



T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
BEYİN VE SİNİR CERRHİSİ ANABİLİM DALI

DENEYSEL HAYVAN MODELİNDE AĞIR KAFA TRAVMASI SONRASI
İNTRAPERİTONEAL MANNİTOL VE NİMODİPİN UYGULAMASININ BEYİN
ÖDEMİ ÜZERİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr.Hamdi ÇAKMAK
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Yard.Doç. Dr. İdiris ALTUN

KAHRAMANMARAŞ-2017



T.C.

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

DENEYSEL HAYVAN MODELİNDE AĞIR KAFA TRAVMASI SONRASI
İNTRAPERİTONEAL MANNİTOL VE NİMODİPİN UYGULAMASININ BEYİN
ÖDEMİ ÜZERİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Hamdi ÇAKMAK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Yard.Doç. Dr. İdiris ALTUN

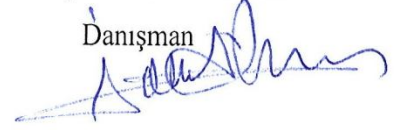
KAHRAMANMARAŞ-2017

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
Tıp Fakültesi Dekanlığı'na




Arş. Gör. Dr. Hamdi ÇAKMAK tarafından hazırlanan “**Deneysel Hayvan Modelinde Ağır Kafa Travması Sonrası İntraperitoneal Mannitol ve Nimodipin Uygulamasının Beyin Ödemi Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi**” adlı bu tezin Tıpta Uzmanlık tezi olarak uygun olduğunu onaylarım.

Yrd. Doç. Dr. İdiris ALTUN

Danışman



Bu çalışma, jürimiz tarafından oy birliği ile Tıp Fakültesi **Beyin ve Sinir Cerrahi Anabilim Dalında** Tıpta Uzmanlık tezi olarak **11/01/2017** tarihinde kabul edilmiştir.

Tez Değerlendirme Jüri Tutanağı:			İmza:
Başkan	Prof. Dr. Kasım Zafer YÜKSEL	Beyin ve Sinir Cerrahi Anabilim Dalı	
Üye	Yrd. Doç. Dr. İdiris ALTUN	Beyin ve Sinir Cerrahi Anabilim Dalı	
Üye	Doç. Dr. İbrahim ERKUTLU	Beyin ve Sinir Cerrahi Anabilim Dalı	

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

Tarih : **11/01/2017**


Prof. Dr. Tufan MERT
Dekan V.

Bu tez, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi tez yazım ve basım yönergesine uygundur.

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübeleriyle yetişmemde emeği geçen, mesleğimi bana sevdiren ve yardımlarını esirgemeyen kıymetli hocam, Prof. Dr. Kasım Zafer YÜKSEL'e;

Bu çalışmanın gerçekleştirilmesi sürecinde ve eğitim sürecimin her aşamasında değerli önerilerini ve bilimsel katkılarını esirgemeyen, bilgi ve birikimiyle her konuda desteğini gördüğüm sayın hocam Yard. Doç. Dr. İdiris ALTUN'a;

Kısa sürede tecrübelerinden faydalandığım Yard. Doç. Dr. Kutsal Devrim SEÇİNTİ'YE;

Her zaman yanımda olan ve özellikle de asistanlığımın zor günlerinde desteğini hep hissettiğim sevgili eşime;

Birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma, kliniğimiz sorumlu hemşiresi Hilal Canlı, diğer hemşire ve personel arkadaşlara, asistanlığımın ilk günlerinden beri birlikte çalıştığım Hemşire Ulaş İLHAN'a;

Bugünlere gelmemde maddi ve manevi büyük emeği olan anneme ve bir baba gibi olan ağabeyime teşekkür ederim.

Dr. Hamdi Çakmak

ÖZET

DENEYSEL HAYVAN MODELİNDE AĞIR KAFA TRAVMASI SONRASI İNTRAPERİTONEAL MANNİTOL VE NİMODİPİN UYGULAMASININ BEYİN ÖDEMİ ÜZERİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Hamdi Çakmak

Amaç: Bu çalışmada, ağır kafa travması oluşturulan ratlarda, mannitol ve nimodipinin intraperitoneal olarak uygulanmasının beyin ödemi üzerindeki etkilerinin araştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Wistar Albino türü 50 adet dişi sıçanın oluşturduğu beş grup çalışmaya alındı. Oluşturulan gruplar şu şekildeydi: Grup 1: Travma uygulanan, plasebo olarak 1,5 cc serum fizyolojik uygulanan, Grup 2: Travma uygulanan, tedavide mannitol %20'lik 1 gr/kg intraperitoneal verilen, Grup 3: Travma uygulanan, tedavide nimodipin 2 mg/kg intraperitoneal verilen, Grup 4: Travma uygulanan, tedavide nimodipin 2 mg/kg ve mannitol %20'lik 1 gr/kg intraperitoneal uygulanan, Grup 5: Sham: Travma ve tedavi uygulanmayan grup. Travma sonrası ilaçlar birinci saatte verildi. Travma sonrası yedinci saatte sakrifikasyon sonrası doku örnekleri histolojik doku takibinden geçirilerek, korteks kesitlerinde hücre sayımı yapıldı.

Bulgular: Travma oluşturulan grupta sham grubuna göre nöron sayılarının anlamlı oranda azaldığı görüldü. Nimodipin verilen grupla mannitol verilen grup karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı (p:0.998). Sadece travma uygulanan (kontrol) grubun nöron sayılarının, travma sonrası nimodipin veya mannitol uygulanan gruplara göre anlamlı olarak düştüğü görüldü.

Sonuç: Sonuç olarak, travma sonrası beyinde oluşan sekonder hasarı önlemede mannitol ve nimodipinin birlikte ve ayrı ayrı etkinlikleri olduğu ortaya konmuştur. Ama kafa travması sonrası yapılan mannitol tedavisi, korteks hücre sayımı sonuçları açısından bakıldığında nimodipin tedavisine göre istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha iyi sonuçlar vermiştir.

Anahtar kelimeler: Ağır kafa travması, beyin ödemi, mannitol, nimodipin, nöron

ABSTRACT

EFFECTS OF INTRAPERITONEAL ADMINISTRATION OF MANNITOL AND NIMODIPINE ON EXPERIMENTAL BRAIN EDEMA OF THE RATS AFTER SEVERE HEAD INJURY

Dr. Hamdi Çakmak

Objects:The aim of this experimental study is to evaluate the effects of intraperitoneally administered mannitol and nimodipine on brain edema of the rats after severe head injury.

Material and Methods:In the study, 50 female Wistar albino rats, were divided into five groups : Group 1 consisted of rats exposed to head trauma and 1.5cc serum physiologic administered as placebo effect. . Group 2 rats exposed to head trauma and 20% mannitol (1gr/kg) intraperitoneally administered as treatment. Group 3 rats exposed to trauma and intraperitoneally treated with 2mg/kg nimodipine . Group 4 trauma exposed rats treated both with 20% mannitol (1gr/kg) and 2mg/kg nimodipine intraperitoneally . Group 5 were sham group.with no head trauma nor treatment.All drugs were administered on the first hour after trauma. All rats were sacrificed on the 7th hour after the trauma and after histopathological preperation of the tissue samples, cell counting were done on the cortical slices.

Results:Neuron numbers were significantly less in all trauma induced groups than the sham control group. There were no significant difference between the mannitol and nimodipine groups. (p:0.998).Control group with only head injury without any drug teratment had significant less neuron numbers as compared with drug administered groups.

Conclusions:Mannitol and nimodipine can have effect on preventing secondary brain injury after experimental head trauma signly or in combination. Mannitol treatment after experimental head injury has better results as compared with nimodipine when the cortical neuron numbers are taken into account although not statistically significant.

Key words:Severe head injury, brain edema, mannitol, nimodipine, neuron

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER	v
SİMGELER VE KISALTMALAR	vii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Kafa Travması	3
2.1.1 Tanım, epidemiyoloji	3
2.1.2 Kafa travmalarının tarihçesi	4
2.1.3 Kafa travmasının değerlendirilmesi	5
2.2 Kafa Travmasının Patofizyolojisi	6
2.2.1 Primer beyin hasarı	9
2.2.2 Sekonder beyin hasarı	12
2.2.4 Travmatik beyin hasarında ikincil hasardan koruyucu antioksidan mekanizmalar	22
2.3 Beyin Ödemi	23
2.3.1 Tanım.....	23
2.3.2 Sınıflama.....	24
2.3.3 Ödem sıvısının özellikleri.....	26
2.4 Mannitol	26
2.4.1 Mannitolün kafa içi basıncını düşürücü etkisini açıklayabilecek olası mekanizmalar	28
2.4.2 Mannitolün yan etkileri	30
2.5 Nimodipin	31
2.5.1 Nimodipinin yan etkileri	32
3.GEREÇ VE YÖNTEM	33
3.1 Deney Hayvanları:	33
3.2 Deney Hayvanı Grupları:	33
3.3 Sıçanlara Anestezi Uygulanması:	33
3.4 Travma Aleti	33
3.5 Sıçanların Hazırlanması	35

3.6 Kafa Travmasının Oluşturulması:	35
3.7 Grupların Oluşturulması ve Çalışmanın Yürütülmesi.....	36
3.8 Histopatolojik İnceleme	39
3.8.1 Işık mikroskopik doku takip protokolü	39
3.8.2 Kresil violet boyaması	40
3.8.3 Histomorfometrik ölçümler	40
3.9 Verilerin İstatistiksel Analizi	41
4. BULGULAR.....	42
4.1 Histopatolojik Bulgular:.....	42
5.TARTIŞMA	50
6. SONUÇLAR.....	58
7. KAYNAKLAR	59
8. TABLO LİSTESİ.....	67
9. ŞEKİL LİSTESİ.....	68

SİMGELER VE KISALTMALAR

AKT: Ağır kafa travması

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

MDA: Malonaldialdehit

ATP: Adenozintrifosfat

BOS: Beyin Omurilik Sıvısı

DAH: Diffüz Aksonal Hasar

KSÜTFDHAL: Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Araştırma Laboratuvarı

DNA: Deoksiribo Nikleik Asit

EAA: Eksitatör Amino Asit

eNOS: endotelial kaynaklı Nitrik Oksit Sentetaz

GKS: Glasgow Koma Skalası

GSH-Px: Glutasyon peroksidaz

GSH: Glutasyon

iNOS: inflamatuvar Nitrik Oksit Sentetaz

KBB: Kan Beyin Bariyeri

KİB: Kafa İçi Basınç

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

Mm: Milimetre

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 meydana gelmektedir (2).

Bir kısmı önlenilebilir olan sekonder doku hasarlarının prognozu önemli ölçüde kötü yönde etkilediği gösterilmiştir (3).Bu nedenle sekonder beyin hasarı önleildiği zaman mortalite ve morbidite azalacaktır. Sekonder hasarda rol alan mekanizmalar arasında nörotransmitter salınımı, serbest radikal oluşumu, kalsiyum bağımlı hücre hasarı, gen aktivasyonu, mitokondrial disfonksiyon ve enflamasyon yer almaktadır. 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 (3).

Travma sonrası otoregülasyonun bozulması nedeniyle normal fizyolojisi bozulan beyinde oluşan oksidatif metabolitlerin ortamdan uzaklaştırılması güçleşmektedir.Ayrıca beyin oksidatif streslere karşı savunma mekanizması zayıftır Travmaya maruz kalan beyin, oksidanlara bağlı oluşan ikincil hasardan korunduğu oranda normal fizyolojisine dönebilir (2). Serbest oksijen radikallerini inhibe eden ajanların, tedavi edici etkileri ile SSS'de travma veya iskemi sonrası oluşan kötü nörolojik tabloyu olumlu yönde etkilediği bilinmektedir (4).

Mannitol, lokal ve osmotik etkisi ile intraserebral basıncın azaltılmasında etkilidir (5). Travmatik beyin hasarı sonrası hücrelerde metabolik değişiklikler ve inflamatuvar yanıt oluşmasıyla reaktif oksijen radikalleri oluşur. Sonuçta beyin ödemi

ortaya çıkar (6). Klinik uygulamada beyin ödemi azaltmak için birçok osmotik ajan kullanılır. Mannitol, salin, gliserol, üre ve sorbitol örnek olarak verilebilir (7). Mannitol klinik uygulamada en çok kullanılan ajandır (8). Osmotik ajanlar antiödem aktivitesini, sıvıyı interstisyel ve intrasellüler boşluklardan intravasküler kompartmana çekerek gösterirler (9).

Nimodipin intraserebral basıncın düşürülmesinde etkin değildir. Buna karşın serebral perfüzyonun devamını sağlamaktadır. Pratik hayatta çok tercih edilmese de biz onun yüksek lipofilik olduğundan MSS' e penetrasyonu kolay olduğunu biliyoruz. Nimodipin bir kalsiyum kanal blokeridir ve voltaj bağımlı kalsiyum kanallarında daha fazla etkilidir. Bu özel kanallar beyinde daha boldur. Sonuç olarak nimodipin antiiskemik ve antivazospazm etkisini bu kanalları bloke ederek göstermektedir (10)

Bu çalışmada, kafa travması oluşturulan ratlarda, mannitol ve nimodipinin intraperitoneal olarak uygulanmasının beyin ödemi üzerindeki etkilerinin araştırılması ve karşılaştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Kafa Travması

2.1.1 Tanım, epidemiyoloji

Kafa travması öldürücü, sakat bırakıcı, uzun süre tedavi ve bakım gerektiren patolojik bir durumdur. Her gün biraz daha gelişen ve hızlanan yaşam koşullarında kafa travmalarının insidansı ve buna bağlı mortalite ve morbidite riski 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 (11). 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 (12). Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre yılda 100.000'de 83,7 oranında travmalara bağlı ölüm bildirilmiştir. Bu yaralanmaların büyük çoğunluğu az gelişmiş ya da gelişmekte olan ülkelerde meydana gelmektedir. Bu oran 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 gösterilmiştir (13). Motorlu taşıt kazaları kafa travması nedenleri arasında % 25'lik oranla ilk sırada bildirilmiştir (14). 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 yüksektir (15). 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 yaralanmalarına daha sık rastlanmaktadır (15).

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 (16). Her sene yaralanan çok sayıda hastaya verilen tıbbi hizmetlerin maliyeti oldukça yüksektir (17).

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 aza inmiştir (18).

Avusturya ve Fransa'da cıvalı 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 doktorlarınca kullanılmıştır. İbni Sina (Avicenna) M.S. 9. yüzyılda burr hole önermiştir (18).

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 kitaptır (19). 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 hematoma 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 (20). 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 (20). 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 gerçekleşmiştir (20).

2.1.3 Kafa travmasının değerlendirilmesi

Pek çok nöroşirürji kliniğinde beyin harabiyetinin şiddetini pratik olarak en iyi gösterdiği kabul edilen Glasgow Koma Skalası (GKS) kullanılmaktadır (21)(Tablo 1). GKS canlılık ve serebral korteksin fonksiyonlarını belirler.

Tablo 1.Glasgow Koma Skalası (Teasdale ve Jennet 1974) (21)

GÖZ AÇMA(E)		MOTOR YANIT(M)		SÖZEL YANIT(V)	
SPONTAN	4	SPONTAN, İSTEMLİ	6	SPONTAN	5
SÖZEL UYARANLA	3	UYARANI LOKALİZE EDİYOR	5	KONFÜZYONEL	4
AĞRILI UYARANLA	2	UYARANDAN KAÇIYOR	4	UYGUNSUZ CEVAP	3
YOK	1	GLOBAL FLEXÖR YANIT	3	HOMURTU	2
		GLOBAL EXTENSÖR YANIT	2	YOK	1
		YANIT YOK	1		

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 tercihinin göre değişik şekilde seçilebilmektedir.

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 oluşabilir (22).

2.2 Kafa Travmasının Patofizyolojisi

Kafa travmalarında ortaya çıkan dokulardaki patofizyolojik değişiklikleri şu şekilde sınıflayarak değerlendirebiliriz (23).

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. İnflamatuar 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 beyinin 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 şişme, 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-Isokazole 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 (24).

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. İnflamatuvar 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 inflamatuvar yanıt oluşturur. Bu yanıtın ana kaynağı primer travmanın yol açtığı doku hasarlarının ortamdaki uzaklaştırılma isteği olmaktadır. Bu işlem sırasındaki en önemli nokta nötrofillerin dokuya infiltrasyonudur. Bu infiltrasyonda sellüler adheziv moleküllerin salgılanması, inflamatuvar medyatörlerin üretimi, yüzeyel 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 endotelial kaynaklı nitrik oksit sentetaz (eNOS) serebral mikrosirkülasyonda vazodilatör 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 (24).

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 (12). 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 (25). Pratikte difüz aksonal hasar ve fokal hasarlar çoğunlukla birlikte görülürler (26). Sık görülen primer kafa travmalarını aşağıdaki şekilde sıralayabiliriz:

2.2.1.1 Skalp yaralanmaları

Künt travmalarda ezilme ve sıyrıma şeklinde yaralanma olabileceği gibi şiddetli travmalarda parçalanma ve hatta kranyum üzerinden tamamen sıyrıma şeklinde ciddi yaralanmalar olabilir. En sık görülen skalp yaralanması laserasyon veya avüzyon şeklinde olmaktadır (27).

2.2.1.2 Kranyum fraktürleri

Kafatası fraktürleri lineer, komünike 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 (27).

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).

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 lüsid 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 (27).

4- Subdural Hematom: Subdural hematom, kanın duramater ile araknoid membran arasındaki subdural mesafede toplanmasıdır. Subdural hematomların büyük çoğunluğu venöz orjinlidir. Akut subdural hematomlar, kural olarak posttravmatiktir ve beyin hareketi ile bağlantılı lezyonlardır. Duranın iç yüzeyi ile beyin yüzeyi arasında bir köprü yapan bir venin rüptürü veya beyin 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 (26).

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, beyin frontal ve temporal bölgelerinde bulunur. İntraserebral hematomlar, kurşun yaralanmaları, perfore yaralanmalar ve depresyon fraktürleri gibi darbenin, kafanın nispeten küçük bir bölgesine isabet ettiği vakalarda görülür (26).

Kontüzyon, beyin 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 "kontrkup" kontüzyonlar vasküler harabiyet ile doku harabiyetinin kombinasyonu ile oluşur. Kup kontüzyon,

kafatasına direk olarak gelen darbeye bağı bir kuvvetin etkili olduğı bölgede, kontrakup kontüzyon ise darbeye bağı kuvvetin etkili olduğı bölgenin zıt tarafında, beynin deforme olup tekrar eski şeklini alması sürecinde meydana gelen negatif basınç sonucu oluşur (28).

Travmatik intrakraniyal kanamalar, ağır TBH bulunan hastaların %25 - %35' inde, orta TBH olan hastaların %5-%10'unda görülebilmektedir (12).

DAH, genellikle motorlu araç kazalarından sonra fokal ve diffüz beyin travmasında travmanın şiddetinden bağımsız olarak oluştuğı gibi iskemi sonucu da ortaya çıkabilir (29). Beyin ve beyin sapı boyunca aksonlarda morfolojik ve fonksiyonel hasarla karakterizedir ve beyaz cevherde diffüz dejenerasyona yol açar (25). DAH'nın kötü prognoz için gerçekçi bir gösterge olduğı kanıtlanmıştır ancak hala tanı koymada güçlükler vardır (30). DAH'na yol açan, ilk travmanın etkisi ile oluşan yırtılma kuvvetlerinin dışında gecikmiş başka mekanizmaların olduğı 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 (31).

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

Yapılan çalışmalar, beyaz cevher hasarının aktif ilerleyen bir süreç olduğunu göstermiştir. Travmayı takiben inflamasyonun neden olduğı aktif lezyonlar görülür, hücre iskeletinde kırılmalar olur ve sonuçta aksonal iletim bozulur. Beyaz cevher lezyonlarının daha önce düşünülenden daha fazla olarak birçok semptomdan sorumlu olabileceğı ve hafif TBH'ndan sonra hastaları etkileyen ilerleyen nörokognitif sorunların kaynağı olabileceğı artık kabul edilmektedir (26).

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 beyin daha da kötüleşmesine yol açacak bir süreci başlatmaktadır. Bu maddeler glutamat ve aspartat gibi eksitator aminoasitler, sitokinler ve serbest radikallerdir (32).

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 (26). 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 (33).

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 (26). 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 (34).

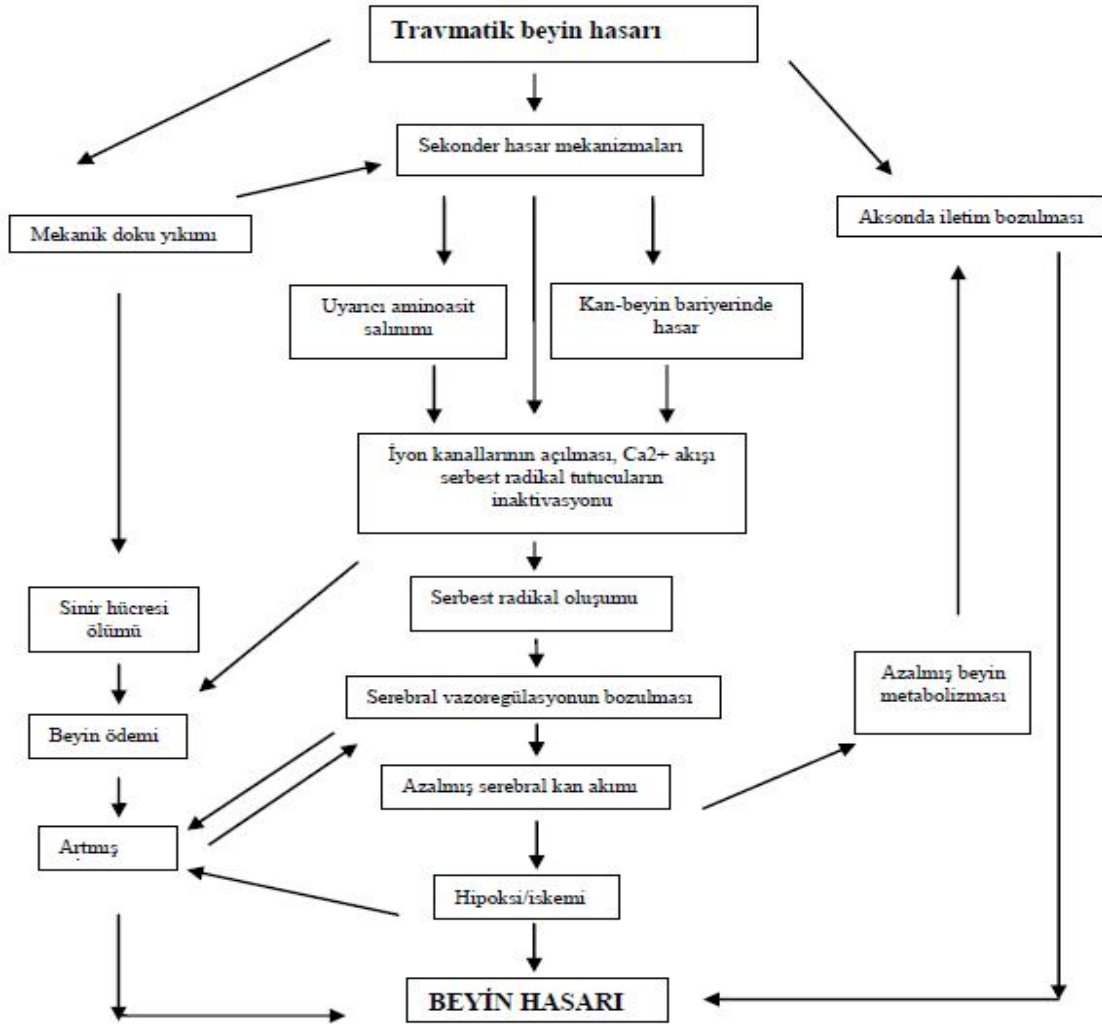
Akut kafa travmasında KİB'in artması serebral kan akımını azaltır. Bunun sonucu olarak beyine gitmek üzere arkus aorta ve karotid arterlerden geçen kan miktarı azalır ve aortik ark ve karotid sinüste bulunan baroreseptörlerden kalkan impulslar bulbusta bulunan vazomotor refleksi uyarak kalpten pompalanan kanı artırır. Böylece sistemik arteriyel 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 (35).

Akut kafa travmalı hastalarda, serebral dokuların kanlanması için gerekli olan perfüzyon basıncı 70 mmHg'nın üzerinde olmalıdır (26). 50 mmHg'nın altına indiğinde hipoksi, 40 mmHg'nın altına indiğinde iskemi oluşur ve beyinde otoregülasyon bozularak irreversibl değişiklikler başlar (36).

Kafa travmasında prognozu etkileyen faktörlerden birisi de KİB'tır. KİB'in 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'in normal sınırlarda tutulması, kafa travmalarında mortalite ve morbiditeyi düşürmektedir ve tüm tedavilerde KİB'i azaltmak amaçlanmalıdır (26).

2.2.3 Sekonder hücre hasarında temel biyolojik mekanizmalar



Şekil 1. Sekonder hücre hasarında gelişen biyolojik mekanizmalar (37)

Sekonder hasar saatler veya günler sonra gelişir ve kalsiyuma bağımlı hücre hasarı, nörotransmitter salınımı, ROT oluşumu, gen aktivasyonu, mitokondriyal disfonksiyon ve inflamatuvar yanıtı içerir (12).

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 (38). Mitokondri tarafından fazla kalsiyum tutulması kendi membranında depolarizasyona, membran permeabilite geçiş porlarının açılmasına ve programlanmış hücre ölümü faktörlerinin salınışının başlamasına neden olur (39). 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 (40).

Beyaz cevherin sekonder hasarında önemli diğer mekanizma aksonal membranın sızdırır yani hücre dışı kalsiyumun geçişine izin verir hale gelmesidir (41). 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 (42). 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 (43). 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 (44).

2.2.3.2 Eksitotoksisite

Beyin travmasını takiben uyarıcı nörotransmitter glutamatın hücre dışı konsantrasyonu artar (45). Presinaptik membrana bağlı iyon pompalarının bozulması ve kalsiyum aracılı ekzositoz, nöronlardan depolarizasyona bağlı glutamat salınımına neden olur (46). 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 (47). 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 (48). 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 (49). 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 (50). 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 (51). 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 (51). Deneysel TBH'nda artmış peroksinitritler ölümcül hücresel süreçler olan aminoasitlerin aromatik halkalarının nitratlanmasına, lipid peroksidasyonuna, ve DNA kırılmalarına neden olur (52).

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 (53).

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 (54). Yapılan çalışmalar, TBH'dan sonra KBB'den immün hücrelerin özellikle de lökositlerin göçü olduğunu göstermiştir (55). "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 (55). 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 (54).

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 (56). Travmayı takiben mikroglia periferik makrofajdan morfolojik ve immunolojik olarak ayırt edilemez hale gelir. Sık kullanılan nöroinflamasyon modellerinde mikrogliaların interlökinler ve ROT gibi proinflamatuvar moleküllerin ana kaynağı olduğu bildirilmiştir (57). 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 (58). Ne tamamıyla nörotrofik ne de nörotoksik bir hücre olan mikrogliaların sinir büyüme faktörü ailesinin nörotrofinlerinin de kaynağı olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda astrositlerin glial skar oluşumunda rolü olduğu bilinmektedir ve nöronların canlılığı ve aksonal rejenerasyonda tartışmalı bir faktördür (59).

Deneyel 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 (60). Buna karşılık deneyel diffüz aksonal hasarda, sistemik dolaşımdan akut nötrofil cevabı olmadan astrosit ve mikrogliaların immünaktivasyonu ve periferik makrofajların infiltrasyonu gösterilmiştir. Bu immün reaksiyonlardaki farklılık KBB'deki değişik derecelerdeki bozulmalardan ya da kişinin gösterdiği immün yanıtta kaynaklanabilir. Birçok deneyel TBH araştırması fokal hasar modellerine odaklanmakla birlikte DAH'daki immün yanıt son yıllarda aydınlanmaya başlamıştır (61).

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. 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 biliniyor (62).

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 (61). IL-1'den kaynaklanan hasar, yalnız sitokin kendisine bağlı değil daha çok TNF- α , siklooksijenaz 2, fosfolipaz A2 ve prostaglandinleri içeren diğer proinflatuar sitokinleri aktive etmesi, onlarla sinerjistik etki göstermesi ve glutamat aracılı eksitotoksisteyi artırmasına bağlıdır. TBH'nda IL-1 başlıca proinflatuar ve nörotoksik molekül olsa da astrositlerdeki nöron büyüme faktörünü uyarması ile nöroprotektif özelliğe de sahiptir (63). 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 (64). TNF- α , IL-1 gibi, TBH çalışmalarında sadece proinflatuar 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 (65). 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 (66). 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 (67).

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. Spesifik antiinflatuar özellikleri, TNF- α 'nın baskılanması ve IL-1 reseptörlerinin indüksiyonunu içerir. Fakat nöroprotektif özellikleri nöron büyüme faktörünün üretiminin uyarılmasına, oksidatif stres ve glutamat aracılı toksisteye karşı savunmayı ve revaskülarizasyonu arttırmasına bağlıdır (68). Nöronlardan, astrositlerden ve mikrogliyalardan IL-6 üretimi SSS'de akut faz reaktanlarının ana kaynağıdır ve astrositlerin aktivasyonları IL-6'ya bağımlıdır. Reaktif astrogliosis, glial fibriler asidik protein eksprese eden astrositlerle belirlenir ve TBH'nın hücrel yanıtında tartışmalı bir konudur. Literatürde glial skar oluşumunu ve proinflatuar sitokin salınımını sürdürdüğü veya bozulmuş KBB'nin onarımına yardım ettiği kabul edilmektedir (69). DAH modelinde reaktif astrogliosis, IL-6 mRNA

upregülasyonu ile birlikte ilk 2 saat içinde başlar ve travmadan sonra 2 hafta devam eder . 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 (70). 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 üretiminin 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 (71).

Kemirgenlerde makrofaj inflamatuvar protein-2 olarak bilinen IL-8, nötrofiller için güçlü bir kemotaktik faktördür ve proteazları indükleyerek sekonder hasara aracılık ettiği bildirilmiştir (72). 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 uarmak gibi etkileri de vardır (73).

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

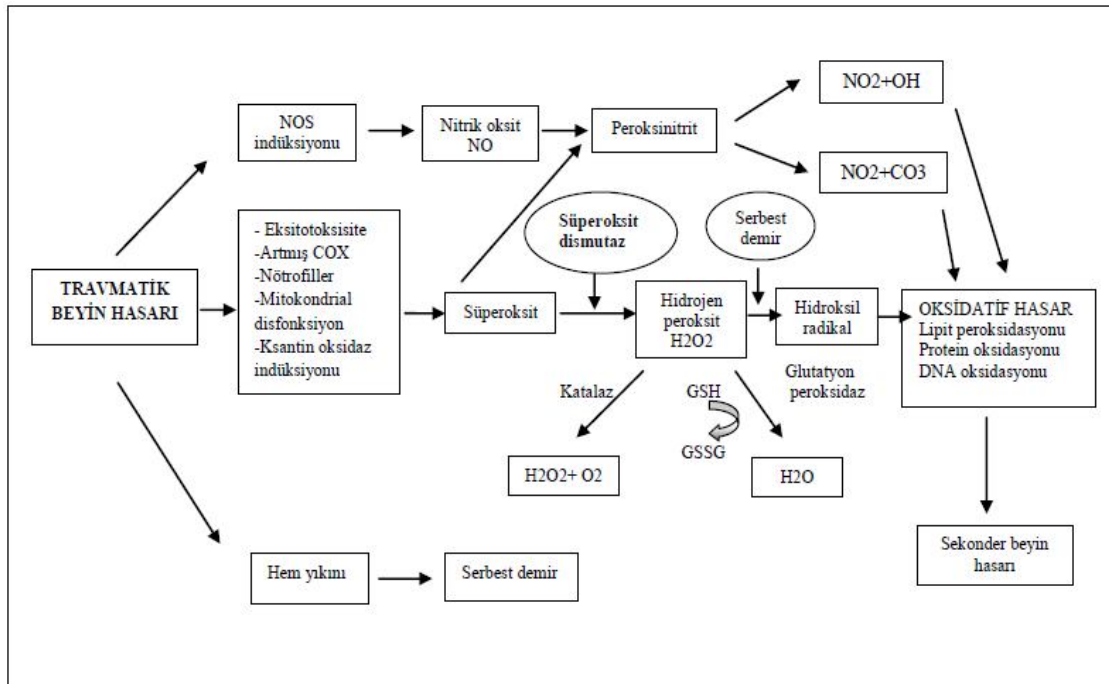
Günümüzde artık SSS'nin periferik immün infiltrasyona reaktif bir yapı olmadığı ve santral immünoaktivasyonun periferik immünolojik olayları etkilediği düşünülmektedir (61).

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 oksidatifhasara daha duyarlıdır:

- 1) Beyin dokusunu oluşturan hücrelerin membranları lipid bakımından diğer organların hücrelerinden daha zengindir.
- 2) Nöronların membran/stoplazma oranları diğer hücelere göre daha büyüktür, yani oran membran yönüne doğru kaymıştır.
- 3) Oksidatif metabolik aktivite oldukça yüksektir.
- 4) Oksidan stresten koruyucu enzimler olan antioksidan enzim aktiviteleri düşüktür.
- 5) Spesifik nörokimyasal reaksiyonlarla endojen olarak fazla miktarda ROT üretilmektedir. Bunun en iyi örneği dopamin oksidasyonudur.
- 6) Periferel 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 (74)



Şekil 2. TBH'dan sonra oksidatif hasar mekanizmaları (75)

Serbest radikaller, atomların ve moleküllerin yapısında elektronlar çiftler halinde bulunurlar. Her çift, nukleus 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 (76). Reaktif serbest radikaller, radikal olmayan pekçok molekül ile de reaksiyona girebilirler. Böylece serbest radikal zincir reaksiyonu yoluyla yeni radikallerin ortaya çıkmasına neden olurlar (Ör: Lipid peroksidasyonu) (77).

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 (3).

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 uzaktaki 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 (78).

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 neden olur (79).

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 (80). 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 bulunur (81).

Süperoksit dismutaz (SOD) süperoksitin hidrojen peroksite dönüşümünü katalizler. Glutatyon peroksidaz (GSH-Px) ve katalaz moleküler oksijen ve su oluşturarak hidrojen peroksiti temizler. 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 duyarlı hassas bir organizmadır (82).

2.3 Beyin Ödemi

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. Beyindeki damarsal yaralanma sonrası ortaya çıkan kafa içi basınç artışının gelişmesine beyinde su oranında artış ya da kan akımındaki artış aracılık eder. Ödeme bağlı kafa içi basınç artışının belirtilerini ortadan kaldırmak için beyin ödemi oluşumundaki dinamiği, damar geçirgenliği ve vazomotor işlevdeki değişiklikleri çok iyi anlamak gerekmektedir (83). Beyin ödeminin bir dizi fizyopatolojik tanımı yapılmıştır. Bu süreç ile ilgili ilk güncel yaklaşımlar, klasik deneyleri takiben Klatzo'nun vazojenik ödemi tanımlaması ile başlar (84).



Şekil 3. Kafa travması sonrası yaygın beyin ödemi olan bir hastanın bilgisayarlı beyin tomografisi (aksiyel kesit)

2.3.2 Sınıflama

Beyin dokusundaki şişmenin beş tipi vardır (83).

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 (83). 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 görülmektedir (85).

2.3.2.2 İskemik ödem

İskemik ödem başlıca hücre membranına enerji sağlayan sodyum–potasyum pompasının bozulması sonucu oluşur (86). 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 tutar.

2.3.2.3 Osmotik ödem

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

2.3.2.4 Sitotoksik ödem

Kan beyin bariyeri bozulmadan hücre şişmesi meydana gelir. 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 izler.

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. 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 (87).

2.3.3 Ödem sıvısının özellikleri

Ödemli beyin dokusunun kimyasal bileşiminin belirlenmesi değişik ödem tiplerinin ayırt edilmesinde önemlidir. Kimyasal analiz yöntemi ile ödem sıvısının protein ve elektrolit içeriği saptanabilir. 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. Ödem miktarı 48. saate kadar artış gösterdikten sonra 72. saatte azalmaya başlar, yedinci günden sonra büyük oranda kaybolmaktadır.

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 (87). Bu değişiklikler plazmanın elektrolit içeriğini yansıtan yüksek sodyum ve düşük potasyum içerikli sıvının bölgeye sızması ile uyumludur (88). Vazojenik ödemde beyin dokusuna serum proteininin sızması doku su miktarından bağımsızdır. Ödemin 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 (89).

2.4 Mannitol

Hipertonik ve hiperosmolar bir ajan olan mannitolün molekül ağırlığı 182 dalton olup, altı karbonlu ve altı hidroksil içeren basit bir şekerdir (90). 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 (91). Mannitol vücutta metabolize edilmez ve plazma proteinlerine bağlanmaz. Travmatik beyin ödeminin tedavisinde en fazla kullanılan ajandır. Kafa içi basıncı azaltmak için kullanılır. Plazma ve beyin arasında bir ozmotik basınç farkı oluşturarak ödem sıvısının beyinden plazmaya geçişini sağlar (92). 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 ortaya çıkabilir (93).

Mannitol diüretik etki mekanizması şu şekildedir: Mannitol glomerülerden süzöldükten sonra proksimal tübüllerden geçerken reabsorbe edilmez, filtratın osmolitesinin 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 tübul 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 artırır. 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 hipertonicliğinin ozmotik diüretikler tarafından azaltılmasıdır; bunun nedeni ozmotik diüretiklerin böbrek kan akımını arttırmaları olabilir. Söz konusu olan medullanın hipertonicliğini düşürüp ozmotik gradiyenti azalttığı için henle kıvrımının inen kolunda ve toplayıcı tübüllerde su reabsorpsiyonu yavaşlatır. Ozmotik diüretikler dokularda, intrasellöler kompartmandan ekstrasellöler 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 bildirilmiş.

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.

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 (90).

2.4.1 Mannitolün kafa içi basıncını düşürücü etkisini açıklayabilecek olası

mekanizmalar

- a. BOS yapımını azaltıp, reabsorpsiyonunu arttırıp, intraventiküler volümü azaltarak (94).
- b. Ekstravasküler aralıktan intravasküler aralığa su çekerek beyin su içeriğini azaltıp, beyin doku volümünü azaltarak.
- c. Kan viskozitesinin azalmasıyla vazokonstriksiyon oluşturup, beyin kan volümünü azaltarak.
- d. Beyin arter ve venlerindeki vasküler basıncı değiştirerek (95).
- e. Hemodinamik açıdan vazodilatatör bir ajan olduğundan beyin kan akımında otoregülasyonla hem direkt hem de indirekt değişikliğe yol açarak (96).

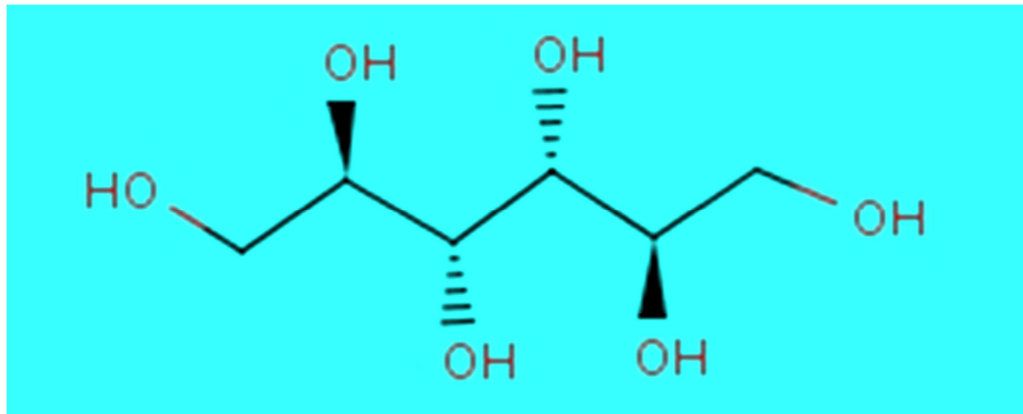
İntrakraniyal basıncın yükseldiği durumlarda, mannitol uygulanması beyin interstisyel sıvısı ve BOS'a pek dokunmadan plazmanın osmotik basıncını yükseltir. Böylece bu ortamlar arasında yükseltilmiş olan osmolalite farkı intrakraniyal alandan dolaşıma su çekilmesine yol açar. Bunun için serum osmolalitesinde 5-10 miliosmol/kg'lik 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 (90).

Mannitolün osmotik gradient oluşturabilmesi için kan beyin bariyerinin intakt olması gereklidir. Eğer beyin dokusunda küçük lokalize bir bölgede kan beyin bariyeri bozulsa 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 (97).

%20 mannitol 0,5-2 gr/kg yükleme dozuyla intrevenöz 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 açabilmektedir (98).

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. 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 öneriliyor (91).



Şekil 4. Mannitolün moleküler yapısı (91)

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 karşımıza çıkıyor (98).

%20 mannitol sudaki solusyonunda; 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 mevcut değil (90).

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 oluşabilmektedir.

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.

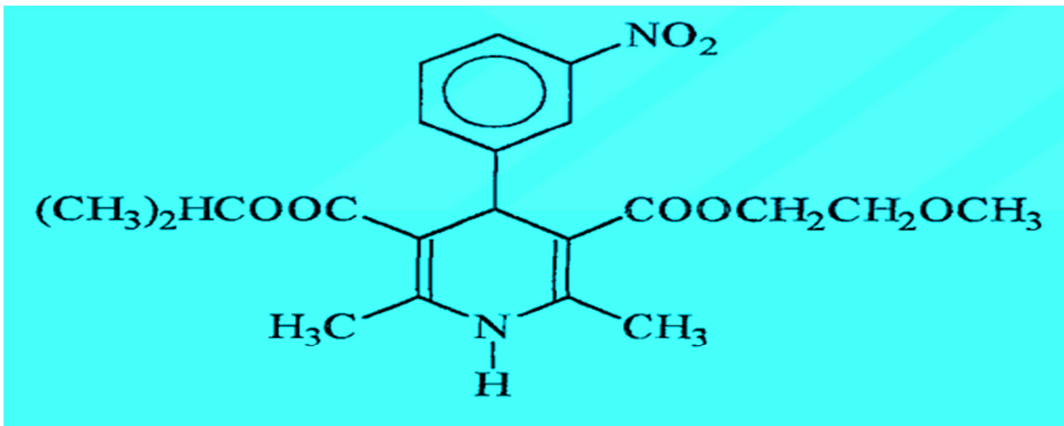
Diğer yan etkiler: Asidoz, ağız kuruluğu, susama, baş ağrısı, bulanık görme, ürükozüri, bulantı, titreme, kusma, kan basıncı değişiklikleri, taşikardi, allerjik reaksiyonlar (ürtiker, anaflaksi), anjina benzeri göğüs ağrıları gibi yan etkiler ortaya çıkabilir (90).

2.5 Nimodipin

Dihidropiridin türevi olan bir kalsiyum kanal blokörüdür. Deneysel hayvanlarındaki bulgulara göre serebral damarlarda, diğer damar yataklarının çoğundakinden daha belirgin vazodilatasyon yapar. Subaraknoid kanama olgularında; beyin damarlarındaki vazospazmın insidensini veya spazmın derecesini ya da lokal kan akımı ölçümünü değiştirmeyen dozlarda bile, kanamadan sonra lokal beyin dokusunda yavaş olarak gelişen infarkt (neroz) alanının boyutlarını küçülttüğü saptanmıştır. Karaciğerde çabuk yıkılır, eliminasyon yarı ömrü ortalama bir saat kadardır.

Çok fazla lipofilik olduğu için beyine kolaylıkla girer. Beyin iskemisine yol açan durumlarda iskeminin, nöronlarda aşırı kalsiyum birikmesine bağlı zedeleyici etkisini azaltabileceği ileri sürülmüştür. Halen subaraknoid kanamanın tedavisinde kullanılır; bu durumda serebral arter spazmını önleme ve tedavi etme bakımından etkinliği kısıtlı olmakla beraber, nörolojik bozukluğu (defisiti) yeterli derecede önleyebilir ve düzeltebilir. Böylece lokal nekroza bağlı nörolojik bozuklukları önleyebilir veya hafifletebilir. Migren profilaksisinde bazı incelemelerde metizerjid kadar etkili bulunmuştur. Antikonvülzan etkinlik gösterir.

Başlıca endikasyonu olan subaraknoid kanamada, nimodipin uygulamasına kanamayı izleyen 96 saat içerisinde başlanması ve dört saatte bir intravenöz 60 mg 21 gün süreyle verilmesi önerilir. Uygulamanın başlangıcında birkaç gün veya en fazla 14 gün sürekli santral kateterden intravenöz infüzyonla (1-2 mg/saat hızında) verilmesi gerekebilir. İntravenöz uygulamadan sonra tedavi oral olarak devam edilir.



Şekil 5. Nimodipinin moleküler yapısı (99)

2.5.1 Nimodipinin yan etkileri

En sık görülen yan tesirleri; baş ağrısı, ciltte kızarma, hipotansiyon, bulantı ve gastrointestinal bozukluklardır (99).



3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Deney Hayvanları:

Her biri altı-sekiz haftalık, ortalama ağırlıkları 250 – 350 gram olan, iç besleme ile yetiştirilen, 41 adet Wistar türü Albino suşu dişi sıçan Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Araştırma Laboratuvarından (KSÜTFDHAL) 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 Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından 12.04.2016 tarih ve 06 protokol nolu etik kurul onayı alındı.

3.2 Deney Hayvanı Grupları:

Sıçanlar rastgele seçilerek beş grup oluşturuldu.

Grup 1 (n: 10) : Travma uygulanacak, plasebo olarak 1,5 cc serum fizyolojik uygulanacak

Grup 2 (n: 10) : Travma uygulanacak, tedavide mannitol %20'lik 1 gr/kg intraperitoneal verilecek

Grup 3 (n: 10) : Travma uygulanacak, tedavide nimodipin 2 mg/kg intraperitoneal verilecek

Grup 4 (n: 10) : Travma uygulanacak, tedavide nimodipin 2 mg/kg ve mannitol %20'lik 1 gr/kg intraperitoneal uygulanacak

Grup 5 (n:10) : Sham: Travma ve tedavi uygulanmayan grup

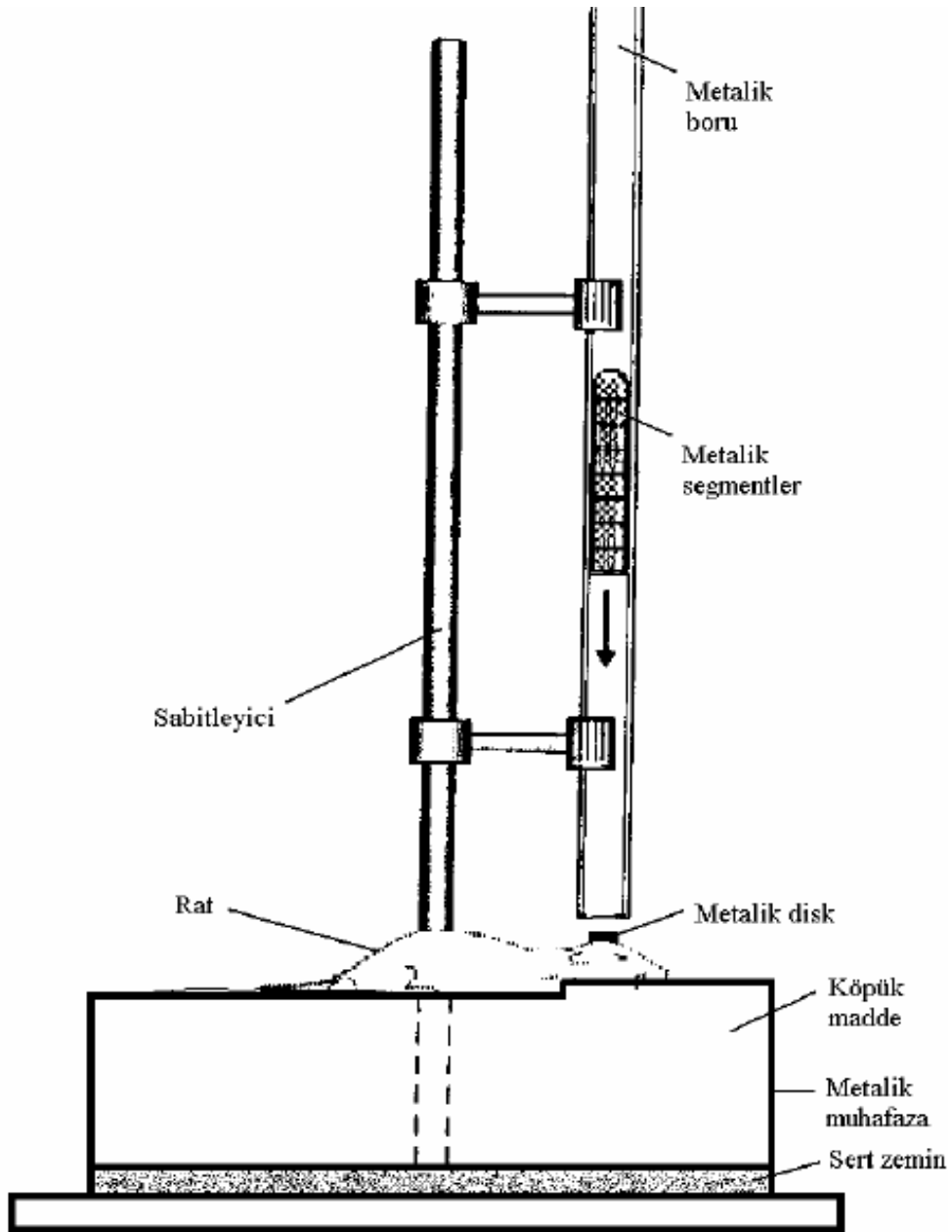
3.3 Sıçanlara Anestezi Uygulanması:

Tüm sıçanlara girişimsel işlemler öncesinde ketamin (50 mg/kg) intraperitoneal uygulanarak anestezi sağlandı.

3.4 Travma Aleti

Ratlarda kafa travması modeli oluşturulurken Marmarou ve arkadaşlarının 1994 yılında geliştirdiği travma modeli kullanılmıştır (100). Travma aletinin ana prensibi

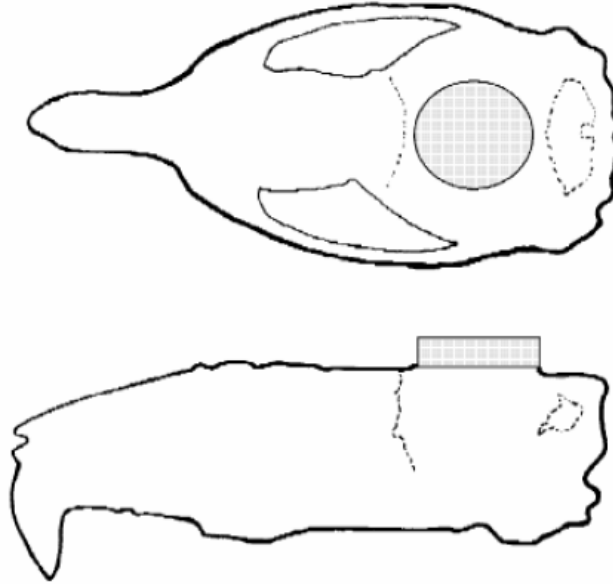
metallerden yapılmış 250 gram ağırlığın yer çekiminin etkisi ile metal boru içerisinden ratların kafatasındaki metal diske düşürülmesinden ibarettir. Travma aleti 75cm boyunda, iç çapı 19 mm, dış çapı 25 mm olan metal bir boru, bu boruya ait vertikal bir sabitleyici, ratların yerleştirildiği 12x12x43 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 5 adet metalik segment içermektedir (Şekil 6).



Şekil 6. Travma aleti (100)

3.5 Sıçanların Hazırlanması

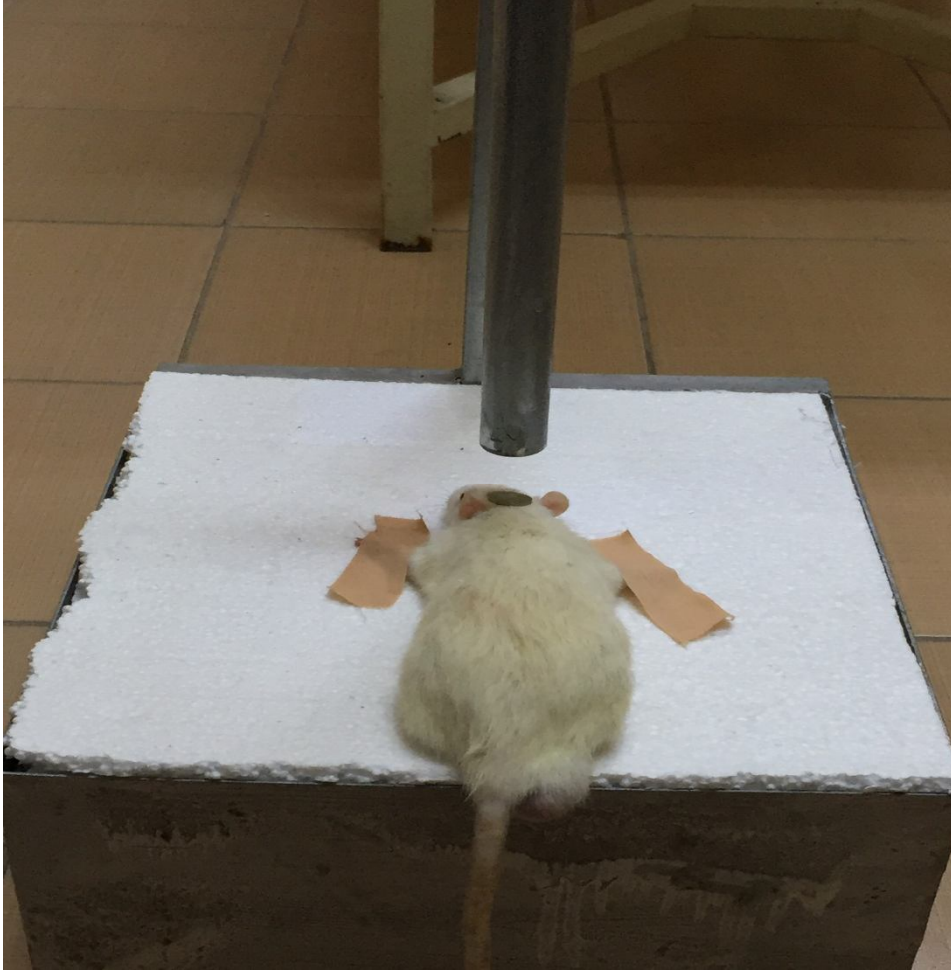
Sıçanlar ketamin (50 mg/kg) intraperitoneal uygulanarak anestezi sağlandı. Düşen ağırlığın diffüz kranial hasar oluşturması ve daha geniş kranial temas düzeyi sağlamak için ratın verteksine koronal ve lambdoid sütürler arasında paslanmaz çelikten metal disk konuldu (Şekil 7-8).



Şekil 7. Kafa travması modelinde travma öncesi rat verteksinin hazırlanışı(koronal ve lambdoid suture arasında metal diskin yerleştirilmesi) (100)

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 (Şekil 8). 75 santimetre yükseklikten 250 gram ağırlığın koronal ve lambdoid suture arasında denk gelecek şekilde yerleştirilen metal diskin üzerine bırakılmasıyla kafa travması (KT) 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.



Şekil 8. Sıçanın travma aletinin altına yerleştirilmesi

3.7 Grupların Oluşturulması ve Çalışmanın Yürütülmesi

Deney hayvanları rastgele olarak 5 gruba ayrıldı.

Grup 1 (kontrol) (n=10): Travma uygulanan, plasebo olarak 1,5 cc serum fizyolojik uygulanan grup. Travma uygulandıktan 7 saat sonra anestezi 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 (Şekil 9-10). Tüm beyin dokuları formol ile fikse edilip patolojik inceleme için laboratuara ulaştırıldı.

Grup 2 (mannitol grubu) (n=10): Travma uygulanan, tedavide mannitol %20'lik 1 gr/kg intraperitoneal yolla verilen grup. Anestezi uygulanarak, travma sonrası 1. saatten başlamak üzere toplam 1 gr/kg mannitol intraperitoneal olarak uygulandı. Travma sonrası 7. 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 (Şekil 9-10). Tüm beyin dokuları formol ile fikse edilip patolojik inceleme için laboratuara ulaştırıldı.

Grup 3 (nimodipin grubu) (n=10): Travma uygulanan, tedavide nimodipin 2 mg/kg intraperitoneal yolla verilen grup. Anestezi uygulanarak, travma sonrası 1. saatten başlamak üzere toplam 2 mg/kg nimodipin intraperitoneal olarak uygulandı. Travma sonrası 7. 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 (Şekil 9-10). Tüm beyin dokuları formol ile fikse edilip patolojik inceleme için laboratuara ulaştırıldı.

Grup 4 (nimodipin ve mannitol grubu) (n=10): Travma uygulanan, tedavide nimodipin 2 mg/kg ve mannitol %20'lik 1 gr/kg intraperitoneal yolla verilen grup. Anestezi uygulanarak, travma sonrası 1. saatten başlamak üzere toplam 2mg/kg nimodipin ve 1 gr/kg mannitol intraperitoneal olarak uygulandı. Travma sonrası 7. 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 (Şekil 9-10). Tüm beyin dokuları formol ile fikse edilip patolojik inceleme için laboratuara ulaştırıldı.

Grup 5 (sham grubu) (n=10): Kafa travması oluşturulmayan, tedavi verilmeyen grup. Sadece anestezisi uygulanarak sıçan sakrifiye edildi. Kafa servikal vertebradan kesilerek ayrıldı. Foramen magnumdan her iki temporal bölgeye doğru skalp kesildi. Aynı hattan kemikler kesilerek kaldırıldı, beyin dokusu serbestleştirildi (Şekil 9-10). Tüm beyin dokusu formol ile fikse edilip patolojik inceleme için laboratuara ulaştırıldı.



Şekil 9.Sıçanın kafatasının kaldırılması



Şekil 10. Sıçanın beyin dokusu

3.8 Histopatolojik İnceleme

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 etiv	Parafin	1 saat
	Parafin	1 saat
Gömme	Parafin	

3.8.2 Kresil violet boyaması

Bloklarından alınan 5µ'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 %96'lık alkolde dehidratasyon ve 30 dk ksilen ile şeffaflaştırma işleminden sonra entellan ile kapatıldı.

3.8.3 Histomorfometrik ölçümler

Elde edilen parafin bloklardan 5 mikronluk koronal kesitler alındı. Alınan kesitlerde 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. Korteks alanlarından 1 mm²'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 Verilerin İstatistiksel Analizi

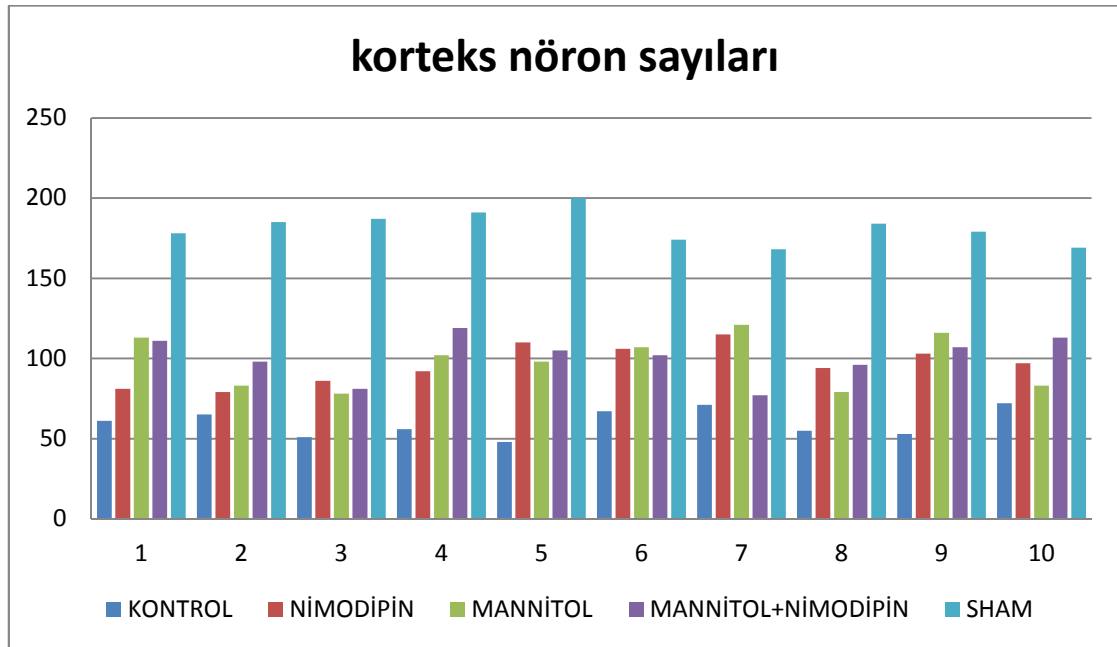
Çalışmada elde edilen veriler ortalama olarak verildi. Araştırma sonuçlarının istatistik analizi, SPSS için Windows istatistik programının 16.0 versiyonu kullanılarak $p < 0.05$ anlamlılık düzeyinde incelendi. Grup ortalamalarının gruplar arası karşılaştırması Kruskal- Wallis varyans analizi ile yapıldı. Normal dağılım testi olarak Kolmogorov Simirnov ve Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Beş grup arasındaki fark parametrik tek yönlü varyans analizi testi kullanılarak gösterildi. İkili grupların karşılaştırılması ise tukey testi kullanılarak yapıldı.



4. BULGULAR

4.1 Histopatolojik Bulgular:

Histopatolojik olarak incelendiğinde grupların korteks nöron dağılımıyla ilgili kesitlerde ciddi intraserebral hemorajiye rastlanmadı. Buna rağmen subaraknoid alanlarda yer yer kanamalar tespit edildi. Beyin ödemi yaygındı. Beyin ödeminin hücre hasarıyla apoptozis yapması nedeniyle korteks nöron sayıları olarak bakıldığında travma uygulanan gruplarda travmatik beyin hasarını destekleyici bulgular tespit edildi. Gruplara ait korteks nöron sayımlarının ortalamaları özetlenmiştir (Tablo 3).



Şekil 11. Gruplara göre korteks nöron sayısı dağılımı (4 BBA)

Tablo 3.Grupların korteks nöron sayılarının ortalama ve standart sapmaları

% Ortalama±SS	Prefrontal korteks nöron sayıları
Grup 1 (kontrol)	59.900±8.53
Grup 2 (nimodipin)	96.300±12.20
Grup 3 (mannitol)	98.000±16.28
Grup 4 (mannitol+nimodipin)	100.900±13.46
Grup 5 (sham)	181.500±9.96

Tablo 4. Normal dağılım testi

	Grup	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		İstatistik	df	p	İstatistik	df	p
Hücesayısı	KONTROL	,176	10	,200*	,937	10	,525
	NİMODİPİN	,109	10	,200*	,965	10	,836
	MANNİTOL	,222	10	,179	,902	10	,228
	MANNİTOL+NİMO DİPİN	,158	10	,200*	,936	10	,506
	SHAM	,099	10	,200*	,969	10	,883

*.Anlamlı alt sınır

Her grupta fare sayısı 30'dan az olduğu için normal dağılım testi olarak Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Normallik sınaması sonucu elde edilen anlamlılık değeri, varsayılan anlamlılık değeri olan yüzde 5'ten yüksek olduğu için her beş grupta da hücre sayısı değişkeninin ölçüm değerlerinin dağılımı normaldir.

Beş grup arasındaki farklılık parametrik tek yönlü varyans analiz testi ile değerlendirildi. Beş grup arasında korteks nöron sayıları arasında anlamlı fark vardı ($p=0.000$) (Tablo 5)

Tablo 5. Dört grubun korteks nöron sayılarının değerlendirilmesi

Hücre sayısı					
	Kare toplam	df	Kare ortalama	F	P
Gruplar Arası	80008,480	4	20002,120	130,328	,000
Gruplar İçinde	6906,400	45	153,476		
Hepsi	86914,880	49			

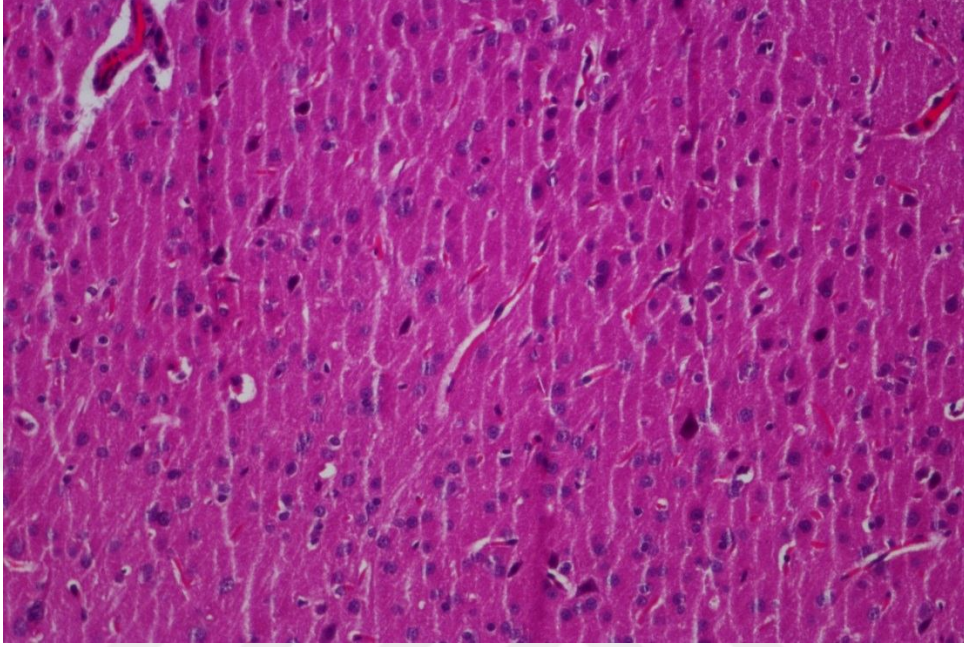
İkili gruplar arasındaki farklılık Tukey testi ile değerlendirildi

Tablo 6.Gruplar arası ikili karşılaştırma testi (Tukey)

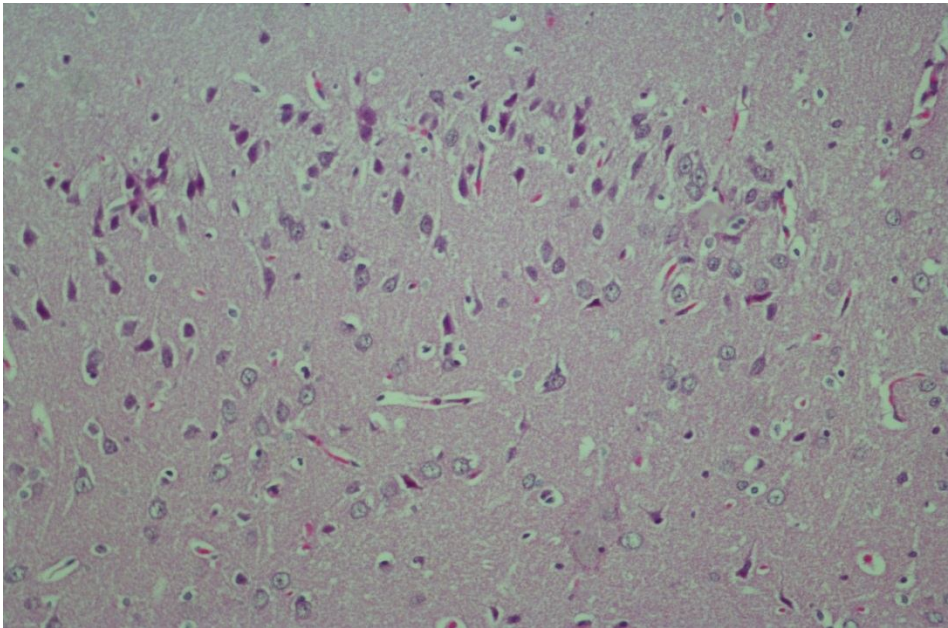
(I) Grup	(J) Grup	Ortalama fark(I-J)	Stnd sapma	P	95% Güven aralığı	
					Alt sınır	Üst sınır
KONTROL	NİMODİPİN	-36,400*	5,540	,000	-52,14	-20,66
	MANNİTOL	-38,100*	5,540	,000	-53,84	-22,36
	MANNİTOL+NİMODİPİN	-41,000*	5,540	,000	-56,74	-25,26
	SHAM	-121,600*	5,540	,000	-137,34	-105,86
NİMODİPİN	KONTROL	36,400*	5,540	,000	20,66	52,14
	MANNİTOL	-1,700	5,540	,998	-17,44	14,04
	MANNİTOL+NİMODİPİN	-4,600	5,540	,920	-20,34	11,14
	SHAM	-85,200*	5,540	,000	-100,94	-69,46
MANNİTOL	KONTROL	38,100*	5,540	,000	22,36	53,84
	NİMODİPİN	1,700	5,540	,998	-14,04	17,44
	MANNİTOL+NİMODİPİN	-2,900	5,540	,985	-18,64	12,84
	SHAM	-83,500*	5,540	,000	-99,24	-67,76
MANNİTOL+NİMODİPİN	KONTROL	41,000*	5,540	,000	25,26	56,74
	NİMODİPİN	4,600	5,540	,920	-11,14	20,34
	MANNİTOL	2,900	5,540	,985	-12,84	18,64
	SHAM	-80,600*	5,540	,000	-96,34	-64,86
SHAM	KONTROL	121,600*	5,540	,000	105,86	137,34
	NİMODİPİN	85,200*	5,540	,000	69,46	100,94
	MANNİTOL	83,500*	5,540	,000	67,76	99,24
	MANNİTOL+NİMODİPİN	80,600*	5,540	,000	64,86	96,34

*. Ortalama fark 0.05 seviyesinde anlamlı olan

Grup 1 (kontrol) ve grup 5 (sham)'ın 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.

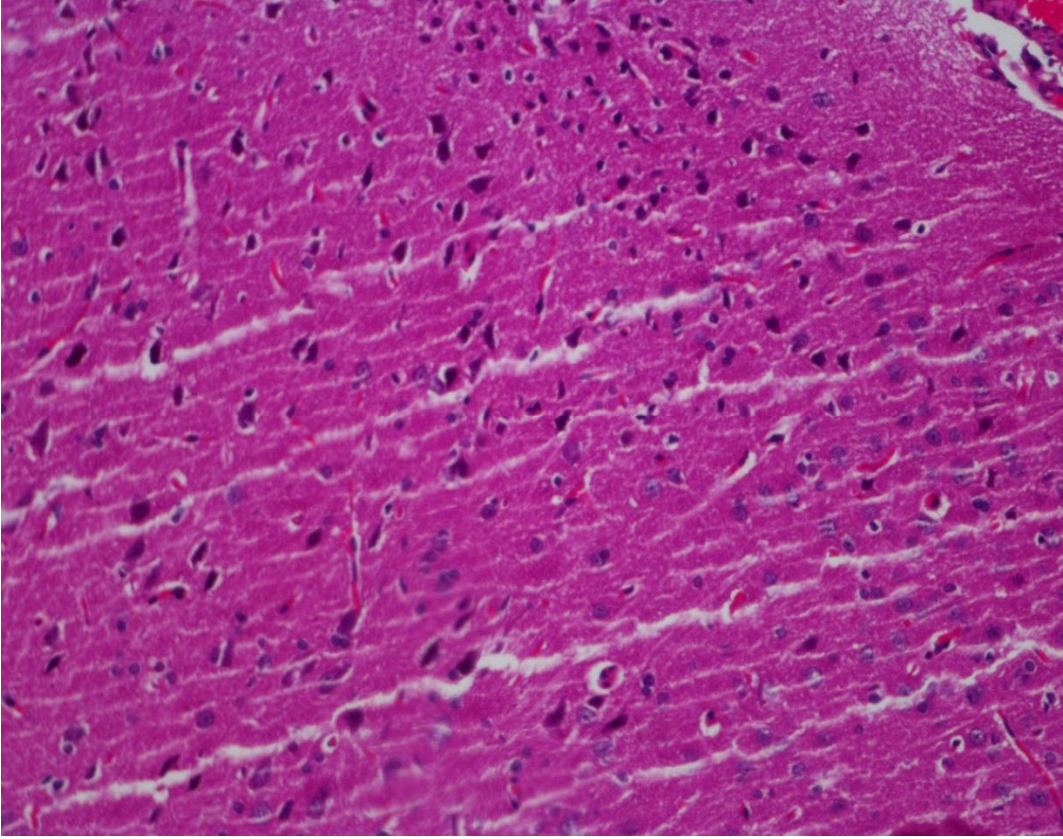


Şekil 12.Kontrol grubuna ait korteks kesitinde nöron dağılımı (1 MM2 / 4 BBA)



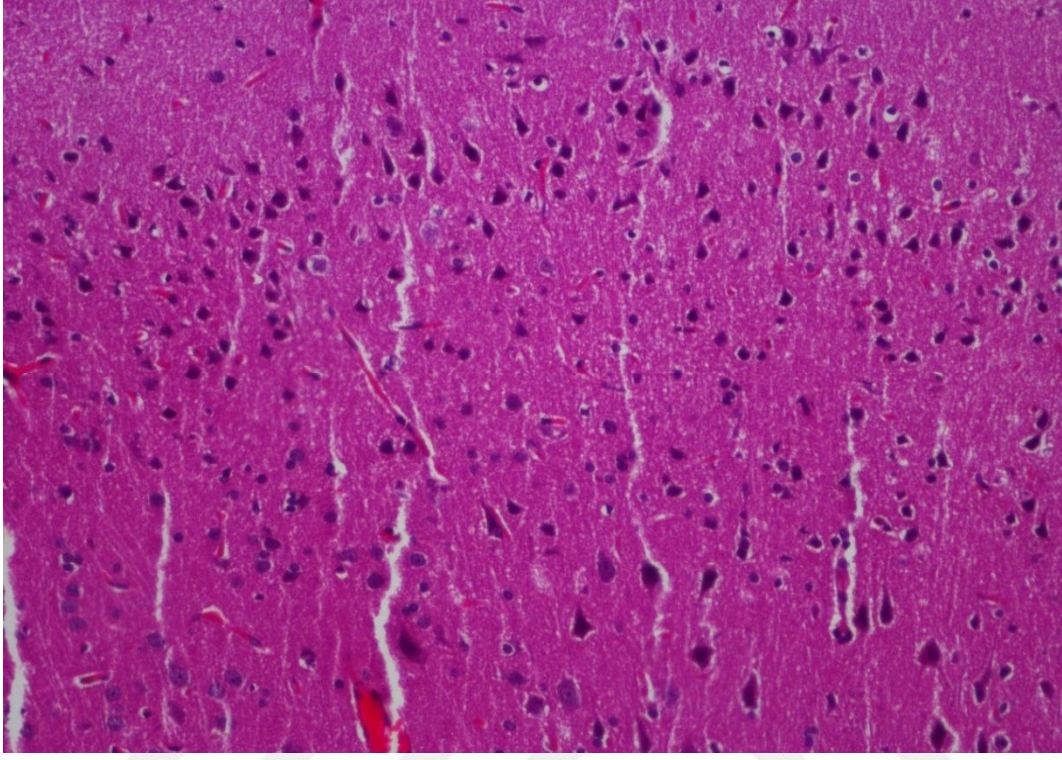
Şekil 13. Sham grubuna ait korteks kesitinde nöron dağılımı (1 MM2 / 4 BBA)

Grup 1 (kontrol) ve grup 2 (nimodipin)'in nöron sayıları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p 0.000).



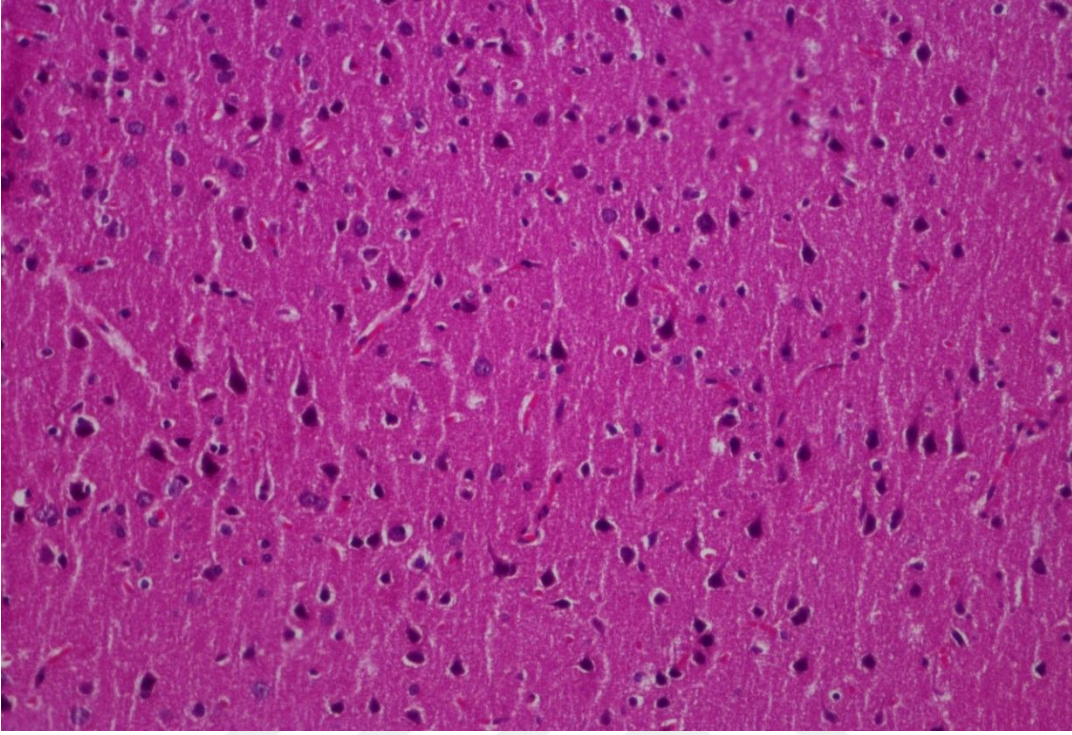
Şekil 14. Nimodipin grubuna ait korteks kesitinde nöron dağılımı (1 MM2 / 4 BBA)

Grup 1 (kontrol) ve grup 3 (mannitol)'ın nöron sayıları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p 0.000).



Şekil 15.Mannitol grubuna ait korteks kesitinde nöron dağılımı (1 MM2 / 4 BBA)

Grup 1 (kontrol) ve grup 4 (mannitol+nimodipin)'in nöron sayıları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p 0.000).



Şekil 16. Mannitol + Nimodipin grubuna ait korteks kesitinde nöron dağılımı(1 MM2 / 4 BBA)

Nimodipin verilen grupla mannitol verilen grup karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı (p:0.998). Sadece travma uygulanan (kontrol) grubun nöron sayılarının, travma sonrası nimodipin veya mannitol uygulanan gruplara göre anlamlı olarak düştüğü görüldü(Tablo 6).

Nimodipin verilen grupla nimodipin + mannitol verilen grup karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı (p:0.920).Sadece travma uygulanan (kontrol) grubun nöron sayılarının, travma sonrası nimodipin + mannitol uygulanan gruba göre anlamlı olarak düştüğü görüldü(Tablo 6).

Mannitol verilen grupla nimodipin + mannitol verilen grup karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı (p:0.985).Sadece travma uygulanan (kontrol) grubun nöron sayılarının, travma sonrası mannitol uygulanan gruba göre anlamlı olarak düştüğü görüldü(Tablo 6).

5.TARTIŞMA

Yirmibirinci yüzyılın 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 aydınlatılmamış 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 (12).

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 (101). Bu amaçla şimdiye kadar birçok ilaç üzerinde çalışılmış. Örneğin; Ateş T. ve arkadaşları albumin, mannitol, hipertonic sodyum klorür, gliserin ve dextran kullanmışlar (102). Gatto R. ve arkadaşları eritropoietin çalışmışlar (103) Israelsson ve arkadaşları travmatik beyin hasarında rabeksimod'un antiinflamatuvar etkilerini çalışmışlar (104). Örnekleri çoğaltmak mümkün, çünkü bu hala daha ileri aşamaya geçilmesi gereken bir durum olma özelliğini koruyor. Fakat bütün çalışmalara rağmen mannitol klinik olarak en çok kullanılan ilaç olma özelliğini korumaktadır. Biz mannitolün travma sonrası ilk birinci saat çalışması olmadığı için çalışmamızda bu şekilde verdik.

Nimodipinle ilgili de birçok çalışma mevcut ama bunlar onu rutin kullanıma sokamamış.

Gahm C. ve arkadaşlarının bulgularına göre erken nöroprotektif bir etkinin mutlaka artmış uzun vadeli nöronal sağkalıma yol açmadığının altını çizdi. 'Nimodipin ve deksametazon ile belirgin uzun süreli bir etki bulunmaması klinik çalışmalarda da geçerlidir. Anti-makrofaj / anti-inflamatuvar aktiviteye sahip kolşisin ve serbest radikal süpürücü tirilazad mesilat, deneysel kontüzyonun orta enerji transferi ile iyileştirilmesinde etkiliydi. Erken nöroproteksiyon, test edilen uyuşturucuların hem iNOS ekspresyonunu hem de nöronal dejenerasyonu etkilediğinden, iNOS'u farklı yollarla bir dereceye kadar hedefleyebilir (105).

Bu çalışmayla bizim çalışmamız karşılaştırıldığında bizim çalışmamızda nimodipin mannitol kadar olmasa da nöron koruyucu etki göstermiş ve istatistiksel

olarak da anlamlı sonuçlar vermiştir. Bu çalışmada inflamasyon üzerinden değerlendirme yapılmış ve ajanlar ntiinflamatuar etkileriyle kıyaslanmıştır. Bizim çalışmamızda ise nimodipinin apoptozisi engellediğine dair korteks nöron sayımı değerlendirmesi yapılmıştır. Bundan dolayı çalışmamızın anlamlılığı değerlendirme parametrelerinin genişletilmesi ve nimodipine bir şans vermesi açısından önemlidir.

Fakat bizim çalışmamızın uzun vadeli sonuçları göstermemiş olması nedeniyle bu çalışmayı kısa ve uzun dönem sonuçları ve ek markerlar ekleyerek farklı ajanlar kullanılarak yapma ihtiyacı üzerinde düşünülebilir.

Ak A. ve arkadaşları 25 Yeni Zelanda tavşanında deneysel kafa travmasından bir saat sonra nimodipinin beyin dokusu laktat ve malondialdehit (MDA) seviyeleri üzerindeki etkilerini araştırmış. 'Grup 1 (n = 5) sahte ameliyat grubuydu. Grup 2'ye (n = 10) tedavi olmadan kafa travması, üçüncü grupta (n = 10) kafa travması sonrası hemen nimodipin 30 dakika intravenöz (2 mikrogram / kg / dakika) uygulanmış. Grup 2 ve 3'te, travmatik olmayan taraftan alınan doku örnekleri "a", travmatik taraf ise "b" olarak adlandırılmış. Laktat ve malondialdehit içeriği grup 2a, 2b, 3a ve 3b'de grup 1'e göre anlamlı derecede yüksekti ($P < 0.05$). Tedavi edilmeyen gruplar (2a, 2b) ile nimodipin ile tedavi edilen gruplar (3a, 3b) arasındaki farklar anlamlı değildir ($P > 0.05$). Travma uygulanan taraflar (2b, 3b) ile travmatize edilmemiş taraflar (2a, 3a) arasındaki farklar anlamlıydı ($P < 0.05$). Bu sonuçlar, deneysel kafa travmasının erken döneminde nimodipinin doku laktatı ve malondialdehit seviyelerinin artmasını baskılamada etkisiz olduğunu göstermiş (106).

Bizim çalışmamızla kıyaslandığında nimodipinin istatistiksel olarak anlamlı çıkmaması açısından ters düşmekte olan bu çalışmadaysa nimodipinin infüzyon olarak verilmesi açısından farklar bulunmaktadır. Bu şekildeki yayınların neredeyse tamamı anlamsız çıkmışken bizim korteks nöron sayısı bakarak yaptığımız çalışmamızın anlamlılığının parametre ve sonuç olarak eşdeğerinin olmadığını görmekteyiz.

Üstün ME. ve arkadaşları magnezyum sülfatla nimodipini karşılaştırmışlar. 'Deneysel kafa travmasından 1 saat sonra tavşan beyinde, kalsiyum antagonistleri nimodipin ve magnezyum sülfatın ($MgSO_4$) doku endojen antioksidan düzeyleri üzerine etkilerini araştırmak için tavşan beyinde süperoksit dismutaz (SOD) ve glutatyon peroksidaz (GPx) düzeyleri araştırılmış. Kırk Yeni Zelanda tavşanı anestezi altına alındı ve rastgele dört gruba ayrılmış. Grup 1 (n = 10) sahte ameliyat grubuydu. Grup 2 (n = 10), kontrol grubu, kafa travması geçirmiş ve tedavi yapılmamış. Grup 3 (n = 10), kafa travması ve intravenöz (IV) 2 mikrogram / kg nimodipin almış. Grup 4 (n =

10), kafa travması ve IV 100 mg / kg MgSO₄ almış. Kafa travması sağ hemisfer üzerinde bir kraniyektomi yapılarak ve 40 cm'lik bir yükseklikten 20 g'lık bir ağırlık düşürülerek sağlanmış. Sağda (travmatik) yarımkürede SOD ve GPx, değerlerden sırasıyla% 57.60 +/-% 9.60 ve% 72.93 +% 5.51 düşüş göstermiş. Magnezyum sülfat, değerlerden sırasıyla SOD ve GPx azalma şiddetini sırasıyla% 19.43 +/-% 7.15 ve% 39.01 +/-% 7.92'ye düşürmüştür. Sol (travmatize edilmemiş) yarımkürede, MgSO₄, değerlerin% 42.43'üne kadar % 24.76'lık bir artış göstermiş. Yazarlar, MgSO₄ tedavisinin deneysel beyin hasarında SOD ve GPx seviyelerindeki azalmayı inhibe ettiği sonucuna varmışlar (107).

Tüm bu çalışmalar içinde mannitol ve nimodipin ikili çalışmaları son zamanlarda pek karşılaşılmadığından ve ayrıca nimodipin lehine sonuçlanan pek bir çalışma olmadığından biz çalışmamızda bu iki ilacı çalıştık.

Mannitol vücutta metabolize edilmez ve plazma proteinlerine bağlanmaz. Travmatik beyin ödeminin tedavisinde en fazla kullanılan ajandır. Kafa içi basıncı azaltmak için kullanılır. Plazma ve beyin arasında bir ozmotik basınç farkı oluşturarak ödem sıvısının beyinden plazmaya geçişini sağlar. İdame dozu 1gr/kg'a kadar çıkılabilir. En fazla 2gr/kg'a kadar çıkılabilir (92).

Biz çalışmamızda mannitolü travma sonrası beyin ödemi ortaya çıktıktan sonra yani travma sonrası birinci saatte ve 1gr/kg dozunda verdik. Daha sonra mannitolün antiödem etkisi sayesinde normal fizyolojinin bozulmasına minimum düzeyde izin vermiş olduk ve bu sayede apoptozisi önlenerek hücre sayısının daha fazla olmasını sağladık. Tabii mannitolü vermeden önce travma öncesi böbrek fonksiyonları normal olan ratlar seçildi ve böylece mannitolün etki mekanizması tam olarak ortaya konmuş oldu.

Nimodipin ise çok fazla lipofilik olduğu için beyine kolaylıkla girer. Beyin iskemisine yol açan durumlarda iskeminin, nöronlarda aşırı kalsiyum birikmesine bağlı zedeleyici etkisini azaltabileceği ileri sürülmüştür. Subaraknoid kanamalı olgularda nekroz alanını küçülterek nörolojik defisit oranını azaltmaktadır. Akut subaraknoid kanamalı olgularda ilk iki hafta 1-2 mg/ saat infüzyon dozunda verilmektedir (99).

Biz çalışmamızda nimodipini rutin kullanımı dışında travmaya bağlı beyin ödemi olgularında kullanmış olduk. Fakat nimodipinin travma sonrası oluşan infarkt alanını küçülttüğünü bildiğimiz için etkili olabileceğini düşündük. Bulgularımız da bizi yanıltmadı ve mannitol kadar etkin olmasada nöron koruyucu etkisi sayesinde korteks

nöron sayıları açısından anlamlı çıktı. Dozunu daha önceki çalışmalarda kullanılan doz düşük olduğu için optimal düzeyde seçtik ve başarılı olduğunu gördük.

Literatürde bu etkileri göstermek için bahsettiğimiz örneklerde de olduğu gibi histopatolojik olarak çeşitli markerlar çalışılmıştır. Bunların çoğunun sonucu nimodipin aleyhine ve mannitol lehinedir.

Kaynar ve arkadaşları, sıçanlarda nöronal doku lipid peroksidasyonunda nimodipinin etkilerini araştırmışlar. Bu çalışmada yazarlar klip sıkıştırma yöntemini kullanarak oluşturdukları omurilik yaralanmasının erken evresinde 0,05 mikrogram/kg tek doz nimodipin uygulamışlar. Nimodipinin MDA düzeyleri üzerinde hiçbir düşürücü etkiye sahip olmadığını bulmuşlar (102).

Bu çalışmada da nimodipinin dozunun bizim çalışmamıza göre düşük olduğu dikkat çekiyor. Bu yüzden çalışma başarılı olamamıştır. Oysa bizim çalışmamızda yüz güldürücü sonuçları uygun dozla elde ettiğimiz görülüyor.

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 (9).

Bu çalışmayla bizim çalışmamız arasında mannitolün istatistiksel anlamlılığı açısından benzer sonuçlar alındığı görülüyor. Bizim çalışmamızda histopatolojik olarak korteks nöron sayılarındaki anlamlı fark bu çalışmadaki hücre yıkımının derecesiyle korele olarak artan MDA ve katalaz düzeylerindeki anlamlı düşüklükle aynı şeyi ifade etmektedir. Yani bu çalışmadada korteks nöron sayılarına bakılmış olsaydı büyük ihtimalle bizim çalışmamızla aynı sonuçları görecektik.

İsmailoğlu ve arkadaşları, Marmarou ve arkadaşlarıncı önerilen kortikal çarpma travmasının sıçanlarda uygulanması sonrasında travmanın altıncı saatinde nimodipin ve melatoninin nöron koruyucu etkileri araştırmışlar. Melatonin grubunda beyin su miktarı kontrol grubuna göre belirgin olarak düşük bulunmuş. Histopatolojik olarak, beyin ödemi melatonin verilen grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşükmüş, bununla birlikte, nimodipin verilen grupta nimodipine ek melatonin verilen grup arasında beyin ödemi miktarı açısından bir fark saptanmamış. Beyin dokusundaki MDA düzeyleri nimodipin ve melatonin grubunda travma ve kontrol grubuna göre belirgin olarak düşük

bulundu. Bununla birlikte, bu fark melatonin grubunda çok daha belirginmiş. Melatonin sekonder beyin hasarını azaltmada etkiliyken nimodipin ve nimodipine ek melatonin kombinasyonu ise sekonder beyin hasarı üzerinde benzer nöron-koruyucu bir etki göstermemişler (103).

Bu çalışmayla bizim çalışmamızı karşılaştırdığımızda nimodipin sonuçlarının bizim çalışmamızda anlamlı çıkması ve bu çalışmada ise nöron koruyucu etki göstermesine rağmen anlamlı bir sonuç elde edilememiş olduğu görülmektedir. Bizim çalışmamızın anlamlı nimodipin sonuçları vermesine bu çalışmada MDA sonuçlarına göre değerlendirme yapılmış olması, bizim çalışmamızdaysa doğrudan korteks nöron sayısına göre değerlendirme yapmış olmamız neden olmuş olabilir. Eğer bu çalışmada korteks nöron sayısı da bakılsaydı veya bizim çalışmamızda MDA düzeyleri de bakmış olsaydık bu ikili ilişki hakkında daha ayrıntılı bilgi sahibi olabilirdik. Bu da bize literatürde MDA ve hipokampus hücre yoğunluğu bakılan çalışmaların olmasına rağmen MDA ve korteks nöron sayısı çalışmasının da yapılabileceği gibi bir ufuk açmaktadır.

Bizim çalışmamızda olduğu gibi doğrudan korteks nöron sayısı ile ilgili çalışmalar olmasa da hipokampus nöron yoğunluğu ve nörodejenerasyonu ile ilgili bazı çalışmalar mevcuttur.

Zhao X. ve arkadaşları deneysel travmatik beyin hasarından sonra erken astrosit kaybı üzerine bir çalışma yapmışlar. Nöronal-gliyal etkileşimler normal beyin fonksiyonu için önemlidir ve beyindeki hücre dışı çevrenin korunmasına katkıda bulunur. Dolayısıyla, travmatik beyin hasarından (TBI) sonra glial hücrelere verilen hasar beyin işlev bozukluğu ve nöronal yaralanmaya önemli katkıda bulunan bir faktör olabilir. Sıçanlarda TBI sonrası astrosit ve nöronların erken kaderini incelemişler. Orta düzeyde sıvı travmatik beyin hasarından sonra 0.5, 1, 2, 4 veya 24 saat sonra toplam 27 sıçan ötanazi edilmiş. Kornea kesitlerinde, bregmaya göre -2.12 ile -4.80 mm arasında, aynı taraf ve kontralateral hipokampus incelenmiş. Bitişik bölümler, ya astrositler ya da dejenerasyon nöronları için belirteçlerle işlenmiş. Astrositler, glial fibriler asidik protein (GFAP) veya glutamin sentetaz immünohistokimyası kullanılarak görselleştirilmiş. Nöronal dejenerasyon, Fluoro-Jade (FJ) histofloresan kullanılarak görüntülenmiş. 30 dakika sonra, ipsilateral hipokampal CA3'te kalan hücrelerde bir miktar normal astrosit morfolojisi kaybıyla birlikte GFAP immünreaktivitesinde belirgin bir düşüş varmış. Normal boyanma astrositlerinin sayısı, yirmi dört saatte geniş astrosit kaybıyla birlikte zamanla kademeli olarak azalmış. Dört saat sonra, hafifçe lekelenmiş FJ-pozitif

nöronlar, ipsilateral CA3'e dağılmıştı. FJ-pozitif nöronların yoğunluğu ve sayısı, 24 saat içinde görülen ipsilateral hipokampal CA3'de ılımlı sayıda dejeneratif nöronlarla birlikte zamanla artmış. Astrosit kaybının travmatik beyin hasarından sonra hipokampusta ortaya çıktığı sonucuna varmışlar. Veriler, destekleyici glial hücrelerin kaybının, sonraki nöronal dejenerasyona katkıda bulunabileceğini göstermiş (110).

Bu çalışmada gereç ve yöntem bizim çalışmamızdan farklı olsa da nöron sayısı bakılarak sonuca varılması açısından bizim çalışmamızı destekler niteliktedir.

Bir diğer çalışma örneği Sinson ve arkadaşları tarafından yapılmış. Deneysel travmatik beyin hasarından sonra nörotrofin infüzyonunu takiben bilişsel kusurların ve kolinerjik nöronal hücre kaybının ve apoptotik hücre ölümünün azaltılması isimli çalışmada, sıçanlarda sıvı darbeli beyin hasarının klinik olarak ilgili modelini kullanarak, septal bölgedeki sinir büyüme faktörünün (NGF) davranışsal sonucu ve hücre ölümüne etkilerini araştırmakta. Hayvanlar, sıvı darbeli beyin hasarına maruz bırakılmış ve 24 saat sonra miniosmotik bir pompa, doğrudan 2 hafta süreyle maksimum yaralanma bölgesine NGF (12 hayvan) veya araç (12 hayvan) infüzyonu yapmak üzere implante edilmiş. Yaralanmadan dört hafta sonra, hayvanlar Morris Water Labirent paradigması kullanılarak kognitif fonksiyon test edilmiş. Yaralanmadan 4 hafta sonra nörolojik motor fonksiyon değerlendirilmiş. NGF infüzyonu alan sıçanların hafıza puanı çok daha yüksekmiş. Medial septal bölgedeki kolinerjik nöronların kolin asetiltransferaz immünohistokimyası ile incelenmesi yaralanmadan sonra önemli hücre kaybı göstermiş. NGF infüzyonu, bu kolinerjik nöronların kaybolmasını önemli ölçüde zayıflatmış. İkinci bir grup hayvan, tek başına sıvı darbeli beyin hasarına (23 sıçan) ya da yaralanmaya, ardından NGF infüzyonuna (18 sıçan) tabi tutulmuş. Bu hayvanlar, yaralanma sonrası 24 saat ile 2 hafta arasında öldürüldü ve septal bölge terminal deoksiniükleotidil transferaz aracılı biyotinlenmiş-deoksiüridinetrifosfat nick-end etiketleme tekniği kullanılarak apoptotik hücrelerin varlığı açısından incelenmiş. Apoptotik hücreler yaralı sonrası 24 saatte tespit edilmiş; sayıları 4 ve 7 günlerde zirveye ulaşmış ve daha sonra 14 gün gerilemiş. NGF ile tedavi edilen hayvanların bazı apoptotik hücreleri varmış; bununla birlikte, 7 gün içinde bile bu hücrelerin önemli bir kısmında azalış varmış. NGF ve araçla tedavi edilen gruplar arasında anlamlı bir motor farklılığı gözlemlenmemiş. Bu veriler, sıvı darbeli beyin hasarından 24 saat sonra başlayan NGF uygulamasının, biliş üzerinde faydalı bir etkiye sahip olduğunu ve kolinerjik septal nöronların korunmasını sağladığını göstermiş. Bu

gelişmeler, NGF uygulamasının bırakılmasından sonra da devam etmiş. NGF'nin faydalı etkileri, travmatik olarak indüklenen apoptotik hücre ölümünü hafifletme kabiliyeti ile ilişkili olabilir (111).

Bu çalışmayla bizim çalışmamız kıyaslandığında benzer olarak apoptozis araştırılmış. Fakat bizim çalışmamızda varsayıma dayalı korteks nöron sayıları birbirine yakın olan ratlar seçilmişti. Bu ratların sağlam nöronları mikroskopik olarak sayılmış ve apoptozisi derecesi ölçülmüştü. Bu çalışmada doğrudan apoptotik hücre sayımıyla oluşan zararın derecesi ortaya konmuş. Bu açıdan bakıldığında bizim çalışmamızdan üstün bir çalışma olarak dikkat çekmektedir.

Hutchison ve arkadaşları fare travmatik beyin hasarından sonra nöronal apoptozis inhibe protein ekspresyonu üzerine çalışmışlar. Beyin hücrelerinin apoptozisi travmatik beyin hasarıyla (TBI) tetiklenir ve kaspaz inhibitörleri tarafından bloke edilir. Hem kaspaz bağımlı hem de kaspazdan bağımsız mekanizmalarla apoptozis inhibe ettiği gösterilen nöronal apoptozis inhibitörü proteini (NAIP) serebral iskemi ve axotomi sıçan modellerinde nöroprotektiftir. Genel olarak kafa travmalarını takiben MSS apoptozisunu daha iyi değerlendirmek ve özellikle NAIP'in olası katılımını sağlamak için TBI fare modelini yapılandırmışlar. Apoptozis gösterilmesine ilaveten, spatiotemporal ekspresyon veya apoptozis modüle edici etkilere sahip birçok proteinin seviyeleri belirlenmiş. Sırasıyla nörona özgü nükleer protein ve miyelin ile ilişkili glikoprotein için in situ son etiketleme, bisbenzimid ve immüno Floresan lekesi ile üçlü lekelenmiş beyin bölümlerinde, TBI sonrasında nöronların ve oligodendrositlerin apoptozis gözlemlenmiş. Bu modelde TBI'yi takiben yapılan apoptozis için başka kanıtlar, DNA fragmanlarının ligasyon aracılı PCR amplifikasyonu ve jel elektroforezi kullanılarak beyin örneklerinde elde edilmiş. Apoptozis zamansal profili, CD11b boyaması ve TBI ile indüklenen TNF α ekspresyonu ile saptanan mikroglial aktivasyonun zamansal profiline benzer çıkmış. Serebral korteks ve subkortikal beyaz cevher kesitlerinde NAIP boyaması altı saat sonra artmış ve TBI sonrası yirmidört saatte kontrol seviyesine inmiş. NAIP ekspresyonundaki zamansal değişiklikler ayrıca, beyin örneklerinin yaralı korteks ve alt korteks tipi beyaz cevherden çıkarılan Western blot analizi kullanılarak da gözlemlenmiş. NAIP ekspresyonunun belirgin şekilde azaldığı (TBI'den 24 saat sonra), prokaspaz-3 seviyelerinin de azaldığı, PARP bölünmesinin arttığı en yüksek apoptozis seviyeleri gözlemlenmiş. Bu bulgular, travmatik olarak indüklenen programlanmış

hücre ölümü konusundaki anlayışımızı etkiler ve bu ortak yaralanma hali için terapilerin yapılandırılmasında faydalı olabilir (112).

Bu çalışma bizim çalışmamızın tekniğini destekler niteliktedir. Çünkü travmadan altı saat sonra apoptozisin maksimum düzeye çıktığını göstermektedir. Biz de çalışmamızda sakrifikasyonu apoptozisin en fazla olduğu altıncı saatte yaptık. Bu çalışmada hücre sayımıyla ilgili birçok parametre bakılmış olması bizim çalışmamıza ve bahsi geçen diğer çalışmalara üstünlük sağlamaktadır.

Tüm bu sonuçlar bizim çalışmamızın doğrudan bir sonuç vererek travma sonrası asıl yapılmak istenilen şeyin, yani korteks nöronlarının korunmasının sağlandığını açıkça göstermiştir.



6. SONUÇLAR

Çalışmamızda mannitol ve nimodipinin her ikisinde birlikte ve ayrı ayrı uygulanmasının sekonder beyin hasarı sonrası oluşan beyin ödemeine bağlı gelişen korteks nöron sayılarındaki azalma açısından aralarında anlamlı fark oluşturmadığı tespit edildi. Her ikisinde de birlikte ve ayrı ayrı uygulandığı zaman korteks nöron sayıları açısından bakıldığında kontrol grubuna kıyasla anlamlı şekilde sekonder hasarın zararlarını engelleyerek nöron koruyucu etki gösterdikleri ortaya konmuştur. Yani çalışmamızda mannitol ve nimodipinin kafa travmasındaki tedavi edici etkisi histopatolojik olarak gösterilmiş ve bu ilaçlardan mannitolün, nimodipine korteks nöron sayısı olarak üstünlüğü olsa da istatistiksel olarak üstünlüklerinin olmadığı ortaya konmuş oldu.

Travmatik beyin hasarı konusunda sekonder hasarın önlenmesiyle mortalite ve morbiditenin önüne geçilebileceği bizim çalışmamız gibi birçok çalışmada gösterilmiştir. Sekonder hasarın etkilerini azaltma veya ortadan kaldırma konusunda daha fazla sayıda, daha fazla gruplar oluşturularak, daha farklı ilaçlar kullanılarak farklı parametlerler çalışmanın gerekliliği ve yapılacak yeni deneysel çalışmalarla her hücresi değerli olan santral sinir sisteminin korunması gerektiği anlaşılmıştır.

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. Wilson JX, Gelb AW. Free radicals, antioxidants, and neurologic injury: possible relationship to cerebral protection by anesthetics. *J Neurosurg Anesthesiol* 2002; 14:66-79.
4. 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.
5. 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 .
6. Holmin S, Mathiesen T. Biphasic edema development after experimental brain contusion in rat. *Neuroscience Letters* 1995; 194: 97-100.
7. 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.
8. Biros MH, Nordness R. Effects of chemical pretreatment on posttraumatic cortical edema in the rat. *Am J Emerg Med* 1996; 14: 27-32.
9. 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.
10. Mayer TE, Dichgans M, Straube A, Birnbaum T, Muller-Schunk S, Hamann GF, Schulte-Altendorfer G: Continuous intraarterial nimodipine for the treatment of cerebral vasospasm. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2008 ; 4: 30.
11. Park E, Bell JD, Baker AJ. Traumatic brain injury: Can the consequences be stopped? *CMAJ* 2008; 178(9): 1163–70.
12. Maas AI, Stocchetti N, Bullock R. Moderate and severe traumatic brain injury in adults. *Lancet Neurol* 2008; 7(8): 728–41.
13. Adekoya N, Majumder R. Fatal traumatic brain injury, West Virginia, 1989–1998. *Public Health Rep* 2004; 119(5): 486–92.
14. Peden M, McGee K, Sharma G. The injury chart book: a graphical overview of the global burden of injuries. Geneva, World Health Organization. 2002.

15. 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.
16. Karasu A, Sabancı P, Cansever T, Hepgöl K, Imer M, Dolaş İ ve ark. Epidemiological study in head injury patients. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2009; 15:159-63.
17. 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.
18. Gökalp Z. Hamit. Nöroşirürji ders kitabı, Mars Matbaası, Ankara, 1998.
19. Paşaoğlu A. Erişkinde Kafa Travmaları. Temel Nöroşirürji Cilt I, Türk Nöroşirürji Derneği Yayınları 2005, Ankara; s.316-23.
20. Erbenği A. History and development of neurosurgery in Anatolia (part one). *Turkish Neurosurgery* 1993; 3: 1-5.
21. Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet* 1974; 2(7872): 81-4.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. Cernak I. Animal models of head trauma. *NeuroRx* 2005; 2(3): 410-22.
26. . Marik PE, Varon J, Trask T. Management of head trauma. *Chest* 2002; 122(2): 699-711.
27. Jennett B, Lindsay KW. Temel Nörosirürji. Çeviri:Özcan OE, Turgut M,Açıkgöz B. 1994; s. 229-32.
28. Ergüngör MF. Kafa travmalarında patofizyoloji. Aksoy K, Palaoğlu S, Pamir N, Tuncer N. Temel Nöroşirürji. Türk Nöroşirürji Derneği Yayınları. 2005: 298-305.
29. Adams JH, Doyle D, Ford I. Diffuse axonal injury in head injury: definition, diagnosis and grading. *Histopathology* 1989; 15(1): 49-59.

30. Fork M, Bartels C, Ebert AD. Neuropsychological sequelae of diffuse traumatic brain injury. *Brain Inj* 2005; 19(2): 101–8.
31. Povlishock JT. Pathobiology of traumatically induced axonal injury in animals and man. *Ann Emerg Med* 1993; 22(6): 980–86.
32. 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.
33. Hatton J. Pharmacological Treatment of Traumatic Brain Injury: A Review of Agents in Development. *CNS Drugs* 2001; 15(7): 553–81.
34. . 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.
35. 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.
36. 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.
37. Jain KK. Neuroprotection in traumatic brain injury. *Drug Discov Today* 2008; 13(23-24): 1082–9.
38. Buki A, Povlishock JT. All roads lead to disconnection? Traumatic axonal injury revisited. *Acta Neurochir (Wien)* 2006; 148(2): 181–93.
39. Saelens X, Festjens N, Vande Walle L et al. Toxic proteins released from mitochondria in cell death. *Oncogene* 2004; 23(16): 2861–74.
40. 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.
41. 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.
42. Maxwell WL, Povlishock JT, Graham DL. A mechanistic analysis of nondisruptive axonal injury: a review. *J Neurotrauma* 1997; 14(7): 419–40.
43. 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.
44. Huang Y, Wang KK. The calpain family and human disease. *Trends Mol Med* 2001; 7(8): 355–62.

45. Yi JH, Hazell AS. Excitotoxic mechanisms and the role of astrocytic glutamate transporters in traumatic brain injury. *Neurochem Int* 2006; 48(5): 394–403.
46. Dirnagl U, Iadecola C, Moskowitz MA. Pathobiology of ischaemic stroke: an integrated view. *Trends Neurosci* 1999; 22(9): 391–7.
47. Goforth PB, Ellis EF, Satin LS. Enhancement of AMPA-mediated current after traumatic injury in cortical neurons. *J Neurosci* 1999; 19(17): 7367–74.
48. 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.
49. Stellwagen D, Beattie EC, Seo JY, Malenka RC. Differential regulation of AMPA receptor and GABA receptor trafficking by tumor necrosis factor- α . *J Neurosci* 2005; 25(12): 3219–28.
50. 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.
51. 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.
52. 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.
53. 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.
54. Benveniste EN. Cytokine actions in the central nervous system. *Cytokine Growth Factor Rev* 1998; 9(3-4): 259–75.
55. Hickey WF, Hsu BL, Kimura H. T-lymphocyte entry into the central nervous system. *J Neurosci Res* 1991; 28(2): 254–60.
56. Kreutzberg GW. Microglia: a sensor for pathological events in the CNS. *Trends Neurosci* 1996; 19(8): 312–8.
57. 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.
58. Dong Y, Benveniste EN. Immune function of astrocytes. *Glia* 2001; 36(2): 180–90.
59. Rostworowski M, Balasingam V, Chabot S et al. Astroglial activation in the neonatal and adult murine brain post-trauma: elevation of inflammatory cytokines and the lack of requirement for endogenous interferon- γ . *J Neurosci* 1997; 17(10): 3664–74.

60. 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.
61. 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.
62. Lucas S, Rothwell NJ, Gibson RM. The role of inflammation in CNS injury and disease. *Br J Pharmacol* 2006; 147: 232–40.
63. Rothwell N. Interleukin–1 and neuronal injury: mechanisms, modification, and therapeutic potential. *Brain Behav Immun* 2003; 17(3): 152–7.
64. 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.
65. 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.
66. 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.
67. 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.
68. 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.
69. 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.
70. Kremlev SG, Palmer C. Interleukin–10 inhibits endotoxin induced pro-inflammatory cytokines in microglial cell cultures. *J Neuroimmunol* 2005; 162(1-2): 71–80.
71. Ransohoff RM, Tani M. Do chemokines mediate leukocyte recruitment in post-traumatic CNS inflammation? *Trends Neurosci* 1998; 21(4): 154–59.
72. Sherwood ER, Prough DS. Interleukin–8, neuroinflammation, and secondary brain injury. *Crit Care Med* 2000; 28(4): 1221–3.
73. 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.

74. 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.
75. 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.
76. Cross CE, Halliwell B, Borish ET et al. Oxygen radicals and human disease. *Ann Intern Med* 1987 ; 107(4): 526-45.
77. Halliwell B. Free radicals, antioxidants, and human disease: curiosity, cause, or consequence? *Lancet* 1994; 344(8924): 721-4.
78. Ikeda Y, Long DM. The molecular basis of brain injury and edema: The role of oxygen free radicals. *Neurosurgery* 1990; 27(1): 1-11.
79. Uysal M. Serbest radikaller, lipid peroksitleri ve organizmada peroksidan-antioksidan dengeyi etkileyen koşullar. *Klinik Gelişim* 1988; 66: 423-30.
80. 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.
81. Akkuş İ. Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri. Mimosza yayınları, Konya, 1995.
82. 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.
83. Hariri RJ. Cerebral edema. *Neurosurg Clin N Am.* 1994; 5(4): 687-706.
84. 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.
85. Long DM. Traumatic brain edema. *Clin Neurosurg* 1982; 29: 174-202.
86. . 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.
87. 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.
88. 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 Verlang, Berlin 1975, pp 24-27.

89. 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.
90. Kayaalp O. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. Hacettepe Taş Yayınları, S: 553-554, 2005.
91. Kaufman AM, Cardosa ER. Aggregation of vasogenic edema by multiple dose mannitol. *J Neurosurgery* 1992; 77: 584-9.
92. Wise BL, Chater N. The value of hypertonic mannitol solution in decreasing brain mass and lowering cerebrospinal-fluid pressure. *J. Neurosurg* 1962; 19: 1038-43.
93. Raslan A, Bhardwaj A. Medical management of cerebral edema. *Neurosurg Focus* 2007; 22(5): 1-12.
94. Artrra AA. CSF dynamics, cerebral edema, and intracranial pressure, Ablin MS (ED), *Textbook of Neuroanesthesia* Mc Graw Hill Companies 1997, 61-115.
95. 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.
96. Muizelaar JP, Wei EP, Kontos HA, Becker DP. Mannitol causes compensatory cerebral vasoconstriction changes. *J Neurosurg* 1983; 59(5): 822-8.
97. 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.
98. Pollary M. Blood Brain Barrier; Cerebral Edema. Wilkins RH, Rengachary SS (ED) *Neurosurgery* 1 Second ed. New York: Mc Grawvn Hill 1996, 335-44.
99. Kayaalp O. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. Hacettepe Taş Yayınları, S: 468, 2002.
100. 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.
101. 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.
102. Ateş T. The Effects of Stereotactic Cerebroventricular Administration of Albumin, Mannitol, Hypertonic Sodium Chloride, Glycerin and Dextran in Rats with Experimental Brain Edema. *Turkish Neurosurg* 2016 may 25.17231-16.1.

103. Gatto R. et al. Anti-edema effects of rhEpo in experimental traumatic brain injury. *Restor Neurol Neurosci.* 2015;33(6):927-41.
104. Israelsson C. et al. Anti-inflammatory treatment of traumatic brain injury with Rabeximod reduces cerebral antigen presentation in mice. *J Neurosci Res.* 2015 Oct;93(10):1519-25.
105. Gahm C. et al. Neuronal degeneration and iNOS expression in experimental brain contusion following treatment with colchicine, dexamethasone, tirilazad mesylate and nimodipine. *Acta Neurochir (Wien).* 2005 Oct;147(10):1071-84.
106. Ak A. et al. Effects of nimodipine on tissue lactate and malondialdehyde levels in experimental head trauma. *Anaesth Intensive Care.* 2001 Oct;29(5):484-8.
107. Üstün ME. et al. Effects of nimodipine and magnesium sulfate on endogenous antioxidant levels in brain tissue after experimental head trauma. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2001 Jul;13(3):227-32.
108. Kaynar MY, Erdinçler P, Tadayyon E, Belce A, Gumustas K, Ciplak N: Effect of nimodipine and N-acetylcysteine on lipid peroxidation after experimental spinal cord injury. *Neurosurg Rev* 1998; 21; 260-264.
109. Ozgur İsmailoğlu, Pergin Atilla, Selcuk Palaoglu, Nur çakar, Umit Yasar, Kamer Kılınc, Erkan Kaptanoğlu. The Therapeutic Effects of Melatonin and Nimodipine in Rats after Cerebral Cortical Injury. *Journal of Turkish Neurosurgery* 2012;22:740-46.
110. Zhao X. et al. Early loss of astrocytes after experimental traumatic brain injury. *Glia.* 2003 Nov;44(2):140-52.
111. Sinson G. et al. Improvement of cognitive deficits and decreased cholinergic neuronal cell loss and apoptotic cell death following neurotrophin infusion after experimental traumatic brain injury. *J Neurosurg.* 1997 Mar;86(3):511-8.
112. Hutchison JS et al. Neuronal apoptosis inhibitory protein expression after traumatic brain injury in the mouse. *J Neurotrauma.* 2001 Dec;18(12):1333-47.
113. Ercan M, İnci S, Kılınc K, Palaoglu S, Aypar U İ: Nimodipine attenuates lipid peroxidation during the acute phase of head trauma in rats. *Neurosurg Rev* 2001; 24; 127-130.

8. TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Glasgow Koma Skalası (Teasdale ve Jennet 1974) (21).....	5
Tablo 2. Işık mikroskopik doku takip protokolü	40
Tablo 3. Grupların korteks nöron sayımlarının ortalama ve standart sapmaları	43
Tablo 4. Normal dağılım testi.....	43
Tablo 5. Dört grubun korteks nöron sayımlarının değerlendirilmesi	44
Tablo 6. Gruplar arası ikili karşılaştırma testi (Tukey)	45



9. ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Sekonder hücre hasarında gelişen biyolojik mekanizmalar (37).....	14
Şekil 2. TBH'dan sonra oksidatif hasar mekanizmaları (75)	21
Şekil 3. Kafa travması sonrası yaygın beyin ödemi olan bir hastanın bilgisayarlı beyin tomografisi (aksiyel kesit)	24
Şekil 4. Mannitolün moleküler yapısı (91)	29
Şekil 5. Nimodipinin moleküler yapısı (99)	31
Şekil 6. Travma aleti (100)	34
Şekil 7. Kafa travması modelinde travma öncesi rat verteksinin hazırlanışı(koronal ve lambdoid sütur arasına metal diskin yerleştirilmesi) (100).....	35
Şekil 8. Sıçanın travma aletinin altına yerleştirilmesi	36
Şekil 9. Sıçanın kafatasının kaldırılması	38
Şekil 10. Sıçanın beyin dokusu.....	39
Şekil 11. Gruplara göre korteks nöron sayısı dağılımı (4 BBA)	42
Şekil 12. Kontrol grubuna ait korteks kesitinde nöron dağılımı (1 MM2 / 4 BBA)	46
Şekil 13. Sham grubuna ait korteks kesitinde nöron dağılımı (1 MM2 / 4 BBA).....	46
Şekil 14. Nimodipin grubuna ait korteks kesitinde nöron dağılımı (1 MM2 / 4 BBA)..	47
Şekil 15. Mannitol grubuna ait korteks kesitinde nöron dağılımı (1 MM2 / 4 BBA)	48
Şekil 16. Mannitol + Nimodipin grubuna ait korteks kesitinde nöron dağılımı(1 MM2 / 4 BBA).....	49