

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROŞİRÜRJİ
ANABİLİM DALI

**“DENEYSEL HAYVAN MODELİNDE AĞIR
KAFA TRAVMASI SONRASI İNTRAKAROTİD
MANNİTOL İNFÜZYONUNUN BEYİN ÖDEMİ
ÜZERİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ”**

Dr. CEREN KIZMAZOĞLU

UZMANLIK TEZİ

İZMİR – 2012

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROŞİRÜRJİ
ANABİLİM DALI

**“DENEYSEL HAYVAN MODELİNDE AĞIR KAFA
TRAVMASI SONRASI İNTRAKAROTİD MANNİTOL
İNFÜZYONUNUN BEYİN ÖDEMİ ÜZERİNE ETKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ”**

UZMANLIK TEZİ

Dr. CEREN KIZMAZOĞLU

**DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ
Doç. Dr. ERCAN ÖZER**

TEŞEKKÜR

Dokuzeylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirürji Anabilimdalı'nda hazırlamış olduğum tıpta uzmanlık tezimin tüm aşamalarında ve uzmanlık eğitimim süresince her türlü yardım ve desteğinden dolayı tez danışmanım Doç. Dr. Ercan Özer'e teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresi boyunca bilgi, beceri veyardımlarını esirgemeyen Nöroşirürji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Ümit Acar başta olmak üzere değerli hocalarım Prof. Dr. Metin Güner, Prof. Dr. Nuri Arda, Prof. Dr. Serhat Erbayraktar, Prof. Dr. Kemal Yücesoy, Doç. Dr. Burak Sade, Uzm. Dr. Orhan Kalemci'ye, tüm çalışma arkadaşlarıma; tezimin hazırlanmasındaki katkılarından dolayı Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalından Prof. Dr. Necati Gökmen'e, Biyokimya Anabilim Dalından Prof. Dr. Halil Resmi ve biyolog Kerim Gündüz'e, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalından Prof. Dr. Alper Bağrıyanık ve Uzm. Dr. Serap Cilaker Mıcılı'ya, Deney Hayvanları Laboratuvarı öğretim üyesi Prof. Dr. Osman Yılmaz'a ve araştırma görevlisi Efsun Kolatan'a, Prof. Dr. Hasan Havıçcıoğlu'na teşekkür ederim.

En önemlisi, asistanlığım ve tez hazırlama sürecim boyunca gösterdiği destek ve güveni için sevgili eşim Deniz Kızmazoğlu'na...

Dr. Ceren KIZMAZOĞLU

Nöroşirürji Anabilim Dalı

Araştırma Görevlisi

İzmir 2012

İÇİNDEKİLER

İçindekiler	I-III
Tablolar Dizini	IV
Şekiller Dizini	V
Resimler Dizini	VI
Kısaltmalar	VII
ÖZET	1
SUMMARY	3
1. GİRİŞ VE AMAÇ	5
2. GENEL BİLGİLER	7
2.1 Kafa travması	7
2.1.1 Tanım, epidemiyoloji	7
2.1.2 Kafa travmalarının tarihçesi	8
2.1.3 Kafa travmasının değerlendirilmesi	9
2.2 Kafa travmasının patofizyolojisi	10
2.2.1 Primer beyin hasarı	13
2.2.1.1 Skalp yaralanmaları	13
2.2.1.2 Kranyum fraktürleri	14
2.2.1.3 Kafa içi hasarlanmalar	14
2.2.2 Sekonder beyin hasarı	16
2.2.3 Sekonder hücre hasarında temel biyolojik mekanizmalar	18
2.2.3.1 Kalsiyuma bağımlı hücre hasarı	19
2.2.3.2 Eksitotoksisite	20
2.2.3.3 İnflamasyon	21
2.2.3.4 Oksidatif hasar	24
2.2.4 Travmatik beyin hasarında ikincil hasardan koruyucu antioksidan mekanizmalar	26
2.2.5 Malondialdehit	27
2.2.6 Katalaz	28
2.3 Beyin ödemi	29
2.3.1 Tanım	29
2.3.2 Sınıflama	29
2.3.2.1 Vazojenik ödem	29

2.3.2.2	İskemik ödem	29
2.3.2.3	Osmotik ödem	30
2.3.2.4	Sitotoksik ödem	30
2.3.2.5	İnterstisyel ödem	30
2.3.3	Ödem sıvısının özellikleri	30
2.4	Mannitol	31
2.4.1	Mannitolün kafa içi basıncını düşürücü etkisini açıklayabilecek olası mekanizmalar	32
2.4.2	Mannitolün yan etkileri	35
3.	GEREÇ VE YÖNTEM	36
3.1	Deney hayvanları	36
3.2	Deney hayvanı grupları	36
3.3	Sıçanlara anestezi uygulanması	36
3.4	Travma aleti	37
3.5	Sıçanların hazırlanması	39
3.6	Kafa travmasının oluşturulması	41
3.7	Grupların oluşturulması ve çalışmanın yürütülmesi	42
3.8	Histopatolojik inceleme	46
3.8.1	Işık mikroskopik doku takip protokolü	46
3.8.2	Kresil violet boyaması	47
3.8.3	Histomorfometrik ölçümler	47
3.9	Biyokimyasal değerlendirme	47
3.9.1	MDA ölçümü	47
3.9.2	Katalaz ölçümü	48
3.10	Verilerin istatistiksel analizi	48

4.	BULGULAR	49
4.1	Histopatolojik sonuçlar	49
4.2	Biyokimyasal sonuçlar	56
4.2.1	MDA sonuçları	56
4.2.2	Katalaz sonuçları	57
5.	TARTIŞMA	59
6.	SONUÇLAR	63
7.	KAYNAKLAR	64

TABLolar DİZİNİ

No	Başlık	Sayfa
1	Glasgow Koma Skalası	9
2	Işık mikroskopik doku takip protokolü	46
3	Grupların prefrontal korteks nöron sayımlarının ortalama ve standart sapmaları	49
4	Dört grubun prefrontal korteks nöron sayımlarının değerlendirilmesi	49
5	Nöron sayılarının grup 1 (sham) ve grup 2 (kontrol) arasında karşılaştırılması	50
6	Nöron sayılarının grup 3 (intravenöz mannitol) ve grup 2 (kontrol) arasında karşılaştırılması	50
7	Nöron sayılarının grup 4 (intrakarotid mannitol) ve grup 2 (kontrol) arasında karşılaştırılması	51
8	Nöron sayılarının grup 3 (intravenöz mannitol) ve grup 4 (intrakarotid mannitol) arasında karşılaştırılması	51
9	Nöron sayılarının intrakarotid mannitol verilen grupta (Grup 4)) sağ ve sol hemisferler arasında karşılaştırılması	52
10	Sıçanların ortalama±standart sapma (SS) doku ağırlıkları	56
11	Sıçan beyin dokularının ortalama MDA düzeyleri	56
12	Sıçan beyin dokularının ortalama katalaz düzeyleri	57
13	Biyokimyasal veriler	58

ŞEKİLLER DİZİNİ

No	Başlık	Sayfa
1	Sekonder hücre hasarında gelişen biyolojik mekanizmalar.	18
2	TBH'dan sonra oksidatif hasar mekanizmaları	25
3	Travma aleti	38
4	Kafa travması modelinde travma öncesi rat verteksinin hazırlanışı	40

RESİMLER DİZİNİ

No	Başlık	Sayfa
1	Sıçanın başının traş edilerek hazırlanması	39
2	Verteksi kaplayan periostun sıyırılması	40
3	Sıçanın travma aletinin altına yerleştirilmesi	41
4	Sıçanın travma öncesi sabitlenmesi	42
5	Kuyruk veninden intravenöz mannitol uygulanması	43
6	Karotisin bulunması	44
7	Karotise branül ile girilmesi	45
8	Karotisten mannitol infüzyonuna hazırlık	45
9	Sham grubuna ait prefrontal korteks kesitinde nöron dağılımı	52
10	Kontrol grubuna ait prefrontal korteks kesitinde nöron dağılımı	53
11	İntravenöz mannitol grubuna ait prefrontal korteks kesitinde nöron dağılımı	54
12	İntrakarotid mannitol grubuna ait prefrontal korteks kesitinde nöron dağılımı	55

KISALTMALAR

AKT: Ağır kafa travması

AMPA: Amino 3-Hidroksi 5-Metil 4-Isoxazole Propioynik Asid

ATP: Adenozintrifosfat

BOS: Beyin Omurilik Sıvısı

CAT: Katalaz

DAH: Diffüz Aksonal Hasar

DEÜTFDHAL: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Hayvanları Araştırma Laboratuvarı

DNA: Deoksiribo Nükleik Asit

EAA: Eksitator Amino Asit

eNOS: endotelial kaynaklı Nitrik Oksit Sentetaz

GKS: Glasgow Koma Skalası

GSH-Px: Glutatyon peroksidaz

GSH: Glutatyon

iNOS: inflamatuvar Nitrik Oksit Sentetaz

KBB: Kan Beyin Bariyeri

KİB: Kafa İçi Basınç

MDA: Malondialdehid

NaCl: Sodyum klorür

NMDA: N-Metil D-Aspartat

nNOS: nöronal kaynaklı Nitrik Oksit Sentetaz

NO: Nitrik Oksit

ROT: Reaktif oksijen türleri

SOD: Süperoksit dismutaz

SOR: Serbest Oksijen Radikali

SS: Standart Sapma

SSS: Santral Sinir Sistemi

TBA: Tiyo Barbütirik Asit

TBH: Travmatik Beyin Hasarı

TGF- β : Transforming Growth Faktör beta

TNF- α : Tümör Nekrozis Faktör alfa

ÖZET

DENEYSEL HAYVAN MODELİNDE AĞIR KAFA TRAVMASI SONRASI İNTRAKAROTİD MANNİTOL İNFÜZYONUNUN BEYİN ÖDEMİ ÜZERİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Amaç: Bu çalışmada, ağır kafa travması oluşturulan ratlarda, mannitolün intravenöz ve intrakarotid olarak uygulanmasının beyin ödemi üzerindeki etkilerinin araştırılması amaçlandı.

Gereçler ve yöntem: Wistar Albino türü 24 adet dişi sıçanın oluşturduğu dört gruba çalışmaya alındı. Oluşturulan gruplar şu şekildeydi: Grup 1: Sham (Anestezi uygulanıp travma oluşturulmayan grup), Grup 2: Travma uygulanan, tedavi uygulanmayan, Grup 3: Travma uygulanan, tedavide mannitol %20'lik 1 gr/kg intravenöz verilen, Grup 4: Travma uygulanan, tedavide mannitol %20'lik 1 gr/kg intrakarotid verilen gruplardı. Kafa travması oluşturduktan bir saat sonra 3. ve 4. gruplara 1 gr/kg mannitol uygulandı. Travma sonrası 4. saatte sakrifikasyon sonrası biyokimyasal olarak beyin dokusunda malondialdehid (MDA) ve katalaz düzeyleri bakıldı. Doku örnekleri rutin histolojik doku takibinden geçirilerek, prefrontal korteks kesitlerinde hücre sayımı yapıldı.

Bulgular: Travma oluşturulan grupta sham grubuna göre nöron sayılarının anlamlı oranda azaldığı görüldü. İntravenöz ya da intrakarotid mannitol uygulaması ile nöron sayılarının sham grubuna yakın olması sağlandı. Histopatolojik incelemede, uygulama yöntemleri arasında anlamlı fark gözlenmedi. Sağ karotid arterden mannitol uygulamasında sağ hemisferlerden elde edilen sonuçların istatistiksel olarak anlamlı olmasa da intravenöz gruba göre daha iyi olduğu görüldü. Beyin dokusunda biyokimyasal olarak ölçülen MDA düzeylerinin, travma grubunda sham grubuna göre belirgin olarak arttığı gösterildi. Travma sonrası intravenöz mannitol tedavisi verilmesi ile MDA düzeylerinin anlamlı ölçüde azaldığı gösterildi. İntrakarotid mannitol verilen grupta beklenenin aksine MDA düzeylerinin arttığı görüldü. Katalaz düzeylerinin, kafa travması grubunda sham grubuna göre artması beklenirken azaldığı görüldü. Sadece travma uygulanan gruba göre intravenöz ve intrakarotid mannitol gruplarında katalaz düzeylerinin yükseldiği görüldü. İntrakarotid mannitol grubunda katalaz düzeyleri intravenöz mannitol uygulanan gruba göre daha yüksekti.

Sonuç: Sonuç olarak, kafa travması sonrası yapılan intrakarotid mannitol tedavisi sağ hemisfer hücre sayımı sonuçları açısından bakıldığında intravenöz kullanıma göre istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha iyi sonuçlar vermiştir. MDA ölçümü sonuçlarının intravenöz uygulama lehine biraz daha iyi olması mannitolün lokal uygulanımında oksidatif stresi artırmasıyla açıklanabilir. Katalaz ölçüm sonuçları, literatürde olduğu gibi henüz katalazın travmadaki rolünün ortaya konamaması ile açıklanabilir.

Anahtar kelimeler: Ağır kafa travması, beyin ödemi, mannitol

SUMMARY

THE EFFECT OF INTRACAROTID MANNITOL INFUSION ON BRAIN EDEMA AFTER SEVERE HEAD TRAUMA IN EXPERIMENTAL RAT MODEL

Objective: The aim of this study is to investigate the effects of intravenous and intracarotid mannitol infusion on brain edema in rats with severe head trauma.

Materials and methods: In this study 24 Wistar Albino type female rats divided into four groups. The groups were like this: Group 1: Sham (rats not induced to severe head trauma), Group 2: rats induced to severe head trauma, no treatment has given, Group 3: rats induced to severe head trauma, intravenous %20 mannitol 1 gr/kg has given as treatment, Group 4: rats induced to severe head trauma, intracarotid %20 mannitol 1 gr/kg has given as treatment. One hour after severe head trauma, 1 gr/kg mannitol was administered to group 3 and 4. Four hours after severe head trauma the rats were sacrificed. MDA and catalase levels were measured in brain tissue by biochemical methods. Tissue samples were gone to routine histologic follow-up, than cell count was measured in prefrontal cortex sections.

Results: Neuron count was significantly decreased in trauma group compared to sham group. With intravenous and intracarotid administration of mannitol, neuron count was near sham group. In histopathological analysis there was no significant difference between administration methods. As the histopathological results were not istatistically significant; neuron counts from right hemisphere were better than intravenous mannitol group by administration from right carotid artery. MDA levels measured in brain tissue by biochemical method were significantly increased in trauma group compared to sham group. MDA levels were significantly decreased by administration of intravenous mannitol after traumatic brain injury. By intravenous mannitol administration after severe head trauma, MDA levels were significantly decreased. MDA level were increased in intracarotid mannitol group contrary to expected. Catalase levels were decreased as it was expected to increased in trauma group compared to sham group. Catalase levels were increased in intravenous and intracarotid mannitol groups as compared to trauma group. Catalase levels were higher in intracarotid mannitol group as compared to intravenous mannitol group.

Conclusion : As a result, when we evaluate right hemisphere neuron counts, intracarotid mannitol administration after severe head trauma gives better results than intravenous administration also it is not statistically significant. MDA measurement results are a bit better in favor of intravenous administration, this can be explained by increasing oxidative stress in local administration of mannitol. Catalase measurement results can be interpreted by unexplained role of catalase in head trauma yet as in literature.

Key words: Severe head injury, brain edema, mannitol

1.GİRİŞ VE AMAÇ:

Kafa travması öldürücü, sakat bırakıcı, uzun süre tedavi ve bakım gerektiren bir patoloji olup, ölüm nedenleri arasında ön sıralarda yer almaktadır. Her gün biraz daha hızlanan sosyal ve teknolojik yaşam koşullarında kafa travmalarının insidansı ve buna bağlı mortalite ve morbidite riski giderek artmaktadır (1). Travma sonucu santral sinir sisteminde (SSS) ilk olarak **primer beyin hasarı** meydana gelmektedir. Primer beyin hasarı skalp yaralanması, kafatası kırığı, kontüzyon, beyin laserasyonu, diffüz aksonal hasar ve intrakranial kanama (epidural, subdural, intraserebral) gibi olayları içermektedir. Ancak kafa travması sonucu oluşan hasardan sadece primer harabiyet sorumlu değildir. Primer beyin hasarını takiben ortaya çıkan bir çok karmaşık fizyopatolojik olaylara bağlı olarak **sekonder beyin hasarı** oluşmaktadır (2,3).

Beyin hasarında rol oynayan sekonder doku hasarının prognozu önemli ölçüde kötü yönde etkilediği gösterilmiştir. Bu nedenlerin bir kısmı önlenebilir ve ortaya çıkan hasar azaltılabilir (3,4). Böylece mortalite ve morbiditenin azalması mümkün olabilir. Sekonder beyin hasarının önemli bir kısmını travma sonucu beyinde antioksidan mekanizmalar arasında dengelerin bozulmasıyla açığa çıkan serbest oksijen radikalleri ile meydana gelen lipid peroksidasyonu oluşturmaktadır. Serbest oksijen radikal önleyicilerinin, tedavi edici etkileri ile SSS'de travma veya iskemi sonrası oluşan klinik ve histopatolojik olayları iyi yönde etkilediği bildirilmiştir (4).

Travma sonrası normal fizyolojisi bozulan beyinde oluşan oksidatif metabolitlerin ortamdaki uzaklaştırılması, otonöregülasyonun da bozulması nedeniyle güçleşmektedir. Ayrıca, beyin oksidatif streslere karşı savunma mekanizmasının diğer organlara göre daha az olduğu bilinmektedir (2). Bu nedenle beyin antioksidan mekanizmalarının desteklenmesi gerekmektedir. Travmaya maruz kalan beyin, oksidanlara bağlı oluşan ikincil hasardan korunduğu oranda normal fizyolojisine dönebilir (2,4). Travma ile oluşan iskemi sonrası nöronal hasarı önlemek ve kötü nörolojik sonuçları düzeltmek için, serbest oksijen radikallerinin üretimini veya dağılımını azaltmak gerekmektedir. Serbest oksijen radikallerini inhibe eden ajanların, tedavi edici etkileri ile SSS'de travma veya iskemi sonrası oluşan kötü nörolojik tabloyu olumlu yönde etkilediği bildirilmiştir (5).

Mannitol, lokal ve osmotik etkisi ile intraserebral basıncın azaltılmasında etkilidir (6,7). Travmatik beyin hasarı sonrası hücrelerde metabolik değişiklikler ve inflamatuvar yanıt oluşur. Bunun sonucu olarak da reaktif oksijen radikalleri oluşur. Bu radikallerin etkisi katalaz ve glutatyon peroksidaz aktivitesinin ölçülmesi ile belirlenebilir. Özellikle beyin ödemi klinikte kafa travması sonrası karşımıza çıkan en önemli sorunlardan biridir (8). Osmoterapi,

travmatik beyin hasarında nöroloji ve nöroşirürji yoğunbakımlarında serebral ödem ve intrakranial hipertansiyon tedavisinde en çok kullanılan yöntemdir. Klinik uygulamada birçok osmotik ajan kullanılır. Mannitol, salin, gliserol, üre ve sorbitol örnek olarak verilebilir (9). Bunlar içerisinde mannitol 1960'tan itibaren en çok kullanılan ajandır (10). Osmotik ajanların antiödem aktivitesini, sıvıyı interstisyel ve intrasellüler boşluklardan intravasküler kompartmana çekerek gösterdiği bilinir (11). Yine travmatik beyin hasarında nörojenik inflamasyonun ödem gelişimi ile ilişkili olduğu ratlarla yapılan bir çalışmada gösterilmiştir (12).

Mannitolün kafa travması sonrası intrakarotid ve intravenöz uygulamasının karşılaştırılması ile ilgili, histolojik ve biyokimyasal analizler ile ilgili yeterli literatür bulunamamıştır. Farklı ajanların ratlarda intrakarotid olarak uygulandığı ve bu şekilde nörotoksisitenin değerlendirdiği gösterilmiştir (13).

Bu çalışmada, ağır kafa travması oluşturulan ratlarda, mannitolün intravenöz ve intrakarotid olarak uygulanmasının beyin ödemi üzerindeki etkilerinin araştırılması ve karşılaştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 KAFA TRAVMASI

2.1.1 Tanım, epidemiyoloji

Kafa travması öldürücü, sakat bırakıcı, uzun süre tedavi ve bakım gerektiren patolojik bir durumdur. Her gün biraz daha hızlanan yaşam koşullarında kafa travmalarının insidansı ve buna bağlı mortalite ve morbidite riski giderek artmaktadır. Mekanik kafa travmasının etkileri kontüzyondan ağır koma ve ölüme kadar değişmektedir. Eğer hasta koma halinde (Glaskow koma skalası ≤ 8) gelirse ağır travmatik beyin hasarı (TBH) düşünülmektedir. Bu hastalardaki mortalite oranı yaşlı hastalarda daha yüksek olmak üzere % 30-50 arasında değişmektedir. TBH'na bağlı gelişen ölümlerin yaklaşık %90'ı ilk 48 saat içinde gerçekleşmekte ve genellikle beyin sapı herniasyonuna ve kontrolsüz intrakraniyal basınç artışına bağlı olduğu düşünülmektedir (14). TBH; direkt darbe, hızlı yavaşlama veya hızlanma, delici bir alet (silah) veya bir patlamadan kaynaklanan dalgalar sonucu oluşan dış etkinin neden olduğu beyin hasarını içeren heterojen bir hastalıktır. Bu etkilerin kaynağı, yoğunluğu, yönü ve süresi hasarın şeklini ve sonuçlarını belirler (15). Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre yılda 100.000'de 83,7 oranında tüm travmalara bağlı ölüm bildirilmiştir. Bu yaralanmaların büyük çoğunluğu az gelişmiş ya da gelişmekte olan ülkelerde meydana gelmektedir. Bu oran bizim ülkemizde 100.000'de 120'dir. Tüm travmalara bağlı yaralanmaların ise yaklaşık üçte biri SSS yaralanmalarını içerir. Amerika'da yılda her 100.000 kişiden 200'ü kafa travmasına maruz kalmakta ve ölüm oranı 100.000'de 25 olarak gerçekleşmektedir. TBH'na neden olan başlıca travmaların %39'unun ateşli silah yaralanmasına, %34'ünün motorlu taşıt kazalarına, %10'unun yüksekten düşmeye ve %17'sinin de diğer nedenlere bağlı olduğu saptanmıştır (16). Yüzde 25'lik oranla motorlu taşıt kazaları kafa travması nedenleri arasında ilk sırada bildirilmiştir (17). Motorlu taşıt kazalarına bağlı ölümler, bütün ölüm nedenleri içinde 5–29 yaş grubunda ikinci, 30–44 yaş grubunda ise üçüncü sırada yer almaktadır (18). Kafa travmalarının epidemiyolojisi sosyo-ekonomik seviye farklılıklarına, yaş, ırk ve cinsiyete göre değişim göstermektedir. Yapılan araştırmalarda kafa travmalarında 15-25 yaş grubunun risk yüzdesinin fazla olduğu görülürken, kafa travması insidansı 25-60 yaş grubunda düşme eğilimine girmekte, 60 yaşından sonra ise tekrar yükselmektedir. Kadın/erkek oranı 1/2-1/2.8 oranında değişmektedir. Sosyo-ekonomik seviyesi düşük toplumlarda kafa travması görülme oranı daha siktir (19). En sık nedenler; trafik kazaları, düşme, darp, iş, ev ve spor kazalarıdır. Alkol çoğunda hazırlayıcı faktördür. Kırsal kesimlerde ve sosyoekonomik seviyesi düşük toplumlarda ateşli silah yaralanmaları daha sık görülmektedir (19-21).

Ülkemizde yapılan bir çalışmada, 2006 yılı boyunca acil polikliniğine kafa travması nedeniyle başvuran 1787 olgudan kliniğe yatırılan 430 olgu değerlendirilmiş, travmatik beyin hasarının en sık iki nedeninin yüksekten düşme (%40) ve motorlu taşıt kazaları (%37) olduğu gösterilmiştir (22). Nörotravmaya klinik yaklaşım günümüzde modern acil servislerin en kalıcı ve en kapsamlı problemlerinden biridir. Her sene yaralanan çok sayıda hastaya verilen tıbbi hizmetlerin mali yükü oldukça büyüktür (23).

Özellikle son iki dekatta kafa travmalarının fizyopatolojisi hakkındaki bilgilerin artması, travmatik beyin hasarından sonra gelişen sekonder nöronal hasarın fizyolojisinin anlaşılması ile uygun tedavi yöntemlerinin uygulanması ve yoğun bakımdaki hasta bakım tekniklerindeki gelişmeler mortalite oranlarını azaltmış, prognozda belirgin iyileşme sağlamıştır (24).

2.1.2 Kafa travmalarının tarihçesi

Kafa travmaları ile ilgili ilk rapor M.Ö. 2800 yıllarında yaşayan Mısırlı hekim Imhotep'e aittir. Thabes şehri yakınlarında bir mezardan çıkarılan ve M.Ö. 1700 yıllarına ait olan bir papirusta Imhotep'e ait olan travmaların muayene tanısı ve tedavi prensipleri belirtilmiştir. Bu papirusta yazılan 48 travma vakasının 15'i kafa travması ile ilgilidir. Imhotep kafa travmalarını tedavi edilir, edilebilir, edilemez olarak üç gruba ayırmıştır. Yüzyıllar sonra bugün de, bu gruplandırma geçerlidir, ancak tedavi edilemez kafa travmaları oranı çok daha azalmıştır (25).

Avusturya ve Fransa'da cilalı taş devrine ait mezarda bulunan kafataslarının % 10'unda burr hole belirtileri görülmüştür. Avrupada tedavi amacı ile burr hole *Hippocrates* (M.Ö.460-355), *Cornecius Celcus* (M.S. 1. yy), *Galen* (M.S.131-201) gibi eski Roma tıbbi doktorlarının kullanılmıştır. İbni Sina (Avicenna) M.S. 9. yüzyılda burr hole önermiştir (25,26).

Zamanında papaların doktoru olan *Guy de Chauliac* (M.S. 1300-1386) kafatası çökme kırıklarında cerrahi tedavi uygulamıştır. *Ambroise Pare*, 1510'da Fransa kralı II.Henry'de travmatik orbita üstü kafa içi hematoma ameliyatını yapmıştır. *Berengorius Bologna* Üniversitesi'nde bir profesör olan *Caprri Jacop*, 1518'de kafa travmaları üzerine ilk kitabını yazmıştır. Bu kitap sadece nöroşirürji konuları üzerine yazılmış ilk kitaptı (27). Anadolu'da erken bronz çağında İkiztepe-Samsun yöresinde burr hole yapıldığı, bronz çağında Kültepe yöresinde yaşamış Asurların burr hole yaptıkları, arkeolojik çalışmalarda ortaya çıkarılmıştır. Arkeolojik çalışmalardaki en çarpıcı bulgu Urartu dönemine (M.Ö. 800) ait Dilkaya-Van yöresinde bulunan kafatasıdır. Kafa travması geçirmiş, orta meningeal dallarını çaprazlayan, frontalden oksipitale uzanan lineer fraktüre sahip bir hastada, muhtemelen epidural bir

hematomu boşaltmak için 11x6 cm boyutlarında serbest flep kraniotomi gerçekleştirilmiştir. Onüç tane burr hole açılmış ve bunlar bir keski yardımıyla birleştirilerek kemik kaldırılmış ve işlem sonrası tekrar yerine konulmuştur (26). M.Ö. 7. yüzyılda Knidos (Datça)'da kurulan ilk tıp okulunda pek çok ünlü tıp adamı yetiştirilmiştir. Kos (İstanköy) adasındaki M.Ö. 460 yılında doğmuş olan Hippokrat da bu bölgedendir (25, 26).

Travmatik intrakranyal lezyonların tedavisinde, 19. yüzyıl sonunda ve 20. yüzyıl başlarında nöroşirürjinin öncülerinden Victor Horsley, Harvey Cushing, W.H. Jacobson, Hugh Cairns ve Walter Dandy'nin katkıları sayesinde ilerleme elde edilmiştir. 1970'li yıllarda Hounsfield tarafından Bilgisayarlı Tomografinin geliştirilmesi ve klinik kullanıma girmesi ile kranial patolojilerin değerlendirilmesinde bir devrim gerçekleştirilmiştir (25, 26).

2.1.3 Kafa travmasının değerlendirilmesi

Bugün pek çok nöroşirürji kliniğinde beyin harabiyetinin şiddetini pratik olarak en iyi gösterdiği kabul edilen Glasgow Koma Skalası (GKS) kullanılmaktadır (28) (Tablo 1).

GKS canlılık ve serebral korteksin fonksiyonlarını belirler.

Tablo 1: Glasgow Koma Skalası (Teasdale ve Jennet 1974)

Göz açma (G)	Skor	Motor cevap (M)	Skor	Sözel cevap (S)	Skor
Kendiliğinden	4	Emirlere uyar	6	Oryante	5
Sesli uyarıyla	3	Ağrıyı lokalize eder	5	Konfüze	4
Ağrılı uyarıyla	2	Ağrı ile çeker	4	Uygunsuz cevap	3
Cevap yok	1	Fleksör cevap	3	Anlaşılmaz ses	2
		Ekstensör cevap	2	Cevap yok	1
		Cevap yok	1		

G+M+S= 15

GKS; hastaların hafif, orta ve ağır olarak sınıflandırılmasına olanak verir.

13-15 puan: Minör kafa travması

9-12 puan: Orta siddette kafa travması

8 puan ve altı: Ağır kafa travması olup, komayı ifade eder.

3 puan: En kötü durumdur.

Kafa travmalarının ciddiyeti, genellikle bilinçsizlik halinin süresine, kafatası kırığının varlığı veya yokluğuna ya da nörolojik semptomlara göre yapılır. Bu kriterler hekimin ve kliniğin tercihinine göre değişik şekilde seçilebilir.

Kortikal yüzeyden başlayarak subkortikal, diensefalik ve sonunda rostral beyin sapı, mezensefalik (midbrain) retiküler formasyona kadar etkili olan bir darbenin meydana getirdiği enerji sonucunda, basit konküzyondan derin komaya kadar değişen şuur seviyeleri gelişebilir (29).

2.2 KAFA TRAVMASININ PATOFİZYOLOJİSİ

Kafa travmalarında ortaya çıkan dokulardaki patofizyolojik değişiklikleri şu şekilde sınıflayarak değerlendirebiliriz (30-32).

A.Nöronal dokuda oluşan süreç

a.Akson

b.Sinaptik aralık

B.Vasküler dokuda oluşan süreç

C.Kan-beyin bariyerinde oluşan süreç ve beyin ödemi

D. İnflamatuvar süreç

Travmatik beyin yaralanmalarına bağlı klinik tablo; beyin dokusu, beyindeki vasküler yapıların ve kafatası kemiklerinin mekanik olarak distorsiyonu ile başlar. Travmanın tipi bu mekanik distorsiyonun lokalizasyonu ve şiddeti ile belirlenir. Buna göre travma fokal veya diffüz olabilir. Travmada etkilenen yapılara bağlı olarak primer travmatik etkiler beyin nöral dokusu, vasküler dokusu veya her ikisini de içerir. Bu etkiler daha geç ortaya çıkan sekonder olaylar ile etkilenebilirler. Bu geç ortaya çıkan ikincil etkiler afferent sinir impulslarında kesilme ve eliminasyon olup gecikmiş hücre ölümü ile sonuçlanabilir.

Direkt travmanın etkisiyle oluşmayan sekonder olaylar iskemi, beyin ödemi, artmış kafa içi basıncıdır.

Fokal beyin yaralanmasına sebep olan olayların fizyopatolojik kaskadı diffüz beyin yaralanmalarında farklılık gösterir. Fokal beyin yaralanmalarında travmatik kontüzyon veya hematomlar lokal kitle etkisi oluşturur. Bu da beyinde şifte, herniasyonlara ve beyin sapı basılarına sebep olur.

A.Nöronal dokuda oluşan süreç

a. Akson: Son yıllarda yapılan çalışmalar eskiden kabul görmüş olan, diffüz aksonal yaralanma sırasında aksonların darbenin olduğu sırada tamamen yırtılması teorisinde önemli değişiklikler yapmıştır. Bu çalışmalara göre tamamen aksonların yırtılması çok az olup daha çok olarak aksonlarda kısmi hasarlanmalar olmaktadır. Darbenin etkisi ile aksonlarda oluşan gerilmeler temel olarak Ranvier nodunda olmaktadır. Bu nodal gerilme hızlı bir aksonal hasarlanma ile sonuçlanabilirken çoğunlukla tam bir hasarlanma ile sonuçlanmaz ve gelişen diğer fizyopatolojik olaylar sonucu ya ikincil olarak aksotomiye dönüşür veya iyileşerek normal fonksiyonel yapıya geçer.

b. Sinaptik Aralık: Direkt travmanın etkisiyle aksonların Ranvier nodları üzerinde bu değişiklikler olurken aynı zamanda travma sinapslar üzerinde de değişik problemlere sebep olabilmektedir. Deneysel olarak yapılan kafa travması çalışmalarında direkt travmanın etkisiyle birçok nörotransmitter seviyelerinde değişiklikler olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmalarda özellikle eksitator aminoasitlerin (EAA) ve ekstrasellüler potasyumun 3-4 kat fazla oranlarda bu bölgede olduğu gösterilmiştir. Bir de travma üzerine iskemik olaylar eklendiğinde bu eksitator aminoasitlerdeki artış 50-60 kat seviyelere ulaşmaktadır. Ayrıca ekstrasellüler bölgede K artışı EAA'lerin salınımını tek başına da arttırabilmektedir. Bu artan EAA'ler postsinaptik aralıkta birtakım reseptörlere bağlanarak etkilerini göstermektedirler. Bu reseptörlerden olan NMDA (N-Metil D-Aspartat) reseptörleri EAA'lerin kendisine bağlanması ile nöronda depolarizasyona sebep olarak hücre içerisine kalsiyum ve sodyum girişine sebep olur. Bir diğer reseptör olan AMPA'nın (Amino 3-Hidroksi 5-Metil 4-Isoxazole Propiyonik Asid) etkisi ise sadece hücre içine sodyum, hücre dışına potasyum çıkışının sağlanmasıdır. Son yıllarda yapılan çalışmalar metabotropik EAA reseptörleri adında değişik bir reseptör çeşidinin varlığını ortaya koymuştur. Kalsiyum iyonları yaşamın temel mesajcıları olarak kabul edilir; hücre için temel fonksiyonlar olan mitozun başlaması, regülasyonu, motilite, büyüme, sekresyon gibi işlevleri düzenler. Ancak özellikle nöronlar için kontrolden çıktığında ölümcül olur. Travmadan sonra oluşan hücre içindeki kalsiyum miktarlarındaki artış hücre içinde bulunan, fosfolipaz, proteaz ve lipazları aktive ederek hücre proteinlerinin, lipidlerinin ve DNA'nın sindirilip parçalanmasına sebep olur (30-32).

Posttravmatik EAA'lerin artışı hidroksil yapımını arttırmaktadır. Ayrıca artmış hücre içi kalsiyumda sebep olduğu artmış fosfolipaz aktivitesi sebebiyle araşidonik asitlerin yıkılmasına ve bunun sonucunda oluşan serbest radikaller lipid peroksidasyonuna neden olarak kalıcı nöronal hasarlanmaya sebep olur.

B. Vasküler Dokuda Oluşan Süreç: Primer travma ile mekanik hasarlanma nöral, glial dokuda olabileceği gibi doğal olarak vasküler yapılarda da olabilir. Bu yaralanmalar sonucu gelişen kontüzyon ve intraserebral kanamaların etrafındaki dokuda ciddi boyutlarda beyin kanı akımında azalma olmaktadır. Bu akım 18 ml/100 gr/dk'nın altına düştüğünde iyonik homeostazisi sağlayacak olan enzimler çalışmamakta ve bu noktadan itibaren enerji üretimi anaerobik glikoliz ile sağlanmakta ve bu da aşırı derecede laktat üretimine sebep olmaktadır. Laktatın artması hücrede asidozise ve kalsiyum üzerinden hücrenin yıkımına kadar uzanmaktadır. Aslında, travmanın direkt etkisi ile oluşan iyonik dengenin bozulması ve bunun sonucunda meydana gelen anarşik ortamın düzeltilmesi için posttravmatik erken dönemlerde hasarlanan hücrelerde aşırı derecede enerji isteği olmaktadır. Bir de bölgesel kan akımında azalma oluşursa bu dokudaki hasarlanma artan enerji isteğinin karşılanamaması veya anaerobik glikoliz ile karşılanabilmesi sonucunda daha fazla hasarlanacaktır.

C. Kan-Beyin Bariyerinde Oluşan Süreç ve Beyin Ödemi: Beyin ödemi ağır kafa travmalı olguların hemen hepsinde oluşur. Orta şiddetteki kafa travmalarında ise bu oran %5-10 arasındadır. Posttravmatik ilk 30 dakika içerisinde ekstrasellüler volümde artış olur. Bu artışın kaynağı travmanın oluşturduğu mekanik etkiye bağlı olarak kan-beyin bariyerindeki orta ağırlıklı moleküller için olan geçici açılmadır. Posttravmatik 1. saatten sonra ekstrasellüler mesafe hızlı bir şekilde küçülerek su molekülleri hücre içerisinde artmaya başlar. Bu sırada meydana gelen glikozun mikrosirkülasyona ulaşamaması veya sekonder gelişen iskemi sebebi ile iyonik hemostazın tekrar sağlanamaması hücre içi ödemin daha da fazla artmasına sebep olur. Genel olarak beyin ödemi değerlendirildiğinde; posttravmatik ilk günde görülen beyin ödemi ister genel isterse de fokal orjin olarak vazojenikten daha fazla sitotoksik olarak kabul edilir. Vazojenik ödem pek muhtemel olarak posttravmatik 10-15 günlerde fokal kontüzyon alanlarının etrafında belirgin olmaya başlamaktadır.

D. İnflamatuar Süreç: Kafa travmalarında travma sonrası hemen ortaya çıkan fiziksel hasarlanmayı takiben devam eden ikincil doku hasarlarına sebep olan bu olaylar zincirinin bir halkasını da posttravmatik inflammatuar yanıt oluşturur. Bu yanıtın ana kaynağı primer travmanın yol açtığı doku hasarlarının ortamdan uzaklaştırılma isteği olmaktadır. Bu işlem sırasındaki en önemli nokta nötrofillerin dokuya infiltrasyonudur. Bu infiltrasyonda sellüler adheziv moleküllerin salgılanması, inflammatuar medyatörlerin üretimi, yüzeysel antikoagülan mekanizmaların bozulması ile oluşan endotel hücre hasarlanması ile tetiklenir. Nötrofillerin aktive olmaları sonucunda serbest radikaller salgılanır ve proteazlar açığa çıkar. Bunlarda vasküler yapılarda hasarlanmalara sebep olarak kan-beyin bariyerini bozup beyin ödemeine sebep olur. Bu oluşum içerisinde aslında nöronlar arasında iletişimi sağlayan, vasküler

yapının tonitesinde etkili olan ve pıhtı oluşumu ile nötrofiller üzerinde toplayıcı etkisi olan nitrik oksid (NO) yer alır. Kafa travmaları sonrası ortamda oluşan nitrik oksidi sentezleyen enzimlerden olan endotelyal kaynaklı nitrik oksit sentetaz (eNOS) serebral mikrosirkülasyonda vazodilatatör etki ile prognozu iyileştirici etki yaparken, nöronal kaynaklı olan (nNOS) ve inflamatuvar olaylarda indüklenen (iNOS) formları ile serbest radikaller oluşturarak mitokondrial fonksiyonları bozmakta ve DNA yıkımı ile direkt hücre ölümlerine sebep olmaktadır (30-32).

2.2.1 Primer beyin hasarı

Primer beyin hasarında makroskopik düzeyde bakıldığında beyaz madde yollarında kopma, fokal kontüzyonlar, intraserebral veya ekstraserebral hematomlar ve diffüz ödem görülebilir. Hücresel düzeyde ise, ilk hasardan dakikalar ya da saatler sonra, membranlarda küçük deliklerin oluşması, iyon kanallarından sızıntılar ve proteinlerde yapısal değişiklikler gibi erken sinir hasarı bulguları ortaya çıkar. Şiddetli yırtılmalar mikrohemorajilere neden olabilir.

Patofizyolojik olarak primer beyin hasarı, fokal ve diffüz olarak ikiye ayrılmaktadır. Fokal beyin hasarında kubbe ve kaide kırıkları gibi kafatası kırıkları, kontüzyon ve hematomlar görülür (15). Fokal travmalar esas olarak uygulanan lokalizasyona ve büyüklüklerine bağlı olarak morbidite ve mortaliteyi etkilerler. Diffüz aksonal hasarlar ise sıklıkla motorlu araç yaralanmalarından sonra ortaya çıkar. Beyin ve beyin sapı boyunca aksonlarda morfolojik ve fonksiyonel hasarla karakterizedir ve beyaz cevherde diffüz dejenerasyona yol açar (33). Klinik pratikte difüz aksonal hasar ve fokal hasarlar çoğunlukla birlikte görülürler (34). Sık görülen primer kafa travmalarını aşağıdaki şekilde sıralayabiliriz:

2.2.1.1 Skalp yaralanmaları

Künt travmalarda ezilme ve sıyrıлма şeklinde yaralanma olabileceği gibi şiddetli travmalarda parçalanma ve hatta kranyum üzerinden tamamen sıyrıлма şeklinde ciddi yaralanmalar olabilir. En sık görülen skalp yaralanması laserasyon veya avüzyon şeklinde olmaktadır (35).

2.2.1.2 Kranyum fraktürleri

Kafatası fraktürleri lineer, kommunike veya depresyon fraktürleri şeklinde olabilir. Fraktürlerin; üstünde uzanan bir laserasyonun varlığına veya fraktürlerin paranazal sinüslere ya da orta kulağa uzanışına göre, açık veya kapalı fraktürler olarak daha ileri bir sınıflaması yapılabilir (35).

2.2.1.3 Kafa içi hasarlanmalar

1- Kommosyo Serebri: Travmadan hemen sonra kısa bir süre için şuur kaybıyla karakterize klinik tabloya kommosyo serebri denir. Bu, beyinde patolojik bir değişiklik olmadan, fizyopatolojik olarak beyin sapındaki uyanıklık durumunu idare eden retiküler formasyonun reversibl fonksiyon bozukluğu ile açıklanmaktadır.

2- Kontüzyon ve Laserasyon: Serebral kontüzyon ile laserasyon deyimleri arasında kesin bir sınır olmasa da, kontüzyon denilince; beyinde, sıyrıklar ve eziklerin yaygın olarak bulunduğu anlaşılır. Doku ve vasküler sistem yırtılmamıştır. Fakat kapiller staz oluşmuş, BOS emilimi azalmış ve ödem meydana gelmiştir. Yer yer peteşiyel kanamalar görülebilir. Laserasyonda ise olay daha lokalize ve daha ciddidir. Damarlar yırtılmış ve beyin dokusunun bütünlüğü bozulmuştur. Beyin laserasyonunda sinir dokusu lezyonu geri dönüşümsüzdür ve hemen daima glial bağ dokusu oluşumu ile iyileşir (2, 35).

3- Epidural Hematom: Epidural hematomlar nisbeten daha az sıklıkta görülmektedir ve genellikle düşük hızlı künt travmalara bağlıdır. Epidural hematomda hastaların travma sonrası bilincini tamamen kaybetmeyen kısa süreli komaya giren ve toparlanan veya hasardan sonra devam eden komatöz halleri olur. Epidural hematomun yarısından fazlası serebral hemisferin konveksitesinde arteriya meninge media ve dallarının beslediği bölgelerde görülür. Epidural hematomlar sıklıkla temporal veya temporoparietal bölgede yer alırlar. %10'u frontal bölgede veya posteriyor fossada ortaya çıkar. Hematomun klinik tablosu klasik olarak; kısa süreli bir şuur kaybı periyodu, bunu takiben bir lusid interval ve daha sonra şuur kaybı ile fokal bulguların ortaya çıkmasıdır. En erken bulgular, ipsilateral pupilin dilate olmaya başlaması, bunu takiben internal ve eksternal okülomotor sinir paralizisi ve şuur düzeyindeki hızlı bozulmadır (2, 35).

4- Subdural Hematom: Subdural hematoma, kanın duramater ile araknoid membran arasındaki subdural mesafede toplanmasıdır. Subdural hematomların büyük çoğunluğu venöz orjinlidir (2, 34). Akut subdural hematomlar, kural olarak posttravmatiktir ve beynin hareketi ile bağlantılı lezyonlardır. Duranın iç yüzeyi ile beynin yüzeyi arasında bir köprü yapan bir venin rüptürü veya beynin yüzeyindeki küçük bir arterin rüptürü ile oluşabilir, bunlar kafatası kırığının varlığında sıkça görülmelerine rağmen kırık yeri subdural hematomun karşı tarafında olabilir. Beyinde hemorajinin en sık kaynağı, genellikle patlamaya hazır lob olarak adlandırılan temporal lobun temporal polünün laserasyonu olabilir (2, 34).

5- İntraserebral Hematom: İntrakraniyal hemoraji hafif veya şiddetli kafa travmalarından sonra oluşur ve genellikle kitle lezyonu oluştururlar. Parankim içerisindeki kan, bilgisayarlı tomografide hiperdens gözlenir. İntraparankimal hematomların pek çoğu travmadan ancak 24 saat sonra görünür hale gelir. Bu nedenle klinik kötüleşme veya progresif kontrol edilemeyen intrakraniyal hipertansiyon durumlarında yeniden görüntüleme çalışmaları yapılmalıdır. Büyük intraserebral hematomlar, beynin frontal ve temporal bölgelerinde bulunur. İntraserebral hematomlar, kurşun yaralanmaları, perforasyon yaralanmaları ve depresyon fraktürleri gibi darbenin, kafanın nispeten küçük bir bölgesine isabet ettiği vakalarda görülür (34).

Kontüzyon, beynin derin yapılarının deformasyonu olup komaya kadar varabilen bilinç kaybı ile seyreden yaygın nörolojik hasara yol açar ve diffüz aksonal hasar (DAH) daha hafif bir formu olarak kabul edilir. “kup” veya “kontrakup” kontüzyonlar vasküler harabiyet ile doku harabiyetinin kombinasyonu ile oluşur. Kup kontüzyon, kafatasına direkt olarak gelen darbeye bağlı bir kuvvetin etkili olduğu bölgede, kontrakup kontüzyon ise darbeye bağlı kuvvetin etkili olduğu bölgenin zıt tarafında, beynin deforme olup tekrar eski şeklini alması sürecinde meydana gelen negatif basınç sonucu oluşur (36).

Travmatik intrakraniyal kanamalar, ağır TBH bulunan hastaların %25 - %35’ inde, orta TBH olan hastaların %5-%10’unda görülebilmektedir (15).

DAH, genellikle motorlu araç kazalarından sonra fokal ve diffüz beyin travmasında travmanın şiddetinden bağımsız olarak oluştuğu gibi iskemi sonucu da ortaya çıkabilir (37). Beyin ve beyin sapı boyunca aksonlarda morfolojik ve fonksiyonel hasarla karakterizedir ve beyaz cevherde diffüz dejenerasyona yol açar (33). DAH’nın kötü prognoz için gerçekçi bir gösterge olduğu kanıtlanmıştır ancak hala tanı koymada güçlükler vardır (38). DAH’na yol açan, ilk travmanın etkisi ile oluşan yırtılma kuvvetlerinin dışında gecikmiş başka mekanizmaların olduğu görülmüştür. Travmayı takiben gelişen primer beyin hasarında DAH’nın karakteristik özellikleri olarak, şişen aksoplazmaya ait amorf, belirgin bir şekle

sahip olmayan ve retraksiyon topları olarak adlandırılan, beyaz cevher içerisine dağılmış aksonal parçalanmalar görülür (39).

Aksonal hasar için özgül immunohistokimyasal belirteçler, gelişmiş görüntüleme teknikleri ve serum biyobelirteçlerinin kullanılması ile beyaz cevher hasarının ilerleyen ve gecikmiş dejeneratif bir süreç olduğu orta ve şiddetli TBH'nda oluşabileceği gösterilmiştir.

Yapılan çalışmalar, beyaz cevher hasarının aktif ilerleyen bir süreç olduğunu göstermiştir. Travmayı takiben inflamasyonun neden olduğu aktif lezyonlar görülür, hücre iskeletinde kırılmalar olur ve sonuçta aksonal iletim bozulur. Beyaz cevher lezyonlarının daha önce düşünülenenden daha fazla olarak birçok semptomdan sorumlu olabileceği ve hafif TBH'ndan sonra hastaları etkileyen ilerleyen nörokognitif sorunların kaynağı olabileceği artık kabul edilmektedir (34).

2.2.2 Sekonder beyin hasarı

Primer beyin hasarı, travma sırasında direkt olarak mekanik kuvvetlerin etkisiyle oluşmaktadır. Sekonder beyin hasarı ise travmadan bir süre sonra ortaya çıkan ve başlangıçtaki darbeye karşı vücudun sistemik fizyolojik cevabı sonucunda oluşan nöronal hasardır. Beyin travmasını takiben nöronal hasarın yayılmasında rol oynadığı düşünülen birçok biyokimyasal madde mevcuttur. Bu maddelerin salınımı hücrelerin membran bütünlüğünü bozarak ve iyon değişikliklerine yol açarak hasar görmüş olan beynin daha da kötüleşmesine yol açacak bir süreci başlatmaktadır. Bu maddeler glutamat ve aspartat gibi eksitator aminoasitler, sitokinler ve serbest radikallerdir (40,41).

Hipoksi ve hipotansiyon sekonder beyin hasarının oluşmasında temel rol oynamaktadır. Travmadan sonraki ilk 24 saat içinde serebral kan akımı normal bireylerdekinin yarısına kadar inmekte ve iskemik sınırlara varmaktadır. Yapılan otopsilerde %80 oranında posttravmatik iskemik lezyonlara rastlanmıştır (34). Kafa travması sürecindeki olaylar genellikle aynı anda gerçekleşir ve intrakraniyal olarak birbirlerine karşı etkileri karmaşık olabilmektedir. Beyin perfüzyon basıncındaki düşüş, intrakraniyal basıncın artması veya sistemik arteriyel basıncın azalmasına bağlıdır. Sonuçta serebral dolaşım zarar görebilmektedir. Eğer sistemik hipoksi mevcutsa beyin oksijenasyonunun daha fazla tehlike altında olduğu söylenebilir (42).

Serebral kan akımı, 100 gram beyin dokusundan 1 dk'da geçen mililitre cinsinden kan miktarıdır ve beyinde bölgesel olarak değişmekle beraber, ortalama 50 mL/100 g/dk'dır. Serebral kan akımı 18 mL/100 g/dk'nın altına düşerse geri dönüşümsüz nöronal hasar ortaya çıkar. Serebral perfüzyon basıncı, kanı beyine iten güç olup, ortalama arteriyel kan basıncı ve kafa içi basıncı arasındaki farktan oluşur [Serebral perfüzyon basıncı = ortalama arteriyel kan

basıncı - kafa içi basınç (KİB)]. Serebral vasküler direnç ise, kanın serebral arterlerden venlere doğru akımına karşı koyan güçtür. Bu da başlıca kan viskozitesine ve vasküler faktörlere bağlıdır (34). Serebral kan akımı değişikliklerinde serebral arterler, kapillerler, venüller ve venler önemli rol oynarlar. Serebral kan akımı değerleri serebral vasküler direnç ile değişir. Direnci azaltan; kan pH düşmesi, serebral metabolizmanın artması, pCO₂'nin artması ve pO₂'nin 50 mmHg'nın altına inmesi gibi faktörler serebral vazodilatasyona neden olarak serebral kan akımını artırır. Direnci artıran; kan pH yükselmesi, serebral metabolizmanın azalması ve pCO₂'nin azalması gibi faktörler de serebral vazokonstrüksiyona neden olarak serebral kan akımını azaltır (43).

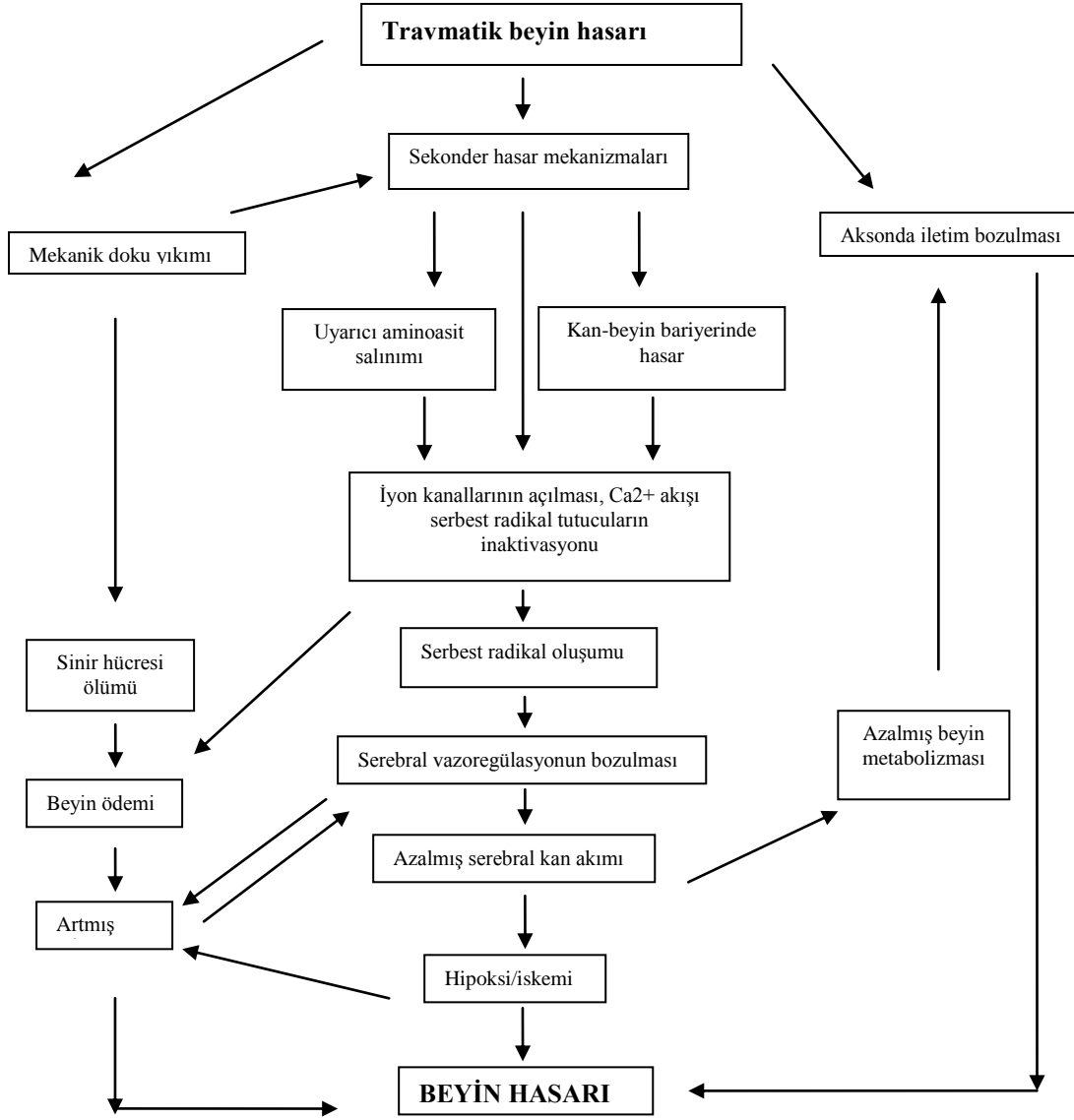
Akut kafa travmasında KİB'ın artması serebral kan akımını azaltır. Bunun sonucu olarak beyine gitmek üzere arkus aorta ve karotid arterlerden geçen kan miktarı azalır ve aortik ark ve karotid sinüste bulunan baroreseptörlerden kalkan impulslar bulbusta bulunan vazomotor refleksi uyarak kalpten pompalanan kanı artırır. Böylece sistemik arteryel kan basıncını artırarak serebral kan akımının artmasına neden olur ve beyin dokusunun beslenmesi için gerekli olan perfüzyon basıncını sağlamaya çalışır. "Cushing refleksi cevabı" olarak bilinen bu koruyucu mekanizma klinikte ani tansiyon yükselmesi ile kendini gösterir (44).

Akut kafa travmalı hastalarda, serebral dokuların kanlanması için gerekli olan perfüzyon basıncı 70 mmHg'nın üzerinde olmalıdır (34). 50 mmHg'nın altına indiğinde hipoksi, 40 mmHg'nın altına indiğinde iskemi oluşur ve beyinde otoregülasyon bozularak irreversible değişiklikler başlar (45).

Kafa travmasında prognozu etkileyen faktörlerden birisi de KİB'tır. KİB'ın normal değerleri erişkinlerde 0–10 mmHg'dır. Erişkinlerde 20 mmHg (1 mmHg = 1.36 cmH₂O) üzeri basıncın 5 dakikadan uzun sürmesi patolojik olarak kabul edilir. KİB arttığında önce kan, sonra da BOS kafa içi boşluğunu terk eder ve bunların terk ettiği yeri beyin doldurur ve herniasyon tabloları oluşur. KİB'ın normal sınırlarda tutulması, kafa travmalarında mortalite ve morbiditeyi düşürmektedir ve tüm tedavilerde KİB'ı azaltmak amaçlanmalıdır (34).

2.2.3 Sekonder hücre hasarında temel biyolojik mekanizmalar

Şekil 1: Sekonder hücre hasarında gelişen biyolojik mekanizmalar (46).



Bütün kafa travmaları değişik süreç ve sonuçlara yol açabilecek birçok farklı patofizyolojik mekanizmaları başlatabilir (Şekil 1). Sekonder hasar saatler veya günler sonra gelişir ve kalsiyuma bağımlı hücre hasarı, nörotransmitter salınımı, ROT oluşumu, gen aktivasyonu, mitokondriyal disfonksiyon ve inflamatuvar yanıtı içerir (15).

2.2.3.1 Kalsiyuma bağımlı hücre hasarı

Beyaz ve gri cevherdeki sekonder hasarın ilerlemesinde, anormal kalsiyum dengesi önemli rol oynamaktadır. Sinir hücre hasarında eksitotoksik hücre ölümü, programlanmış hücre ölümünün başlaması ve postsinaptik reseptör modifikasyonları ile ilişkilidir. Aksonal hasarda kalsiyum, aksonlar arasındaki bağlantının kesilmesi ile sonuçlanan olaylar kaskadını başlatır. Hem sinir hem de aksonal hasarda fazla kalsiyum erken mitokondriyal şişme ile ilişkilidir (47). Mitokondri tarafından fazla kalsiyum tutulması kendi membranında depolarizasyona, membran permeabilite geçiş porlarının açılmasına ve programlanmış hücre ölümü faktörlerinin salınışının başlamasına neden olur (48). Mitokondriyal fonksiyonun kaybolması yalnız kalsiyum tamponlama kapasitesini elimine etmez, aynı zamanda ATP bağımlı iyon pompalarının bozulması ile sonuçlanan kalsiyum akışına katkıda bulunur. İmmüsupresif ve mitokondriyal membran permeabilite porlarının inhibitörü bir ilaç olan siklosporin A'nın aksonal patoloji ve nöronal hücre kaybını azaltması bu durumun önemini açıklayan bir örnek olarak verilebilir (49).

Beyaz cevherin sekonder hasarında önemli diğer mekanizma aksonal membranın sızdırır yani hücre dışı kalsiyumun geçişine izin verir hale gelmesidir (50). Aksonda kalsiyumun artması sonucu, ana yapısal proteinleri indirgeyen enzimler uyarılır ve aksonun şeklinin korunmasından ve transporttan sorumlu proteinler zarar görür. Tüm bu olaylar taşınmış proteinlerin birikimine, aksonal ödeme ve sonunda iletimin bozulmasına neden olur (51). Bir enzim ailesi olan kalpainler aksonal hasarın ana mediatörleri olarak oldukça ilgi görmektedirler. Bu enzimlerin farmakolojik antagonistleri hayvan modellerinde güçlü bir koruma sağladıkları için beyaz cevher hasarında potansiyel tedavi hedefi olabilirler (52,53). Kalpainler hücre içi kalsiyum düzeyinin düşük olması gibi normal fizyolojik durumlarda birçok düzenleyici fonksiyonu yerine getirirler. Patofizyolojik durumlarda ise yapı ve transporttan sorumlu aksonal proteinleri hedef alırlar (54).

2.2.3.2 Eksitotoksisite

Beyin travmasını takiben uyarıcı nörotransmitter glutamatın hücre dışı konsantrasyonu artar (55). Presinaptik membrana bağlı iyon pompalarının bozulması ve kalsiyum aracılı ekzositoz, nöronlardan depolarizasyona bağlı glutamat salınımına neden olur (56). Bu fazla nörotransmisyonun hücre içi kalsiyum konsantrasyonunun toksik düzeyde artışına katkıda bulunduğu düşünülmektedir.

Glutamat reseptörleri kimyasal agonistlerine duyarlılıklarına göre AMPA (α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-isoksazolepropionik asit) veya NMDA (N-metil-D-aspartik asit) reseptörleri olarak sınıflandırılır.

AMPA reseptör iletiminde gerilmeye bağlı değişiklikler tanımlanmıştır. Benzer olarak kortikal nöronlara travmatik hasar AMPA reseptör agonistlerine artmış iletim cevabına yol açar. Hasarlı nöronlarda daha fazla AMPA reseptör iyon iletimi, güçlü hipereksitabilite, hücre içi serbest kalsiyum konsantrasyonlarında artış görülür ve diğer toksik olmayan konsantrasyonlardaki sentetik glutamat reseptör analoglarına duyarlılık gösterirler (57). AMPA reseptör duyarsızlaşmasında azalma veya fazla duyarlılık olduğunda, travmadan sonra sinaptik glutamatın kısa süreli artışına bağlı nörotoksisite hipereksitabiliteye, epileptik aktiviteye veya kalsiyuma bağlı hücre şişmesine, hücre hasarı ve ölümüne yol açabilir.

AMPA reseptörleri 4 alt birime sahiptir (GluR1-4). GluR2 alt birimi eksik reseptörler kalsiyuma fazla geçirgendir (58). TBH'nı takiben hasar alanını infiltre ettiği bilinen proinflamatuvar bir sitokin olan tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α) belirgin olarak hücre kültüründe nöronlardaki sinaptik GluR2 düzeylerini azaltır ve GluR2 alt birimi eksik AMPA reseptörlerinin yüzey ekspresyonunu artırır (59). Sinaptik glutamat ile birleştiğinde, hasarlı glia ve inflamatuvar hücrelerden salınan TNF- α tarafından kompozisyonu yeniden düzenlenen AMPA reseptörleri, hasar sonrası kalsiyumun aşırı yüklenmesine yol açar. Bir inflamatuvar mediatör ve glutamaterjik sinir iletimi arasındaki bu ilişki, AMPA reseptörlerine bağlı gecikmiş eksitotoksisite için yeni bir ışık tutmaktadır.

GluR2 alt birimi eksik AMPA reseptörleri çinkoya da fazla geçirgendir (60). Serbest çinko, çinko dengesini korumak için mitokondri tarafından alınır. Mitokondriye fazla kalsiyum alımına benzer olarak, mitokondriyal disfonksiyona, uzamış mitokondriyal membran potansiyel kaybına ve reaktif oksijen türlerinin (ROT) oluşumuna yol açar (61). Bu etkiler GluR2 kaybının nöronal hücre hasarı ve ölümünde önemli bir basamak olduğunu gösterir.

AMPA reseptörlerine bağlı hipereksitabiliteye ek olarak, birçok TBH çalışmasında artmış NMDA reseptör aktivitesine dikkat çekilmiştir. Hücre içi NMDA reseptörünün reaktif

oksijen ve nitrojen parçacıkları ile birleşmesi glutamaterjik uyarıdan sonra, başta kalsiyum iyonları olmak üzere ölümcül bir iyon akışına neden olur. Örneğin, nöronlarda nitrik oksit (NO) oluşumu NMDA reseptör aktivitesine bağlıdır. Eksitotoksikite boyunca mitokondri fazla serbest kalsiyumu tutup hücre içi kalsiyum dengesini korumaya çalışır. Mitokondrideki artmış kalsiyum düzeyleri süperoksit iyonunu içeren ROT'nin üretimini artırır. Mitokondride oluşan süperoksit iyonlarının NMDA hiperaktivitesi sonucu oluşan NO ile reaksiyonu oldukça reaktif nitratlayıcı türler olan peroksinitritleri oluşturur (61). Deneysel TBH'nda artmış peroksinitritler ölümcül hücrel süreçler olan aminoasitlerin aromatik halkalarının nitratlanmasına, lipid peroksidasyonuna, ve DNA kırılmalarına neden olur (62-64).

Travma sonrası NMDA reseptörleri ve nöronal NO oluşumu arasındaki fiziksel ilişkideki düzensizlik beyin hasarının tedavi girişimlerine ümit vermiştir. Reseptör kompleksi ve yapısal proteinler arasındaki etkileşim engellenerek, travmanın uyardığı peroksinitrit ve NO oluşumu in vitro olarak başarıyla azaltılmıştır (65).

2.2.3.3 İnflamasyon

SSS'nin dış uyarılara karşı yanıt verebildiği son 20 yıldır düşünülmektedir. Bu zamana kadar beyin dokusu, lenfatik sistemi olmadığı ve kan beyin bariyeri (KBB) hücreler ve çözünmüş maddelere karşı geçirgen olmadığı için "immünolojik açıdan ayrıcalıklı" olarak değerlendirilmekteydi (66). Yapılan çalışmalar, TBH'dan sonra KBB'den immün hücrelerin özellikle de lökositlerin göçü olduğunu göstermiştir (67). "Immünolojik açıdan ayrıcalıklı" olma teorisinin temelinde olan KBB'nin geçirimsizliğinin bozulması, artık travmadan sonraki immünolojik olaylarda kolaylaştırıcı faktör olarak düşünülmekte ve günümüzde iç doku bileşenleri ile devam eden nöroinflamasyon olarak adlandırılmaktadır (68). SSS'nin kalıcı hücreleri olan astrosit ve mikroglia, düşük düzeyde klas 1 ve 2 majör histokompatibilite kompleksleri eksprese etmenin yanında sitokin, kemokin ve onların reseptörlerini de sentezleyebilir (66).

TBH, son zamanlarda SSS'nin nöroinflamatuvar bir hastalığı olarak değerlendirilmektedir. Beyinde erken inflamasyonun göstergesi aktive mikrogliaların, nötrofillerin ve ödemin bulunmasıdır. Mikroglia, immün reaktif denetleyici bir hücre gibi davranır ve patojenlerin tutulması, konakçı savunması ve doku onarımı için gereklidir (69). Travmayı takiben mikroglia periferik makrofajdan morfolojik ve immunolojik olarak ayırt edilemez hale gelir (70). Sık kullanılan nöroinflamasyon modellerinde mikroglianın interlökinler ve ROT gibi proinflamatuvar moleküllerin ana kaynağı olduğu bildirilmiştir (71). Buna karşılık astrositlerin, anjiogeneze yardım eden büyüme faktörlerini salgılayarak, enerji

kaynağı azalmış nörona glutamin ve laktat gibi alternatif enerji kaynakları sağlayarak ve yeni oluşan nöronların farklılaşmasını destekleyerek yardımcı rolü olduğu kabul edilmiştir (72). Ne tamamıyla nörotrofik ne de nörotoksik bir hücre olan mikroglialının sinir büyüme faktörü ailesinin nörotrofinlerinin de kaynağı olduğu gösterilmiştir (73). Aynı zamanda astrositlerin glial skar oluşumunda rolü olduğu bilinmektedir ve nöronların canlılığı ve aksonal rejenerasyonda tartışmalı bir faktördür (74).

Deneysel fokal hasarda immün sistemin serebral cevabı tanımlanmışsa da, TBH sonrası ilk 24 saatte nötrofilik infiltrasyon ve 3–5 günde makrofajlarla takviye edilen inflamatuvar sürecin gerçekleşmesi aslında beyin kontüzyonuna bağlıdır (75). Buna karşılık deneysel diffüz aksonal hasarda, sistemik dolaşımdan akut nötrofil cevabı olmadan astrosit ve mikroglialının immünaktivasyonu ve periferik makrofajların infiltrasyonu gösterilmiştir. Bu immün reaksiyonlardaki farklılık KBB'deki değişik derecelerdeki bozulmalardan ya da kişinin gösterdiği immün yanıtın kaynaklanabilir. Birçok deneysel TBH araştırması fokal hasar modellerine odaklanmakla birlikte DAH'daki immün yanıt son yıllarda aydınlanmaya başlamıştır (76).

Çeşitli immün ve immün olmayan hücrelerden sistemik ve intratekal üretilen sitokinler, periferden hematojen hücrelerin takviyesi, serebrovasküler geçirgenliğin artması ve SSS'deki kalıcı hücrelerin aktivasyonunun devam etmesi ile nöroinflamasyona aracılık ederler (77). Bu mediatörler yalnızca nöroinflamatuvar yanıtın yayılmasından sorumlu değil aynı zamanda onun varlığının bir göstergesidir. Sitokinler hasarla eş anlamlı değildir. Nöroprotektif ve nörotrofik etkileri gösterilmiş olmakla beraber sinir gelişimi ve normal SSS fonksiyonlarının sürdürülmesi için gerekli oldukları da iyi bilinmektedir (66).

İnterlökin 1 (IL-1)'in zararlı etkileri, fokal hasarda mikroglialardan, diffüz hasarda nöronlar ve travmanın erken dönemlerinde açığa çıkan reaktif astrositlerden eksprese edilen IL-1 reseptörü aracılığı ile (76, 78). IL-1'den kaynaklanan hasar, yalnız sitokinin kendisine bağlı değil daha çok TNF- α , siklooksijenaz 2, fosfolipaz A2 ve prostaglandinleri içeren diğer proinflamatuvar sitokinleri aktive etmesi, onlarla sinerjistik etki göstermesi ve glutamat aracılı eksitotoksisiteyi artırmasına bağlıdır. TBH'nda IL-1 başlıca proinflamatuvar ve nörotoksik molekül olsa da astrositlerdeki nöron büyüme faktörünü uyarması ile nöroprotektif özelliğe de sahiptir (79). IL-1 ile devam eden nöroinflamasyonun kötü prognoz ile ilişkili olduğu deneysel olarak gösterilmiştir. TBH olan hastalardan serebrospinal sıvılarında yüksek IL-1 düzeylerine sahip olanlarda Glaskow Koma Skalası daha düşük bulunmuştur (80). TNF- α , IL-1 gibi, TBH çalışmalarında sadece proinflamatuvar bir sitokin olarak düşünülürken, son yıllarda olası nöroprotektif özellikleri ortaya çıkmaya başlamıştır.

TNF- α 'nın mikrogliaların üretimini ve hipertrofiye olmalarını arttırdığı, bu hücrel kaynaklardan parakrin etki ile kendi üretimini attırdığı bilinmektedir. Ayrıca özellikle diffüz hasarda önemli olan periferik dolaşımdan lökosit toplanmasını, KBB'nin bozulmasına yol açan proteolitik enzimlerin salınımını ve astrositik yeniden yapılanmanın ve nöronal rejenerasyonun inhibisyonunu destekler (81). Fokal hasar modelleri, TNF- α 'nın etkilerinin yayılan özelliğini göstermektedir. Örneğin TNF- α ekspresyonu fokal hasarlı farede kontralateral korteks ve hipokampusta artmış olarak bulunmuştur; kontrollü kortikal çarpma modellerinde ise pik serebral ödem olmadan önce en yüksek düzeyde saptanmıştır (82). Buna karşılık diffüz hasar modelleri beyin dokusunda ekspresyon olmadan 24 saat içinde serum TNF- α düzeylerinin arttığını göstermiştir. Bu da diffüz hasarın çok farklı immün yanıtlara neden olduğu tartışmasına yol açmıştır (83).

İnterlökin 6 (IL-6), nöroinflamasyonda sitokinlerin “dual rolü”ne prototiptir. Periferik ve santral olarak akut faz reaksiyonundaki rolü iyi bilinmektedir ve endotelden nöronlara kadar geniş bir kaynağa sahiptir (84). Spesifik antiinflamatuvar özellikleri, TNF- α 'nın baskılanması ve IL-1 reseptörlerinin indüksiyonunu içerir. Fakat nöroprotektif özellikleri nöron büyüme faktörünün üretimini uyarılmasına, oksidatif stres ve glutamat aracılı toksisiteye karşı savunmayı ve revaskülarizasyonu arttırmasına bağlıdır (85). Nöronlardan, astrositlerden ve mikroglialardan IL-6 üretimi SSS'de akut faz reaktanlarının ana kaynağıdır ve astrositlerin aktivasyonları IL-6'ya bağımlıdır (86). Reaktif astrogliosis, glial fibriler asidik protein eksprese eden astrositlerle belirlenir ve TBH'nın hücrel yanıtında tartışmalı bir konudur. Literatürde glial skar oluşumunu ve proinflamatuvar sitokin salınımını sürdürdüğü veya bozulmuş KBB'nin onarımına yardım ettiği kabul edilmektedir (87). DAH modelinde reaktif astrogliosis, IL-6 mRNA upregülasyonu ile birlikte ilk 2 saat içinde başlar ve travmadan sonra 2 hafta devam eder (88). İnterlökin-10 (IL-10) ve transforme edici (dönüştürücü) büyüme faktörü beta (TGF- β), immünsüpresif etkileri olan antiinflamatuvar sitokinlerdir ve etkilerini TNF- α , IL-1 ve interferon- γ gibi proinflamatuvar sitokinleri inhibe ederek gösterirler (68, 88). IL-10, santral nöroinflamasyonu azaltırken politravmalı hastalarda periferik olarak immünsüpresyona yol açar. Multitravmalı hastalarda bu çok önemlidir, çünkü sistemik antiinflamatuvar yanıtlar klinik olarak enfeksiyona yatkınlığı arttırmak gibi sekonder beyin hasarına katkı sağlayabilir. Bunun dışında antiinflamatuvar sitokinin kendisi nöroinflamasyona bağlı sekonder beyin hasarını azaltabilir. Sitokinlerin üretimini beyin dokusunda artması lokal sonucu iyileştirirken, sistemik olarak üretilmesi genel sonucu kötü etkileyebilmektedir. Bu da intraserebral ve periferik immunolojik olaylar arasındaki ilişkinin dikkat çekici bir özelliğidir. Lökosit iletişimi ve göçündeki rolleri ile bilinen kemokinler,

TBH'dan sonra periferik lökositlerin göçünü başlatırlar. Yapılan çalışmalarda kemokinlerin intraserebral üretimi gösterilmiştir (89).

Kemirgenlerde makrofaj inflamatuvar protein-2 olarak bilinen IL-8, nötrofiller için güçlü bir kemotaktik faktördür ve proteazları indükleyerek sekonder hasara aracılık ettiği bildirilmiştir (90). Şiddetli kafa travması geçiren hastalarda ilk 6 saat içinde serebrospinal sıvıda IL-8'in üretiminin arttığı gösterilmiştir. IL-8'in, kemotaksis dışında, KBB disfonksiyonunu ve nöron büyüme faktörünün üretimini uyarmak gibi etkileri de vardır (91).

Monosit kemoatraktan protein-1 kan kaynaklı monositlerin göçü için çok önemlidir (92). Diffüz hasar modelinde monosit kemoatraktan protein-1 proteininin artışı, hasardan sonra 4- 16 saat içinde gösterilmiş, ancak immünohistokimyasal inceleme ile monosit/makrofajların perivasküler görünümüne benzer olarak makrofaj inflamatuvar protein-2 ve akut nötrofilik infiltrasyon görülmemiştir (76). Bu nedenle kemokin salınım şekli nöroinflamasyonun bir yönüdür ve farklı tip primer beyin hasarı ile ilgili hücrel yanıtı düzenlediği düşünülmektedir.

Günümüzde artık SSS'nin periferik immün infiltrasyona reaktif bir yapı olmadığı ve santral immünoaktivasyonun periferik immünolojik olayları etkilediği düşünülmektedir.

2.2.3.4 Oksidatif hasar

Oksidatif hasar TBH'da gelişen sekonder hasarın önemli bir bileşenidir (Şekil-2). Beyin dokusu aşağıda sıralanan birçok özelliği nedeni ile oksidatif hasara daha duyarlıdır:

1) Beyin dokusunu oluşturan hücrelerin membranları lipid bakımından diğer organların hücrelerinden daha zengindir.

2) Nöronların membran/stoplazma oranları diğer hücrelere göre daha büyüktür, yani oran membran yönüne doğru kaymıştır.

3) Oksidatif metabolik aktivite oldukça yüksektir.

4) Oksidan strese koruyucu enzimler olan antioksidan enzim aktiviteleri düşüktür.

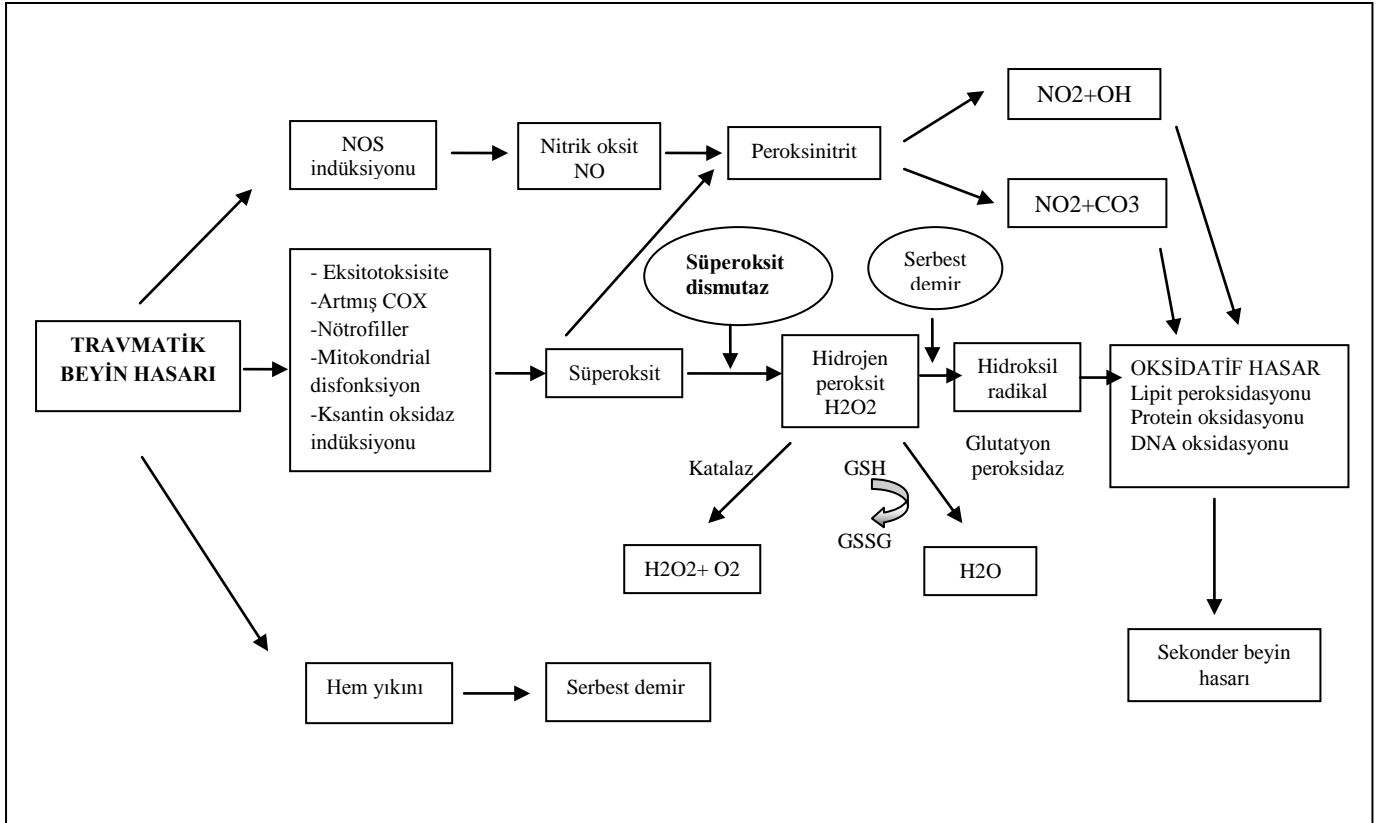
5) Spesifik nörokimyasal reaksiyonlarla endojen olarak fazla miktarda ROT üretilmektedir. Bunun en iyi örneği dopamin oksidasyonudur.

6) Periferik hasara yatkın olan uzamış akson morfolojisi ile uyumlu nöronlara özgü özellikleri vardır.

7) Nöronların son bölünmesini tamamlamış olması ve dolayısıyla bölünememesi hasara uğrayan hücrenin yerine yenisinin gelememesi sonucunu doğurmaktadır, bu da dokunun hasara daha yatkın hale gelmesine neden olmaktadır.

Bütün bu özellikleri dolayısıyla oksidatif strese diğer doku ve organlardan daha yatkın olan beyin dokusunun korunma ihtiyacı diğer dokulardan daha fazladır (92).

Şekil 2: TBH'dan sonra oksidatif hasar mekanizmaları (93).



Serbest radikaller, atomların ve moleküllerin yapısında elektronlar çiftler halinde bulunurlar. Her çift, nükleus etrafındaki boşlukta hareket eder. Serbest radikal, bir ya da daha fazla çiftleşmemiş elektron içeren yapılar olarak tanımlanır. Çiftleşmemiş elektronlar atom veya molekülün kimyasal reaktivitesini değiştirir ve onu daha reaktif hale getirirler (94, 95).

Reaktif serbest radikaller, radikal olmayan pekçok molekül ile de reaksiyona girebilirler. Böylece serbest radikal zincir reaksiyonu yoluyla yeni radikallerin ortaya çıkmasına neden olurlar (Ö: Lipid peroksidasyonu) (96).

Normal şartlar altında serbest oksijen radikal (SOR) üretimi ve yıkımı arasında bir denge vardır. İskemi yaratan olaylarda (ödem, damar hasarı, damar oklüzyonu) SOR'ların üretimi artmaktadır. Serebral iskemide rol oynayan SOR'lar arasında; süperoksit (O₂⁻), nitrik oksit (NO), hidrojen peroksit (H₂O₂) ve hidroksil radikali (OH⁻) sayılabilir (4).

Serbest radikallerin patolojik etkisiyle iki yoldan hücre hasarı gelişir:

- 1) Lipidlerin peroksidasyonu ile hücre zarının geçirgenliği bozulur
- 2) Oluşan serbest radikaller çevrelerindeki zincirleme reaksiyonun yayılmasıyla daha uzaklardaki biyolojik moleküllerle reaksiyona girerek hasar oluşturur.

Serbest radikallerin oluşturduğu patolojik süreç; lipid peroksidasyonuna yol açarak hücre membranının geçirgenliğinin bozulmasına yol açar. Bu sürece bağımlı ve bağımsız oluşan zincirleme reaksiyonlar ile hücrenin diğer organelleri içerisinde bulunan doymamış yağ asitleri, bazı enzimlerin yapısına giren proteinler, karbonhidratlar ve nükleik asitler de hasar oluştururlar (97-99).

Lipid peroksidasyonu, lipid hidroperoksitlerinin aldehit ve diğer karbonil bileşiklerine dönüşmesi ile sona erer. Peroksidasyon, membranın lipid yapısındaki değişiklikler nedeni ile zar işlevinin bozulması, oluşan serbest oksijen radikallerinin hücrenin diğer bileşenlerine etkisi ile vasküler geçirgenlikte artma, enflamasyon, ödem, kemotaksis ile sekonder hücre hasarına yol açar (97, 100, 101). Lipid peroksidasyonunun son ürünü malondialdehid (MDA) 'dir.

2.2.4 Travmatik beyin hasarında ikincil hasardan koruyucu antioksidan mekanizmalar

Reaktif oksijen türevlerinin vücutta meydana getirdiği hasarları önlemek üzere vücutta görev yapan savunma sistemlerine antioksidan savunma sistemleri adı verilir. Antioksidanlar, peroksidasyon zincir reaksiyonunu engelleyerek ve/veya reaktif oksijen türlerini toplayarak lipid peroksidasyonunu inhibe ederler. Antioksidanlar doğal (endojen) ve eksojen kaynaklı antioksidanlar veya enzimatik olan ve enzimatik olmayan antioksidanlar olmak üzere iki ana gruba ayrılırlar (73). Enzim kaynaklı antioksidanlara örnek olarak mitokondrial sitokrom oksidaz, süperoksit dismutaz (SOD), katalaz, glutatyon peroksidaz (GSH-Px), glutatyon-S-transferaz, hidroperoksidaz sayılabilir. Enzim olmayanların başında lipid fazda yer alan α - tokoferol (E vitamini), β -karoten ve suda çözünenler ise askorbik asit (C vitamini), melatonin, sistein, seruloplazmin, hemoglobin, bilirubin sayılabilir (102-104).

Süperoksit dismutaz (SOD) süperoksit hidrojen peroksite dönüşümünü katalizler. Glutatyon peroksidaz (GSH-Px) ve katalaz moleküler oksijen ve su oluşturarak hidrojen peroksiti temizler. Bunlara destek olan metallothioneinler ve ısı şok proteinleri vardır. Metallothioneinler geçiş metallere redoks aktivitelerini azaltan ve antioksidan özellikleri olan bir grup proteindir (105). Serbest radikal tutucular, genel olarak düşük molekül ağırlıklı

antioksidanlar olarak bilinirler ve beyinde de bulunurlar. Bunlar glutatyon, melatonin, ürik asit ve histidinle ilişkili moleküller gibi endojen ve tokoferoller (vitamin E), askorbik asit ve lipoik asit gibi diyetle alınan eksojen moleküllerdir. TBH'dan sonra antioksidan savunma mekanizmaları bozulur ve serbest radikal aracılı lipid peroksidasyonu, protein ve DNA oksidasyonu ile hücrel hasar ve ölüme yol açabilir. Beyin, yüksek yağ asidi içeriği nedeniyle ve total vücut oksijen içeriğinin büyük oranını kullandığı için oksidatif hasara çok duyarlıdır (106).

2.2.5 Malondialdehit (MDA)

Malondialdehid, hücre lipidlerinin okside edilerek yapılarının bozulması sonucu oluşan ana metabolittir. Doymamış yağ asidi oksidasyonunun yan ürünü olan MDA, proteinleri ve fosfolipidleri çapraz bağlayarak membranda polimerizasyona, iyon taşınmasının ve enzim işlevlerinin olumsuz yönde etkilenmesine neden olur. Hücre membran stabilizasyonunun bozulmasıyla, membran potansiyeli oluşturabilme yeteneği zarar görür. Hücre içinde aşırı kalsiyum birikir ve hücre ölür (107).

Serbest radikal etkinliği, hem plazmada hem de dokuda ölçülebilir ürünlerin oluşumuna neden olur. Peroksit ürünlerinin plazma seviyeleri ROT etkinliğinin göstergesi olarak kabul edilir. ROT ile lipidlerin peroksidasyonundan oluşan MDA, poliansatüre yağ asitlerinden bir çift bağın yeniden düzenlenmesi ile elde edilir. Oksidasyon yan ürünü olan MDA'nın oluşumu ayrıntıları ile incelenmiş ve oksidatif hasarın bir göstergesi olan tiyobarbitürik asit reaksiyonu yöntemi ile ölçmenin mümkün olduğu ortaya konulmuştur (107).

Lipit peroksidasyonu sırasında açığa çıkan ürünlerden olan MDA, konjuge dien, organik hidroperoksit ve pentan gibi ürünlerin seviyeleri kantitatif olarak ölçülebilmekte ve böylece SOR ile indüklenen peroksidasyonun derecesi belirlenebilmektedir (108). Yapılan çalışmalarda katalaz ve GSH-Px antioksidan enzimleri ile oluşan MDA ile hücrelerde oksidatif etki olduğu gösterilmiştir. Kafa travmasında hipertonic salin %7.5 ve mannitol ile ratlarda katalaz ve GSH-Px'ın arttığı gösterilmiştir. Böylece, hücreler MDA'nın oksidatif etkisinden korunurlar ve katalaz, GSH-Px metabolizması artar. Ratlarla yapılan ilgili çalışmalarda, hipertonic solisyonların orta derecede etki göstererek MDA'yı azalttığı, katalaz ve GSH-Px enzimlerini arttırdığı gösterilmiştir (11).

2.2.6 Katalaz

Katalaz, dört hem grubu içeren bir hemoproteindir. Peroksidaz etkinliğine sahip olmasına ek olarak bir molekül H_2O_2 'i elektron verici substrat ve bir diğer H_2O_2 molekülünü oksidan veya elektron alıcı olarak kullanabilir. Katalaz kan, kemik iliği, müköz zarlar, böbrek ve karaciğerde bulunur. Görevi oksidazların etkisiyle oluşan H_2O_2 'i yıkmaktır. Mikro yapılar veya peroksizomlar karaciğer dahil birçok dokuda bulunur. Bunlar oksidazlar ve katalazdan yana zengindir, bu durum H_2O_2 üreten enzimler ile bunu yıkan enzimler ile bunu yıkan enzimlerin bir grup oluşturması biyolojik bir yarar sağlar. Peroksizomal enzimlere ek olarak mitokondriyal ve mikrozomal elektron taşıyıcı sistemler ve ksantin oksidazı H_2O_2 kaynağı olarak kabul edilir (109).

GSH-Px, katalaz (CAT) ve SOD hücre korunmasında birlikte ve sinerjik olarak rol oynarlar. Her üç enzimde oksidasyona duyarlıdır. Katalaz OH ile, SOD H_2O_2 ile inaktive olur. Bu nedenle yüksek oksidatif yıkım durumlarında geriye dönüşümsüz reaksiyonlar sonucu hücre ölümü görülebilir Hücrenin diyet durumu koruyucu antioksidanları etkiler. Esansiyel eser elementler olan bakır, manganez, selenyum ve çinko reaktif oksijen radikallerini ortadan kaldıran enzimlerin yapısında yer alır. Diyetle eser elementlerin eksikliği dokularda o eser elementi içeren enzim aktivitelerinin azalmasına neden olabilir. Antioksidan enzimlerin hücrede düzeyini etkileyen en önemli faktör serbest radikallerin ve/veya oksidatif yıkımın düzeyidir. Serbest radikal üretiminde artışa neden olan ajanlarla karşılaştığında hücrenin antioksidan enzim düzeyleri yükselmektedir (110).

2.3 BEYİN ÖDEMİ

2.3.1 Tanım

Beyin ödemi, hücre içi ve/veya hücreler arası boşlukta su oranı artışı olarak tanımlanabilir. Beynin hacimsel artışı fizyopatolojik koşullar göz önünde bulundurulduğunda kan akımındaki artıştan kaynaklanabileceği gibi doku sıvılarındaki artıştan da kaynaklanabilir (111). Beyindeki damarsal yaralanma sonrası ortaya çıkan kafa içi basınç artışının gelişmesine beyinde su oranında artış ya da kan akımındaki artış aracılık eder (112-114). Ödeme bağlı kafa içi basınç artışının belirtilerini ortadan kaldırmak için beyin ödemi oluşumundaki dinamiği, damar geçirgenliği ve vazomotor işlevdeki değişiklikleri çok iyi anlamak gerekmektedir (111, 112, 115). Beyin ödeminin bir dizi fizyopatolojik tanımı yapılmıştır. Bu süreç ile ilgili ilk güncel yaklaşımlar, klasik deneyleri takiben Klatzo'nun vazojenik ödemi tanımlaması ile başlar (116).

2.3.2 Sınıflama

Beyin dokusundaki şişmenin beş tipi vardır (112, 113, 116).

2.3.2.1 Vazojenik ödem

Damar duvarı endotelinde fiziksel zedelenme sonucunda kan beyin bariyeri (KBB) bütünlüğünün bozulması sonucu gelişir. KBB bütünlüğü bozulduğunda damar içi hidrostatik basınç, plazma türevlerini hücreler arası boşluğa geçirir. Geçişte suyu beraberinde sürükler. Birikim başlıca ak maddede olur (112, 115, 117, 118). Ödematöz dokunun kimyasal analizi, elektrolit ve protein miktarlarının tayini ödemin tabiatı hakkında bilgiler verir. Vazojenik ödem travmatik beyin yaralanması sonrası, abse ve hematom çevresinde, hipotansif serebrovasküler hasarda, tümör çevresinde ve cerrahi girişimlerden sonra görülür (112, 118).

2.3.2.2 İskemik ödem

İskemik ödem başlıca hücre membranına enerji sağlayan sodyum–potasyum pompasının bozulması sonucu oluşur (119- 121). Bu durum hücre içinde sodyum ve su, hücre dışında ise potasyum artışına neden olur. Kapiller endotel hücreleri iskemiye dirençlidir ve kan beyin bariyeri başlangıçta sağlamdır. Sonrasında damar yatağından hücreler arası sıvıya sodyum geçişi devam eder. Bu arada glial hücre zarında iyon alışverişi durmuştur. Bu durum hücreler arası boşlukta giderek sodyum birikimine neden olur. Sonuçta hücre içi sıvı artışına ek olarak

hücreler arası boşlukta da su birikimi tabloya eklenir. İskemik ödem başlıca serebral korteksi etkiler (121-123).

2.3.2.3 Osmotik ödem

Normalde beyin ekstrasellüler sıvısı ve beyin omurilik sıvısı (BOS) osmolalitesi plazmaninkinden hafifçe daha yüksektir. Plazma osmolalitesi düşerse, artan osmotik basınç farkıyla su beyin dokusuna geçer. Ödem tüm beyini tutar (121, 124-127).

2.3.2.4 Sitotoksik ödem

Kan beyin bariyeri bozulmadan hücre şişmesi meydana gelir (128). Sıklıkla metaboliktir. İskemi sonrası oluşan hipoksi (kan akımı < 12 mL/100 gm/dk) ve buna bağlı Na/K ATPaz pompasının bozulması sitotoksik ödem gelişmesine neden olur. Hücre içine sodyum girişi, hücre dışına potasyum çıkışı olur ve bunu pasif difüzyonla hücre içine su girmesi takip eder (129).

2.3.2.5 İnterstisyel ödem

Drenaj kanallarının bloke olmasının bir sonucu olarak ödem gelişir. Hücre dışı sıvı boşluğunda sıvı birikimi ve proksimal dokuların genişlemesi ile meydana gelir (130). Oluşan basınç farkı nedeni ile BOS ependimden periventriküler ak maddedeki hücreler arası sahaya geçer. Vazojenik ödemden sıvının BOS özelliğinde olması ve kan beyin bariyerinin sağlam olması ile ayırt edilir (112, 121, 124, 125, 127).

2.3.3 Ödem sıvısının özellikleri

Ödemli beyin dokusunun kimyasal bileşiminin belirlenmesi değişik ödem tiplerinin ayırt edilmesinde önemlidir (121). Kimyasal analiz yöntemi ile ödem sıvısının protein ve elektrolit içeriği saptanabilir (125). Bu yaklaşım doku tarafından emilen sıvının niteliği, başka bir deyişle; plazma türevi, plazma ultrafiltratı ya da plazma ile ilintisiz bir sıvı özelliği taşıdığına karar vermek açısından önem taşır. Su içeriğinin ölçülmesi, ödem varlığının doğrulanmasında hassas bir yöntemdir (112, 117, 121, 131, 132). Ödem miktarı 48. saate kadar artış gösterdikten sonra 72. saatte azalmaya başlar, yedinci günden sonra büyük oranda kaybolur (121, 125).

Vazojenik ödeme bağlı sıvı ve elektrolit değişiklikleri ağırlıklı olarak hasarlı hemisferin ak madde hücre dışı mesafesi ile sınırlıdır. İlk üç günde su içeriğinde artma, sodyum

düzeyinde yükseliş, potasyum düzeyinde düşüş gözlenir (117, 121, 133). Bu değişiklikler plazmanın elektrolit içeriğini yansıtan yüksek sodyum ve düşük potasyum içerikli sıvının bölgeye sızması ile uyumludur (134, 135). Vazojenik ödemde beyin dokusuna serum proteininin sızması doku su miktarından bağımsızdır (112). Ödem en yüksek olduğu dönemde ödem sıvısındaki protein miktarı, su artışına oranla umulandan daha az düzeydedir. Bu durumun nedeni ya proteinin metabolik yoldan atılımı, ya sadece suyu kapsayan hücre içi bir birikim ya da bu iki sürecin bir bileşimi sonucunda olabilir (117, 136, 137).

2.4 MANNİTOL

Hipertonik ve hiperosmolar bir ajan olan mannitolün molekül ağırlığı 182 dalton olup, altı karbonlu ve altı hidroksil içeren basit bir şekerdir (138). Mannitol 1940' larda glomerüler filtrasyon hızını ölçmek için kullanılmış, 1962' de ise kafa içi basıncının azaltıcı etkisinin en az hipertonik üre kadar olduğu gösterildikten sonra nöroşirürjide kullanımı yaygınlaşmıştır (139). Mannitol vücutta metabolize edilmez ve plazma proteinlerine bağlanmaz. Travmatik beyin ödeminin tedavisinde en fazla kullanılan ajandır (140). Kafa içi basıncı azaltmak için kullanılır. Plazma ve beyin arasında bir ozmotik basınç farkı oluşturarak ödem sıvısının beyinden plazmaya geçişini sağlar (114, 138, 141). Kafaiçi basıncı düşürücü etkisinin başlaması 1-5 dakika arasındadır. Maksimum etkisi 20-60 dakikadır. 0,25 gr/kg mannitol dozunun bazı hastalarda kafaiçi basıncı (KİB) azaltmada yeterli olduğu gösterilmiştir. Ancak doz 1 gr/ kg' a kadar çıkılabilir. Önceki yüksek doz daha sonraki dozun etkinliğini azaltır. Bunun için en ufak etkin dozu kullanmak gerekir. Mannitolun etkinliği lup üzerinden etki eden diüretiklerin kullanımı ile birleştiği zaman sinerjik olarak artar. Serum ozmolaritesi 320 mOsm/L olduğu sürece etkilidir. Bu düzeyin üzerinde böbrek yetmezliği ve sistemik asidoz meydana gelebilir (114, 117, 142).

Mannitol diüretik etki mekanizması şu şekildedir: Mannitol glomerülerden süzöldükten sonra proksimal tübüllerden geçerken reabsorbe edilmez, filtratın osmalitesinin yükselmesine ve sodyum konsantrasyonunun düşmesine neden olur, böylece suyun reabsorpsiyonunu azaltır; su ile birlikte Na ve Cl iyonlarının reabsorpsiyonu da azalır. Ancak mannitolün proksimal tübülden henle kıvrımının inen koluna geçen su ve Na miktarında az bir artışa yol açtığı bulunmuştur. Bu gözlem, ozmotik diüretiklerin primer etki yerinin proksimal tübül olduğu iddiasını doğrulamaz. Mannitol, lümende henle kıvrımının çıkan kalın kolunun ötesine geçen sodyum ve klor miktarında belirgin artma yapar; ayrıca büyük kısmı bu

segmentte absorbe edilen Magnezyumun ıtrahını arttırır. Bu durum, ozmotik diüretiklerin bilinmeyen bir mekanizma ile henle kıvrımının çıkan kalın kolunu etkilediğini ve primer etki yerinin orası olduğunu düşündürmektedir. Diüretik etkiden sorumlu diğer bir olay, böbrek medullasında interstisyumun hipertoniğinin ozmotik diüretikler tarafından azaltılmasıdır; bunun nedeni osmotik diüretiklerin böbrek kan akımını arttırmaları olabilir. Söz konusu olan medullanın hipertoniğini düşürüp osmotik gradiyenti azalttığı için henle kıvrımının inen kolunda ve toplayıcı tübüllerde su reabsorpsiyonu yavaşlatır. Osmotik diüretikler dokularda, intrasellüler kompartmandan ekstrasellüler aralığa ve oradan dolaşım içine su çekilmesine neden olurlar; bu durum hipervolemiye, plazma proteinlerinin dilüsyonuna ve kanın viskozitesinin düşmesine yol açar. Bu nedenle ve hipervolemi sonucu kalp debisini arttırmalarına bağlı olarak renal kan akımını arttırdıkları için glomerüler filtrasyon hızını artırırlar. Öte yandan hipervolemi, kalp yetmezliğine eğilimi bulunan olgularda sorun yaratabilir. Bazen akut akciğer ödemi oluşturdukları bildirilmiştir (138).

Osmotik diüretikler her ne kadar sodyum reabsorpsiyonunu ikincil olarak ve belirgin şekilde bozarlarsa da sodyum klorür ıtrahında yaptıkları artma fazla olmaz. Fraksiyonel sodyum ıtrahını ancak % 2'ye çıkarabilirler. Bu ilaçlar vücuttan, tuzdan ziyade suyun atılmasını artırırlar (138).

Osmotik diüretikler böbrek dışı yollardan aşırı sıvı kaybına bağlı olarak gelişen oligüriyi başarılı bir şekilde düzeltebilirler. Ancak oligüri, akut veya kronik böbrek yetmezliğine ve özellikle akut tübüler nekrozda olduğu gibi glomerül ve tübüllerin lezyonuna bağlı ise etkinlikleri düşüktür; bu durumda ilk tercih olan furosemid ile birlikte uygulanmaları gerekebilir (138).

2.4.1 Mannitolün kafa içi basıncını düşürücü etkisini açıklayabilecek olası mekanizmalar

- a.** BOS yapımını azaltıp, reabsorpsiyonunu arttırıp, intraventiküler volümü azaltarak (143).
- b.** Ekstravasküler aralıktan intravasküler aralığa su çekerek beyin su içeriğini azaltıp, beyin doku volümünü azaltarak (144, 145).
- c.** Kan viskozitesinin azalmasıyla vazokonstriksiyon oluşturup, beyin kan volümünü azaltarak (144, 145).
- d.** Beyin arter ve venlerindeki vasküler basıncı değiştirerek (139, 144, 145).
- e.** Hemodinamik açıdan vazodilatatör bir ajan olduğundan beyin kan akımında otoregülasyonla hem direkt hem de indirekt değişikliğe yol açarak (145-148).

Intrakraniyal basıncın yükseldiği durumlarda, mannitol uygulanması beyin interstisyel sıvısı ve BOS'a pek dokunmadan plazmanın osmotik basıncını yükseltir. Böylece bu ortamlar arasında yükseltilmiş olan osmolalite farkı intrakraniyal alandan dolaşıma su çekilmesine yol açar. Bunun için serum osmolalitesinde 5-10 miliosmol/kg'lık bir artma yapmalarının yeterli olduğu bulunmuştur. Beyin ödemi düzeltmelerinde intrakraniyal basıncı düşürmelerinde, plazma osmolalitesini yükseltmelerine ilave olarak diüretik etkileri ve ayrıca hemodilüsyon sonucu kanın akışkanlığını (reolojisini) artırarak beyine oksijen sağlanmasını artırmaları ve kompensatuvar (oksijen gelişinin artmasına bağlı) vazokonstriksiyon yapmaları da rol oynayabilir. Kandan elimine edilmelerinin ardından BOS'taki konsantrasyonları bir süre plazmadakinden fazla olabileceği için paradoksik intrakraniyal basınç yükselmesi yapabilirler. Ancak BOS'a pek geçmediklerinden oradaki konsantrasyonları fazla olmaz. Dozlarının yinelenmesi diüretik etkilerini azaltır (138).

Mannitolün osmotik gradient oluşturabilmesi için kan beyin bariyerinin intakt olması gereklidir. Eğer beyin dokusunda küçük lokalize bir bölgede kan beyin bariyeri bozulsun bile, buradan uzaktaki sağlam kan beyin bariyerinde ödem sıvısının azalmasına ve kafa içi basıncının düşmesine yardımcı olabilmektedir. Kafa travmalı olgularda otoregülasyonun sağlam olduğu durumda mannitolün kafa içi basıncını düşürdüğü, otoregülasyonun bozuk olduğu durumda kafa içi basıncında az bir düşüşe neden olduğu belirtilmektedir (148).

Mannitolün verilme hızı da oldukça önemlidir ve 10-15 dakikadan daha kısa sürede verilmesi önerilmemektedir. Mannitolün hızlı verilmesi sonucunda ortalama arteriyel basınçta %7'lik bir düşme olduğu, başka bir çalışmada ise klinik dozlarda %20 mannitolün verilme hızı ve dozuna göre ortalama arteriyel basınçta %23, total periferik dirençte ise %38 azalma yaptığı gösterilmiştir ve neden olarak da hiperosmotik solusyonların iskelet kaslarında yaptığı vazodilatasyon ileri sürülmüştür (149, 150).

%20 mannitol 0,5-2 gr/kg yükleme dozuyla intravenöz olarak verilir. Bolus uygulama ile kafa içi basıncı düşürücü etkisinin başlaması 1-5 dakikada ortaya çıkar; en yüksek etki 20-60. dakikalar arasındadır. %20 mannitolün idame tedavisinde doz 0,25-1 gr/kg arasında değişir ve 2 gr/kg'dan yüksek dozlarda önerilmez. İdame tedavisinde genel olarak sürekli verilmekten ziyade küçük boluslar şeklinde verilir. Total doz 6 saatlik intervallerle verilir. Yüksek dozda mannitol kafa içi basıncında üniform bir düşüş sağlamayacağı gibi, intravasküler ve kardiyak yüklenmeye, elektrolit ve asit baz bozukluğunun yanı sıra, pontin hemoraji ve myelin bozulmasına neden olabilir. Ayrıca yine yüksek dozlarda kullanıldığında

kan beyin bariyerini bozarak ya da bozulmuş olan kan beyin bariyerini geçerek beyinde konsantrasyon gradienti oluşturup, kafa içi basıncında rebound artışa yol açabileceği belirtilmektedir (130, 138, 139, 143, 146).

Beyin ödeminin azaltılmasında mannitol kullanımının yararı büyüktür. Mannitol vazojenik, sitotoksik ve intertisyel ödemden kaynaklanan ödem sıvısını azaltmada etkindir. Tek veya muhtelif dozda mannitol uygulamasının geç etkilerinin araştırıldığı çalışmalarda, mannitol infüzyonundan sonra beyin dokusunda mannitolün birikebildiğini ve bu birikimin travmatize ve ödemli beyinde daha fazla olabileceği gösterilmiştir (139). Dolayısı ile kafa içi basıncında rebound artış olabileceği, bu nedenle tekrarlanan doz uygulamasında dozun düşük tutulması ve bolus uygulamalarda da etkiyi oluşturabilecek en düşük doz önerilmektedir (139, 143, 146).

Mannitolün güçlü diüretik özelliğinden dolayı intravasküler hacimde azalma ve hipotansiyon görülebilir. Hipotansiyona bağlı sekonder iskemik hasar gelişebileceğinden hipovolemiden kaçınacak sıvı replasmanı yapılmalıdır. Mayi kısıtlaması ile birlikte uzun süre mannitol kullanılması elektrolit kaybı ve hiperosmolalite ile sonuçlanabilmektedir (143, 146).

%20 mannitol sudaki solüsyonunda; her 100 ml' sinde 20 gr mannitol ve 100 ml enjeksiyonluk su içerir. Kardiyovasküler sistemin durumu, mannitol uygulananından önce mutlaka dikkatlice değerlendirilmelidir. Mannitol uygulaması sırasında ise renal fonksiyon, idrar akımı, sıvı dengesi, serum sodyum ve potasyum düzeyleri izlenmelidir. Uygulama bölgesinde lokal ödem ve cilt nekrozuna neden olabilir. Elektrolit içermeyen mannitol solüsyonları kanla birlikte aynı anda verilmemelidir. Hastaya mannitolle birlikte aynı anda kan da vermek gerekiyorsa, psödoaglutinasyondan kaçınmak için her 1 litre mannitol solüsyonuna en az 20 mEq sodyum eklenmelidir. Solüsyonun gebelik ve laktasyonda kullanımı ile ilgili bilinen herhangi bir özel uygulama bildirilmemiştir. Çok gerekli durumlar dışında gebelik sırasında kullanılmamalıdır. Anne sütüne geçişi ile ilgili yeterli bilgi yoktur. (138).

2.4.2 Mannitolün yan etkileri

Mannitol tedavisi sırasında görülen en önemli yan etkiler, sıvı ve elektrolit düzensizlikleridir. Özellikle yetersiz idrar çıkışı ya da yüksek dozların hızla verilmesi mannitol birikimine neden olur. Dolaşımdaki aşırı yüklenme sonucu pulmoner ödem, konjestif kalp yetmezliği, akut renal yetersizlik, su intoksikasyonu, kardiyak rezervi düşük hastalarda yetmezlik oluşabilir. Mannitol ile oluşturan diürez sonucunda, bazı hastalarda asit - baz dengesinin bozulması ve solunum depresyonu oluşabilir.

Santral sinir sistemi: Özellikle asidozlu vakalara yüksek doz mannitol uygulanması sonucu, ilaç kan-beyin engelini aşar ve beyin omurilik sıvısının pH'sının idame ettirebilmesini engelleyebilir. Rebound olarak kafa içi basıncı artmasına neden olabilir.

Diğer yan etkiler: Asidoz, ağız kuruluğu, susama, baş ağrısı, bulanık görme, ürikozüri, bulantı, titreme, kusma, kan basıncı değişiklikleri, taşikardi, allerjik reaksiyonlar (ürtiker, anaflaksi), anjina benzeri göğüs ağrıları gibi yan etkiler oluşabilir (138).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Deney hayvanları:

Her biri altı-sekiz haftalık, ortalama ağırlıkları 250 – 350 gram olan, iç besleme ile yetiştirilen, 24 adet Wistar türü Albino suşu dişi sıçan Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Araştırma Laboratuvarından (DEÜTFDHAL) elde edildi. Sıçanlar çalışma süresince oda ısısında (20 ± 2 °C) ve 12'şer saatlik aydınlık / karanlık ortamında tutulup, standart pelet sıçan yemi ile beslenecek, suya serbestçe ulaşabilmeleri sağlandı. Çalışmaya başlamadan önce sıçanlar bir hafta süreyle bu ortamda izlendi ve ortama uyum sağlamaları gözlemlendi.

Çalışma için Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 18.11.2011 tarih ve 68/2011 protokol nolu etik kurul onayı alındı.

3.2 Deney hayvanı grupları:

Sıçanlar rastgele seçilerek dört grup oluşturuldu.

Grup 1 (n: 3) : Sham: Travma ve tedavi uygulanmayan grup

Grup 2 (n: 7) : Travma uygulanan, tedavi uygulanmayan grup

Grup 3 (n: 7) : Travma uygulanan, tedavide mannitol %20'lik 1 gr/kg, intravenöz yolla verilen grup

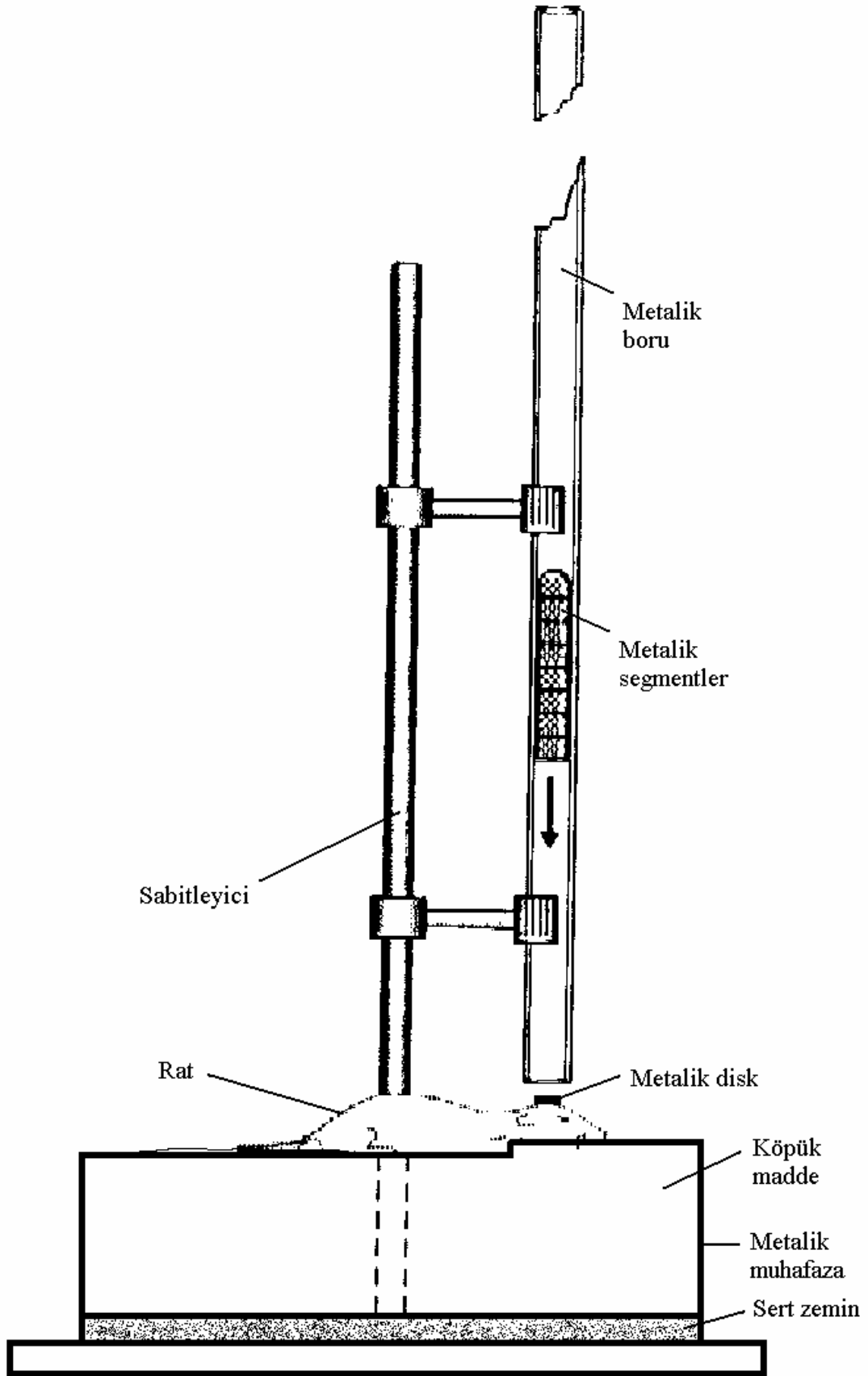
Grup 4 (n: 7) : Travma uygulanan, tedavide mannitol %20'lik 1 gr/kg, intrakarotid yolla verilen grup

3.3 Sıçanlara anestezi uygulanması:

Tüm sıçanlara girişimsel işlemler öncesinde pentobarbital (100 mg/kg) intraperitoneal uygulanarak anestezi sağlandı.

3.4 Travma aleti

Ratlarda ağır kafa travması modeli oluşturulurken Marmarou ve arkadaşlarının 1994 yılında geliştirdiği travma modeli kullanılmıştır (151). Travma aletinin ana prensibi metallere yapılmış 450 gram ağırlığın yer çekiminin etkisi ile metal boru içerisinde ratların kafatasındaki metal diske düşürülmesinden ibarettir. Travma aleti 2.15 m boyunda, iç çapı 19 mm, dış çapı 25 mm olan metal bir boru, bu boruya ait vertikal bir sabitleyici, ratların yerleştirildiği 12x12x43 cm ebatlarında metal muhafaza ile korunmuş köpük madde, 3 mm yüksekliğinde, 10 mm çapında paslanmaz çelikten metal disk ve 50 gram ağırlığında 18 mm çapında 9 adet metalik segment içermektedir (Şekil 3).

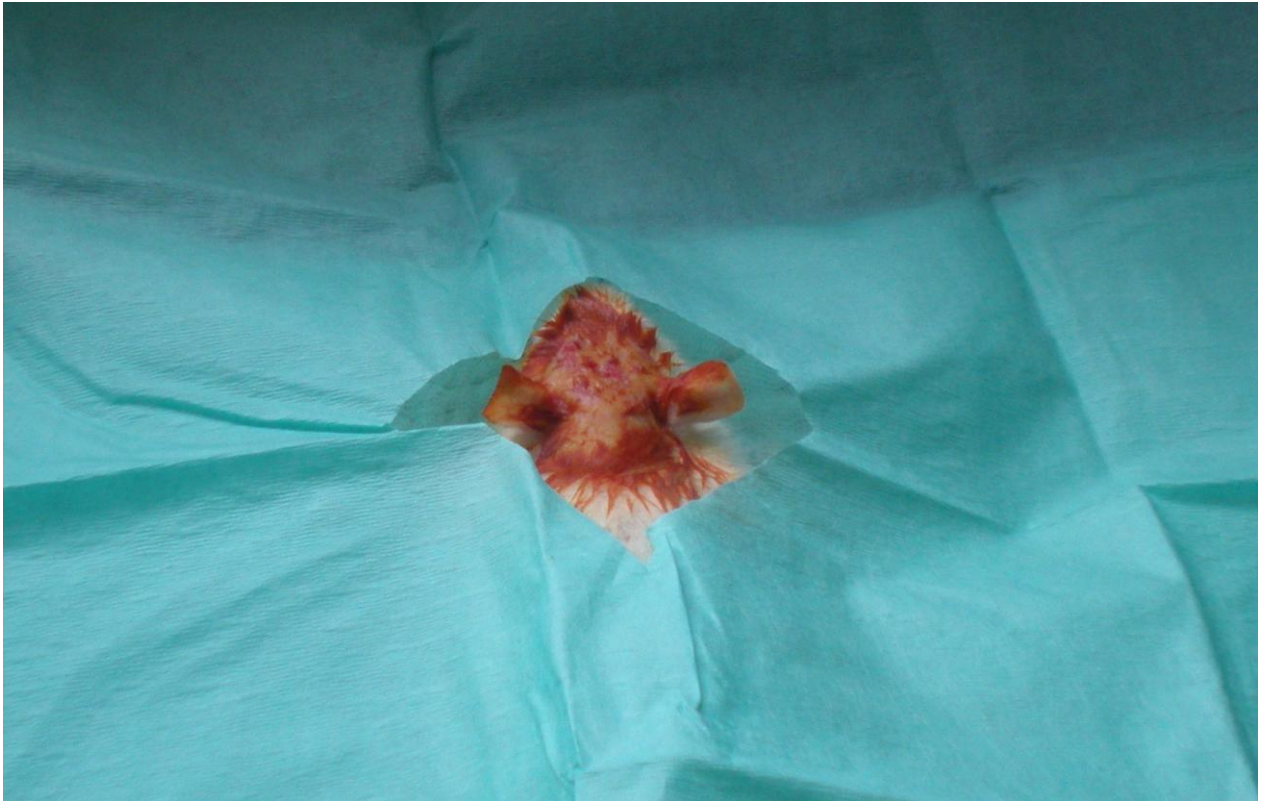


Şekil 3: Travma aleti

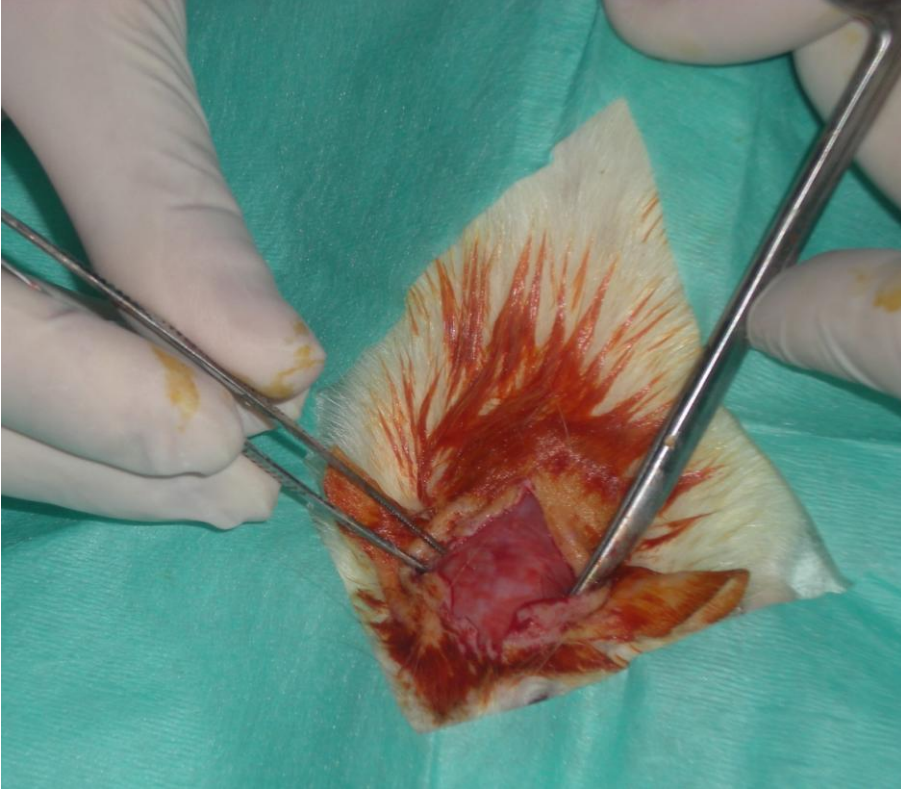
3.5 Sıçanların hazırlanması

Sıçanlar pentobarbital (100 mg/kg) intraperitoneal uygulanarak anestezi sağlandı. Sıçanların başındaki tüyler traş edildi (Resim 1). Steril şartlarda ve lokal anestezi altında orta hat skalp insizyonu yapıldı. Verteksi kaplayan periost dissektör ile sıyrıldı (Resim 2). Düşen ağırlığın diffüz kranial hasar oluşturması ve daha geniş kranial temas düzeyi sağlamak için ratın verteksine koronal ve lombdoid sütürler arasına paslanmaz çelikten metal disk konuldu (Şekil 4).

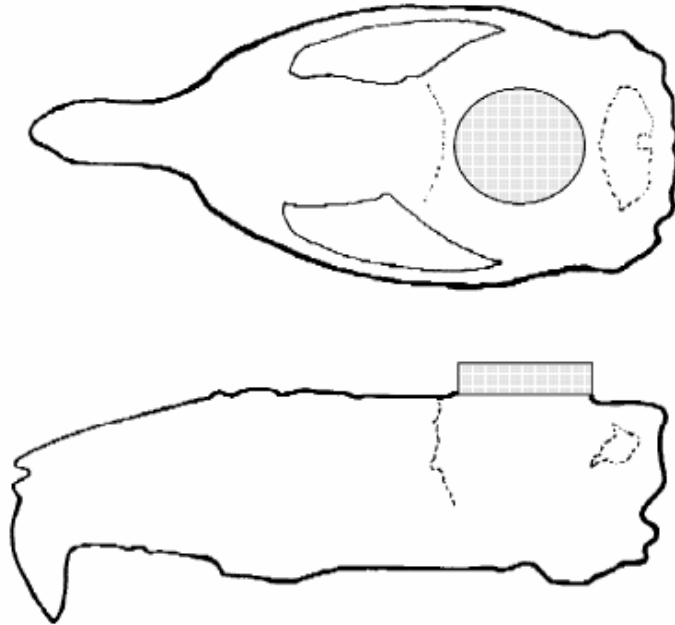
Resim 1: Sıçanın başının traş edilerek hazırlanması



Resim 2: Verteksi kaplayan periostun sıyırılması



Şekil 4: Kafa travması modelinde travma öncesi rat verteksinin hazırlanışı



3.6 Kafa travmasının oluşturulması:

Travma aleti hazır olduğunda, ratlar yüzükoyun pozisyonda köpük yatağın üzerine yerleştirildi. Hayvanın travma sırasında köpük yatağın üzerinden düşmemesi için bant ile tespit edildi. Metal tüpün alt ucu direkt olarak hayvanın kafatasındaki metal diske gelecek şekilde kondu (Resim 3, 4). 2 metre yükseklikten 450 gram ağırlığın bırakılmasıyla ağır kafa travması (AKT) oluşturuldu. İlk çarpmadan sonra tekrar çarpmayı önlemek için köpük yatak ile birlikte rat tüpün alt ucundan derhal uzaklaştırıldı. Deney boyunca ratların spontan solunumu vardı. Travma sonrası sıçanın kafatasındaki metal disk çıkarılıp birkaç dakika gözlemlendi. Kafatasında herhangi bir kırığın olup olmadığı tespit edildi. Yaraya antiseptik solüsyon (%10 povidone) uygulandı. Skalp steril şartlarda sütüre edildi.

Resim 3: Sıçanın travma aletinin altına yerleştirilmesi



Resim 4: Sıçanın travma öncesi sabitlenmesi



3.7 Grupların oluşturulması ve çalışmanın yürütülmesi

Deney hayvanları rastgele olarak 4 gruba ayrıldı:

Grup 1 (sham grubu) (n=3): Kafa travması oluşturulmayan, tedavi verilmeyen grup. Sadece anestezisi uygulanarak sıçanlar sakrifiye edildi. Kafa servikal vertebradan kesilerek ayrıldı. Foramen magnumdan her iki temporal bölgeye doğru skalp kesildi. Aynı hattan kemikler kesilerek kaldırıldı, beyin dokusu serbestleştirildi. Sağ frontal lobdan biyokimyasal analizler için örnek alınıp kalan beyin dokusu formol ile fikse edilip patolojik inceleme için laboratuara ulaştırıldı.

Grup 2 (kontrol) (n=7): Travma uygulanan, tedavi uygulanmayan grup. Travma uygulandıktan 60 dakika sonra sıçanlar anestezisi uygulanarak sıçanlar sakrifiye edildi. Kafa servikal vertebradan kesilerek ayrıldı. Foramen magnumdan her iki temporal bölgeye doğru skalp kesildi. Aynı hattan kemikler kesilerek kaldırıldı, beyin dokusu serbestleştirildi. Sağ frontal lobdan biyokimyasal analizler için örnek alınıp kalan beyin dokusu formol ile fikse edilip patolojik inceleme için laboratuara ulaştırıldı.

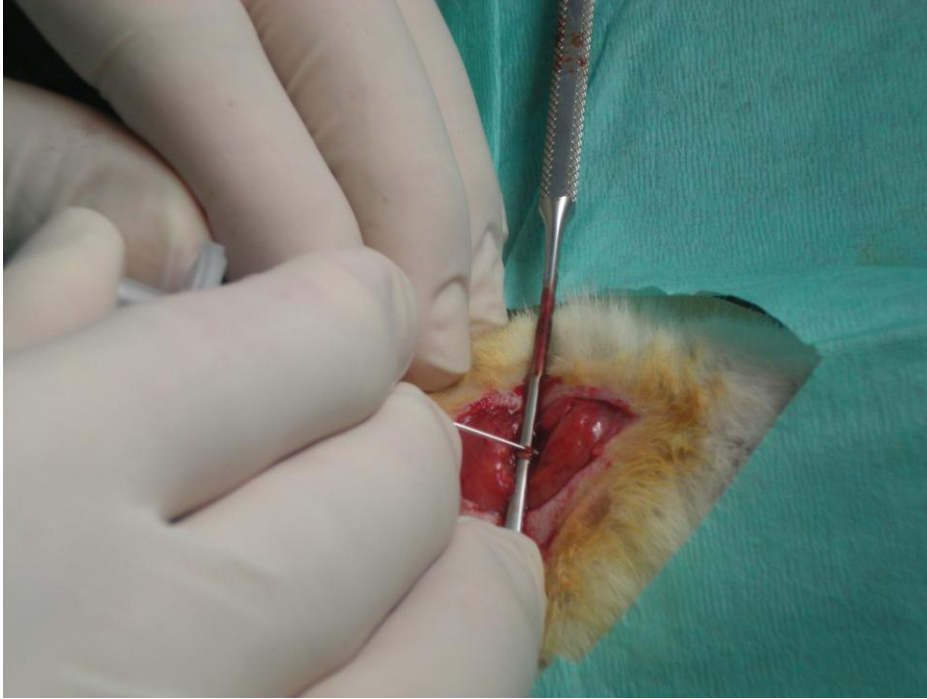
Grup 3 (intravenöz mannitol grubu) (n=7): Travma uygulanan, tedavide mannitol %20'lik 1 gr/kg intravenöz yolla verilen grup. Anestezi uygulanarak, travma sonrası 1. saatten başlamak üzere toplam doz dörde bölünerek, yani 1., 2., 3. ve 4. saatlerde 20'şer dakikalık sürede 250 mg/kg/doz, toplam 1 gr/kg mannitol kuyruk veninden intravenöz olarak uygulandı (Resim 5). Son dozdan bir saat sonra yani 5. saatte sıçanlar sakrifiye edildi. Kafa servikal vertebradan kesilerek ayrıldı. Foramen magnumdan her iki temporal bölgeye doğru skalp kesildi. Aynı hattan kemikler kesilerek kaldırıldı, beyin dokusu serbestleştirildi. Sağ frontal lobdan biyokimyasal analizler için örnek alınıp kalan beyin dokusu formol ile fikse edilip patolojik inceleme için laboratuara ulaştırıldı.

Resim 5: Kuyruk veninden intravenöz mannitol uygulanması



Grup 4 (intrakarotid mannitol grubu) (n=7): Travma uygulanan, tedavide mannitol %20'lik 1 gr/kg intrakarotid yolla verilen grup. Anestezi uygulanarak, travma sonrası 1. saatten başlamak üzere toplam doz dörde bölünerek, yani 1., 2., 3. ve 4. saatlerde 20'şer dakikalık sürede 250 mg/kg/doz, toplam 1 gr/kg mannitol intrakarotid olarak uygulandı (Resim 6, 7, 8). Son dozdan bir saat sonra yani 5. saatte sıçanlar sakrifiye edildi. Kafa servikal vertebradan kesilerek ayrıldı. Foramen magnumdan her iki temporal bölgeye doğru skalp kesildi. Aynı hattan kemikler kesilerek kaldırıldı, beyin dokusu serbestleştirildi. Sağ frontal lobdan biyokimyasal analizler için örnek alınıp kalan beyin dokusu formol ile fikse edilip patolojik inceleme için laboratuara ulaştırıldı.

Resim 6: Karotisin bulunması



Resim 7: Karotise branül ile girilmesi



Resim 8: Karotisten mannitol infüzyonuna hazırlık



3.8 Histopatolojik inceleme

3.8.1 Işık mikroskopik doku takip protokolü

%10'luk formaldehit ile tespit edilen doku örnekleri, fiksatiflerin uzaklaştırılmaları amacıyla bir gece akarsu altında yıkandıktan sonra dehidratasyon amacıyla 20'şer dakika %70'den %95'e artan etil alkol serilerinden geçirildi. Ardından 20'şer dakika 4 değişim aseton solusyonlarından geçirildikten sonra 2 değişim 30'ar dakika ksilolde tutuldu. 60°C'lik etüv içerisinde 2 değişim parafin uygulanıp birer saat parafin ile immersiyonu sağlandıktan sonra dokular parafin bloklar içerisine gömüldü. Parafin bloklardan inceleme yapmak amacıyla mikrotom aracılığı ile 5µm'lik kesitler alındı (Tablo 2).

Tablo 2: Işık mikroskopik doku takip protokolü

İşlem	Madde	Süre
Tespit	% 10 formalin,	24 saat-48 saat
Fiksatifin uzaklaştırılması	Akar su	1 gece
Dehidratasyon	% 70 etil alkol	20 dk
	% 80 etil alkol	20 dk
	% 95 etil alkol	20 dk
	Aseton (4 değişim)	20 dk
Şeffaflaştırma	Ksilol	30 dk
	Ksilol	30 dk
Emdirme %60 C etüv	Parafin	1 saat
	Parafin	1 saat
Gömme	Parafin	

3.8.2 Kresil violet boyaması

Bloklarından alınan 5 μ 'luk prefrontal korteks kesitleri histolojik olarak nöron sayımı için kresil violet ile boyandı. Deparafinizasyon ve rehidratasyon işlemlerinden sonra kesitler 45 dakika kresil violet ile boyandı ve ve %96'lık alkolde dehidratasyon ve 30 dk ksilen ile şeffaflaştırma işleminden sonra entellan ile kapatıldı.

3.8.3 Histomorfometrik ölçümler

Elde edilen paraffin bloklardan 5 mikronluk koronal kesitler alındı. Alınan kesitlerde prefrontal korteks alanları Paxinos ve Watsons beyin atlasının plate 8 ve plate 9'u baz alınarak alındı (REF). Olympus BX-51 Tokyo, Japan mikroskop ile elde edilen görüntüler yüksek çözünürlüklü Olympus DP-71, Japan video kamera ile görüntülendi. Prefrontal korteks alanlarından X20 büyütmede 15.800 μm^2 'lik alan içeren sayım çerçevesi ile her denekten 5 farklı alanda nöron sayımı yapıldı ve her denek için ortalamaları alındı. Elde edilen tüm veriler istatistiksel olarak analiz edildi.

3.9 Biyokimyasal değerlendirme

3.9.1 MDA ölçümü

MDA ölçümü yüksek performanslı sıvı kromatografisi sonrasında florometrik deteksiyona dayanmaktadır (152). Serum örnekleri tiyobarbitirik asitle (TBA) 95 °C'de 1 saat türevlendirildikten sonra organik faza (piridin:butanol, 1:15) ekstrakte edildi. Türevlendirme sonrasında oluşan TBA-MDA kompleksi MDA'yı floresan hale getirerek yüksek duyarlılıkta ölçümü olanaklı kılmaktadır. Organik faz ekstraksiyonu ise daha seçici bir ayırma olanak sağlamaktadır.

Organik faza alınan her bir örnekten 10 μL otoenjeksiyon birimi tarafından HPLC sistemine (UFLC, Shimadzu) enjekte edilerek, C18 ters faz kolonunda (MN 780008.46, 150x4.6 mm) kromatografik ayırım işlemi gerçekleştirildi. Ayırım izokratik olarak görece polar bir mobil faz (% 30 metanol içeren, 10 mM potasyum fosfat tamponu, pH 7.0) ile 1 mL/dakikalık akış hızında gerçekleştirildi.

TBA-MDA kompleksine ait pikler floresan dedektörde Ex 515/Em 553 nm dalga boylarında saptandı. Ürün için alıkonma zamanı 4.9 dakika idi.

Tanımlanan işlemler standartlar için de gerçekleştirildi. Standart konsantrasyonlarına karşılık gelen pik alanları ile kalibrasyon eğrisi çizildi. Serum örnekleri için elde edilen pik alanları bu eğri kullanılarak her bir örnekteki MDA derişimi hesaplandı.

3.9.2 Katalaz ölçümü

Katalaz ölçümünde ticari kit (*Catalase Assay Kit, 707002, Cayman*) kullanıldı. Yöntemde, enzim aktivitesini tayin etmek için katalazın peroksidatik fonksiyonu kullanılmaktadır. Reaksiyon optimal H₂O₂ derişiminde metanol ile reaksiyona dayanmaktadır. Metanol enzim tarafından elektron vericisi olarak kullanılmaktadır. Yirmi dakikalık reaksiyon sonunda oluşan formaldehit, 4-amino-3-hidrazino-5-merkapt-1,2,4-triazol ile verdiği reaksiyon sonucu oluşan bileşğin spektrofotometrik olarak ölçülmesi ile kantite edilmiştir. Renkli bileşğin absorbansı 520 nm'de ölçülmüştür (*Synergy HT, BioTek*). Kantitasyonda doğrusal kalibrasyon eğrisi kullanılmıştır. Sonuç spesifik aktivite olarak; µmol formaldehit/gram protein olarak ifade edilmiştir.

3.10 Verilerin istatistiksel analizi

Çalışmada elde edilen veriler ortalama ± standart sapma biçiminde verildi. Araştırma sonuçlarının istatistik analizi, SPSS için Windows istatistik programının 15.0 versiyonu kullanılarak p<0.05 anlamlılık düzeyinde incelendi. Grup ortalamalarının gruplar arası karşılaştırması Kruskal- Wallis varyans analizi ile yapıldı. İkili grupların karşılaştırılması ise Mann Whitney U testi ile yapıldı.

4. BULGULAR

4.1 Histopatolojik sonuçlar:

Gruplara ait prefrontal korteks nöron sayımlarının ortalama ve standart sapmaları tabloda özetlenmiştir (Tablo 3).

Tablo 3: Grupların prefrontal korteks nöron sayımlarının ortalama ve standart sapmaları

% Ortalama±SS	Prefrontal korteks nöron sayıları
Grup 1 (Sham, 3 olgu)	20.647±4.16
Grup 2 (Kontrol, 7 olgu)	16.142±4.27
Grup 3 (IV mannitol, 7 olgu)	20.400±1.60
Grup 4 (sağ+sol hemisfer, 14 olgu) (intrakarotid mannitol)	19.966±3.69 (sağ+sol) 20.733±2.82 (sağ) 19.199±3.24 (sol)

Dört grup arasındaki farklılık non-parametrik Kruskal wallis testi ile değerlendirildi. Dört grup arasında prefrontal korteks nöron sayıları arasında anlamlı fark vardı (p=0.000) (Tablo 4).

Tablo 4: Dört grubun prefrontal korteks nöron sayımlarının değerlendirilmesi

Test Statistics(a,b)

	Prefrontal nöron sayısı
Chi-Square	28,181
df	3
Asymp. Sig.	,000

a Kruskal Wallis Test

b Grouping Variable: grup

İkili gruplar arasındaki farklılık non-parametrik Mann Whitney U testi ile değerlendirildi.

Grup 1 (sham) ve grup 2 (kontrol)'nin nöron sayıları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p 0.000). Yani sadece travma uygulanan grubun nöron sayısının sham grubuna göre anlamlı olarak düştüğü görüldü (Tablo 5).

Tablo 5: Nöron sayılarının grup 1 (sham) ve grup 2 (kontrol) arasında karşılaştırılması

Mann-Whitney U	117,000
Wilcoxon W	747,000
Z	-3,537
Asymp. Sig. (2-tailed)	,000

Grup 3 (intravenöz mannitol) ve grup 2 (kontrol)'nin nöron sayıları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p 0.000). Yani sadece travma uygulanan grubun nöron sayısının travma sonrası IV mannitol uygulanan gruba göre anlamlı olarak düştüğü görüldü. Yine bu sonuçla da mannitolün kafa travmasındaki tedavi edici etkisi görüldü (Tablo 6).

Tablo 6: Nöron sayılarının grup 3 (intravenöz mannitol) ve grup 2 (kontrol) arasında karşılaştırılması

	Prefrontal nöron sayısı
Mann-Whitney U	112,000
Wilcoxon W	742,000
Z	-4,911
Asymp. Sig. (2-tailed)	,000

Grup 4 (intrakarotid mannitol) ve grup 2 (kontrol)'nin nöron sayıları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p 0.000). Yani sadece travma uygulanan grubun nöron sayısının travma sonrası intrakarotid mannitol uygulanan gruba göre anlamlı olarak düştüğü görüldü. Yine bu sonuçla da mannitolün kafa travmasındaki tedavi edici etkisi görüldü (Tablo 7).

Tablo 7: Nöron sayılarının grup 4 (intrakarotid mannitol) ve grup 2 (kontrol) arasında karşılaştırılması

	Prefrontal nöron sayısı
Mann-Whitney U	244,500
Wilcoxon W	874,500
Z	-3,708
Asymp. Sig. (2-tailed)	,000

Grup 3 (intravenöz mannitol) ve grup 4 (intrakarotid mannitol)'ün nöron sayıları karşılaştırıldığında, anlamlı fark gözlenmedi (p 0.714). Yani mannitolün uygulama yöntemleri arasında anlamlı fark gözlenmedi (Tablo 8).

Tablo 8: Nöron sayılarının grup 3 (intravenöz mannitol) ve grup 4 (intrakarotid mannitol) arasında karşılaştırılması

	Prefrontal nöron sayısı
Mann-Whitney U	353,500
Wilcoxon W	818,500
Z	-,366
Asymp. Sig. (2-tailed)	,714

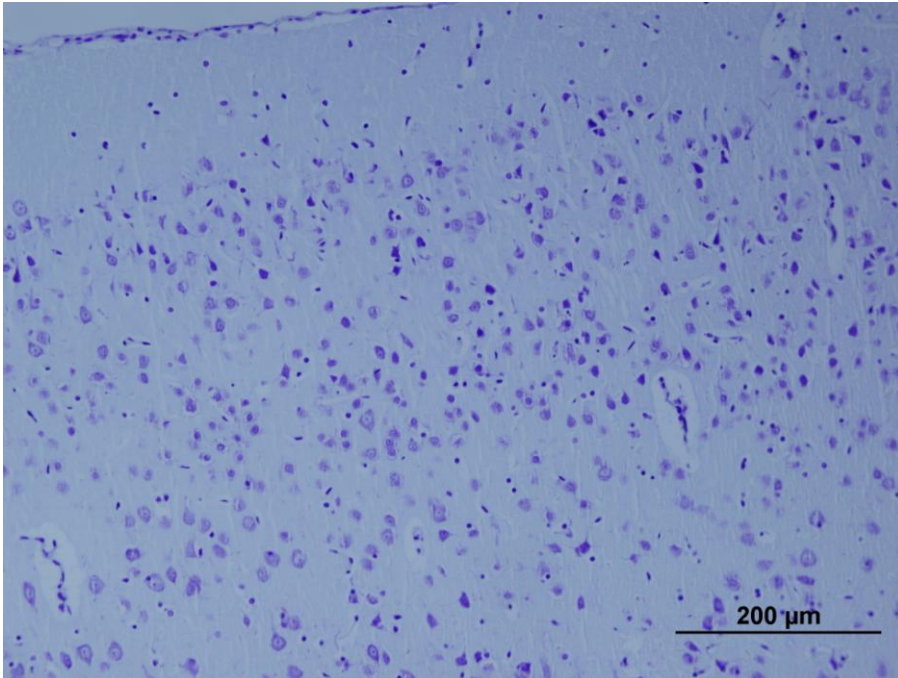
İntrakarotid olarak mannitol uygulanan grupta sağ ve sol hemisferlerin nöron sayıları karşılaştırıldığında iki hemisferin nöron sayıları arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,116$). Yani sağ karotid arterden mannitol uygulamasının sağ ve sol hemisferlerdeki nöron sayıları arasında anlamlı fark yaratmadığı görüldü (Tablo 9).

Tablo 9: Nöron sayılarının intrakarotid mannitol verilen grupta (Grup 4)) sağ ve sol hemisferler arasında karşılaştırılması

Mann-Whitney U	344,000
Wilcoxon W	809,000
Z	-1,574
Asymp. Sig. (2-tailed)	,116

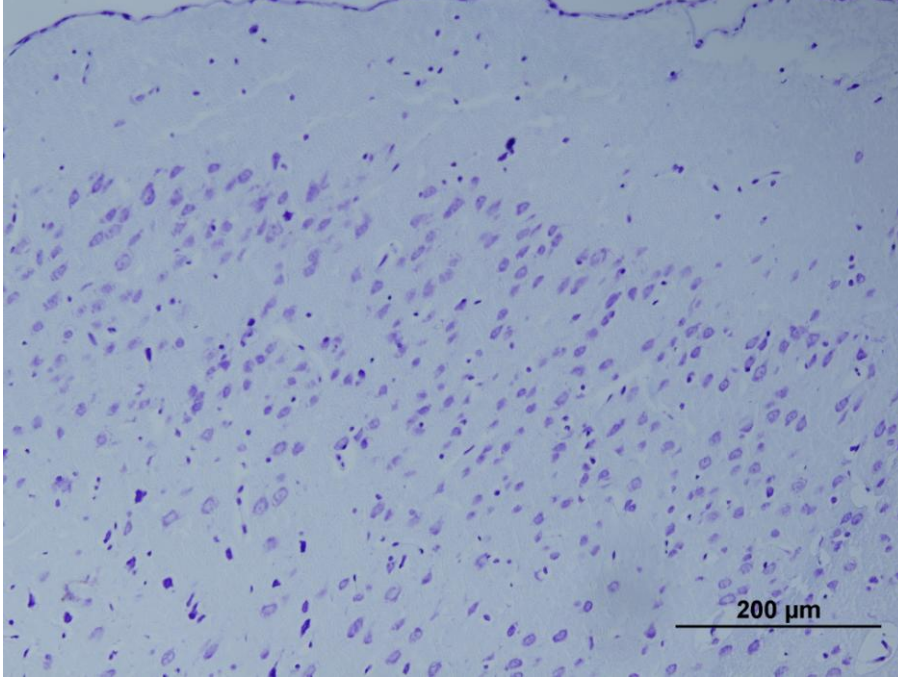
Sham grubuna ait prefrontal korteks kesitinde nöron dağılımının normal olduğu gözlemlendi (Resim 9).

Resim 9: Sham grubuna ait prefrontal korteks kesitinde nöron dağılımı (X20'lik büyütme.Bar: 200 μ m.)



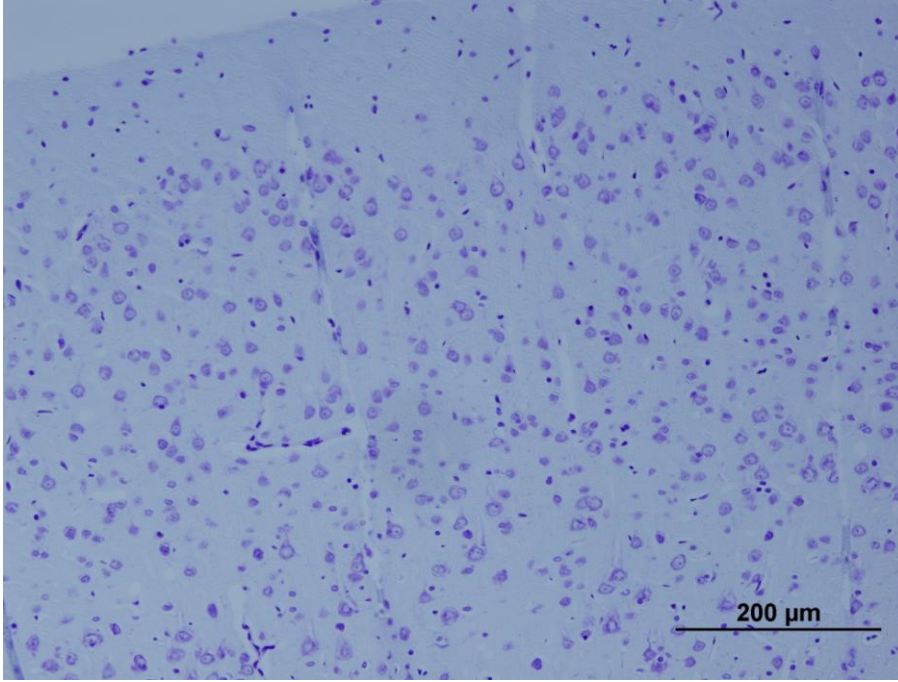
Kontrol grubunun (sadece travma uygulanan) prefrontal korteks kesitinde nöron sayısının azaldığı, nöron dağılımının sham grubuna göre azaldığı gözlemlendi (Resim 10).

Resim 10: Kontrol grubuna ait prefrontal korteks kesitinde nöron dağılımı (X20'lik büyütme. Bar: 200µm.)



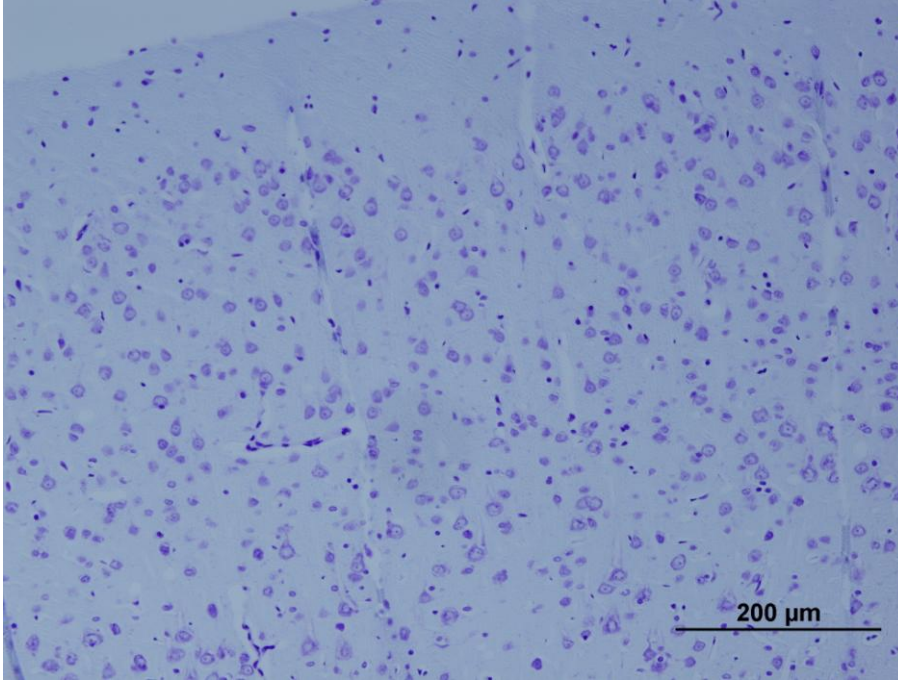
İntravenöz mannitol grubunun prefrontal korteks kesitinde nöron sayısının sham grubuna benzer olduğu gözlemlendi (Resim 11).

Resim 11: İntravenöz mannitol grubuna ait prefrontal korteks kesitinde nöron dağılımı (X20'lik büyütme. Bar: 200µm.)



İntrakarotid mannitol grubunun prefrontal korteks kesitinde nöron sayısının sham grubuna benzer olduğu gözlemlendi (Resim 12).

Resim 12: İntrakarotid mannitol grubuna ait prefrontal korteks kesitinde nöron dağılımı (X20'lik büyütme. Bar: 200 μ m.)



4.2 Biyokimyasal sonuçlar:

Sham grubunda üç sıçan, diğer gruplarda yedişer sıçan olmak üzere toplam 24 sıçandan alınan ortalama beyin doku ağırlıkları 0.108 ± 0.059 gr idi (Tablo 10). Gruplar arasında alınan beyin doku ağırlıkları açısından anlamlı bir fark bulunmamaktaydı ($p=0.74$).

Tablo 10: Sıçanların ortalama±standart sapma (SS) doku ağırlıkları

GRUPLAR	DOKUAĞIRLIKLARI (gram)
	Ortalama±standart sapma
Grup 1 (n=3)	0.1297 ± 0.030
Grup 2 (n=7)	0.1601 ± 0.074
Grup 3 (n=7)	0.0901 ± 0.022
Grup 4 (n=7)	0.0658 ± 0.035
Toplam (n=24)	0.108 ± 0.059

4.2.1 MDA sonuçları

Grupların MDA düzeylerinin ortalamaları gösterilmiştir (Tablo 11).

Tablo 11: Sıçan beyin dokularının ortalama MDA düzeyleri

% Ortalama±SS (en düşük-en yüksek)	MDA (nmol/g doku)
Grup 1 (Sham)	7.4 ± 0.65 (6.8-8.1)
Grup 2 (Kontrol)	15.4 ± 2.10 (10.8-17.3)
Grup 3 (IV mannitol)	14.1 ± 3.1 (9.0-17.4)
Grup 4 (intrakarotid mannitol)	16.6 ± 0.95 (15.5-17.6)

Doku MDA düzeylerinin gruplar arası karşılaştırması Bonferroni düzeltilmeli Mann-Whitney U testi ile analiz edildi, istatistiksel anlamlılık gösteren p değeri $p < 0.05$ alındı.

Grup 1 (sham) ve Grup 2 (kontrol)'nin doku MDA düzeyleri ortalaması arasındaki fark anlamlı bulundu (M-W U: 0, $p: 0.017$). Beyin dokusunda ölçülen MDA düzeyleri, travma grubunda sham grubuna göre artış göstermiştir.

Grup 3 (IV mannitol) ve Grup 2 (kontrol)'nin doku MDA düzeyleri ortalaması arasındaki fark anlamlı bulunmadı (M-W U: 20.5, $p 0.62$).

Grup 4 (intrakarotid mannitol) ve Grup 2 (kontrol)'nin doku MDA düzeyleri ortalaması arasındaki fark anlamlı bulunmadı (M-W U: 18, $p 0.456$).

Grup 3 (IV mannitol) ve Grup 4 (intrakarotid mannitol)'ün doku MDA düzeyleri ortalaması arasındaki fark anlamlı bulunmadı (M-W U: 11, $p 0.097$).

4.2.2 Katalaz sonuçları

Grupların katalaz düzeylerinin ortalamaları gösterilmiştir (Tablo 14).

Tablo 12: Sıçan beyin dokularının ortalama katalaz düzeyleri

% Ortalama \pm SS (en düşük-en yüksek)	Katalaz ($\mu\text{mol/g}$ doku)
Grup 1 (Sham)	365.1 \pm 204.1 (194-591)
Grup 2 (Kontrol)	264.5 \pm 71.4 (153-355)
Grup 3 (IV mannitol)	993.0 \pm 792.1 (266-2344)
Grup 4 (intrakarotid mannitol)	2548.8 \pm 1657.6 (564-4165)

Doku katalaz düzeylerinin gruplar arası karşılaştırması Bonferroni düzeltilmeli Mann-Whitney U testi ile analiz edildi, istatistiksel anlamlılık gösteren p değeri $p < 0.05$ alındı.

Grup 1 (sham) ve Grup 2 (kontrol)'nin doku katalaz düzeyleri ortalaması arasındaki fark anlamlı bulunmadı (M-W U: 8, $p: 0.667$).

Grup 3 (IV mannitol) ve Grup 2 (kontrol)'ün doku katalaz düzeyleri ortalaması arasındaki fark anlamlı bulundu (M-W U: 5, p 0.011).

Grup 4 (intrakarotid mannitol) ve Grup 2 (kontrol)'nin doku katalaz düzeyleri ortalaması arasındaki fark anlamlı bulundu (M-W U: 0, p 0.001).

Grup 3 (IV mannitol) ve Grup 4 (intrakarotid mannitol)'ün doku katalaz düzeyleri ortalaması arasındaki fark anlamlı bulunmadı (M-W U: 11, p 0.097).

Tablo 13: Biyokimyasal veriler

ÖRNEK NO	İŞLEM	Doku ağırlığı	MDA (nmol/g doku)	Katalaz (µmol/g doku)
1-1	Sham	0,0973	8,1	591
1-2	Sham	0,1571	6,8	310
1-3	Sham	0,1348	7,3	194
2-1	Travma	0,0973	15,9	258
2-2	Travma	0,1409	15,8	246
2-3	Travma	0,1574	17,3	216
2-4	Travma	0,1407	15,8	355
2-5	Travma	0,3236	10,8	153
2-6	Travma	0,1245	16,2	275
2-7	Travma	0,1366	16,5	349
3-1	IV mannitol	0,0843	16,6	266
3-2	IV mannitol	0,1247	15,5	ölçülemedi
3-3	IV mannitol	0,1144	12,7	332
3-4	IV mannitol	0,0626	11,4	414
3-5	IV mannitol	0,0838	9,0	629
3-6	IV mannitol	0,0706	16,2	2344
3-7	IV mannitol	0,0906	17,4	ölçülemedi
4-1	Sol hemisfer	0,0426	18,1	2042
4-2	Sol hemisfer	0,0306	17,6	2061
4-3	Sol hemisfer	0,0626	18,1	914
4-4	Sol hemisfer	0,0356	23,4	949
4-5	Sol hemisfer	0,0616	26,0	508
4-6	Sol hemisfer	0,1109	21,9	474
4-7	Sol hemisfer	0,1171	22,5	460
4-8	Sağ hemisfer	0,0516	17,0	1273
4-9	Sağ hemisfer	0,0896	15,6	3237
4-10	Sağ hemisfer	0,0646	15,8	3941
4-11	Sağ hemisfer	0,0556	15,5	4165
4-12	Sağ hemisfer	0,0306	17,5	ölçülemedi
4-13	Sağ hemisfer	0,0613	17,4	564
4-14	Sağ hemisfer	0,1154	17,6	628

5. TARTIŞMA:

Günümüzün en önemli sağlık problemlerinden biri haline gelmiş olan kafa travmalarına bağlı olarak oluşan TBH, öldürücü, sakat bırakıcı, uzun süre tedavi ve bakım gerektiren patolojik bir durumdur. Travma nedeniyle oluşan primer beyin hasarını takiben ilerleyen dakikalar, hatta günler içinde ortaya çıkan sekonder beyin hasarının fizyopatolojik mekanizması henüz tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte, son yıllarda bazı hücrel ve biyokimyasal faktörler üzerinde çalışmalar yoğunlaşmıştır. Sekonder hasara neden olan başlıca mekanizmalar arasında kalsiyuma bağımlı hücre hasarı, nörotransmitter salınımı, serbest radikal oluşumu, gen aktivasyonu, mitokondriyal disfonksiyon ve inflamatuvar yanıt yer almaktadır (15). Travmatik beyin hasarında prognozu önemli ölçüde olumsuz etkilediği gösterilen sekonder beyin hasarına neden olan faktörlerin bir kısmı tedaviyle ortadan kaldırılarak mortalite ve morbiditenin azaltılması sağlanabilir (153).

İnsanlarda sık görülen, en çok motorlu taşıt kazalarına bağlı olarak meydana gelen diffüz kafa travması ile benzerliği nedeniyle, çalışmamızda Marmarou ve arkadaşlarının tanımladığı kafatasının sağlam kaldığı kapalı kafa travması modeli uygulandı (151).

Travmatik beyin hasarında, sekonder biyokimyasal hasarı ve hücre ölümünü sınırlayabilmek için çeşitli farmakolojik ajanların etkileri birçok hayvan modelinde çalışılmıştır. Bu çalışmada deneysel kafa travması oluşturulan ratlara, travmanın oluşturacağı hasara karşı olası koruyucu etkilerini araştırmak amacı ile akut dönemde mannitol klasik yöntem olan intravenöz yolla ve yeni bir yöntem olan intrakarotid yolla verildi. İntrakarotid yolla ilaç uygulamasının yapıldığı çalışmalar literatürde mevcuttur (13, 154, 155), fakat mannitolün intrakarotid yolla uygulanması ile ilgili literatürde az sayıda çalışmaya rastlanmıştır (156-158). Joshi ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, kemoterapi etkinliğini arttırmak için kan beyin bariyerini bozma amaçlı tavşanlarda internal karotid arterden mannitol uygulamışlardır (156). Mannitolü intrakarotid yoldan uygulamamızdaki amaç lokal etkinin sistemik etkiden yani intravenöz uygulamadan daha efektif olup olamayacağını araştırmaktı.

Çalışmamızda ratlarda deneysel olarak oluşturulan ağır kafa travması modelinde mannitolün akut dönemdeki etkilerini ve veriliş yöntemleri arasında fark olup olmadığını araştırmak amacıyla travmadan sonra 1. saatten başlamak üzere toplam doz dörde bölünerek, yani 1., 2., 3. ve 4. saatlerde 20'şer dakikalık sürede 250 mg/kg/doz, toplam 1 gr/kg olarak iki farklı yöntemle (intravenöz ve intrakarotid) mannitol tedavisi verilmiştir.

Hipertonik ve hiperosmolar bir ajan olan mannitol, beyin ödeminin tedavisinde en fazla kullanılan ajandır (138, 140). Kafa içi basıncı azaltmak için kullanılır. Beyin ödeminin azaltılmasında mannitol kullanımının yararı büyüktür. Mannitol vazojenik, sitotoksik ve intertisyel ödemden kaynaklanan ödem sıvısını azaltmada etkindir (139). Mannitolün serbest oksijen radikallerini azaltarak antioksidan etki gösterdiği öne sürülmüştür (11).

Literatürde mannitolun serbest radikal temizleyici ve güçlü antioksidan etkisini öne süren yayınlar çoğunluktadır (159). Stratford tarafından intravenöz tedavi sıvılarının antioksidan güçleri ile ilgili yapılan bir çalışmada mannitol solusyonunun antioksidan etkisinin olmadığı öne sürülmüştür. Bu sonuç, mannitolun reaktif oksijen türevleri tüketimini gerçekleştirdiği ancak oluşan radikalın çok ve aktif olması nedeni ile oksidatif stresi arttırdığı şeklinde açıklanmıştır (160). Çalışmamızda mannitolün her iki uygulama yöntemiyle de antioksidan etki gösterdiği kanıtlanmıştır. Fakat intravenöz ve intrakarotid yol arasında anlamlı fark yoktu.

Literatürde histopatolojik yöntem olarak prefrontal kortekste nöron sayımının kullanıldığı çalışma sayısı sınırlıdır (161). Prefrontal nöron sayılarına baktığımızda sadece travma uygulanan grubun nöron sayısının sham grubuna göre anlamlı olarak düştüğünü gördük. Travma sonrası intravenöz ya da intrakarotid mannitol uygulaması nöron sayılarının sham grubuna yakın olmasını sağladı. Çalışmamızda mannitolün kafa travmasındaki tedavi edici etkisi histopatolojik olarak gösterilmiş oldu. Çalışmamızın ana teması olan lokal mannitol uygulamasının ise prefrontal nöron sayıları açısından bakıldığında oldukça iyi sonuçlar verdiğini düşünmekteyiz. Çünkü sağ taraf intrakarotid mannitol uygulamasında istatistiksel olarak anlamlı olmasa bile intravenöz tedavi grubuna göre biraz daha iyi ve sham grubuna en yakın nöron sayıları elde edilmiştir. Sağ taraftan intrakarotid mannitol verildiğinde ise sol tarafta gerek sağa gerekse intravenöz gruba oranla istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha düşük hücre sayıları elde edilmesi ise, sağ taraftan verilen mannitolün sistemik dolaşıma katıldıktan ve böbrekten kısmi de olsa elimine edilmesini takiben sol hemisfere ulaşması gösterilebilir ki yine bu yolun mannitolün intravenöz verildiğinde daha kısa olduğuda aşıkardır.

Travmanın ardından başlayan ikincil hasar kaskadında serbest oksijen radikallerinin üretimindeki ciddi artışın oksidatif sonuçlarından bir tanesi hücre membranındaki lipidlerin peroksidasyonudur. Lipid peroksidasyonu, doymamış yağ asitlerinin herhangi bir radikale dönüşümünü tetikleyen temel mekanizma olup tiyobarbitürik asitle reaksiyona giren bir madde olan MDA'nın ölçümü ile değerlendirilir (107).

Çalışmamızda ağır kafa travması oluşturulan ratlara, travmanın yol açabileceği ikincil patolojileri engellemek amacı ile mannitol verildi. Beyin dokusunda antioksidan enzimlerden katalaz aktivitesi, membran lipid peroksidasyonunun son ürünü olan MDA düzeyi ölçüldü.

Yılmaz ve arkadaşları yaptıkları çalışmada ratlarda mannitol ve hipertonic salinin akut travmatik beyin hasarına etkilerini karşılaştırmışlar, beyin dokusunda MDA, katalaz ve GSH-Px düzeylerine bakmışlardır. Katalaz düzeyi travma grubunda kontrol grubuna göre düşük saptanmış, fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. MDA düzeyleri ise travma grubunda kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksek saptanmıştır. Mannitol grubunda ise MDA ve katalaz düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük olduğu gösterilmiştir (11).

Çalışmamızda literatüre uygun olarak kafa travması oluşturulan kontrol grubunda sham grubuna göre beyin dokusunda lipid peroksidasyonunun bir göstergesi olarak MDA düzeyinin yükseldiği görüldü. İntravenöz mannitol verilen grupta kafa travması sonucu artan MDA düzeylerinin azaldığı görüldü, fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi. Literatürde de mannitolun intraperitoneal olarak verilmesi halinde MDA düzeylerinin düştüğü ve kontrol grubuna yakın değerlerde olduğu gösterilmiştir (11). Mannitolun intravenöz uygulaması ile her iki çalışmada da kontrol grubuna en yakın değerler elde edilmiştir. İntrakarotid mannitol verilen grupta ise MDA düzeylerinin azalmadığı, aksine travma grubundan daha yüksek seviyelerde olduğu görüldü. Sağ taraf intrakarotid mannitol uygulamasında sağ hemisferde sola göre intravenöz gruba daha yakın sonuçlar elde edilmiştir. Mannitolün lokal uygulamada daha yüksek sonuçlara yol açması Stratfor ve arkadaşlarının (160) mannitolün bilinenin aksine oksidatif stresi artırdığı yönündeki bulgularıyla örtüşmektedir.

Katalaz düzeylerine bakıldığında, kafa travması grubunda sham grubuna göre artması beklenen düzeylerin azaldığı görüldü. Bu durum sham grubundaki olgu sayısının az olması nedeni ile açıklanabilir. Bununla birlikte intravenöz ve intrakarotid mannitol gruplarında intrakarotid grupta daha yüksek, intrakarotid sağ hemisfer grubunda daha da yüksek katalaz düzeyleri saptanmıştır. Yılmaz ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada mannitol uygulanan grupta katalaz değerleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında düşük bulunmuş ve mannitol tedavisinin olumlu etkisi gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda Yılmaz ve arkadaşlarının çalışmasının aksine mannitol verilen gruplarda kontrol grubuna oranla daha yüksek katalaz değerleri elde edilmiştir. İlgili literatür ile çalışmamızın uyumlu olmaması, mannitol verilmesinin katalaz değerleri üzerine etkisinin literatürde henüz ortaya konamadığı anlamına gelmektedir. Bu nedenle mannitolün kafa travmasında katalaz değerleri üzerine etkisinin yeni

deneysel çalışmalarla araştırılması gerektiği ortadadır. Bizim çalışmamızda her iki uygulama yönteminde de yükselme istatistiksel olarak anlamlıydı.

Sonuç olarak, kafa travması sonrası yapılan intrakarotid mannitol tedavisi sağ hemisfer hücre sayımı sonuçları açısından bakıldığında intravenöz kullanıma göre istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha iyi sonuçlar vermiştir. MDA ölçümü sonuçlarının intravenöz uygulama lehine biraz daha iyi olması mannitolün lokal uygulanımda oksidatif stresi artırmasıyla açıklanabilir. Katalaz ölçüm sonuçları, literatürde olduğu gibi henüz katalazın travmadaki rolünün ortaya konamaması ile açıklanabilir.

6. SONUÇLAR:

Ağır kafa travması uygulanan grupta, sham grubuna göre n6ron sayılarının anlamlı oranda azaldığı histopatolojik olarak g6sterilmiştir. Travma sonrası intraven6z ya da intrakarotid mannitol uygulaması n6ron sayılarının sham grubuna yakın olmasını sağlamıştır. Mannitol6n kafa travmasındaki tedavi edici etkisi histopatolojik olarak g6sterilmiştir. Kafa travması sonrası yapılan intrakarotid mannitol tedavisi sağ hemisfer h6cre sayımı sonuçları açısından bakıldığında intraven6z kullanıma göre istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha iyi sonuçlar vermiştir

Beyin dokusunda biyokimyasal olarak 6l6len MDA d6zeylerinin, travma grubunda sham grubuna göre arttığı g6sterilmiştir. Travma sonrası intraven6z mannitol verilen grupta kafa travması sonucu artan MDA d6zeylerinin azaldığı g6r6ld6, fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi. İnrakarotid mannitol verilen grupta ise MDA d6zeylerinin azalmadığı, aksine travma grubundan daha y6ksek seviyelerde olduğu g6r6ld6. Beyin dokusunda biyokimyasal olarak 6l6len katalaz d6zeylerine bakıldığında, kafa travması grubunda sham grubuna göre d6zeylerin azaldığı g6r6ld6, fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi. Sadece travma uygulanan gruba göre intraven6z ve intrakarotid mannitol gruplarında katalaz d6zeylerinin y6kseldiği g6r6ld6. Her iki y6ntemde de y6kselme istatistiksel olarak anlamlıydı. İki y6ntem karşılaştırıldığında ise d6zeyler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. İnrakarotid mannitol grubunda katalaz d6zeylerinin intraven6z mannitol uygulanan gruba göre daha y6ksek saptanması lokal uygulamada mannitol6n oksidatif stresi artırmasıyla açıklanabilir. Fakat bu durum n6ron sayılarına yansımamış, lokal uygulamada daha y6ksek n6ron sayıları elde edilmiştir.

Katalaz 6l6m sonuçları, literat6rde olduğu gibi hen6z katalazın travmadaki rol6n6n ortaya konamaması lehine yorumlanabilir.

7. KAYNAKLAR:

1. Baldo V, Marcolongo A, Floreani A, et al. Epidemiological aspect of traumatic brain injury in Northeast Italy. *Eur J Epidemiol* 2003;18:1059-63.
2. Jenneth B, Galbraith S. Head injuries: Pathology and natural history of head injury. An introduction to neurosurgery (4th ed). William Heinemann, London 1983, pp. 214-33.
3. Dohi K, Satoh K, Nakamachi T, et al. Does Edaravone (MCI-186) act as an antioxidant and a neuroprotector in experimental traumatic brain injury? *Antioxid Redox Signal* 2007 Jan 1; [Epub ahead of print]
4. Wilson JX, Gelb AW. Free radicals, antioxidants, and neurologic injury: possible relationship to cerebral protection by anesthetics. *J Neurosurg Anesthesiol* 2002; 14:66-79.
5. Huh PW, Belayev L, Zhao W, et al. Neuroprotection by LY341122, a novel inhibitor of lipid peroxidation, against focal ischemic brain damage in rats. *Eur J Pharmacol* 2000;389:79-88.
6. Kassel NF, Baumann KW, Hitchon PW, Gerck MK, Hill TR, Sokoll MD : The effect of high dose mannitol on cerebral blood flow in dogs with normal intracranial pressure. *Stroke* 13 : 59-61, 1982.
7. Lin T-N, He YY, Wu G, Khan M, Hsu CY : Effect of brain edema on infarct volume in a focal cerebral ischemia model in rats. *Stroke* 24 : 117-121, 1993
8. Holmin S, Mathiesen T. Biphasic edema development after experimental brain contusion in rat. *Neuroscience Letters* 1995; 194: 97-100.
9. Bermueller C, Thal SC, Plesnila N, et al. Hypertonic fluid resuscitation from subarachnoid hemorrhage in rats: A comparison between small volume resuscitation and mannitol. *Journal of the Neurological Sciences* 2006; 241: 73-82.
10. Biró MH, Nordness R. Effects of chemical pretreatment on posttraumatic cortical edema in the rat. *Am J Emerg Med* 1996; 14: 27-32.
11. Yilmaz N, Dulger H, Kiymaz N, et al. Activity of mannitol and hypertonic saline therapy on the oxidant and antioxidant system during the acute term after traumatic brain injury in the rats. *Brain Research* 2007; 132-5.
12. Nimmo AJ, Cernak I, Heath DL, et al. Neurogenic inflammation is associated with development of edema and functional deficits following traumatic brain injury in rats. *Neuropeptides* 2004; 38: 40-47.

13. Bakar B, Kose EA, Sonal S, et al. Evaluation of the neurotoxicity of DMSO infused into the carotid artery of rat. *Injury* 2011; article in pres.
14. Park E, Bell JD, Baker AJ. Traumatic brain injury: Can the consequences be stopped? *CMAJ* 2008; 178(9): 1163–70.
15. Maas AI, Stocchetti N, Bullock R. Moderate and severe traumatic brain injury in adults. *Lancet Neurol* 2008; 7(8): 728–41.
16. Adekoya N, Majumder R. Fatal traumatic brain injury, West Virginia, 1989–1998. *Public Health Rep* 2004; 119(5): 486–92.
17. Peden M, McGee K, Sharma G. The injury chart book: a graphical overview of the global burden of injuries. Geneva, World Health Organization. 2002.
18. The World Report on Traffic Injury Prevention. The Fundamentals, Chapter One, Geneva, 2004.
19. Kraus JF, McArthur DL, Silverman TA, Jayarama M. Epidemiology of brain injury. Narayan RK(eds), *Neurotrauma*. McGraw Hill Company, New York 1996 pp 16-17.
20. Jennett B. Epidemiology of head injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 60(4): 362-9.
21. Saveren M, Altınörs N, Baykaner K, Sekerci Z, Özyurt E, Caner H (ed.). Kafanın travmatik hasarları. *Temel Nöroşirürji I*, Ankara, Türk Nöroşirürji Derneği Yayını, 1997, 909-917.
22. Karasu A, Sabancı P, Cansever T, Hepgül K, Imer M, Dolaş İ ve ark. Epidemiological study in head injury patients. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2009; 15:159–63.
23. Jennet WB, Teasdale G. Management of head injury. Philadelphia Davis.1981 Masters SJ. Evaluation of head trauma: efficacy of skull films. *AJR Am J Roentgenol* 1980; 135(3): 539-47.
24. Iacoangeli M, Roselli R, Pompucci A, Scerrati M. Acute management of head injury. *Contemp Neurosurg* 2000; 22: 1-8.
25. Gökalp Z. Hamit. Nöroşirürji ders kitabı, Mars Matbaası, Ankara, 1998.
26. Erbeni A. History and development of neurosurgery in Anatolia (part one). *Turkish Neurosurgery* 1993; 3: 1-5.
27. Paşaoğlu A. Erişkinde Kafa Travmaları. *Temel Nöroşirürji Cilt I*, Türk Nöroşirürji Derneği Yayınları 2005, Ankara; s.316-23.
28. Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet* 1974; 2(7872): 81-4.

29. Thomas LM, Hogston VR, Gurdjian EJ. Skull fracture and management of open head injury. In: Youmans JR (ed.) Neurological Surgery (2nd ed). Vol. 2. Philadelphia, WB Saunders Co.1982; 969-77.
30. Uzan M, Tanriover N, Topal-Sarıkaya A. Concentrations of inducible nitric oxide synthase (İNOS) and neuronal nitric oxide synthase (nNOS) in cerebrospinal of patients with severe head injuries. Neurosurg Quart 2003; 13(2): 117-24.
31. Tuzgen S, Tanriover N,Uzan M. Nitric oxide levels in rat cortex, hippocampus, cerebellum and brainstem after impact acceleration head injur. Neurol Res 2003; 25(1): 31-34.
32. Uzan M, Tanriover N,Bozkus H. Nitric oxide (NO) metabolism in the cerebrospinal fluid of patients with severe head injury. Inflammation as a possible cause of elevated NO metabolites. Surg Neurol 2001; 56(6): 350-6.
33. Cernak I. Animal models of head trauma. NeuroRx 2005; 2(3): 410-22.
34. Marik PE, Varon J, Trask T. Management of head trauma. Chest 2002; 122(2): 699-711.
35. Jennett B, Lindsay KW. Temel Nörosirürji. Çeviri:Özcan OE, Turgut M,Açıkgöz B. 1994; s. 229-32.
36. Ergüngör MF. Kafa travmalarında patofizyoloji. Aksoy K, Palaoğlu S, Pamir N, Tuncer N. Temel Nörosirürji. Türk Nörosirürji Derneği Yayınları. 2005: 298–305.
37. Adams JH, Doyle D, Ford I. Diffuse axonal injury in head injury: definition, diagnosis and grading. Histopathology 1989; 15(1): 49–59.
38. Fork M, Bartels C, Ebert AD. Neuropsychological sequelae of diffuse traumatic brain injury. Brain Inj 2005; 19(2): 101–8.
39. Povlishock JT. Pathobiology of traumatically induced axonal injury in animals and man. Ann Emerg Med 1993; 22(6): 980–86.
40. Gourin CG, Shackford SR. Production of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1beta by human cerebral microvascular endothelium after percussive trauma. J Trauma 1997; 42(6): 1101-7.
41. Shohami E, Gallily R, Mechoulam R. Cytokine production in the brain following closed head injury: dexanabinol (HU-211) is a novel TNF-alpha inhibitor and an effective neuroprotectant. J Neuroimmunol 1997; 72(2): 169-77.
42. Hatton J. Pharmacological Treatment of Traumatic Brain Injury: A Review of Agents in Development. CNS Drugs 2001; 15(7): 553–81.

43. Bauma GJ, Muizelar JP, Choi SC et al. Cerebral circulation and metabolism after severe traumatic brain injury: the elusive role of ischemia. *J Neurosurg* 1991; 75(5): 685–93.
44. Kocsis B, Fedina L, Pasztor E. Effect of preexisting brain ischemia on sympathetic nerve response to intracranial hypertension. *J Appl Physiol* 1991; 70(5): 2181–87.
45. Marmarou A, Eisberg HM, Foulkes MA et al. Impact of ICP instability and hypotension on outcome in patients with severe head trauma. *J Neurosurg* 1991; 75: 59–66.
46. Jain KK. Neuroprotection in traumatic brain injury. *Drug Discov Today* 2008; 13(23-24): 1082–9.
47. Buki A, Povlishock JT. All roads lead to disconnection? Traumatic axonal injury revisited. *Acta Neurochir (Wien)* 2006; 148(2): 181–93.
48. Saelens X, Festjens N, Vande Walle L et al. Toxic proteins released from mitochondria in cell death. *Oncogene* 2004; 23(16): 2861–74.
49. Buki A, Okonkwo DO, Povlishock JT. Postinjury cyclosporin A administration limits axonal damage and disconnection in traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 1999; 16(6): 511–21.
50. Wolf JA, Stys PK, Lusardi T et al. Traumatic axonal injury induces calcium influx modulated by tetrodotoxin-sensitive sodium channels. *J Neurosci* 2001; 21(6): 1923–30.
51. Maxwell WL, Povlishock JT, Graham DL. A mechanistic analysis of nondisruptive axonal injury: a review. *J Neurotrauma* 1997; 14(7): 419–40.
52. Buki A, Farkas O, Doczi T et al. Preinjury administration of the calpain inhibitor MDL–28170 attenuates traumatically induced axonal injury. *J Neurotrauma* 2003; 20(3): 261–8.
53. Posmantur R, Kampfl A, Siman R et al. A calpain inhibitor attenuates cortical cytoskeletal protein loss after experimental traumatic brain injury in the rat. *Neuroscience* 1997; 77(3): 875–88.
54. Huang Y, Wang KK. The calpain family and human disease. *Trends Mol Med* 2001; 7(8): 355–62.
55. Yi JH, Hazell AS. Excitotoxic mechanisms and the role of astrocytic glutamate transporters in traumatic brain injury. *Neurochem Int* 2006; 48(5): 394–403.
56. Dirnagl U, Iadecola C, Moskowitz MA. Pathobiology of ischaemic stroke: an integrated view. *Trends Neurosci* 1999; 22(9): 391–7.

57. Goforth PB, Ellis EF, Satin LS. Enhancement of AMPA-mediated current after traumatic injury in cortical neurons. *J Neurosci* 1999; 19(17): 7367–74.
58. Isaac JT, Ashby M, McBain CJ. The role of the GluR2 subunit in AMPA receptor function and synaptic plasticity. *Neuron* 2007; 54(6): 859–71.
59. Stellwagen D, Beattie EC, Seo JY, Malenka RC. Differential regulation of AMPA receptor and GABA receptor trafficking by tumor necrosis factor-alpha. *J Neurosci* 2005; 25(12): 3219–28.
60. Sensi SL, Jeng JM. Rethinking the excitotoxic ionic milieu: the emerging role of Zn(2+) in ischemic neuronal injury. *Curr Mol Med* 2004; 4(2): 87–111.
61. Koppenol WH, Moreno JJ, Pryor WA et al. Peroxynitrite, a cloaked oxidant formed by nitric oxide and superoxide. *Chem Res Toxicol* 1992; 5(6): 834–42.
62. Halliwell B, Zhao K, Whiteman M. Nitric oxide and peroxynitrite. The ugly, the uglier and the not so good: a personal view of recent controversies. *Free Radic Res* 1999; 31(6): 651–69.
63. Radi R, Beckman JS, Bush KM, Freeman BA. Peroxynitrite-induced membrane lipid peroxidation: the cytotoxic potential of superoxide and nitric oxide. *Arch Biochem Biophys* 1991; 288(2): 481–7.
64. Dawson VL, Dawson TM. Deadly conversations: nuclear-mitochondrial cross-talk. *J Bioenerg Biomembr* 2004; 36(4): 287–94.
65. Arundine M, Aarts M, Lau A, Tymianski M. Vulnerability of central neurons to secondary insults after in vitro mechanical stretch. *J Neurosci* 2004; 24(37): 8106–23.
66. Benveniste EN. Cytokine actions in the central nervous system. *Cytokine Growth Factor Rev* 1998; 9(3-4): 259–75.
67. Hickey WF, Hsu BL, Kimura H. T-lymphocyte entry into the central nervous system. *J Neurosci Res* 1991; 28(2): 254–60.
68. Morganti-Kossmann MC, Rancan M, Otto VI et al. Role of cerebral inflammation after traumatic brain injury: a revisited concept. *Shock* 2001; 16(3): 165–77.
69. Kreutzberg GW. Microglia: a sensor for pathological events in the CNS. *Trends Neurosci* 1996; 19(8): 312–8.
70. Raivich G, Bohatschek M, Kloss CU et al. Neuroglial activation repertoire in the injured brain: graded response, molecular mechanisms and cues to physiological function. *Brain Res Rev* 1999; 30(1): 77–105.

71. Nakajima K, Kohsaka S. Microglia: neuroprotective and neurotrophic cells in the central nervous system. *Curr Drug Targets Cardiovasc Haematol Disord* 2004; 4(1): 65–84.
72. Dong Y, Benveniste EN. Immune function of astrocytes. *Glia* 2001; 36(2): 180–90.
73. Elkabes S, DiCicco-Bloom EM, Black IB. Brain microglia/macrophages Express neurotrophins that selectively regulate microglial proliferation and function. *J Neurosci* 1996; 16(8): 2508–21.
74. Rostworowski M, Balasingam V, Chabot S et al. Astrogliosis in the neonatal and adult murine brain post-trauma: elevation of inflammatory cytokines and the lack of requirement for endogenous interferon-gamma. *J Neurosci* 1997; 17(10): 3664–74.
75. Clark RS, Schiding JK, Kaczorowski SL et al. Neutrophil accumulation after traumatic brain injury in rats: comparison of weight drop and controlled cortical impact models. *J Neurotrauma* 1994; 11(5): 499–506.
76. Csuka E, Hans VH, Ammann E et al. Cell activation and inflammatory response following traumatic axonal injury in the rat. *Neuroreport* 2000; 11(11): 2587–90.
77. Lucas S, Rothwell NJ, Gibson RM. The role of inflammation in CNS injury and disease. *Br J Pharmacol* 2006; 147: 232–40.
78. Lu KT, Wang YW, Yang JT et al. Effect of interleukin–1 on traumatic brain injury-induced damage to hippocampal neurons. *J Neurotrauma* 2005; 22(8): 885–95.
79. Rothwell N. Interleukin–1 and neuronal injury: mechanisms, modification, and therapeutic potential. *Brain Behav Immun* 2003; 17(3): 152–7.
80. Shiozaki T, Hayakata T, Tasaki O et al. Cerebrospinal fluid concentrations of anti-inflammatory mediators in early phase severe traumatic brain injury. *Shock* 2005; 23(5): 406–10.
81. Shohami E, Ginis I, Hallenbeck JM. Dual role of tumor necrosis factor alpha in brain injury. *Cytokine Growth Factor Rev* 1999; 10(2): 119–30.
82. Kita T, Liu L, Tanaka N, Kinoshita Y. The expression of tumor necrosis factor-alpha in the rat brain after fluid percussive injury. *Int J Legal Med* 1997; 110(6): 305–11.
83. Kamm K, Vanderkolk W, Lawrence C et al. The effect of traumatic brain injury upon the concentration and expression of interleukin-1beta and interleukin–10 in the rat. *J Trauma* 2006; 60(1): 152–57.
84. Romano M, Sironi M, Toniatti C et al. Role of IL-6 and its soluble receptor in induction of chemokines and leukocyte recruitment. *Immunity* 1997; 6(3): 315–25.

85. Penkowa M, Giralt M, Carrasco J et al. Impaired inflammatory response and increased oxidative stress and neurodegeneration after brain injury in interleukin-6- deficient mice. *Glia* 2000; 32(3): 271–85.
86. Hans VH, Kossmann T, Joller H et al. Interleukin-6 and its soluble receptor in serum and cerebrospinal fluid after cerebral trauma. *Neuroreport* 1999; 10(2): 409–12.
87. Herx LM, Yong VW. Interleukin-1 beta is required for the early evolution of reactive astrogliosis following CNS lesion. *J Neuropathol Exp Neurol* 2001; 60(10): 961–71.
88. Kremlev SG, Palmer C. Interleukin-10 inhibits endotoxin induced pro-inflammatory cytokines in microglial cell cultures. *J Neuroimmunol* 2005; 162(1-2): 71–80.
89. Ransohoff RM, Tani M. Do chemokines mediate leukocyte recruitment in post-traumatic CNS inflammation? *Trends Neurosci* 1998; 21(4): 154–59.
90. Sherwood ER, Prough DS. Interleukin-8, neuroinflammation, and secondary brain injury. *Crit Care Med* 2000; 28(4): 1221–3.
91. Kossmann T, Stahel PF, Lenzlinger PM et al. Interleukin-8 released into the cerebrospinal fluid after brain injury is associated with blood-brain barrier dysfunction and nerve growth factor production. *J Cereb Blood Flow Metab* 1997; 17(3): 280–9.
92. Stamatovic SM, Shakui P, Keep RF et al. Monocyte chemoattractant protein-1 regulation of blood-brain barrier permeability. *J Cereb Blood Flow Metab* 2005; 25(5): 593–606.
93. Potts MB, Koh S, Whetstone WD et al. Traumatic Injury to the Immature Brain: Inflammation, Oxidative Injury, and Iron-Mediated Damage as Potential Therapeutic Targets. *NeuroRx* 2006; 3(2): 143–53.
94. Cross CE, Halliwell B, Borish ET et al. Oxygen radicals and human disease. *Ann Intern Med* 1987 ; 107(4): 526-45.
95. McCord JM. Oxygen-derived free radicals in postischemic tissue injury. *N Engl J Med* 1985; 312(3): 159-63.
96. Halliwell B. Free radicals, antioxidants, and human disease: curiosity, cause, or consequence? *Lancet* 1994; 344(8924): 721-4.
97. Ikeda Y, Long DM. The molecular basis of brain injury and edema: The role of oxygen free radicals. *Neurosurgery* 1990; 27(1): 1-11.
98. Schmidley JW. Free radicals in central nervous system ischemia. *Stroke* 1990; 21(7): 1086-90.
99. Siesjö BK. Pathophysiology and treatment of focal cerebral ischemia. Part I: Pathophysiology. *J Neurosurg* 2008; 108(3): 616-31.

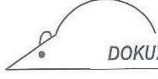
100. Uysal M. Serbest radikaller, lipid peroksitleri ve organizmada peroksidan-antioksidan dengesini etkileyen koşullar. *Klinik Gelişim* 1988; 66: 423-30.
101. Siesjö BK, Zhao Q, Pahlmark K et al. Glutamate, calcium and free radicals as mediators of ischemic brain damage. *Ann Thorac Surg* 1995; 59(5): 1316-20.
102. Akkuş İ. Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri. Mimosya yayınları, Konya, 1995.
103. Akgül E, İlhan N, Halifeoğlu İ. Tip II Diabetes mellitusta lipid peroksidasyonu ve eritrosit antioksidan enzim aktiviteleri. *Türk Biyokimya Dergisi* 1999; 3: 28-33.
104. Granada F, Olmedilla B, Gil-Martinez E et al. Carotenoids, retinol and tocopherols in patients with insulin-dependent diabetes mellitus and their immediate relatives. *Clin Sci (Lond)* 1998; 94(2): 189-95.
105. Natale JE, Knight JB, Cheng Y et al. Metallothionein I and II mitigate age dependent secondary brain injury. *J Neurosci Res* 2004; 78(3): 303-14.
106. Shohami E, Beit-Yannai E, Horowitz M, Kohen R. Oxidative stress in closed-head injury: brain antioxidant capacity as an indicator of functional outcome. *J Cereb Blood Flow Metab* 1997; 17(10): 1007-19.
107. Erten SF. Deneysel medulla spinalis iskemisinde melatoninin antioksidan enzimler üzerine etkisi. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirürji Anabilim Dalı, 1999, Malatya.
108. Gutteridge JM, Halliwell B. Free radicals and antioxidants in the year 2000. A historical look to the future. *Ann N Y Acad Sci.* 2000; 899: 136-47.
109. Murray RK, Granner DK, Mayes P, Rodwell V. (2004) *Harper Biyokimya*. 25. Baskı Nobel Tıp Ktapevleri,13: 133-4.
110. Şimşek F. Serbest Oksijen Radikalleri, antioksidanlar ve lipid peroksidasyonu. *Türkiye Klinikleri J Pediatri* 1999; 8: 42-7.
111. Duhaime AC. 1996. Conventional Drug Therapies For Head Injury. In Narayan RK, Wilberger Jr JE, Povlishock JT(eds): *Neurotrauma*. McGraw Hill, New York pp: 365-74.
112. Hariri RJ. Cerebral edema. *Neurosurg Clin N Am.* 1994; 5(4): 687-706.
113. Barie PS, Ghajar JB, Firlik AD et al. Contribution of increased cerebral blood volume to posttraumatic intracranial hypertension. *J Trauma* 1993; 35(1): 88-95.
114. Hartwell RC, Sutton LN. Mannitol, intracranial pressure and vasogenic edema. *Neurosurgery* 1993; 32(3): 444-50.
115. Greenberg MS. 1994. *Handbook of Neurosurgery*, 3.Baskı Greenberg Graphics Inc, pp; 553-6.

116. Klatzo I. (1973). Pathophysiology of brain edema. Pathological Aspects. Schürmann K, Brock M, Reulen HJ, Voth D (Eds): Advances in neurosurgery 1, Brain Edema, Pathophysiology and Therapy, Springer Verlag, Berlin, pp 1-4.
117. Önal Ç. 1996. Deneysel beyin ödeminde ventrikül içi albumin uygulamasının etkisi. İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirürji Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, İstanbul.
118. Long DM. Traumatic brain edema. Clin Neurosurg 1982; 29: 174-202.
119. Betz AL, Coester HC. Effect of steroid therapy on ischaemic brain oedema and blood to brain sodium transport. Acta Neurochir Suppl 1990; 51: 256-8.
120. Matsui T, Sinyama H, Asano T. Beneficial effect of prolonged administration of albumin on ischemic cerebral edema and infarction after occlusion of middle cerebral artery in rats. Neurosurgery 1993; 33(2): 293-300.
121. Pappius HM. 1989. Cerebral edema and the blood-brain barrier. Neuwelt EA(ed): Implications of the blood-brain barrier and its manipulation. Vol 1, Basic science aspects. New York, Plenum Medical Book Co, pp:293-309.
122. Cole DJ, Schell RM, Drummond JC, Reynolds L. Focal cerebral ischemia in rats. Effect of hypervolemic hemodilution with diaspirin cross-linked hemoglobin versus albumin on brain injury and edema. Anesthesiology 1993; 78(2): 335-42.
123. Rennels ML, Gregory TF, Blaumanis OR et al. Evidence for a paravascular fluid circulation in the mammalian central nervous system provided by the rapid distribution of tracer protein throughout the brain from the subarachnoid space. Brain Res 1985; 326(1): 47-63.
124. Kimelberg HK. Current concepts of brain edema. Review of laboratory investigations. J Neurosurg 1995, 83(6): 1051-59.
125. Pollay M. 1985. Blood-Brain Barrier; Cerebral Eedema. Wilkins RH, Rengachary SS(Eds): Neurosurgery, McGraw Hill, New York, Vol , 1 pp: 322-31.
126. Rosner MJ. 1994. Pathophysiology and management of increased intracranial pressure. In: Andrews BT(Ed): Neurosurgical intensive care. Ġnternational edition. McGraw-Hill, Inc. pp.57-112.
127. Sullivan HG, Allison JD. 1985. Physiology of Cerebrospinal Fluid. Wilkins RH, Rengachary SS(Eds): Neurosurgery, McGraw Hill, New York, vol: 3, pp: 2125-35.
128. Popp AJ, Feustel PJ, Kimelberg HK. 1996. Pathophysiology of traumatic brain injury. In. Wilkins RH, Rengachary SS (eds). Neurosurg, 2 nd ed. New York: McGraw-Hill, pp:2623-37.

129. Oruçkaptan H, Benli K. 2004. Serebral kan akımı, iskemi ve fizyopatolojisi, serebral korunma: Temel Nöroşirürji, Benli K (ed), Birinci basım. Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Basımevi Ankara, 3: 25-48.
130. Özkan N. 2005. Beyin Ödemi, Aksoy K (ed) Temel Nörosirürji, 1. baskı Buluş Tasarım ve Matbaacılık Hizmetleri, Ankara, 2.cilt, s:924-9.
131. Baban N. 1980. Plazma proteinleri, protein biyokimyası. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları, İstanbul pp:80-85.
132. Flamm ES, Demopoulos HB, Seligman ML, Ransohoff J. Possible molecular mechanisms of barbiturate-mediated protection in regional cerebral ischemia. *Acta Neurol Scand Suppl.* 1977; 64: 150-1.
133. Alp H. Beyin ödemi. Temel Nöroşirürji 1997, Ankara p: 1-15.
134. Tominaga T, Ohnishi ST. Ion movements and edema formation in CNS injury. *Central Nervous System Trauma and Techniques.* Ohnishi ST, Ohnishi T(Eds), CRC Press-Boca Raton New York 1995, pp. 85-94.
135. Cserr HF, Tang DT. Evidence for bulk flow of cerebral interstitial fluid and its possible contribution to cerebrospinal fluid production. Lundberg N, Ponten U, Brock M(Eds): *Intracranial pressure II*, Springer Verlag, Berlin 1975, pp 24-27.
136. Aarabi B, Long DM. Dynamics of cerebral edema. The role of an intact vascular bed in the production and propagation of vasogenic brain edema. *J Neurosurg* 1979; 51(6): 779-84.
137. Marmarou A, Tanaka K, Shulman K. An improved gravimetric measure of cerebral edema. *J Neurosurg* 1982; 56(2): 246-53.
138. Kayaalp O. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. Hacettepe Taş Yayınları, S: 553-554, 2005.
139. Kaufman AM, Cardosa ER. Aggravation of vasogenic edema by multiple dose mannitol. *J Neurosurgery* 1992; 77: 584-9.
140. Garretson HD, McGraw CP, O'Connor C et al. Effectiveness of Fluid Restriction, Mannitol and Furosemide in Reducing ICP. In *Intracranial Pressure V*, Ishii S, Nagai H and Brock M(eds), Springer-Verlag Berlin 1993. pp:742-5.
141. Wise BL, Chater N. The value of hipertonic mannitol solution in decreasing brain mass and lowerig cerebrospinal-fluid pressure. *J. Neurosurg* 1962; 19: 1038-43.
142. Raslan A, Bhardwaj A. Medical management of cerebral edema. *Neurosurg Focus* 2007; 22(5): 1-12.

143. Artrra AA. CSF dynamics, cerebral edema, and intracranial pressure, Ablin MS (ED), Textbook of Neuroanesthesia Mc Graw Hill Companies 1997, 61-115.
144. Silver P, Nimkoff L, Siddigi Z et al. The effect of mannitol on intracranial pressure in relation to serum osmolality in a cat model of cerebral edema. *Intensive Care Med* 1996; 22(5): 434-8.
145. Nath F, Galbraith S. The effect of mannitol on cerebral white matter content. *J Neurosurg* 1986; 65(1): 41-3.
146. Pollary M. Blood Brain Barrier; Cerebral Edema. Wilkins RH, Rengachary SS (ED) *Neurosurgery 1* Second ed. New York: Mc Grawvn Hill 1996, 335-44.
147. Muizelaar JP, Wei EP, Kontos HA, Becker DP. Mannitol causes compensatory cerebral vasoconstriction changes. *J Neurosurg* 1983; 59(5): 822-8.
148. Muizelaar JP, Lutz HA, Becker DP. Effect of mannitol on ICP and CBF and correlation with pressure autoregulation in severely head-injured patients. *J Neurosurg* 1984; 61(4): 700-6.
149. Ravussin P, Archer DP, Meyer E, et al. The effects of rapid infusions of saline and mannitol on cerebral blood volume and intracranial pressure in dogs. *Can Anaesth Soc J* 1985; 32(5): 506-15.
150. Ravussin P, Archer DP, Tyler JL et al. Effects of rapid mannitol infusion on cerebral blood volume. A positron emission tomographic study in dogs and man. *J Neurosurg* 1986; 64(1): 104-13.
151. Marmarou A, Foda MAA, Van Den Brink W, et al. A new model of diffuse brain injury in rats. Part 1: Pathophysiology and biomechanics. *J Neurosurg* 1994; 80: 291-300.
152. Jens L. Determination of malondialdehyde as dithiobarbituric acid adduct in biological samples by HPLC with fluorescence detection: Comparison with ultraviolet-visible spectrophotometry. *Clin Chem* 2001; 47: 1725-1727.
153. Miller JD, Piper IR, Jone PA. Pathophysiology of head injury. Narayan RK, Wilberger JE, Povjishock JT (eds). *Neurotrauma*. McGraw Hill Company, New York 1996; pp: 61-70.
154. Preston E, Slinn J, Vinokourov I, Stanimirovic D. Graded reversible opening of the rat blood-brain barrier by intracarotid infusion of sodium caprate. *J Neurosci Methods* 2008; 168(2): 443-9.

155. Yang W, Barth RF, Rotaru JH., et al. Enhanced survival of glioma bearing rats following boron neutron capture therapy with blood-brain barrier disruption and intracarotid injection of boronophenylalanine. *Journal of Neuro-Oncology* 1997; 33: 59-70.
156. Joshi S, Ergin A, Wang M, et al. Inconsistent blood brain barrier disruption by intraarterial mannitol in rabbits: implications for chemotherapy. *J Neurooncol* 2011; 104(1): 11-9.
157. Joshi S, Reif R, Wang M, et al. Intra-arterial mitoxantrone delivery in rabbits: an optical pharmacokinetic study. *Neurosurgery* 2011; 69(3): 706-12.
158. Kaya M, Gulturk S, Elmas I, et al. The effects of magnesium sulfate on blood-brain barrier disruption caused by intracarotid injection of hyperosmolar mannitol in rats. *Life Sci* 2004; 76(2): 201-12.
159. Gilgun –Sherki Y, Rosenbaum Z, Melamed E, Offen D. 2002. Antioxidant therapy in acute central nervous system injury: Current state. *Pharmacol Rev.* 54:271-284.
160. Stratford N. 1997. Antioxidant potential of iv fluids. *British Journal of Anesthesia.* 78: 757-759.
161. Yis U, Hız S, Kumral A et al. Hyperoxic exposure leads to cell death in the developing brain. *Brain&Development* 2008; 30: 556-62.



Toplantı No : 04/21/2011
Toplantı Tarihi : 18 Kasım 2011

Sayın, Doç.Dr.Ercan ÖZER
Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı

68/2011 Protokol No'lu: Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı Öğretim Üyelerinden Doç.Dr.Ercan ÖZER'in yürütücüsü olduğu "Deneysel hayvan modelinde ağır kafa travması sonrası intrakarotid mannitol infüzyonunun beyin ödemi üzerine etkisinin değerlendirilmesi" isimli projede; intrapeniteonal mannitol uygulamasının intravenöz olarak değiştirilmesinden sonra projenin uygulanmasında etik açıdan sakınca yoktur.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederiz.

Prof.Dr.Osman YILMAZ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik
Kurul Başkanı
(Araştırmacı)

Prof.Dr.Alper SOYLU
Üye

Prof.Dr.O.Nejat SARIOSMANOĞLU
Üye (Topl.katılmadı)

Prof.Dr.Abdullah KUMRAL
Üye

Doç.Dr.Turna İLKNUR
Üye

Doç.Dr.Tonay İNCEBOZ
Üye (Topl.katılmadı)

Ayşe Nur BALIN
Üye

Prof.Dr.A.Necati GÖKMEN
Başkan Yardımcısı
(Araştırmacı)

Prof.Dr.Ayşe GELAL
Üye(Topl.katılmadı)

Prof.Dr. Hüseyin BASKIN
Üye

Doç.Dr.Şermin GENÇ
Üye

Doç.Dr.H.Alper BAĞRIYANIK
Üye (Topl.katılmadı-Araştırmacı)

Vtr.Hekim Adnan SERPEN
Üye

Prof.Dr.Selman SÖKMEN
Üye (Topl.katılmadı)

NOT: Projede yapılan düzeltmelerin metin içinde bold karakter kullanılarak yapılması projenin incelenmesi açısından sağlıklı olacaktır.