

T.C.  
Süleyman Demirel Üniversitesi  
Tıp Fakültesi  
Nöroşirürji Anabilim Dalı

**DENEYSEL BEYİN HASARINDA İNTERSELLÜLER  
ADEZYON MOLEKÜL-1 (ICAM-1) DEĞERLERİNİN  
TETKİKİ VE ALFA-TOKOFEROL'ÜN ETKİLERİ**

**Dr. Nilgün ŞENOL**

**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**

**Prof. Dr. Aşkın GÖRGÜLÜ**

Bu tez Süleyman Demirel Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından 998-TU-O5 proje numarası ile desteklenmiştir.

**ISPARTA-2006**

## ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca ve tez çalışmamın tüm aşamalarında bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım değerli hocam Prof. Dr. Aşkın Görgülü'ye, ihtisas sürem boyunca bana emeği geçen Yrd. Doç. Dr. Tamer Karaaslan, Yrd. Doç. Dr. Kudret Türeyen, Yrd. Doç. Dr. Baki Albayrak'a teşekkür ederim.

Tezimin hazırlanmasındaki katkılarından dolayı biyokimya A.D.'dan Prof. Dr. Namık Delibaş'a, Yrd. Doç. Dr. Recep Sütçü'ye, Dr. Onur Aktürk'e teşekkür ederim.

Mesai arkadaşlarım Dr. Turgay Köse'ye, Dr. Berkant Şahin'e, Dr. Gönül Aydın'a, Dr. Deniz Kara'ya, Dr. İsmail Gülşen'e, Dr. Muhammed Borcak'a, Dr. Serhat Küçükcoşkun'a, sabır ve destekleri için sevgili eşime ve kızıma teşekkür ederim.

Dr. Nilgün Şenol

## KISALTMALAR

<b>AA</b>	: araşidonik asit
<b>ATP</b>	: adenzin trifosfat
<b>BOS</b>	: beyin omurilik sıvısı
<b>CAM</b>	: hücre yapışma molekülü
<b>DI</b>	: diabetes insipitus
<b>EH</b>	: endotel hücresi
<b>GKS</b>	: glaskow koma skalası
<b>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub></b>	: hidrojen peroksid
<b>ICAM</b>	: intersellüler (hücre içi) adezyon molekülü
<b>IL</b>	: interlökin
<b>INF</b>	: interferon
<b>IP</b>	: intraperitoneal
<b>IV</b>	: intravenöz
<b>KIB</b>	: kafa içi basınç
<b>KBB</b>	: kan beyin bariyeri
<b>LT</b>	: lökotrien
<b>NMDA</b>	: N-methyl-D-aspartate
<b>NO</b>	: nitroz oksid
<b>O<sub>2</sub><sup>-</sup></b>	: süperoksid
<b>PG</b>	: prostoglandin
<b>PMN</b>	: polimorfo nükleer lökosit
<b>SF</b>	: serum fizyolojik
<b>SKA</b>	: serebral kan akımı
<b>SOR</b>	: serbset oksijen radikalleri
<b>SPB</b>	: serebral perfüzyon basıncı
<b>SSS</b>	: santral sinir sistemi
<b>TBY</b>	: travmatik beyin yaralanması
<b>TNF</b>	: tümör nekrotizan faktör
<b>TX</b>	: tromboksan

## İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ .....	i
KISALTMALAR .....	ii
İÇİNDEKİLER .....	iii
1. GİRİŞ ve AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. Kafa Travmaları .....	3
2.1.1. Tarihçe .....	3
2.1.2. Epidemiyoloji .....	3
2.1.3. Etiyoloji .....	4
2.1.4. Kafa Travmalarının Sınıflaması .....	4
2.1.5. Kafa Travmalarının Mekanizması .....	5
2.1.5.1. Bağlantılı Hasarlar .....	6
2.1.5.2. Hareketsiz (İnertial) (Başın Hareketine Bağlı) Hasarlar .....	6
2.1.5.2.1. Translasyonel Akselerasyon .....	6
2.1.5.2.2. Rotasyonel Akselerasyon .....	6
2.1.5.2.3. Anguler Akselerasyon .....	7
2.1.6. Kafa Travmalarının Fizyopatolojisi .....	7
2.1.6.1. Sellüler Metabolizma ve İyon Hemostazı .....	7
2.1.6.2. Beyin Kan Akımı Düzenlenmesi .....	8
2.1.6.3. Beyin Ödemi ve Kafa İçi Basınç Artışı .....	8
2.1.6.4. Kafa Travmasının Sistemik Bulguları .....	9
2.1.6.5. Su ve Elektrolit Homeostazındaki Anormallikler .....	10
2.1.6.6. Travmatik Beyin Yaralanması'na Metabolik Yanıt .....	10
2.1.6.7. Kardiyopulmoner Fonksiyon Bozukluğu .....	11
2.1.7. Kafa Travmalarının Patolojisi .....	11
2.1.7.1. Birincil Hasarlar .....	11
2.1.7.1.1. Skalp Yaralanmaları .....	11
2.1.7.1.2. Kafatası Yaralanmaları .....	11
2.1.7.1.2.1. Lineer Kırık .....	11
2.1.7.1.2.2. Çökme Kırığı .....	12
2.1.7.1.2.3. Kaide Kırıkları .....	12
2.1.7.1.3. Kafaiçi Yaralanmalar .....	13
2.1.7.1.3.1. Odaksal Kafaiçi Lezyonlar .....	13
2.1.7.1.3.1.1. Kommosyo (Konküzyo) Serebri .....	13
2.1.7.1.3.1.2. Kontüzyo ve Laserasyo Serebri .....	13
2.1.7.1.3.1.3. Epidural Kanama .....	14
2.1.7.1.3.1.4. Subdural Kanama .....	14
2.1.7.1.3.1.5. Subaraknoid Kanama .....	15
2.1.7.1.3.1.6. İntraserebral Kanama .....	15
2.1.7.1.3.2. Yaygın Kafaiçi Lezyonlar (Yaygın Aksonal Hasar) .....	15
2.1.7.1.3.3. Diğer Tip Birincil Hasarlar .....	16
2.1.7.1.3.3.1. Damarsal Lezyonlar .....	16
2.1.7.1.3.3.2. Beyin Sapı Yaralanması .....	16
2.1.7.1.3.3.3. Kranyal Sinir Hasarları .....	17
2.1.7.1.3.3.4. Hipotalamus Yaralanması .....	17

2.1.7.1.3.3.5. Korpus Kallozum Yaralanması.....	17
2.1.7.2. İkincil Hasarlar .....	18
2.1.7.2.1. Beyin Ödemi .....	18
2.1.7.2.2. İskemik Beyin Hasarı.....	18
2.1.7.2.3. KİBA'na İkincil Beyin Hasarı .....	18
2.1.7.2.4. İnfeksiyon .....	19
2.1.7.2.5. Yağ Embolisi .....	19
2.1.8. Kafa Travmalarında Tedavi .....	19
2.2. Moleküler ve Biyokimyasal Mekanizmalar .....	21
2.2.1. Serbest Radikaller .....	21
2.2.1.1. Antioksidan Savunma Sistemleri .....	23
2.2.1.1.1. Endojen (Doğal) Antioksidanlar .....	23
2.2.1.1.1.1. Enzimatik Antioksidanlar .....	23
2.2.1.1.1.2. Non-Enzimatik Antioksidanlar .....	24
2.2.1.1.2. Ekzojen Antioksidanlar .....	24
2.2.1.2. Antioksidan Etki Tipleri .....	25
2.2.1.2.1. Toplayıcı (Scavenging) Etki .....	25
2.2.1.2.2. Bastırıcı (Quencher) Etki .....	25
2.2.1.2.3. Onarıcı (Repair) Etki .....	25
2.2.1.2.4. Zincir Kırıcı (Chain breaking) Etki .....	25
2.2.2. Eksitatör Aminoasitler .....	25
2.2.3. Nitroz Oksid.....	26
2.2.4. Hücre - Bağımlı Hasar .....	27
2.2.4.1. Yangısal Cevap .....	27
2.2.4.2. Yangının Hüresel Mekanizması .....	28
2.2.4.2.1. Travma Sonrası EH Hasarı .....	28
2.2.4.2.2. Travma Sonrası PMN Geçışı .....	28
2.2.4.2.3. Travma Sonrası Trombosit Birikimi .....	28
2.2.4.2.4. Mononükleer Hücre Yanıtı .....	29
2.2.4.3. Yangı Mediatörleri .....	29
2.2.4.3.1.1. Lökositler ile Sunulan CAM'leri .....	29
2.2.4.3.1.2. EH ile Sunulan CAM'leri .....	30
2.2.4.3.2. Sitokinler .....	31
2.2.4.3.3. Lipid Yangısal Mediatörler .....	31
3. MATERYAL ve METOD .....	32
3.1. Materyal .....	32
3.1.1. Kullanılan Cihaz ve Malzemeler .....	33
3.1.2. Doku Homojenizatının Hazırlanması .....	33
3.2. Metod .....	33
3.2.1. ICAM Tayini .....	33
3.2.2. İstatistiksel Analiz .....	33
4. BULGULAR .....	34
5. TARTIŞMA ve SONUÇ .....	37
6. ÖZET .....	41
7. SUMMARY .....	42
8. KAYNAKLAR .....	43

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Kafa travmaları insanlığın ciddi sorunları arasındadır. Tüm popülasyonda ölüm nedenleri arasında, kardiyovasküler hastalıklar ve kanserden sonra üçüncü sırayı almaktadır. Ağır kafa travmaları yüksek ölüm oranına sahiptir. Çeşitli serilerde bu oran %30-65 arasında değişir. Bu durumdan, beynin biyostriktürel yaralanması ve travma sonrası kafa içi basıncının yükselmesi sorumlu tutulmaktadır (1,2).

Beyinde akut meydana gelen bir hasar, nöral dokuda birincil ve ikincil hasarların oluşmasına yol açar. Birincil hasar travmanın olduğu andaki zedelenmedir. İkincil hasar ise bunu izleyen dönemde oluşan, ilk hasarlanmanın etkilerinin daha da artmasına neden olan gelişim sürecidir. Tedavi açısından da bizim ana hedefimiz ikincil hasarın önüne geçmektir. İkincil hasar oluşumu birbiri içine girmiş karmaşık olaylar zinciridir. Başlıca sorumlu mekanizmalar; süperoksid radikal, hidrojen peroksit ve membran poliansatüre yağ asitlerinin peroksidasyonuna bağlı oluşan hidroksil radikal, hidrojen peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) gibi bir inflamatuvar mediatör olan nitroz oksidin (NO) salınımı, serbest oksijen radikallerinin (SOR) anormal oluşumu (3) ve eksitator aminoasitlerin aşırı uyarımıdır (3). Akut yangıda doku yıkımı, serbest radikalleri meydana getiren ve proteazların salınımına neden olan poliformonükleer lökosit (PMN)'lerin etkilerine bağlanır (4,5,6).

Yangı, travma sonrası ikincil beyin hasarının patofizyolojisinde önemli bir bölümü oluşturur (7).

Travmanın başlattığı lipid peroksidasyonu, doku hasarına neden olan önemli faktörlerden birisidir (8). Oluşan SOR'leri endotel hücrelerinin hasarlanmasına ve kan-beyin bariyerinin bozulmasına neden olurlar (9). Doku hasarının yanı sıra beyin ödeminin oluşumunda da yer aldığı bilinmektedir (10). Oksijen radikalleri, endotelden mediatörlerin salınımına veya hücre içi yapışma molekülleri (ICAM-1) gibi endotelyal hücre (EH)-lökosit yapışma moleküllerinin artmasına neden olarak endotele PMN yapışmasını etkileyebilir(10).

Serbest radikaller vücutta, antioksidan enzimleri (süperoksid dismutaz, katalaz ve glutatyon peroksidaz), antioksidan küçük molekülleri (E vitamini, C vitamini,

karotenler, flavanoidler, glutatyon, ürik asid ve taurin) ve selenyum, çinko gibi eser elementleri kapsayan etkili sistemlerle nötralize edilirler (11,12).

Oksidatif hasara karşı alfatokoferolün koruyucu etkisi dikkat çekmiştir (13). Yayınlarda travmanın şiddeti ile lipid peroksidasyonunun arttığı ve alfa-tokoferolün lipid peroksidasyonunda koruyucu etkisinin olduğu (14) ve sağlıklı bireylerde dolaşımdaki serum ICAM-1 düzeylerini azalttığı gösterilmiştir (15).

Çalışmamızda ICAM-1 düzeylerinde, travma sonucunda ve antioksidan olan vitamin E'nin verilmesi sonrasında meydana gelen değişimin araştırılması amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Kafa Travmaları

#### 2.1.1. Tarihçe

Nöroşirürji, kafa travmalarının tedavisi ile başlamıştır. İlk bilimsel yazının milattan önce 1600 yıllarında yazıldığı, papirüslerden yapılan çeviri sonucunda anlaşılmıştır. Hippocrattes, kafa travmalarını sınıflandırmış ve bazılarında trepanasyonu önermiştir. Hiçbir kafa travmasının önemsenmeyecek kadar önemsiz veya ümitsizlik uyandıracak kadar ciddi olmadığını söylemiştir (16). Petit 17.yüzyılda kafa travmalarını kommosyo, kontüzyo ve laserasyo serebri şeklinde ayırmıştır (17). 1870’lerde Macewen, seçilmiş intrakraniyal cerrahiye öncülük etmiştir (16). Tonnis ve Loew 19.yüzyılda kafa travması sonucu oluşan anatomik ve fizyolojik bozukluklara dikkat çekmişler, Russel, Symond ve Cairns ise travmalardan sonra kafa içi basıncının arttığını gözleyerek tedavi amacıyla dekompresyon fikrini ortaya atmışlardır. Yirminci yüzyılda Tuebber ve Luine gibi nörofizyologlar travma sonrası ortaya çıkan beyin fonksiyon bozukluklarının anlaşılmasına yardımcı olmuşlardır. Nihayet Teasdale ve Jenneth, travma mekanizmaları ile bilinç seviyesi takip etmede kullanılan “Gloskow Koma Skalası”nı (GKS) tanımlamışlardır (17).

Savaşlar cerrahların travma hakkında daha çok şey öğrenmelerine neden olmuştur. II. Dünya Savaşı’ndan beri, kafa travmalarının tedavisinde iki ana gelişme olmuştur; 1958 yılında yoğun bakımın ne kadar önemli olduğu ortaya konmuştur. Kafa travmalı hastaların (hafif veya ciddi olsun) çok az bir bölümünde cerrahi gerektiği netleşmiştir. Önemli bir diğer gelişme ise, 1970’lerde Bilgisayarlı Tomografi (BT)’nin kullanım alanına girmesidir (16).

#### 2.1.2. Epidemiyoloji

Günümüzde batı ülkelerinde, 45 yaş altındaki bireylerde kazalar ölümün önde gelen nedenidir. Kafa travmaları, kazaya bağlı ölümlerin %70’ini oluşturur. Spinal kord hasarına göre 10-40 kat daha fazla oranda görülürler (18). Genel olarak ölümlerin, kalp hastalığı ve kanserlerden sonra gelen 3. nedenini oluştururken, 1-44 yaş grubunda ise ölümlerin en sık görülen nedenidir (17,19).



A.B.D.'de yaklaşık olarak yılda 500.000 kişi kafa travması nedeniyle hastaneye kabul edilmekte ve bunların 50.000'inin bir sağlık merkezine ulaşmadan öldüğü bildirilmektedir. Geriye kalan 450.000 kişinin ise %80'inde hafif (GKS:13-15), %10'unda orta (GKS:9-12) ve %10'unda ise ciddi (GKS:3-8) kafa travması oluşmaktadır. Hastaneye ulaşan 450.000 kişinin 15-20 bininin öldüğü ve 50.000 kişide ise rehabilitasyona ihtiyaç gösterecek kalıcı bir sekel oluştuğu bildirilmektedir (20).

Kafa travmalarında yüksek risk grupları; yaş, cinsiyet, ırk ve sosyoekonomik duruma göre ayrılabilir. 10 yaş altında kafa travması oldukça yüksek oranda görülürken, 15-24 yaşları ve 60-65 yaşları arasında tekrar pik yapar. Erkeklerde daha fazla görülür (E/K:2.0/2.8). Sosyoekonomik durumu düşük olanlarda görülme oranı yüksek olarak bildirilmiştir (18).

### **2.1.3. Etiyoloji**

Kraniyoserebral kafa travmaları doğumla başlar. Her yaş ve cinsten insan herhangi bir nedenden dolayı kafa travmasına maruz kalabilir. Yeni doğanlarda vakum ve forseps uygulamaları, beşikten veya kucaktan düşmeler en sık nedendir. Çocukluk döneminde ise düşme, trafik kazaları, oyuncakların başa çarpması ve darp travma nedeni olabilir (17).

ABD'de kapalı kafa travmalarının en sık nedeni trafik kazaları (motor yaralanmalarıdır. Bunu ikinci sırada düşmeler ve üçüncü sırada darp izler (21).

### **2.1.4. Kafa Travmalarının Sınıflaması**

Kafa travmaları 3 grupta toplanabilir: 1) mekanizması, 2) şiddeti, 3) morfolojisi (22).

Mekanizması: Künt veya delici olarak sınıflandırılır. Künt kafa travmaları, trafik kazaları, düşmeleri kapsar. Penetran yaralanmalar ise genellikle ateşli silah veya bıçak yaralanmalarıdır. Künt ve penetran travma arasındaki fark duranın yırtılıp yırtılmamasına dayanır. Penetran travmalarda, cilt kesisi kemikte kırık ve dura yırtığı görülür.

Şiddeti: Nörolojik bulguları değerlendirmek için GKS kullanılır. Gözlerini spontan açan, sözlü emirlere uyan, oryante hastaların GKS 15 iken, gözlerini açamayan,

konuşamayan hastanın GKS 3'tür . GKS 8 veya altı koma olarak değerlendirilir. Buna göre travmanın düzeyi hafif ve ciddi travma olarak ayrılabilir.

Morfoloji: BT, kafa travmalarının sınıflamasını ve tedavisini geliştirmiştir. Kafa travmalı bir hastaya cerrahi planlanmadan önce mutlaka BT yapılmalıdır. Morfolojik olarak kafa travmaları 2 gruba ayrılabilir; 1) kafatası kırıkları, 2) kafa içi lezyonlar ( 22).

### **2.1.5. Kafa Travmalarının Mekanizması**

Kafadaki mekanik etki tipleri statik veya dinamik olarak sınıflandırılabilir (23). Statik etki, 200ms'den daha uzun sürede meydana gelen yavaş etkileri kapsar. Genellikle kafa tabanı veya kafatasında meydana gelen kırıklar ile sonuçlanır. Dinamik etki daha sık görülür. 50ms.den daha kısa sürede ve hızlı kuvvetler hasara neden olur. Dinamik etkinin 2 tipi vardır: çarpma ve itme. İtici etki, başın hareketlenmesi veya hareket eden başın çarpmadan durması ile meydana gelir (23,24). Burada meydana gelen yaygın beyin hasarı ve serebral konküzyon azdır (23). Çarpma, dinamik etkinin en sık görülen tipidir ve genellikle bağlantılı, hareketsiz güçlerin bir birleşimi sonucunda olur. Çarpma enerjisinin çoğu, başa kontakt güç olarak iletilir ve bunun sonucunda "kontakt fenomeni" olarak bilinen bir etki kompleksi oluşur. Kontakt fenomeni, çarpma noktasının yanında veya uzağında meydana gelen mekanik olaylar grubudur. Bu fenomenin önemi, çarpan aletin boyutuna ve kontakt noktasına iletilen gücün büyüklüğüne göre değişir. İletilen güç, kitle, yüzey alanı, hız ve çarpan cismin sertliği ile saptanır. Eğer lokal kafatası deformitesinin derecesi kafatası toleransını aşarsa, kırık meydana gelir. Objenin yüzey alanı 10cm.den küçükse penetrasyon, perforasyon veya lokalize çökme kırığı daha olasıdır. Ek olarak, çarpma noktasından kafatası boyunca ve direkt beyin içinde şok dalgaları yayılır. Şok dalgaları doku basıncında lokal değişikliklere neden olur. Eğer bu değişiklikler yeterli beyin distorsiyonu ile sonuçlanırsa, küçük hemoraji formunda lokal intraparakimal beyin hasarı oluşur. Doku hasarının nedeni baskıdır; sıkıştırıcı, gerici, kesici olabilir. Kafa travmasında etkilenen 3 önemli doku; kemik, vasküler doku ve beyin dokusudur. Bu dokular sıkışma, gerilme ve yırtılmaya olan toleranslarına göre etkilenirler (23,24).

Kafa travmalarının çoğunda iki temel mekanizma vardır; 1) bağlantılı hasarlar, 2) hareketsiz hasarlar (23,24).

### **2.1.5.1. Bağlantılı Hasarlar**

Başın hareketi veya akselerasyonu olmadan meydana gelirler. Kontakt güçler 2 tiptir; çarpmanın hemen yanında meydana gelen lokal etkiler (lineer ve çökme kafatası kırıklarının çoğu, bazı kafatabanı kırıkları, epidural kanamalar ve kup kontüzyonlar), çarpma alanına uzak meydana gelen etkiler (kafatası kırıkları, kafa tabanı kırığı, kontrkup veya ara kup kontüzyonlar). Her iki durumda da kontakt güçler fokal hasara neden olurken, yaygın beyin hasarı oluşturmazlar (23,24).

### **2.1.5.2. Hareketsiz (İnertial) (Başın Hareketine Bağlı) Hasarlar**

Sıklıkla akselerasyon ve deselerasyon hasarları olarak adlandırılırlar. Mekanik açıdan bakıldığında akselerasyon ve deselerasyon aynı fiziksel fenomene sahiptir, sadece yönleri farklıdır. Akselerasyonda başın sagittal planda hareketi arkadan öne doğru iken, deselerasyonda önden arkaya doğrudur. Bu iyi bilinen fenomende; kafatası içinde beynin bir dereceye kadar serbest hareket edebilmesi ve bu nispi hareketsizliğin bir sonucu olarak beynin kafatası hareketinin gerisinde kalması nedeniyle meydana gelir. Beynin kafatası ve duraya göre rölatif olarak az hareketi sonucunda beyin yüzeyinde ve özellikle subdural köprü venlerinde gerginlik oluşur (23,24). Bu birçok subdural kanamanın mekanizmasıdır (24). Ayrıca beynin kafatasındaki hareketi kontrkup lezyonların oluşmasına neden olur. Başın bu hareketinin ikinci zararı; beyin parankiminde konküzyon, diffüz aksonal hasar ve buna bağlı derin peteşiyal kanamalarının olmasıdır. Bu hasarın şiddeti ve uzanımı travmanın büyüklüğüne, oranına, süresine, yönüne ve tipine bağlıdır (23,24).

Akselerasyonun üç tipi vardır; translasyonel, rotasyonel, anguler (23,24).

#### **2.1.5.2.1. Translasyonel Akselerasyon**

Beynin ağırlık merkezi (yaklaşık olarak; pineal bölge) düz bir hatta hareket ettiğinde meydana gelir. Yaygın beyin hasarı yapmaz ama kontrkup lezyon, intraserebral ve subdural kanama gibi çeşitli fokal hasarlar yapabilir (23,24).

#### **2.1.5.2.2. Rotasyonel Akselerasyon**

Beynin ağırlık merkezi hareket etmeden rotasyonu ile meydana gelir (23,24).

### **2.1.5.2.3. Anguler Akselerasyon**

Translasyonel ve rotasyonel akselerasyonun birleşiminden meydana gelir. Beynin merkezi anguler olarak hareket eder. Baş boyun anatomisine bakıldığında en sık anguler akselerasyon görülür. Angulasyon merkezi üst servikal seviyeye çıktıkça rotasyonel komponent çoğunlukta iken, merkez alt seviyelere indikçe translasyonel komponent ön plana geçer. Translasyonel ve rotasyonel hareket mekanizmalarının birleşimi olduğu için, anguler akselerasyon en zararlı beyin hasarı mekanizmasıdır. Kafatası kırığı ve epidural kanama dışında kafa travmasının bilinen her tipi anguler akselerasyon ile meydana gelebilir (23,24,25).

### **2.1.6. Kafa Travmalarının Fizyopatolojisi**

Kafa travmalarının patofizyolojisi önceleri birincil ve ikincil hasar olmak üzere ikiye ayrılıyordu (26,27). Birincil hasarlar çarpma sırasında meydana gelen hasarlardır; skalp ve kranyuma olan birincil hasar, perforan ve penetran yaralar, kontüzyonlar-laserasyonlar, yaygın aksonal hasar, kranyal sinirlere ve pitüiter stalka olan hasarlar; ikincil hasarlar, bu sürecin sonucunda meydana gelen hasarlardır; kitle lezyonu, beyin ödemi ve şifti (intrakranyal hematomlar, fokal beyin ödemi), iskemik beyin hasarı (azalmış serebral perfüzyon basıncı, azalmış arteryel hipotansiyon-intrakranyal hipertansiyon), ateş, hipoksemi-anemi, serebral vazospazm, nöbetler, enfeksiyon, hiponatremidir (26,28).

Birincil hasarlar, beyin metabolizmasında, iyon dengesinde, intrakranyal hemodinamikte, beyin sıvı bölümlerinde ard arda ikincil değişikliklerin oluşmasını tetikler. Bu patofizyolojik süreç, kafaiçi hipertansiyon ve beyin herniasyonu ile intrakranyal basınç ve volüm ilişkisinde değişikliklere neden olur (29).

#### **2.1.6.1. Sellüler Metabolizma ve İyon Hemostazi**

Normal hücresel fonksiyon, enerjinin adenzin trifosfat (ATP) formunda devamlı oluşmasını gerektirir (29). Hayvan deneylerinde sadece direkt çarpma hasarı olduğunda, enerji düzeylerinin belirgin olarak etkilenmediği bulunmuştur (30). Ancak, başlangıçta oluşan hasarı iskemi veya hipoksi gibi ikincil bir durum izlediğinde daha büyük etkilerin olduğu bildirilmiştir (29,31). Travmatik beyin yaralanması (TBY)

sonrası iskemi, yaygın kafaiçi basınç (KIB) artışı, yer kaplayan lezyona ikincil lokal beyin distorsiyonu veya kan damarlarının aşırı vazokonstriksiyonu gibi çeşitli nedenlere bağlı olarak meydana gelebilir. Hipoksi, solunum bozukluğu, yetersiz solunum veya oksijen iletim bozuklukları gibi çeşitli mekanizmaların sonucunda oluşabilir (29).

### **2.1.6.2. Beyin Kan Akımı Düzenlenmesi**

Beyin kan akımı 100gm doku başına dakikada ortalama 55-65mL olup, gri cevherde nöronal aktiviteye paralel olarak daha yüksektir (65-75mL/100gm doku/dk). Beyaz cevherdeki kan akım hızı 100gm dokuda 45-50mL/dk.dır. Genel olarak kardiyak çıkışın %15'i beyine (750mL/dk) yönelir. Beyin kan akım miktarını belirleyen en önemli faktörler doğrudan serebral perfüzyon basıncı (SPB) ve dolaylı olarak dokunun metabolik gereksinimidir. SPB santral sinis sisteminde (SSS) dokuların perfüzyonunu sağlayan etkin basınç farkıdır. Sistemik ortalama arteryel basınç ile kafaiçi basınç arasındaki fark olup, sistemik ortalama arteryel basınç, diyastolik basınç ile nabız basıncının (sistolik basınç-diyastolik basınç) 1/3'ünün toplamına eşittir(32). Normalde SPB 80-100 mm Hg arasındadır. Otoregülasyon SPB'ndeki değişikliklere karşın beyin kan akımını (normalde yaklaşık 50-150mmHg) (29) sabit tutmaya çalışan fizyolojik bir uyum mekanizmasıdır. SPB düştüğünde, beyin damarlarında vazodilatasyon, yükseldiğinde vazokonstriksiyon oluşarak beyin kan akımının sabit kalması sağlanmaya çalışılır (29,33).

### **2.1.6.3. Beyin Ödemi ve Kafa İçi Basınç Artışı**

Kontrolsüz kafaiçi hipertansiyon, ciddi kafa travmalarında sık rastlanan bir ölüm nedenidir ve beyin ödemi bu problemin önemli bir bölümüdür.

Oluşum mekanizmasına ve özelliklerine göre beyin ödemi 5 ana sınıfa ayrılır;

*1. Vazojenik ödem:* Kan beyin bariyeri (KBB) açıktır, öncelikle damardışı-hücre dışı bölümlerde olacak şekilde, net bir su artışı vardır. KBB'deki açıklık nedeniyle su ve solutler beyin dokusuna girer. Buradaki sıkı bileşkeler nedeniyle sadece yağda çözünebilen maddeler hücre membranını serbestçe yaygın olarak geçebilirler. Glukoz gibi polar maddeler için taşıyıcı sistemler gerekir. KBB bütünlüğü bozulduğunda

iyonlar beyine girebilirler ve bu da beyine su çeken ozmotik güçlerin oluşmasına neden olur (29).

2. *Sellüler(sitotoksik) ödem:* Sıklıkla metaboliktir, KBB bozulmadan hücre şişmesi meydana gelir (29). Birincil neden iskemi sonrası oluşan hipoksi (kan akımı < 12 mL/100gm/dk) ve buna bağlı Na/K ATPaz pompasının bozulmasıdır. Hücre içine sodyum girişi, hücre dışına potasyum çıkışı olur ve bunu pasif difüzyonla hücre içine su girişi izler (32). Bullock ve ark., masif astrositik şişmenin (sitotoksik ödemin) hasardan 3saat-3gün sonra görüldüğünü, damar çevresindeki ayaksı çıkıntılarda en fazla olduğunu ve alttaki bazı kapillerlere bası yaptığını bildirmiştir. Sıkı bağlantılarda (tight junction) hasar yoktur. Nöronal hasar en fazla, travmadan 3-11 gün sonra bildirilmiştir (29).

3. *İnterstisyel ödem:* Drenaj kanallarının bloke olmasının bir sonucu olarak ödem gelişir. Hücre dışı sıvı boşluğunda sıvı birikimi ve proksimal dokuların genişlemesi ile meydana gelir (34). Hızla ilerleyen ventriküler genişleme sırasında yüksek basınçlı beyin omurilik sıvısı (BOS) ependim eşiğini geçerek ventrikül çevresi beyaz cevher aralıklarına sızar. En karakteristik şekilde obstrüktif hidrosefalide görülür (35).

4. *Hidrostatik ödem:* Yaygın beyin hasarı sonrası beyin otheregülasyonunun kaybolması beyin kapiller yatakta hidrostatik basıncın anormal artışına ve sıvının damar yatağından interstisyel mesafeye geçmesine neden olur (32).

5. *Hipoozmolar ödem:* Beyin hasarı sonrası oluşan hiponatremiye (Na < 120mEq/L) ikincil olarak gelişir (32).

#### **2.1.6.4. Kafa Travmasının Sistemik Bulguları**

Kafa travmasında sistemik yanıt hemen meydana gelebilir veya birkaç saat ya da günde ortaya çıkabilir. Hemen olan yanıtta kardiyovasküler fonksiyon tehlikelidir. Apne veya hipovekilasyonu içeren solunum bozukluğu meydana gelebilir. Bradikardi, sistemik hipotansiyon veya hipertansiyon, azalmış kardiyak çıkış veya kardiyak aritmiler saptanabilir. Ani yanıtın, beyin sapındaki kardiyorespiratuar fonksiyonların merkezinin etkilenimi sonucunda olduğu düşünülmektedir (29).

### **2.1.6.5. Su ve Elektrolit Homeostazındaki Anormallikler**

Ölümcül kafa travmalı hastalarda hipotalamus, pitüiter stalk ve hipofiz bezinde lezyonlar meydana gelebilir. Çeşitli farklı mekanizmalara bağlı bu tür hasarlar oluşabilir. Hipotalamik ve pitüiter stalk lezyonları, genellikle çarpma sonrası yırtılma streslerine ikincildir. Hipofiz bezi yaralanması, hipotalamik-hipofizer portal sistemdeki hasarın ardından oluşan enfarkta ikincil olabilir (29).

Sıvı dengesindeki anormallikler (sıvı birikimi veya kaybı), kafa travması sonrası meydana gelen hipotalamik-hipofizer fonksiyon bozukluğunun en sık rastlanan göstergesidir. Diabetes insipidus (DI), supraoptik-paraventriküler hipotalamik nükleus veya nörohipofize antidiüretik hormonu taşıyan aksonların hasarı ile hipofiz stalkının hasarlanması sonrasında olur (A). DI'un ilk göstergesi poliüridir. Diğer bulgular; polidipsi, idrar dansitesinde düşüklük ve plazma osmolalitesinin yükselmesidir. Travma sonrası DI kalıcı olabilir.

DI olmayan hastalarda hipernatremi meydana gelebilir. Bu durum, ozmotik diüretikler ile veya ateşe bağlı kayıplar sonucunda artmış sıvı kaybı ile vurgulanmıştır.

Bu durumun tersi, hiponatremi, uygunsuz antidiüretik hormon salınımı (SIADH) olan hastalarda meydana gelir(29).

### **2.1.6.6. Travmatik Beyin Yaralanması'na Metabolik Yanıt**

Serum kortizolüne ek olarak diğer hormonal mediatör düzeylerinde (katekolaminler, enkefalinler, sitokinler) de TBY sonrası artma saptanmıştır. Bu artma, hipermetabolizma, azalmış hücrel immünite, hiperglisemi, hiperkatabolizma, karşı düzenleyici hormonlarda artış ve bazı organ fonksiyon bozukluklarına (akciğer, kalp, karaciğer ve barsak) bağlı meydana gelir.

Hiperglisemi sıklıkla travma sonrası meydana gelir. Katekolaminlerdeki artışa paralellik gösterir (29).

### **2.1.6.7. Kardiyopulmoner Fonksiyon Bozukluğu**

Dolaşımdaki katekolamin düzeylerindeki artış, özellikle kalp ve akciğer gibi hedef organlarda zararlı etki meydana getirir. Aritmiler, elektrokardiyografi değişiklikleri, kardiyak çıkışta azalma görülebilir.

İzole kafa travmalarının sistemik bir göstergesi olarak akciğer fonksiyon bozukluğu meydana gelebilir. Nörojenik pulmoner ödem dakikalar içinde oluşabilir. Bu ölümcül durum, alveolar ve trakeobronşiyal şişme, hafif kanlı, proteinden zengin sıvı ile karakterlidir (29).

### **2.1.7. Kafa Travmalarının Patolojisi**

#### **2.1.7.1. Birincil Hasarlar**

##### **2.1.7.1.1. Skalp Yaralanmaları**

Skalbe olan travmalar, ufak kontüzyonlardan tüm skalp hasarına kadar değişik derecelerde olabilir. Skalbin zengin damarsal beslenmesi nedeniyle, geniş laserasyonlar şoka neden olabilen ciddi kan kayıpları ile sonuçlanabilir. Skalp travması, kranyal ve beyin hasarının yeri, kafaiçi enfeksiyonların giriş yerini göstermesi açısından önemli bir ipucu sağlar. Ciddi görünen birçok skalp yarası önemsiz olabilirken, önemsiz görünenler ciddi olabilir (36).

##### **2.1.7.1.2. Kafatası Yaralanmaları**

###### **2.1.7.1.2.1. Lineer Kırık**

Çarpmaya bağlı kontakt etkiler sonucunda lineer kırıklar meydana gelir. Bütün kafatası kırıklarının %80'ini meydana getirir (21,37). Çarpma bölgesinde veya uzak bir yerde oluşabilir. En önemli komplikasyonu epidural kanamadır (36). Ciddi kafa travmalı hastaların %62'sinde lineer kırık saptanmıştır (38). En önemli geç komplikasyonu ise leptomeningeal kistlerdir (21). Diyastatik kırıklar, lineer kırıklar olup sütürler boyunca uzanarak, sütürlerde ayrışmaya neden olurlar (37).



### 2.1.7.1.2.2. Çökme Kırığı

Kafa tasının iç tabulasındaki parçalar, en azından diploenin kalınlığı kadar içeriye yer değiştirirse bu kırık çökme kırığı olarak adlandırılır. Hastaların %11'inde görülür (38). 3 tipi vardır:

*Basit çökme kırıkları:* skalp ve dura sağlam, beyin dokusunda fazla bir bası yoktur.

*Açık çökme kırıkları:* Çökme gösteren bölümün üzerindeki skalpte yaralanma vardır, ancak dura sağlamdır.

*Komplike çökme kırıkları:* Çökme gösteren bölümün üzerindeki skalp yaralanmış, dura zedelenmiş, durayı delerek beyin dokusuna batmıştır (38).

Altteki beyinin hasar görmesi kanama, odaksal defisit ve travma sonrası epilepsi ile sonuçlanabilir. Dural damarların ve venöz sinüslerin yırtılması kafa içi kanamalara neden olabilir. Çökme kırıkları aynı zamanda travmatik arteriovenöz fistül de oluşturabilirler. Bu fistül genellikle dural arterler ve venler arasında olursa da, dural sinüsleri, kortikal ve skalp damarlarını da kapsayabilir (36).

### 2.1.7.1.2.3. Kaide Kırıkları

Kaide kırıkları genellikle, kafa çatısında oluşan bir kırığın uzanımı sonucunda oluşur (36). Perinazal sinüsleri ve mastoid hava hücrelerini kapsayan bu kırıklarda dura yırtığının olması hastalarda menenjit ve beyin absesi riski yaratır. Rinore, otere ve travmatik pnömosefali oluşturabilir (38). Aynı zamanda kranyal sinir yaralanmaları ve kafa tabanındaki büyük damar yaralanmaları ile de ilişkili olabilirler (36). Bu kırıklar genellikle 2 grup altında toplanır. Kırık, petröz piramidi yatay geçerse yatay kırık (%10-30), uzun eksene paralel ise uzunlamasına kırık (%70-90) olarak adlandırılır (36,39). Yatay kırıklarda sıklıkla 7. ve 8.kranyal sinirlerde hasar meydana gelir. Bu vakalarda hemotimpanyumda sık rastlanır. Ön fossa tabanı ile ilişkili kırıklarda sıklıkla olfaktör sinir yaralanması görülür. Kırık optik kanalı da kapsıyorsa, optik sinir yaralanması da olabilir. Klivustaki kırıklar 6.kranyal sinir hasarı yapabilirken, nadiren kaide kırıkları trigeminal ganglion hasarı meydana getirebilirler. Kaide kırıkları, travmatik karotikokavernöz fistül, petröz ve kavernoöz karotid arterin travmatik anevrizması ve

nadiren kafaici karotid arter tıkanması ile ilişkilidir. Önemli bulgulardan biri de BOS fistülleridir(36).

### **2.1.7.1.3. Kafaici Yaralanmalar**

Beyinde meydana gelen travmatik lezyonlar; odaksal ve yaygın olarak incelenebilir (21).

#### **2.1.7.1.3.1. Odaksal Kafaici Lezyonlar**

##### **2.1.7.1.3.1.1. Kommosyo (Konküzyo) Serebri**

Travmadan hemen sonra, kısa bir süre için şuur kaybı ile karakterize olan klinik tablodur. Kommosyo serebri, beyinde patolojik bir değişiklik olmadan kısa süreli bilincin kaybolması anlamına gelir. Fizyopatolojik olarak beyin sapındaki uyanıklık durumunu idare eden retiküler formasyondaki geri dönüşümlü fonksiyon bozukluğu ile izah edilmektedir (21).

##### **2.1.7.1.3.1.2. Kontüzyo ve Laserasyo Serebri**

Kontüzyon, beyin yüzeyi ile kafa tabanındaki kemik çıkıntılarının etkileşimi sonucu meydana gelen hasarlardır. Kontüzyonda yüzeydeki pia-araknoid sağlam iken, laserasyonda yırtılmıştır (36,37,38). Sıklıkla bir girusun üst kısmını içerir ve kama şeklindedir, apeksi nöral parankime doğru uzanır (36,37). Genellikle frontal poller, orbital giruslar, sylvian fissür üzerindeki ve altındaki korteks, temporal poller, temporal lobların dış ve alt yüzleri etkilenir (38 ). Travmaya veya spesifik anatomik yapılara göre 6 tipi vardır: kup, kontr-kup, ara-kup, süzülme (gliding), herniasyon ve kırık kontüzyonlar (36,37). Çarpma noktasının altında, kırık olmadan meydana gelen kontüzyonlar kup kontüzyonlar, (eğer kafatasında kırık varsa kırık kontüzyonlar), çarpma noktasının karşı tarafında meydana gelenler ise kontr-kup kontüzyonlar olarak isimlendirilirler. Gliding kontüzyonlar, serebral hemisferin üst kenarı boyunca uzanan fokal kanama alanlarını içerir. Sıklıkla simetriktir ve kortekse komşu beyaz cevheri tutar. Ara kontüzyonlar beyinin daha derin yapılarını (korpus kallozum, bazal ganglia, hipotalamus, beyin sapı) etkileyen hemorajik kontüzyonlardır. Herniasyon kontüzyonları, parahipokampal giruslar ve tonsillerdeki hasarı tanımlamak için

kullanılan bir terimdir (36,37,38). Kontüzyonda doku ve damar sistemi sağlamdır, kapiller staz meydana gelir, BOS emilimi azalır ve ödem oluşur. Yer yer peteşial kanamalar da meydana gelebilir. Hücre seviyesindeki değişiklikler kısmen geri dönüşümsüzdür. Laserasyonda, damarlar yırtılmış ve beyin dokusunun bütünlüğü bozulmuştur. Sinir dokusu lezyonu geri dönüşümsüzdür ve glial nedbe dokusu ile iyileşme gösterir (21).

#### **2.1.7.1.3.1.3. Epidural Kanama**

Büyük çoğunluğu travma sonrası oluşan, dura ve kalvaryaya arasında kan birikmesi sonucunda oluşur. Genellikle akut lezyonlar olarak karşılaşılsa da kronik olarak da meydana gelebilir (37). Tüm hasar tipleri arasında görülme oranı %2'dir. Ölümcül seyreden kafa travmalarında epidural kanama %5-15 oranında bulunur. Erişkin hastaların %85'inde eşlik eden bir kafatası kırığı vardır, ancak çocuklarda kafatası kırığı olmadan da epidural kanama olabileceği unutulmamalıdır (38). Başın hareketi veya akselerasyon ile ilişkili değildir (36). Sıklıkla temporal bölgede meydana gelir (%70-80) (36,38). Meningeal kan damarlarının yırtılması sonucunda oluşur (38). Sıklıkla arteriyel kanamaya bağlı olmakla beraber, venlerin hasarı (temporal bölge dışında, diploik ve dural venlerden, venöz sinüslerden veya bu iki yapıyı birleştiren oluşumlardan kaynaklanan venöz kanamalar) görülebilir (36). Kanama büyüdükçe kafatasından durayı ayırarak oval bir kitle oluşturur (38). Olguların %27-38'inde epidural kanamayla birlikte altta intradural patolojiye rastlanır, en sık rastlanan intradural patolojiler subdural kanama ve kontüzyonlardır (40).

#### **2.1.7.1.3.1.4. Subdural Kanama**

Kanın dura ile araknoid zar arasındaki subdural mesafede toplanması sonucunda oluşur. Epidural kanamalardan daha siktir ve daha az sıklıkla kafa travması sonucunda olur (37). Bu kanamalar genellikle, beyin hemisferinin üst yüzeyi ile sagittal sinüsü bağlayan subdural alandaki köprü venlerin yırtılması sonucunda meydana gelir (38). Subdural köprü venlerinin hassas olması, yüzeyel yerleşimi ve kısa süreli yüksek gerginlik yaratan başın akselerasyonu buradaki nedendir. Bu akselerasyon, düşme ve başın geniş, sert bir yüzeye çarpması ile oluşur. Sıklıkla, benzer mekanizmaları nedeniyle, alttaki hemisferik beyin hasarı (sıklıkla yaygın aksonal hasar) ile

birliktedirler. Bu durum, subdural kanamaya bağlı beyin hasarının neden beklenenden daha fazla olduğunu açıklar (36,37).

Subdural kanamalar akut, subdural ve kronik olarak tanımlanırlar (37,38). Kanama pıhtı ve kandan oluşuyorsa (travma sonrası ilk 48 saatte) akut, pıhtılı ve sıvı kan karışımı varsa (travma sonrası 2-14.günler arası) subakut, sıvı ise (travma sonrası 14.günden sonra) kronik olarak sınıflandırılmaktadır. Kanama bazen ksantokromik sıvıdan oluşan kan pıhtısı içerebilir. Bu durum “subdural higroma” olarak isimlendirilir (38). Akut subdural kanamalarda ölüm oranı %50-90 arasında görülmektedir (41).

#### **2.1.7.1.3.1.5. Subaraknoid Kanama**

Kapalı kafa travmalarda sık görülen, subaraknoid alana olan kanamalardır. Kortikal kontüzyon ve laserasyon olmadan da bulunabileceği gibi, hemen her zaman kortikal kontüzyon ile ilişkilidir. Yırtılan damarların büyüklüğüne ve tipine göre subaraknoid alanda kanın birikimi kitle etkisi yaratabilir. Sıklıkla, ventriküler sistemden BOS çıkışını veya beynin verteksteki pacchionian granülasyonlarını tıkayarak BOS emilimini engelleyerek, normal BOS akışını bozabilir. BOS geçişi ve emiliminin engellenmesi beyin herniasyonuna neden olan KİB artışına ve ikincil beyin lezyonlarına neden olabilir (37).

#### **2.1.7.1.3.1.6. İntraserebral Kanama**

Sıklıkla (% 80-90) frontal-temporal loblardaki beyaz cevherde yerleşirler, sıklıkla kontüzyon ve subdural kanamayla ilişkilidirler. Patogenezi net olmamakla birlikte, travma sırasında beyin içi damarların direkt yırtılması sonucunda oluşur. Geniş kortikal kontüzyonlar ile ilişkilidirler (36,38). Kontüzyon ile ilişkili olmayan küçük tek kanamalar, çarpmadan kaynaklanan stres dalgalarının yoğunluğu ile veya beyinin derin bölgelerinde doku gerginliğinin oluşturduğu akselerasyon ile meydana gelirler (36,37).

#### **2.1.7.1.3.2. Yaygın Kafaiçi Lezyonlar (Yaygın Aksonal Hasar)**

Ciddi kafa travmalı hastaların yaklaşık %50'sinde görülürler. Kitle etkisi oluşturan bir lezyonun eşlik etmediği ciddi yaygın aksonal hasar vardır ve kafa travması sonrası ölümlerin %35'ine neden olur. Yapısal anormallikler sıvı perküsyonuna bağlı, KİB artışı veya hipoksi/iskeminin olmadığı anguler akselerasyonu sonucu oluşur (38).

Adams ve ark. bu tür hasarın rotasyonel akselerasyona daha çok bağlı olduğunu bulmuşlardır (37). Ciddi yaygın aksonal hasarı olan hastalarda 3 farklı özellik vardır. Bunlar;

1.Orta hattın bir tarafında genellikle birkaç santimlik mesafede uzanan, korpus kallozumdaki fokal bir lezyon. Bazen ventrikül içi bölmeyi tutabilir ve ventrikül içi kanama ile ilişkili olabilir.

2.Üst serebellar pedinküle komşu, arka beyin sapının arka yan bölümünde çeşitli boyutlarda odaksal lezyonlar.

3.Aksonların yaygın hasarının mikroskopik olarak gösterilmesi (36,38).

Bu tip hasarın biyomekaniğine bağlı olarak, bu hastalarda lüsid interval, kafatası kırığı, serebral kontüzyon, intrakraniyal kanama ve KİB artışı insidansı düşüktür (36). Şiddetli olmayan kafa travmalarında bile kısa sürede ortaya çıkan bilinç kaybı ve koma ile karakterlidir (42).

### **2.1.7.1.3.3. Diğer Tip Birincil Hasarlar**

#### **2.1.7.1.3.3.1. Damarsal Lezyonlar**

Travmadan hemen sonra ölen hastalarda sıklıkla beyin hemisferlerinde, frontal ve temporal lobların beyaz cevherinde ve beyin sapında çok sayıda peteşiyal kanamalar vardır. Bu tip bir yaralanma yaygın damarsal hasar olarak adlandırılır (38,43). Bunlar, arteriyel, venöz veya kapiller kanamalardır. Arka beyin sapına olan kanamalar, genellikle daha fazla sayıdadır ve medulladakilerden daha ciddidir. Karotikokavernöz fistül kafa travmalarının sık olmayan başka bir sonucudur (38). Kavernöz sinüsü yatay olarak geçen kaide kırıkları ile ilişkilidir. Sık olmamakla birlikte kafaiçi arterlerin travmatik anevrizması da görülebilmektedir. Travmatik anevrizmaların çoğu orta serebral arterin yüzeyel dallarında meydana gelir. İkinci sıklıkla ön serebral arterlerin periferik dallarında görülür (37).

#### **2.1.7.1.3.3.2. Beyin Sapı Yaralanması**

Hasta travma zamanından beri komadadır ve kafaiçi uzanımı olan bir lezyon yoktur (38). Beyin sapında kontüzyonlar ve akselerasyonlar genellikle, beyinin herhangi

bir yerindeki travmatik lezyonlar ile ilişkili olarak meydana gelirler (37). Buradaki birincil hasarın bir tipi; pons ve medulla arasındaki bileşkenin yırtılması sonucu oluşan, beyin sapının birincil hasarıdır. Bu tür vakalarda başın şiddetli hiperekstansiyonu patogenetik faktör olabilir (37,38). Pontomedüller yaralanmaların tümü ölümcül değildir (38). Beyin sapı travmalarının bir diğer tipi; mezensefalon-pons bileşkesindeki fokal veya masif yırtılmalarıdır (37). Direkt fokal hasarların üçüncü tipi; klivus kırıkları ile ilişkili olan, bazen ponsun striat parçasının, odaksal, yüzeysel yırtılması ile birlikte olan direkt kontüzyonlardır. Dördüncü tip ise; medullanın travmatik yırtılması veya üst servikal kordan tam ayrılmasıdır (37).

#### **2.1.7.1.3.3.3. Kranyal Sinir Hasarları**

En sık rastlanan defisit koku duyusunun kaybıdır. Frontal lobların alt yüzünü etkileyen kontüzyonların sonucudur. Orbita ve ön kranyal fossa kırıkları optik sinir hasarı ile ilişkili olabilir. Temporal kemiğin petröz parçasını içeren kırıklarda 7. ve 8. kranyal sinir hasarı görülebilir (38). Heinze, 3.kranyal sinir yırtılmasını ve kısmi avulsiyonunu tanımlamıştır. Kaide kırıkları ile ilişkili olarak 4.5.6.kranyal sinirlerin yırtılması ve avulsiyonları da bildirilmiştir. Oksipitosfenoid sinkondrozun ayrılması ile 6.kranyal sinir hasarı da görülmüştür (37).

#### **2.1.7.1.3.3.4. Hipotalamus Yaralanması**

Kapalı kafa travmalarında hipofiz ve hipotalamusun travmatik lezyonlarına sık rastlanılır (37). Bu bölgedeki hemorajik ve iskemik nekroz oranı %40-60'dır (36). Travma ile hipofiz stalkı yırtılabilir ve buna bağlı hipofiz bezi ön lobunda yaygın infarkt meydana gelebilir. DI veya hipopitüitarizm gibi ciddi panhipopitüitarizm ile tek bir hipofiz hormonunun eksikliği görülebilir. Vücut ısısındaki değişiklikler hipotalamus hasarını gösterebilir. Supraoptik ve paraventriküler nukleuslarda ve mamiller cisimlerde peteşiyal kanamalar görülebilir (36,37).

#### **2.1.7.1.3.3.5. Korpus Kallozum Yaralanması**

Korpus kallozum lezyonları sık olarak meydana gelir (38). Buradaki lezyonlar, akut damarsal yaralanma, beyin yağ embolisi ve suprakallozal herniasyona bağlı perikallozal arterlerin beslediği bölgenin infarktı gibi nedenlere bağlıdır.

### **2.1.7.2. İkincil Hasarlar**

#### **2.1.7.2.1. Beyin Ödemi**

Kafa travması sonucunda sıklıkla meydana gelir. Lokalize veya generalize olabilir. Tek başına veya diğer patolojilerle birlikte olabilir. Nedeni tam net olmasa da, genel olarak beyin kan akımında (konjestif beyin şişmesi) veya beyin dokusunun sıvı içeriğinde artışa (beyin ödemi) bağlıdır. Beyinde şişte ve KİB artışına neden olur. Beyin dokusundaki şişmenin 5 tipi vardır; vazojenik, sellüler, interstisyel, hidrostatik, hipoozmolar (32).

Travmada sıklıkla vazojenik ve iskemik beyin ödemi görülür. Vazojenik ödem, KBB'deki bozukluk sonucunda oluşurken, iskemik ödem, selüler enerji metabolizmasındaki bir bozukluğa ikincil hücre içi sıvı akımının olması ve bu hücrelerin sıvı dengesini düzenleme yeteneklerindeki bozukluk sonucunda oluşur (36).

#### **2.1.7.2.2. İskemik Beyin Hasarı**

Kafa travmasına bağlı ölen hastaların beyinlerinde iskemik/anoksik hasar bulguları sıktır. Kafa travması sonrası hipoksi ve hipotansiyon olması ayrıca beyin herniasyonuna ikincil beynin basısı, distorsiyonu ve kafaiçi hipertansiyon, beyin kan akımını bozarak nöral dokuların hasarlanmasına neden olur. Ateş ve nöbetler de metabolizmayı arttırarak, iskemiye arttırabilir. Beynin veya arterlerinin herniasyona bağlı bası altında kalması odaksal iskemik nekrozlara neden olur (36). En fazla iskemik hasar hipokampus (%80), bazal ganglialar (%79) ve serebellumda (%44) görülmüştür. Patogenezi tam bilinmemektedir. İstatistiksel olarak iskemik beyin hasarı ile serebral arteriyel spazm arasında bir ilişki vardır (38).

#### **2.1.7.2.3. KİBA'na İkincil Beyin Hasarı**

KİB artışı sıklıkla travmatik bir kitle lezyonuna veya daha az sıklıkla yaygın beyin hasarına bağlı meydana gelir (36). Kitle etkisine bağlı beyin dokusunda bozulma ve beyin kan akımında azalma meydana gelir. Beyinde şişte ve distorsiyonun olması herniasyon ile sonuçlanabilir. Bir hemisferdeki yer kaplayan lezyon, falksın serbest kenarı altından singulat girusun herniasyonu (subfalsin-singulat herniasyon) veya tentoryal açıklıktan temporal lob medial parçasındaki parahipokampal girusun

herniasyonu (tentoryal herniasyon) ile sonuçlanabilir. Serebellumda bulunan bir lezyon foramen magnumdan serebellar tonsilin herniasyonu (foraminal-tonsiller) ile sonuçlanabilir. Herniasyon olduğunda sistemler tıkanır ve farklı intrakranyal bölümler arasında basınç farklılıkları oluşur (38).

#### **2.1.7.2.4. İnfeksiyon**

Menenjit kafa travmalarından sonra sık görülen bir komplikasyondur ve genellikle kaide kırığı ile ilişkilidir (36,38). Aynı zamanda bir dura yırtığı da varsa, rinore veya otore meydana gelebilir. Küçük bir travmatik fistül de tekrarlayan menenjit ataklarına neden olabilir (38).

Epidural abse ve subdural ampiyem kafa travmalarının nadir görülen komplikasyonlarıdır. Penetran kafa travmalarında intraserebral abse görülebilir (36).

#### **2.1.7.2.5. Yağ Embolisi**

Ciddi kafa travması geçiren hastalarda sıklıkla ekstremitelerde kırıklar da bulunur ve bu durum sistemik yağ embolisi oluşumu açısından bir risk faktörüdür. Embolilerin çoğu beyaz cevherde görülür, çünkü damarların çoğu zayıf kollateral dolaşımın olduğu son arterlerdir (38C).

#### **2.1.8. Kafa Travmalarında Tedavi**

Kafa travmasının değerlendirilmesi travma anından itibaren başlar. Hastanın havayolunun sağlanması, sıvısının düzenlenmesi, servikal-torakolomber omurların stabilizasyonu, diğer hasarların tespit edilip stabilize edilmesi, hastanın bilinç düzeyinin değerlendirilmesi ilk yapılacak işlemlerdir. Aynı zamanda, hasarın oluş şekliyle ilgili bilgi almak, hastanın hızlı ulaşımını sağlamak başlangıç tedavisinin kritik komponentleridir. Erken tedavi kararında en önemli faktörlerden biri hastanın başlangıçtaki bilinç düzeyidir. Hasarın şiddeti, genellikle resusitasyon sonrası GKS'na göre 3 düzeye ayrılır. Başlangıç GKS 13-15 olan hastalar minor veya hafif kafa travması grubunda; GKS 9-12 olan hastalar orta hasar grubunda; GKS 3-8 olanlar ciddi hasar grubunda değerlendirilirler. Bu sınıflandırma tedavinin düzenlenmesi ve prognoz hakkında fikir vermesi açısından yardımcıdır (44).



Kafa travmalarında tedavinin amacı; artmış KİB'ı düşürmek, beyin dokusunu ilave hasarlar ve komplikasyonlardan korumak, beyini ikincil nöronal lezyonlardan koruyucu tedbirler almak, beyin dokusunda iyileşme potansiyeli olan hücreler için en iyi biyolojik koşulları sağlamaktır.

Genel önlemler:

1. İntravenöz (IV) sıvılar; seçkin IV sıvı izotoniktir( Ör: SF+20mEq KCl/L) , serebral kompliansı bozan hipotonik sıvılardan (ör: ringer laktat) kaçınılır. Sıvılar yavaş bir şekilde yerine konmalıdır (erişkinde 75cc/saat veya çocuklarda 1000-1200cc/m<sup>2</sup>/gün) (45).

2. Steroid ülserlerini ve Cushing(stres) ülserlerini önlemek için tüm hastalarda antaasitler ve/veya H<sub>2</sub> antagonistleri verilir (45).

3. Kan basıncı için arteryel yol ve sık arteryel kan gazları takibi gereklidir.

KİB'ı düşürmek için spesifik önlemler:

1. Pozisyonlama; yatakbaşı 30-45derece yükseltilir. Juguler venlerin kıvrılmasını engellemek için baş orta hatta tutulur.

2. GKS<8 olan ve solunum sıkıntısı olan hastalar entübe edilirler.

3. pCO<sub>2</sub>=25-30mmHg (çocuklarda 15-25mmHg) olana kadar hiperventile edilir (45). Hipokapni beyin kan damarlarında vazokonstriksiyona neden olur. Buna bağlı beyin kan akımı azalır ve KİB bu şekilde, kontrollü hiperventilasyon ile azaltılabilir. Ancak uzun süreli vazokonstriksiyon beyinde iskemi ile sonuçlanabilir, ayrıca refleks vazokonstriksiyon kaybolabilir ve damarlar normal çaplarına dönebilirler (44).

4. İstirahatteki bir hastada >10dakika süreyle KİB>20mmHg olursa “ozmotik terapi”ye başlanır.

Mannitol; KİB'ı azaltmak için kullanılır. Beyin parankiminden suyu çekerek ozmotik etki gösterir. Ayrıca başka bir mekanizmada mannitol infüzyonu ile kan viskozitesinin bozulması ve beyin damarlarında kompensatuar konstriksiyon olmasıdır. 0.25gm/kg dozunun bazı hastalarda KİB'ı azaltmada yeterli olduğu gösterilmiştir. Ancak doz 1gm/kg'a kadar çıkabilir. Yüksek dozda hızlı vermek, KİB azalmasında

daha etkilidir. Serum ozmolaritesi 320mOsm/L altında olduğu sürece etkilidir. Bu düzeyin üzerinde böbrek yetmezliği ve sistemik asidoz meydana gelebilir (44).

Furosemid; lup üzerinden etki eden diüretikler serum tonisitesini arttırarak ve ayrıca BOS yapımını yavaşlatarak KİB'ını azaltırlar (45).

5.Steroidler; deksametazon (yükleme 1mg/kg IV, idame 0,25mg/kg her 6 saatte bir). Travma sonrası daha ön planda olan sitotoksik beyin ödeminde daha az etkiye sahiptir.

6.Hipertansiyon kontrol edilir.

7.Hiperglisemi önlenir (45).

8.BOS drenajı; (intraventriküler kateter kullanıldığı durumlarda) 3-5ml BOS boşaltılması intrakranyal basıncı azaltacak ve ödem sıvısının ventriküller içine geçişine olanak sağlayacaktır.

9.Barbitürat tedavisi; KİB>25mmHg kalırsa başlanır (Barbitürat koması).

Normal alandaki vazokonstriksiyon (kanı iskemik beyin dokusuna şantlamak), oksijen (O<sub>2</sub>) için azalmış metabolik ihtiyaç, serbest radikal temizleme, azalmış hücre içi kalsiyum ve lizozomal stabilizasyondan kaynaklanır(45). Kafa travmalı hastalarda kontrolsüz artan KİB'tan nöral elemanları korumak için kullanılmaktadır (44).

10.Dekompresif kranyektomi

Birçok beyin cerrahı profilaktik antikonvülzan (fenitoin 18mg/kg IV yüklem dozu) verir. Son dönem çalışmalar uzun süreli antikonvülzan kullanımının etkili olmadığını göstermiştir. Temkin ve ark. profilaktik fenitoin kullanımının, kranyotomi yapılmamış kafa travmalı hastalarda, travmadan sonraki ilk 8 günde nöbet sıklığını azalttığını bulmuştur (44).

## **2.2. Moleküler ve Biyokimyasal Mekanizmalar**

### **2.2.1. Serbest Radikaller**

Beyinde travma sonrası oluşan iskemik dokunun reperfüzyonu sırasında gerçekleşen tekrar oksijenlenme (reoksijenasyon) bir yandan nöronal canlılığın devamını sağlarken diğer yandan da reaktif oksidanların oluşumuna yol açan sayısız

enzimatik oksidasyon reaksiyonu için substrat olarak gerekli olan oksijeni ortama getirmektedir. Oksijenin indirgenmesini izleyen dönemde süperoksit ( $O_2^-$ ), hidroperoksit ( $HO_2^-$ ), hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ) ve hidroksil radikali ( $\cdot OH$ ) nin dahil olduğu birçok reaktif oksijen türü oluşmaya başlar. Hidroksil radikalleri son derece aktif oksidanlardır. Bu radikaller hücrede lipid peroksidasyonu, protein oksidasyonu ve DNA hasarını başlatırlar.

Oksijen kaynaklı radikallerin, özellikle membranlardaki lipid yapılarında bulunan doymamış yağ asitlerinin reaktif metilen gruplarından allilik bir hidrojen atomunu koparmaları ile başlayan lipid peroksidasyonu reperfüzyon hasarının en önemli nedenidir. Beyinde iskeminin derinliği süresi ve reperfüzyonda oluşan reaktif oksidan miktarı ile ilişkili olarak hücrenin temel makromoleküler yapılarında meydana gelen değişiklikler nedeniyle farklı derecelerde fonksiyonel ve morfolojik doku hasarı ortaya çıkmaktadır. Serbest radikaller, bir veya daha fazla sayıda eşleşmemiş elektron bulduran, kimyasal olarak reaktiviteleri yüksek moleküller ya da bileşiklerdir. Bunlar, pozitif yüklü, negatif yüklü ya da nötr durumda bulunabilirler. Reaktivitelerinin yüksek olması nedeniyle hücrede protein, lipid ve nükleik asit yapılarında hasar oluştururlar (46,47). Akut SSS ve travmatik beyin yaralanmalarında SOR bağımlı lipid peroksidasyonunun fizyopatoloji üzerinde kilit rol oynadığına dair birçok yayın vardır (48,49).

Biyolojik sistemlerdeki en önemli serbest radikaller, oksijenden meydana gelen serbest radikallerdir (46). Bu reaktif oksijen maddelerinin oluşumunu ve bu maddelerin yarattığı hasarı önlemek için oluşan savunma sistemlerine antioksidanlar denir.(49,50,51,52).

Serbest radikaller kimyasal olarak güçlü reaktif moleküllerdir. İki yoldan hücre hasarı meydana getirir; 1) lipidlerin peroksidasyonu ile hücre zarının geçirgenliği bozulur, 2) oluşan serbest radikaller çevrelerindeki zincirleme reaksiyonun yayılmasıyla daha uzaktaki biyolojik moleküllerle reaksiyona girerek hasar oluşturur (53,54) Tüm bu reaksiyonlar ikincil hasardan sorumludurlar.

Deneyisel kapalı kafa travmasında lipid peroksidasyonunun yayılmasının endotelial hücrelerde hasar yaparak, travma sonrası KBB'in yıkılması ile ödeme neden olduğu gösterilmiştir (55).

### 2.2.1.1. Antioksidan Savunma Sistemleri

Reaktif oksijen türlerinin oluşumunu ve bunların ortaya çıkardığı hasarı önlemek amacıyla geliştirilmiş endojen ya da ekzojen kaynaklı sistemlerdir. Peroksidasyon zincir reaksiyonunu engelleyerek ve/veya reaktif oksijenleri toplayarak lipid peroksidasyonunu inhibe ederler. Antioksidanlar endojen ve ekzojen kaynaklı olarak iki sınıfta incelenir.

#### 2.2.1.1.1. Endojen (Doğal) Antioksidanlar

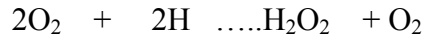
##### 2.2.1.1.1.1. Enzimatik Antioksidanlar

Mitokondriyal sitokrom oksidaz sistemi: Solunum zincirinin son enzimi olan sitokrom oksidaz süperoksidi detoksifiye eder (56).



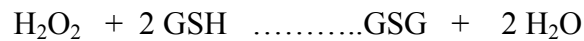
Bu reaksiyon normalde sürekli devam eder. Hücrede oksijenin %95 kadarını etkisiz hale getirir ve hücre için gerekli enerji üretilir. Bu sistemin yetersiz kaldığı durumlarda diğer antioksidanlar devreye girer (46).

Süperoksid dismutaz (SOD): Süperoksidin hidrojen peroksid ve moleküler oksijene dönüşümünü katalizler.



SOD'ın fizyolojik etkisi, oksijeni metabolize eden hücreleri süperoksid serbest radikallerinin zararlı etkilerine karşı korumaktır. SOD aktivitesi, yüksek oksijen kullanımı olan dokularda ve özellikle eritrositlerde fazladır. SOD ayrıca fagosite edilmiş bakterilerin öldürülmesinde rol oynar, bundan dolayı granülosit fonksiyonları için oldukça önemlidir (57).

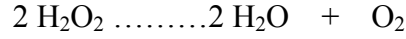
Glutatyon peroksidaz: sitozolik bir enzimdir. Hidroperoksidlerin indirgenmesinden sorumludur (58).



Hidroksiperoksidlerin redükte olmasıyla meydana gelen okside glutatyon (GSSG), glutatyon redüktazın katalizlediği reaksiyonla tekrar glutatyona (GSH) dönüşür (46).

Glutasyon peroksidaz serbest radikal peroksidasyonu ile fagositik hücrelerin zarar görmesine engel olur.

Katalaz (CAT): Dört tane hem grubu içeren bir hemoproteindir ve peroksizomlarda bulunur. Fonksiyonu hidrojen peroksidi oksijen ve suya parçalamaktır.



CAT tüm hücre komponentlerinde bulunmadığından serbest radikallere karşı korumada ikinci derecede etkilidir. Demire bağlı bir enzimdir ve organik peroksidleri indirgemez (46,59).

#### Glutasyon-S-transferaz

#### Hidroperoksidaz

#### **2.2.1.1.2. Non-Enzimatik Antioksidanlar**

*Alfa-tokoferol (vit-E):* Bütün hücrel membranlarda bulunur. Mitokondri ve mikrozoimler gibi membranlardan zengin hücre yapılarında yüksek vitamin E konsantrasyonları bulunur.

Vitamin E çok önemli bir antioksidandır ve lipid peroksidasyonuna karşı ilk savunma hattını oluşturarak zincir kırıcı etki gösterir.

Oral olarak alınan E vitamininin LDL'leri oksidasyona karşı koruduğu gösterilmiştir.

*Beta-karoten, C Vitamini (Askorbik asit), Melatonin, 5-Ürat, Sistein, Seruloplazmin, Glutasyon, Albumin, Transferin, Laktoferrin, Myoglobin, Hemoglobin, Ferritin, Metiyonin, Bilirubin* diğer non-enzimatik antioksidanlardır(58).

#### **2.2.1.1.2. Ekzojen Antioksidanlar**

Bunlar; ksantin oksidaz inhibitörleri, NADPH (N-methyl-D-aspartate) Oksidaz inhibitörleri, rekombinant süperoksid dismutaz, Trolox-C, demir redoks döngüsü inhibitörleri, nötrofil adezyon inhibitörleri, demir şelatörleri'dir.

### **2.2.1.2. Antioksidan Etki Tipleri**

#### **2.2.1.2.1. Toplayıcı (Scavenging) Etki**

SOR'ni yakalama veya daha zayıf bir moleküle döndürme etkisidir.

#### **2.2.1.2.2. Bastırıcı (Quencher) Etki**

SOR ile reaksiyona girip onlara bir hidrojen vererek aktivitelerini azaltan veya inaktif hale çeviren olaya bastırıcı etki denir.

#### **2.2.1.2.3. Onarıcı (Repair) Etki**

#### **2.2.1.2.4. Zincir Kırıcı (Chain breaking) Etki**

SOR'ni bağlayarak zincirlerini bozup, işlevlerini engelleyici etkiye zincir kırıcı etki denir. Hemoglobun, seruloplazmin, minaraller ve alfa-tokoferol zincir kırıcı etkiye sahiptir (57,58,59).

### **2.2.2. Eksitatör Aminoasitler**

SSS'de bazı aminoasitlerin, metabolik fonksiyonlarının yanında nörotransmitter görevlerinin de olduğu bilinmektedir. Elektrofizyolojik çalışmalar nörotransmitter olarak işlev yapan aminoasit ileticilerin iki grupta toplanabileceğini göstermiştir. Eksitatör aminoasitler iki karboksilik grubu içerirler (L-glutamik asit ve L-aspartik asit), inhibitör aminoasitler ise monokarboksiliktir (gama aminobütirik asit, glisin, taurin, B-alanin). Deneysel beyin travma modellerinde glutamat ve aspartat gibi eksitatör transmitterlerin hücre dışı konsantrasyonlarında artış görülmüştür (60).

Glutamat santral sinir sisteminin en önemli eksitatör nörotransmitteridir (61). Spesifik membran reseptörleri ile etkileşerek duysal enformasyonun iletilmesi, motor aktivite, spinal reflekslerin düzenlenmesi, hafıza ve öğrenme gibi birçok fonksiyonda önemli rol oynar (62).

Glutamat reseptörlerinin aşırı aktivasyonunun nöronal hasara yol açtığı Olney ve ark. tarafından tanımlanmış ve eksitotoksisite olarak isimlendirilmiştir. Bu eksitotoksisitenin, travma, beyin iskemisi gibi birçok nörolojik hastalıkta doku hasarını

arttırdığı düşünülmektedir (61). Glutamat hücre içine kalsiyum girişine izin vererek nöronları zedeler (60).

Eksitatör aminoasitlerin nörotoksik etkilerini açıklamak amacıyla birçok mekanizma ileri sürülmüştür (60).

Eksitotoksinler tarafından tetiklenen hücre ölümü; akut nöronal şişmeye öncülük eden sodyum ve klorun ve daha sonra gecikmiş hasara neden olan kalsiyumun hücre içine girmesini sağlayan özel reseptörler tarafından yönetilir. Bu reseptörler 3ana gruba ayrılır. Bunlardan biri voltaja bağlı olarak çalışan NMDA reseptörleri olup glutamik asit bağlanması sonrasında sodyum ve kalsiyumun hücre içine girişine, potasyumun hücre dışına çıkışına neden olur. Diğer bir reseptör ise; amino-3-hydroxyl-5-methyl-4-isoxazole propionate (AMPA) olup voltaj bağımsız olarak çalışır. Bunun aktivasyonu ile sodyum hücre içine, potasyum hücre dışına doğru çıkar. Üçüncü grup reseptörler ise; metabotropik reseptörlerdir. Bunlar, aktive olduklarında fosfolipaz-C'yi aktif hale getirerek hücre içinde bağlı olarak bulunan kalsiyumun serbest hale getirilmesini sağlarlar (60).

Glutamat reseptör aktivasyonu erken evrede hücre içi sodyumun artışına, bu ise sitotoksik ödem, intrasellüler asidoz ve lizise yol açar. Na-K ATPaz mekanizmasındaki yetmezlik ise  $\text{Na}^+$  ve suyun hücre içi birikimini artırır. Bir sonraki aşamada kalsiyumun hücre içine akımı artar, bu ise kalsiyum bağımlı proteaz ve lipazların aktivasyonuna yol açarak hücre membranının ve nöroflamanların hasarına neden olur. Sonuçta; hücre içi kalsiyum birikimi santral sinir sistemindeki toksik hücre ölümünün son ortak yolu olarak belirtilmektedir (61,63).

Glutamat nörotoksitesi ayrıca lipid peroksidasyonunun başlaması, Na-K ATPaz aktivitesinin engellenmesi, mitokondrial solunum enzimlerinin engellenmesi, gliseraldehit-3 fosfat dehidrogenaz engellenmesi gibi mekanizmalarla nöronal ölümü şiddetlendiren, reaktif oksijen ve nitrojen ürünlerinin meydana gelmesi ile sonuçlanan birtakım olaylar zincirini başlatır (61).

### 2.2.3. Nitroz Oksid

NO diğer klasik yangı mediatörlerinden (sitokinler, kininleri araşidonik asid ve bunların deriveleri) farklı olarak yeni tanımlanan bir moleküldür. NO suda ve lipide

çözünebilen bir gazdır. NO'nun aktivitesi, O<sub>2</sub>'de olduğu gibi, redox fazına bağlıdır. NO ve O<sub>2</sub> birbirleri ile reaksiyona girerler ve nitrojendioksid ve peroksinitrit gibi daha güçlü oksidan moleküller meydana getirirler. Bu oksidanlar NO'dan daha toksiktir. Küçük miktarda NO oluştuğunda heme'e bağlanırken, daha büyük miktarlarda salındığında tiollere bağlanabilir veya hücrel proteinler, lipidler veya DNA ile nitrasyon reaksiyonu yoluyla oksidatif hasara neden olur.

Sitokin etkisinin NO tarafından düzenlendiği düşünülmektedir (64,65). Nitrik oksit sentetaz (NOS), bazı hücre tiplerinde TNF, IL-1, IL-2, INF gibi pro-inflamatuar sitokinlerle indüklenir ve TGF, IL-4, IL-8, IL-10 gibi yangı karşıtı sitokinlerle baskılanır. NOS'un salınımı, yangı sürecinin çeşitli evrelerinde pro veya anti-inflamatuar sitokinlerin etkin olmasına göre değişir.

Yangı alanlarında lökositlerin toplanması, EH'lere yapışkanlıklarının artmasına bağlıdır. Yangısal mediatörlere ek olarak hücre yapışma molekülleri(CAM) etkileşimlerde esas rolü oynar. Fizyolojik koşullarda NO endotelial yapışkanlığı artırır (65)

## **2.2.4. Hücre - Bağımlı Hasar**

### **2.2.4.1. Yangısal Cevap**

Akut yangının göstergesi birincil efektör hücreler olan PMN'lerin geçişidir. Bu, hücre yapışma moleküllerinin salınımı, yüzey antikoagulan mekanizmasının bozulması ile meydana gelen EH hasarı ve yangısal mediatörlerin meydana gelmesi ile tetiklenir. Akut yangıda doku yıkımı, serbest radikalleri meydana getiren ve proteazların salınımına neden olan PMN'lerin etkilerine bağlanır. Hem serbest radikaller hem de proteazlar, PMN-EH içeri hareketine destek olan damar hasarına neden olabilir. Normal EH'ler damarsal yapıların bütünlüğünü sağlamak ve damariçi pıhtılaşmayı engellemek için önemlidir. Bir kez hasarlanan EH'ler, yangıda aktif rol alırlar ve kendi hasarlarına neden olurlar. Hasarlanan EH'ler PMN'lerin, trombositlerin uyarımına neden olabilirler ve pıhtılaşma yolunu aktif hale getirebilirler. Lipid yangı mediatörleri yoluyla trombositler ve EH'ler arasındaki etkileşim normal ve patolojik durumlarda geniş olarak çalışılmıştır. Trombositler de inflamasyon mediatörleridir ve PMN'ler gibi yangı mediatörlerinin (TXA<sub>2</sub>, 12-HETE, PAF, serotonin), proteolitik enzimlerin salınımına



neden olurlar. Trombosit ve PMN'lerin etkileri tromboksan, prostaglandinler, lökotrienler, PAF, CAM'lar ve sitokinler gibi faktörler ile ortaya çıkar. Son zamanlarda trombositler ve PMN'ler arasındaki sinerjistik etkileşim tanımlanmıştır. Nefritteki trombosit-bağımlı PMN-ilişkili doku hasarı trombositler ve PMN arasındaki etkileşime bir örnektir. Akut yangıda PMN'ler, trombositler ve EH'ler arasındaki etkileşimin ve travma sonrası yangısal cevabın subakut fazında EH'lerin ve nöral doku hasarının çok karmaşık bir mekanizması vardır (65).

#### **2.2.4.2. Yangının Hücresel Mekanizması**

Hücre düzeyinde EH hasarı, CAM salınımına neden olarak lökositleri ve trombositleri buraya çekip, yangı mediatörlerinin üretimi ve yangı hücrelerinin damar dışına çıkması ile sonuçlanan bir mekanizmanın başlangıcı olabilir (65).

##### **2.2.4.2.1. Travma Sonrası EH Hasarı**

Artan damarsal geçirgenlik ve vazojenik beyin ödemi ile yansıtılan EH hasarı ve KBB bozukluğu, travmatik beyin hasarında hayvan modellerinde geniş olarak anlatılmıştır. Bu modellerin bazıları kanamalı lezyonlar ile ilişkili iken, bazıları beyin hasarından sonra EH hasarının kanamadan ayrılabileceğini net olarak göstermiştir (65).

##### **2.2.4.2.2. Travma Sonrası PMN Geçişi**

Akut yangı hücrelerinin, özellikle PMN'lerin, hasarlı spinal kord alanına geçişi morfolojik ve enzimatik çalışmalarla gösterilmiştir. Son dönemlerde, travmatize beyin alanına PMN geçişi de bildirilmiştir (65).

##### **2.2.4.2.3. Travma Sonrası Trombosit Birikimi**

İskemik beyinde trombosit birikimi bildirilmiştir. Endotelial hasarda trombositlerin açığa çıkması; yapışma, daha sonra kümeleşme, şekil değişikliği, degranülasyon ve araşidonik asidin açığa çıkması ile sonuçlanır. Degranülasyon yangı mediatörlerini (TXA<sub>2</sub>, 12-HETE, PAF, serotonin) ve proteolitik enzimleri serbest bırakır. Bunlar, sırayla, endotelin parçalanmasına ve PMN aktivasyonuna neden olur. PMN'ler aynı zamanda trombosit aktivasyonunun güçlü tetikleyicisidir (65).

#### 2.2.4.2.4. Mononükleer Hücre Yanıtı

Mikroglia, NMDA antagonistleri ile engellenebilen, çözünebilen nörotoksik faktörlerin salınımı ile nöronal dejenerasyona neden olabilir. Bıçakla yaralanma sonrası beyinde interlekin-1(IL-1) düzeyi artmıştır ve bunun ameboid mikroglialar ile meydana geldiği gösterilmiştir. Mikroglia aynı zamanda travmatik beyin hasarı sonrasında, astrogliozis ve damar yapımını destekleyerek, yara iyileşmesine de katkıda bulunabilir. Mikroglianın nörotoksik ve nörotrofik etkileri, travma sonrası farklı mekanizmaları içeren, farklı evrelerde kullanılabilir (65).

#### 2.2.4.3. Yangı Mediatörleri

Yangıda hücresel yanıt birçok mediatör tarafından düzenlenir. Yangı alanına dolaşımdaki lökositlerin toplanması EH'lerde ve lökositlerde yüzey moleküllerinin sunulması ile olur. PMN'ler, makrofajlar, trombositler ve EH'leri içeren yangı hücreleri arasındaki ilişki sitokinler ve yangı mediatörleri ile kolaylaştırılır. Özet olarak, yangı mediatörleri 4 gruba ayrılır;

- 1.yapışma molekülleri
- 2.sitokinler
- 3.lipid yangı mediatörleri
- 4.Nitrik oksid (65)

##### 2.2.4.3.1. Hücre Yapışma Molekülleri

CAM'lerinin yüzeyde sunulması özellikle sitokinlerin oluşumu ile uyarılan birçok yangı öncüsüne yanıt olarak de novo gen sunumunu gerektiren dinamik bir süreçtir. CAM'leri dolaşımdaki lökositler ile sunulan ve EH'ler ile sunulanlar olarak ayrılırlar(65).

##### 2.2.4.3.1.1. Lökositler ile Sunulan CAM'leri

Bunların 2 tipi vardır; lökosit integrinler ve L-selektin. Lökosit integrin ailesi, alfa ve beta zincirleri ile belirtilen, her bir integrin ligand spesifik en az 13 alfa-beta heterodimer içerir. İntegrinler hücre- ekstrasellüler matrix yapışmasını ve hücre-hücre

yapışmasını sağlarlar. Yangı ve savunma işleminde en bilinen integrinler; LFA-1 (CD11a/CD18), Mac-1 (CD11b/CD18) ve gp 150/95 (CD11c/CD18)'dir. İntegrinlerin sınıflaması son dönemlerde yapılmıştır. L-selektin esas olarak dolaşımdaki lökositlerde sunulur ve lökositlerin endotele geçici ve geri dönüşümlü bağlanmasını sağlar (65).

#### **2.2.4.3.1.2. EH ile Sunulan CAM'leri**

Bunlar, endotelial selektinler ve immunglobulin süper ailesine ait olan CAM'leri olarak ayrılırlar. Endotelial selektinler, E-selektin ve P-selektin ile belirtilirler. P-selektin aktivasyon ile hızlı bir şekilde hücre yüzeyine iletilebilir. E-selektin ve P-selektinin her ikisi de PMN'ler, makrofajlar ve T-lenfositlerin alt grubu için hücrel yapışma molekülleridir. EH'ler benzer immunglobulin sırasını paylaşan 3 CAM sunar; ICAM-1, ICAM-2 ve VCAM-1. ICAM hücre içi ve VCAM damarsal yapışma moleküllerini gösterir. ICAM-1, EH ve lökositleri içeren bir çok diğer hücreler tarafından sunulan, 5 immunglobulin benzeri domain içeren, tek bir glikoproteindir (65,66,67). ICAM-1 EH'den düşük düzeyde salınırken, yangıda salınımı artar (65,66). ICAM-2 ICAM-1'e benzer ancak sadece 2 immunglobulin benzeri domain içerir. EH'den salınır fakat sitokin aktivasyonu ile artmaz. ICAM-1 ve ICAM-2 LFA-1'in karşı reseptörleridir. VCAM-1, immunglobulin benzeri domainleri ile monositlerin ve lenfositlerin sunduğu CAM'ların karşı reseptörleri olan, sitokin duyarlı bir endotelial CAM'dır. Travma sonrası yangı, yangısal hücreler ile EH etkileşiminde CAM'lerinin katılımını sağlar (65).

ICAM-1, nötrofillerin beyin damarlarından beyin parankimine göçünü sağlayan bir endotelial proteindir. Endotelial hücrelerden ICAM-1 salınımı, sitokine, serbest radikallere bağlıdır (66). Lökositlerin damar dışına çıkışı ve göçünde farklı yapışma molekülleri yer alır. Başlangıçta, endotelial L-selektin, P-selektin, E-selektin lökositlere bağlanır, damar içinde ilerlemesini sağlar. İlerleyen lökositler bazı integrinleri sunar. İntegrinler transmembran proteinlerdir. CD18 veya B2 integrinler sadece lökosit yüzeyinde bulunurlar ve IG'lerin antireseptörlerine bağlanırlar. ICAM-1, makrofajlar, granülositler ve lökositlerin endotele integrinler aracılığı ile bağlanarak yapışmasını sağlar. ICAM-1 periferik dolaşımdaki lökositlerin yüzeyinde bulunan integrinler için reseptör görevi görür (73).

ICAM-1 düzeylerinde yükselme, malignite, yangısal hastalıklar, ateroskleroz, iskemi ve allojenik organ transplantasyonları ile etkilenen dokularda saptanmıştır (67).

#### **2.2.4.3.2. Sitokinler**

Sitokinler, uyarılmış yangısal hücreler tarafından salınan çözünebilir proteinlerdir. Yangı sürecini kolaylaştırmak ve devamını sağlamak için hücreler arasındaki bağlantıya aracılık eder. Sitokinler, özel reseptörlere bağlanarak işlev gören, polipeptidler veya düşük molekül ağırlıklı glikoproteinlerdir. Bu reseptörler salgı yapan hücrelerde, komşu hücrelerde veya uzak yerlerde olabilir. Birçok sitokinin görevi, hücre çoğalmasına, farklılaşmasına, yeni proteinlerin sunulmasına (ör: CAM'lar) yol açan, yeni mRNA kopyalanmasını sağlamaktır. Sitokinlerin çoğunun kan hücreleri ve damar endotelinde güçlü etkileri vardır. Sitokinlerin salınımı ve yangı hücrelerince salınmasının tüm etkisi pro-trombotik ve pro-inflamatuardır. Seçilmiş selektinlerin sistemik etkileri, ateşin çıkması ((tümör nekroz faktör (TNF), IL-1, IL-2, interferonlar (INF)), akut faz reaktanlarının üretiminin uyarılması (TNF, IL-1, IL-6, INF-gamma) ve kaşeksi (TNF, IL-1 IFN-gamma)'dir. Beyin travmasından sonra IL-1, IL-2, IL-6, TNF düzeylerinde artış olduğu gösterilmiştir (65).

Sitokinler endotel hücrelerinden hızlı ICAM-1 salınımını hızlandırır (67).

#### **2.2.4.3.3. Lipid Yangısal Mediatörler**

Sitokinler gibi bunlar da akut yangıda hücreler arası etkileşimde rol alırlar. Yangıda araşidonik asid (AA) metabolizmasının harekete geçmesi anahtar olaydır. AA'dan oluşan yangı mediatörleri; prostoglandinler (Pg), tromboksan (TX) A<sub>2</sub> ve eikasonoidler olarak adlandırılan lökotrienler (LT)'dir. PG ve TXA<sub>2</sub> siklooksigenaz yoluyla oluşurlar. PG'ler, özellikle PGE<sub>2</sub> ve PGI<sub>2</sub> damar geçirgenliğini arttıırırlar. TXA<sub>2</sub> trombositlerden salınan major eikazonoiddir. Trombositlerin ve PMN'lerin endotele yapışmasını ve kümeleşmesini sağlarlar. LTB<sub>4</sub> yangıda kemotaksiyi sağlar. LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> damar geçirgenliğini arttıırırlar. HETE, HPETE'ler ve diğer lipoksigenaz metabolitleri kemotakside etkilidirler ve PMN'ler, trombositler ve EH'lerin etkileşiminde rol alırlar. Yangının düzenlenmesinde bir diğer yeni yol PAF'dır. Hücre membranından salınır. Trombositlerin kümeleşmesi, EH'lere PMN yapışmasını ve damar geçirgenliğini arttırır. Aynı zamanda AA metabolizmasını uyarır (65).

### 3. MATERYAL ve METOD

#### 3.1. Materyal

Bu çalışma Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları laboratuvarında yapılmıştır. Çalışmada Winstar Albino tipi, ağırlıkları 250-350gr arasında değişen erkek sıçanlar kullanılmıştır. Anestezide ketalar (ketamine HCL, 12 mg/kg) + rompun (xylazin, 2mg/kg) intraperitoneal (IP) olarak uygulanmıştır. Anestezi sonrası sıçanlara Marmarou'nun tanımladığı travma modeli uygulanmıştır (68,69). Sıçanlarda orta hattan kafa derisi insizyonu yapıldıktan sonra koronal ve lambdoid sütürlerin arasına dental akrilik kullanılarak metal başlık yapıştırıldı. Travma aletinde ağırlığın düşürüleceği yükseklik ayarlandıktan sonra sıçan prone pozisyonda köpük yatağın üzerine koyuldu. Sıçanın yatış pozisyonu; kafatasına yerleştirilen metal disk, ağırlığın içinde ilerleyeceği pleksiglas tüpün alt ucuna gelecek şekilde ayarlandı. 450gm ağırlık 1m yükseklikten serbestçe bırakılarak pleksiglas tüp boyunca ilerleyip diskin üzerine düşürüldü. Sıçan aletin altından alınarak operasyon masasında birkaç dakika izlendi. Kafatası kırığı yönünden incelendikten sonra cilt dikilerek kapatıldı.

Bu çalışma için 4 grup oluşturuldu. Her bir grupta 10'ar adet olmak üzere toplam 40 adet sıçan kullanıldı. Travma sonrasında 1. gruptan 2 adet, 2.gruptan 1 adet sıçan eks olarak çalışmadan çıkarıldı. Anestezi sonrası denekler operasyon masasına alınarak skalpleri tam olarak traş edildi. Daha sonra %10'luk polivinilprolidon-iodin ile yıkandı ve operasyonun tüm aşamalarında aseptik teknikler kullanıldı. A grubundaki toplam 10 adet sıçana sadece cilt kesisi yapıldı. B grubundaki 10 sıçana cilt kesisi sonrası travma oluşturuldu. C grubundaki 10 sıçana travma oluşturulduktan yarım saat sonra serum fizyolojik (SF) (30mg/kg) verildi. D grubundaki 10 sıçana travma oluşturulduktan yarım saat sonra alfa-tokoferol (30mg/kg) periton içine verildi. Tüm bu gruplardaki denekler 24 saat sonra sakrifiye edildi. (Dört grupta da 24 saat süresince eks verilmedi.) Biparyetal ve bifrontal loblar 3x5x1mm kalınlığında alındı. Alınan dokular fosfat tamponuna konularak -70 derecede donduruldu.

### **3.1.1. Kullanılan Cihaz ve Malzemeler**

1. Elx808 Ultra microplate reader (Bio-tek Instruments, Inc. Highland Park USA)
2. Elx50 Auto strip washer (Bio-tek Instruments, Inc. Highland Park USA)

### **3.1.2. Doku Homojenizatının Hazırlanması**

Derin dondurucuda saklanan beyin dokusu materyalleri çıkarıldıktan sonra 1:9 oranında 0.1M fosfat tamponu ile sulandırılarak homojenize edildi. Elde edilen homojenizat santrifüje edildi ve üstte kalan kısmı çalışmada kullanıldı.

## **3.2. Metod**

### **3.2.1. ICAM Tayini**

Çalışmaya alınan tüm sıçanlarda ICAM-1 tayini yapıldı.

R&D Systems marka rat ICAM-1 Elisa Kiti (Kod: RIC 100) ile kit prospektusuna uygun şekilde çalışıldı. Numunelerin Proteinleri Lowry metoduyla saptandı (70).

### **3.2.2. İstatistiksel Analiz**

Veriler ortalama  $\pm$  standart deviasyon şeklinde sunulmuştur. Bağımsız grupların karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanıldı (bağımsız iki grup ortalamasının karşılaştırılmasında sayıların 30'dan az olması nedeniyle bu test kullanılması uygun görülmüştür). P değerinin  $<0.05$  olması anlamlı kabul edilmiştir. Grafikler Microsoft Excell programında oluşturuldu.

#### 4. BULGULAR

Sadece cilt kesisi yapılan deneklerde paryetalden alınan doku örneklerindeki ICAM-1 düzeylerinin ortalama ve standart derivasyon değeri;  $148,39 \pm 45,44$ , frontalden alınan doku örneklerinde ise  $111,82 \pm 26,82$  bulunmuştur.

Kesi ardından travma oluşturulan deneklerde paryetalden alınan doku örneklerindeki ICAM-1 düzeylerinin ortalama ve standart derivasyon değeri;  $160,86 \pm 64,93$ , frontalden alınan doku örneklerinde ise  $124,03 \pm 44,53$  bulunmuştur.

Bu iki grup arasında paryetalden ve frontalden alınan doku örneklerinin ortalama ve standart derivasyon değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. ( $p>0,05$ ).

Kesi ardından travma oluşturulup, yarım saat sonrasında İP SF verilen deneklerde paryetalden alınan doku örneklerindeki ICAM-1 düzeylerinin ortalama ve standart derivasyon değeri;  $118,92 \pm 24,74$ , frontalden alınan doku örneklerinde ise  $96,16 \pm 37,24$  bulunmuştur.

Sadece insizyon yapılan denekler ile kesi ardından travma oluşturulup, yarım saat sonrasında İP SF verilen deneklerin paryetalden ve frontalden alınan doku örneklerinin ortalama ve standart derivasyon değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

Kesi ardından travma oluşturulan denekler ile, kesi ardından travma oluşturulup yarım saat sonrasında İP SF verilen deneklerin paryetalden ve frontalden alınan doku örneklerinin ortalama ve standart derivasyon değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

Kesi ardından travma oluşturulup, yarım saat sonrasında İP alfa-tokoferol verilen deneklerde paryetalden alınan doku örneklerindeki ICAM-1 düzeylerinin ortalama ve standart derivasyon değeri;  $107,26 \pm 23,48$ , frontalden alınan doku örneklerinde ise  $90,79 \pm 16,6$  bulunmuştur.

Sadece insizyon yapılan denekler ile kesi ardından travma oluşturulup, yarım saat sonrasında İP alfa-tokoferol verilen deneklerin paryetalden ve frontalden alınan

doku örneklerinin ortalama ve standart derivasyon değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (pariyetal  $p=0,033$ , frontal  $p=0,041$ ).

Kesi ardından travma oluşturulan denekler ile kesi ardından travma oluşturulup, yarım saat sonrasında İP alfa-tokoferol verilen deneklerin pariyetalden ve frontalden alınan doku örneklerinin ortalama ve standart derivasyon değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (pariyetal  $p=0,034$ , frontal  $p=0,050$ ).

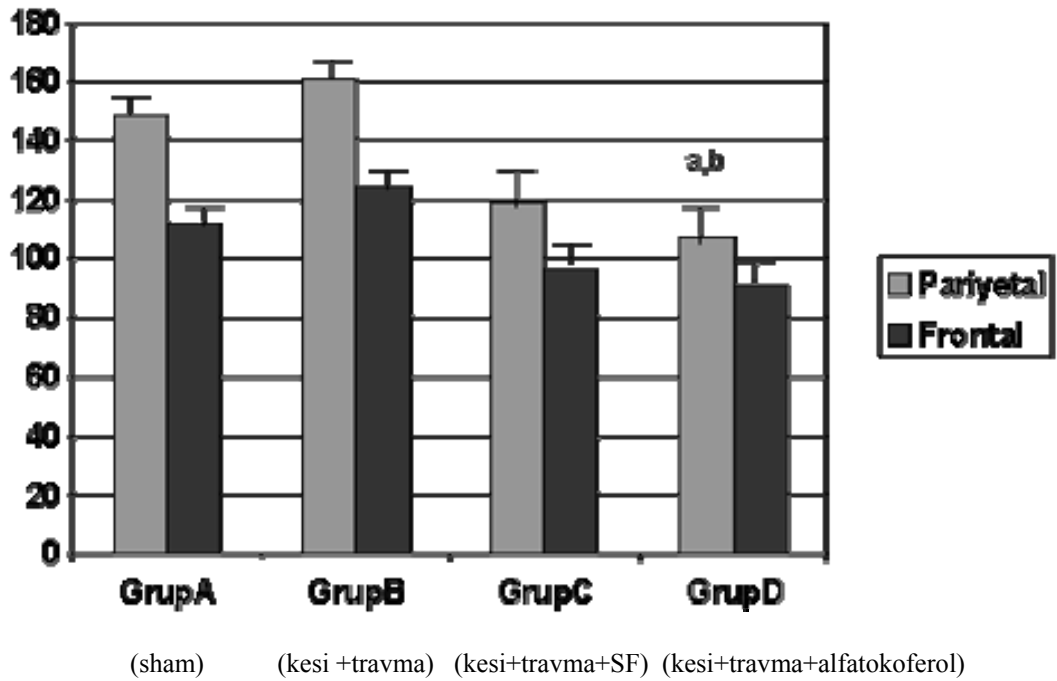
Kesi ardından travma oluşturulup, yarım saat sonrasında İP SF verilen denekler ile kesi ardından travma oluşturulup, yarım saat sonrasında İP alfa-tokoferol verilen deneklerin pariyetalden ve frontalden alınan doku örneklerinin ortalama ve standart derivasyon değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

	Paryetal	Frontal
Grup A n=7 (sham)	148,39 ± 45,44	111,82 ± 26,82
Grup B n=8 (kesi +travma)	160,86 ± 64,93	124,03 ± 44,53
GrupC n=9 (kesi+travma+SF)	118,92 ± 24,74	96,16 ± 37,24
Grup D (n=9) (kesi+travma+alfatokoferol)	107,26 ± 23,48	90,79 ± 16,6

**Tablo-1:** Tüm deneklerin pariyetalden ve frontalden alınan doku örneklerindeki ICAM-1 düzeylerinin ortalama ve standart derivasyon değerleri



ICAM – 1 değeri  
pg/ mgprotein



Şekil – 1: <sup>a</sup>p<0,05 sham grubuyla karşılaştırma,  
<sup>b</sup>p<0,05 travma grubuyla karşılaştırma

## 5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Travmatik beyin hasarı, ölümlerin önemli bir nedenidir. Son çalışmalarda travmatik beyin hasarının birincil ve ikincil yolunda SOR'nin başlattığı nöronal hasar ve lipid peroksidasyonunun anahtar rol oynadığı ileri sürülmüştür (8,71,72). Beyin, doymamış yağ asitlerinin yüksek düzeylerde olması, düşük antioksidan kapasitesi, yüksek oksijen tüketim oranı nedeniyle lipid peroksidasyonuna özellikle duyarlıdır. Ayrıca insan beyin dokusu, SOR oluşumuna katkısı olan, yüksek düzeylerde demir ve bakır içerir. Buna bağlı olarak antioksidanların kullanımının tedavi edici etkisinin olabileceği düşünülmüştür (14).

Chao ve arkadaşları, kafa travmasında serebral iskeminin ardından yangısal sürecin başladığını göstermişlerdir (74). Bu süreçte SOR, sitokin salınımından hücre çoğalmasına kadar değişen hücresel aktivitelerin uyarılmasında fonksiyon gören uyarıcı moleküller olarak bildirilmiştir. Beyin travmasından sonra, SOR düzeylerindeki artış, mikrovasküler otoregülasyonun kaybına, iskemiye, membran lipid peroksidasyonuna ve aşırı kalsiyum depolanmasına neden olur (14). Ayrıca yüksek konsantrasyonlarda hücre hasarını arttırıp, proteinlerin, karbonhidratların oksidasyonu ile hücre ölümünü indükleyebilir (75).

Hazel ve arkadaşları yangı ve enfeksiyon bölgesinde sitokinler, kemokinler ve SOR'in bulunduğunu ve yangı sürecinde SOR'nin etkilerini bir çalışmada göstermişlerdir. SOR'nin damar endotelindeki etkisi birçok faktöre bağlanmıştır. 2 önemli sonuç; endotelial bariyer bozukluğu ve lökositler için yapışmanın artmasıdır (75). Lökosit yapışmasının kontrolünde endotelin anahtar rolü oynadığı bilinmektedir. Bu artmış lökosit yapışmasının ICAM-1 ve selektin bağımlı yapışma mekanizmalarına bağlı olduğu gösterilmiştir (74,75).

ICAM-1 immünoglobülin süper ailesinin içinde yer alan önemli bir üyedir. Isaksson ve arkadaşları rat spinal korduna yaptıkları hasar sonrasında ICAM-1 düzeylerinde artış olduğunu immunohistokimyasal bir çalışma ile göstermişler ve bunların travma sonrasında önemli bir rol oynadıklarını belirtmişlerdir (76, 77).

Hang ve arkadaşları serbest ağırlık düşürülmesi ile oluşturulan beyin travması ardından hasarın neden olduğu immün yanıtta ICAM-1'lerin de rol aldıklarını

göstermişlerdir (78). Normal beyin dokusunda ICAM-1 salınımı düşük düzeylerde iken, doku hasarı ve IL-1 TNFalfa gibi yangısal sitokinler ile salınımlarının artabildiğini belirtmişlerdir. Bu artış akut ve kronik yangı alanlarında oluşur. Yangısal yanıtta lökositlerin dolaşımı terk edip yangı alanına göç edişlerinin temel moleküler mekanizması, farklı yapışma moleküllerinin sıra halinde rol aldığı şu kaskadı içerir; Yangısal yanıt sırasında endotel hücreleri IL-1, TNF-alfa, gibi proinflamatar sitokinlerce etkilenir ve bu sitokinler endotel hücrelerinin lökositlere yapışabilirliğini artırır (15). Hücre içi veziküler havuzlarda bulunan ICAM-1'in yüzeyde sunumunu hızlandırır. Başlangıç olayları, endotel yüzeyinde lökositlerin yuvarlanmasını başlatan, yapışma moleküllerinin selektin ailesi ile düzenlenir (lökositlerde L-selektin, endotel hücrelerinde P-E selektin) (75).

Birinci fazda selektinler aracılığı ile geri dönüşümlü bağlanma gerçekleşir. Bu zayıf bağlanma lökositlerin hareketini yavaşlatarak, inflame endotel boyunca ilerlemelerine neden olur. Zayıf olarak bağlanan lökosit endotelden ayrılır, daha sonra diğer endotel hücrelerine selektin molekülleri ile tekrar bağlanır. Bu olay tekrarlanır. İlk ortaya açığa çıkan selektin molekülü endotel hücrelerinin Wiebel-palade cisimlerinde hazır olarak bulunan P-selektindir. P-selektin hızla hücre yüzeyine hareket eder. Daha sonra E-selektin sentezi oluşur.

Sonraki fazda, lökositlerin ilerlemesinin ardından lökosit ve endotel yüzeydeki sıkı yapışmada en önemli yapışma moleküllerinin IgG ailesine ait olduğu kabul edilmiştir (ICAM-1, ICAM-2, VCAM-1). ICAM-1 ve ICAM-2'nin her ikisi de endotel hücrelerinde sunulur ancak sadece ICAM-1 reaksiyonel olarak endotel hücrelerinde artar. Beta2 intergrinlerle etkileşir. Bu sıkı yapışma lökositlerin durmasına neden olur. Damar endotel yüzeyine lökositlerin sıkı yapışması hücreler arası birleşim yerlerinden göçüne yol açan esas basamaktır (diapedez). Daha sonra olan VCAM-1 artışı, VLA-4(very late activation antigen) taşıyan lenfositlerin ve monositlerin göç etmesinde rol oynar. Nötrofillerde bunun olmaması nedeniyle, yangı alanında önce nötrofiller (p-selektin birinci fazda uyarır), daha sonra mononükleer hücre birikimleri dikkati çeker (75).

Patolojik durumlarda, sitokinlerin aşırı ve uzamış lökosit-EH aktivasyonu yanıtları ile doku hasarına neden olan aşırı damar dışına çıkış meydana gelebilir. Akut

yangı sırasında uyarı ile PMN'ler dakikalar ile saatler arasında değişen süreler içinde mobilize olurlar, monositler bir gün boyunca enfeksiyon bölgesine yerleşirler (75).

Rancan ve arkadaşları, kafa travmasının ardından farklı yangısal olayları gösteren kemokinlerin artışıyla birlikte ICAM-1 düzeylerinde artış olduğunu göstermişlerdir (80).

McKeating ve arkadaşları kafa travması geçirmiş hastalardan alınan arteriyel ve venöz kanlarda ICAM-1 ve L-selektin düzeylerini çalışarak ICAM-1 düzeylerinde 96. saatte belirgin artış olduğunu gözlemişlerdir (81).

Pleines ve arkadaşları, travmanın değişen şiddeti ile kan beyin bariyerinin bozulmasına bağlı olarak, alınan ventriküler BOS'ta ICAM-1 düzeylerinde artış olduğunu bildirmişlerdir (82).

Giovambattista ve arkadaşları, insan endotel hücre yüzeyinde ICAM-1 sunumunun ICAM-1 gen artışına ikincil olduğunu, ICAM-1 gen artışının oksidan ile indüklenen, antioksidan ile inhibe edilen kontrol mekanizması ile düzenlendiğini göstermişlerdir. Alfa-tokoferol de diğer antioksidanlar gibi bu mekanizmayı inhibe eder. Alfatokoferol ve ICAM-1 arasındaki bu ters ilişkiye göre, damar duvarındaki serbest radikallerin oluşumundaki azalma alfatokoferol'nin ICAM-1 sunumunu düzenlediğini düşündürür (15).

Wayne M. Ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, reperfüzyon modelinde ICAM antikorları ile yapılan tedavinin SSS iskemik hasarını azalttığı görülmüştür (79).

Alfa-tokoferol, efektif ve yağda çözünebilen bir antioksidandır. 1980 yılında Burton ve ark. Alfa-tokoferolün zincir kırıcı bir antioksidan olduğunu göstermişlerdir. Hidroksil radikalleri ile etkileşerek lipid peroksidasyonunda, serbest radikal ilişkili zincir reaksiyonunu kırar. Antioksidan olmasının yanı sıra, membran stabilitesini ve geçirgenliğini de kontrol eder. Aynı zamanda prostaglandinlerin oluşumunu ve diğer lipid peroksidasyonu ürünlerini ayarlayarak immun yanıtı düzenler (14).

Çalışmamızda, Marmarou ve arkadaşlarının oluşturduğu insandaki ciddi kafa travmasına en yakın model olan çarpma-akselerasyon travma modeli kullanılmıştır (68,69).

Sadece kesi yapılan kontrol grubundaki (grup A) deneklerin beyinlerindeki ICAM-1 düzeylerinin ortalama değerleri ile önce kesi yapılan ardından travma oluşturulan deneklerin (grup B) ICAM-1 düzeylerinin ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmasa da travma oluşturulan deneklerde daha yüksek değerler tespit edilmiştir (Grup A=148,39, Grup B=160,86). Bunun yanında önce kesi yapılan ardından travma oluşturulan denekler (ortalama=160,86) ile kesi, ardından travma ve yarım saat sonrada tedavi edici düzeyde alfa-tokoferol uygulanan deneklerin arasında (grup D ortalama=107,26) istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur (p=0,034). Bu sonuçlardan travma sonrası 30mg/kg dozu ile uygulanan alfa-tokoferolün, uygulanmayan deneklere göre ICAM-1 düzeylerine olumlu etkileri olduğu gözlenmiştir.

İnci ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, travma şiddeti ile lipid peroksidasyonunun arttığı ve burada etken olan SOR'ne karşı alfa-tokoferolün koruyucu etkisinin olduğu belirtilmiştir (14).

Jean Harry ve arkadaşları oluşturdukları akut hipokampal hasar sonrasında ICAM-1 de belirgin artış olduğunu göstermişler ardından verdikleri antioksidan ile ICAM-1 düzeylerinde azalma olduğunu saptamışlardır (84).

Giovambattista ve arkadaşları sağlıklı bireylerde düşük doz alfa-tokoferolün uzun dönem kullanımı ile ICAM-1 düzeylerinde belirgin azalma olduğunu göstermişlerdir (15).

Sonuç olarak, deneysel kafa travması sonrası meydana gelen yangı sonucunda istatistiksel olarak gösterilememesine rağmen ICAM-1 düzeylerinde artış olmuştur. Bir antioksidan olan alfa-tokoferol'ün uygulanması ile SOR miktarı azalarak yangı ve buna bağlı olarak ICAM-1 düzeyleri azalmıştır. Bu durumda kafa travması, deneklerde bir oksidan strese yol açarken, farmakolojik dozlarda uygulanan alfa-tokoferolün antioksidan etkisi ile endotelial hasarı azalttığı, dolayısı ile yangıyı azalttığı gözlenmiştir.

## 6. ÖZET

### Amaç

Çalışmamızda, beyin dokusunda, ICAM-1 düzeylerinde, künt kafa travması sonucunda ve antioksidan olan vitamin E'nin verilmesi sonrasında meydana gelen değişimin araştırılması amaçlanmıştır.

### Materyal ve Metod

Çalışmada Winstar Albino tipi, ağırlıkları 250-350gr arasında değişen erkek sıçanlar kullanıldı. Her bir grupta 10'ar adet olmak üzere toplam 40 adet sıçandan 4 grup oluşturuldu. A grubundaki toplam 10 adet sıçana sadece cilt kesisi yapıldı. B grubundaki 10 sıçana cilt kesisi sonrası travma oluşturuldu. C grubundaki 10 sıçana travma oluşturulduktan yarım saat sonra SF (30mg/kg) verildi. D grubundaki 10 sıçana travma oluşturulduktan yarım saat sonra alfa-tokoferol (30mg/kg) periton içine verildi. Tüm bu gruplardaki denekler 24 saat sonra sakrifiye edildi. Biparyetal ve bifrontal loblar 3x5x1mm kalınlığında alındı. Alınan dokular fosfat tamponuna konularak -70 derecede donduruldu. Daha sonra ELISA kiti ile ICAM bir değerleri çalışıldı.

### Bulgular

İstatistiksel analiz sonucunda travmanın ardından beyin parankiminde ICAM-1 değerlerinde artış olmasına rağmen istatistiksel anlam saptanamamıştır. Ancak travma grubu ile travma sonrası alfa-tokoferol verilen grup arasında anlamlı bir ilişki olduğu bulunmuştur.

### Sonuç

Çalışmamız göstermiştir ki bir antioksidan olan alfa-tokoferol inflamasyonu azaltarak ICAM-1 düzeylerinin düşmesine neden olmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** kafa travması, inflamasyon, ICAM-1, vitamin E, alfa-tokoferol,

## 7. SUMMARY

### **Aim**

In this study, it is aimed to investigate changes in intercellular adhesion molecule (ICAM)-1 levels in the brain, that occur subsequent to blunt head trauma, and after administration of an antioxidant agent, vitamin E.

### **Material AND Methods**

Winstar Albino type male rats, weights of which are ranging between 250 to 350 grams were used in this study. 4 experimental groups were designed, and a total of 40 rats were included, with each group having 10 rats. 10 rats in group A had only skin incision. 10 rats in group B were traumatized after the skin incision. 10 rats in group C were given isotonic (30 mg/kg) after 30 minutes of the trauma. 10 rats in group D were given alpha-tocopherol (30 mg/kg) intraperitoneally, after 30 minutes of the trauma. The rats in each group were sacrificed after 24 hours. Parietal and frontal lobes bilaterally were taken out with a thickness of 3x5x1 mm. The materials obtained were frozen in phosphate buffer at a degree of -70 degrees. Then ICAM-1 levels were detected by ELISA.

### **Results**

As a result of the statistical analysis, it is detected that although there is an increase in ICAM-1 levels in brain parenchyma after trauma, it is statistically insignificant. However, a significant relationship between the traumatized group and the group given alpha-tocopherol after trauma and an decrease in ICAM-1 levels by alpha-tocopherol has been detected..

### **Conclusion**

This study has shown that alpha-tocopherol, which is an antioxidant agent, causes decrease in ICAM-1 levels, by decreasing inflammation.

**Key Words:** Head trauma, inflammation, ICAM-1, vitamin-E, alpha-tocopherol.

## 8. KAYNAKLAR

1. Alberico AM, Ward JD, Chol SC, et al: Outcome after severe head injury. *J. Neurosurg.* 67:648-656,1987.
2. Jess FK, David LM, Terry AS, Madhangi J: Epidemiology of brain injury, In: Narayan RK, Wilberger JE, Povlishock JT (eds). *Neurotrauma*. Mc Graw Hill Companies. pp 13-30, 1996.
3. Görgülü A, Palaoğlu S, İsmailoğlu Ö, Tuncel M, Sürücü MT, Erbil M, Kılınç K. Effect of melatonin on cerebral edema in rats. *Neurosurgery*, vol 49, 6:1434-1442,2001.
4. Anderson BO, Brown JM, Harken AH: Current research review: Mechanisms of neutrophil-mediated tissue injury. *J Surg Res* 51:170-179, 1991.
5. Bernofsky C: Nucleotide chloramines and neutrophil mediated cytotoxicity. *FASEB* 5:295-300,1991.
6. Weiss SJ: Tissue destruction by neutrophils. *N Engl J Med* 320:365-376,1989.
7. Morganti-Kossmann MC, Rancan M, Stahel PF, Kossmann T: Inflammatory response in acute traumatic brain injury: a double-edged sword, *Curr Opin Crit Care.* Apr;6(2):101-5,2002.
8. Koc RK, Kurtsoy A, Pasaoğlu H, Karakucuk EI, Oktem IS, Meral M: Lipid peroxidation and oedema in experimental brain injury: comparison of treatment with methylprednisolone, tirilazad mesylate and vitaminE. *Res Exp Med (berl).* Jul;199(1):21-8, 1999.
9. Hall ED, Traystman RJ. Secondary tissue damage after CNS injury. In: Hall ED, Traystman RJ (eds). *Current Concepts*. The Upjohn Company, Michigan, 4-28,1993.
10. Petty MA, Poulet P, Haas A, Namer IJ, Wagner J: Reduction of traumatic brain injury-induced cerebral oedema by a free radical scavenger, *Eur J Pharmacol.* Jun 27;307(2):149-55,1996.
11. Florence TM. The role of free radicals in disease. *Aust NZ J Ophtalmol*, 23:3-7,1995.
12. Sardesai VM. Role of antioxidants in health maintenance. *Nutr Clin Pract* 10:19-25,1995.
13. Ikeda Y, Mochizuki Y, Nakamura Y, Dohi K, Matsumoto H, Jimbo H, Hayashi M, Matsumoto K, Yoshikawa T, Murase H, Sato K: Protective effect of a novel vitamin E derivative on experimental traumatic brain edema in rats-preliminary strud, *Acta Neurochir Suppl.* 76:343-5,2000.
14. İnci S, İnci S, Özcan E, Kılınç K: Time level relationship for lipid peroxidation and the protective effect of alpha-tocopherol in experimental mild and severe brain injury, *Neurosurgery.* Aug;43(2):330-5;discussion 335-6,1998.
15. Desideri G; Croce G; Marinucci MC; Masci PG; Stati M; et al. Prolonged, low dose alpha-tocopherol therapy counteracts intercellular cell adhesion molecule-1 activation, *Clinica Chimica Acta* 320; 5-9,2002.
16. Jennett B:Historical perspective on head injury. In: Narayan RK, Wilberger JE, Povlishock JT (eds). *Neurotrauma*. Mc Graw Hill Companies. pp3-11,1996.



17. Rakunt C. Kafa Travmaları. Şahinoğlu AH (ed). *Yoğun Bakım Sorunları ve Tedavileri*. I.Baskı. Samsun: Türkiye Klinikleri, 336-388,1992.
18. Kraus JF, McArthur DL, Silverman TA, Jayaraman M: Epidemiology of brain injury, In: Narayan RK, Wilberger JE, Povlishock JT (eds). *Neurotrauma*. Mc Graw Hill Companies. pp 13-30,1996.
19. Neave V, Weiss MH. Neurological evaluation of a patient with head trauma:coma scales. In Wilkins HR, Rengacharty SS (eds).*Neurosurgery*. Mc Graw Hill Book Co. 1570-1577,1985.
20. Kelly DF, McBride DQ, Becker DP. Surgical management of severe closed head injury. In: Schmideck HH, Sweet WH (eds). *Operative Neurosurgical Techniques*. Third edition. Philadelphia, WB Saunders Company. 47-67, 1995.
21. Gökalp HZ, Erongun U. Kafa Travmaları. *Nöroşirürji ders kitabı*. Gökalp HZ, Erongun U (ed). Ankara, s.202-251,1988.
22. Valadka AB, Narayan RK: Emergency room management of the head-injured patient, In: Narayan RK, Wilberger JE, Povlishock JT (eds). *Neurotrauma*. Mc Graw Hill Companies. pp119-135,1996.
23. Gennarelli TA, Meaney DF: Mechanisms of primary Head Injury,In: Wilkins RH, Rengachary SS (eds). *Neurosurg*.2 nd ed. New York: McGraw-Hill, pp:2611-2621,1996.
24. Gennarelli TA: Mechanisms of cerebral concussion, contusion, and other effects of head injury, In Youmans, J.R. ed.:*Neurological Surgey*, third edition. Philadelphia, W.B. Saunders Company, pp.1953-1964,1990.
25. Adams JH, Gennarelli TA, Graham DI, Brain damage in non-missile head injury: observations in man and subhuman primates. In Smith W, Cavanagh JB (eds): *Recent Advances in Neuropathology*. Edinburg: Churchill Livingstone, pp 165-190,1982.
26. Miller JD, Piper IR, Jones PA: Pathophysiology of head injury, In: Narayan RK, Wilberger JE, Povlishock JT (eds). *Neurotrauma*. Mc Graw Hill Companies. , pp61-69,1996.
27. Adams, J.H.:The Neuropathology of head injuries. In Vinken, P.J.,and Bruyn, G.W.,eds.:*Handbook of Clinical Neurology*, Vol.1, Part 1. New York, American Elsevier, pp.35-65,1975.
28. Gade, G.F., Becker, D.P., Miller, J.D., and Dwan, P.S.: Pathology and Pathophysiology of Head Injury. In Youmans, J.R. ed.:*Neurological Surgey*, third edition. Philadelphia, W.B. Saunders Company, pp.1965-2016,1990.
29. Popp AJ, Feustel PJ, Kimelberg HK, Pathophysiology of traumatic brain injury, In: Wilkins RH, Rengachary SS (eds). *Neurosurg*.2 nd ed. New York: McGraw-Hill, pp:2623-2637,1996.
30. Unterberg AW, Anderson BJ, Clarke GD, Marmarou A: Cerebral energy metabolism following fluid-percussion brain injury in cats. *J Neurosurg* , 68:594-600,1988.
31. Nelson NR, Auen EL, Bourke RS, et al. Comparison of animal head injury models developed for treatment modality evaluation. In Grossman RG, Gildenberg PL (eds): *Head Injury: Basic and Clinical Aspects*. New York: Raven Pres, pp 117-127,1982.

32. Oruçkaptan H, Benli K: Serebral kan akımı, iskemi ve fizyopatolojisi, serebral korunma: *Temel Nöroşirürji*, Benli K (ed), Birinci basım 2004, Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Basımevi Ankara, 3:25-48,2004.
33. Tanrıverdi B: Serebral metabolizma, serebral kan akımı ve anesteziyelerin etkisi, Keçik Y, Ünal N (ed), *Nöroanestezi*, Atlas Kitapçılık, Ankara, 1:1-41,2000.
34. Özkan N: Beyin Ödemi, Aksoy K (ed) *Temel Nöroşirürji*, 1. baskı 2005 Buluş tasarım ve matbaacılık hizmetleri, Ankara, 2.cilt, s:924-929,2005.
35. Kumral K, Özdamar N, Kafa içi basınç artması sendromu, *Nöroloji Nöroşirürji*, Kumral K, Özdamar N(ed), Ege Üniversitesi basım evi, s:19-31,1992.
36. Gade GF, Becker DP, Miller JD, Dwan PS: Pathology and pathophysiology of head injury, In Youmans, J.R. ed.:*Neurological Surgery*, third edition. Philadelphia, W.B. Saunders Company, pp.1965-2016,1990.
37. McCormick WF: Pathology of closed head injury, In Wilkins HR, Rengacharty SS (eds).*Neurosurgery*. Mc Graw Hill Book Co. p:2639-2666,1985.
38. Graham DI: Neuropathology of head injury, In: Narayan RK, Wilberger JE, Povlishock JT (eds). *Neurotrauma*. Mc Graw Hill Companies, pp43-59,1996.
39. Kerman M, Dağtekin A, Aydın V, Kara NN, Kaymaz H. Evaluation of clinical results in 40 patient with skull fracture. *Turkish Neurosurgery* 9:113-122, 1999.
40. Chiles III BW, Cooper Pr. Extra-axial hematomas. In Loftus CM (ed). *Neurosurgical Emergencies* Vol 1-II. First ed. Iowa. American Association of Neurological Surgeons. 73-100, 1994.
41. Saveren M. *Kafa Travmalarının Fizyopatolojisi. Temel Nöroşirürji* 1. Türk Nöroşirürji Derneği. Ankara, 1997.
42. Teasdale GM, Graham DI. Craniocerebral trauma: protection and retrieval of the neuronal population after injury fundamental problems. *Neurosurgery* 43: 723-738, 1998.
43. Adams JH: Brain damage in fatal non-missile head injury in man, in Brakkman R (ed): *Handbook of clinical Neurology*, vol 13: Head injury. Amsterdam: Elsevier, 43-63,1990.
44. Kelly DF, Doberstein C, Becker DP: General principles of head injury management: In: Narayan RK, Wilberger JE, Povlishock JT (eds). *Neurotrauma*. Mc Graw Hill Companies , pp 71-101,1996.
45. Greenberg MS, Head trauma. In: *Handbook of neurosurgery*, Greenberg MS(ed) 5th ed, Greenberg Graphics, Lakeland, p:650-685,2001
46. Akkuş İ. *Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri*. Konya, Mimoza Yayınları, 1995.
47. Halliwell B, Gutteridge JMC, Cross CE. Free radicals, antioxidants, and human diseases: where are we now? *J Lab Clin Med*. 119:598-620,1992.
48. Hall ED. Lipid antioxidants in acute central nervous system injury. *Annals of Emergency Med* 22:1022-1027, 1993.
49. Ikeda Y, Long DM. The molecular basis of brain injury and brain edema: the role of oxygen free radicals. *Neurosurgery* 27(1):1-11, 1990.

50. Barber DA, Harris SR. Oxygen free radicals and antioxidants: A review. *Am Pharma* 34:26-35, 1994.
51. Bast A, Goris RCA. Oxidative stress: Biochemistry and human disease. *Pharm Weekbl Sci* 11(6):199-206, 1989.
52. McCord JM. Human disease, free radicals, and the oxidant/antioxidant balance. *Clin Biochem* 26:351-357, 1993 .
53. Schmidley JW. Free radicals in central nervous system ischemia. *Stroke* 21(7):1086-1090,1990.
54. Siesjö BK. Basic mechanism of traumatic brain damage. *Ann Emerg Med* ,22:959-969,1993.
55. *Youmans Neurological Surgery* (monograph on CD-ROM). Folio Bound views, Copyright Folio Corp., Version 3. 1a,1992-1994.
56. Srivastava SK, Ansari Nh, Liu S, Izsban A, DAs B, Szabo G, Bhatnagar A. The effect of oxidants on biomembranes and cellular metabolism. *Mol and Cell Biochemistry* 91:149-157, 1989.
57. McCord JM. Oxygen free radicals: release and activities. A superoxide-activated chemotactic factor and its role in the inflammatory process. *Agents and Actions* 10/6:522-527, 1980.
58. Bast A, Haenen GRMM, Doelman CJA. Oxidants and antioxidants: state of the art. *The Am J of Med* 91:Suppl 3C-2S, 1991.
59. Aybey B, Tufan H, Ergenekon G. Serbest radikaller. *Deri hast frengi ars.* 30(3):116-122,1996.
60. Agrawal SK, Fehlings MG. Role of NMDA and non NMDA ionotropic glutamate receptors in traumatic spinal cord axonal injury. *J Neurosci* 17:1055-1063,1997 .
61. Dumont RJ, Okonkwo DO, Verma S, Hurlbert J. Acute spinal cord injury, Part I: Pathophysiology mechanisms. *Clin Neuropharmacology* ,24(5):254-264,2001.
62. Cooper J, Bloom Froth R: *The biochemical basis of neuropharmacology*,7th edition. New York Oxford University Press, 1996.
63. Meldrum B. Possible therapeutic applications of antagonists of excitatory amino acids neurotransmitters. *Clin Sci* ,68:113-122,1985.
64. Corbett JA, McDaniel ML: Reversibility of interleukin-1 beta-induced islet destruction and dysfunction by the inhibition of nitric oxide synthase. *Biochem J* 299:719-724,1994.
65. Hsu CY, Hu ZY, Doster SK. Cell mediated injury. In: Narayan RK, Wilberger JE, Povlishock JT (eds). *Neurotrauma*. Mc Graw Hill Companies, pp1433-1444,1996.
66. Knobloch SM, and Faden AI: Administration of either anti-intercellular adhesion molecule-1 or a nonspecific control antibody improves recovery after traumatic brain injury in the rat. *Journal of Neurotrauma*, Vol 19, Number 9,2002 .
67. Tsakadze NL., Sen U, Zhao Z, Sithu SD, English W R. Signals mediating cleavage of intercellular adhesion molecule-1. *Am J Physiol Cell Physiol* 287:55-63,2004.

68. Marmarou A, Foda M, Brink WVD, Campbell J, Kita H, Demetriadou K, A new model of diffuse brain injury in rats Part I: Pathophysiology and biomechanics, *J Neurosurg* 80:291-300, 1994.
69. Foda M, Marmarou A, A new model of diffuse brain injury in rats Part II: Morphological characterization, *J Neurosurg* 80:301-313, 1994 .
70. Lowry OH, Rosebrough NJ, Randall RJ. Protein measurement with the folin phenol reagent. *J Biol Chem*, 193: 265- 72,1951.
71. Ikeda Y, Long DM: Comparative effects of direct and indirect hydroxyl radical scavengers on traumatic brain edema. *Acta Neurochir Suppl* (Wien) 51:74-76, 1990 .
72. Kantos HA, Povlishock GT: Oxygen radicals in brain injury. *Cent Nerv Syst Trauma* 3:257-263, 1986 .
73. Carlos TM, Harlan JM. Leukocyte-endothelial adhesion molecules. *Blood* 84:2068-2101, 1994 .
74. Gong C, Hoff JT, Keep RF. Acute inflammatory reaction following experimental intracerebral hemorrhage in rat, *Brain Res* 871, 57-65,2000.
75. Lum H.L., Roebuck K.A.: Oxidant stres and endothelial cell dysfunction. *Am J Physiol Cell Physiol* 280:C719-C741, 2001.
76. Isaksson J, Farooque M, Holtz A, Hillered L, Olsson Y. Expression of ICAM-1 and CD 11b after experimental spinal cord injury in rats. *J Neurotrauma* 16(2):165-73,1999.
77. Isaksson J. Inflammatory mechanisms in experimental CNS trauma. *Acta Universitatis Upsaliensis. Comprehensive Summaries of Uppsala Dissertations from the Faculty of Medicine* 906. pp.45, 2000.
78. Hua HC, Xin SJ, Shou LJ, Wei W, Xia YH. Concomitant upregulation of nuclear factor- $\kappa$ B activity, proinflammatory cytokines and ICAM-1 in the injured brain after cortical contusion trauma in a rat model, *Neurology India*, 53;3:312-317,2005.
79. Clark WM, Madden KP, Rohtlein R,Zivin JA. Reduction of central nervous system ischemic injury by monoclonal antibody to intercellular adhesion molecule. *J Neurosurg* 75:623-627,1991.
80. Rancan M, Otto VI, Hans VHJ, Gerlach I, Jork R, Trentz O, Kossman T, Kossman MCM, Upregulation of ICAM-1 and MCP-1 but not of MIP-2 and sensorimotor deficit in response to traumatic axonal injury in rats, *J Neuroscience Res*, vol 63, :438-446,2001.
81. McKeating, Andrews PJ, Mascia L, Leukocyte adhesion molecule profiles and outcome after traumatic brain injury, *Acta Neurochir Suppl*, 71:200-2,1998.
82. Pleines UE, Stover JF, Kossman T, Trentz O, Kossman MCM, Soluble ICAM-1 in CSF coincidence with the extend of cerebral damage in patients with severe traumatic brain injury, *J Neurotrauma*, 15(6):399-406,1998.
83. Jean Harry G, Bruccoleri A, Lefebvre HC, Differential modulation of hippocampal chemical-induced injury response by ebselen, penroxifyline and TNF $\alpha$ , IL-1 $\alpha$  and IL-6 neutralizing antibodies, *J Neurosci Res*, Aug 15;73(4):526-36,2003.