin nedeni olarak derin beyaz cevher iskemisi nedeniyle ekstraselüler alanda miyelinin proteine

tutunmasının, BOS'un transependimal geçişini azaltması olduğu iddia edilmektedir (104).

BOS'un asıl geri emilim noktaları olarak kabul edilen ve venöz sisteme drenajını sağlayan venöz sinüslerdeki araknoid granülasyonlardan geri emiliminde bir azalma ve normalde BOS'un yaklaşık %10-30'unu oluşturan interstisyel sıvı miktarında olan artış neticesinde BOS dinamiğinde bozulma ortaya çıkabilir. Kan akımında yetersizliğe neden olan venöz obstrüksiyonların hidrosefaliye neden olduğu belirtilmektedir (44).

Günümüzün yaygın tüketim maddesi olan kafeinin beyin yapılarına ve BOS üretimine olan etkileri henüz aydınlanmamıştır.

Kafeinin ana etki mekanizması, adenosin reseptör antagonistisi olarak görev yapmasıdır (15). 4 adenosin reseptörü içerisinde (A1,A2A,A2B,A3) en çok A1 ve A2A reseptörlerine afinitesi vardır ve asıl etkiyi bu reseptörler yapar. Bu reseptörler, düşük adenosin konsantrasyonunda bile aktive olurlar. Endojen ligand aktivasyon blokajı ile kafein bu reseptörlerin biyolojik etkilerini inhibe eder.

Myoung-Eun Han ve arkadaşları, kafeinin BOS üzerine akut ve kronik dönem etkilerini canlı sıçanlar üzerinde çalışmışlardır. (22) Kronik dönem etkilerini incelemek için 3 hafta süreyle farelerin sularına kafein katılmış ve 1.5 Tesla MR ile daha önce belirtilen T2 A koronal imajlarla kafein verilen sıçanların %40 ında ventrikülomegali geliştiği görülmüştür. (22) Ventrikülomegali sebeplerini araştırmak için BOS dinamiğinden yola çıkarak ventrikülomegali sebebinin, BOS yapımında artış mı yoksa BOS akımındaki blokaja mı bağlı olduğunu araştırmışlardır.

BOS'un ana üretim yeri koroid pleksuslardır (22). İnce duvara sahip koroid pleksuslar, plazmadan ekstrasellüler alana pasif difüzyona izin verirler. Aktif transporttan esas sorumlu olan Na-K ATP azdır. AQP1 (aquaporin 1) ve karbonik anhidrazda BOS yapımında önemli rol oynar. Myoung-Eun Han ve arkadaşları, BOS yapımında artışı sebebini incelerken, BOS akımında herhangi bir blokaj görmemişler ve koroid pleksuslarda hiperplazi izlememişlerdir. İmmunohistokimyasal çalışmalarda kontrol grubuyla karşılaştırıldığında kafein verilen sıçanların koroid epitel hücrelerinde Na-K ATP az üretiminin arttığı fakat karbonik anhidraz ve AQP1 de değişiklik olmadığını görmüşlerdir(22)

Myoung-Eun Han ve arkadaşları, daha sonra kafeinin BOS üretimine akut etkilerini ventrikülosisternal perfüzyon yöntemiyle araştırmışlar ve ilginç bir şekilde BOS üretiminde

azalma olduğunu izlemişlerdir. Kafeinin bu ters etki sebebinin reseptör artışına bağlı olup olmayacağına bakmak için A1 ve A2A reseptörleri çalışılmıştır. İmmunohistokimyasal çalışmalarda kontrol grubuna göre kafein verilen sıçanların koroid pleksuslarında A1 reseptör sayısında anlamlı artış olduğu görülmüştür. Bu da, A1 adenosin reseptör sayısındaki artışın kafeinin akut dönemde BOS dinamiğinde ters etki göstermesine katkı sağladığını göstermiştir(22).

Kafeinin BOS üretiminde akut ve kronik etkileri sadece adenosin reseptörleriyle açıklanamaz. Çeşitli reseptör yolları BOS üretimine katkı sağlar. Vazopressin ve anjiyotensin II, kan akımındaki değişikliklerle birlikte BOS üretimini azaltır. CAMP/PKA yolları ve intrasellüler Ca un da etkileri de tartışmalıdır.

Çalışmamızda oral 200 mg kafein alımı öncesi serebral akuaduktustan geçen toplam BOS akım volümü kafein alımı öncesi ortalama 4,6379(2,3338) ml/dk, kafein alımı sonrası 30.dakikada 4,5022(2,5759) ml/dk, 60.dakikada 4,2115(2,4379) ml/dk, 90.dakikada 4,2601(2,5035) ml/dk olarak bulunmuş olup kafein alımı sonrası değerleri ile kafein alımı öncesi değerler arasında miktarında azalma olmakla birlikte anlamlı istatistiksel farklılık saptanmamıştır.

Çalışmamız sırasında literatürü taradığımızda, kafeinin BOS akımına etkileri hakkında çok az sayıda yayın olduğunu, bunlarında sıçanlar üzerinde yapıldığını, BOS akım hızıyla ilgili hiç biri veri olmadığını gördük.

Çalışmamızda, pik akım hız değeri kafein alımı öncesi 5,8788(2,4504) cm/sn iken, kafein alımı sonrası 30. dakikada 5,2092(2,2929)cm/sn, 60.Dakikada 5,1480(2,1297)cm/sn, 90.dakikada 5,2519(2,3915) cm/sn ölçülmüş olup kafein alımı öncesi ile karşılaştırıldığında pik akım hızlarında kafein alımı sonrası 60.dakikada belirgin olmak üzere 30-60-90.dakikalarda anlamlı düşüş saptanmıştır.Ayrıca ortalama hız değerleri kafein alımı öncesi 0,2280(±0,2420) cm/sn, kafein alımı sonrası 30.dakikada 0,1403(±0,1595) cm/sn, 60.dakikada 0,0932(±0,0984) cm/sn, 90.dakikada 0,1971(±0,2655) cm/sn olarak ölçülmüştür.Kafein alımı öncesi ile karşılaştırıldığında kafein alımı sonrası 30. ve 60. dakika ortalama hızlarında istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptanırken, 90.dakikadaki hız değerlerinde anlamlı farklılık saptanmadı.

Bir kardiyak atımda kaudokranial(forward) akım volümü kafein alımı öncesi 0,0400($\pm$ 0,0276) ml, kafein alımı sonrası 60.dakikada 0,0321($\pm$ 0,0202) ml olarak ölçülmüş olup istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptanmıştır.(p:0,012) Kraniokaudal(reverse) akım volümü ise kafein alımı öncesi ile kafein alımı sonrası 30-60-90. Dakika verileri kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Oral yolla kafein alınımından sonra kafein, hızla ve hemen hemen tamamen (%99) gastrointestinal sistemden emilerek 30-120 dakika sonrasında, doza bağımlı olarak plazmada en yüksek düzeyine ulaşır. Çalışmamızda kafein alımı öncesi ve sonrasındaki volüm ve hız değerleri karşılaştırılırken özellikle 60 dakikada en düşük değerlerde ölçülmesi, 3-4 mg/kg kafeinin plazmada 60 dakika civarında pik seviyeye ulaşmasına bağlı olarak açıklanabilir.

Sonuç olarak elde ettiğimiz veriler, kafein kullanımı sonrası akut dönemde BOS akım volümünü azalttığı tezini destekler niteliktedir. Ancak çalışmamızın, bir olguya uygulanan tetkik sayısının fazla olması nedeniyle olgu sayısının sınırlı kalması ve düşük doz kafein miktarı gibi limitasyonları vardı.Kafein etkisinin en belirgin olduğu 60. dakika ile kafein alımı öncesi kıyaslanıp tetkik sayısı azaltılarak, ayrıca kullandığımız düşük doz kafein(3-4 mg/kg) miktarı arttırılarak daha büyük hasta serileri ile istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanabilir

6.SONUÇ

Bu çalışmada asıl amacımız BOS akımını dinamik olarak incelemeye imkan sağlayan faz kontrast sine-MR görüntüleme yöntemi ile oral kafein kullanımı sonrası serebral akuaduktus düzeyinden BOS akımının kantitatif olarak değerlendirilmesidir. Daha önce literatürde kafeinin beyin kan akımı BOS yapımı üzerine akut ve kronik dönem etkileri çok nadir olarak invitro ile invivo ortamda sıçanlar üzerinde yapılmıştır.

Yapılan bir çalışmada kafeinin akut ve kronik dönem etkilerinin BOS yapımı üzerine farklı olduğunu göstermiştir.Kısa süreli kafein kullanımının BOS yapımını azalttığı buna karşın uzun süreli kafein kullanımının BOS yapımını arttırdığı ve ventrikülomegaliye neden olduğu gösterilmiştir.Literatürde kafeinin BOS üretimi üzerine etkileri sıçanlarla yapılmış ve rutin MRG yöntemleri kullanılmıştır.

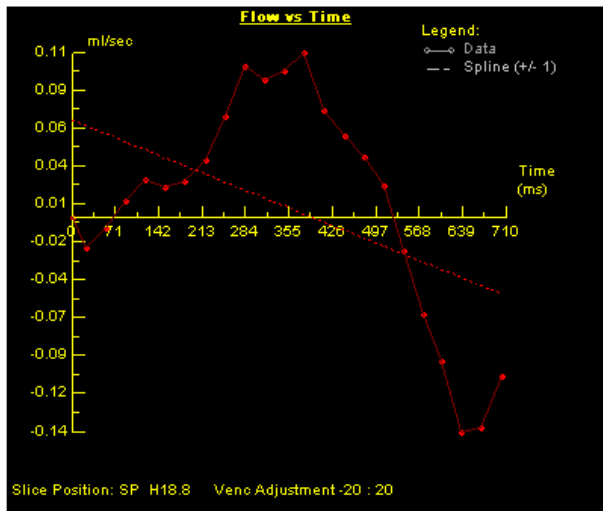
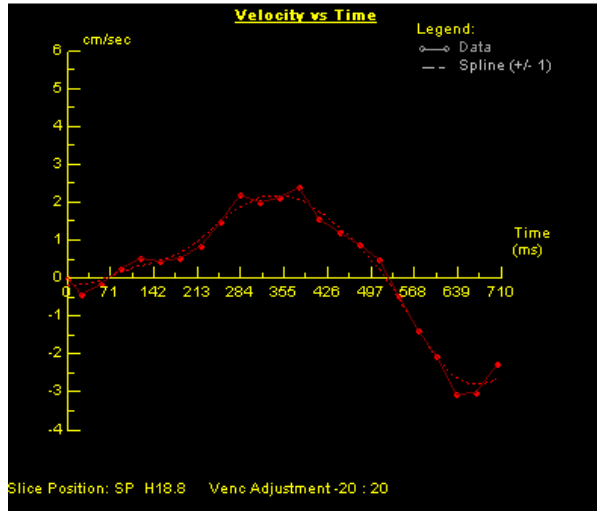
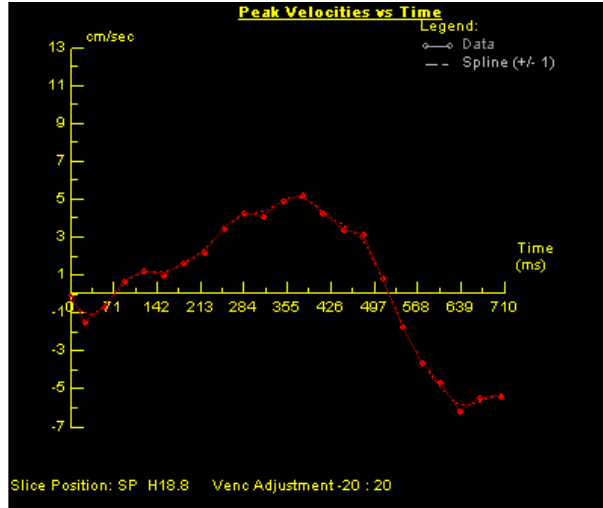
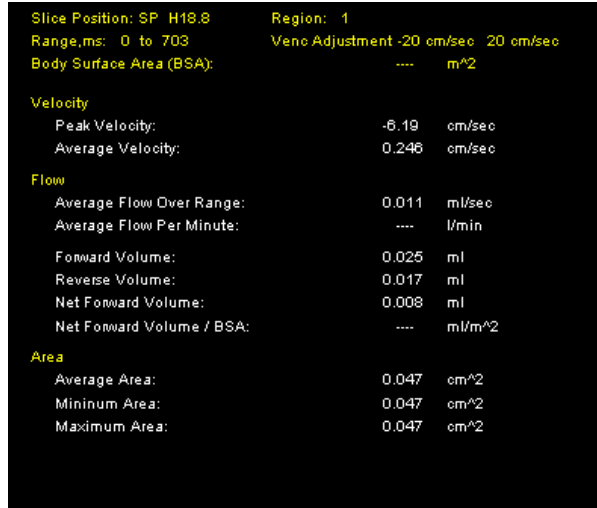
Biz çalışmamızda kafeinin BOS yapımı üzerine etkilerini araştırmak için rutin uygulanabilen kalitatif MRG yöntemlerine ek olarak BOS akımının kantitatif olarak değerlendirilmesini sağlayan faz kontrast sine-MR tekniğini kullandık. Bu çalışma ile kafeinin kısa dönemde BOS yapımını ve dolayısıyla BOS volümünü azalttığı tezini destekler veriler elde ettik.

Sine faz kontrast MR görüntüleme yöntemi ile iyonize radyasyon kullanmadan BOS üretim hızı ve akım miktarları tekrar edilebilir şekilde ölçülebilmektedir.Bu çalışmanın sonuçları kafeinin BOS dinamiği üzerine etkilerinin tek başına rutin MRG sekanslarından çok, sine faz kontrast MR görüntüleme ile akım hız ve volüm değerlendirmesinde oldukça sensitiv ve spesifik olduğunu düşündürmüştür.

7.OLGU ÖRNEKLERİ

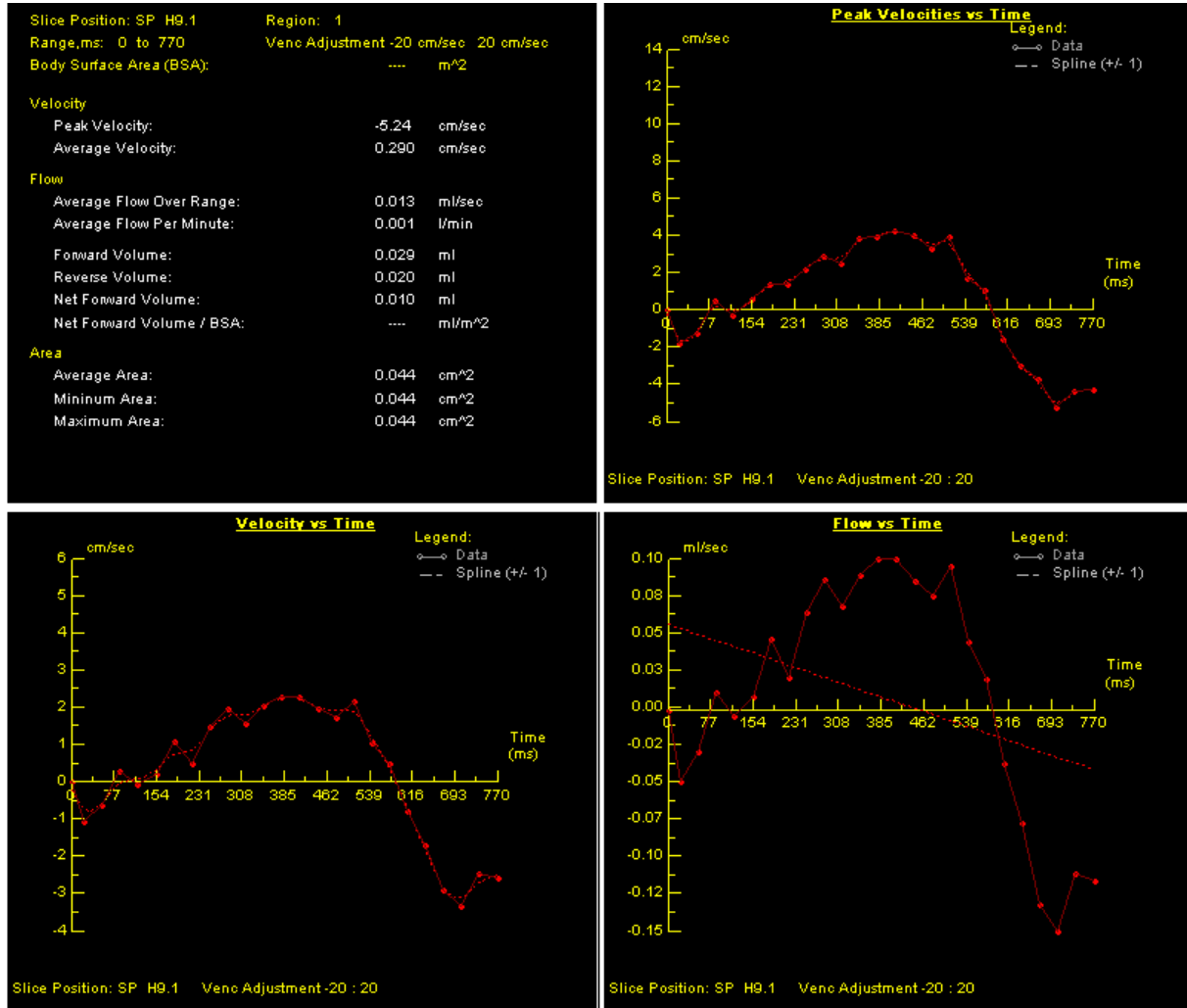
1.OLGU;

32 YAŞINDA KADIN (KAFEİN ALIMI ÖNCESİ)



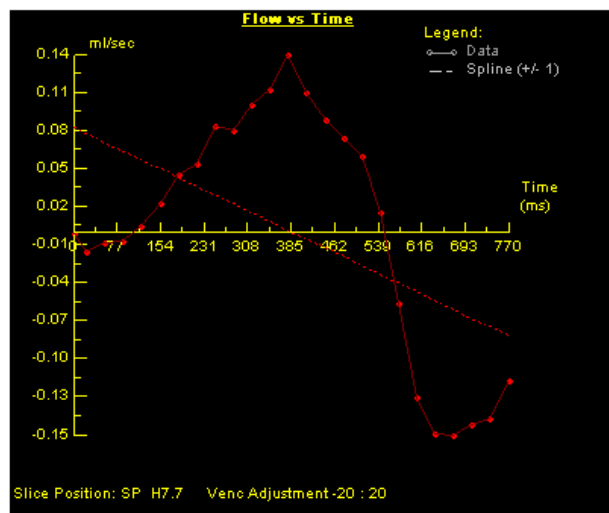
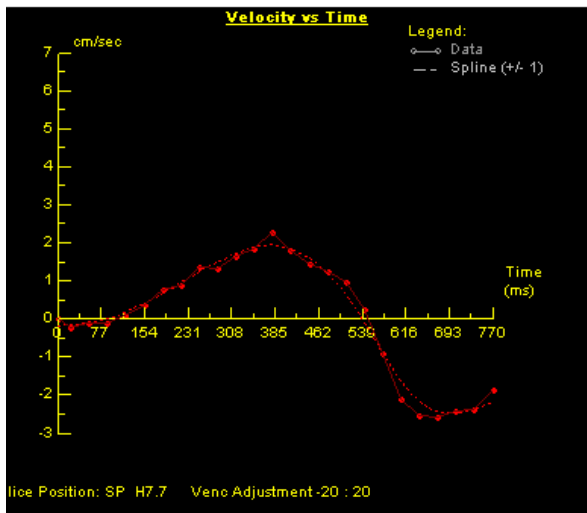
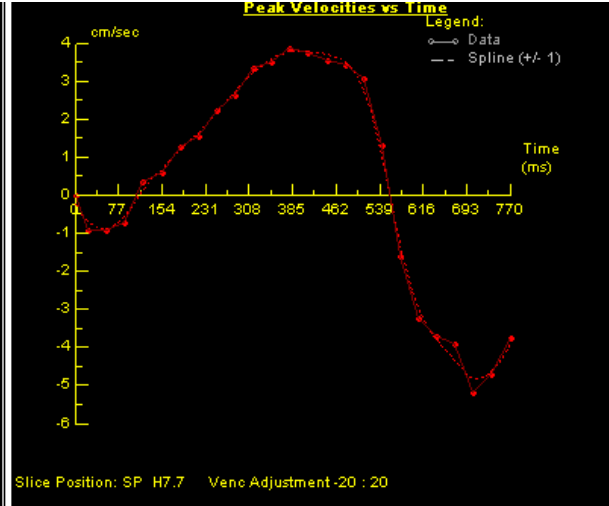
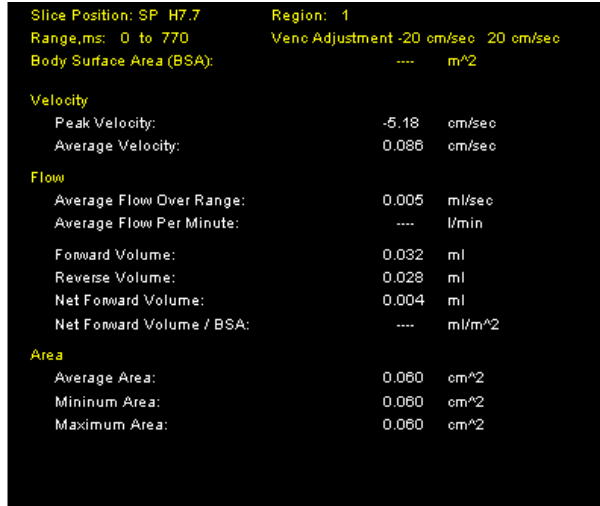
1.OLGU;

32 YAŞINDA KADIN (KAFFEİN ALIMI SONRASI 30.DAKİKA)



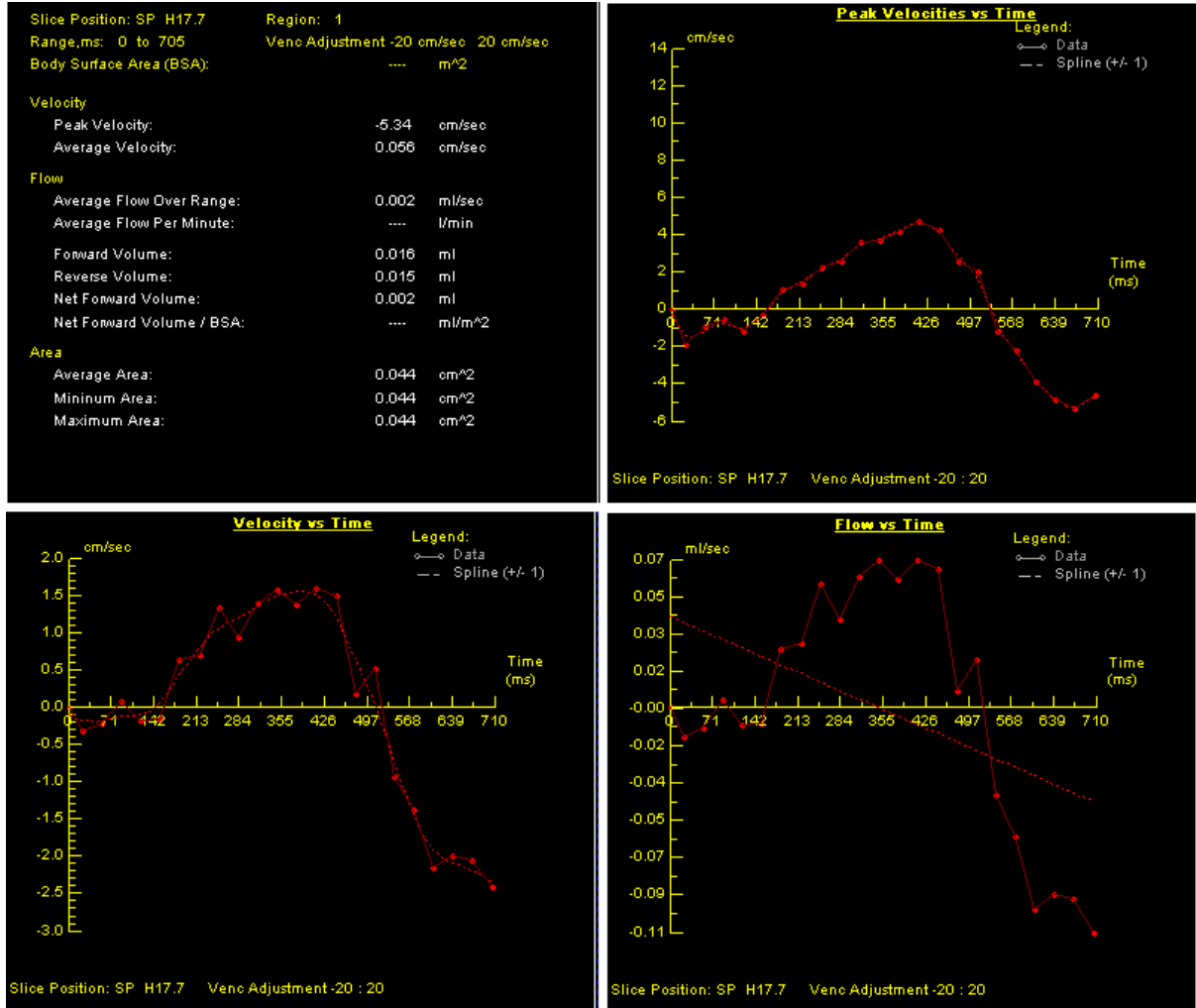
1.OLGU;

32 YAŞINDA KADIN (KAFEİN ALIMI SONRASI 60.DAKİKA)



1.OLGU;

32 YAŞINDA KADIN (KAFFEİN ALIMI SONRASI 90.DAKİKA)



2.OLGU;

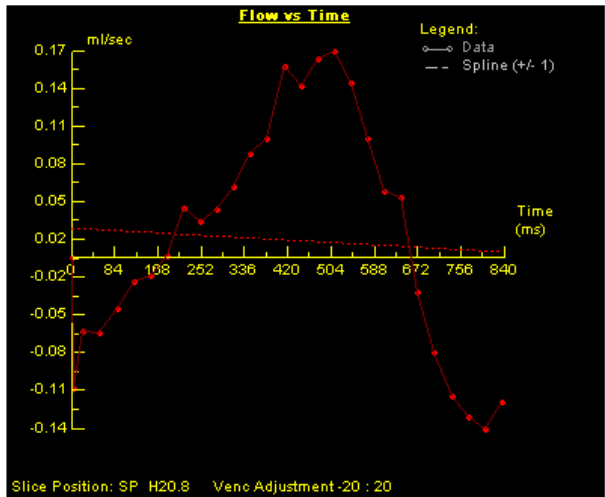
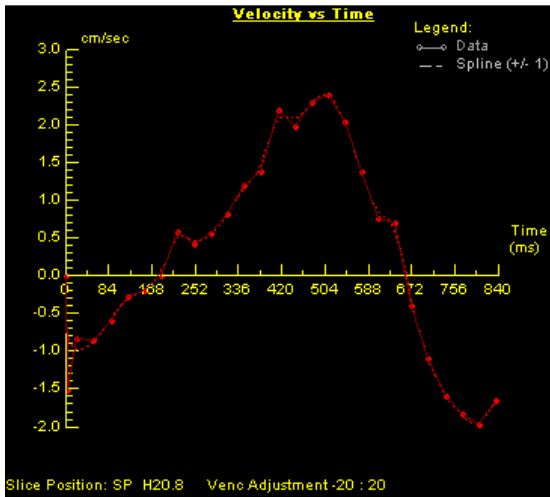
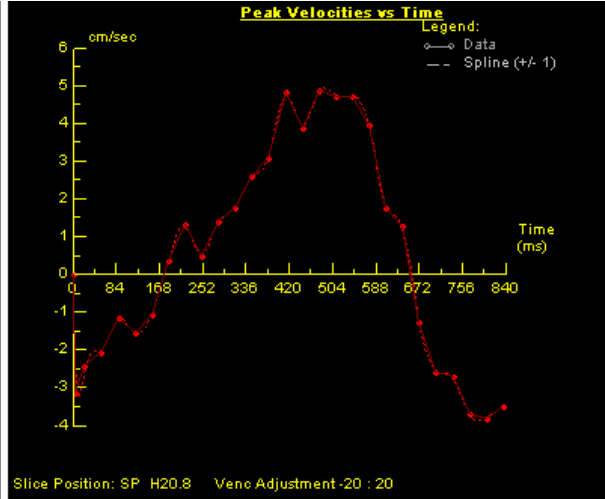
34 YAŞINDA ERKEK (KAFEİN ALIMI ÖNCESİ)

Slice Position: SP H20.8 Region: 1
Range,ms: 0 to 835 Venc Adjustment -20 cm/sec 20 cm/sec
Body Surface Area (BSA): ---- m²

Velocity
Peak Velocity: 4.88 cm/sec
Average Velocity: 0.307 cm/sec

Flow
Average Flow Over Range: 0.022 ml/sec
Average Flow Per Minute: 0.001 l/min
Forward Volume: 0.044 ml
Reverse Volume: 0.025 ml
Net Forward Volume: 0.019 ml
Net Forward Volume / BSA: ---- ml/m²

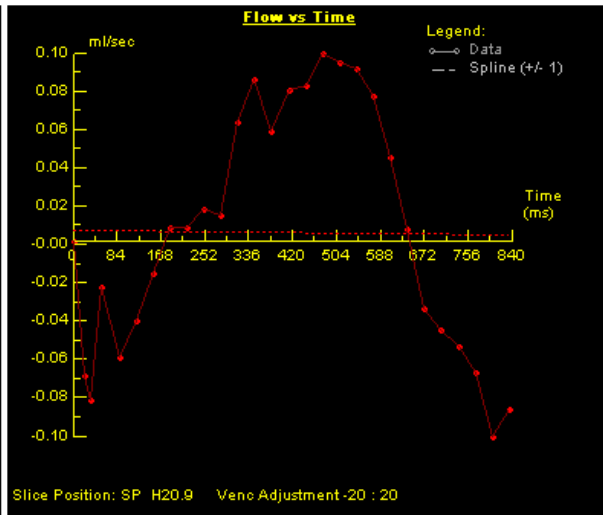
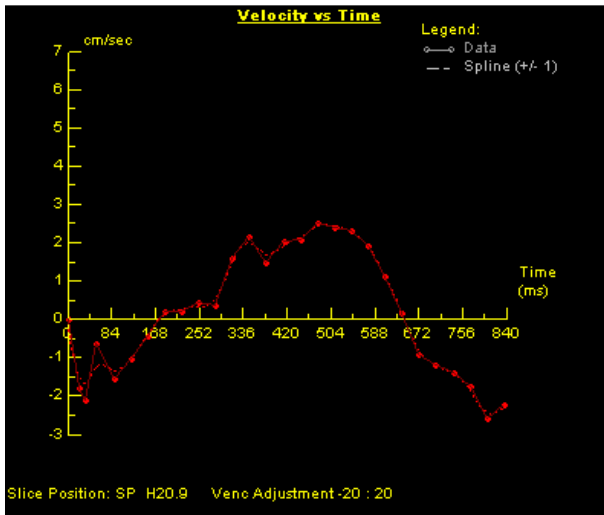
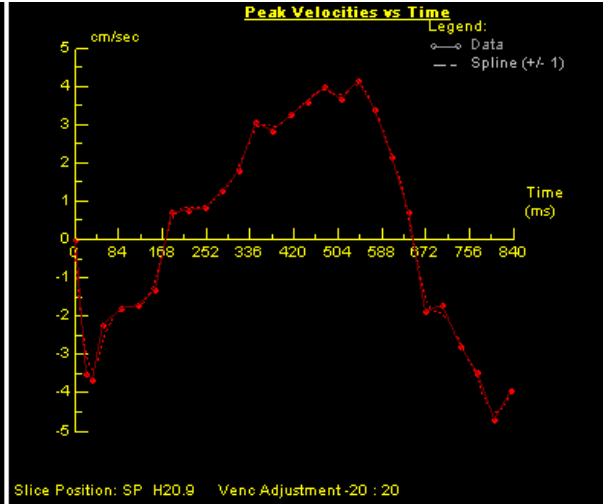
Area
Average Area: 0.073 cm²
Minimum Area: 0.073 cm²
Maximum Area: 0.073 cm²



2.OLGU;

34 YAŞINDA ERKEK (KAFFEİN ALIMI SONRASI 30.DAKİKA)

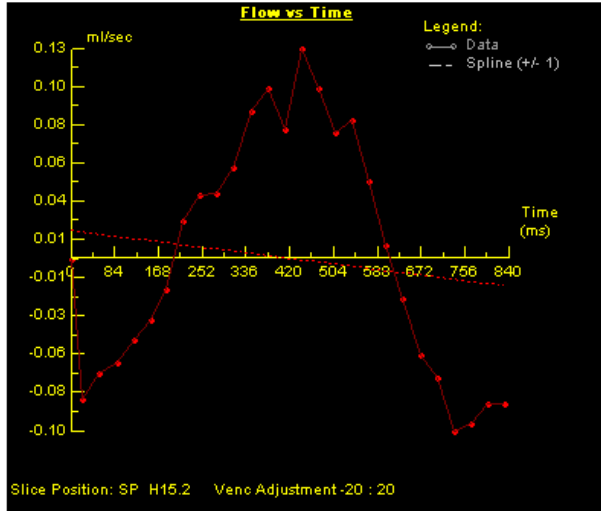
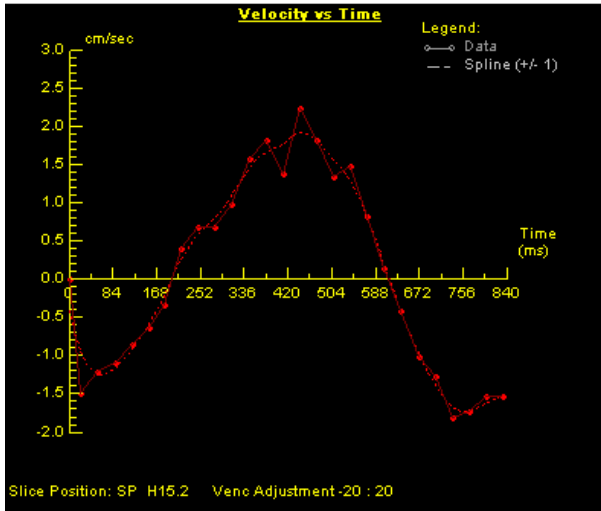
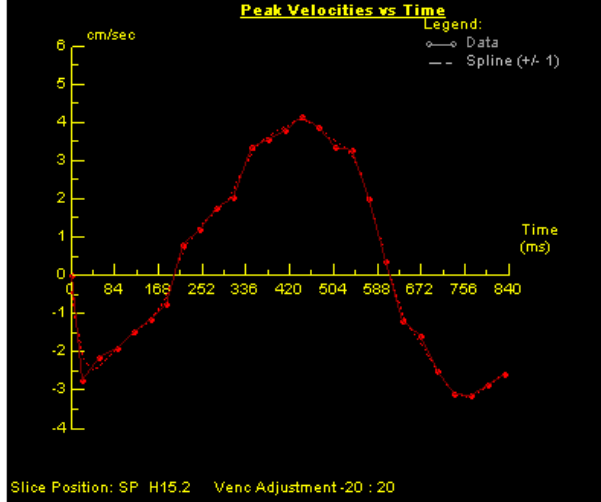
Slice Position: SP H20.9	Region: 1
Range,ms: 0 to 835	Venc Adjustment -20 cm/sec 20 cm/sec
Body Surface Area (BSA):	---- m ²
Velocity	
Peak Velocity:	-4.68 cm/sec
Average Velocity:	0.266 cm/sec
Flow	
Average Flow Over Range:	0.010 ml/sec
Average Flow Per Minute:	0.001 l/min
Forward Volume:	0.027 ml
Reverse Volume:	0.018 ml
Net Forward Volume:	0.008 ml
Net Forward Volume / BSA:	---- ml/m ²
Area	
Average Area:	0.039 cm ²
Minimum Area:	0.039 cm ²
Maximum Area:	0.039 cm ²



2.OLGU;

34 YAŞINDA ERKEK (KAFEİN ALIMI SONRASI 60.DAKİKA)

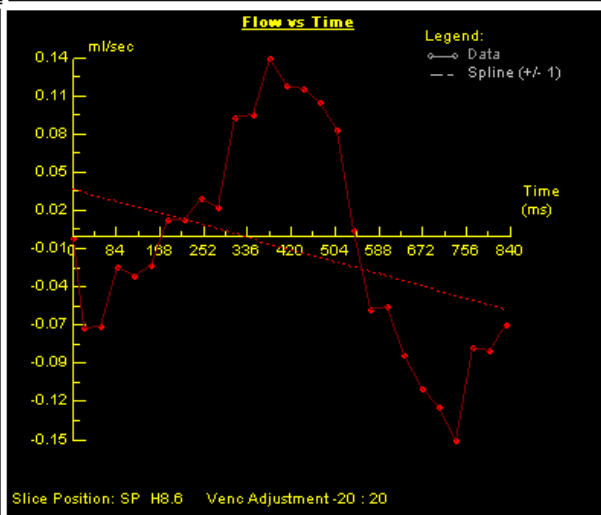
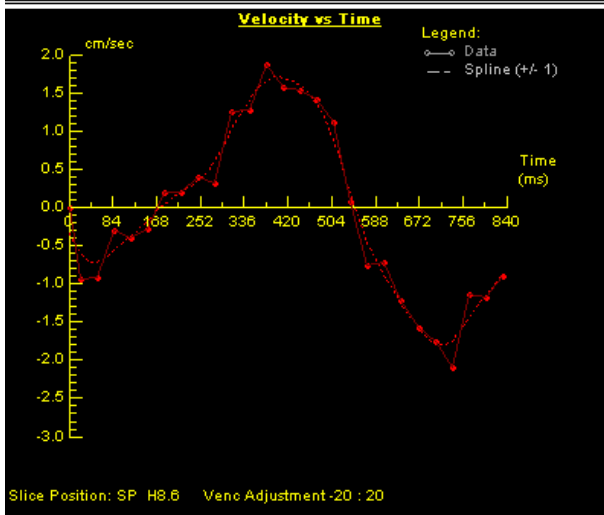
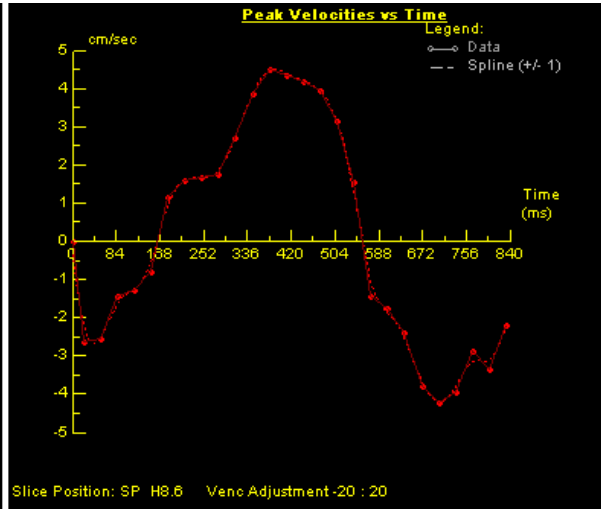
Slice Position: SP H15.2	Region: 1
Range,ms: 0 to 833	Venc Adjustment -20 cm/sec 20 cm/sec
Body Surface Area (BSA):	---- m^2
Velocity	
Peak Velocity:	4.16 cm/sec
Average Velocity:	0.055 cm/sec
Flow	
Average Flow Over Range:	0.003 ml/sec
Average Flow Per Minute:	---- l/min
Forward Volume:	0.028 ml
Reverse Volume:	0.026 ml
Net Forward Volume:	0.003 ml
Net Forward Volume / BSA:	---- ml/m^2
Area	
Average Area:	0.057 cm^2
Minimum Area:	0.057 cm^2
Maximum Area:	0.057 cm^2



2.OLGU;

34 YAŞINDA ERKEK (KAFFEİN ALIMI SONRASI 90.DAKİKA)

Slice Position: SP H8.6	Region: 1
Range,ms: 0 to 833	Veno Adjustment -20 cm/sec 20 cm/sec
Body Surface Area (BSA):	---- m ²
Velocity	
Peak Velocity:	4.52 cm/sec
Average Velocity:	-0.090 cm/sec
Flow	
Average Flow Over Range:	-0.007 ml/sec
Average Flow Per Minute:	---- l/min
Forward Volume:	0.026 ml
Reverse Volume:	0.032 ml
Net Forward Volume:	-0.005 ml
Net Forward Volume / BSA:	---- ml/m ²
Area	
Average Area:	0.073 cm ²
Minimum Area:	0.073 cm ²
Maximum Area:	0.073 cm ²



KAYNAKLAR

1. Brodbelt A, Stoodley M. An Anatomical and Physiological Basis for CSF Pathway Disorders. In: Mallucci C, Sgouros S, eds. Cerebrospinal Fluid Disorders. New York, Informa Healthcare, 2010;01-17
2. Raybaud C, Greenberg G. Imaging (Normal and Abnormal). In: Mallucci C, Sgouros S, eds. Cerebrospinal Fluid Disorders. New York, Informa Healthcare, 2010;66-109
3. Greitz D. Radiological assessment of hydrocephalus: new theories and implications for therapy. Neurosurg Rev 2004; 27:145–165.
4. Cavaleiro S, et al. Embryology of CNS with Emphasis on CSF Circulation. In: Mallucci C, Sgouros S, eds. Cerebrospinal Fluid Disorders. New York, Informa Healthcare, 2010;18-21
5. Lee JH, Lee HK, Kim JK, Kim HJ. CSF flow quantification of the cerebral aqueduct in normal volunteers using phase contrast cine MR imaging. Korean Journal of Radiology. 5(2):81-86, 2004
6. Huang TY, Chung HW, Chen MY, et al. Supratentorial cerebrospinal fluid production rate in healthy adults: Quantification with two-dimensional cine phase-contrast MR imaging with high temporal and spatial resolution. Radiology 2004; 233:603–608.
7. Silverberg GD, Heit G, Huhn S, et al. The cerebrospinal fluid production rate is reduced in dementia of the Alzheimer's type. Neurology 2001; 57:1763–1766
8. Yasuda T, Tomita T, McLone DG, Donovan M. Measurement of cerebrospinal fluid output through external ventricular drainage in one hundred infants and children: correlation with cerebrospinal fluid production. Pediatr Neurosurg 2002; 36:22–28
9. Javaheri S, Corbett W. Ethanol is a potent inhibitor of canine cerebrospinal fluid production: an acute and reversible effect. Brain Res 1998; 812:91–96
10. Edelman RR. Clinical magnetic Resonance Imaging. Magnetic Resonance Angiography. Basic principles 695-720
11. Men S. BOS akım hastalıkları ve hidrosefali. Nöroradyoloji manyetik rezonans uygulamaları. 2006;80-96
12. Uluç F. Cinsiyet, Yaş Ve Sirkadian Ritmin Normal Bos Akımına Etkilerinin Faz Kontrast MRG İle Değerlendirilmesi. Radyoloji Uzmanlık Tezi. S.B.Taksim EAH. 2009. İstanbul

13. Gülbahar F. Normal basınçlı hidrosefali olgularında faz contrast MRG ile BOS akımının kantitatif olarak değerlendirilmesinin ayırıcı tanı ve takibe katkıları. Radyoloji Uzmanlık Tezi, Dokuz Eylül Üniversitesi. 2006, İzmir
14. Kolaylı S., Ocak M., Kucuk M., Abbasoglu R.: Does caffeine bind to metal ions? Food Chemistry, 84, 383–388 (2004).
15. Son HY., Nishikawa A., Kanki K., Okazaki K., Kitamura Y., Lee KY., Umemura T., Hirose M.: Synergistic interaction between excess caffeine and deficient iodine on the promotion of thyroid carcinogenesis in rats pretreated with N-bis(2-hydroxypropyl)nitrosamine. Cancer Sci., 94, No. 4, 334–337 (2003).
16. Deeb SA., Moutaery KA., Arshaduddin M., Biary N., Tariq M.: Effect of acute caffeine on severity of harmaline induced tremor in rats. Neuroscience Letters, 325, 216–218 (2002).
17. Concas A., Porcu P., Sogliano C., Serra M., Purdy PH., Biggio G.: Caffeine-Induced Increases in the Brain and Plasma Concentrations of Neuroactive Steroids in the Rat. Pharmacology Biochemistry and Behavior, 66, No. 1, 39–45 (2000).
18. Strong R., Grotta JC., Aronowski J.: Combination of low dose ethanol and caffeine protects brain from damage produced by focal ischemia in rats. Neuropharmacology, 39, 515–522 (2000).
19. Tanda G., Goldberg SR.: Alteration of the Behavioral Effects of Nicotine by Chronic Caffeine Exposure. Pharmacology Biochemistry and Behavior, 66, No. 1, 47–64 (2000).
20. Nehlig A., Boyet S.: Dose–response study of caffeine effects on cerebral functional activity with a specific focus on dependence. Brain Research, 858, 71–77 (2000).
21. Fredholm BB., Battig K., Holmen J., Nehlig A., Zwartau EE.: Actions of Caffeine in the Brain with Special Reference to Factors That Contribute to Its Widespread Use. Pharmacological Reviews, 51, No. 1, 84–125 (1999).
22. Myoung-Eun Han et al. Regulation of cerebrospinal fluid production by caffeine consumption. BMC Neuroscience 10:110(2009)
23. Sadler TW. Santral sinir sistemi. In: Sadler TW, ed. Langman’s medikal embriyoloji. 7th ed. Williams and Wilkins, 1995;358–396
24. Osaka K, Handa R, Matsumoto S, Yasuda m. Development of the cerebrospinal fluid pathway in the normal and abnormal human embryos. Childs Brain 1980; 6: 26-38
25. Truvit CL, Barkowich AJ. Pathogenesis of intrakranial lipoma: An MR study in 42 patients. AJNR Am J Neuroradiol 1990; 11: 665-674
26. Dooling EC, Chi Je g, Gilles FH. Ependymal changes in the human fetal brain. Ann Neurol 1977; 1: 535

27. McComb JG. Recent research into nature of cerebrospinal fluid formation and absorption J Neurosurg 1983; 59: 369-383.
28. McComb JG. Cerebrospinal fluid physiology of the developing fetus AJNR Am J Neuroradiol 1992; 13:595-599
29. Cutler RW, Page L, Galicich J, Watters GV. Formation and absorption of spinal fluid in man. Brain 1968; 91:707-720
30. Milhorat TH. The third circulation revisited. J Neurosurg 1975;42:628-45.
31. Davson H, Welch K, Segal M B. The physiology and pathology of the cerebrospinal fluid. Newyork: Churchill Livingstone: 1987. p. 1013.
32. Begsneider M. Evolving concepts of cerebrospinal fluid physiology. Neurosurgery Clinics of North America 2001;36:631-638
33. Bradley WG, Whittemore AR, Kortman KE, Watanabe AS, Hoymak M, Teresi LM, Davis SJ: Marked cerebrospinal fluid void: indicator of successful shunt in patients with suspected normal pressure hydrocephalus. Radiology 1991;178:459-466
34. Silverberg GD, Mayo M, Saul T, Rubenstein E, McGuire D. Alzheimer's disease, normal-pressure hydrocephalus, and senescent changes in CSF circulatory physiology: a hypothesis. The Lancet Neurology 2003;2:506-511
35. May C, Kaye JA, Atack JR, Schapiro MB, Friedland RP, Rapoport SI. Cerebrospinal fluid production is reduced in healthy aging. Neurology 1990; 40:500-503
36. Johanson CE. Ventricles and cerebrospinal fluid. In Conn PM, editor. Neuroscience in Medicine. Philadelphia: JB Lipincott; 1995. p. 171-96
37. Yıldız H. intrakranial araknoid kistlerin subaraknoid boşluk ile bağlantısını göstermede BOS flow MR inceleme. Radyoloji Uzmanlık Tezi, Uludağ Üniversitesi. 2001, Bursa
38. Kartum A. Cinsiyet ve yaşın normal BOS akımına etkisinin faz contrast MRG ile değerlendirilmesi. Radyoloji Uzmanlık Tezi, Yüzüncüyıl Üniversitesi. 2005, Van
39. Hüsme G. BOS akım bozukluklarının faz kontrast sine MRG ile incelenmesi. Radyoloji Uzmanlık Tezi, Gülhane Askeri Tıp Akademisi 2007, Ankara
40. Bradley WG, Quencer RM. Hydrocephalus and cerebrospinal fluid flow. Magnetic Resonance Imaging 1999;3:1483-1506

41. Bradley WG. Flow phenomena. *Magnetic Resonance Imaging* 1999;1:231–255
42. Men S. Kan akımının manyetik rezonans görüntüleme özellikleri ve manyetik rezonans anjiyografi. *Enfeksiyon ve Radyoloji*. 2005;179–189
43. Chien D, Anderson CM, Lee RE. MR Angiography: Basic Principles. In: Edelman, Hesselink, Zlatkin, ed. *Clinical Magnetic Resonance Imaging*. 2nd ed. W.B. Saunders Company, 1996;271–301
44. Kizziar R, Nesbit GM. The quantitative evaluation of cerebral spinal fluid flow. *Seminars in Ultrasound, CT and MRI* 2000;6:452–461
45. Nitz WR, Bradley GB, Watanabe AS, Lee RR, Burgoyne B et al. Flow dynamics of cerebrospinal fluid: Assessment with phase-contrast velocity MR imaging performed with retrospective cardiac gating. *Radiology* 1992;183:395–405
46. McNeal G, Johnson K. MRI flow quantification techniques. *Siemens Magnetom FLASH*. April:90-100, 2002
47. Kolaylı S., Ocak M., Kucuk M., Abbasoglu R.: Does caffeine bind to metal ions? *Food Chemistry*, 84, 383–388 (2004).
48. Son HY., Nishikawa A., Kanki K., Okazaki K., Kitamura Y., Lee KY., Umemura T., Hirose M.: Synergistic interaction between excess caffeine and deficient iodine on the promotion of thyroid carcinogenesis in rats pretreated with N-bis(2-hydroxypropyl)nitrosamine. *Cancer Sci.*, 94, No. 4, 334–337 (2003).
49. Deeb SA., Moutaery KA., Arshaduddin M., Biary N., Tariq M.: Effect of acute caffeine on severity of harmaline induced tremor in rats. *Neuroscience Letters*, 325, 216–218 (2002).
50. Concas A., Porcu P., Sogliano C., Serra M., Purdy PH., Biggio G.: Caffeine-Induced Increases in the Brain and Plasma Concentrations of Neuroactive Steroids in the Rat. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 66, No. 1, 39–45 (2000).
51. Strong R., Grotta JC., Aronowski J.: Combination of low dose ethanol and caffeine protects brain from damage produced by focal ischemia in rats. *Neuropharmacology*, 39, 515–522 (2000).
52. Tanda G., Goldberg SR.: Alteration of the Behavioral Effects of Nicotine by Chronic Caffeine Exposure. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 66, No. 1, 47–64 (2000).
53. Nehlig A., Boyet S.: Dose–response study of caffeine effects on cerebral functional activity with a specific focus on dependence. *Brain Research*, 858, 71–77 (2000).
54. Fredholm BB., Battig K., Holmen J., Nehling A., Zwartau EE.: Actions of Caffeine in the Brain with Special Reference to Factors That Contribute to Its Widespread Use. *Pharmacological Reviews*, 51, No. 1, 84-125 (1999).

55. Ferrer I., Costell M., Grisolia S.: Lesch-Nyhan Syndrome-Like Behavior in rats from caffeine ingestion, Changes in HGPRTase activity, urea and some nitrogen metabolism enzymes. *FEBS Letters*, 141, No: 2, 275-278 (1982).
56. Khalil RH., Soliman MRI.: Diazepam Alters caffeine-induced effects on β -endorphin levels in specific rat brain regions. *Life Sciences*, 61, 2485-2490 (1997).
57. Bruce C., Yates DH., Thomas PS.: Caffeine decreases exhaled nitric oxide. *Thorax*, 57, 361–363 (2002).
58. Cauli O., Morelli M.: Caffeine and the dopaminergic system. *Behavioural Pharmacology*, 16, No: 2, 63-77 (2005).
59. Devasagayam TP., Kamat JP., Mohan H., Kesavan PC.: Caffeine as an antioxidant; inhibition of lipid peroxidation induced by ROS. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1282 (1), 63-70, (1996).
60. Sakamoto W., Nishihira J., Fujie K., Iizuka T., Handa H., Ozaki M., Yukawa S.: Effect of Coffee Consumption on Bone Metabolism. *Bone*, 28, No. 3, 332–336 (2001).
61. Azam S., Hadi N., Khan NU., Hadi SM.: Antioxidant and prooxidant properties of caffeine, theobromine and xanthine. *Med Sci Monit*, 9(9), 335-330 (2003).
62. Lorist MM., Tops M.: Caffeine, fatigue, and cognition. *Brain and Cognition*, 53, 82–94 (2003).
63. Dager SR., Layton ME., Strauss W., Richards TL., Heide A., Friedman SD., Artru AA., Hayes CE., Posse S.: Human Brain Metabolic Response to Caffeine and the Effects of Tolerance. *Am J Psychiatry*, 156, 229–237 (1999).
64. Lee C.: Antioxidant ability of caffeine and its metabolites based on the study of oxygen radical absorbing capacity and inhibition of LDL peroxidation. *Clinica Chimica Acta*, 295, 141–154 (2000).
65. Benowitz NL., Peng M., Jacob P.: Effects of cigarette smoking and carbon monoxide on chlorzoxazone and caffeine metabolism. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 74, No: 5, 468-474 (2003).
66. Foukas LC., Daniele N., Ktori C., Anderson KE., Jensen J., Shepherd PR.: Direct Effects of Caffeine and Theophylline on p110 and Other Phosphoinositide 3-Kinases. Differential Effects On Lipid Kinase and Protein Kinase Activities. *The Journal of Biological Chemistry*, 277, No: 40, 37124–37130 (2002).
67. Michna L., Lu YP., Lou YR., Wagner GC., Conney AH.: Stimulatory effect of oral administration of green tea and caffeine on locomotor activity in SKH-1 mice. *Life Sciences*, 73, 1383–1392 (2003).

68. George KC., Hebbar SA.,Kale SP.,Kesavan PC.:Caffeine protects mice against whole-body lethal dose of γ –irradiation. *J. Radiol. Prot.*, 19, No: 2, 171–176 (1999).
69. Yukawa GS., Mune M., Otani H., Tone Y., Liang M., Iwahashi H., Sakamoto W.: Effects of Coffee Consumption on Oxidative Susceptibility of Low-Density Lipoproteins and Serum Lipid Levels in Humans. *Biochemistry (Moscow)*, 69, No:1, 70-74 (2004).
70. Kamat JP.,Bloor KK.,Devasagayam TPA.,Jayashree B.,Kesavan PC.:Differential modification by caffeine of oxygen-dependent and independent effects of γ -irradiation on rat liver mitochondria. *Int. J. Radiat. Biol*, 76, No: 9, 1281-1288 (2000).
72. Nikolic J., Bjelakovic G., Stojanovic I.: Effect of caffeine on metabolism of L-arginine in the brain. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 244, 125–128 (2003).
73. Tanuma A., Saito S., Ide I., Sasahara H., Yazdani M., Gottschalk S., Nakamoto T., Abiko Y.: Caffeine Enhances the Expression of the Angiotensin II Type 2 Receptor mRNA in BeWo Cell Culture and in the Rat Placenta. *Placenta*, 24, 638–647 (2003).
- 74.Tofovic SP, Kusaka H, Rominski B, Jackson EK.: Caffeine increases renal renin secretion in a rat model of genetic heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol.*, 33 (3), 440-50 (1999).
- 75.Tofovic SP, Jackson EK.: Effects of long-term caffeine consumption on renal function in spontaneously hypertensive heart failure prone rats. *J Cardiovasc Pharmacol.*, 33(3), 360-6 (1999).
- 76.Tofovic SP., Kost CK., Jackson EK., Bastacky SI.:Long-term caffeine consumption exacerbates renal failure in obese, diabetic, ZSF1 (fa-facp) rats. *Kidney International*, 61(4), 1433–1444 (2000).
77. Tofovic SP., Rominski BR., Bastacky S., Jackson EK., Kost CK.:Caffeine augments proteinuria in puromycin- aminonucleoside nephrotic rats. *Ren Fail.*, 22(2),159-179 (2000).
78. Tofovic SP., Kusaka H., Jackson EK., Bastacky SI.: Renal and metabolic effects of caffeine in obese (fa/fa(cp), diabetic, hypertensive ZSF1 rats. *Ren Fail.*, 23(2), 159-73 (2001).
79. Berry NM., Rickards CA., Newman DG.: The effect of caffeine on the cardiovascular responses to head-up tilt. *Aviat Space Environ Med.*, 74(7), 725-30 (2003).
80. Shin HY., Lee CS., Chae HJ., Kim HR., Baek SH., An NH., Kim MH.:Inhibitory effect of anaphylactic shock by caffeine in rats. *Int J Immunopharmacol.*, 22(6), 411-8 (2000).
81. Massey LK., Sutton RA.: Acute caffeine effects on urine composition and calcium kidney stone risk in calcium stone formers. *J Urol.*, 172(2), 555- 8 (2004).
- 82.Van Dam RM., Feskens EJM.: Coffee consumption and risk of type 2 diabetes mellitus. *Lancet*, 360,1477–78 (2002).

83. Mukhopadhyay S., Mondal A., Poddar MK.:Chronic administration of caffeine: effect on the activities of hepatic antioxidant enzymes of Ehrlich ascites tumor-bearing mice. *Indian J Exp Biol.*, 41(4), 283-9 (2003).
84. Martin JV., Nolan B., Wagner GC., Fisher H.: Effects of dietary caffeine and alcohol on liver carbohydrate and fat metabolism in rats. *Med Sci Monit.*,10(12), 455-61 (2004).
85. Han LK., Kai F., Okuda H.:Effects of long-term administration of caffeine on fat storage in ovariectomized rats. *Yakugaku Zasshi*, 124(11), 841-6 (2004).
86. Sullivan GW., Luong LS., Carper HT., Barnes RC., Mandell GL.:Methylxanthines with adenosine alter TNF alpha-primed PMN activation. *Immunopharmacology*, 31(1), 19-29 (1995).
87. Sondermeijer HP., Van Marle AG.J, Kamen P., Krum H.: Acute Effects of Caffeine on Heart Rate Variability. *The American Journal of Cardiology*, 90, 906-907, (2002).
88. Bandyopadhyay BC., Poddar MK: Caffeine-induced increase of adenosine deaminase activity in mammalian lymphoid organs. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.*,16(10),731-3 (1994).
- 89.Acquas E., Tanda G., Chiara GD.:Differential Effects of Caffeine on Dopamine and Acetylcholine Transmission in Brain Areas of Drug-naïve and Caffeine-pretreated Rats. *Neuropsychopharmacology*, 27, No:2, 182-193 (2002).
90. Murphy JA., Deurveilher S., Semba K.: Stimulant doses of caffeine induce c-Fos activation in orexin/hypocretin-containing neurons in rat. *Neuroscience*, 121, 269–275 (2003).
91. Al Moutaery K., Al Deeb S., Ahmad Khan H., Tariq M.:Caffeine impairs short-term neurological outcome after concussive head injury in rats. *Neurosurgery*, 53(3), 704-11; discussion 711-2 (2003).
92. Garrett BE.,Griffiths R.: The role of dopamine in the behavioral effects of caffeine in animals and humans. *Pharmacology biochemistry and behavior*, 57, No:3, 533-541 (1997).
93. Gotoh J., Kuang TY., Nakao Y., Cohen DM., Melzer P., Itoh Y., Pak H., Pettigrew K., Sokoloff L.: Regional differences in mechanisms of cerebral circulatory response to neuronal activation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 280, 821–829 (2001).
94. Ascherio A., Chen H.: Caffeinated clues from epidemiology of Parkinson's disease. *Neurology*, 61(11 Suppl 6) , 51-4 (2003).
95. Schwarzschild MA., Xu K., Oztas E., Petzer JP, Castagnoli K., Castagnoli N., Chen JF.: Neuroprotection by caffeine and more specific A2A receptor antagonists in animal models of Parkinson's disease. *Neurology*, 61(Suppl 6), 55–61 (2003).

96. Yamato T., Yamasaki S., Misumi Y., Kino M., Obata T., Aomine M.: Modulation of the stress response by coffee: an in vivo microdialysis study of hippocampal serotonin and dopamine levels in rat. *Neuroscience Letters*, 332, 87–90 (2002).
97. Maia L., Mendonca A.: Does caffeine intake protect from Alzheimer's diseases *Eur J Neurol.*, 9(4), 377-382 (2002).
98. Yazdani M., Ide K., Asadifar M., Gottschalk S., Joseph F., Nakamoto T.: Effects of caffeine on the saturated and monounsaturated Fatty acids of the newborn rat cerebellum. *Ann Nutr Metab.*,48(2), 79-83 (2004).
99. Brodbelt A, Stoodley M. An Anatomical and Physiological Basis for CSF Pathway Disorders. In: Mallucci C, Sgouros S, eds. *Cerebrospinal Fluid Disorders*. New York, Informa Healthcare, 2010;01-17
100. Raybaud C, Greenberg G. Imaging (Normal and Abnormal). In: Mallucci C, Sgouros S, eds. *Cerebrospinal Fluid Disorders*. New York, Informa Healthcare, 2010;66-109
101. Zamboni P, et al. The severity of chronic cerebrospinal venous insufficiency in patients with multiple sclerosis is related to altered cerebrospinal fluid dynamics. *Functional Neurology* 2009; 24(3): 133-138
102. Scollato A, Tenenbaum R, Bahl G. et al. Changes in Aqueductal CSF Stroke Volume and Progression of Symptoms in Patients With Unshunted Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2008;29:192–97
103. Bradley WG Jr, Whittemore AR, Kortman KE, et al. Marked cerebrospinal fluid void: indicator of successful shunt in patients with suspected normal-pressure hydrocephalus. *Radiology* 1991;178:459–66
104. Bradley WG, Bahl G, Alksne JF. Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus May Be a “Two Hit” Disease: Benign External Hydrocephalus in Infancy Followed by Deep White Matter Ischemia in Late Adulthood. *Journal Of Magnetic Resonance Imaging.* 2006;24:747–755
105. Andeweg J. Intracranial venous pressures, hydrocephalus and effects of cerebrospinal fluid shunts. *Child's Nervous System.* 1989;5:318-323

