



**T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI**

**TRAVMATİK BEYİN HASARI VE HEMORAJİK
ŞOK MODELİ OLUŞTURULAN SIÇANLARDA SIVI
RESUSİTASYON VE L-ARJİNİN TEDAVİLERİNİN
BİYOKİMYASAL VE PATOLOJİK YÖNDEN
ETKİNLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr. Göksu BOZDERELİ
UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. CÜNEYT AYRIK**

MERSİN – 2014



**T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI**

**TRAVMATİK BEYİN HASARI VE HEMORAJİK
ŞOK MODELİ OLUŞTURULAN SIÇANLARDA SIVI
RESUSİTASYON VE L-ARJİNİN TEDAVİLERİNİN
BİYOKİMYASAL VE PATOLOJİK YÖNDEN
ETKİNLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr. Göksu BOZDERELİ
UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. CÜNEYT AYRIK**

**Bu tez, BAP-TF DTB (GB) 2013-3 TU kodlu proje olarak
Mersin Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi
tarafından desteklenmiştir**

MERSİN – 2014

TEŐEKKÜR

Acil Tıp Uzmanlığı eğitimime katkılarından dolayı Mersin Üniversitesi Tıp Fakóltesi Acil Tıp AD. BaŐkanı Sayın Prof. Dr. Cüneyt AYRIK'a, Sayın Yrd. Doç. Dr. Ataman KÖSE'ye, Sayın Yrd. Doç. Dr. Seyran BOZKURT'a, Yrd.Doç.Dr. Hüseyin NARCI'ya; deneysel çalışmamızda emek, yardım ve katkılarından dolayı Sayın Vet.Dr. Tamer Yener'e, tez tasarımı konusunda katkılarından dolayı Sayın Doç. Dr. Ahmet DAĐ'a ve Sayın Doç. Dr. Erhan AYAN'a, patolojik çalışmalar konusunda katkılarından dolayı Sayın Yrd. Doç. Dr. Rabia BOZDOĐAN ARPACI'ya, biyokimyasal analizler konusunda yardımlarından dolayı Sayın Prof. Dr. Lülüfer TAMER GÜMÜŐ'e, ArŐ. Gör. AyŐegöl GÖRÜR'e, istatistiksel analizler konusundaki katkılarından dolayı Sayın Öğr. Gör. Dr. Gülhan ÖREKİCİ TEMEL'e, uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalıŐmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma, her zaman sevgi ve destekleriyle yanımda olan aileme

TeŐekkür ederim.

Dr. Göksu BOZDERELİ

İÇİNDEKİLER

ÖZET	5
ABSTRACT	6
GİRİŞ VE AMAÇ	6
GENEL BİLGİLER	9
Travmatik beyin hasarı	9
Epidemiyoloji	9
Sınıflandırma	10
Patofizyoloji	13
Görüntüleme	15
Tedavi	15
Prognoz	17
Hemorajik şok	17
Tanım	17
Patofizyoloji	17
Klinik	20
Klinik tanı	20
Sıvı tedavi seçenekleri ve yeni yaklaşımlar	21
Travmaya hücre sel yanıt	23
Oksidatif stres ve serbest oksijen radikalleri	23
Oksidan Sistemler	23
Antioksidan Sistemler	25
L-arjininin rolü	26
Apoptozis	28
GEREÇ VE YÖNTEMLER	33
Deneysel Çalışma	33
Plazma Malondialdehid Tayini	37
Plazma Total Antioksidan Kapasite Tayini	38
Kan laktat tayini	38
Kan gazı temini	38
Apoptozik hücre incelenmesi	38

İstatistiksel Analiz	40
BULGULAR	41
TARTIŞMA	52
SONUÇ VE ÖNERİLER	60
KAYNAKLAR	62
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	76
ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ	77
TABLolar DİZİNİ	78
EKLER	79

ÖZET

Travmatik Beyin Hasarı Ve Hemorajik Şok Modeli Oluşturulan Sıçanlarda Sıvı Resusitasyon Ve L-Arjinin Tedavilerinin Biyokimyasal Ve Patolojik Yönden Etkinliklerinin Karşılaştırılması

Bu çalışmada, deneysel olarak oluşturulan travmatik beyin hasarı ve hemorajik şok modelinde, sıvı resusitasyonu ve L-arjinin'in biyokimyasal parametreler ve beyin dokusunda apoptozis üzerine etkisi araştırıldı.

Sıçanlar 6 ayrı gruba ayrıldı. Marmarou metoduyla diffüz kafa travması ve ortalama arteriyel basınç (OAB) 40mmHg'nin altına inecek şekilde hemorajik şok modeli oluşturuldu. Kontrol grubu hariç diğer 5 grup sırasıyla %0.9 NaCl, %7.5 NaCl, L-arjinin, %0.9 NaCl+L-arjinin, %7,5 NaCl+L-arjinin ile resusite edildi. Üç saat boyunca OAB'nin 60 mmHg olması hedeflendi. Saatlik kan gazı takibi yapıldı. Sakrifikasyon öncesi laktat, malondialdehit (MDA) ve total antioksidan kapasite (TAOS) düzeyleri için kan alındı. Sakrifiye edilen sıçanların beyin dokusu örneklerinde apoptotik hücre sayımı gerçekleştirildi.

OAB değerleri birinci saatte SF grubunda, ikinci saatte L-arjinin+SF, üçüncü saatte ise hipertonik grubunda yüksek saptandı ($p= 0,00$). İkinci saat pH değerleri açısından tedavi grupları ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p=0,01$). Malondialdehit (MDA) değerleri kontrol grubunda, tedavi gruplarına göre yüksek saptandı ($p<0.05$). MDA açısından tedavi verilen gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı. Laktat düzeyi L-arjinin grubunda kontrol grubu ve L-arjinin+hipertonik grubuna göre daha yüksek bulundu (sırasıyla $p=0,00$ ve 0.02).

İstatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamasına rağmen, resusitasyon sıvıları (özellikle L-arjinin) ile daha yüksek TAOS ve daha düşük apoptozis oranları saptanmıştır. Tedaviye L-arjinin eklenmesi ile nötrofil skorlarında artış saptansa da istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Sonuç olarak L-arjinin ve resusitasyon sıvıları ile OAB ve TAOS değerlerinde artış, MDA ve apoptozis oranlarında düşme bulunsa da; laktat düzeylerinde artış ve pH değerinde düşme saptanmıştır.

Anahtar kelimeler: Hemorajik şok, laktat, L-arjinin, malondialdehit, travmatik beyin hasarı

ABSTRACT

Comparison of Biochemical and Pathological Efficacy of Fluid Resuscitation and L-Arginine Therapies in an Experimentally Formed Traumatic Brain Injury and Hemorrhagic Shock Model in Rats

This study aimed to investigate the effects of fluid resuscitation and L-Arginine on biochemical parameters and apoptosis in brain tissue in an experimentally formed traumatic brain injury and hemorrhagic shock model.

The rats were divided into 6 groups. A diffuse head trauma with the Marmarou method and a hemorrhagic shock model to reduce the mean arterial pressure (MAP) to 40 mmHg were formed. Except for the control group, other 5 groups were resuscitated with 0.9% NaCl, 7.5% NaCl, L-arginine, 0.9% NaCl+L-arginine, and 7.5% NaCl+L-arginine, respectively. A MAP level of 60 mmHg was targeted for 3 hours. Blood gases were monitored hourly. Prior to sacrifice, blood samples were drawn for lactate, malondialdehyde (MDA), and total antioxidant capacity (TAOC) levels. Apoptotic cell counting was performed from the brain tissue samples of the sacrificed rats.

MAP levels were higher in the SF group at the first hour, in the L-arginine+SF group at the second hour, and in the hypertonic group at the third hour ($p=0.00$). There was a significant difference between the treatment and the control group with respect to the pH levels at the second hour ($p=0.01$). Malondialdehyde (MDA) level was significantly higher in the control group compared to the treatment groups ($p<0.05$). No significant difference was found between the treatment groups in regard to MDA level. Lactate level was higher in the L-arginine group compared to the control group and the L-Arginine+hypertonic group ($p=0.00$ and 0.02 , respectively).

Despite lack of statistical significance, resuscitation fluids (especially L-arginine) were associated with higher TAOC and lower apoptosis rates. Although there were an increase in neutrophil scores upon addition of L-arginine to the treatment regimen, it was not statistically significant.

In conclusion, L-arginine and resuscitation fluids were associated with increases in MAP and TAOC levels and reductions in MDA and apoptosis rates, although these agents increased lactate level and decreased pH level.

Key Words: Hemorrhagic shock, lactate, L-arginine, malondialdehyde, traumatic brain injury

GİRİŞ VE AMAÇ

Travmatik beyin hasarı (TBH), Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) 1-45 yaş arası en önemli ölüm nedenleri arasında yer almaktadır¹. Hayatta kalanların çoğunda, majör sosyoekonomik zarara neden olabilen ciddi sakatlıklar görülmektedir¹. 2000 yılında, ABD'de TBH'nın yaşam boyu tıbbi maliyeti \$9.2 milyon ve üretim kaybı \$51.2 milyon olarak tahmin edilmektedir. Türkiye'de yılda 5-7 bin kişi, dünyada ise yaklaşık 200 bin kişi trafik kazaları nedeniyle yaşamlarını yitirmektedir¹.

Şok, hemodinamik değişiklikler ve organ disfonksiyonunu gösteren, yetersiz doku perfüzyonunun yarattığı mortalite ve morbiditesi yüksek bir komplikasyondur. Sistemik değişiklikler hücresel düzeyde başta oksijen olmak üzere, aerob solunumu devam ettirmek için gerekli substratların yetersiz taşınması sonucu oluşmaktadır².

Travma hastalarında en önemli şok nedeni, dolaşan volüm kaybıdır. İdeal tedavi, en uygun intravasküler hacim sağlayan, maksimum doku oksijenasyonu ve perfüzyonuna yardımcı olan, yan etkisi en düşük, serbest oksijen radikallerinin oluşumunu engelleyen bir sıvı seçimi olmalıdır. Travma resusitasyonunda deneysel ve klinik olarak çeşitli sıvı resusitasyon tedavileri karşılaştırılmış olmasına rağmen, en uygun sıvı konusunda bir fikir birliğine varılamamıştır.

Günümüzde travma hastalarının resusitasyonunda ilk seçenek sıvı olarak %0.9 NaCl (normal salin, SF) solüsyonu önerilmektedir. Koagülopati, asidoz gibi yan etkilerinden olması nedeni ile salinin verilmesi dozu, zamanlaması ve diğer sıvıların üstünlükleri ile ilgili çalışmalar sürdürülmektedir^{2,4}.

Hipertonik salin (%7.5) özellikle travmatik beyin hasarı ve hemorajik şok nedeni ile acil servise getirilen hastalarda kullanımı yaygınlaşan bir sıvı resusitasyon seçeneği haline gelmektedir. Kan basıncını arttırmadaki ve intrakraniyel basıncı azaltmadaki etkisi nedeni ile intrakraniyel hipertansiyonun önlenmesindeki ve daha uzun sağkalımda olan etkisi kanıtlanmıştır²⁻⁴.

Son zamanlarda sadece sıvı tedavisi değil, aynı zamanda hücresel serbest oksijen oluşumu ve apoptozisin önlenmesine yardımcı olacak ilave tedaviler araştırılmaktadır. Bir nitrik oksit prekürsörü olan L-arjinin molekülünün hem travmatik beyin hasarının azaltılmasında hem de hemorajik şokta

kullanımına ilişkin çalışmalar yapılmaktadır⁵.

Yapılan alışmalarda L-arjininin nitrik oksit üzerinden damar düz kası üzerinde vasokonstrktr etkisi olduğu bulunmuştur. Bu etki, tansiyonun yükseltilmesinde ayrıca vital organlara kanın dağıtılmasında ve perfüzyonunda rol oynamaktadır⁵. Başka bir çalışmada L-arjininin intrakraniyel basıncı arttırmadan serebral kan akımını arttırıcı etkileri gsterilmiřtir⁵. Deneysel çalışmalarda beyin üzerindeki bu hemodinamik etkisi, L-arjininin travma sonrası kontüzyon çapında azalmaya neden olduğu ve ileri dönem nörolojik ve kognitif defisitlerde azalmada rol oynadığına dair bulgular gsterilmiřtir⁵.

Çalışmamızda, hemorajik şok ve diffüz kafa travması oluşturulan sıçanlarda, çeşitli sıvılar ve L-arjinin ile yapılan normotansif sıvı resusitasyonu tedavisinin klinik parametreler ile kanda total antioksidan, oksidan sistemlere, kan laktatı üzerine ve beyin dokusunda apoptozis üzerine etkisi araştırılmıştır.

GENEL BİLGİLER

Travmatik beyin hasarı

Epidemiyoloji

Travmatik beyin hasarı ABD'de travmaya bağlı ölümlerde ilk sırayı almaktadır. 2003'te yaklaşık 1.5 milyon yeni vaka saptanmış olup, insidans 538.2/100.000 olarak tahmin edilmektedir. Ayrıca insidans Avrupa'da 235/100.000, Avustralya'da 322/100.000 olarak bildirilmiştir^{1,6}.

Travmatik beyin hasarı oranları 0-4 yaş arası, 15-24 yaş arası ve adölesan grupta en yüksektir. İnsidans 65 yaş üzerinde tekrar artış göstermektedir. Bu hastaların yaklaşık %78'i sadece acil serviste tedavi edilmekte, %19'u yatış gerektirmekte ve %3'ü mortal seyretmektedir. Acil serviste ayaktan tedavi edilen olguların çoğunun, 0-4 yaş aralığında olduğu saptanmıştır⁶. Hastaneye yatış gerektiren travmatik beyin hasarlı hastalar 65 yaş üstü grupta yer almaktadır⁶.

Çoğu travmatik yaralanmalarda, TBH insidansı 2/1 oranı ile erkeklerde anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Şiddetli TBH için bu oran 3/1'e kadar yükselmektedir^{6,7}.

Düşük sosyoekonomik düzey, altta yatan psikiyatrik ve bilişsel bozukluklar kafa yaralanmaları için risk faktörü olarak bulunmuştur^{3,6}.

Özellikle yaşlı hastalarda düşmeler TBH'nın önde gelen nedenlerinden birini oluşturmaktadır. İkinci sırada motorlu araç kazaları görülmektedir. Kafa travmalarının diğer önemli nedenleri arasında gösterilen şiddet son on yılda daha çok artış göstermiştir⁶⁻⁸. Askeri savaşlarda görülen travmatik beyin hasarları 2002-2009 yılları arasında artış göstermiştir. Fakat savaşlar ile ilişkili TBH, mekanik yönleri ile diğer TBH tiplerinden ayrı sınıflandırılabilir^{9,10}. Bunun dışında iş kazaları, ev kazaları, spor kazaları, delici kesici alet yaralanmaları travmatik beyin hasarının diğer nedenlerini oluşturmaktadır^{2,10}.

Orta ve şiddetli TBH'ları, nörolojik ve fonksiyonel bozukluklar ile ilişkilendirilmektedir. ABD'de uzun dönem sakatlıkların popülasyonun %1-2'sinde (3.2-5.3 milyon) ortaya çıktığı tahmin edilmektedir¹⁰.

Sınıflandırma

Travmatik beyin hasarı klinik şiddet skorlaması, hasar mekanizmasının şekli ve patofizyolojik özelliğine göre sınıflandırılır.

Klinik Şiddet Skorlaması

TBH sınıflandırılması için geleneksel olarak kullanılan skor Glasgow Koma Skorudur (GKS) (Tablo1)¹¹. GKS sistemine göre 13-15 puan arası hafif, 9-12 arası orta, 8'in altı şiddetli travmatik beyin hasarı olarak nitelendirilmektedir. Basitlik, kullanım kolaylığı, kolay uyarlanabilirliği ve prognoz tahmini açısından evrensel bir kullanım alanına sahiptir. Dezavantajları; sedasyon altında, entübe hastalarda ve intoksikasyonlarda kullanım kısıtlılığının olmasıdır¹¹.

Tablo 1. Glasgow Koma Skoru

Göz Açma (4)		Sözel cevap (5)		Motor Cevap (6)	
Spontan	4	Oryante	5	Emirlere uyar	6
Sesli Uyarın ile	3	Konfüze	4	Ağrıyı Lokalize eder	5
Ağrılı Uyarın İle	2	Uygunsuz Cevap	3	Normal Fleksiyon	4
Cevap Yok	1	Anlaşılmaz Sesler	2	Anormal Fleksiyon	3
		Cevap yok	1	Ekstansiyon	2
				Cevap Yok	1

Glasgow Koma Skoruna alternatif olarak geliştirilmiş bir skorlama sistemi olan "Full Outline of Unresponsiveness" (FOUR) Tablo 2'de gösterilmiştir. Beyin sapı değerlendirmesini içeren bu skorlama sistemi bahsi geçen hastalarda değerlendirme zorluğunun önüne geçmek için tasarlanmıştır¹²⁻¹⁴. Bu skorlamanın dezavantajı ise uygulanabilirliği zor ve komplike olmasıdır.

Tablo 2. FOUR Koma Skoru

<p>GÖZ CEVABI:</p> <p>4=Gözler açık ya da açılır, emir ile takip ya da göz kırpma 3=Gözler açık, emir ile takip yok 2=Gözler kapalı, yüksek sesli uyarılarla açılır 1=Gözler kapalı, ağırlı uyarılar ile açılır 0=Gözler ağırlı uyarılar ile açılmaz</p>
<p>MOTOR CEVAP:</p> <p>4=Komut ile el hareketleri 3=Ağrıyı lokalize eder 2=Ağrı ile fleksiyon cevabı 1=Ağrı ile ekstansiyon cevabı 0=Ağırlı uyarılar cevabı yok ya da jeneralize miyokloniler</p>
<p>BEYİN SAPI REFLEKSLERİ:</p> <p>4=Pupilla ve kornea refleksi var 3= Bir pupilla geniş ve fikse 2=Pupilla ya da kornea refleksi yok 1=Pupilla ve kornea refleksi yok 0=Pupilla, kornea ve öksürük refleksi yok</p>
<p>SOLUNUM:</p> <p>4=Entübe değil, düzenli solunum paterni 3=Entübe değil, Cheyne-Stokes solunumu 2=Entübe değil, düzensiz solunum, 1=Ventilatör hızından yüksek hızda solunum 0=Ventilatör hızında solunum ya da apne</p>

Görüntüleme ile saptanan patofizyolojik özelliklerine göre TBH'ları sınıflandırılabilir. Bunlar kafatası kırıkları, epidural hematoma, subdural hematoma, subaraknoid kanama (SAK), intraparaknoidal kanama, serebral kontüzyon, intraventriküler hemoraji, fokal ve diffüz aksonal hasar ve serebral ödemdir.

Travmatik beyin hasarı sınıflandırması için Bilgisayarlı Tomografi (BT) bazlı iki ölçek geliştirilmiştir. Bunlardan Marshall skorlaması Tablo3'te gösterilmiştir. Bu skorlama sistemi BT bulgularına göre 6 farklı kategoride hasarı sınıflandırmaktadır. Marshall Skorlaması travma merkezlerinde yaygın olarak kullanılan ve artmış intrakraniyel basınç riskini ve prognozu belirlemede doğruluğu gösterilmiştir. Bu skorun dezavantajı çeşitli patolojik

yaralanmaların beraber eşlik ettiği hastalara uyarlanabilirliğinin az olmasıdır¹⁵.

Tablo 3. TBH'nın Marshall BT klasifikasyonu

Sınıf	Tanım
Diffüz hasar I (görülebilir patoloji yok)	BT'de görülür intrakraniyel patoloji yok
Diffüz hasar II	0-5mm orta hat şifti olan sisternalar ve/veya dens lezyon; kemik fragmanları yada yabancı cisim içeren 25cm ³ üzerinde yüksek yada miks olmayan dens lezyon
Diffüz hasar III (şişme)	0-5mmlik şift ile yok olmuş yada komprese sisternalar; 25cm ³ üzerinde yüksek yada miks olmayan dens lezyon
Diffüz hasar IV (şift)	>5mm orta hat şifti; 25cm ³ üzerinde yüksek yada miks olmayan dens lezyon
Diffüz hasar V (boşaltılmış kitle lezyonu)	Cerrahi çıkarılmış herhangi bir lezyon
Diffüz hasar VI (boşaltılmamış kitle lezyonu)	Cerrahi çıkarılmamış, 25cm ³ üzerinde yüksek yada miks dens lezyon

Rotterdam skalası daha yeni bir BT bazlı klasifikasyon sistemi olmakla beraber, Marshall skalasının sınırlılıklarını aşmak için geliştirilmiştir^{15,16}. Rotterdam skalası Tablo4'te gösterilmiştir.

Tablo 4. TBH Rotterdam BT klasifikasyonu

Bazal Sistemler	Orta hat Şifti	Epidural Kitle Lezyonu	İntraventricüler Kanama yada SAK	Toplam (Total+1)
Normal (0)	≤5mm (0)	Var (0)	Var (0)	
Komprese (1)	>5mm (1)	Yok (1)	Yok (1)	
Kaybolmuş (2)				

Patofizyoloji

Travmatik beyin hasarı primer ve sekonder beyin hasarı olarak iki kategoride incelenebilir.

Primer beyin hasarı (PBH); travmanın olduğu anda meydana gelmektedir. En sık görülen mekanizmalar doğrudan etki, akselerasyon/deselerasyon, penetran hasar, patlamanın oluşturduğu dalgaların etkisidir. Bu mekanizmalar heterojen olmalarına rağmen, hepsi intrakraniyel içeriğe transfer edilen eksternal güçlerin sonucu oluşmaktadır. Hasar, fokal kontüzyon ve hematomların kombinasyonları gibi, serebral şişme ve ödem ile beraber görülebilen beyaz madde yolaklarının ayrılması (diffüz aksonal hasar) (DAH) ile de sonuçlanabilir^{17,21}. Hastalarda klinik olarak intrakraniyel basınç artışı (İKB) olmadan derin koma hali karakterizedir. Görüntülemelerde beyaz cevher içindeki çok sayıda küçük lezyonlar ile izlenebilmektedir. Bu hasar sıklıkla beyaz-gri cevher bağlantılarının olduğu yerlerde ve şiddetli vakalarda korpus kallosum ve/veya orta beyin bölgelerinde izlenmektedir^{2,20}. Bu tablo travmatik ölüm sebeplerinin yaklaşık 1/3'ünü oluşturmakta, kalıcı ciddi nörolojik defisit ve kötü prognozla karakterizedir.

Fokal serebral kontüzyonlar en sık karşılaşılan lezyonlardır. Bazal frontal ve temporal alanlarda sık görülür. Akselerasyon/deselerasyon mekanizması ile, kafatası yüzeyinin direkt çarpma etkisine maruz kalan yerlerde ortaya çıkmaktadır. Serebral kontüzyonların birleşmesi yada daha şiddetli hasarlar, intraparaknimal kan damarlarını rüptüre edip intraparaknimal hematoma neden olabilmektedir^{2,20}.

Ekstraaksiyel hematomlar, dış güçler kafa kubbesine ve yüzeyel serebral tabakalara yayılması nedeni ile oluşmakta, bunun sonucunda epidural, subdural ve subaraknoid kanamalar görülmektedir.

Epidural hematomlar, sıklıkla kafatası kırıklarının eşlik ettiği, özellikle orta meningeal arter gibi dural damarların yırtılmaları ile ilişkilendirilmektedir. Mercek şekilli görüntüsü olup, beyin hasarı oluşturma eğilimi düşüktür. Subdural hematomlar ise serebral yüzeyel kontüzyonların ilerlemesi yada köprü venlerinin yırtılması sonucu oluşmaktadır. Hilal şeklinde ve serebral hasara daha eğilimli kanamalardır.

Subaraknoid kanamalar intrapedinküler sisterna ve silvian fissürlerdeki küçük damarların yırtılması sonucu oluşmaktadır. Intraventriküler hemorajiler veya yüzeyel intraserebral hemorajiler subaraknoid aralığa ilerleyebilmektedir. İntraventriküler hemorajiler subependimal damarların yırtılması sonucu oluşur. İntraparankimal hemorajilerin yada SAK'ların artması sonucu meydana geldiği tahmin edilmektedir^{2,20,21}.

Şiddetli TBH olan hastaların 1/3'ünde hemorajinin artmasına neden olabilecek koagülopati geliştirmektedir. Bu durum kötü prognoza işaret etmektedir. Koagülopati; hastanın medikasyonu yada hastalıklarına bağlı olabilmektedir. Bunun dışında, sistemik kan dolaşımına salgılanan doku faktörü ve fosfolipidlere bağlı tüketim koagülopatisi ve uygunsuz damar içi pıhtılaşmanın sonucu olduğu da düşünülmektedir¹⁷⁻²².

Sekonder beyin hasarı (SBH); travmanın oluştuğu ilk saniyeden başlayıp, saatler ve günler süren, moleküler hasar mekanizmalarının oluşturduğu bir süreçtir. Bu mekanizmalar hücre membran hasarına neden olan serbest oksijen radikalleri ve glutamat gibi nöromediatör bağımlı ekzotoksisite, elektrolit imbalansı, mitokondriyal disfonksiyon, inflamatuvar yanıt, apoptozis, vasospazm, fokal mikrovasküler oklüzyon vasküler hasara bağlı iskemiden oluşmaktadır. Bu gibi intrakraniyel hasara neden olabilecek kafa içi basınç artışı ve serebral ödem gibi durumlar nöronal hücre ölümlerinde sebep olmaktadır. Bu hasar da yine akut inmenin olduğu iskemik kaskadı harekete geçirmektedir. Bunun yanı sıra hipotansiyon, hipoksi, ateş, nöbet, hiperglisemi gibi durumlar, travma almış ve zedenenebilir durumdaki nöronları hasara daha açık hale getirmektedir. Bu nedenle bu yolların araştırıldığı prelinik çalışmalar, sekonder beyin hasarını önleyebilecek nöron koruyucu tedaviler geliştirmeye odaklanmıştır²³⁻²⁷.

Görüntüleme

Bilgisayarlı tomografi kafa travmasının akut fazında tercih edilen hızlı bir tanı yöntemidir. BT kraniyum kırıkları, intrakraniyel hematomları, serebral ödem saptayabildiğinden son kılavuzlar GKS 14 ve altı olan tüm TBH hastalarına serebral BT çekilmesini önermektedir²⁸. Klinik kötüleşme olduğunda kontrol BT görüntüleme yapılması önerilmektedir. Bazı hastalarda BT'de ilerleyen bulgular, alternatif tedavi yöntemlerine erken dönemde yön verebilmektedir²⁸⁻³¹. Fakat klinik yada fizyolojik parametrelerde değişiklik olmadığı durumlarda rutin kontrol BT çekilmesi endikasyonu bulunmamaktadır. Bazı merkezler, rutin kontrol BT uygulamasını parankimal kontrast madde ekstravazasyonunu erken dönemde görüp, hemoraji progresyonunu azaltmaya yönelik erken girişim planı nedeni ile uygulamaktadır³²⁻³⁵.

Tedavi

Travmatik beyin hasarı yönetiminde asıl hedef, beyni hipotansiyon ve hipoksiden korumaktır. Hipotansiyon ve hipoksi sekonder beyin hasarının oluşmasında majör etkenlerdir³⁶. Klinik ve popülasyon bazlı çalışmalarda gösterildiği üzere hipoksi ($PaO_2 < 60 \text{ mmHg}$) %50, hipotansiyon (sistolik kan basıncı $< 90 \text{ mmHg}$) %30 hastada görülmekte ve bu durum kötü sonuçlarla ilişkilendirilmektedir^{37,38}.

Hastane öncesi bakımda hipoksinin önlenmesinde eğitimli personelce GKS 8'in altında olan hastalar için erken entübasyon tavsiye edilmektedir. Randomize yapılan çalışmalar, hastane öncesi entübasyonun, hastanede yapılan entübasyona göre altı aylık dönemde daha olumlu sonuçları olduğunu göstermiştir^{39,40}. Hastane öncesi deneyimi az olan personel için balon maske ventilasyonu önerilmektedir.

Hastane öncesi hipotansiyonun önlenmesinde yeterli sıvı resusitasyonu için izotonik kristalloidler önerilmektedir. Hastane öncesi hipertonic salin solüsyonlarının yararının az olduğuna dair çalışmalar bulunmaktadır. Bir kolloid grubu olan albüminin salin ile karşılaştırıldığında artmış mortalite ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir⁴¹⁻⁴³.

Hastane içerisinde TBH yönetiminde yine PaO₂>60mmHg ve sistolik kan basıncı>90mmHg önceliği sağlanmalıdır. Vital bulgular kalp hızı, kan basıncı, saturasyon ve sıcaklık monitörizasyonu yapılmalıdır. Nörolojik bozukluklar travmanın ilk saatlerinde sık görülmektedir. Bu yüzden klinik şiddeti belirlemek için yapılan nörolojik değerlendirme, saatlik olarak tekrarlanmalıdır.

Travmanın yarattığı endokrin ve metabolik durumun değerlendirilmesinde tam kan sayımı, elektrolitler, koagülasyon parametreleri, kan alkol seviyeleri, toksikolojik araştırmalar yapılmalıdır. Travmatik beyin hasarı olan hastalarda koagülopati sık görülmekte, saptanan yüksek INR (International Normalized Ratio, Uluslararası düzeltme oranı) değerlerine acil müdahale etmek gerekmektedir⁴⁴.

İntrakraniyel basınç artışının değerlendirilmesi ve önlenmesi için gerekli girişimler acil serviste sağlanmalıdır. Acil serviste başın 30 derece elevasyonu, boynu nötral pozisyonda tutma ve gevşetme, santral venöz basıncın monitörizasyonu yapılması gerekmektedir. Resusitasyon yapılırken fazla hipervolemiden kaçınılması önem arz etmektedir. Ayrıca, osmotik tedavi (1g/kg mannitol iv) gibi tedaviler gecikmeden başlanmalı, hemodinamik olarak stabil olan hastaların görüntüleme merkezlerine transferi sağlanmalıdır. İntrakraniyel basınç monitörizasyonu endikasyonları; GKS ≤8, BT'de kitle etkisi, kontüzyon, hematoma yada ödem etkisi yapan lezyonların varlığıdır⁴⁴.

Acil serviste acil cerrahi tedavi endikasyonu, kötü nörolojik durum, düşük GKS, orta hat şifti yada bası yaratan hematoma gibi BT bulguları varlığıdır. Epidural hematomun 30ml'nin üzerinde olması durumunda GKS'dan bağımsız yada GKS 8'in altında ve hastada pupil anormallikleri varsa boşaltma önerilmektedir. Subdural hematomların 10mm'den fazla olması yada 5mm'den fazla orta hat şiftine neden olduğunda GKS'den bağımsız boşaltılması gerekmektedir. Cerrahi tedavi GKS 8'in altı yada takibinde 2 puan düşmesi durumunda; anizokorik, fiks dilate pupillerin olduğu durumda ve intrakraniyel basıncın 20mmHg'nin üzerinde olduğu durumda gerektirmektedir. İntraserebral hemorajilerin cerrahi boşaltımı; distorsiyon, dislokasyon, dördüncü ventrikül obliterasyonu, basal sisterna

kompresyonu yada obstrüktif hidrosefali varlığında endikedir. Hemoraji 50mm³ üzerinde yada GKS 6-8 ve 20mm³ üzerinde, orta hat şifti olan, BT'de en az 5mm'lik sisterna kompresyonuna neden olan, temporal yada frontal kanama varsa cerrahinin endike olduğunu söyleyen kılavuzlar da mevcuttur^{45,48,49}.

Ayrıca açık kemik kırığı ya da kafatası kalınlığı kadar deprese kırıklarda, pnömosefali, yara kontaminasyonu, deformite, frontal sinus duvarını içeren kırık olan intrakraniyel hematomlar için elevasyon ve cerrahi girişim endikedir⁴⁷⁻⁴⁹.

Prognoz

Prognoz, hastanın özgeçmişi, TBH'nın şiddeti, medikal tedavinin komplikasyonları ve sekonder beyin hasarına bağlıdır. Kötü prognoz belirtileri; hastanın geliş GKS, BT bulguları, pupiller fonksiyon, yaş, hasar ve komplikasyonlar ile ilişki, hipotansiyon, hipoksemi, ateş, artmış IKB, düşük serebral perfüzyon basıncı, kanama diyatezidir⁴⁹.

Hemorajik şok

Tanım

Şok, hemodinamik bozukluklar ve organ disfonksiyonuna neden olan yetersiz doku perfüzyonu olarak tanımlanmaktadır⁵⁰. Hücresel düzeyde şok, aerob metabolizmayı sağlamak için gerekli oksijen gibi metabolik substratların yetersiz dağılımı sonucu oluşmaktadır⁵⁰.

Travma durumunda, hemoraji sonucu dolaşan kan miktarında azalma şokun en önemli nedeni olmakta, bunun yanı sıra travmanın yaratmış olduğu yetersiz oksijenasyon (tamponat, tansiyon pnömotoraks), nörolojik disfonksiyon (spinal yaralanma), kardiyak disfonksiyon gibi durumlar da şokun diğer nedenlerini oluşturmaktadırlar⁵¹⁻⁵³.

Patofizyoloji

Şok oksijen arz talep imbalansı ile bağlantılı bir süreçtir. Mitokondri için gerekli oksijen azalmakta, adenosin trifosfat (ATP) %5-10 oranında anaerobik glikoliz ile sentezlenmekte, anaerobik glikoliz ile oluşan pirüvat laktata dönüşerek dokularda birikmektedir^{54,55}.

Hemorajik şok, kardiyovasküler, solunumsal, renal, hematolojik, ve nöroendokrin sistemde farklı yanıtlar oluşturmaktadır. Oksijen taşınmasını arttıracak kompensatuar mekanizmalar devreye girmektedir. Bu mekanizmalar, sempatik sinir sistemi aktivasyonu, kalp hızında artış, su ve sodyum kaybının önlenmesi, kan akımının düzenlenmesi ve ventrikül kontraksiyonunda artıştır. Eğer bu süreç geri döndürülemez ise, laktat birikimi sistemik metabolik asidoza neden olabilmektedir. Bu durumda, hipoksemi periferik vasokonstriksiyon ve kardiyovasküler kollapsa neden olmaktadır. Normal fizyolojik kompensatuar cevap oluşumu ve doku perfüzyon ve oksijenasyonu bir süre sonra yeterli olamamakta, bu duruma da şok tablosu adı verilmektedir⁵⁵.

Kan basıncındaki düşme, tam olarak açıklanamasa da sistemik vasküler direncin ani azalmasına bağlı olmaktadır. Kan basıncında değişim; karotis ve aortta yüksek basınç reseptörleri ile sol atrium ve pulmoner vendeki düşük basınç reseptörleri tarafından algılanır. Baroreseptörlerin uyarılması sonucu medüller vasomotor merkezdeki inhibisyonun kalkması ile vagal tonus azalır ve noradrenalin sekresyonu artar. Vagal tonus azalması ile kalp hızı ve kardiyak output artar. Noradrenalin artışı sonucu kalp hızı ve kontraktilitesi artar, renin salınımı uyarılır, özellikle splanknik alan ve kaslarda vasokonstriksiyon oluşur. Splanik alan vasokonstriksiyonu ile kan volümünün kan kaybını kompanse etmesi sağlanır. Aynı şekilde deri kaslar ve bağırsaklara giden kan akımının yeniden dağılımı ile hayati organlara dağılımı sağlanır. Katekolamin salınımı ile kan basıncı, kalp hızı, kalp kontraktilitesi, dakika ventilasyonu, periferik damarlarda tonus artar. Buna bağlı kontrolsüz bir vasokonstriksiyon ve lokalize alanlarda hipoperfüzyon ve doku iskemisi meydana gelir. Hipoksi, perfüzyonu az kapillerin asidotik endoteliumunda, makrofaj ve lökosit aktivasyonu sonrası, sitokin, platelet aktive edici faktör, eikazonoidlerin oluşumu ve salınımı sonucu artar. İntravasküler koagülasyon ve diğer immünohistokimyasal kaskadlar harekete geçer. Aktive makrofajlar ve lökositler serbest oksijen radikalleri ve doku yıkımına neden olurlar. Bu hipoksik kapiller dolaşımın resusitasyonu ve reperfüzyonu ile oluşan doku hasarına reperfüzyon hasarı denir.

Sempatik deşarj ile adrenal medulla ve sempatik efektör nöronlardan adrenalin ve noradrenalin salınır. Hipovolemiye yanıt, ekstraselüler kompartmandan intravasküler kompartmana sıvı geçişi ile olur. Sodyum ve su kaybının önlenmesi, aldosteron ve antidiüretik hormon (ADH) seviyesinin artışı nedeni ile gerçekleşir. Kan basıncındaki azalmaya bağı, jugstaglomerüler aparatındaki afferent arteriolün duvarındaki gerilme reseptörleri uyarılır, renin salınımı artar. Aldosteron, su ve sodyum geri emilimini potasyum atılımını sağlar. Buna karşın hidrojen salınımı da arttığı için asidoz azalır⁵⁶.

Osmoreseptörler ve baroreseptörler, hipotalamusta sentezlenip, posterior hipofizde depolanan, arjinin vasopressin salınımı ile de düzenlenirler. ADH salınımı hem kan basıncında düşüşe, hem de sodyum konsantrasyonunun düşüşüne yanıt olarak salgılanır. ADH, böbrek toplayıcı tübüllerinde ve Henle kulbunda su ve tuza geçirgenliği arttırarak su ve tuz tutulumu yapar. Bunun dışında vasokonstrüktör etkisi de mevcuttur. Adrenal uyarımı ile kortizol sekresyonu meydana gelir. Kardiyak output artar, hipermetabolik tablo meydana gelir. Bu durum dokuların lokal iskemiye duyarlılığını arttırmaktadır⁵⁶.

Kanamanın kontrol altına alınamadığı durumlarda, kardiyak yük artıp perfüzyon azalmaktadır. Kalp hızı artar, diastolik süre kısalır, myokard perfüzyonu ve oksijenizasyonu azalır, asidemi oluşur bu durum da kontraktiletiyi daha da azaltır. Sonuç olarak, kardiyak atım hücresel oksijen dağıtımının devamını sağlamada yetersiz hale gelmeye başlar, hipoperfüzyona hücresel yanıt olarak hücre membranından hücre içine sodyum akışı olur, oksijen desteğine rağmen, yüksek enerjili substratların tükenmesi ile hücrelerde anaerob metabolizma ile ATP üretimi başlar. Laktik asidoz birikimi ile sonuçlanır. Kullanılabilir ATP azaldıkça, sodyumun hücre içine girişi devam eder ve ilk olarak sitoplazmada sonrasında endoplazmik retikulum ve mitokondride şişme meydana gelir. Mitokondriyer kümeleşir, membran bütünlüğü bozulur ve hücre ölümü meydana gelir^{54,56}.

Klinik

Şokun evreleri 4 sınıfta incelenmektedir (Tablo 5).

Tablo 5. Şokun Evreleri

Evre	1	2	3	4
Kan kaybı	%15	%15-30	%30-40	>%40
Nabız	Hafif artmış yada normal	100-120/dk	≥120/dk	>120/dk
Tansiyon	Normal	Normal	Sistolik <90mmhg yada %20-30'dan fazla düşüş	Sistolik <90mmhg
Nabız basıncı	Normal	Düşük	Düşük	≤25mmHg
Solunum sayısı		Takipne 20-24/dk	Takipne >24/dk	
Klinik	Normal	Kapiller dolum uzamış, soğuk terli cilt	Bilinç durumunda bozulma, oligüri, kapiller dolum uzamış	Soğuk, soluk cilt, anüri, kapiller dolum uzamış

Ayırıcı tanıda hemorajik şok dışında şok yapan nedenler arasında; kardiyak tamponat, tansiyon pnömotoraks, pulmoner kontüzyon, hemotoraks, myokardiyal kontüzyon, spinal kord yaralanması, farmakolojik ajanlar, yağ yada hava embolisidir. Penetran travmalarda özellikle batin içi yaralanmalarda oluşabilecek septik şok da ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulmalıdır⁵⁷.

Klinik tanı

Hastane öncesi travmatik şok yönetiminde, hızlı tanı, hızlı transport önemlidir. Öncelik havayolu, solunum ve dolaşımın korunmasıdır. Hipoperfüzyon belirtilerinin hipotansiyon oluşmadan tanınması önemlidir. Klinik olarak hipoperfüzyon belirtileri kanama oranı, hacmi ve süresine bağlı olarak meydana gelmektedir. Bu belirtiler taşikardi, hipotansiyon, soğuk ekstremiteler, zayıf periferik nabız, uzamış kapiller dolum, nabız basıncının <25mmHg olması ve bilinç değişikliğidir.

Kanamalar eksternal olabildiği gibi, göğüs, karın, retroperiton (pelvik kırıklarda) yada kas yada yağ dokusu içine (büyük kemik kırıklarında)

olabilmektedir. Şok nedeni bilinmiyor ise, öncelikle acil travma ultrasonu yapılarak hemoperikardiyum ve intraperitoneal kanama dışlanmalıdır. Travmanın standart X-Ray görüntülemesi olan toraks, pelvis ve lateral servikal grafiler çekilmelidir. Farklı merkezlerde ve farklı klinik durumlarda grafilerin yerini BT alabilmektedir.

Şok, genç hastalarda normal vital bulgularla görülebilir iken, penetran intraperitoneal yaralanmalarda, vagal uyarı sonucu oluşabilmektedir⁵⁶. Yine hipoperfüzyona bağlı paradoksik bradikardi rapor edilmiştir⁵⁷. Erken dönemde şok bulgularını tanımak zordur fakat end-organ hipoperfüzyonun erken dönemde geri döndürülmesinde önemlidir. Bu tür durumlarda seri muayene ve ultrasonografi (USG) yardımcı olabilmektedir. Serebral hipoperfüzyona bağlı mental durumdaki değişiklikler alkol yada ilaç intoksikasyonu yada kafa travması ile karışabilmektedir⁵⁸. Bilinç değişiklikleri, ajitasyon, konfüzyon, dezoryantasyon, komutlara uymama halinden stupor ve koma haline kadar değişiklik göstermektedir. USG'nin yardımcı olamadığı durumlarda özellikle hemodinamik olarak anstabil hastaların batın içi kanama yada mesane rüptürü ve buna bağlı idrar kaçağı gibi durumların tanısında tanısız peritoneal lavaj (DPL) kullanılabilir⁵⁸.

Periferik vasokonstriksiyonun erken belirtileri soğukluk ve uzamış kapiller dolum zamanıdır. Soğuk terleme strese bağlı yine erken dönemde görülebilen bir bulgudur. Hastalarda metabolik asidozun kompanzasyonu için hafif takipne meydana gelmektedir. Düşük idrar çıkışı visseral organların hipoperfüzyonuna işaret etmektedir. Konsantre ve 0.5mL/kg/saat'ten az idrar çıkışı hipovolemiyi göstermektedir. Yaşlı hastaların medikasyonu ve özgeçmişinde bulunan hastalıklar travmadaki vital bulgularını etkilemektedir⁵⁸. Yaşlı hastalarda şok yönetiminde, bazal tansiyon değerleri akılda tutulmalıdır

Sıvı tedavi seçenekleri ve yeni yaklaşımlar

Travmatik hemorajik şok tedavisinde amaç, intravasküler volümü düzeltmek, yeterli oksijen dağıtımını sağlamak ve kan kaybını önlemeye yönelik olmalıdır⁵⁸.

Acil serviste travmatik şoktaki hasta yönetimi; servikal stabilizasyonu korunarak hava yolu açıklığının sağlanması, solunum ve maksimum

oksijenlendirme, intravenöz ve sıvı resusitasyonunun başlatılması, hemorajinin kontrolünün sağlanması ve laboratuvar ve kan bankası için kan hazırlanmasını içermektedir⁵⁸.

Eksternal kanamaların kontrolünde direk bası ilk önerilen seçenektir. Mümkün ise kanayan damarların klempenmesi önerilmektedir. Skalp laserasyonlarından kaynaklanan kanamalar fazla miktarda olmasına rağmen, intratorasik ve intraabdominal yaralanmaların gölgesinde kalmaktadır. Kleplene yada sütürasyon ile kanama kontrolü sağlanmalıdır^{58,59}.

Amputasyon durumunda kanama kontrolü, uzamış iskemi ve doku kaybını önleme açısından 45 dakikalık periodlarla yapılan turnike ile sağlanabilmektedir^{58,59}.

Damaryolu 16 Gauge yada daha geniş intravenöz kateterler ile, antekübital bölge başta olmak üzere açılmalı, mümkün olmuyor ise intraosseöz yol denenmelidir. Periferal damar yolu açılmadığında yada santral venöz basınç ölçümü yapılacağı durumlarda 8 French santral venöz kateter uygulaması gerekmektedir.

Travmada intravenöz sıvı seçimi, önemli tartışmaların başında gelmektedir. Travma hastalarının sıvı resusitasyonunda ilk tercih olarak %0,9 NaCl (SF) önerilmektedir. Kan merkezi olan acil servislerde ise kan ürünlerinin transfüzyonunun, izotonik solüsyona tercih edilmesi önerilmektedir.^{58,59}

İzotonik salin solüsyonunun fazla miktarları, normal anyon açıklı hiperkloremik metabolik asidoza neden olmaktadır. Diğer taraftan, laktatlı ringer (LR) kullanımı, laktatın bikarbonata dönüşmesi nedeni ile metabolik alkalozu neden olmaktadır. Fakat travma hastalarında verilmesi gereken ideal NS ve LR hacimleri ile ilgili halen bir fikir birliğine varılamamıştır^{58,59}. Ciddi hipovolemik hastalarda türü ne olursa olsun fazla sıvı miktarları zarar oluşturabilmektedir.

Travmada hastane öncesi yapılan sistematik derlemede, sıvıların birbirlerine üstünlüklerine ait kanıt bulunamamıştır⁵⁹.

Travmaya hücresel yanıt

Oksidatif stres ve serbest oksijen radikalleri

Oksidan sistemler

Serbest radikal; bir atom yada molekülün terminal orbitalinde bir yada daha fazla elektron içermesi ile meydana gelir. Elektron vererek (oksidasyon) yada alarak (indirgenme, redüksiyon) serbest radikal haline gelebilir⁶⁰.

Redüksiyon işlemi mitokondride sitokrom oksidaz ile meydana gelir. Oksijenin doğada bulunan formu üçlü radikal ($^3\text{O}_2$) formudur. Aerobik solunum yapan organizmalarda redüksiyon ve hidrolizasyon sonucu metabolize edilir. Mitokondri dışı solunumda ise hipoksantin ve ksantin oksidaz tarafından ürik aside okside edilir. Bu döngüde serbest oksijen radikali oluşumu ise, iskemi ve reperfüzyon durumlarında meydana gelmektedir. İskemi sırasında hipoksantin ve ksantin birikimleri oluşur, Ca artışı ile ksantin dehidrogenazı ksantin oksidaza dönüştüren proteazları aktive eder^{60,61}.

Metabolizasyon sırasında; birden fazla oksijenin reaksiyona girmesi ile süperoksit radikali (SOR, O_2^-), hidroksil radikali (OH), nitrik oksit (NO) gibi reaktifler ve Hidrojen Peroksit (H_2O_2) ve tekli oksijen ($^1\text{O}_2$) gibi serbest olmayan radikaller oluşur^{60,61}.

Hidroksil radikali, protein, lipit, deoksiribonükleik asit (DNA) moleküllerine toksik bir ajandır. Haber Weiss Reaksiyonu ile meydana gelmektedir. Haber Weiss reaksiyonu demir ile katalizlenen bir reaksiyondur. Demir normal şartlarda ferritin ve transferrine bağlı iken, oksijen radikali oluştuğu ve asidoz durumu varlığında bu proteinlerden ayrılmaktadır^{60,61}.

Tüm bu reaktif oksijenler, serbest radikal reaksiyonlar oluşturarak moleküler düzeyde değişikliklere neden olurlar. Serbest olmayan radikaller de yine serbest reaksiyonlara neden olabilmektedir. Bu reaksiyonlarla indüklenen oksijenin metabolizmada yaptığı toksisiteye oksidatif stres adı verilir. Bu strese karşı organizmanın yaptığı cevaba antioksidan sistem adı verilmektedir^{61,62}. Antioksidan sistemin yetersiz olması durumunda, serbest oksijen radikalleri tekrar serbest olmayan radikallerle zincirleme tepkimeler oluşturabilmektedir^{61,62}.

Serbest radikaller hücrede; lipit yapıda olan hücre zarının geçirgenliğini lipit peroksidasyonu ile bozmakta; plazma membranı, doymamış yağ asitleri, proteazlar, karbonhidratlar ve DNA gibi moleküllerle reaksiyona girerek hasar oluşturmaktadır^{63,64}.

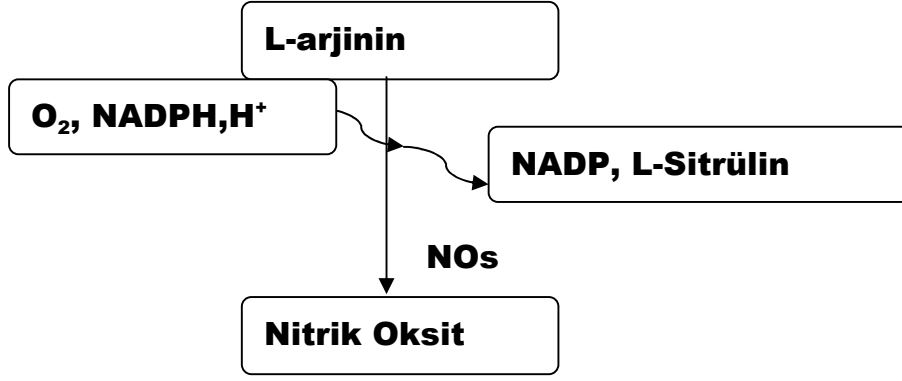
Travmatik beyin hasarında serbest oksijen radikali oluşumunda; beynin yüksek oranda lipit içermesi ve oksidasyon metabolizmasının yoğun olması sorumludur. Bu nedenle de oksijen radikali hasarına oldukça maruz kalmaktadır. Beyinde serbest oksijen radikali oluşmasında bir çok yolak sorumlu tutulmaktadır. Bunlardan bazıları araşidonik asit metabolizması, mitokondriyel salınım, katekolamin oksidasyonu, ekstrasvazasyon, hemoglobin yıkımı ve ksantin oksidaz aktivasyonudur⁶³.

Özellikle travmayı takip eden saatlerde gelişen araşidonik asit döngüsü sonucu, eksitator aminoasit salınımı, Ca açığa çıkması, proteaz ve lipaz artışı meydana gelmekte; tromboksan A2, prostoglandin, lökotrien ve serbest yağ asitlerinden araşidonik asit sentezi oluşmaktadır. Bu ürünlerin yıkımı sonucunda da serbest oksijen radikali meydana gelmektedir.^{63,64}

Hipoksantin ksantin yolunda farklı olarak proteoliz ksantin dehidrogenazı ksantin oksidaza çevrimi sonucu hipoksantin ksantine oksidasyonu sonucu ürik asit ve serbest oksijen radikalleri meydana gelmektedir^{63,64}.

Oluşan serbest oksijen radikalleri, lipit peroksidasyonuna yol açmakta, hücre membran geçirgenliği bozulmakta, zincirleme diğer serbest radikal reaksiyonlar oluşmakta ve sonuçta nükleik asitler, proteinler, karbonhidratlar, doymamış yağ asitleri gibi metabolitler hasar görmektedir^{63,64}. Bu lipit peroksidasyonu sonucu aldehit ve karbonil bileşikleri meydana gelmektedir. Lipit zar yapısında bozulma, vasküler geçirgenlik artışı, ödem, inflamasyon ile sekonder hücre hasarı meydana gelmektedir. Bir lipit peroksidasyon son ürünü olan MDA hücre zarından geçerek hücre içindeki Schiff bazları ile etkileşir ve lipofuksin olarak sitoplazmada birikir⁶⁴⁻⁷³.

Önemli bir serbest radikal olan nitrik oksit (NO), bir çok patofizyolojik olayda rol oynamaktadır. Nöronal (nNOS), İndüklenebilir (iNOS), endotelial (eNOS) olmak üzere 3 izoformu bulunan nitrikoksit sentaz (NOS) tarafından L-arjinin'den sentezlenir^{72,73} (Şekil1).



Şekil 1. NO döngüsü

Antioksidan Sistemler

Organizmanın kendini oksidatif strese karşı koruyabilme yeteneğine antioksidan savunma sistemi denmektedir. Reaktif oksijen oluşumu, oksidatif stresin yarattığı hasarı önleme antioksidan sistemlerin görevleri arasındadır⁷⁴.

Antioksidanlar, doymamış yağ asitlerinin oksidasyonlarının engellemekte, lipitleri, proteinleri, nükleik asitleri ve diğer hedef makromolekülleri koruyucu etkileri olduğu bilinmektedir. Hasar öncesi radikal oluşumunu önler, oksidatif hasarı onarır, hasara uğramış molekülleri temizler ve mutasyonları önler^{74,75}.

Antioksidanlar; endojen ve ekzojen olarak bulunmaktadır. Enzim ve enzim olmayan antioksidanlar şeklinde ayrılan bu savunma sisteminde yer alan elemanlar, enzimler, metal iyonlarını bağlayan proteinler ise suda ve yağda çözünen radikal tutucularıdır (Tablo 6)⁷⁴⁻⁷⁷.

Tablo 6. Antioksidan Bileşikler

ANTIÖKSİDAN ENZİMLER	Glutasyon peroksidaz Glutasyon-S-transferaz Katalaz Mitokondriyal sitokrom oksidaz Superoksit dizmutaz
ANTIÖKSİDAN PROTEİNLER	Albümin, Ferritin Hemopeksin Haptoglobulin Seruloplazmin Transferrin
ANTIÖKSİDAN MOLEKÜLLER	Bilirubin Glutasyon Sistein Ürik asit Vitamin E, Vitamin C β -Karoten Flavinoidler Ubikinol

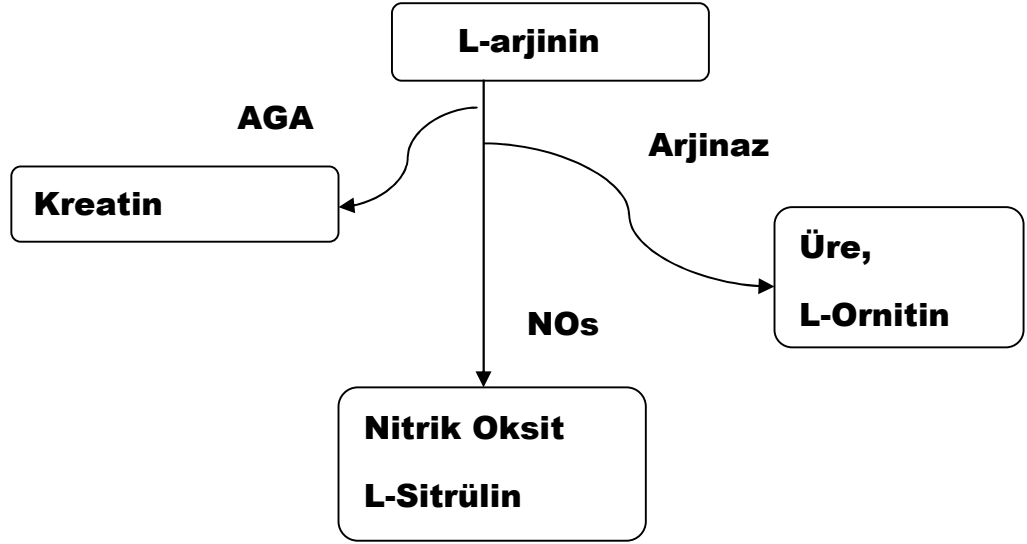
Antioksidanların etki etme yöntemlerinden biri, oksidanın zayıf bir moleküle çevrilmesi şeklinde olabilir. Ayrıca oksidantlara bir hidrojen iyonu aktararak etkisiz hale getirebilir. Hedef moleküllerin hasar sonrası onarılması yada temizlenmesi görevi ve metal iyonlarının bağlanması ile radikal oluşum reaksiyonlarının engellenmesi de antioksidanların diğer görevleri arasındadır⁷⁷.

L-arjininin rolü

L-arjinin ($C_6H_{14}N_4O_2$), molekül ağırlığı 174,20 olan L-amino-4-guanidovalerik asit adı ile de bilinen bir aminoasittir. Az çözünür bir molekül olan L-arjinin pozitif yük taşıdığından bazik bir aminoasittir. Çocuklar için esansiyel olan bu aminoasit yetişkinler için esansiyel değildir; bu yüzden yarı esansiyel aminoasit grubuna girmektedir⁷⁸.

Poliaminler hücre büyümesi ve diferansiyasyonunda önemli rol alan, membranların lipit peroksidasyonuna karşı korunmasında rol oynayan mediatörlerdir. L-arjinin de poliaminlerin bir prekürsörü olarak

nitelendirilmektedir⁷⁹. L-arjinin arjinaz enzimi aracılığı ile üre ve ornitine dönüştürülmektedir. Ayrıca önemli bir serbest radikal olan NO' de yine L-arjiinin'den sentezlendiği bilinmektedir⁸⁰. L-arjinin metabolizması şekil4'te gösterilmiştir (Şekil 2).



Şekil 2. L-arjinin metabolizması

L-arjinin metabolizmasında ortaya çıkan ürünlerin bir kısmı nörotransmitter olarak görev yapmaktadır. Bu nörotransmitterler NO, glutamat ve agmantindir. L-arjininin bir diğer önemli işlevi de; insülin, büyüme hormonu, glukagon ve prolaktin gibi hormon salgılanmasını uyarmaktır⁸⁰.

L-arjinin bağırsakta glutamin, glutamat ve plazma glutamininin katabolizması sonucu intestinal L-arjinin ve sitrülin sentezi meydana gelir. Özellikle doğumda ince bağırsak mukozası L-arjininin en büyük kaynağıdır. Yetişkinde L-arjininin %60'ı böbreklerde sentezlenir. Kandaki sitrülin proksimal tübüllerde L-arjininosüksinat sentaz ve L-arjininosüksinat liyaz ile L-arjinine dönüştürülür^{79,80}. Karaciğerde L-arjinin sentezi ise periportal hepatositlerde üre döngüsü içerisinde yer almaktadır. Hepatik L-arjinin sentezi, ornitin gibi ara ürünler tarafından indüklenir. Fakat arjinaz enzimi fazla miktarda olduğundan L-arjininin sentezi az olarak görülmektedir. Karaciğer dışındaki hücrelerde NO sentezi sırasında ortaya çıkan sitrülin,

sitrülin/-NO yada L-arjinin-sitrülin döngülerinde L-arjinin tekrar kullanılabilir. Makrofajlarda da NO ve L-arjininin biyosentezi gerçekleşebilmektedir. Karaciğer dışı hücrelerde L-arjininosüksinat sentaz ve iNOS bu sentezin indükleyicileridir. L-glutamin ve hipoksi ise L-arjinin sentezinin diğer düzenleyicileridir. L-arjininin glutamin tarafından inhibisyonu, NO oluşturan endotel hücrelerinde, serebral perivasküler nöral dokuda ve sıçan periton makrofajlarında gösterilmiştir. Hipoksi endotel hücrelerinde L-arjininosüksinil sentaz aktivitesini azaltarak L-arjinini inhibe etmektedir^{80,81}.

L-arjinini bir nitrojen taşıyıcısıdır. Nitrik oksit üretimi normal fizyoloji için gereklidir. Üre siklusunda yer alan L-arjinin amonyak temizlenmesinde de görev almaktadır^{81,85}.

L-arjininin etkisi; özellikle adrenal ve endokrin sistem üzerinedir. L arjinin alımı sonrası katekolaminler, insülin, glukagon, prolaktin ve büyüme hormonu salınımını arttırmaktadır. L-arjinin NO'e dönüşüp, bu nörotransmitter ile etkisini sağladığı öne sürülmüştür. İndüklenebilir NOS'ın ürettiği NO miktarı arttıkça hasar artmaktadır. Travmada NO sentezi azalır, karaciğerden salınan Arjinaz ve NOS enzimleri L-arjinini substrat olarak kullanır. Endotelden salınan NOS ile NO sentezi sonucu vasodilatasyon, platelet agregasyonu, nötrofil infiltrasyonunu engeller ve kan akımının sürdürülmesini sağlar. Yapılan bir çalışmada NO sentezini arttırmak için intravenöz L-arjinin verilmesi ile hasarın engellendiği gösterilmiştir⁸¹⁻⁸⁵

L-arjininin immünfonksiyonu arttırdığı, enfeksiyonu azalttığı, hücre adhezyon moleküllerinde ve proinflamatuvar sitokin miktarında azalmaya yol açtığı gösterilmiştir. Yapılan TBH modellerinde, serebral kan akımını arttırarak kontüzyon çapını azalttığı gösterilmiş olan L-arjinin; koroner arter hastalığı, hipertansiyon, preeklempsi, gastrit, peptik ülser ve demans gibi konularda insan ve hayvan çalışmaları sürdürülen bir molekül olma özelliği taşımaktadır⁸⁵⁻⁸⁹.

Apoptozis

Apoptozis programlanmış hücre ölümünün en önemli türüdür. Yunanca'da "apoptosis" ayrılarak düşmek anlamına gelmekte; biyolojiye uyarlandığında vücutta ihtiyaç duyulmayan hücrelerin yok edilmesi anlamına gelmektedir⁹⁰.

Apoptozis ilk olarak 1972 yılında Kerr, Wyllie ve Currie tarafından tanımlanmıştır^{91,92}.

Apoptozis hücre sayısının kontrolünde tek mekanizma olarak görülmemektedir. Apoptozis ile hücre bölünmesi arasında ilişki olmalıdır. Eğer bu ilişki bir taraf lehine bozulursa bu durum patolojik süreçleri meydana getirmektedir. Kanserler apoptozisin azaldığı durumlara örnek teşkil ederken, nörodejeneratif hastalıklar, hepatit gibi enfeksiyonlar apoptozisin aşırı arttığı durumlarda oluşan hastalıklardır⁹³⁻⁹⁵.

Apoptozis organizmanın bir çok fonksiyonunda rol oynar. Embriyonal gelişimde el ve ayak parmakları arasındaki hücrelerin yıkılmasında, T hücrelerinin organizmaya karşı reaksiyonunun önlenmesinde, menstürel siklusta endometrial tabakanı yenilenmesi gibi fizyolojik olaylarda yada DNA hasarı sonucu hücre ölümü, tümöral oluşumların ortadan kaldırılması, enfekte hücrelerin yok edilmesi, ısı radyasyon gibi dış etkenlere bağlı hücre ölümü gibi patolojik olaylarda organizmanın yabancı oluşumlarının temizlenmesinde görev almaktadır.

Kaspaz sistemleri apoptozis sırasında önemli rol oynamaktadır. Kaspazlar sistein proteaz grubu enzimler olup, sistein aspartat spesifik proteaz anlamına gelen İngilizce "CASPASE" olarak kısaltılmıştır. Başlangıçta zimojen (inaktif) olarak sentezlenir, aktive olduktan sonra hücrel tetrapeptit grupları tanıyarak hedef substratı aspartik asitin bağlandığı peptid bağı karboksil grubundan ayırır. Memeli organizmalarda 15 çeşit kaspaz bulunur⁹⁶⁻⁹⁸. Tümü 2 altünite ve 1 terminal kısımdan meydana gelir. Terminal kısımları farklılık gösterir. Proteoliz için büyük ve küçük subünitler aktivasyona uğrar. Kaspazlar başlatıcı, efektör ve aktive edici olmak üzere 3 gruba ayrılır^{99,100}.

Aktifleşme özellikleri adaptör proteinlere bağlanma yada mitokondri aracılığıyla olan kaspazlar ardışık diğer kaspazları aktive ederek apoptozisi meydana getirirler^{101,102}. Mitokondri üzerinden meydana gelen apoptoziste ise bcl-2 ailesi önemli bir rol üstlenir. Bu protein ailesi antiapoptotik ve apoptotik proteinler içermektedir.

Apoptozis için apoptotik proteinlerin sitokrom-c'yi sitoplazmaya salınımını artırırken, antiapoptotik protein grubu ile bu olay baskılanır¹⁰³⁻¹⁰⁵.

Bcl-2, bcl-xl, bcl-w, bfl-1, brag-1, mcl-1, Rb proteinleri antiapoptotik proteinler iken; bad, baz, bak, bcl-xS, bid, bik, Hrk-1, c-myc, p53, p51, c-Fos, c-Jun proteinleri apoptotik proteinlerdir.

Bcl-2 proteini mitokondri dış membranında bulunmaktadır ve apoptozis proteaz aktive edici faktör (APAF 1)'e bağlıdır.

Apoptozis durumunda Apaf-1 mitokondriden ayrılır ve dış membran geçirgenliği artar, sitokrom-c sitoplazmaya salınır.

Apoptozisin başlıca aşamaları şu şekilde başlar:

- i. Sinyali alan bir hücrenin kromatini yoğunlaşmaya başlar.
- ii. Benzer bir şekilde sitoplazma da yoğunlaşır ve hücrenin boyutları küçülmeye başlar.
- iii. Bir süre sonra hücre apoptotik cisimcik olarak adlandırılan daha küçük parçalara bölünür. Bu parçalara Apoptotik cisimcikler de denilir.
- iv. Apoptotik cisimcikler; yüzeylerinde yeni sinyal verici yapılar ortaya çıkarır ve bu sinyalin uyarısı ile yakınlarındaki hücre tarafından (bunlar genelde histiyosit'lerdir) fagosite edilerek ortadan kaldırılır¹⁰⁶.

Apoptozis başlaması için hücre içi ve dışı sinyal sistemleri devreye girmektedir. Çevresel yaşam faktörleri ve büyüme faktörleri eksikliği, Fas-Fas ligand etkileşimi, tümör nekroz faktör (TNF)'in Fas ve tümör nekroz faktör 1 (TNFR1) ile etkileşimi, Sitotoksik T lenfosit aktivasyonu, radyasyon gibi dış etkenlerin dışında; DNA hasarı, hücre içi kalsiyum artışı, metabolik yada hücre siklusunda bozulma sonucu apoptozis tetiklenmektedir.

Fas-Fas kompleksi, Fas ligandının Fas reseptörüne bağlanması ile gerçekleşir. Fas reseptörünün içinde bulunan fas adaptör protein (FADD) ölüm başlatan sinyal kompleksini (DISC) oluşturmaktadır. Prokaspaz 8 adı verilen apoptozis başlatıcı kaspaz aktifleşir ve apoptozis başlatılmış olur¹⁰⁷.

TNF sitokini TNRF1 ile birleşerek, TNRF adaptör protein (TRADD-TNRF) ile etkileşimi başlatmakta, bu kompleks de FADD ile birleşerek prokaspaz 8'i aktive etmektedir^{106,107}.

Bir diğer apoptozisin sinyal mekanizması; sitotoksik T hücreleri enfekte olan hücrelerin tanınması, Fas ligand oluşturulması, Fas reseptörlerine tutunma ve perforin ile oluşturulan boşluklara granzim B salgılayarak kaspaz aktivasyonudur¹⁰⁷.

Hücre içi apoptozisine neden olan faktör, özellikle DNA'sı hasar görmüş hücreler var olduğunda bazı genler aktive olmaktadır. Bu genlerin en önemlisi p53'tür. DNA hasarı sonucu p53 aktivasyonu ile p21 geni aktiflenir, hücre bölünmesi G1 fazından S fazına geçemez. Hücre bölünmesi duran DNA tamir olduğu durumda hücre bölünmesi devam ederken, aksi durumda p53 geni proapoptotik bir protein olan ve bcl2 ailesinden bax proteinini aktive eder, hasarlı hücrenin ölümü sağlanmış olur¹⁰⁸⁻¹¹⁰.

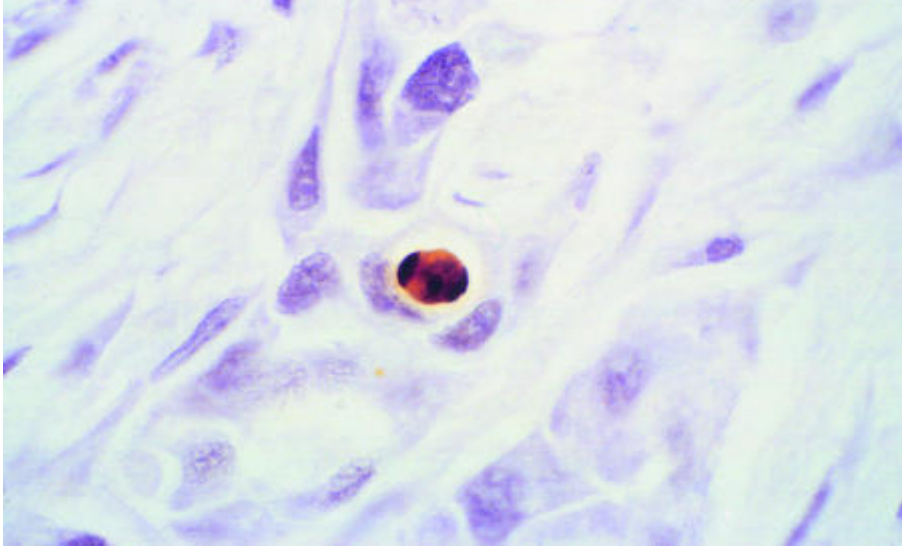
Kalsiyum hücre içi apoptozis öncüsü bir metabolittir. Apoptoziste kalsiyum artışı ile c-myc ve ısı şok proteinlerini (HSP) aktive eder. Bunun yanı sıra Ca bağımlı proteazlar (endonükleaz, transglutamaz, proteaz, protein kinaz) ve nükleazların aktifleşmesi ile DNA kırıkları meydana gelmektedir¹¹¹. Ayrıca Ca'un endoplazmik retikulumu etkilemesi ile bir kısım kaspaz aktivasyonu sonucu da hücrede apoptozis gözlenmektedir¹¹¹.

Biyokimyasal olarak apoptozis sonucu hücre elemanlarında bir çok değişiklik meydana gelir. Kaspaz aktivasyonu ile hücre iskeleti komşu hücre bağları aktin yıkan proteazların aktivasyonu ile yıkılır. DNA endonükleaz serbestleştirici proteazlar ile DNA fragmanları meydana gelir. Hücre zarı içinde bulunan fosfatidilserin yer değiştirir ve sinyal reseptör görevi görür, ayrıca transglutaminaz aktivasyonu ile çapraz bağlanma sonucu apoptotik cisimler meydana gelir¹¹¹.

Histopatolojik olarak çekirdekte, kromatin membrana yakın kısımda yoğunlaşır. Elektron mikroskopunda granüler, hilal yada yüzük benzeri görünüm saptanabilmektedir. Çekirdek hacmi küçülür ve birkaç parçaya ayrılabilir. Çekirdekte yer alan porlar kromatinin karşı tarafında yoğunlaşabilmektedir¹¹¹.

Hematoksilen Eozin boyamada ışık mikroskopunda izlenebilen bu hücreler, koyu eozinofilik sitoplazmalı, bir yada daha fazla çekirdekten oluştuğu görülmektedir. Çekirdek kromatininin, çekirdek membranı iç yüzüne yerleşmesi ile hilal yada yarım ay görüntüsü elde edilir. Ardından sitoplazmik çıkıntılar oluşur ve hücre küçük parçalara ayrılır. Hücre içlerinde apoptotik cisimler olarak adlandırılan sitoplazma, organeller ve çekirdek parçaları bulunmaktadır¹¹¹. Apoptozis sonlandığında komşu hücreler tarafından apoptotik cisimlerin fagositozu meydana gelir. Bu cisimler hücreler arası

alanda 4-9 saat arası kalır, fosfatidilserin, vitronektin, trombospondin, CD_36, Fas gibi reseptör proteinleri ile sinyal göndererek komşu hücreler tarafından tanınır daha sonra fagozomlar ile birkaç saat içinde sindirilemeyen maddeler olarak görünürler. Apoptotik cisimlerin mikroskopik görünümü Şekil 3'te gösterilmiştir.



Şekil 3. Apoptotik cisimlerin biyomikroskopik görüntüsü¹¹²

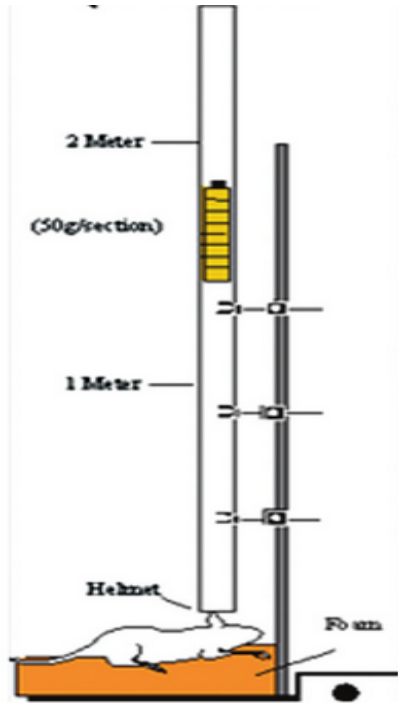
GEREÇ VE YÖNTEMLER

Deneysel çalışma

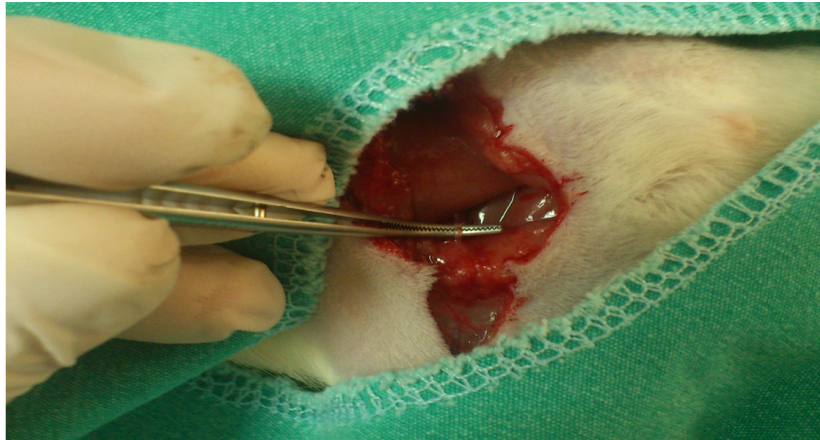
Bu çalışma, Mersin Üniversitesi (MEÜ) Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Araştırma Laboratuvarında yapılmıştır. Çalışma öncesi Mersin Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulundan 13/5/2013 tarihli ve 2013/17 sayılı izni alındı.

Çalışmada ağırlıkları 250-350 gr. arasında değişen 60 adet erkek Wistar-Albino cinsi sıçan kullanıldı. Bütün sıçanlar intraperitoneal olarak Ketamin HCL %5 (25 mg/kg) ve Xylasin HCL %2 (15 mg/kg) ile uyutuldu. Sedasyon altında işlem yapılan sıçanlara ilave dozlar gerektiği kadar verildi ve spontan solunum deney boyunca korundu. Sıçanlara anesteziden hemen sonra diseksiyon için uygun traşlama işlemi yapıldı. Takiben Marmarou yöntemine yakın kafa travması modeli oluşturuldu (Şekil 4)¹¹³. Marmarou kafa travması modeli modifiye edilip, verteks düzeyine konulan çelik koruyucu üzerine 1 metre yükseklikten 90 derece açıyla, 500 gr. ağırlık düşürerek, kapalı kafa travması oluşturuldu. Kafa travması sonrası sıçanlara supin pozisyon verildi.

Hemorajik şok oluşturulması ve monitorizasyon için femoral arter diseksiyonu yapıldı (Şekil 5). Sıvı resusitasyonu için safen venden 26 G ile damaryolu açıldı (Şekil 6). Arteriyel ve venöz kanülasyonu takiben sıçanlar arteriyel basınç monitörüne (Petaş Marka KMA 800) bağlandı. Sürekli monitorizasyon eşliğinde, femoral arterden serbest drenaj yapıldı(Şekil 7). Hemorajik şok için OAB'ın 40mmHg altına inmesi beklendi. OAB 40mmHG altına indiğinde femoral arterden yapılan serbest drenaj sonlandırıldı ve monitorizasyona devam edildi. Hemorajik şok sonlandırıldıktan sonra intravenöz yol ile sıçanlara farklı tedavi planlarına göre OAB 60mmHg olacak şekilde sıvı replasman tedavileri uygulandı. Sürekli monitorizasyon eşliğinde, 15 dakika aralıklarla sistolik, diyastolik ve OAB, solunum sayısı ve nabız değerleri kayıt altına alındı. Deney boyunca sıçanların monitorizasyonu sürdürüldü ve 180 dk yaşatılması hedeflendiğinden bu süre sonunda sağ kalan 48 sıçan sakrifiye edilerek kan ve beyin dokusu örnekleri alındı.



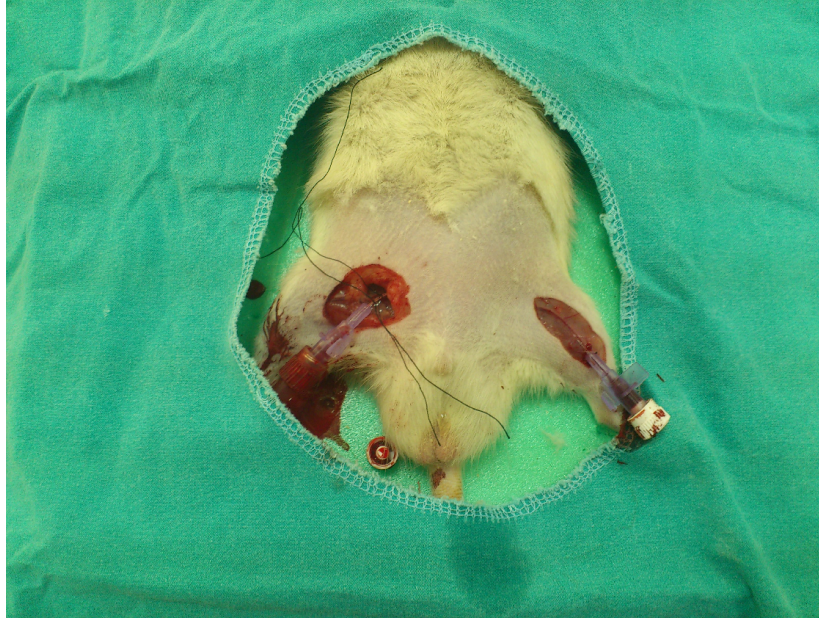
Şekil 4. Marmarou Metodu¹¹³



Şekil 5. Femoral Arter Diseksiyonu



Şekil 6. Safen ven kateterizasyonu



Şekil 7. Sıvı resusitasyonu (safen ven) ve monitörizasyon (femoral arter)

Hemorajik şok resusitasyonunda kullanılan sıvı tiplerine göre sıçanlar 6 ayrı gruba ayrıldı. İlk grup (n=10) kontrol grubunu, sonraki 5 grup (n=10) ise tedavi gruplarını oluşturdu.

Grup 1 (kontrol grubu): Bu gruptaki sıçanlarda kafa travması ve şok oluşturulduktan sonra OAB 40mmHg'nin altına indiğinde femoral arterden yapılan serbest drenaj sonlandırıldı. Bu gruptaki sıçanlar sıvı resusitasyonu yapılmadan 3 saat monitörize şekilde gözlemlendi. Bu süre sonunda sakrifiye

edilerek kan ve beyin dokusu örnekleri alındı.

Grup 2 (SF grubu): Bu gruptaki sıçanlara kafa travması ve şok oluşturulduktan sonra OAB 40 mmHg'nin altına indiğinde femoral arterden yapılan serbest drenaj sonlandırıldı. Takiben %0.9 NaCl (1ml/kg/dk) ile sıvı resusitasyona başlandı. OAB 60 mmHg civarında tutulacak şekilde sıvı resusitasyonuna devam edildi. Denekler 3 saat monitörize olacak şekilde gözlemlendikten sonra sakrifiye edilerek kan ve beyin dokusu örnekleri alındı.

Grup 3 (Hipertonik grubu): Bu gruptaki sıçanlara kafa travması ve şok oluşturulduktan sonra OAB 40 mmHg'nin altına indiğinde femoral arterden serbest drenaj sonlandırılıp %7.5 NaCl (Merck Millipore,1kg) (1ml/kg/dk) ile resusitasyona başlandı. OAB 60 mmHg civarında tutulacak şekilde sıvı resusitasyonuna devam edildi. Denekler 3 saat monitörize olacak şekilde gözlemlendikten sonra sakrifiye edilerek kan ve beyin dokusu örnekleri alındı.

Grup 4 (L-arjinin grubu): Bu gruptaki sıçanlara kafa travması ve şok oluşturulduktan sonra OAB 40 mmHg'nin altına indiğinde femoral arterden serbest drenaj sonlandırılıp, 100mg/kg dozunda L-arginine (Merck Millipore, 100gr) tedavisi (1ml/kg/dk) verildi. Ortalama arteriyel basınç 60 mmHg civarında tutulacak şekilde sıvı resusitasyonuna devam edildi. Denekler 3 saat monitörize olacak şekilde gözlemlendikten sonra sakrifiye edilerek beyin dokusu örnekleri alındı.

Grup 5 (L-arjinin+SF grubu): Bu gruptaki sıçanlara kafa travması ve şok oluşturulduktan sonra OAB 40 mmHg'nin altına indiğinde femoral arterden serbest drenaj sonlandırılıp, hemen 100mg/kg dozunda L-arginine verildi ve %0.9 NaCl infüzyonu (1ml/kg/dk) ile resusitasyona başlandı. OAB 60 mmHg civarında tutulacak şekilde sıvı resusitasyonuna devam edildi. Denekler 3 saat monitörize olacak şekilde gözlemlendikten sonra sakrifiye edilerek beyin dokusu örnekleri alındı.

Grup 6 (L-arjinin+hipertonik grubu): Bu gruptaki sıçanlara kafa travması ve şok oluşturulduktan sonra OAB 40 mmHg'nin altına indiğinde femoral arterden serbest drenaj sonlandırılıp, 100mg/kg dozunda L-arginine verildi ve %7.5 NaCl infüzyonu (1ml/kg/dk) ile resusitasyona başlandı. OAB 60 mmHg civarında tutulacak şekilde sıvı resusitasyonuna devam edildi. Denekler 3 saat monitörize olacak şekilde gözlemlendikten sonra sakrifiye

edilerek beyin dokusu örnekleri alındı.

Tüm sıçanlara sürekli ortalama arteriyel basınç monitörizasyonu yapılmış olup, 15 dakika aralıklar ile değerler kayıt edildi.

Sıçanların kan gazı pH ve baz açığı değerleri 0., 60., 120. ve 180. dakikalarda kayıt edildi.

Travmatik beyin hasarının oluşturulduğu dakika 0. dakika olarak adlandırılmıştır. Travmatik beyin hasarını takiben femoral arterden yapılan serbest drenaj ile OAB'ın <40mmHg olması hedeflendi,

3 saat boyunca hayatta kalan sıçanlardan alınan kan örneklerinden Total Antioksidan Kapasite, MDA ve Laktat çalışıldı. Alınan beyin dokusu örneklerinden apoptozis için patolojik inceleme yapıldı.

Plazma Malondialdehid Tayini

Çalışmamızda plazma MDA düzeyleri TBARS Cayman marka MDA kiti (Cayman Chemical Company, USA, Item No:10009055) kullanılarak yapıldı. Plazma MDA tayini, yüksek ısı ve asidik ortamda meydana gelen Tiyobarbitürik asit reaktif maddesi (TBARS) ve MDA birleşiminin kolorimetrik (530-550 nm) veya florometrik yöntem (550 nm dalga boyunda emisyon veren) ile ölçülmesi esasına dayanmaktadır.

Sakrifiye edilen sıçanlardan alınan kanlar bekletildikten sonra Nuve NF-615 marka (Nuve Medikal Cihazları, İstanbul, Türkiye) santrifüj cihazı ile 4000 devirde 15 dakika santrifüj edildi. Serum ayrıştırıldıktan sonra -80°C'de muhafaza edildi. 25 µl MDA standardı 975 µl su ile dilüe edildi. 8 test tüpü hazırlanarak, 12.5 µM MDA stok solüsyonu ile sırasıyla 0, 0.0625, 0.125, 0.25, 1, 2.5, 5 µM konsantrasyonlarda olan standartlar hazırlandı.

Deney tüplerine standart ve örneklerden 100 µl eklendi, daha sonra sırasıyla 100 µl SDS solüsyonu ve 4 ml renk ayırıcı eklendi. Tüpler ağzı kapatılarak 1 saat kaynar suda bekletildi. 1 saat sonra reaksiyonun durmasını sağlamak için tüpler buz üzerine yerleştirilerek 10 dakika inkübasyona bırakıldı. 10 dakika sonra, 4000 devirde 10 dakika santrifüj edildi. Kolorimetrik ölçüm için her tüpten 150 µl platelere alındı. 530-550 nm dalga boyunda okundu ve absorbans / konsantrasyon standart eğrisi kullanılarak örneklerin konsantrasyon hesabı yapıldı. Referans değerler 1.86-3.94µM.^{1.8} olarak alındı.

Plazma Total Antioksidan Kapasite Tayini

Antioksidanlar lacivert-yeşil renkli ABTS radikalini, renksiz ve indirgenmiş ABTS formuna dönüştürmektedir. 660 nm'de olan absorbans değişimi örneğin total antioksidan düzeyi ile ilişkilidir. Ölçüm, stabil bir antioksidan ve bir vitamin E analogu olan Trolox Ekivalanı standart solüsyonu ile kalibrasyon yapılması esasına dayanmaktadır. Plazma TOS ölçümleri tam otomatik Rel Assay Diagnostics Total Antioxidant Status RL0017 ile Cobas Integra 800 (Roche Diagnostic, Manhiem, Germany) cihazında çalışıldı.

Kan Laktat Tayini

Kan laktat tayini Mersin Üniversitesi Biyokimya A.D. Laboratuvarında Roche Cobas (Germany) marka Integra 800 Model kan laktat cihazı ile çalışıldı. Referans aralığı 4.5-19.8 mg/dl olarak alındı.

Kan Gazı Ölçümü

Kan gazı Cobas Marka B121 Model (Roche Diagnostic, Manhiem, Germany) kan gazı cihazı ve test kiti ile çalışıldı. Kan gazı cihazında pH, HCO₃, BE, BE(ecf) değerleri çalışıldı.

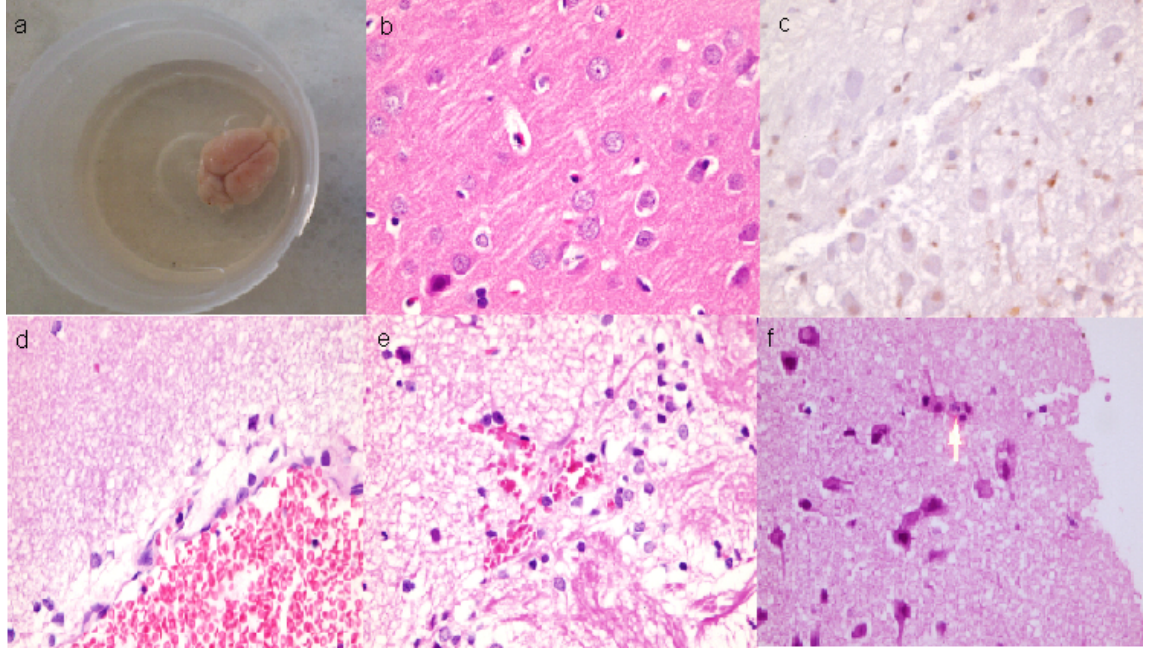
Apoptotik Hücre İncelenmesi

48 olguya ait beyin örnekleri, %10 luk formalinde 1 gün fikse edildikten sonra standart dehidratasyon ve parafine gömme işlemleri uygulandı. Hematoksilin eosin (H-E) ile boyalı kesitler standart tekniklerle hazırlandı. Ayrıca immünohistokimyasal boyama yöntemi için 4 mikrometrelik kesitler alındı. Dokulardaki apoptotik hücreleri belirlemek üzere TUNEL yöntemi uygulandı. Bunun için In Situ Cell Death Detection, POD (Roche Diagnostics) apoptozis kiti kullanıldı ve kitle formalinde fiske edilmiş, parafine bloklanmış dokular için öngörülen standart prosedür uygulandı. Örnekler, ışık mikroskopunda patolog tarafından kör olarak değerlendirildi. Örneklerde; meningeal ve parankimal inflamatuvar hücre infiltrasyonu, hemoraji ve büyük büyütme alanında apoptotik hücre sayımı değerlendirildi. Spesmenler beyin dokusunda Stern ve arkadaşlarının çalışmasına göre modifiye edilerek skorlandı (Tablo 8)¹¹².

Sonuçlar 3 skora ayrıldı. Skorlama; inflamasyon için meningeal veya parankimal nötrofil lökosit infiltrasyonu, Skor-1: meningeal minimal veya çok hafif lökosit infiltrasyonu Skor-2: hafif-orta derecede meningeal ve/veya parankimal nötrofil lökosit infiltrasyonu Skor-3: orta ve/veya şiddetli derecede meningeal ve/veya parankimal nötrofil lökosit infiltrasyonu. Hemoraji için; Skor-1: meningeal minimal veya çok hafif kanama Skor-2: hafif-orta derecede meningeal ve/veya kanama, Skor-3: orta ve/veya şiddetli derecede meningeal ve/veya parankimal kanama ve ayrıca büyük büyütme alanında apoptotik hücre sayımı olarak belirlendi (Tablo7) (Şekil 8).

Tablo 7. İnflamasyon ve Hemoraji skorlaması¹¹²

	Skor	Patolojik inceleme
İnflamasyon	0	Yok
	1	Meningeal veya parankimal nötrofil lökosit infiltrasyonu
	2	Hafif-orta derecede meningeal ve/veya parankimal nötrofil lökosit infiltrasyonu
	3	Orta ve/veya şiddetli derecede meningeal ve/veya parankimal nötrofil lökosit infiltrasyonu
Hemoraji	0	Yok
	1	Meningeal minimal veya çok hafif kanama
	2	Hafif-orta derecede meningeal ve/veya kanama
	3	Orta ve/veya şiddetli derecede meningeal ve/veya parankimal kanama



Şekil 8. Patolojik inceleme (a): Makroskopik görünüm (b): Apoptotik hücreler (H-E, x400) (c): Apoptotik hücrelerde ApopTec immünohistokimya boyası ile boyanma (H-E, x400) (d): Meningeal orta şiddetli kanama (H-E,x400) (e): Parankimal orta şiddette kanama (H-E,x400) (f): Parankimal orta derecede nötrofil infiltrasyonu (H-E,x400)

İstatistiksel Analiz

Hesaplamalar SPSS 11.5 istatistik paket programı kullanılarak yapıldı. Parametrelerin her grupta normal dağılıma uygunluk kontrolleri Shapiro Wilk testi ile yapıldı. Ve dağılım normal dağılıma uygun bulundu. Bu nedenle her zaman diliminde arteriyel basınç, nabız, kan gazı, laktat, MDA ve TAOS değerleri için tanımlayıcı istatistik olarak ortalama ve standart sapma değerleri verildi. Kategorik yapıdaki ölçümler için ise sayı ve yüzde değerleri verildi.

Gruplar arasındaki ortalama arteriyel basınç, nabız, kan gazı, laktat, MDA ve TAOS değerleri karşılaştırılmasında Tek yönlü ANOVA testi kullanıldı. Post hoc analizinde grupların kontrole göre karşılaştırılması Dunnett T-test yöntemi ile yapıldı. Skorlamaların karşılaştırılmasında ki kare analizi yapıldı.

BULGULAR

3 saat boyunca sağ kalan 48 adet sıçan çalışmaya alınmıştır. Sıçanların ortalama ağırlıkları 270 gr (234-322) \pm 22.02 olarak kaydedilmiştir. Sıçanların ağırlıkları açısından, kontrol grubuna göre gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

Sıçanların 3 saat boyunca kaydedilen, 0., 60., 120., ve 180. dakikalardaki nabız, OAB, ve kan gazı değerleri ortalamaları Ek-1'de ve Ek-2'de gösterilmiştir.

Kontrol grubunun 0. saat, 1. saat, 2. saat, 3. saat nabız ortalama değerleri sırasıyla 188.5 (163-224) \pm 25.15; 178 (147-229) \pm 30.24; 149 (105-205) \pm 37.58; 125 (99-195) \pm 32.45 iken bu değerler, SF grubunda sırasıyla 211,33 (174-246) \pm 25.62; 164,66 (118-248) \pm 38.8; 154,11 (135-209) \pm 21,71; 116 (66-177) \pm 29.86 idi. Hipertonik grubunda sırasıyla 202.42 (179-234) \pm 17.48; 151 (115-187) \pm 24.87; 182.71 (157-225) \pm 26.28; 132.85 (118-149) \pm 12.92 idi. L-arjinin grubunda 0. saat, 1. saat, 2. saat, 3. saat nabız ortalama değerleri sırasıyla 188.3 (164-207) \pm 17.32; 165.33 (118-248) \pm 48.01; 159.5 (150-184) \pm 12.66; 107.50 (66-125) \pm 22.52; L-arjinin+SF grubunda nabız ortalama değerleri sırasıyla 197 (185-2242) \pm 11.15; 171.11 (132-248) \pm 33.71; 132.44 (112-155) \pm 15.64; 116 (66-177) \pm 29.86; L-arjinin+hipertonik grubunda sırasıyla 193.77 (178-211) \pm 10.73; 147.88 (118-181) \pm 19.18; 124.88 (112-139) \pm 9.59; 103.66 (66-125) \pm 23.83 idi.

Kontrol grubunun 0. saat, 1. saat, 2. saat, 3. saat OAB ortalama değerleri sırasıyla 95.75 (84-114) \pm 10.44; 49.90 (42-57) \pm 4.8; 47.37 (38-61) \pm 7.94; 42.87 (30-57) \pm 9.5 iken bu değerler SF grubunda sırasıyla 87 (73-113) \pm 13.00; 65.2 (60-72) \pm 3.89; 61.22 (51-69) \pm 6.2; 61.5 (60-65) \pm 1.94 idi. Hipertonik grubunda 0. saat, 1. saat, 2. saat, 3. saat OAB ortalama değerleri sırasıyla 97.14 (84-114) \pm 10.44; 62.14 (51-72) \pm 7.01; 60.42 (51-65) \pm 6.26; 63.42 (60-69) \pm 3.77 iken L-arjinin grubunda sırasıyla 83.33 (73-101) \pm 10.74; 65 (60-72) \pm 4.51; 62 (51-69) \pm 6.03; 61 (60-64) \pm 1.54; L-arjinin+SF grubunda sırasıyla 96.88 (84-114) \pm 11.47; 58.66 (42-72) \pm 11.84; 63.55 (51-71) \pm 7.33; 60.88 (51-65) \pm 4.40; L-arjinin+hipertonik grubunun bu değerleri sırasıyla 89.33 (73-113) \pm 13.48; 64.55 (57-72) \pm 4.74; 63.44 (61-69) \pm 2.60; 60.66 (57-64) \pm 2.0 olarak belirlendi.

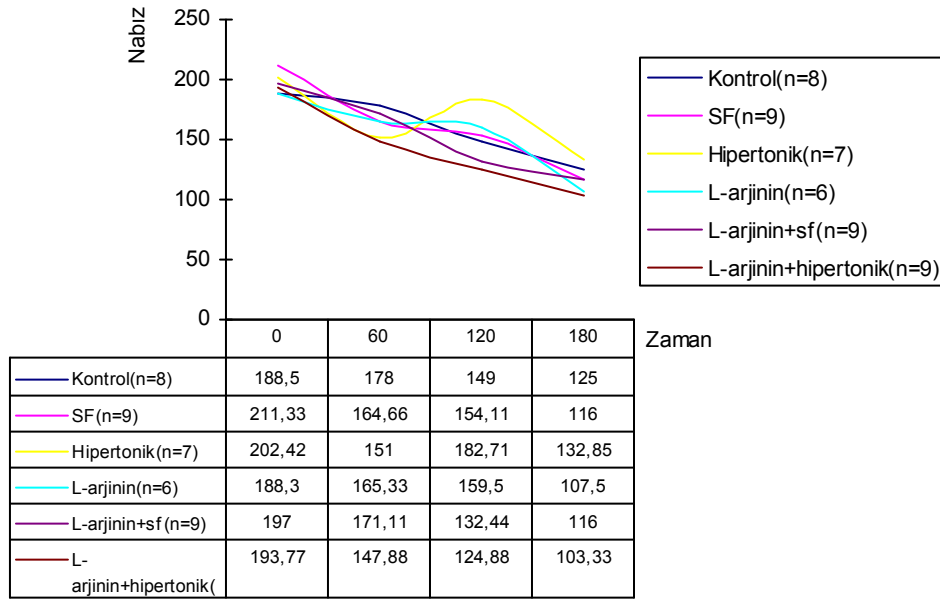
Kontrol grubunun 0. saat, 1. saat, 2. saat, 3. saat kan gazı pH ortalama değerleri sırasıyla 7,39 (7,32-7,48) \pm 0,049; 7,34 (7,30-7,45) \pm 0,054; 7,36 (7,26-7,45) \pm 0,071; 7,26 (7,08-7,32) \pm 0,077; iken SF grubu sırasıyla 7,33 (7,19-7,41) \pm 0,071; 7,29 (7,14-7,36) \pm 0,07; 7,20 (7,05-7,30) \pm 0,07; 7,22 (6,89-7,31) \pm 0,13 olarak tespit edildi. Hipertonik grubunun 0. saat, 1. saat, 2. saat, 3. saat kan gazı pH ortalama değerleri sırasıyla 7,34 (7,27-7,37) \pm 0,035; 7,33 (7,23-7,45) \pm 0,07; 7,31 (7,22-7,46) \pm 0,1; 7,27 (7,13-7,39) \pm 0,08; iken L-arjinin grubu sırasıyla 7,33 (7,21-7,43) \pm 0,07; 7,33 (7,21-7,44) \pm 0,07; 7,29 (7,21-7,34) \pm 0,04; 7,34 (7,14-7,63) \pm 0,16 şeklinde kayıt edildi. L-arjinin+SF grubunda 0. saat, 1. saat, 2. saat, 3. saat kan gazı pH ortalama değerleri sırasıyla 7,38 (7,35-7,55) \pm 0,06; 7,34 (7,30-7,44) \pm 0,04; 7,31 (7,22-7,36) \pm 0,03; 7,30 (7,23-7,36) \pm 0,04; iken L-arjinin+hipertonik grubu sırasıyla 7,36 (7,21-7,55) \pm 0,09; 7,36 (7,28-7,43) \pm 0,05; 7,28 (7,18-7,36) \pm 0,06; 7,32 (7,28-7,40) \pm 0,04 idi.

Kontrol grubunun 0. saat, 1. saat, 2. saat, 3. saat kan gazı BE ortalama değerleri sırasıyla -1,10 [(-4,00)-1] \pm 1,82; -1,96 [(-3,7)-0,4] \pm 1,42; -2,20 [(-6,8)-(-0,1)] \pm 2,096; -5,83 [(-14,2)-(-1,7)] \pm 3,95; iken SF grubunun sırasıyla -1,17 [(-5,10)-2,6] \pm 2,33; -4,5 [(-7,60)-0,4] \pm 2,62; -5,50 [(-13,6)-(-2,6)] \pm 3,61; -7,40 [(-15,6)-(-1,2)] \pm 5,15 olduğu belirlendi. Hipertonik grubunda 0. saat, 1. saat, 2. saat, 3. saat kan gazı BE ortalama değerleri sırasıyla -2,82 [(-5,2)-(-1)] \pm 1,37; -3,85 [(-7,90)-0,5] \pm 2,88; -4,82 [(-10,5)-(-3,5)] \pm 4,28; -6,30 [(-15,2)-(-2)] \pm 4,44 iken; L-arjinin grubunda sırasıyla -1,81 [(-4,40)-1] \pm 2,09; -4,1 [(-9,7)-0,6] \pm 4,17; -2,11 [(-6,7)-0,6] \pm 3,1; -4,3 [(-14,8)-0,7] \pm 5,69 şeklinde idi. L-arjinin+SF grubunda 0. saat, 1. saat, 2. saat, 3. saat kan gazı BE ortalama değerleri sırasıyla -0,2 [(-3,30)-3] \pm 1,78; -2,87 [(-7,1)-(-0,9)] \pm 2,09; -1,63 [(-8,2)-3] \pm 3,1; -2,85 [(-9)-0,8] \pm 2,84; iken L-arjinin+hipertonik grubunun sırasıyla -1,27 [(-4,00)-2] \pm 2,3; -1,33 [(-6,1)-2,7] \pm 2,56; -2,37 [(-4,2)-(-0,9)] \pm ,098; -3,7 [(-8,8)-(-0,6)] \pm 2,31 idi.

Grupların nabız ortalama değerlerinin 3 saat boyunca elde edilen değişimi Şekil 9'da gösterilmiştir.

Grupların 0. (p=0,07), 60. (p=0,422), ve 180. (p=0,303) dakikalardaki nabız ortalama değerleri gruplar arasında anlamlı fark göstermemiştir. İkinci saatteki nabız ortalama değerleri gruplar arasında istatistiksel olarak farklılık

göstermiştir ($p=0,000$). Gruplar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; hipertonic grubunda 120. dakikadaki nabız ortalama değerleri, kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,025$). Hipertonic grubu, diğer gruplar ile karşılaştırıldığında da; L-arjinin+SF ($p=0,01$) ve L-arjinin+hipertonic ($p=0,00$) gruplarına göre de anlamlı derecede yüksek nabız değerlerine sahip olduğu saptanmıştır.



Şekil 9. Grupların nabız ortalama değerlerinin 3 saat boyunca elde edilen değişimi

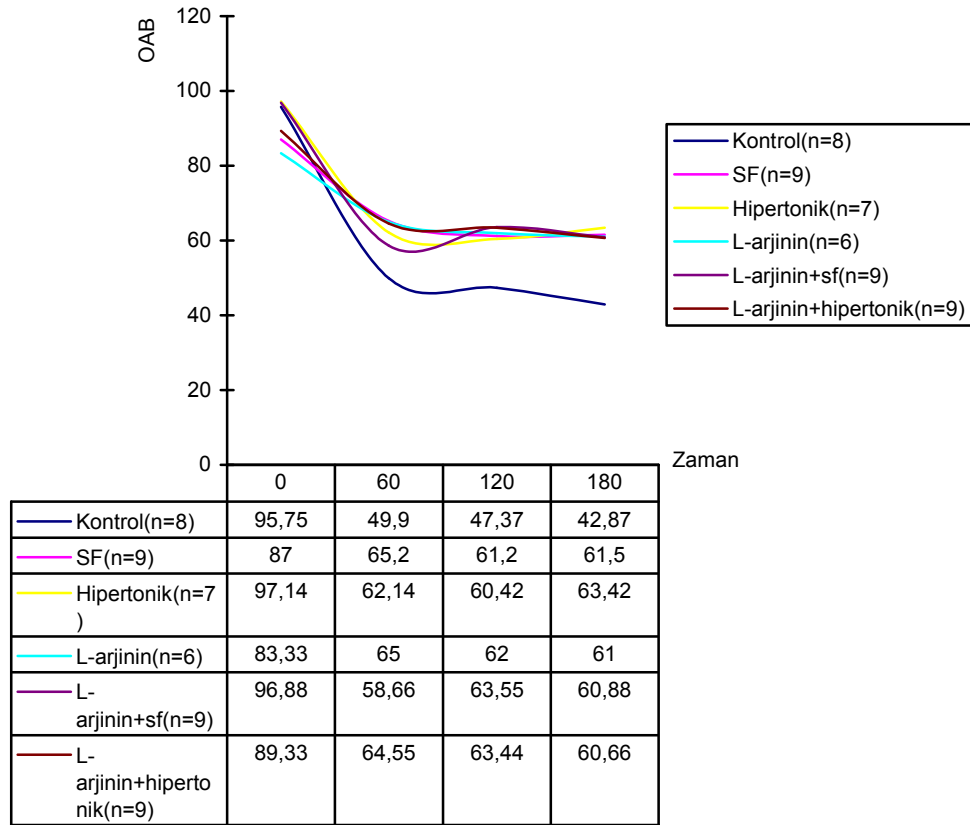
Grupların 3 saat boyunca elde edilen OAB değerleri şekil 10'da gösterilmiştir.

Gruplar arasında 0. dakika ortalama arteriyel basınç değerleri açısından anlamlı fark bulunmadı ($p=0,158$). Tüm gruplarda hedeflenen OAB ile yeterli hemorajik şok yaratıldığı görülmektedir. Tedavi grupları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında 60. ($p=0,000$), 120. ($p=0,000$), ve 180. ($p=0,000$) dakika OAB değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmıştır. Grupların 60. dakika OAB değerleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, tüm gruplarda kontrol grubuna göre anlamlı yükseklik saptanmış olup, en yüksek OAB değerleri sırası ile SF ($p=0,000$) ve L-arjinin ($p=0,000$) gruplarında saptanmıştır.

Grupların 120. dakika OAB değerleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, tüm gruplarda kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı yükseklik saptanmış olup, en yüksek OAB değeri sırasıyla L-arjinin+SF (p=0,00) ve L-arjinin+hipertonik (p=0,00) gruplarında saptanmıştır (p=0,00).

Grupların 180. dakika OAB değerleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, tüm gruplarda kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı yükseklik saptanmış olup, en yüksek OAB değerleri sırasıyla hipertonik (p=0,00), ve SF (p=0,00) gruplarında saptanmıştır.

Ancak tedavi verilen gruplar arasında OAB açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p>0.05).



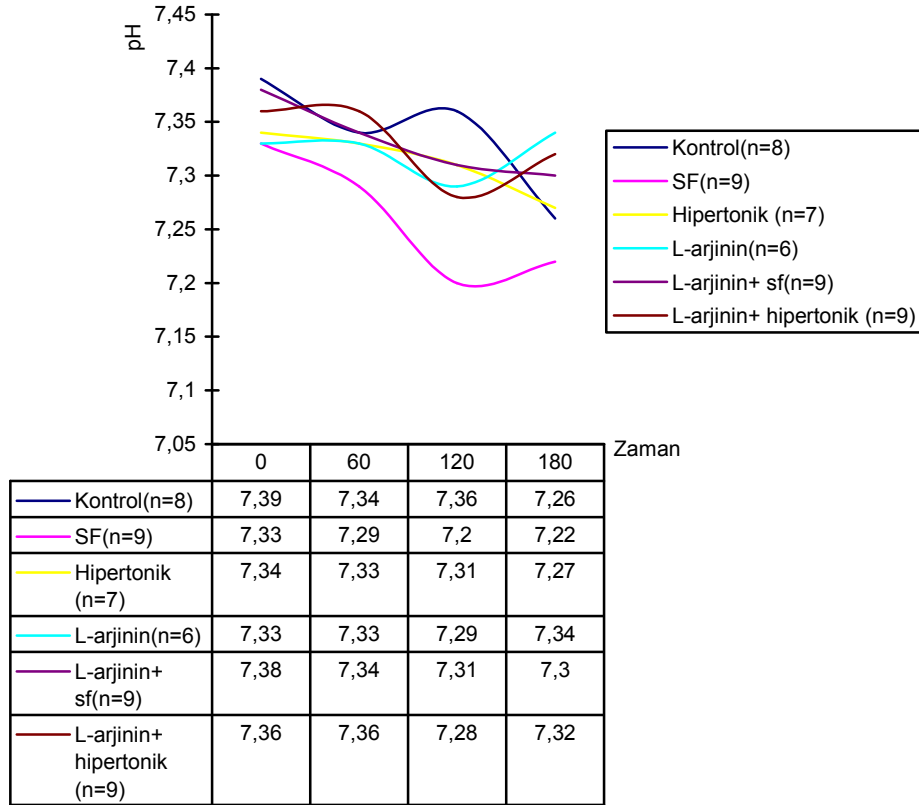
Şekil 10. Grupların OAB ortalama değerlerinin 3 saat boyunca elde edilen değişimi

Grupların pH ortalama değerlerinin 3 saat boyunca elde edilen değişimi Şekil 11'de gösterilmiştir.

Gruplar 0., 1., 2., ve 3. saat pH değerleri açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında 0. saat ($p=0,329$) ve 1. saat ($p=0,436$) pH değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır.

Gruplar arasında 2. saat pH değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p=0,001$). Gruplar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; 2. saat pH değeri açısından SF grubunda, kontrol grubuna göre daha düşük pH değeri bulunmuştur ($p=0,00$). SF grubunda hipertonic ve L-arjinin+SF grubuna göre de daha düşük pH değerleri bulunmuştur (p sırasıyla 0,039 ve 0,019).

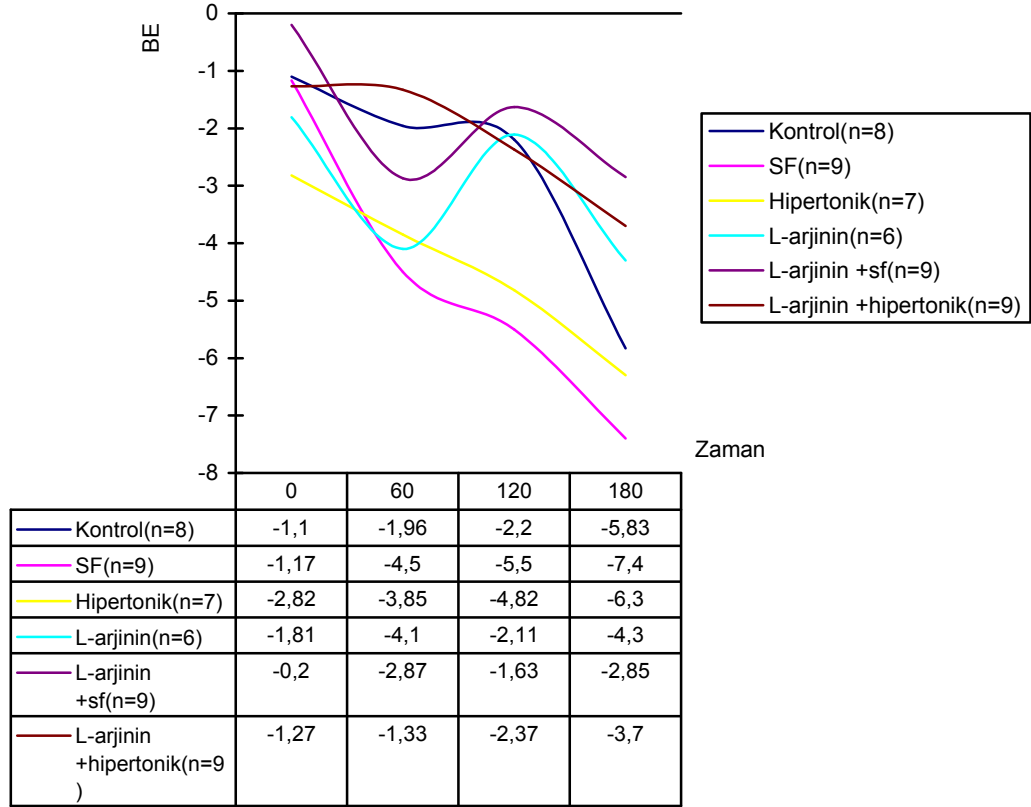
Ancak 3. saat en yüksek pH değeri L-arjinin grubunda saptanmış olsa da bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,191$).



Şekil 11. Grupların ortalama pH ortalama değerlerinin 3 saat boyunca elde edilen değişimi

Grupların BE ortalama değerlerinin 3 saat boyunca elde edilen değişimi Şekil 12'de gösterilmiştir.

Gruplar (kontrol dahil), BE değerleri açısından karşılaştırıldığında, 0. (p=0,248), 1. (p=0,106) saat, 2. saat (p=0,049) ve 3. saat (p=0,211) gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır.



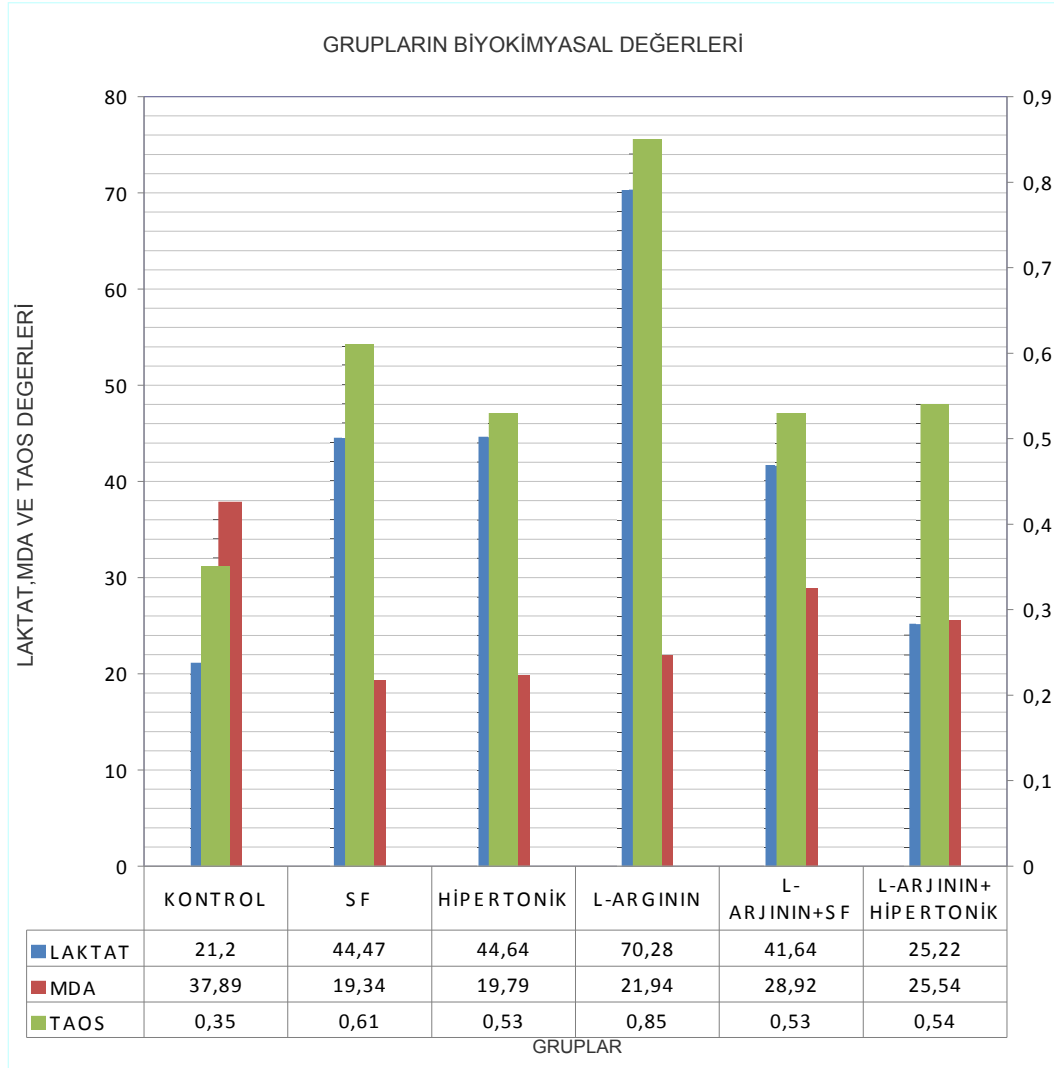
Şekil 12. Grupların ortalama BE değerlerinin 3 saat boyunca elde edilen değişimi

Kontrol grubunun laktat ortalama değeri 21.20 (9,44-32,53) \pm 8,53 iken SF grubunda 44.47 (15.62-85.12) \pm 20.57, hipertonic grubunda 44.64 (3.41-101.58) \pm 31.21, L-arjinin grubunda 70.48 (37.11-109.07) \pm 32.12 , L-arjinin+SF grubunda 41.64 (17.33-71.56) \pm 19.77, L-arjinin+hipertonik grubunda 25.22 (17.11-37.72) \pm 6.75 olarak bulundu.

Kontrol grubunun MDA ortalama değeri 37,89 (24,78-62,20) \pm 10,91 iken, SF grubunda 19.34 (12.46-30.94) \pm 5.45, hipertonic grubunda 19.79 (8.48-30.07) \pm 6.65, L-arjinin grubunda 21.94 (14.49-39.25) \pm 9.38, L-arjinin+SF grubunda 28.92 (14.49-44.42) \pm 10,02, L-arjinin+hipertonik grubunda 25.54 (14.86-48.55) \pm 10,85 idi.

Kontrol grubunun TAOS ortalama değeri 0,355 (0-0,76) \pm 0,26 iken SF grubunda 0,61 (0,01-0,97) \pm 0,31, hipertonic grubunda 0,53 (0-0,87) \pm 0,28, L-arjinin grubunda 0,85 (0,66-0,98) \pm 0,12, L-arjinin+SF grubunda 0,53 (0-0,95) \pm 0,39, L-arjinin+hipertonic grubunda 0,54 (0-0,86) \pm 0,26 idi.

Grupların Laktat, MDA, TAOS değerlerinin karşılaştırılması Şekil13'de gösterilmiştir.



Şekil 13. Grupların biyokimyasal değerlerinin karşılaştırılması

Laktat değeri açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p=0,001$). Laktat değeri açısından L-arjinin grubunda kontrol grubu ve L-arjinin+hipertonic grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek laktat değeri bulunmuştur (sırasıyla $p=0,00$ ve $0,02$)).

Malondialdehit değerleri açısından, gruplar arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p=0,002$). Malondialdehit değerleri açısından; kontrol grubu ile SF grubu karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel anlamlı olup ($p=0,01$), kontrol grubunda daha yüksek MDA saptanmıştır. Hipertonik grubu, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında aradaki fark anlamlı olup ($p=0,02$), kontrol grubunda daha yüksek MDA saptanmıştır. L-arjinin grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında aradaki fark anlamlı olup ($p=0,011$) kontrol grubunda daha yüksek MDA saptanmıştır. L-arjinin+SF ile kontrol grubu karşılaştırıldığında, anlamlı fark görülmemiştir ($p=0,181$).L-arjinin+hipertonik ile kontrol grubu karşılaştırıldığında, anlamlı fark bulunmuş olup, kontrol grubunda daha yüksek MDA değerleri bulunmuştur ($p=0,034$) (Tablo 8).

MDA değerleri açısından tedavi verilen gruplar birbirleri ile karşılaştırıldığında, aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).

Total antioksidan kapasite değerleri açısından; en yüksek TAOS değeri L-arjinin grubunda saptanmasına rağmen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,089$).

Tablo 8. Grupların OAB, nabız pH,BE,Laktat,MDA,TAOS açısından ANOVA yöntemi ile karşılaştırılması

	<i>pH</i>	<i>BE</i>	<i>OAB</i>	<i>Nabız</i>	<i>Laktat</i>	<i>MDA</i>	<i>TAOS</i>
1. saat	,436	,106	,000	,422			
2. saat	,001	,049	,000	,000	0,01	,002	0,089
3. saat	,191	,211	,000	,303			

Tablo 9. Grupların pH, BE, MDA ve Laktat değerleri açısından kontrol grubu ile karşılaştırılmaları

Değerler	(I) GRUP	(J) GRUP	Ortalama Fark (I-J)	Std. Hata	P	95% Güven Aralığı	
						Alt sınır	Üst Sınır
PH_2	sf	kontrol	-,1572 (*)	,03368	,000	-,2453	-,0692
	%7	kontrol	-,0493	,03587	,516	-,1431	,0445
	L-ARJ+SF	kontrol	-,0733	,03743	,201	-,1712	,0245
	L+%0.9	kontrol	-,0472	,03368	,497	-,1353	,0408
	LARJ+NACL %7	kontrol	-,0828	,03368	,072	-,1708	,0053
BE_2	sf	kontrol	-3,3639	1,47198	,105	-7,2131	,4853
	%7	kontrol	-2,6036	1,56782	,339	-6,7034	1,4962
	L-ARJ+SF	kontrol	,1083	1,63601	1,000	-4,1698	4,3865
	L+%0.9	kontrol	,5917	1,47198	,993	-3,2575	4,4409
	LARJ+NACL %7	kontrol	-,1528	1,47198	1,000	-4,0020	3,6964
LAKTAT	sf	kontrol	23,2693	10,17001	,104	-3,3251	49,8637
	%7	kontrol	23,4380	10,83216	,135	-4,8879	51,7640
	L-ARJ+SF	kontrol	49,2804 (*)	11,30334	,000	19,7224	78,8385
	L+%0.9	kontrol	20,4415	10,17001	,183	-6,1529	47,0360
	LARJ+NACL %7	kontrol	4,0182	10,17001	,994	-22,5762	30,6126
MDA	sf	kontrol	-18,5447 (*)	4,45131	,001	-30,1848	-6,9046
	%7	kontrol	-18,1011 (*)	4,74113	,002	-30,4990	-5,7031
	L-ARJ+SF	kontrol	-15,9525 (*)	4,94736	,011	-28,8898	-3,0152
	L+%0.9	kontrol	-8,9647	4,45131	,181	-20,6048	2,6754
	LARJ+NACL %7	kontrol	-12,3525 (*)	4,45131	,034	-23,9926	-,7124

Sayısal olarak apoptozis kontrol grubunda en fazla iken, L-arjinin grubunda en az görülmüştür. L-arjinin eklenmesi ile apoptozis oranlarının düştüğü gözlemlenmekte ise de bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,849$) (Tablo 10).

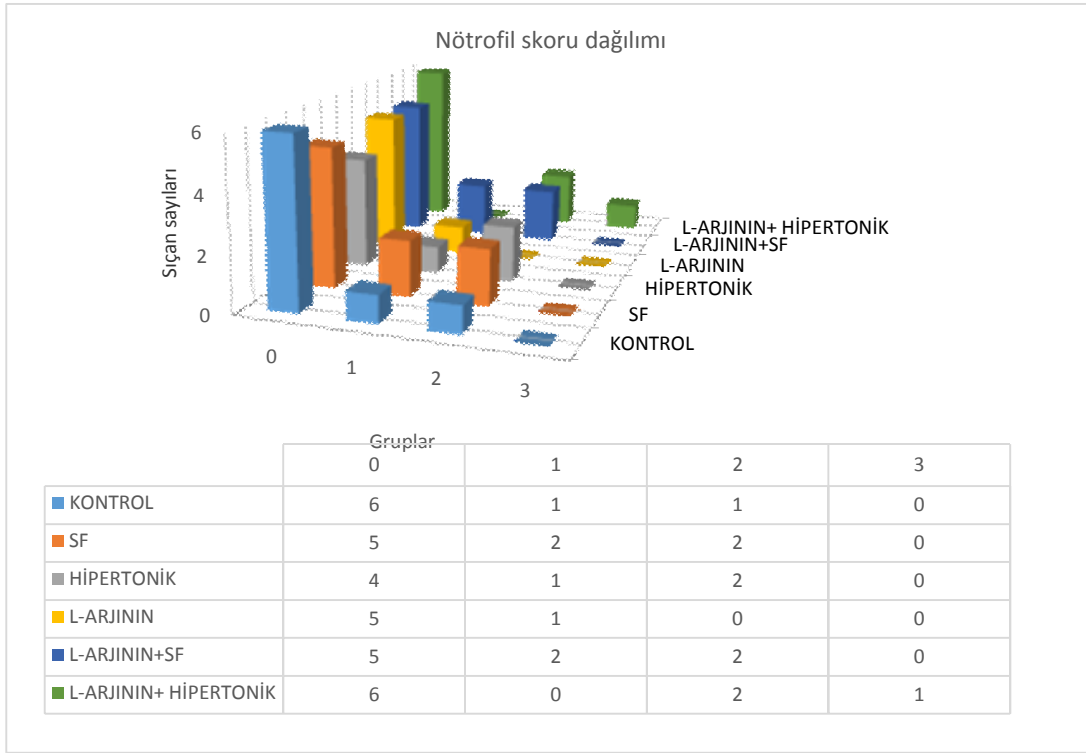
Tablo 10. TUNEL yöntemi ile 40x büyütmede her alanda sayılan apoptotik hücre ortalamaları

KONTROL (n=8)	5,62 (3-10)±2,32
SF (n=9)	5,44 (2-10) ±2,87
HİPERTONİK (n=7)	4,57 (2-8) ±2,14
L-ARJİNİN (n=6)	4,33 (2-6) ±1,36
L-ARJİNİN+SF (n=9)	4,77 (2-8) ±1,98
L-ARJİNİN+HİPERTONİK (n=9)	5,11 (3-7) ±1,83

Nötrofil skoru 0, tüm gruplarda en fazla görülen skor olarak bulunmuştur (Şekil14). Orta ve/veya şiddetli derecede meningeal ve/veya parankimal nötrofil lökosit infiltrasyonu (Skor 3) sadece L-arjinin+hipertonik grubunda saptanmıştır. L-arjinin grubunda hafif ve/veya orta derecede meningeal ve/veya parankimal nötrofil lökosit infiltrasyonu olduğu bulunmuştur. Nötrofil skorları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,878$) (Tablo 11).

Tablo 11. Grupların Hematoksilen-Eozin boyamada 40X büyütmede bakılan nötrofil skorları

	NÖTROFİL SKORU			
	0	1	2	3
KONTROL (n=8)	6	1	1	0
SF (n=9)	5	2	2	0
HİPERTONİK (n=7)	4	1	2	0
L-ARJİNİN (n=6)	5	1	0	0
L-ARJİNİN+SF (n=9)	5	2	2	0
L-ARJİNİN+HİPERTONİK (n=9)	6	0	2	1

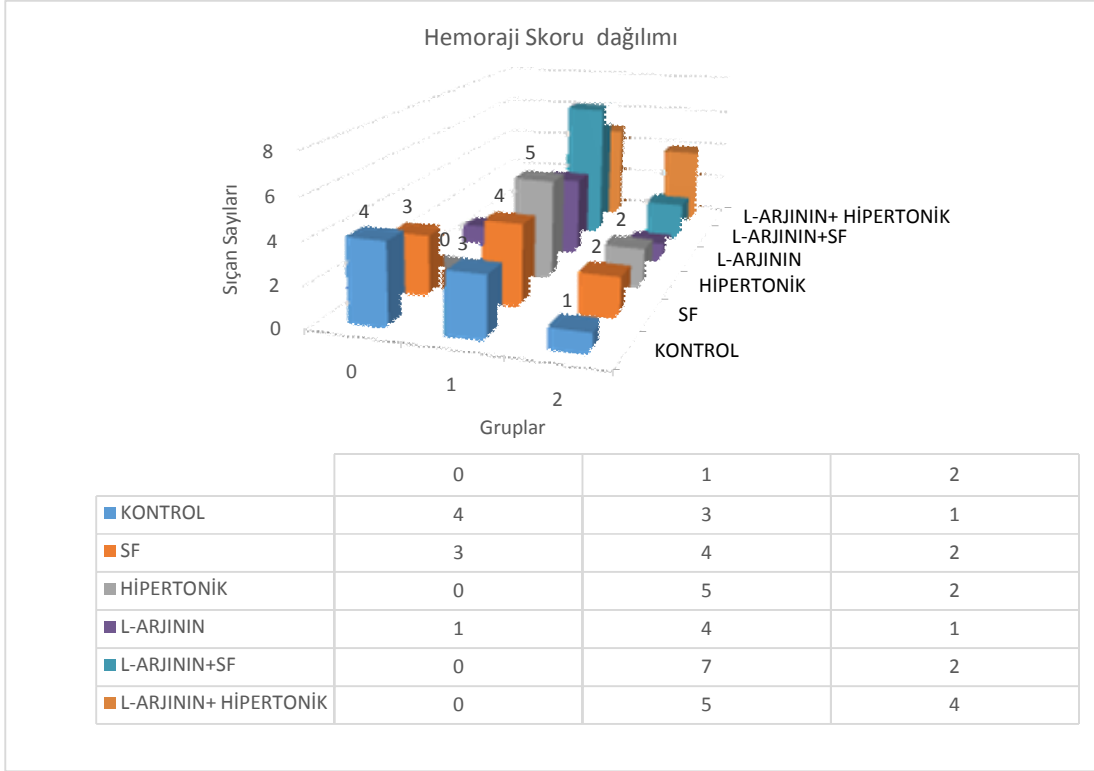


Şekil 14. Grupların nötrofil skorlarına göre dağılımı

Hemoraji skoru gruplar arasında istatistiksel açıdan fark göstermemiştir ($p=0,136$) (Şekil 15). En fazla sayıda orta ve/veya şiddetli derecede meningeal ve/veya parankimal kanama (skor 2) L-Arjinin+hipertonik grubunda saptanmıştır.

Tablo 12. Grupların Hematoksilin Eozin boyamada 40x büyütmede bakılan hemoraji skorları

	HEMORAJİ SKORU		
	0	1	2
KONTROL (n=8)	4	3	1
SF (n=9)	3	4	2
HİPERTONİK (n=7)	0	5	2
L-ARJİNİN (n=6)	1	4	1
L-ARJİNİN+SF (n=9)	0	7	2
L-ARJİNİN+ HİPERTONİK (n=9)	0	5	4



Şekil 15. Grupların hemoraji skorlarına göre dağılımı

TARTIŞMA

Hemorajik şoktaki travma hastalarında sıvı resusitasyonu literatürde zıt görüşler açısından tartışılmıştır. Birlikte beyin yaralanmasının olması bu hastaların yönetimini zorlaştırmaktadır.

Travmatik beyin hasarına maruz kalan hastaların önemli bir kısmına hemorajik şok tablosu eşlik etmektedir. Oluşan beyin ödemi, İKB ve serebral perfüzyon basıncının azalması sonucu oluşan döngüyü durdurmaya yönelik tedavilerin geliştirilmesi ile olası mortalite ve morbiditenin önüne geçilmeye çalışılmaktadır. Bu yüzden travmatik beyin hasarlı hastaların yönetiminde altın saatler rol oynamaktadır.

Günümüzde ideal sıvı resusitasyon arayışının yanı sıra aynı zamanda hücre ölümünü en aza indiren ve antioksidan sistemi destekleyici tedavilerle ilgili çalışmalar önem kazanmaktadır¹¹⁴. Geri döndürülebilir müdahaleler, hipotansiyon ve hipoperfüzyondan koruyarak bu döngünün başlamasını engellemek yada serbest oksijen radikali oluşumunu azaltmak, antioksidan sistemlerin çalışmasını artırarak döngünün yavaşlamasını sağlamaktır^{115,116}.

İntravasküler dolaşımı destekleyecek tedavi konusunda deneysel ve klinik anlamda birçok çalışma yapılmıştır. Travmatik beyin hasarı ve hemorajik şok oluşturulan modeller çeşitlilik göstermektedir. Travmatik beyin hasarının lokal yada diffüz oluşu, kontrollü yada kontrolsüz hemorajik şok modeli seçimi biyokimyasal ve histopatolojik olarak sonuçlar üzerinde etkili iken, tedavilerin de bu sonuçlara katkısı oldukça değişiklik göstermektedir^{114,117}.

Resusitasyon sıvılarının; dozları, hızları, yoğunlukları, kombinasyonları açısından karşılaştırıldığı birçok çalışma olmasına rağmen ideal tedavi konusunda görüş birliği sağlanamamıştır. Hemorajik şok sıvı resusitasyonu ile geri döndürülebilirken, resusitasyon sırasında meydana gelebilecek serebrovasküler kompensatuar mekanizmaların bozulması geri dönüşsüz sekonder beyin hasarına yol açabilmektedir^{116,118}.

Uryu ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada TBH'nı takiben ölenlerin beyin dokusunda ödemli aksonlar ve yüksek oranda α -sinüklein protein birikimi olduğu rapor edilmiştir¹¹⁹. Deneysel çalışmalarda, TBH'nın nöroinflamatuvar yanıtı, nitrostriatal dopaminerjik nöronların progresif kaybını

ve stratal bölgede tirozin hidroksilaz aktivitesinin azalmasını indüklediği gösterilmiştir^{120,121}. Redell ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada beyin travması ve nöron gerilme yaralanması sonucu, mitokondriyal disfonksiyon, proapoptotik mekanizmaların başlaması ve sonuç olarak hücre ölümünün tetiklendiği gösterilmiştir¹²².

Başlangıç resusitasyonu sonrası sıvının idamesi, hastanın ilk sıvı tedavisine yanıtı ve klinik durumuna göre belirlenmektedir. Penetran travmalarda ortalama arteriyel basınç 65mmHg yada sistolik kan basıncı 90mmHg civarında tutulması hedeflenmelidir¹²³⁻¹²⁵. Kafa travması eşlik eden künt travmalarda ise, OAB 105mmHg'nin üzeri ve sistolik kan basıncı 120mmHg üzeri hedeflenmelidir. Fakat halen ideal OAB ve SKB açısından multiple travma hastalarında bir görüş birliği bulunmamaktadır. Çalışmamızda sıvı resusitasyonu için OAB 60mmHg olarak hedeflenmiştir.

Deneyisel modellerde hemorajik şok resusitasyonu için literatürde belirli bir OAB değeri saptanmaz iken¹²⁵⁻¹²⁷, çalışmamızda normotansif resusitasyon üzerine etkisi açısından hemorajik şok için OAB değeri 40mmHg seçilmiştir¹²⁶. Stern ve arkadaşlarının yaptığı deneysel kafa travması ve hemorajik şok modelinde, erken agresif sıvı tedavisinin kanama miktarını arttırdığı ve serebrovasküler parametreleri kontrol altına almada yetersizliklere sebep olduğunu, ılımlı hipotansiyonun (OAB=60mmHg) ise 60 dakikaya kadar iyi tolere edilebildiğini, serebrovasküler hemodinamiklere etkisi olmadığı gösterilmiştir¹²⁷.

Köylü ve arkadaşları deneysel kombine kafa travması ve hemorajik şok modeli uyguladığı 60 rat üzerinde yaptıkları çalışmada, farklı OAB değerlerinde tutulan ve antioksidan(dimetilsülfoksit) verilen ratlarda OAB'ın yeterli serebral perfüzyonu sağlayacak seviyelerde tutulması ile laktik asidoz ve serbest oksijen radikallerinin oluşumunun geri döndürülebileceğini ortaya koymuştur¹²⁸. Çalışmamızda ise bir serbest oksijen radikali olan MDA değerleri kontrol grubuna göre belirgin olarak artmış olarak bulundu. Çalışmamızda ayrıca kan laktat düzeyi SF grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Herhangi bir kristaloid ürün bikarbonat yokluğuna bağlı olarak önceden bulunan metabolik asidozu alevlendirecektir. Çünkü metabolize edilebilen anyonların(örn: laktat, asetat

veya malat) bikarbonata çevrilmesi için yeterli selüler metabolizma ve bir miktar zamana ihtiyaç vardır^{128,146}

Baz açığı şokun ve doku perfüzyonunun önemli bir göstergesidir. Hemorajik şoktaki travma hastalarında sıvı tedavisinin idamesinde önemli bir role sahiptir. Davis ve arkadaşları baz açığı seviyesine göre (2-5 (hafif), 6-14 (orta) ve 15 üzeri (şiddetli)) denekleri 3 gruba ayırmışlardır. Bu gruplara göre deneklerin sıvı ihtiyacı ve ortalama arteriyel basıncı tahmin edilebilmektedir. Yüzde 65 hastada resusitasyona rağmen baz açığındaki artış; devam eden kanamaya işaret edebilmektedir¹²⁹. Davis ve arkadaşları yaptıkları başka bir çalışmada, sıvı resusitasyonu sonrası OAB ve O₂ saturasyonunda düzelme görülmesine rağmen, baz açığının anormal olarak kalabileceğini göstermiştir¹²⁹⁻¹³⁰.

Bazı araştırmacılar resusitasyonun uygunluğunu değerlendirmek için laktat konsantrasyonunun kullanımını savunurlar. Eğer hızlı analizler mevcut değilse agresif resusitasyon sonrası laktat seviyeleri klinik iyileşmenin gerisinde kalabilir. Diğer yazarlar metabolik asidoz büyüklüğünün prognostik değeri olduğunu ve başvuruda ölçülen baz açığının yaralanma şiddeti ve ölümü tahmin etmede plazma laktatından üstün olduğunu öne sürerler. İki bitiş noktası da doku oksijen açığı ve resusitasyonun uygunluğu açısından yararlı geri bildirimler sağlayabilir. Hemorajik şok resusitasyonunda sıvı tedavilerinin karşılaştırıldığı başka bir çalışmada, kontrollü hemorajik şoktaki alkollü 60 rat, SF, RL, ve HES sıvıları ile resusite edilmiştir. Gruplar arasında baz açığına bakıldığında anlamlı farklılıklara rastlanmış olup, akut alkol intoksikasyonu ile birlikte hemorajik şok oluşturulmuş deneklerde tedavide kristaloid ve kolloid solüsyonlarının birlikte verilmesinin hemodinamik parametrelere etkisinin daha iyi olduğu, baz açığına etkisinin olmadığı sonucuna varılmıştır. Çalışmamızda 2. saat baz açığı açısından sıvılar arasında anlamlı fark bulunmuş olup, baz açığı en düşük grup L-arjinin+SF grubu olarak saptanmıştır¹³¹⁻¹³⁷.

Sıvı resusitasyonu konusunda literatürde bir fikir birliğine varılamamıştır. Halen en iyi resusitasyon sıvısı olarak normal salin tavsiye edilmektedir^{116,137}. Yüksek volümlerde oluşabilecek hiperkloremik metabolik asidoz nedeni ile bazı yazarlar salin tedavisi yerine ringer laktatı tercih

etmektedirler. Bazı araştırmalarda normal salinin yüksek volümlerinin kan kaybında artışa ve hiperkoagülabileiteye yol açtığı gösterilmiştir^{136,138-140}

Hipertonik salin günümüzde sık araştırılan ve interstisyel sıvının intravasküler alana osmotik hareketini sağlayan bir resusitasyon sıvısı seçeneği konumundadır. Bazı çalışmalarında kötü klinik sonuçlar gösterilirken, bazı çalışmalar özellikle travmatik beyin hasarı ve hemorajik şok hastalarının hipertonik salin tedavisinden daha fazla yarar göreceğini savunmaktadırlar. Hipertonik salin solüsyonlarının bir çok formu bulunmakla beraber izole hipertonik salin formunun dahi kan basıncında artış ve intrakraniyal basınçta azalma sağladığı gösterilmiştir¹³⁹⁻¹⁴³.

Son çalışmaların çoğu hipertonik salinin intrakraniyal basınç kontrolü, nöron hasarı biyomarkırları, inflamasyon , veya lökosit aktivasyonu gibi değişik sonlanımlarda izotonik kristalloidlerle karşılaştırıldığında yararlı etkileri olduğunu göstermektedir. Ancak, yeni yapılan geniş randomize kontrollü bir çalışmada hemorajik şok oluşturulmamış ve travmatik beyin yaralanması olan hastalarda hipertonik salin tedavisi ile 6 aylık nörolojik sonuçlar veya sağ kalımda bir iyileşme gösterilemedi¹⁴⁴⁻¹⁴⁸.

Çalışmamızda grupların 60. dakika OAB değerleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, tüm gruplarda kontrol grubuna göre anlamlı fark bulunmuş olup, en yüksek değerler sırası SF (p=0,000) ve L-arjinin (p=0,000) grubunda saptanmıştır. Grupların 120. dakika OAB değerleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, tüm gruplarda kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmuş olup, en yüksek OAB değeri L-arjinin+SF ve L-arjinin+hipertonik gruplarında saptanmıştır (p=0,00). Grupların 180. dakika OAB değerleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, tüm gruplarda kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı yükseklik saptanmış olup, en yüksek OAB değeri sırasıyla hipertonik, SF, L-arjinin gruplarında saptanmıştır (p=0,00).

L-arjinin; antioksidan özelliği olması, potent vasodilatör olan nitrik oksitin prekürsörü olması, vital organlara kan akımı sağlaması özelliği ile günümüzde araştırılan bir madde özelliği kazanmıştır¹⁴⁹. Aynı zamanda vital organlara kan akımının hızlanması ile dokunun ihtiyaç duyduğu maddelerin teminine katkıda bulunmaktadır. Hemoraji oluşturulmuş sıçanlarda, L-

arjininin sağkalım oranı ve makrofaj fonksiyonu üzerine etkinliğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır¹⁵⁰.

Normal fizyolojik şartlarda, endotelyal hücrelerde L-arjinin konsantrasyonları bazal nitrik oksit üretimi için yeterli olmakta, fakat, aşırı iskeminin indüklediği nitrik oksit bulunan şartlar altında lokal L-arjinin yeterli olamamaktadır. Bu yüzden, TBH ve hemorajik hipotansiyon durumlarında; erken hemoraji sonrası dönemde ekzojen L-arjinin tedavisi serebral kan akımı artışını sağlamaktadır. Fakat bunun yanı sıra spinal kord hasarı yapılan bir diğer çalışmada ise L-arjininin yada metabolitlerinin nörotoksik olabileceğinden kaynaklanan etki ile spinal kord hasarı olan ratlarda lökomotor fonksiyonunda iyi sonuçlara neden olmadığı gsterilmiřtir¹⁴⁹⁻¹⁵². L-arjinin bu etkinliğinin; serbest oksijen radikali olan MDA ve antioksidan kapasite üzerindeki rolü ve apoptozis sürecine olan etkisi ölçülmesi çalışılmıştır. Çalışmamızda sıvı tedavilerinin beyinde hücre ölümü üzerindeki etkileri çalışıldığından invaziv işlem gerektiren intrakraniyel basıncı ve serebral kan akımı ölçümü yapılmamış olup, L-arjininin bu parametrelere katkısını ölçen başka çalışmalara gerek duyulmaktadır.

Arora ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada kontrollü hemorajik şok modeli oluşturulan ratlarda tedavi gruplarına L-arjinin infüzyonu verilmesinin OAB'de yükselmeye ve laktat seviyesinde azalmaya neden olduğu saptanmıřtır¹⁵³. Çalışmamızda tedavi gruplarına L-arjinin eklenmesi ile OAB'ın arttığı bulunsa da yukarıdaki çalışmanın tersine laktat seviyelerinde yükselmeye neden olduğu bulunmuştur. Bu durumun L-arjininin sistemik etkileri ile bağlantılı olduğunu düşünmekteyiz.

Dewitt ve arkadaşlarının yapmış olduğu deneysel bir çalışmada L-arjinin ve superoksit dismutazın travmatik beyin hasarında serebral kan akımı üzerindeki etkisi araştırılmış, sadece L-arjininin verilen grupta serebral kan akımının düşmediği saptanmıřtır¹⁵⁴

Sell ve arkadaşlarının yaptığı deneysel bir çalışmada, hipertonic resusitasyonun travmatik beyin hasarı ve hemorajik şokta nöronal ve davranışsal sonuçların iyileştirilmesindeki rolü araştırılmıştır. Çalışmanın sonucunda L-arjinin ve hipertonic tedavilerin nöronal gelişim ve kognitif fonksiyonlardaki gelişimi eşit olarak arttırdığı ve tedaviye L-arjinin

eklenmesinin hücrel nöronal yada vasküler hasarı arttırdığı yönünde bir kanıt rastlanmadığı gösterilmiştir¹⁵⁵. Çalışmamızda L-arjinin, L-arjinin+SF ve hipertonic grubunda apoptozis oranları düşük bulundu fakat istatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı. Bu sonucun hemorajik şokta L-arjininin serebral kan akımını artırıcı etkisine bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

L-arjinin ve hipertonic ile ilgili yapılan Prough ve arkadaşları'nın deneysel travmatik beyin hasarı ve hemorajik şok çalışmasında; hipertonic L-arjininin serebral kan akımı ve intrakraniyel basınç artışı üzerindeki etkilerine bakılmış, çalışmamızla benzer olarak pH değerleri zaman içerisinde düşme göstermiş fakat gruplar arasında anlamlı fark görülmemiştir¹⁵⁶. Yapılan çalışmadan farklı olarak, çalışmamızda OAB'in 60., 120. ve 180. dakika değerleri açısından tüm gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur. 1. saatte OAB üzerinde en etkili SF iken, 2. saatte L-arjinin+SF, 3. saatte hipertonic olduğu gözlemlenmiştir. Bu yüzden Prough ve arkadaşlarının çalışmasının aksine çalışmamızda L-arjinin hipertonic ile karşılaştırıldığında hemoraji sonrası OAB üzerindeki etkisi hipertonikte daha yüksek bulunmuştur.

De George ve arkadaşlarının yaptığı başka bir deneysel çalışmada serebral kontüzyon hasarı oluşturulmuş farelerde meydana gelen kontüzyon çapında L-arjininin tek başına bir etkisi olmadığı gösterilmiştir¹⁵⁷. Wada ve arkadaşlarının nitrik oksitin travmatik beyin hasarı kontüzyon üzerine yapmış olduğu araştırmada, travmatik beyin hasarından sonra L-arjinin verilmesi ile kontüzyon çapında kontrol grubuna göre azalma saptandığı gösterilmiştir¹⁵⁸.

L-arjininin nöroinflamasyondaki etkinliğinin araştırıldığı bir deneysel çalışmada; immünreaktif hücrelerinin tutulumunun L-arjinin ile azalma gösterdiği; başka bir patolojik araştırmada ise travmatik beyin hasarı sonrası erken ve yüksek doz verilen L-arjininin kontüzyon hasarını en aza indirdiği gösterilmiştir. Bu çalışmaya benzer olarak Satake ve arkadaşlarının yapmış olduğu spinal kord hasarını takiben nitrik oksidin apoptozis indüksiyonunun araştırıldığı deneysel bir çalışmada, L-arjinin'in spinal kord hasarı sonrası belirli saatlerde verilmesi ile apoptozis önleyici etkinliği gösterilmiştir^{151,159}. Çalışmamızda da genelde literatürle uyumlu olarak travmatik beyin hasarı

sonrası L-arjinin verilmesi ile apoptotik hücrelerin azaldığı saptansa da bu oran istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Travma sonrası verilen L-arjinin ile beyinde apoptozisin ve inflamasyonun azaldığı fakat laktat düzeylerinin arttığı saptanmıştır. Bu durumda nörolojik sekellerin azalması sağlanmakta fakat hemorajik şok yada sıvı resusitasyonunun oluşturmuş olduğu laktat birikimi ise devam etmektedir. Bu durumun L-arjinin paradoks etkisinden kaynaklandığı, ekzojen L-arjinin substratının enzimin Km değerini aştığı zamanki etkisinin olabileceği düşünülmektedir^{153,160,161}.

Çalışmamızda sıçanlarda oluşturulan travmatik beyin hasarı ve hemorajik şok sonrası, sıvı resusitasyonu ve L-arjinin tedavilerinin etkinliği araştırılmıştır. Çalışmamızda kafa travması modeli için motorsiklet kazalarını en iyi simüle eden ve proinflamatuvar mediatörler ve kaspaz sistemleri aktive eden Marmarou metodu kullanılmıştır. Deneysel çalışmalarda hemorajik şok modeli için OAB'a özgü bir kısıtlama olmaz iken, çalışmamızda tedavi etkinliğini ölçebilmek için kontrollü hemorajik şok yöntemi gerçekleştirilmiştir. Ratlarda hemoraji oluşturulurken pıhtılaşma sebebi ile uygulanmada sorun yaşanması ve intraabdominal girişimlerde ısı kaybı ve kontrolsüz kanamaların olması nedeni ile femoral arterden kontrollü hemoraji modeli seçilmiştir. Tek arter kanülasyonu ile diseksiyon sırasında insensibl kayıpların en aza indirgenmesine çalışılmıştır.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda travmatik beyin hasarı ve hemorajik şok modeli oluşturulmuş sıçanlarda sıvı resusitasyonu ve L-arjinin tedavilerinin pH, baz açığı, MDA, total antioksidan kapasite (TAOS) ve apoptozis üzerindeki etkisinin araştırılması amaçlanmıştır. Deney boyunca yaşamını sürdüren 48 adet rat çalışmaya dahil edilmiştir.

- Sıçanların 0. (p=0,07), 60. (p=0,422), ve 180 (p=0,303) dakikalardaki nabız değerleri ortalamaları açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır.
- İkinci saat nabız değerleri; gruplar arasında istatistiksel olarak farklılık göstermiş olup, hipertonic grubu kontrol (p=0,025), L-arjinin+SF (p=0,01) ve L-arjinin+hipertonic (p=0,00) gruplarına göre istatistiksel olarak daha yüksek nabız oranına sahip bulunmuştur.
- OAB değerleri birinci saatte SF grubunda, ikinci saatte L-arjinin+SF, üçüncü saatte ise hipertonic grubunda yüksek saptandı (p= 0,000).
- Gruplar, 2. saat pH değeri açısından karşılaştırıldığında, kontrol grubu ile SF grubu arasında fark saptanmış olup, SF grubunda kontrole göre daha düşük pH bulundu (p=0,000). Diğer tedavi grupları ile karşılaştırıldığında; SF grubu; hipertonic(p=0,039) ve L-arjinin+SF(0.019) grubuna göre de daha düşük pH'ya sahip olarak bulunmuştur.
- Birinci saatte BE değeri en iyi grup L-arjinin ve L-arjinin+SF grubu olarak bulunmasına rağmen, istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0,211).
- Laktat düzeyi L-arjinin grubunda kontrol grubu ve L-arjinin+hipertonic grubuna göre daha yüksek bulundu (sırasıyla p=0,01 ve 0.02).
- Kontrol grubunda; SF, hipertonic, L-arjinin grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek MDA değerleri saptanmıştır.
- TAOS değeri açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,089). En yüksek TAOS değeri L-arjinin grubunda saptanmıştır.
- Apoptozis en fazla kontrol grubunda, en az L-arjinin grubunda görülmüştür. Ancak L-arjinin eklenmesi ile apoptozis oranlarının düştüğü

gözlemlenmekte ise de bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,849).

- Nötrofil skorları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,878). Tüm gruplarda en fazla görülen nötrofil skoru "0" olarak saptanmıştır. Meningeal lökosit infiltrasyonunun en az olduğu grup L-arjinin grubu olarak saptandı.

- Hemoraji skoru gruplar arasında istatistiksel açıdan fark göstermemiştir (p=0,136).

Sonuç olarak L-arjinin ve resusitasyon sıvıları ile OAB ve TAOS değerlerinde iyileşme, MDA ve apoptozis oranlarında düşme bulunsa da; ilginç olarak laktat düzeylerinde artış ve pH değerinde kötüleşme saptanmıştır. Ortalama arteriyel basıncı yükseltmesi açısından SF dışında hipertonik, L-arjinin+hipertonik ve L-arjinin+SF solüsyonları etkili birer resusitasyon sıvısı seçeneği olarak değerlendirilebilir. Ayrıca istatistiksel olarak anlamlı olmasa da L-arjinin, antioksidan sistemler ve apoptozis üzerinde olumlu etkisi nedeniyle, kafa travması ve hemorajik şoklu hastalarda sıvı resusitasyonunda tedavi seçeneği olabilir.

KAYNAKLAR

1. Rutland-Brown W, Langlois JA, Thomas KE, Xi YL. Incidence of traumatic brain injury in the United States, 2003. *J Head Trauma Rehabil* 2006; 21:544.
2. Bilen A. Travma ve ağrı. Sözüer E, editör. *Acil Yardım ve Travma El Kitabı*. 1. Baskı. Ankara: Feryal Matbaacılık; 1997; 425-37.
3. Tagliaferri F, Compagnone C, Korsic M, et al. A systematic review of brain injury epidemiology in Europe. *Acta Neurochir (Wien)* 2006; 148:255.
4. Colwell C. Initial evaluation and management of shock in adult trauma. *Uptodate*, May, 2011;1-9.
5. Dewitt DS, Smith DG, Deyo DJ et al. L-arginine and superoxide dismutase prevent or reverse cerebral hypoperfusion after fluid-percussion traumatic brain injury. *Journal of neurotrauma*, 1997, 14.4: 223-233.
6. Langlois JA, Rutland-Brown W, Thomas KE. Traumatic brain injury in the United States: emergency department visits, hospitalizations, and deaths. Centers for Disease Control and prevention, Atlanta, 2006:15-33
7. Atci IB, Albayrak S, Ayden O et al. "Retrospective Analysis Of 11,383 Patients Admitted To The Emergency Department With Head Trauma Within 2 Years." *Internet Journal of Emergency Medicine* 8.1 2013;1-5.
8. Van Leeuwen N, Lingsma HF, Perel P et al. "Prognostic Value of Major Extracranial Injury in Traumatic Brain Injury: An Individual Patient Data Meta-analysis in 39 274 Patients." *Neurosurgery* 70.4 2012: 811-818.
9. Williamson JB, Heilman KM, Porges EC et al. "A possible mechanism for PTSD symptoms in patients with traumatic brain injury: central autonomic network disruption." *Frontiers in Neuroengineering* 6 2013;5-36.
10. Zaloshnja E, Miller T, Langlois JA et al. "Prevalence of long-term disability from traumatic brain injury in the civilian population of the United States, 2005." *The Journal of head trauma rehabilitation* 23.6 2008: 394-400.
11. Kung WM, Tsai SH, Chiu WT et al. "Correlation between Glasgow coma score components and survival in patients with traumatic brain injury." *Injury* 42.9 (2011): 940-944.
12. Stead LG, Wijdicks EF, Bhagra A, et al. Validation of a new coma scale, the FOUR score, in the emergency department. *Neurocrit Care* 2009; 10:50.

13. Wijdicks EF, Bamlet WR, Maramattom BV, et al. Validation of a new coma scale: The FOUR Score. *Ann Neurol* 2005; 58:585.
14. Eken C, Kartal M, Bacanli A, Eray O. Comparison of the Full Outline of Unresponsiveness Score Coma Scale and the Glasgow Coma Scale in an emergency setting population. *Eur J Emerg Med* 2009; 16:29.
15. Marshall LF, Marshall SB, Klauber MR, et al. The diagnosis of head injury requires a classification based on computed axial tomography. *J Neurotrauma* 1992; 9 Suppl 1:
16. Maas AI, Hukkelhoven CW, Marshall LF, Steyerberg EW. Prediction of outcome in traumatic brain injury with computed tomographic characteristics: a comparison between the computed tomographic classification and combinations of computed tomographic predictors. *Neurosurgery* 2005; 57:1173.
17. Harhangi BS, Kompanje EJ, Leebeek FW, Maas AI. Coagulation disorders after traumatic brain injury. *Acta Neurochir (Wien)* 2008; 150:165.
18. Allard CB, Scarpelini S, Rhind SG, et al. Abnormal coagulation tests are associated with progression of traumatic intracranial hemorrhage. *J Trauma* 2009; 67:959.
19. Wafaisade A, Lefering R, Tjardes T, et al. Acute coagulopathy in isolated blunt traumatic brain injury. *Neurocrit Care* 2010; 12:211.
20. Murray GD, Butcher I, Mchugh GS, et al. Multivariable prognostic analysis in traumatic brain injury: results from the IMPACT study. *J Neurotrauma* 2007; 24:329.
21. Zehtabchi S, Soghoian S, Liu Y, et al. The association of coagulopathy and traumatic brain injury in patients with isolated head injury. *Resuscitation* 2008; 76:52.
22. Harhangi BS, Kompanje EJ, Leebeek FW, Maas AI. Coagulation disorders after traumatic brain injury. *Acta Neurochir (Wien)* 2008; 150:165
23. Kroemer G, Galluzzi L, Brenner C. Mitochondrial membrane permeabilization in cell death. *Physiol Rev* 2007; 87:99.
24. Morganti-Kossmann MC, Rancan M, Stahel PF, Kossmann T. Inflammatory response in acute traumatic brain injury: a double-edged sword. *Curr Opin Crit Care* 2002; 8:101.

25. Oertel M, Boscardin WJ, Obrist WD, et al. Posttraumatic vasospasm: the epidemiology, severity, and time course of an underestimated phenomenon: a prospective study performed in 299 Patients. *J Neurosurg* 2005; 103:812.
26. Vespa P, Bergsneider M, Hattori N, et al. Metabolic crisis without brain ischemia is common after traumatic brain injury: a combined microdialysis and positron emission tomography study. *J Cereb Blood Flow Metab* 2005; 25:763.
27. Yi JH, Hazell AS. Excitotoxic mechanisms and the role of astrocytic glutamate transporters in traumatic brain injury. *Neurochem Int* 2006; 48:394
28. Servadei F, Murray GD, Penny K, et al. The value of the "worst" computed tomographic scan in clinical studies of moderate and severe head injury. European Brain Injury Consortium. *Neurosurgery* 2000; 46:70.
29. Chang EF, Meeker M, Holland MC. Acute traumatic intraparenchymal hemorrhage: risk factors for progression in the early post-injury period. *Neurosurgery* 2006; 58:647
30. Oertel M, Kelly DF, mcarthur D, et al. Progressive hemorrhage after head trauma: predictors and consequences of the evolving injury. *J Neurosurg* 2002; 96:109.
31. Narayan RK, Maas AI, Servadei F, et al. Progression of traumatic intracerebral hemorrhage: a prospective observational study. *J Neurotrauma* 2008; 25:629
32. Thomas BW, Mejia VA, Maxwell RA, et al. Scheduled repeat CT scanning for traumatic brain injury remains important in assessing head injury progression. *J Am Coll Surg* 2010; 210:824
33. Cannon FF, Namdarian B, Ee JL, et al. Do routinely repeated computed tomography scans in traumatic brain injury influence management? A prospective observational study in a level 1 trauma center. *Ann Surg* 2011; 254:1028
34. Kaups KL, Davis JW, Parks SN. Routinely repeated computed tomography after blunt head trauma: does it benefit patients? *J Trauma* 2004; 56:475
35. Huang AP, Lee CW, Hsieh HJ, et al. Early parenchymal contrast extravasation predicts subsequent hemorrhage progression, clinical

deterioration, and need for surgery in patients with traumatic cerebral contusion. *J Trauma* 2011; 71:1593

36. Brain Trauma Foundation, American Association of Neurological Surgeons, Congress of Neurological Surgeons, et al. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. I. Blood pressure and oxygenation. *J Neurotrauma* 2007; 24 Suppl 1:S7

37. Mchugh GS, Engel DC, Butcher I, et al. Prognostic value of secondary insults in traumatic brain injury: results from the IMPACT study. *J Neurotrauma* 2007; 24:287

38. Davis DP, Peay J, Sise MJ, et al. Prehospital airway and ventilation management: a trauma score and injury severity score-based analysis. *J Trauma* 2010; 69:294.

39. Gaither JB, Spaitte DW, Bobrow BJ, et al. Balancing the potential risks and benefits of out-of-hospital intubation in traumatic brain injury: the intubation/hyperventilation effect. *Ann Emerg Med* 2012; 60:732.

40. Bernard SA, Nguyen V, Cameron P, et al. Prehospital rapid sequence intubation improves functional outcome for patients with severe traumatic brain injury: a randomized controlled trial. *Ann Surg* 2010; 252:959.

41. Cooper DJ, Myles PS, Mcdermott FT, et al. Prehospital hypertonic saline resuscitation of patients with hypotension and severe traumatic brain injury: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291:1350.

42. Bulger EM, May S, Brasel KJ, et al. Out-of-hospital hypertonic resuscitation following severe traumatic brain injury: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 304:1455.

43. SAFE Study Investigators, Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group, Australian Red Cross Blood Service, et al. Saline or albumin for fluid resuscitation in patients with traumatic brain injury. *N Engl J Med* 2007; 357:874.

44. Thomas BW, Mejia VA, Maxwell RA, et al. Scheduled repeat CT scanning for traumatic brain injury remains important in assessing head injury progression. *J Am Coll Surg* 2010; 210:824

45. Brain Trauma Foundation, American Association of Neurological Surgeons, Congress of Neurological Surgeons, et al. Guidelines for the

- management of severe traumatic brain injury. V. Deep vein thrombosis prophylaxis. *J Neurotrauma* 2007; 24 Suppl 1:S32.
46. Reiff DA, Haricharan RN, Bullington NM, et al. Traumatic brain injury is associated with the development of deep vein thrombosis independent of pharmacological prophylaxis. *J Trauma* 2009; 66:1436
47. Perel P, Yanagawa T, Bunn F, et al. Nutritional support for head-injured patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; :CD001530.
48. Brain Trauma Foundation, American Association of Neurological Surgeons, Congress of Neurological Surgeons, et al. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. XII. Nutrition. *J Neurotrauma* 2007; 24 Suppl 1:S77
49. Brain Trauma Foundation, American Association of Neurological Surgeons, Congress of Neurological Surgeons, et al. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury.VI. Indications for intracranial pressure monitoring. *J Neurotrauma* 2007; 24 Suppl 1:S37
50. Zheng BA, et al. Alterations in tissue oxygen consumption and extraction after trauma and hemorrhagic shock. *Critical care medicine*, 2000, 28.8: 2837-2842.
51. Britt LD, Weireter LJ Jr, Riblet JL, et al. Priorities in the management of profound shock. *Surg Clin North Am* 1996; 76:645.
52. Mackenzie, EJ, Siegel, JH, Shapiro S, Moody,M, et al. Functional recovery and medical costs of trauma: an analysis by type and severity of injury. *Journal of Trauma-Injury, Infection, and Critical Care*, 1988;28(3), 281-297.
53. Siegel JH. The effect of associated injuries, blood loss, and oxygen debt on death and disability in blunt traumatic brain injury: the need for early physiologic predictors of severity. *J Neurotrauma* 1995; 12:579.
54. Vukmir RB, Bircher N, Safar P. Sodium bicarbonate in cardiac arrest: a reappraisal. *Am J Emerg Med* 1996; 14:192.
55. Hindman BJ. Sodium bicarbonate in the treatment of subtypes of acute lactic acidosis: physiologic considerations. *Anesthesiology* 1990; 72:1064.
56. Özşaraç M, Karcıoğlu Ö, Topaçoğlu H, et al. Hemorajik şokta tanı, fizyopatoloji ve genel yaklaşım akademik *Acil Tıp Dergisi* 2004;2:23-29.

57. Mizushima Y, Ueno M, Watanabe H, et al. Discrepancy between heart rate and makers of hypoperfusion is a predictor of mortality in trauma patients. *J Trauma* 2011; 71:789.
58. Oyetunji TA, Chang DC, Crompton JG, et al. Redefining hypotension in the elderly: normotension is not reassuring. *Arch Surg* 2011; 146:865.
59. Cotton BA, Jerome R, Collier BR, et al. Guidelines for prehospital fluid resuscitation in the injured patient. *J Trauma* 2009; 67:389.
60. Southorn PA, Powis G. Free radicals in medicine II: Involvement in human disease. *Mayo Clin Proc* 1988; 63: 390-08.
61. Aruoma OI. Free radicals, oxidative stress, and antioxidants in human health and disease. *J Am Oil Chem Soc* 1998; 75: 199–212.
62. Gulcin I, Oktay M, Kufrevioglu OI, et al. Determination of antioxidant activity of lichen *Cetraria islandica* (L). *Ach J Ethnopharm* 2002; 79: 325–329.
63. Ikeda Y, Long DM. The Molecular basis of Brain Injury and Brain Edema: The role of oxygen free radicals. *Neurosurgery* 1990; 27: 1-11.
64. Schmidley JW. Free Radicals in central nervous system ischemia. *Stroke* 1990; 21 (7):1086-90.
65. Kubes P, Mccafferty DM, Nitric oxide and intestinal inflammation. *American Journal of Medicine*. 2000; 109:150-158.
66. Durate ID, Lorenzetti BB, Ferreira SH. E al. Peripheral analgesia and activation of nocgmp pathway. *Eur J Pharmacol* 1991; 206:163-4.
67. Haeflinger IO, Flammer J, Luscher TF. Nitric oxide and endothelium are important regulators of human opthalmic artery. *Invest Ophtalmol Vis Sci* 1992; 33 (7):2340-8.
68. Burnett AI, Lowenstien CJ, Bredt DS. Nitric oxide a physiologic mediator of penilerection. *Science*. 1992; 257: 401-403.
69. Stark ME, Szurszewski JH. Role of nitric oxide in gastrointestinal and hepaticfuction disease. *Gastroenterology* 1992; 103:1928-1949.
70. Bachmann S, Mundel P. Nitric oxide in the kidney:Synthesis, localisation and function. *Am. J Kidn Dis*. 1994; 24 (1): 112-129.
71. Bossenge E. Coronary vasomotor responses: role of endothelium and nitrovasodilators. *Cardiovasc Drug Ther (USA)*. 1994; 8 (4): 601-610

72. Angele MK, Smail N, Knöferl MW. L-arginine restores splenocyte functions after trauma and hemorrhage potentially by improving splenic blood flow. *American Journal of Physiology*. 1999; 276:C145-C151.
73. Angele MK, Smail N, Wang P. L-arginine restores the depressed cardiac output and regional perfusion after trauma-hemorrhage. *Surgery*. 1998; 124:394-402.
74. Percival, M. Antioxidants. *Clinical nutrition insights*, 1998, 31: 1-4.
75. Halliwell B. (1994). Free radicals, antioxidants and human disease: curiosity, cause or consequence? *Lancet*, 344: 721-724.
76. Halliwell B. (1996). Antioxidants in human health and disease. *Annu Rev Nutr*, 16: 33-50.
77. Halliwell B, Gutteridge JMC. (1999). *Free Radicals in Biology and Medicine*. 3rd edn. Oxford University Press, New York.
78. Coşkun T. *Amino Asit Metabolizması ve Bozuklukları*. Ankara: Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Yayınları, 2003: 43-73
79. Murray RK, Mayes PA, Rodwell VW, Granner DK, Harper's *Biochemistry* (26th ed). London: Prentice-Hall International, 2003: 1-25
80. Wu G, Morris M. Arginine metabolism: nitric oxide and beyond. *Biochem J* 1998; 336: 1-17
81. Castillo L, Sanchez M, Vogt J, et al Plasma arginine, citrulline and ornithine kinetics in adults, with observations on nitric oxide synthesis. *Am J Physiol* 1995; 268: 360-367
82. Imms FJ, London DR, Neame RL. The secretion of catecholamines from adrenal gland following arginine infusion in the rat. *J Physiol* 1969; 200: 55-56
83. Palmer JP, Walter RM, Ensink JW. Arginine-stimulated acute phase insulin and glucagon secretion in normal man. *Diabetes* 1975; 24: 735-740
84. Rackoff JS, Siler TM, Sinha YN, et al. Protactin and growth hormone release in response to sequential stimulation by arginine and synthetic TRF. *J Clin Endocrinol Metab* 1973; 37: 641-644
85. Knopf RF, Conn JW, Fajans SS, et al. Plasma growth hormone response to intravenous administration of amino acids. *J Clin Endocrinol Metab* 1965; 25: 1140-1144

86. Merime TJ, Lillicrap DA, Rabinowitz D, effect of arginine on serum levels of human growth hormone. *Lancet* 1965; 2:668-670
87. Brittenden J, Heys SD, Ross J, et al Natural cytotoxicity in breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy: effects of L-arginine supplementation. *Eur J Surg Oncol* 1994; 20:467-472
88. Brittenden J, Park KGM, Heys SD, et al L-arginine stimulates host defenses in patients with breast cancer. *Surgery* 1994;115:205-212
89. Cherian L, Chacko G, Goodman JC et al. Cerebral hemodynamic effects of phenylephrine and L-arginine after cortical impact injury. *Critical care medicine*, 1999, 27.11: 2512-2517.
90. Vaux DL, Haecker, G. And Strasser, A., An evolutionary perspective on apoptosis. *Cell* 76: 1994; 777-779,
91. Öniz H., Apoptosis: The Death Decision, *SSK Tepecik Hast. Derg.* 2004; 14: 1 1-20.
92. Lipponen P, Aaltomaa S, Kosma VM, Syrjänen K. Apoptosis in breast cancer as related to histopathological characteristics and prognosis. *Eur J Cancer*. 1994; 30A (14): 2068-73.
93. Öztürk F, Apoptoz, *İnönü Üniv. Tıp Fakültesi Dergisi* 2002; 9:2143- 148.
94. Cohen JJ, Apoptosis, *Immunology Today* 1993; 14: 3 126-130.58.
95. Friedlander R.M, Apoptosis and Caspases in Neurodegenerative Diseases, *N. Engl.J. Med.* 2003; 348: 14 1365-1375.
96. Nicholson DW. Caspase structure, proteolytic substrates, and function during apoptotic cell death. *Cell Death Differ* 1999; 6:1028-1042.
97. Alnemri ES, Livingston DJ, Nicholson DW, Salvesen G, Thornberry NA, Wong wwand et al. Human ICE/CED-3 protease nomenclature. *Cell* 1996; 87 (2): 171
98. Thornberry NA, Rano TA, Peterson EP, Rasper DM, Timkey T, Garcia-calvom, et al. A combinatorial approach defines specificities of members of the caspase family and granzyme B. Functional relationships established for key mediators of apoptosis. *J. Biol. Chem.* 1997; 272: 17907 – 17911
99. Yılmaz N, Peñçe S, Kaspazlar, *İbni Sina Tıp Dergisi*, 7 2002; 127-145.
100. Thornberry N A, The caspase family of cysteine proteases, *British Medical Bulletin*, 1996; 53: 3 478-490.

101. Budihardjo I, Oliver H, Lutter M, Luo X et al. Biochemical pathways of caspase activation during apoptosis, *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 1999; 15 269–290.
102. Eckhart L, Uthman A, Sipos W, Tschachler E, Genome Sequence Comparison Reveals Independent Inactivation of the Caspase-15 Gene in Different Evolutionary Lineages of Mammals, *Mol. Biol. Evol.* 2006; 23: 11 2081-2089.
103. Onur R, Semerciöz A, Orhan I, Yekeler H., The effects of melatonin and the antioxidant defence system on apoptosis regulator proteins (Bax and Bcl-2) in experimentally induced varicocele, *Urological Research.* 2004; 32: 3 204-208.
104. Baydas G, Reiter RJ, Akbulut M, Tuzcu M, Tamer SG, Melatonin inhibits neural apoptosis induced by homocysteine in hippocampus of rats via inhibition of cytochrome C translocation and caspase-3 activation and by regulating pro- and anti-apoptotic protein levels, *Neuroscience* 2005; 135:3 879-886.
105. Orrenius S., Mitochondrial regulation of apoptotic cell death, *Toxicology Letters* 2004;149:1-3 19-23.
106. Wyllie AH, Kerr JF, Currie AR. Cell death: the significance of apoptosis. *Int Rev Cytol.* 1980;68:251-306.
107. Matsushita K, Wu Y, Qiu J, et al. Fas Receptor and Neuronal Cell Death after Spinal Cord Ischemia, *The Journal of Neuroscience.* 2000; 20: 18 6879-6887.
108. Oseborough R, Lin D, Gao A, et al. DNA damage and repair in human spinal cord following ischemia reperfusion injury, *Journal of Cardiothoracic-Renal Research.* 2006; 1:2 141-145.
109. Carloni S, Mazzoni E, Cimino M, et al. Simvastatin reduces caspase-3 activation and inflammatory markers induced by hypoxia-ischemia in the newborn rat, *Neurobiology of Disease.* 2006; 21: 1 119 -126.
110. Schuler M. and Gren D.R., Mechanisms of p53-dependent apoptosis, *Biochem. Soc. Trans.* 2001; 29 684–688.
111. Berliocchi L., Bano D. and Nicotera P., Ca²⁺ signals and death programmes in neurons, *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B: Biol. Sci.* 2005; 360: 1 2255- 2258.

112. Parton M, Dowsett M, Smith I. Studies of apoptosis in breast cancer. *BMJ: British Medical Journal*, 2001, 322.7301: 1528
113. Stern S., Rice J., Philbin N. et al Resuscitation with the hemoglobin-based oxygen carrier, HBOC-201, in a swine model of severe uncontrolled hemorrhage and traumatic brain injury. *Shock* 2009;31 (1), 64-79.
114. Tisherman SA. Trauma fluid resuscitation in 2010. *J Trauma* 2003; 54:231.
115. Levin H; Shum D; Chan R. *Understanding Traumatic Brain Injury: Current Research and Future Directions*. Oxford University Press, 2014;57-133
116. Colwell, C. Initial evaluation and management of shock in adult trauma. *Uptodate*, may, 2011, 19.
117. Kiraly LN, Differding JA, Enomoto TM, et al. Resuscitation with normal saline (NS) vs. Lactated ringers (LR) modulates hypercoagulability and leads to increased blood loss in an uncontrolled hemorrhagic shock swine model. *J Trauma* 2006; 61:57.
118. Faraci FM, Heistad DD Regulation of the cerebral circulation: role of endothelium and potassium channels. *Physiological Reviews*, 1998, 78.1: 53-98
119. Uryu K, Giasson BI, Longhi L, et al. Age-dependent synuclein pathology following traumatic brain injury in mice. *Exp Neurol* 2003; 184:214–24.
120. Hutson CB, Lazo CR, Mortazavi F, et al. Traumatic brain injury in adult rats causes progressive nigrostriatal dopaminergic cell loss and enhanced vulnerability to the pesticide paraquat. *J Neurotrauma* 2011; 28:1783–801
121. Onizuka S, Yonaha T, Tamura R, et al. Lidocaine depolarizes the mitochondrial membrane potential by intracellular alkalization in rat dorsal root ganglion neurons. *J Anesth* 2011;25:229–39
122. Redell JB, Moore AN, Grill RJ, et al. Analysis of functional pathways altered after mild traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2013;30: 752–64.
123. Wilson, Michael; DAVIS, Daniel P.; COIMBRA, Raul. Diagnosis and monitoring of hemorrhagic shock during the initial resuscitation of multiple trauma patients: a review. *The Journal of emergency medicine*, 2003, 24.4: 413-422.
124. Shutter LA; Narayan RK. Blood pressure management in traumatic brain injury. *Annals of emergency medicine*, 2008, 51.3:37-38.

125. Reilly PM, Wilkins KB, Fuh KC, et al: The mesenteric hemodynamic response to circulatory shock: an overview. *Shock* 15: 329, 2001.[PMID: 11336191].
126. Fox JG, Cohen BJ, Loew FM. Laboratory animal medicine. American Collage of Laboratory Animal Medicine Serials. Florida: Academic Press; 1984. p. 153.
127. Stern SA, Zink BJ, Mertz M, Wang X, Dronen SC., Effect of initially limited resuscitation in a combined model of fluid-percussion brain injury and severe uncontrolled hemorrhagic shock., *J Neurosurg.* 2000 Aug;93(2):305-14.
128. Köylü R, Ak A, Köylü Ö, Cander B, Gökalp A. Deneysel kombine kafa travması ve hemorajik şok modelinde sıvı resusitasyonu ve antioksidan tedavinin beyin doku laktik asidozu ve lipid peroksidasyonu üzerine etkileri *Akademik Acil Tıp Dergisi* 2006; 4:8
129. Davis JW, Shackford SR, Holbrook TL. Base deficit as a sensitive indicator of compensated shock and tissue oxygen utilization.*Surg Gynecol Obstet* 1991;173:473–6.
130. Davis JW, Parks SN, Kaups KL, Gladen HE, O'Donnell-Nicol S.Admission base deficit predicts transfusion requirements and risk
131. Baue AE. Physiology of shock and injury. In: *Shock and Resuscitation*, Gelder ER (Ed), McGraw-Hill, New York 1993.
132. Mizock BA, Falk JL. Lactic acidosis in critical illness. *Crit Care Med* 1992; 20:80.
133. Mikulaschek A, Henry SM, Donovan R, Scalea TM. Serum lactate is not predicted by anion gap or base excess after trauma resuscitation. *J Trauma* 1996; 40:218.
134. Bannon MP, O'Neill CM, Martin M, et al. Central venous oxygen saturation, arterial base deficit, and lactate concentration in trauma patients. *Am Surg* 1995; 61:738.
135. Davis JW, Parks SN, Kaups KL, et al. Admission base deficit predicts transfusion requirements and risk of complications. *J Trauma* 1996; 41:769.

136. Wilson M, Davis DP, Coimbra R. Diagnosis and monitoring of hemorrhagic shock during the initial resuscitation of multiple trauma patients: a review. *J Emerg Med* 2003; 24:413.
137. Tisherman SA, Barie P, Bokhari F, et al. Clinical practice guideline: endpoints of resuscitation. *J Trauma* 2004; 57:898.
138. Capone, A. C., Safar, P., Stezoski, W., Tisherman, S., & Peitzman, A. B. (1995). Improved outcome with fluid restriction in treatment of uncontrolled hemorrhagic shock. *Journal of the American College of Surgeons*, 180(1), 49-56.
139. Reilly PM, Wilkins KB, Fuh KC, et al: The mesenteric hemodynamic response to circulatory shock: an overview. *Shock* 15: 329, 2001.[PMID: 11336191].
140. Fox JG, Cohen BJ, Loew FM. Laboratory animal medicine. American Collage of Laboratory Animal Medicine Serials. Florida: Academic Press; 1984. p. 153.
141. Stern SA, Zink BJ, Mertz M, Wang X, Dronen SC., Effect of initially limited resuscitation in a combined model of fluid-percussion brain injury and severe uncontrolled hemorrhagic shock., *J Neurosurg*. 2000 Aug;93(2):305-14.
142. Cooper DJ, Myles PS, mcdermott FT, et al. Prehospital hypertonic saline resuscitation of patients with hypotension and severe traumatic brain injury: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291:1350.
143. Bulger EM, Jurkovich GJ, Nathens AB, et al. Hypertonic resuscitation of hypovolemic shock after blunt trauma: a randomized controlled trial. *Arch Surg* 2008;143:139
144. Simma B, Burger R, Falk M, et al. A prospective, randomized, and controlled study of fluid management in children with severe head injury: lactated Ringer's solution versus hypertonic saline. *Crit Care Med* 1998; 26:1265–1270.
145. Baker AJ, Rhind SG, Morrison LJ, et al. Resuscitation with hypertonic salinedextran reduces serum biomarker levels and correlates with outcome in severe traumatic brain injury patients. *J Neurotrauma* 2009; 26:1227–1240.

146. Rizoli SB, Rhind SG, Shek PN, et al. The immunomodulatory effects of hypertonic saline resuscitation in patients sustaining traumatic hemorrhagic shock: a randomized, controlled, double-blinded trial. *Ann Surg* 2006; 243:47–57.
147. Bulger EM, Cuschieri J, Warner K, et al. Hypertonic resuscitation modulates the inflammatory response in patients with traumatic hemorrhagic shock. *Ann Surg* 2007; 245:635–641.
148. Bulger EM, May S, Brasel KJ, et al. Out-of-hospital hypertonic resuscitation following severe traumatic brain injury: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 304:1455–1464
149. Esquivel-aguilar A, Castañeda-Hernández G, Martínez-Cruz A, Franco-Bourland RE, Madrazo I, Guízar-Sahagún G Early administration of L-arginine in experimental acute spinal cord injury impairs long-term motor function recovery. *The Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 2011 70 (5):1198-1202
150. Hua TC, Mochhala SM. Influence of L-arginine, aminoguanidine, and NG-nitro-L-arginine methyl ester (L-name) on the survival rate in a rat model of hemorrhagic shock *Shock*, 11 (1) 1999:51-57
151. Satake K, Matsuyama Y, Kamiya M, et al. Nitric oxide via macrophage iNOS induces apoptosis following traumatic spinal cord injury. *Molecular brain research*, 2000; 85 (1):114-122.
152. Huk, I., Nanobashvili, J., Neumayer, C., Punz, A. et al L-arginine treatment alters the kinetics of nitric oxide and superoxide release and reduces ischemia/reperfusion injury in skeletal muscle. *Circulation*, 1997 96(2), 667-675
153. Arora, TK, Malhotra, AK, Ivatury, R, Mangino, MJ. L-arginine infusion during resuscitation for hemorrhagic shock: impact and mechanism. *The journal of trauma and acute care surgery*, 2012; 72 (2), 397
154. Dewitt DS, Smith TG, Deyo DJ et al. L-arginine and superoxide dismutase prevent or reverse cerebral hypoperfusion after fluid-percussion traumatic brain injury. *Journal of neurotrauma*, 1997, 14.4: 223-233
155. Sell, SL, Avila MA, Yu G, Vergara L, et al. Hypertonic resuscitation improves neuronal and behavioral outcomes after traumatic brain injury plus hemorrhage. *Anesthesiology*, 2008, 108.5: 873-881

156. Prough DS, Kramer GC, Uchida T et al. Effects of hypertonic arginine on cerebral blood flow and intracranial pressure after traumatic brain injury combined with hemorrhagic hypotension. *Shock*, 2006, 26.3: 290-295
157. DeGeorge ML, Marlowe D, Werner E, Soderstrom KE et al. Combining glial cell line-derived neurotrophic factor gene delivery (AdGDNF) with L-arginine decreases contusion size but not behavioral deficits after traumatic brain injury. *Brain research*, 2011; 1403: 45-56
158. Wada K, Chatzipanteli K, Busto R et al. Role of nitric oxide in traumatic brain injury in the rat. *Journal of neurosurgery*, 1998, 89.5: 807-818
159. Avila MA, Sell, SL, Kadoi, Y, Prough, DS., Hellmich, HL, Velasco, M L-arginine decreases fluid-percussion injury-induced neuronal nitrotyrosine immunoreactivity in rats. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 2008; 28 (10):1733-1741
160. Cherian L., Chacko G., Goodman C., Robertson CS. Neuroprotective Effects of L-arginine Administration after Cortical Impact Injury in Rats: Dose Response and Time Window. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 2003; 304 (2):617-623.
161. Mulligan, M. S., Hevel, J. M., Marletta, M. A., & Ward, P. A.. Tissue injury caused by deposition of immune complexes is L-arginine dependent. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1991 88(14), 6338-6342

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

- TBH : (Travmatik Beyin Hasarı)
ABD : (Amerika Birleşik Devletleri)
GKS : (Glasgow Koma Skoru)
FOUR : (Full Outline of Responsiveness; Cevapsızlığın Ana Hatları)
BT : (Bilgisayarlı Tomografi)
PBH : (Primer Beyin Hasarı)
SBH : (Sekonder Beyin Hasarı)
BOS : (Beyin Omurilik Sıvısı)
IKB : (İntrakraniyel basınç)
DAH : (Diffüz Aksonal Hasar)
ATP : (Adenozin Trifosfat)
ADH : (Antidiüretik Hormon)
USG : (Ultrasonografi)
LR : (Laktatlı Ringer)
NO : (Nitrik Oksit)
NOS : (Nitrik Oksit Sentaz)
nNOS : (Nöronal Nitrik Oksit Sentaz)
iNOS : (İndüklenebilir Nitrik Oksit Sentaz)
eNOS : (İEndotelyal Nitrik Oksit Sentaz)
TNF : (Tümör Nekroz Faktör)
TNFR : (Tümör Nekroz Faktör Reseptörü)
FADD : (Fas adaptör protein)
DISC : (Death induced signal complex)
TRADD:TNRF adaptör protein)
MDA : (Malondialdehit)
TAOS : (Total Antioksidan Kapasite)
TBAR : (Tiyobarbitürik asit reaktan)
BE : (Base excess, Baz fazlası)
OAB : (Ortalama Arteriyel Basınç)
HES : (Hydroxyethyl starch,Hidroksietil nişasta)

ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ

Şekil 1: (NO döngüsü)	25
Şekil 2: (L-arjinin metabolizması)	27
Şekil 3: (Apoptotik cisimlerin biyomikroskopik görüntüsü)	32
Şekil 4: (Marmarou Metodu)	34
Şekil 5: (Safen ven kateterizasyonu)	34
Şekil 6: (Femoral Arter Diseksiyonu)	35
Şekil 7: (Sıvı resusitasyonu (safen ven) ve monitörizasyon (femoral arter))	35
Şekil 8: (Patolojik inceleme)	40
Şekil 9: (Grupların nabız değerleri ortalamalarının 3 saat boyunca elde edilen değişimi)	43
Şekil10: (Grupların ortalama arteriyel basınç değerleri ortalamalarının 3 saat boyunca elde edilen değişimi)	44
Şekil11: (Grupların ortalama pH değeri ortalamalarının 3 saat boyunca elde edilen değişimi)	45
Şekil12: (Grupların ortalama BE değeri ortalamalarının 3 saat boyunca elde edilen değişimi)	46
Şekil13:(Grupların biyokimyasal değerlerinin karşılaştırılması)	47
Şekil14: (Grupların nötrofil skorlarına göre dağılımı)	51
Şekil15: (Grupların hemoraji skorlarına göre dağılımı)	52

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1: (Glasgow Koma Skoru)	10
Tablo 2: (FOUR Koma Skoru)	11
Tablo 3: (TBH'nın Marshall BT klasifikasyonu)	12
Tablo 4: (TBH Rotterdam BT klasifikasyonu)	13
Tablo 5: (Şokun Evreleri)	20
Tablo 6: (Antioksidan Elemanlar)	26
Tablo 7: (İnflamasyon ve Hemoraji Skorlaması)	39
Tablo 8: (pH, BE, Laktat, MDA, TAOS açısından grupların ANOVA yöntemi ile karşılaştırılması)	48
Tablo 9: (Grupların kontrol grubu ile karşılaştırılmaları)	49
Tablo 10: (TUNEL yöntemi ile 40lık büyütmede her alanda sayılan apoptotik hücre ortalamaları)	50
Tablo 11: (Grupların Hematoksilen Eozin boyamada 40lık büyütmede bakılan nötrofil skorları)	50
Tablo 12: (Grupların Hematoksilen Eozin boyamada 40lık büyütmede bakılan hemoraji skorları)	51

EKLER

Ek 1. (Sıçanların 3 saat boyunca kaydedilen kan gazı, tansiyon, nabız değerleri ortalamaları)

GRUP		N	Minimum	Maksimum	Ortalama	Std. sapma
kontrol	KG	8	245,00	300,00	274,7500	18,14033
	N0	8	163,00	224,00	188,5000	25,15097
	N15	8	151,00	220,00	192,2500	22,46744
	N30	8	161,00	224,00	188,6250	21,48047
	N45	8	155,00	225,00	183,6250	26,05454
	N60	8	147,00	229,00	178,0000	30,24188
	N75	8	134,00	241,00	170,0000	34,78095
	N90	8	113,00	197,00	161,2500	28,21727
	N105	8	110,00	218,00	155,8750	33,73611
	N120	8	105,00	205,00	149,0000	37,17910
	N135	8	112,00	223,00	139,8750	37,58205
	N150	8	105,00	218,00	134,5000	36,63332
	N165	8	109,00	230,00	136,5000	39,38818
	N180	8	99,00	195,00	125,0000	32,45656
	T0	8	84,00	114,00	95,7500	10,44373
	T15	8	31,00	39,00	36,5000	2,61861
	T30	8	35,00	45,00	40,7500	3,61544
	T45	8	38,00	55,00	46,6250	5,97465
	T60	8	42,00	57,00	49,0000	4,84031
	T75	8	44,00	55,00	48,7500	4,39968
	T90	8	39,00	59,00	47,6250	6,13974
	T105	8	40,00	60,00	49,0000	7,32900
	T120	8	38,00	61,00	47,3750	7,94512
	T135	8	37,00	63,00	49,7500	8,41342
	T150	8	35,00	63,00	49,2500	10,66034
	T165	8	32,00	65,00	47,7500	12,96975
	T180	8	30,00	57,00	42,8750	9,56836
	O2_0	8	54,80	100,20	74,7875	20,01774
	CO2_0	8	30,50	46,70	37,3375	7,78330
	PH_0	8	7,32	7,48	7,3988	,04998
	NA_0	8	125,00	136,80	132,8875	3,88346
	HCT_0	8	37,10	44,30	39,9000	2,60055
	BE_0	8	-4,00	1,00	-1,1000	1,82600
	BEEFE_0	8	-5,20	1,00	-1,1000	2,62189
	HCO3_	8	19,50	26,30	23,6500	2,68541
	O2_1	8	43,50	101,70	65,5250	18,29245
	CO2_1	8	30,20	54,50	45,7375	9,32415
	PH_1	8	7,30	7,45	7,3450	,05477
	NA_1	8	118,70	139,50	125,5000	6,63131
	HCT_1	8	32,40	45,20	40,4375	4,28284
BE_1	8	-3,70	,40	-1,9625	1,42321	
BEEFE_1	8	-4,60	1,50	-1,7750	2,06864	
HCO3_1	8	20,00	27,50	24,0250	2,68740	
O2_2	8	79,60	129,90	105,2625	16,19691	
CO2_2	8	32,30	54,30	41,6375	7,77761	

	PH_2	8	7,26	7,45	7,3650	,07151
	NA_2	8	114,90	134,50	125,5125	6,68013
	HCT_2	8	32,10	40,40	35,8000	2,50884
	BE_2	8	-6,80	-,10	-2,2250	2,09608
	BEEFE_2	8	-6,70	-,60	-2,3625	2,05352
	HCO3_2	8	20,50	25,70	23,0125	1,73159
	O2_3	8	40,70	117,20	93,5625	27,17183
	CO2_3	8	22,90	81,90	49,3125	16,98238
	PH_3	8	7,08	7,32	7,2638	,07726
	NA_3	8	105,60	131,70	121,2500	8,77920
	HCT_3	8	25,70	37,20	31,8125	4,31557
	BE_3	8	-14,20	-1,70	-5,8375	3,95255
	BEEFE_3	8	-16,40	-,30	-5,6500	4,79553
	HCO3_3	8	10,40	26,90	21,3625	4,84589
	LAKTAK	8	9,44	32,53	21,2063	8,53024
	MDA	8	24,78	62,20	37,8925	10,91022
	TAS	8	,00	,76	,3550	,26219
	Valid N (listwise)	8				
sf	KG	9	234,00	280,00	253,5556	14,12543
	N0	9	174,00	246,00	211,3333	25,62226
	N15	9	155,00	225,00	192,6667	23,53720
	N30	9	165,00	230,00	187,3333	19,83053
	N45	9	145,00	238,00	187,5556	30,47586
	N60	9	118,00	248,00	164,6667	38,80077
	N75	9	115,00	246,00	161,1111	36,96432
	N90	9	126,00	230,00	165,7778	31,80321
	N105	9	118,00	210,00	148,4444	25,66667
	N120	9	135,00	209,00	154,1111	21,71085
	N135	9	101,00	190,00	136,3333	26,58477
	N150	9	112,00	185,00	131,0000	22,64398
	N165	9	66,00	198,00	130,1111	42,39530
	N180	9	66,00	177,00	116,0000	29,86218
	T0	9	73,00	113,00	87,8889	13,00427
	T15	9	30,00	39,00	34,7778	3,45607
	T30	9	45,00	68,00	58,8889	6,97217
	T45	9	55,00	69,00	63,0000	4,44410
	T60	9	60,00	72,00	65,2222	3,89801
	T75	9	60,00	72,00	66,0000	4,15331
	T90	9	62,00	71,00	66,7778	3,45607
	T105	9	62,00	71,00	66,2222	2,81859
	T120	9	51,00	69,00	61,2222	6,20036
	T135	9	52,00	66,00	61,6667	4,41588
	T150	9	56,00	68,00	62,6667	3,50000
	T165	9	59,00	65,00	62,1111	2,42097
	T180	9	60,00	65,00	61,5556	1,94365
	O2_0	9	46,90	95,70	67,7333	19,01309
	CO2_0	9	35,20	71,90	48,4000	10,39832
	PH_0	9	7,19	7,41	7,3367	,07159
	NA_0	9	123,50	138,70	131,1778	5,03731
	HCT_0	9	31,00	43,50	38,5333	4,93280

BE_0	9	-5,10	2,60	-1,1778	2,33387
BEEFE_0	9	-4,50	3,20	-4,4000	2,20000
HCO3_	9	22,20	27,90	25,5333	1,98872
O2_1	9	53,20	139,70	90,1222	30,62261
CO2_1	9	35,20	69,80	47,8444	11,16536
PH_1	9	7,14	7,36	7,2989	,07607
NA_1	9	115,70	133,60	126,6333	6,54045
HCT_1	9	27,80	39,80	31,2000	3,77690
BE_1	9	-7,60	-,40	-4,5444	2,62160
BEEFE_1	9	-7,80	,20	-4,2000	2,73998
HCO3_1	9	19,20	26,00	22,1000	2,76722
O2_2	9	58,50	138,00	100,1667	24,43716
CO2_2	9	45,80	80,60	58,2667	10,53340
PH_2	9	7,05	7,30	7,2078	,07661
NA_2	9	124,40	136,20	129,9556	3,99941
HCT_2	9	17,90	225,00	50,6778	65,53939
BE_2	9	-13,60	-2,60	-5,5889	3,61090
BEEFE_2	9	-12,60	-1,90	-4,7444	3,66917
HCO3_2	9	17,90	27,00	23,3222	2,96217
O2_3	9	36,90	151,30	112,3222	33,93854
CO2_3	9	26,20	106,50	53,0333	22,81173
PH_3	9	6,89	7,31	7,2267	,13865
NA_3	9	112,70	135,30	126,1111	8,14163
HCT_3	9	16,10	36,20	26,0111	5,97671
BE_3	9	-15,60	-1,20	-7,4000	5,15825
BEEFE_3	9	-13,90	-,30	-7,0667	5,41756
HCO3_3	9	13,00	25,90	20,7000	4,77886
LAKTAK	9	15,62	85,12	44,4756	20,57536
MDA	9	12,46	30,94	19,3478	5,45286
TAS	9	,01	,97	,6122	,31003
Valid N (listwise)	9				
%7					
KG	7	242,00	322,00	280,0000	32,18178
N0	7	179,00	234,00	202,4286	17,48196
N15	7	151,00	225,00	190,5714	29,89346
N30	7	161,00	230,00	189,8571	22,81395
N45	7	145,00	212,00	171,5714	21,73980
N60	7	115,00	187,00	151,0000	24,87301
N75	7	134,00	241,00	171,0000	37,58989
N90	7	118,00	149,00	136,4286	11,26731
N105	7	118,00	210,00	147,8571	29,45295
N120	7	157,00	225,00	182,7143	26,28507
N135	7	101,00	165,00	127,7143	19,76288
N150	7	114,00	185,00	136,4286	22,99896
N165	7	66,00	125,00	110,7143	20,52409
N180	7	118,00	149,00	132,8571	12,92837
T0	7	84,00	114,00	97,1429	10,44715
T15	7	31,00	39,00	36,5714	2,82000
T30	7	51,00	62,00	58,8571	3,67099
T45	7	48,00	65,00	59,7143	6,39568
T60	7	51,00	72,00	62,1429	7,08116

T75	7	54,00	71,00	63,1429	6,91444
T90	7	48,00	71,00	63,2857	7,99405
T105	7	50,00	69,00	62,8571	6,41427
T120	7	51,00	65,00	60,4286	6,26783
T135	7	51,00	66,00	60,2857	4,78589
T150	7	56,00	63,00	60,2857	2,42997
T165	7	57,00	65,00	62,1429	3,18479
T180	7	60,00	69,00	63,4286	3,77964
O2_0	7	50,10	98,10	66,7429	17,11849
CO2_0	7	34,20	54,00	42,8286	6,58147
PH_0	7	7,27	7,37	7,3414	,03579
NA_0	7	10,80	140,70	113,9571	46,47135
HCT_0	7	30,90	39,00	35,2143	3,27487
BE_0	7	-5,20	-1,00	-2,8286	1,37927
BEEFE_0	7	-6,20	-1,00	-2,7286	1,89184
HCO3_	7	19,20	26,70	22,9429	2,38248
O2_1	7	48,20	134,00	104,3000	34,20609
CO2_1	7	27,90	57,00	43,9429	8,52151
PH_1	7	7,23	7,45	7,3314	,07647
NA_1	7	115,60	129,70	123,2429	4,92303
HCT_1	7	28,70	42,20	35,7143	5,27587
BE_1	7	-7,90	,50	-3,8571	2,88609
BEEFE_1	7	-8,00	,90	-3,8714	3,34052
HCO3_1	7	19,00	26,20	22,0143	2,61752
O2_2	7	93,90	143,30	120,7286	17,61266
CO2_2	7	22,60	59,40	43,2000	15,41741
PH_2	7	7,22	7,46	7,3157	,10644
NA_2	7	112,70	145,50	128,3429	12,64408
HCT_2	7	21,60	41,00	30,1714	7,33955
BE_2	7	-10,50	3,50	-4,8286	4,28902
BEEFE_2	7	-11,20	7,00	-4,7571	5,98661
HCO3_2	7	15,50	25,90	20,5429	4,53058
O2_3	7	103,40	135,40	124,4714	10,78343
CO2_3	7	28,30	58,20	44,8143	9,98556
PH_3	7	7,13	7,39	7,2757	,08791
NA_3	7	125,20	139,00	131,4000	5,50151
HCT_3	7	22,60	39,30	30,3857	6,34309
BE_3	7	-15,20	-2,00	-6,3000	4,44072
BEEFE_3	7	-15,80	-1,00	-6,3500	4,90807
HCO3_3	7	13,40	25,10	20,4000	4,10366
LAKTAK	7	3,41	101,58	44,6443	31,21910
MDA	7	8,48	30,07	19,7914	6,65744
TAS	7	,00	,87	,5300	,28325
Valid N (listwise)	7				
L-aRJ+SF					
KG	6	240,00	280,00	259,5000	14,12445
N0	6	164,00	207,00	183,3333	17,32820
N15	6	145,00	238,00	185,6667	33,66106
N30	6	165,00	194,00	180,1667	11,87294
N45	6	157,00	225,00	186,5000	26,08256
N60	6	118,00	248,00	165,3333	48,01528

N75	6	152,00	246,00	176,6667	34,68525
N90	6	148,00	189,00	162,6667	15,18771
N105	6	118,00	159,00	141,0000	14,18450
N120	6	150,00	184,00	159,5000	12,66096
N135	6	101,00	190,00	134,5000	29,74391
N150	6	112,00	130,00	119,6667	7,94145
N165	6	66,00	198,00	122,0000	42,77850
N180	6	66,00	125,00	107,5000	22,52776
T0	6	73,00	101,00	83,3333	10,74554
T15	6	30,00	39,00	34,3333	3,98330
T30	6	45,00	68,00	57,5000	8,19146
T45	6	55,00	69,00	63,1667	4,75044
T60	6	60,00	72,00	65,0000	4,51664
T75	6	60,00	71,00	65,5000	4,37035
T90	6	62,00	71,00	66,0000	3,68782
T105	6	62,00	71,00	66,1667	3,06050
T120	6	51,00	69,00	62,0000	6,03324
T135	6	52,00	65,00	60,3333	4,80278
T150	6	56,00	66,00	62,0000	3,63318
T165	6	59,00	64,00	61,3333	2,25093
T180	6	60,00	64,00	61,0000	1,54919
O2_0	6	53,50	118,70	75,3000	27,06910
CO2_0	6	23,90	64,50	46,2333	15,39801
PH_0	6	7,21	7,43	7,3367	,07737
NA_0	6	28,30	128,00	106,6167	38,71431
HCT_0	6	33,40	48,50	40,5500	6,44414
BE_0	6	-4,40	1,10	-1,8167	2,09324
BEEFE_0	6	-3,40	2,80	-1,2000	2,41330
HCO3_	6	22,00	29,40	25,1667	2,68080
O2_1	6	59,30	129,40	80,9000	25,66149
CO2_1	6	31,00	49,50	40,6333	7,25442
PH_1	6	7,21	7,44	7,3350	,07842
NA_1	6	100,70	128,20	117,0667	10,10696
HCT_1	6	30,60	45,60	36,4000	5,68788
BE_1	6	-9,70	,60	-4,1667	4,17357
BEEFE_1	6	-9,80	,90	-4,5000	4,51442
HCO3_1	6	17,80	25,10	21,0333	3,43375
O2_2	6	82,50	120,50	99,1167	14,43446
CO2_2	6	38,50	61,20	53,5333	8,39992
PH_2	6	7,21	7,34	7,2917	,04708
NA_2	6	118,00	132,90	125,3000	5,98866
HCT_2	6	30,00	38,20	34,2000	2,92370
BE_2	6	-6,70	,60	-2,1167	3,17075
BEEFE_2	6	-6,80	1,50	-1,2333	3,83753
HCO3_2	6	16,20	27,70	24,7333	4,58984
O2_3	6	103,60	153,90	123,9833	18,16110
CO2_3	6	13,50	65,40	41,7333	18,47438
PH_3	6	7,14	7,63	7,3450	,16526
NA_3	6	115,50	136,80	125,4667	8,29401
HCT_3	6	23,10	36,90	31,8667	4,77019

	BE_3	6	-14,80	,70	-4,3667	5,69339
	BEEFE_3	6	-15,20	2,90	-4,8167	6,49166
	HCO3_3	6	13,30	28,90	20,9667	7,10089
	LAKTAK	6	37,11	109,07	70,4867	32,12362
	MDA	6	14,49	39,25	21,9400	9,38087
	TAS	6	,66	,98	,8517	,12090
	Valid N (listwise)	6				
L+%.0,9	KG	9	248,00	280,00	263,0000	10,94303
	N0	9	185,00	222,00	197,0000	11,15796
	N15	9	161,00	211,00	181,1111	16,21299
	N30	9	161,00	200,00	179,8889	13,00427
	N45	9	145,00	225,00	175,7778	21,56837
	N60	9	132,00	248,00	171,1111	33,71366
	N75	9	118,00	210,00	151,7778	25,84462
	N90	9	152,00	246,00	179,7778	38,11423
	N105	9	101,00	165,00	131,0000	19,84943
	N120	9	112,00	155,00	132,4444	15,64538
	N135	9	66,00	198,00	131,0000	40,54935
	N150	9	112,00	139,00	125,6667	10,98863
	N165	9	66,00	198,00	115,4444	38,63972
	N180	9	66,00	177,00	116,0000	29,86218
	T0	9	84,00	114,00	96,8889	11,47219
	T15	9	31,00	39,00	36,0000	2,59808
	T30	9	39,00	66,00	53,7778	10,60398
	T45	9	38,00	69,00	55,7778	12,00810
	T60	9	42,00	72,00	58,6667	11,84272
	T75	9	44,00	72,00	60,8889	8,66667
	T90	9	44,00	70,00	59,0000	9,75961
	T105	9	50,00	69,00	63,8889	5,96750
	T120	9	51,00	71,00	63,5556	7,33333
	T135	9	51,00	71,00	64,1111	6,47002
	T150	9	60,00	71,00	65,3333	4,12311
	T165	9	59,00	69,00	63,8889	3,62093
	T180	9	51,00	65,00	60,8889	4,40013
	O2_0	9	48,90	151,00	70,8222	31,37084
	CO2_0	9	18,70	53,30	37,3222	10,58676
	PH_0	9	7,35	7,55	7,3844	,06307
	NA_0	9	100,00	140,70	129,0444	12,02675
	HCT_0	9	31,80	47,00	39,2444	4,59242
	BE_0	9	-3,30	3,00	-,2778	1,78100
	BEEFE_0	9	-6,20	4,20	-,3000	2,70786
	HCO3_	9	16,20	29,60	23,9000	3,64314
	O2_1	9	45,50	122,90	66,3222	24,74256
	CO2_1	9	32,80	53,80	42,9222	7,01815
	PH_1	9	7,30	7,44	7,3467	,04330
	NA_1	9	107,60	135,10	123,3222	10,33293
	HCT_1	9	30,70	43,20	38,4556	4,20687
	BE_1	9	-7,10	-,90	-,28778	2,09211
	BEEFE_1	9	-7,80	,60	-,28889	2,73516
	HCO3_1	9	18,50	25,90	22,7556	2,57299

	O2_2	9	63,60	112,40	93,0111	15,35386
	CO2_2	9	35,30	61,40	49,7667	7,92007
	PH_2	9	7,27	7,36	7,3178	,03528
	NA_2	9	86,80	131,60	116,4667	13,86001
	HCT_2	9	33,10	40,10	37,8000	2,49850
	BE_2	9	-8,20	3,00	-1,6333	3,19961
	BEEFE_2	9	-9,20	8,00	-,5667	4,63762
	HCO3_2	9	17,20	28,20	24,7889	3,35315
	O2_3	9	69,20	119,10	104,2667	15,21323
	CO2_3	9	31,20	64,20	50,0222	11,04613
	PH_3	9	7,23	7,36	7,3011	,04106
	NA_3	9	89,00	128,80	118,5556	12,20063
	HCT_3	9	30,30	39,80	35,6444	2,73318
	BE_3	9	-9,00	,80	-2,8556	2,84302
	BEEFE_3	9	-10,10	2,60	-2,3222	3,63929
	HCO3_3	9	16,90	29,40	24,1556	3,65722
	LAKTAK	9	17,33	71,56	41,6478	19,77998
	MDA	9	14,49	44,42	28,9278	10,02628
	TAS	9	,00	,95	,5344	,39351
	Valid N (listwise)	9				
LARJ+NACL %7	KG	9	250,00	322,00	288,3333	20,24228
	N0	9	178,00	211,00	193,7778	10,73287
	N15	9	151,00	225,00	193,0000	24,18677
	N30	9	165,00	200,00	182,7778	12,10142
	N45	9	157,00	230,00	181,5556	24,39832
	N60	9	118,00	181,00	147,8889	19,18622
	N75	9	101,00	210,00	153,8889	29,03207
	N90	9	124,00	246,00	160,6667	36,50000
	N105	9	101,00	132,00	116,6667	8,87412
	N120	9	112,00	139,00	124,8889	9,59745
	N135	9	101,00	198,00	131,4444	30,72910
	N150	9	112,00	139,00	124,5556	9,85027
	N165	9	66,00	198,00	120,1111	34,75789
	N180	9	66,00	125,00	103,6667	23,83275
	T0	9	73,00	113,00	89,3333	13,48147
	T15	9	30,00	39,00	35,1111	3,72305
	T30	9	44,00	68,00	57,2222	8,55538
	T45	9	55,00	69,00	62,3333	5,17204
	T60	9	57,00	72,00	64,5556	4,74634
	T75	9	55,00	72,00	64,8889	5,55528
	T90	9	59,00	71,00	65,5556	4,06544
	T105	9	60,00	71,00	65,3333	3,39116
	T120	9	61,00	69,00	63,4444	2,60342
	T135	9	52,00	65,00	61,3333	4,15331
	T150	9	56,00	68,00	62,6667	3,50000
	T165	9	59,00	65,00	62,1111	2,42097
	T180	9	57,00	64,00	60,6667	2,00000
	O2_0	7	55,10	127,00	83,8143	26,98725
	CO2_0	9	30,70	62,20	46,4778	10,30822
	PH_0	9	7,21	7,55	7,3644	,09302

NA_0	9	28,30	128,00	110,0778	31,92005
HCT_0	9	33,40	48,50	40,9444	5,18558
BE_0	9	-4,40	2,00	-1,2778	2,30205
BEEFE_0	9	-6,20	5,20	-,7333	3,55246
HCO3_	9	16,20	29,60	24,9000	4,18181
O2_1	9	45,70	105,70	76,6667	21,05784
CO2_1	9	30,60	64,90	44,5444	12,24521
PH_1	9	7,28	7,43	7,3611	,05085
NA_1	9	106,40	127,60	117,8444	5,91610
HCT_1	9	38,10	46,70	42,6778	3,13200
BE_1	9	-6,10	2,70	-1,3333	2,56953
BEEFE_1	9	-7,40	4,70	-1,1778	3,53934
HCO3_1	9	17,70	31,10	24,2222	4,04499
O2_2	9	79,40	109,10	90,3111	11,13255
CO2_2	9	41,40	73,70	55,3333	10,23694
PH_2	9	7,18	7,36	7,2822	,06119
NA_2	9	103,90	126,30	115,1778	6,35192
HCT_2	9	36,70	45,10	41,7000	2,59615
BE_2	9	-4,20	-,90	-2,3778	,98841
BEEFE_2	9	-2,70	-,10	-1,4778	,84967
HCO3_2	9	23,10	27,00	25,2111	1,21598
O2_3	9	68,30	134,30	104,4444	23,82447
CO2_3	9	30,50	56,00	44,1444	8,91433
PH_3	9	7,28	7,40	7,3289	,04197
NA_3	9	90,00	135,30	117,4000	13,09227
HCT_3	9	27,90	41,90	36,2333	4,37864
BE_3	9	-8,80	-,60	-3,7667	2,31625
BEEFE_3	9	-9,70	-,70	-3,7222	2,81326
HCO3_3	9	17,30	25,50	22,5889	2,42922
LAKTAK	9	17,11	37,72	25,2244	6,75181
MDA	9	14,86	48,55	25,5400	10,85905
TAS	9	,00	,86	,5411	,26530
Valid N (listwise)	7				

Ek 2. Deney boyunca sıçanların kaydedilen 0., 60., 120., ve 180. dakikalardaki nabız, ortalama arteriyel basıncı, ve kan gazı değerleri ortalamaları ve sayısal aralıkları ve sıçanların deney sonunda alınan kanlarından çalışılan Laktat, MDA ve TAOS değerleri

		0.DK	60.D	120.	180.
KONTROL	NABİZ	188.5±25.15	178±30.24	149±37.58	125±32.45
	OAB	95.75±10.44	49.90±4.8	47.37±7.94	42.87±9.5
	PH	7,39±0,049	7,34±0,054	7,36±0,071	7,26±0,077
	BE	-1,10±1,82	-1,96 ±1,42	-2,20±2,096	-5,83±3,95
	LAKTAT	21.20 ±8,53			
	MDA	37,89±10,91			
	TAOS	0,355±0,26			
	SF	NABİZ	211,33±25.6	164,6±38.8	154,11±21,7
OAB		87±13.00	65.2±3.89	61.22±6.2	61.5±1.94
PH		7,33±0,071	7,29±0,07	7,20±0,07	7,22±0,13
BE		-1,17±2.33	-4,5 ±2,62	-5.50±3,61	-7,40±5,15
LAKTAT		44.47 ±20.57			
MDA		19.34±5.45			
TAOS		0,61±0,31			
HIPERTONİK		NABİZ	202.42±17.4	151±24.87	182.71±26.2
	OAB	97.14±10.44	62.14±7.01	60.42±6.26	63.42±3.77
	PH	7,34±0,035	7,33±0,07	7,31±0,1	7,27±0,08
	BE	-2,82±1.37	-3,85±2,88	4.82±4,28	6.30±4,44
	LAKTAT	44.64±31.21			
	MDA	19.79±6.65			
	TAOS	0,53±0,28			
	L-ARJİNİN	NABİZ	188.3±17.32	165.33±48.01	159.5±12.66
OAB		83.33±10.74	65±4.51	62±6.03	61)±1.54
PH		7,33±0,07	7,33±0,07	7,29±0,04	7,34±0,16
BE		-1,81±2.09	-4.1 ±4,17	-2,11 ±3.1	-4.3 ±5.69
LAKTAT		70.48 ±32.12			
MDA		21.94 ±9.38			
TAOS		0,85±0,12			
L-ARJİNİN+ SF		NABİZ	197±11.15	171.11±33.71	132.44±15.6
	OAB	96.88±11.47	58.66±11.84	63.55±7.33	60.88±4.40
	PH	7,38±0,06	7,34±0,04	7,31)±0,03	7,30±0,04
	BE	-0.2 ±1,78	-2.87±2.09	-1.63±3.1	-2.85±2.84
	LAKTAT	41.64±19.77			
	MDA	28.92±10,02			
	TAOS	0,53±0,39			
	L-ARJİNİN+ HIPERTONİK	NABİZ	193.77±10.7	147.88±19.18	124.88±9.59
OAB		89.33±13.48	64.55±4.74	63.44±2.60	60.66±2.0
PH		7,36±0,09	7,36±0,05	7,28±0,06	7,32±0,04
BE		-1,27 ±2.3	-1,33] ±2.56	-2,37±,098	-3.7±2.31
LAKTAT		25.22±6.75			
MDA		25.54±10,85			
TAOS		0,54±0,26			