

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İLK VE ACİL YARDIM ANABİLİM DALI

86747

**KAFA TRAVMASININ AKUT FAZINDA
NİMODİPİNİN LAKTİK ASİDOZ VE
LİPİD PEROKSİDASYONU ÜZERİNE ETKİLERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ahmet AK

T 86747

TEZ DANIŞMANI

Yrd. Doç. Dr. M. Ertuğrul KAFALI

**T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
KONYA - 1999 DOKÜMANTASYON MERKEZİ**

İÇİNDEKİLER

1-GİRİŞ VE AMAÇ	1
2-GENEL BİLGİLER	2
2.1. KAFA TRAVMASININ FİZYOLOGİSİ	2
2.2. SERBEST OKSİJEN RADİKALLERİ	8
2.2.1. SERBEST RADİKAL KAYNAKLARI	10
2.2.2. RADİKALLERİN ORGANİZMAYA ETKİLERİ	11
2.2.2.1. MEMBRAN LİPİD PEROKSİDASYONU	12
2.2.2.2. PROTEİNLERİN OKSİDASYONU	13
2.2.2.3. NÜKLEİK ASİTLER VE DNA ÜZERİNE ETKİLERİ	13
2.2.2.4. KARBONHİDRATLARIN OKSİDASYONU	13
2.3. ANTİOKSİDAN SAVUNMA SİSTEMLERİ	15
2.3.1. ENDOJEN ANTİOKSİDANLAR	15
2.3.1.1. ENZİMATİK DEFANS MEKANİZMALARI	15
2.3.1.2. ENZİMATİK OLMAYAN DEFANS MEKANİZMALARI	17
2.3.2. EGZOJEN ANTİOKSİDANLAR	17
2.4. NİMODİPİN	19
2.5. DENEYSEL KAFA TRAVMASI MODELLERİ	20
3- MATERYAL VE METOD	23
4- BULGULAR	30
5- TARTIŞMA	34
6- SONUÇ	40
7- ÖZET	41
8- SUMMARY	42
9- KAYNAKLAR	43
10-TEŞEKKÜR	47

KISALTMALAR

ATP	Adenozin trifosfat
AMP	Adenozin monofosfat
BOS	Beyin omurilik sıvısı
ER	Endoplazmik retikulum
GSH-Px	Glutasyon peroksidaz
GSH-Rd	Glutasyon redüktaz
GSSG	Okside glutasyon
H ₂ O ₂	Hidrojen peroksit
HO ₂ ⁻	Perhidroksil radikali
KİBA	Kafa içi basınç artışı
KO	Ksantin oksidaz
NADH	Nikotinamid adenin dinükleotid
NADPH	Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat
NMDA	N – Metil – D - Aspartat
O ₂ ⁻	Süperoksit radikali
OD	Ornitin dekarboksilaz
OH ⁻	Hidroksil radikali
PAYA	Poliansatüre yağ asitleri
SKA	Serebral kan akımı
SOD	Süperoksit dismutaz
SOR	Serbest oksijen radikali
SOAB	Sistemik ortalama arter basıncı
SPB	Serebral perfüzyon basıncı
SVB	Serebral venöz basınç
SVD	Serebral venöz direnç
TxA ₂	Tromboksan A ₂

1- GİRİŞ VE AMAÇ

Kafa travmaları modern toplumların en önemli problemlerinden birini oluşturmaktadır. Günümüzde kafa travmaları, özellikle trafik kazalarının çok olması nedeniyle giderek artmaktadır. Bu travmalar bazen öldürücü olmakla beraber bazen de hayat boyu sürececek sakatlıklara ve iş gücü kaybına neden olmaktadır.

Travmaya bağlı olarak beyinde kontüzyon, laserasyon ve diffüz aksonal yarananma gibi primer lezyonlar meydana gelmektedir. Oluşan bu primer lezyonlar bir dizi sekonder süreçleri başlatarak, beyin ve beyin sapında hipoksi, anoksi, iskemik infarkt gibi sekonder beyin lezyonlarına sebep olmaktadır. Sekonder beyin hasarı; laktik asidoz, hücre içi ve hücre dışı kalsiyum konsantrasyonundaki değişikliklerle ve araşidonik asit metabolitleri, serbest oksijen radikalleri, nöropeptitler ve monoaminler gibi endojen maddelerin aktivasyonu ile başlatılmaktadır. Başlatılan bu fizyopatolojik süreçler daha sonra kendi kendine devam ettiği için, primer hasardan çok daha ciddi sonuçlar doğurmaktadır.

Travma veya serebral iskemide sekonder fizyopatolojik süreçlerin başlatıcısı ve tetikleyicisi olarak hücre içi serbest kalsiyum artışı sorumlu tutulmaktadır. Hücre içi kalsiyum artışı, litik enzimleri aktive ederek serbest oksijen radikallerinin oluşumunda artışa ve lipid peroksidasyonunun başlamasına neden olmaktadır. Serbest oksijen radikallerinin artması ise organizmada çok çeşitli metabolik, yapısal ve fonksiyonel bozukluklara yol açmaktadır. Bu nedenle travmayı takiben sekonder beyin hasarı oluşmadan önce, bu endojen maddelerin aktivasyonunu önleyici tedavilere acil olarak başlanması yaşam kurtarıcı bir yaklaşım olacaktır.

Daha önce yapılan çalışmalarda, serebral iskemi ve spontan subaraknoid kanama tedavisinde kullanılarak faydalı etkileri gösterilen nimodipin, serebral özgüllüğü olan dihidropiridin grubu bir kalsiyum antagonistidir. Bu çalışmanın amacı, deneysel kafa travmasının akut döneminde verilen intravenöz nimodipin injeksiyonunun laktik asidoz ve lipid peroksidasyonu üzerine etkisini incelemek ve böylece bu ilacın kafa travmalarında da kullanılabilirliğini araştırmaktır.

2- GENEL BİLGİLER

2.1. KAFA TRAVMASININ FİZYOPATOLOJİSİ

Kafa travmaları, kafaya gelen darbenin niteliğine bağlı olarak saçlı deride yırtılma ve hematomlara, kranyumda kırıklara, kemiğin içeri çökmesine, beyin zarları ve beyin yüzeyinde lokal değişikliklere neden olur. Darbe etkisiyle, kafa içi basınçta ani, kısa süreli, fakat çok yüksek değerlere varan artışlar; beyin kafatası içinde hareketlenmesine sebep olarak, köprü ve kortikal venlerde kopma ve kanamalara, diffüz aksonal yaralanmaya ve beyin sapı hasarına yol açar (1-4).

Travma sonucu beyin yaralanmasına etki eden en büyük faktör, travma ile kafatası hızının ani olarak değişmesidir. Hareketli bir cismin, durmakta olan kranyuma çarpması sonucu, beyin kranyum içinde hızla itilme etkisine “ akselerasyon etkisi ” denir. Kranyumun hareketsiz bir cisme çarpması ile de “ deselerasyon etkisi ” meydana gelir. Kafa travmalarında bu etkiler birlikte görülür. Böylece kafatası içinde farklı yoğunluktaki yapılar, ayrı hızlarda yer değişikliğine zorlanarak, doku katları arasında küçük yırtılmalar ve peteşiyal kanamalar meydana gelir (5).

Lokal ve sert darbelerin hemen altında oluşan lezyona “ kup kontüzyon ” denir. Akselerasyon etkisiyle beyin hareketlenerek, darbenin karşı tarafında veya uzağında, kranyum içindeki kemik çıkıntılara çarparak veya tentoryum ve falks gibi fibroz yapıların kenarında sıkışarak zedelenmesi sonucu meydana gelen lezyona “ kontr - kup kontüzyon ” denir. Bu uzak lezyonlar sıklıkla darbenin oluşturduğu düz bir çizginin diğer ucunda görülürler. Pial ve glial membranların bütünlüğünün bozulmasıyla da beyinde laserasyon oluşur. Laserasyonlar daima kontüzyonla birlikte bulunur (5,6). Darbe sırasında beyin bölümlerindeki farklı akselerasyon katsayıları nedeniyle aksonlarda gerilmeler, kesilmeler ve demiyelinizasyon görülür. Aksonal yaralanmalara en çok gri ve beyaz cevher birleşim yerlerinde, beyin sapı, korpus kallosum ve beyincikte rastlanır. Bu tabloya “ diffüz aksonal yaralanma ” denir (1,3). Travmatik intraserebral hematomlar beyin parankiminde olan kanamalardır. Bu lezyonlar sıklıkla şiddetli kontüzyon ve laserasyonlarla birlikte sık görülürler (6). Şiddetli kapalı kafa travmaları sonucunda subaraknoid mesafeye kan sızması, hemen daima kortikal kontüzyonla beraber görülür. Bu tabloya “ travmatik subaraknoid kanama ” denir. Bu kanamalar beyin - omurilik sıvısı (BOS) dolaşımını

engellerek kafa içi basıncının artmasına ve sekonder beyin lezyonlarına yol açar (7,8). Bütün bu primer hasarlar, travmayı takip eden saatler boyunca beyin metabolizma ve iyon dengesinde, kafa içi hemodinamik dengelerde ve BOS kompartmanlarında bir dizi sekonder değişiklikleri başlatırlar. Bu patofizyolojik süreçler ise beyinde primer olarak meydana gelmiş lezyonların düzelmesini zorlaştırır ve daha da kötüye gitmesine neden olur. Ayrıca kafa içi basıncının artmasına ve herniasyonlara, serebral kan akımının ve perfüzyonunun azalmasına, vazoparaliziye ve kafa içi bariyerlerinin bozulmasına yol açarak beyin ve beyin sapında hipoksi, anoksi ve iskemik infarkta neden olabilirler (2,6,7).

Sistemik arter basıncı 50-180 mmHg sınırlarında iken beyindeki kan akımının sabit tutulabilme özelliğine otoregülasyon, bu sistemin bozulmasına ise vazoparalizi denir.

Serebral perfüzyon basıncı (SPB), beyin arter ile venöz uçları arasındaki basınç farkına eşittir. Serebral venöz basınç (SVB) normalde 5-10 mmHg gibi düşük olduğundan pratikte SPB, sistemik ortalama arter basıncına eşit kabul edilir. Diğer yandan serebral perfüzyon basıncı, sistemik ortalama arter basıncı (SOAB) ile kafa içi basıncının (KİB) farkına da eşittir.

$$\text{Serebral kan akımı (SKA) = } \frac{\text{SOAB} - \text{SVB}}{\text{SVD}}$$

$$\begin{array}{l} \text{SPB} = \text{SOAB} - \text{SVB} \\ \text{SPB} = \text{SOAB} - \text{KİB} \end{array} \quad \text{buradan} \quad \text{SKA} = \frac{\text{SPB}}{\text{SVD}} \quad \text{bulunur.}$$

Bu nedenle, SVB veya KİB yükselmelerinde SPB azalır. Serebral kan hacmi (SKH) de başta travmalar olmak üzere birçok kafa içi patolojilerde SKA ve KİB'ni etkiler.

Kafa travmasının akut döneminde travmanın şiddetine göre, bölgesel veya diffüz olarak meydana gelen ani refleks sonucunda serebral damarlarda vazodilatasyon oluşur ve bu olay serebral kan hacminin artmasına neden olur. Bununla beraber gelişen beyin ödemi, beyin parankimine olan kanamalar ve gittikçe genişleyen hematoma gibi kitle etkisi yapan lezyonlar kafa içi basıncını daha da artırırlar. KİB'nin ani ve aşırı yükselmesi, serebral kan akımını azaltarak doku perfüzyonunun bozulmasına neden olur (5,6,9). Azalan serebral

kan akımı etkisiyle veya gelişen beyin ödeminin O_2 'nin diffüzyon yolunu uzatması nedeniyle dokuya O_2 sunumu azalır ve hücrel hipoksi meydana gelir. Beyin, aerobik glikoliz yoluyla, harcanan 1 mol glukoz için 38 ATP üretirken; hücrel hipoksinin meydana gelmesiyle, piruvat laktat üretimine kayar ve aneorobik glikoliz yoluyla yalnızca 2 ATP elde edilir (10,11). Ayrıca, artan hücre içi kalsiyum iyonlarının etkisiyle, piruvatın asetil KoA'ya dönüşümünü katalizleyen piruvat dehidrogenaz (PDH) enzimi inhibe olur. Asetil KoA krebs siklusuna giren bir substrattır. PDH enziminin inhibe edilmesiyle piruvat, O_2 yokluğunda, asetil KoA'ya dönüşmek yerine laktat yönüne doğru kayarak hücrede laktat birikimini daha da artırır. Oluşan laktik asidoz ise hücre içi kalsiyum iyonlarının atılımını azaltarak nekroza giden yolu başlatır (6,12).

Travmanın ilk dakikalarından itibaren dokuda O_2 , fosfokreatin, glisin ve ATP azalır. ATP / ADP oranı düşer ve adenzin artışı gözlenir. Enerji sağlanmasındaki bu yetersizliğin, beyinde transmembran iyon gradiyenti üzerinde önemli etkisi vardır. $Na^+ - K^+$ ve Ca^{+2} pompaları ATP'ye bağımlı çalışan primer aktif transport sistemleridir. Ayrıca birçok iyon ve substratın hücre içine alınımı ve çıkarılması, $Na^+ - K^+$ pompası tarafından sağlanan Na^+ gradiyentine bağlıdır (13,14,15). Travma sonrası $Na^+ - K^+$ pompasında gelişen yetmezlik sonucu, iyon değişimleri ilerleyici şekilde engellenir. Hücre membranı depolarize olarak Na^+ ve Cl^- hücre içine girerken, K^+ hücre dışına çıkar. Normal olarak hücre dışı Ca^{+2} konsantrasyonu 10^{-3} M iken hücre içinde 10^{-7} M dir. Aradaki fark çeşitli membran pompaları ve değişim sistemleriyle korunurken, endoplazmik retikulum ve mitokondrideki Ca^{+2} ile de desteklenir. Travma sonucunda hücre dışı K^+ artışına bağlı olarak voltaj değişimine duyarlı Ca^{+2} kanalları açılır ve hücre içine Ca^{+2} iyonları girmeye başlar (15,16,17). Bu sırada hücre, içerisinde birikmeye yönelen kalsiyum iyonlarını dışarı atmaya çalışır. Bu işlem sırasında her bir Ca^{+2} iyonuna karşılık 2 H^+ iyonu hücre içine girer. Hücrenin pH'nı düşüren bu değişim yanında, gelişen O_2 yetmezliği sonucu başlamış olan glukozun aneorobik yolla yıkılması, hücre içi asidozu daha da artırır. Gerek Na^+ iyonu ile birlikte hücre içine giren, gerekse asidozun gelişmesi ile oluşan su moleküllerindeki artış sonucu hücre içi ozmolarite artarak sitotoksik ödem başlar (13,18).

Sitotoksik ödem ilk dakikalardan itibaren başlar ve en erken endotel hücrelerinde oluşur. Meydana gelen sitotoksik ödem şiddetli olur ve uzun süre devam ederse damar lümenini daraltıcı ve vazojenik ödemi erkenden başlatıcı etki gösterir. Sitotoksik ödem gri cevherdeki astrositlerde de oluşur. Beyin hacminin yaklaşık yarısını işgal etmesi nedeniyle,

gri cevher sıvı kompartmanındaki değişikliklerin biyolojik önemi büyüktür. Astrositlerin şişmesi, kapillerlerdeki O₂ ve gerekli maddelerin nöronlara aktarılma yolu olan diffüzyon yolunu uzatır. Bu olay, travmanın ilk dönemlerinde kafa içi hemodinamik dengelerin değişimi ve serebral metabolizma değişimleri sırasında hayatta kalan nöronların geri dönüşümsüz hasarına yol açar (6,19,20).

Travma sonrası serebral kapiller endotel harabiyeti olur ve kan – beyin bariyeri bozulur. Böylece solütlerin, suyun ve özellikle yüksek moleküllü proteinlerin hücre dışı boşluklarda birikmesi sonucu vazojenik ödem oluşur. Vazojenik ödem büyük ölçüde sistemik kan basıncının etkisinde olduğundan, bir taraftan kafa içi basıncını artırarak SKA' da azalmaya yol açarken, diğer taraftan da azalan SKA doku hipoksisi oluşturup beyin ödemi artıracak şekilde kısır döngüye neden olur (7).

Posttravmatik serebral iskemi boyunca ortaya çıkan en önemli değişikliklerden biri hücre içi Ca⁺² artışıdır (4,6,7,15-25). Enerji yetmezliğine bağlı olarak presinaptik membranda eksitator nörotransmitter maddelerden özellikle glutamat ve aspartat salınımı artar ve bunların geri alınımı azalır. Ayrıca, iskemi boyunca glutamat kullanımının azalmasından, amonyaktan glutamat sentezinin artmasından ve glutaminin yıkımının hızlanmasından dolayı glutamat seviyesi artabilmektedir. Glutamat ve aspartat, postsinaptik NMDA (N – metil – D – Aspartat) reseptörlerini uyarır (26). Reseptörlerin uyarılması, hücre membranında bulunan G proteinini aktive ederek reseptör bağımlı Ca⁺² kanallarını açar. G proteini ayrıca fosfolipaz – C enzimini aktive eder. Bu enzim fosfatidil inozitol difosfatı (PIP₂) parçalayıp IP₃ (Inositol trifosfat) ve diaçil gliserolü (DAG) oluşturur. IP₃, endoplazmik retikulumdaki Ca⁺² un sitoplazmaya geçişine ve serbestleşmesine neden olurken, DAG ise protein kinaz C (PKC) enzimini aktive eder. PKC travma gibi stres durumlarında koruyucu proteinler sentezlenmesini sağlayan gen aktivasyonunu başlatır (27,28,29). Kalsiyumun hücre içine alınmasındaki diğer bir yol, iyon pompa yetmezliği nedeniyle ekstrasellüler K⁺ un artışı ve voltaj bağımlı Ca⁺² kanallarının açılmasıdır (30). Son zamanlarda travma nedeniyle membrana uygulanan basınç ve makaslama etkilerine duyarlı iyon kanalları tanımlanmıştır. Bu kanalların, K⁺, Na⁺ ve Ca⁺² iyonlarının girişine izin veren nonspesifik katyon kanalları olduğu düşünülmektedir (31).

Bütün bu yollarla artan intrasellüler serbest Ca⁺², hücre içinde inaktif halde bulunan fosfolipaz, proteaz ve endonükleaz gibi litik enzimleri aktive ederek hücrenin yapısal

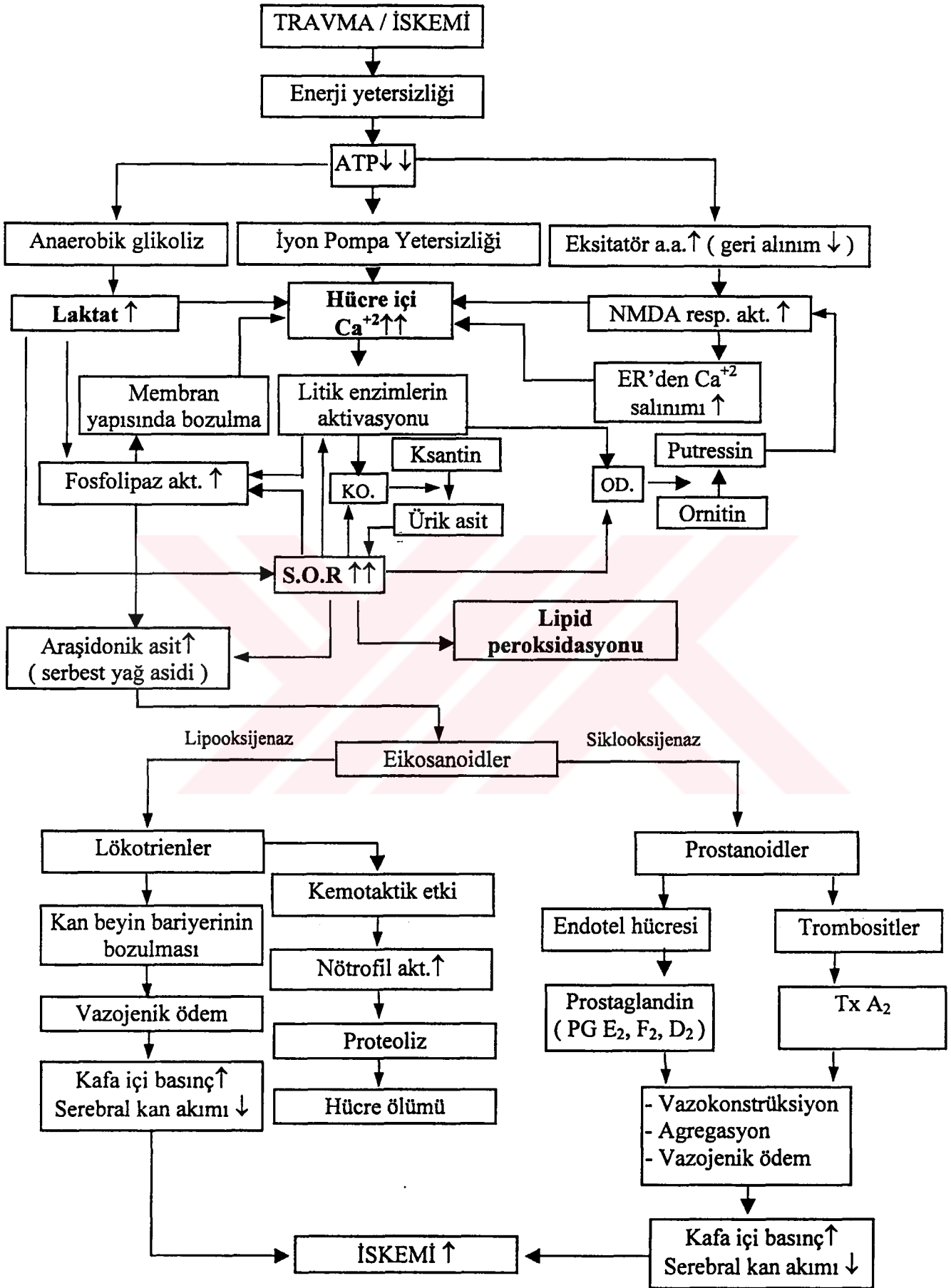
elemanlarının harabiyetini başlatır. Litik enzimlerden özellikle fosfolipaz A₂' nin aktivasyonu ile lipid peroksidasyonu başlar ve membran fosfolipidlerinden oluşan araşidonik asit eikosanoidlere parçalanır (32). Eikosanoidlerden, lipooksijenaz enziminin etkisiyle lökotrienler, siklooksijenaz enziminin etkisiyle prostanoidler oluşur. Endotel hücrelerinden ve trombositlerden oluşan ve bir prostanoid olan tromboksan A₂ ; vazokonstrüksiyon, kapiller permabilite artışı ve trombosit agregasyonunu artırıcı etki gösterir (33). Lökotrienler, trombosit aktive edici faktör (PAF) aktivasyonuna, permeabilite artışına neden olurlar ve lökositlere kemotaktik etki gösterirler. Özellikle Lökotrien-C kapiller geçirgenliği çok güçlü bozucu etkiye sahiptir (34, 35, 37).

Hücre içi kalsiyum artışına bağlı olarak aktive olan ksantin oksidaz (KO) enzimi, ksantinün ürik aside dönüşümünü ve dolayısıyla olay yerinde ürik asit ve oksidan molekül üretimini artırır. Yine ornitin dekarboksilaz (OD) enziminin aktivasyonu ile poliaminlerden özellikle ornitin metabolizması bozulur ve mediyatör olarak oluşan putresin'in fazlalığı, kalsiyumun reseptör bağımlı kanallardan hücre içine girişini daha fazla uyarır.

Nöronlarda olduğu gibi, erken dönemde damar endotel hücrelerinde de aynı fizyopatolojik olaylar gelişir. Damar endotel hücrelerinden sentezlenen endotelin çok güçlü bir damar kasıcıdır (4,8).

Gelişen tüm bu metabolik reaksiyonlar sırasında reaktif O₂ partiküllerinin lezyon yerinde seviyeleri artar ve doğal antioksidan savunma mekanizmalarının yetersiz kalması sonucu harabiyet başlar. Yıkıcı özellikteki serbest radikaller hem başka zararlı metabolik işlemleri tetikler, hem de litik enzimlerin başlattığı yıkımı hızlandırır. Hızlanan bu olaylar, artmış olan serbest radikal üretimini daha da arttırarak, hasarın artması yönünde bir kısır döngüye neden olur (36). Serbest radikaller, iskemik hücre ölümünün giderek yayılması yanında, kapiller geçirgenliğinin bozulmasında, makromoleküllerden özellikle proteinlerin hücrelerarası kompartmana su ile birlikte geçerek vazojenik ödemin oluşmasında önemli rol oynarlar (36).

Bu fizyopatolojik gelişmeler sonunda lokal olarak azalmaya başlamış serebral perfüzyon basıncı daha da azalıp sistemik arteriyel basınca bağımlı hale gelir ve vazospazm gelişir. Önce sitotoksik , sonra vazojenik ödem nedeniyle KİB'ı yükselir, SKA daha da bozulur ve iskemi artar (Şekil 1).



Şekil I. Travma / iske mi fizyopatolojisinin şematik görünümü.

2.2. SERBEST OKSİJEN RADİKALLERİ

Normal şartlarda atomlar orbitalleri üzerinde birbirlerine zıt yönde hareket eden iki elektron taşırlar. Biyolojik moleküllerin çoğu radikal değildir ve çift elektrona sahiptir. Eğer orbital bir elektron taşıyorsa buna eşlenmemiş elektron denilmektedir. Serbest radikaller orbitallerinde bir ya da daha fazla eşlenmemiş elektron taşıyan çok reaktif atom veya moleküllerdir. Bu eşlenmemiş elektron stabil olmayıp, diğer moleküllerdeki elektronlar ile reaksiyona girerek bir elektron çifti oluşturma eğiliminden dolayı vücutta önemli moleküllere zarar veren bir seri reaksiyon dizisini başlatır (38-42).

Biyolojik sistemde oluşan en önemli radikaller, serbest oksijen radikalleridir. Güçlü bir oksidan ajan olan moleküler oksijen, eşlenmemiş iki elektron taşıdığından bir diradikal olarak da değerlendirilir. Oksijenin bu özelliği onun diğer serbest radikallerle kolayca reaksiyona girmesini sağlar. Oksijen, radikal olmayan moleküllerle daha yavaş reaksiyona girer (38).

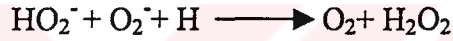
Aerobik canlılarda moleküler O_2 ' nin büyük bir kısmı mitokondriyal sitokrom oksidaz sistemi aracılığıyla suya indirgenir. Geriye kalan O_2 ' nin tam olmayan indirgenmesiyle süperoksit radikali (O_2^-), hidrojen peroksit (H_2O_2) ve hidroksil radikali (OH^-) gibi yüksek derecede reaktif ürünler oluşabilir (41-43). Ayrıca oksijenin elektronlarından birinin enerji alarak, kendi dönüş yönünün ters yönünde olan başka bir orbitale yer değiştirmesiyle tekil (singlet) oksijen (1O_2) oluşur. Bu radikaller katalaz, SOD (süperoksit dismutaz), glutatyon peroksidaz (GSH – Px) ve glutatyon redüktaz (GSH – Rd) enzimlerinin etkisi ile su ve oksijene dönüşürler (44).

Radikaller değişik yollardan diğer moleküllerle reaksiyona girebilirler. Ayrıca iki radikal birbirleriyle de reaksiyona girerek tek elektronlarını birleştirip kovalent bağ yapabilir. Radikaller, radikal olmayan moleküllerle de reaksiyona girebilirler. Bir radikal, çift elektronlu bir molekülden elektron alabilir veya ona elektron verebilir. Bu reaksiyonlar sonucunda radikal olmayan moleküller de radikale dönüşebilirler. Böylece radikaller birbirlerinin yapımını daha da artırırlar (45,46).

1- Süperoksit radikali (O₂⁻)

Hemen tüm aerobik hücrelerde moleküler oksijenin bir elektron alarak indirgenmesi sonucu süperoksit radikali (O₂⁻) oluşur. Çok zararlı bir radikal olmamakla birlikte, lipid peroksidasyonunu artırarak diğer radikallerin açığa çıkmasına neden olması, hidrojen peroksit (H₂O₂) kaynağı olması ve geçiş metalleri iyonlarını indirgeyebilmesi, organik substratları okside edebilmesi ve perhidroksil radikaline (HO₂[·]) dönüşebilmesi bu radikalin zararlı yönlerini oluşturur (47).

Süperoksit radikali, düşük pH değerlerinde daha reaktif olup oksidan perhidroksil radikali (HO₂[·]) oluşturmak üzere proton alır. Süperoksit radikalinin fizyolojik pH' da proton ilave edilmiş formu % 1'den azdır (54-56). Oluşan perhidroksil radikali tekrar bir süperoksit radikali ile reaksiyona girince O₂ ve H₂O₂ oluşur.



Bu reaksiyon dismutasyon reaksiyonu olarak bilinip, spontan ya da enzimatik olarak meydana gelebilir. Diğer taraftan bu reaksiyon süperoksit radikallerini ortadan kaldıran bir reaksiyondur. Ayrıca süperoksit radikali, bir dizi kimyasal reaksiyonlar ile alkoksi radikalleri (RO[·]), tiyol radikalleri (RS[·]), tekil oksijen (¹O₂) gibi başka radikallerin oluşmasına da neden olmaktadır (49,50,51).

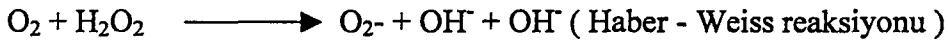
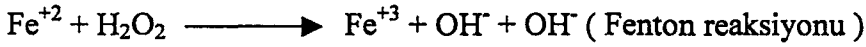
2- Hidrojen peroksit (H₂O₂)

Biyolojik sistemlerde hidrojen peroksitin asıl üretimi süperoksitin dismutasyonu ile olur. Hidrojen peroksit bir radikal olmayıp reaktif oksijen türlerinden biri olarak kabul edilir. Süperoksit radikali gibi fazla reaktif değildir. Fakat uzun ömürlü olup membranları kolaylıkla geçebilir (38). H₂O₂, toksisitesini ancak yüksek konsantrasyonlarda gösterir. Ayrıca H₂O₂, katalaz ve glutatyon peroksidaz enzimleri ile H₂O' ya dönüşür. H₂O₂ bir serbest radikal olmadığı halde, süperoksit radikali ile reaksiyona girerek en reaktif ve en zararlı serbest oksijen radikali olan hidroksil radikalini oluşturabilir. Hidrojen peroksitin hücredeki en önemli kaynağı olan peroksidomlar, içerdikleri oksidaz enzimleri sayesinde H₂O₂ üretebilirler (51,52).

Fagositik hücre membranında bulunan NADH ve NADPH oksidaz sistemleri süperoksit radikallerini oluştururlar ve bu radikaller fagozomlara aktarılırlar. Fagozomların içindeki süperoksit radikalleri dismutasyon ile hidrojen peroksit'e dönüşürler. Bu olaya solunum patlaması " Respiratory Burst " denir. Bu olayın amacı fagositler tarafından mikroorganizmaların yok edilmesinde kullanılacak oksidan ajanlar sağlamaktır (40,43,44,53,56).

3- Hidroksil Radikali (OH⁻)

Oksijen radikalleri içinde en reaktif ve en zararlı olanı bu radikaldir. Hidrojen peroksitin Fe⁺² veya O₂ ile reaksiyona girmesi sonucu oluşur.



Bu radikalın yarılanma ömrü çok kısadır ve oluştuğu hücre bölümünden fazla uzaklaşmadan hızla yeni bir reaksiyona girer. Hidrojen peroksit ve süperoksit radikalının sitotoksik etkilerinin, hücre içinde hidroksil radikali oluşturma yeteneğine bağlı olabileceği düşünülmektedir (52).

4- Singlet Oksijen (¹O₂)

Oksijenin elektronlarından birinin enerji olarak, kendi hareket yönünün ters yönünde olan başka bir orbitale yer değiştirmesiyle oluşur. ¹O₂ bir radikal olmayıp, reaktif bir oksijen molekülüdür ve serbest radikal reaksiyonları sonucu meydana gelebildiği gibi, radikal reaksiyonlarının başlamasına da sebep olabilir (38,52).

2.2.1. SERBEST RADİKAL KAYNAKLARI

Aerobik organizmalar için serbest radikallerin en büyük kaynağı moleküler oksijendir. Normal metabolizmada, moleküler O₂ nin % 98' i sitokrom oksidaz yoluyla suya indirgenirken, geri kalan kısmı tam olmayan indirgenmeyle toksik reaktif ürünlere dönüşür. Patolojik durumlarda bu dönüşümün miktarı artarak antioksidan savunma mekanizmaları yetersiz kalır ve doku hasarı meydana gelir (39,53).

Birçok enzimin katalitik siklusları sırasında da serbest radikaller ortaya çıkar. Örneğin ksantin oksidaz enzimi, hipoksantinin ksantine, bunun da ürik aside dönüşümü sırasında süperoksit radikalini meydana getirir (54).

Araşidonik asit metabolizması da önemli bir radikal kaynağıdır. Ekstrasellüler aralıkta oluşan serbest oksijen radikalleri plazma membranlarını geçerek yeniden hücre içi serbest radikal reaksiyonlarını başlatabilirler. Araşidonik asidin lipooksijenaz ve siklooksijenaz yoluyla enzimatik oksidasyonu sonucu serbest radikal ara ürünleri oluşur (44,55). Ayrıca endoplazmik retikulum ve nükleer membrana bağlı sitokrom P-450 ve sitokrom B-5 oksidaz sistemleri doymamış yağ asitlerini oksitleyerek süperoksit radikalini oluştururlar (54).

Hidrokinonlar, tiyoller, flavoproteinler ve hemoproteinler gibi küçük moleküllerin otooksidasyonu ile radikaller oluşabilir (55). Fagositoz yapan hücreler çeşitli uyarımlarla duyarlandıklarında oksijen tüketimi artarak fagositoz başlar. Sonuçta süperoksit radikali, hidrojen peroksit, hidroksil radikali ve hipokloroz asit (HOCL) salınımına neden olurlar. (40,43,44,53,56). Serbest oksijen radikalleri adriamisin, bleomisin gibi antineoplastik ajanlar, iyonize radyasyon, alkol ve sigara alışkanlıkları, hava kirliliğine yol açan fotokimyasal maddeler, solventler, anestezipler gibi faktörlerin etkisiyle de oluşabilirler (40).

2.2.2. RADİKALLERİN ORGANİZMAYA ETKİLERİ

Travmaya bağlı beyin zedelenmesini veya iskemiye takiben Ca^{++} çeşitli mekanizmalarla hücre içine girer. Artan hücre içi serbest kalsiyum, hücrenin yapısal elemanlarını yıkan bazı enzimleri, özellikle lipazları, proteazları ve endonükleazları aktive eder. Fosfolipaz aktivasyonu, araşidonik asit metabolizmasına öncülük eden serbest radikal oluşumuna neden olur. İlk oluşan serbest radikalın bir membran lipidi ile reaksiyonu sonucu ortaya çıkan lipid hidroperoksit, oldukça kararsız bir yapıya sahiptir ve kolayca zincirleme bir tepki başlatarak daha fazla serbest radikal ortaya çıkmasını sağlar (57,58,59).

Hücredeki antioksidan defans mekanizmalarının kapasitesini aşacak oranda meydana gelen serbest radikaller, çok çeşitli metabolik, yapısal ve fonksiyonel bozukluklara yol açarlar. Aerobik metabolizmalı bütün hücreler için toksik olan bu

radikaller, nükleik asitler, lipidler, proteinler ve hücre membranların en önemli yapı taşı olan poliansatüre yağ asitleriyle (PAYA) reaksiyona girerek bunların parçalanmasına neden olurlar (38).

2.2.2.1. MEMBRAN LİPİDLERİNE ETKİLERİ VE LİPİD PEROKSİDASYONU

Lipid peroksidasyonu, reaktif bir oksijen radikali ile hücre membran fosfolipidlerinin yapısında bulunan poliansatüre yağ asitlerinin, lipid hidroperoksitlerini (LOOH[•]) oluşturmak üzere reaksiyona girdiği kompleks bir işlemdir (60).

Lipid peroksidasyonunda rol alan en önemli radikal OH[•] radikalidir. Lipid peroksidasyonu organizmada oluşan reaktif bir serbest radikal etkisi sonucu membran yapısında bulunan PAYA zincirinden bir hidrojen atomu uzaklaştırılması ile başlar. Bunun sonucunda yağ asidi zinciri bir lipid radikali özelliği kazanır. Oluşan bu radikal dayanıksız bir bileşiktir ve bir dizi değişikliğe uğrar. Molekül içi çift bağların pozisyonlarının değişmesiyle dien konjugatları ve bunların da moleküler oksijenle birleşmesi sonucu lipid peroksil radikali meydana gelir. Lipid peroksil radikalleri, membran yapısındaki diğer PAYA' larını etkileyerek yeni lipid radikallerinin oluşumuna yol açarken, kendileri de açığa çıkan hidrojen atomlarını alarak lipid hidroperoksitlerine dönüşürler. Böylece olay kendi kendini katalizleyerek devam eder (61).

Lipid peroksidasyonu zincir tepkimesinin uzunluğu ve peroksidasyonun şiddeti lipidlerin doymamışlık derecesi ile orantılı olarak artar. Reaksiyonlar sonucu aldehid, etan, pentan gibi ürünler oluşur. Aldehidler bilinen en toksik ürünlerdir. Üç ya da daha fazla çift bağ içeren yağ asitlerinin peroksidasyonu sonucu malondialdehid (MDA) oluşur. Doku veya kandaki MDA miktarı tiyobarbitürik asit (TBA) testi ile ölçülebilmektedir (39,40,42,61,62,63). MDA, yağ asidi oksidasyonun spesifik bir göstergesi değildir, fakat lipid peroksidasyon derecesi ile korelasyon gösterir (39,55,64). MDA, membran fosfolipid ve proteinleriyle çapraz bağ ve polimerizasyon oluşturabilen toksik bir moleküldür. Bu etkiyle intrinsik membran özelliklerini değiştirir ve nükleik asitlere etki ederek genetik şifrede mutasyonlara neden olur, böylece mutajenik, genotoksik ve karsinojenik özellikler gösterir (55).

Lipid peroksidasyonunun başlaması için Fe^{++} , Cu^{++} gibi geçiş metallerinin katalizörlüğüne ihtiyaç vardır. Ayrıca bu reaksiyon serbest radikal kaynaklarının hepsiyle uyandırılabilir (61,65).

2.2.2.2. PROTEİNLERİN OKSİDASYONU

Proteinlerin serbest radikallerden etkilenme dereceleri, onların içerdikleri amino asit türüne ve bunların dizilimlerine bağlıdır. Triptofan, tirozin, fenilalanin, histidin, metiyonin ve sistein gibi sülfür bağları içeren protein molekülleri serbest radikallerden daha çok etkilenirler (54).

2.2.2.3. NÜKLEİK ASİTLER VE DNA ÜZERİNE ETKİLERİ

DNA, serbest radikallerden kolayca etkilenebilen önemli bir hedeftir. İyonize edici radyasyonla oluşan serbest radikaller DNA'yı etkileyerek mutasyona ve hücre ölümüne neden olurlar. Özellikle hidroksil radikali deoksiriboz ve bazlarla etkileşip DNA'da tek ya da çift dal kırıklarına neden olur (55,56).

2.2.2.4. KARBONHİDRATLARIN OKSİDASYONU

Monosakkaritlerin otooksidasyonu sonucu hidrojen peroksit oluşur. Bu reaksiyonun diabet, kanser ve sigara içimi ile ilişkili kronik hastalıkların patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir (53,55).

Serbest oksijen radikalleri ve reaktif oksijen metabolitleri tablo I' de gösterilmiştir (53).

Tablo I. Serbest oksijen radikalleri ve reaktif oksijen metabolitleri (53).

A- Oksijen Merkezli Serbest Radikaller

- Moleküler Oksijen	
- Triplet	$^3\text{O}_2$
- Singlet.....	$^1\text{O}_2$
- Süperoksit Radikali.....	O_2^-
- Hidroksil Radikali.....	OH
- Alkoksi Radikali.....	RO
- Peroksit Radikali.....	ROO

B- Oksijen merkezli olmayan serbest radikaller

- Karbon merkezli olanlar	
- Lipid radikalleri.....	L
- Alkoksi radikalleri.....	R
- Kükürt merkezli olanlar	
- Thiol.....	R- S
- Hidrojen merkezli olanlar	
- Hidrojen atomu.....	H
- Demir merkezli olanlar	
- Perferril radikali.....	$\text{Fe}^{3+} - \text{O}_2 - \text{Fe}^{2+}$

C- Radikal olmayan toksik metabolitler

- Ozon.....	O_3
- Hidroperoksitler	
- Hidrojen peroksit.....	H_2O_2
- Lipid peroksit.....	LOOH
- Hipokloroz asit.....	HOCL
- Kloraminler.....	R'RNCL

2.3. ANTİOKSİDAN SAVUNMA SİSTEMLERİ

Organizmada normal metabolik yolların işleyişi sırasında potansiyel olarak az miktarda serbest radikal üreten kimyasal bileşikler ve reaksiyonlar vardır. Bunlara “ pro-oksidanlar ” denir. Bu molekülleri yok eden, baskılayan veya ters etki gösterebilen bileşiklere ve reaksiyonlara ise “ antioksidanlar ” denir. Normal hücrede prooksidan - antioksidan dengesi vardır. Travma, iskemi gibi patolojik durumlarda serbest radikal üretimi artarken antioksidan savunma sistemleri yetersiz kalır ve oksidanların zararlı etkileri ortaya çıkar (46,65).

Antioksidan savunma sistemleri etkilerini dört şekilde yaparlar :

1-Toplayıcı etki : Serbest oksijen radikallerini tutma veya daha zayıf yeni bir moleküle çevirme etkisi.

2-Bastırıcı etki : Serbest oksijen radikallerine bir hidrojen aktararak onların aktivitelerini azaltma veya inaktif bir şekile dönüştürme etkisi.

3-Zincir kırıcı etki : Serbest oksijen radikallerini kendilerine bağlayarak reaksiyon zincirini kırma etkisi.

4-Tamir edici etki : Bu etki ile okside proteinler proteolitik sistemler tarafından , oksidan membran lipidleri ise lipazlar, peroksidazlar ve açıl transferazlar tarafından ortadan kaldırılırlar (38).

2.3.1. ENDOJEN ANTİOKSİDANLAR

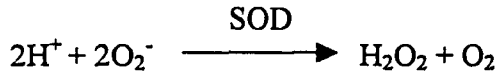
2.3.1.1. ENZİMATİK DEFANS MEKANİZMALARI

Serbest radikal zincir reaksiyonlarının başlaması için gerekli radikal miktarlarını azalttıkları için bunlara primer antioksidanlar da denilmektedir.

1- Mitokondriyal sitokrom oksidaz sistemi : Bu sistem moleküler oksijenin büyük çoğunluğunu (%95-98) tüketip radikal oluşumunu önlemektedir (39,40,53).

2- Süperoksit dismutaz : SOD, süperoksit radikalinin toksik etkilerine karşı koruyucu tek enzimatik yoldur (40,46,54). SOD aktivitesi doku oksijen basıncı ile korelasyon gösterip, yüksek oksijen kullanımı olan dokularda daha fazladır. SOD, süperoksit anyonunun

hidrojen peroksite dismutasyonunda katalizör rolü üstlenmektedir. Bu reaksiyon spontan dismutasyondan 10.000 kat daha hızlı meydana gelir (53).



Oluşan H_2O_2 de toksik bir ürün olmasına rağmen katalaz ve GSH-Px tarafından O_2 ve H_2O 'ya parçalanır. Böylece SOD, süperoksit anyonundan ve hidrojen peroksitten hidroksil radikali oluşumunu dolaylı olarak engellemektedir (67).

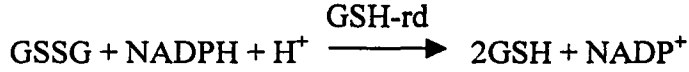
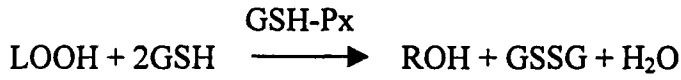
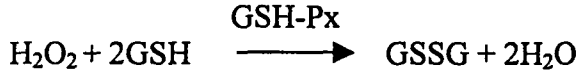
SOD'nin % 85'i sitoplazma ve ekstrasellüler sıvıda, % 15'i ise mitokondriyal sistemde bulunur. Mitokondrideki SOD'nin aktif yüzeyinde Mn, sitoplazmik SOD'da ise Zn ve/veya Cu bulunur (40,67). Her iki SOD'nin katalizlediği reaksiyon aynıdır.

3- Katalaz : İki H_2O_2 molekülünden birini elektron vericisi, diğerini elektron alıcısı olarak kullanarak H_2O_2 'nin suya yıkılmasını sağlayıp, hidroksil radikali gibi toksik metabolitlerin oluşumunu engeller.



Bu reaksiyon H_2O_2 konsantrasyonunun yüksek olduğu durumlarda gerçekleşir. Çünkü peroksidazlar, hidrojen peroksitin düşük konsantrasyonlarında bu molekülleri alkol ve suya yıkarlar (67).

4- Glutasyon peroksidaz : GSH – Px, hidroperoksitlerin indirgenmesinden sorumlu olan enzimdir. Hidrojen peroksiti detoksifiye eder ve lipid hidroperoksitlerini toksik olmayan bir alkole çevirir (67,68). Gerekli olan elektronları glutasyon (GSH) dan sağlandığından antioksidan etki için GSH'a ihtiyaç duyar. GSH, glisin, sistein ve glutamattan oluşan bir tripeptittir ve yükseltgenmesinde glutasyon peroksidaz, indirgenmesinde glutasyon redüktaz enzimi rol alır (69). GSH-Px' in selenyum içeren formu hem H_2O_2 'nin hem de lipid hidroperoksitlerinin yıkılmasını katalizler (40,43,55). GSH-Px, glutasyonun iki molekülünü glutasyon disülfite oksitler ve böylelikle hidroperoksitleri indirger. Oluşan GSSG, NADPH varlığında GSH-Rd'nin katalizlediği reaksiyon ile tekrar GSH'a dönüşür.



Bu reaksiyonda son elektron vericisi NADPH'dur. Eritrositlerde NADP'ye bağılı NADPH üretiminin tek yolu glukozun heksoz monofosfat şantında oksidasyonudur. Bu metabolik yoldaki bir enzim eksikliği (Glukoz-6-Fosfat Dehidrogenaz eksikliği gibi) NADPH üretimini ve antioksidan koruyucu sistem aktivitesini azaltır (39,40).

Mitokondride serbest radikal üretimindeki artış GSH konsantrasyonunda azalmaya yol açar. Bu azalma GSH-Rd aktivitesi ile NADPH temini arasındaki dengenin bozulmasından kaynaklanır. Bunun yanında GSH-Px'in devamlı oluşaın H₂O₂'yi ortadan kaldırma çabası da glutatyonda azalma ile sonuçlanır. İskemik dokudan GSH sızıntısı ve artmış metabolik kullanımı nedeniyle de, iskemide doku GSH düzeyinde azalma meydana gelir (63).

2.3.1.2. ENZİMATİK OLMAYAN DEFANS MEKANİZMALARI

Hücrelerde serbest radikallere karşı birçok endojen nonenzimatik antioksidan mekanizmalar vardır. Başlıcaları alfa tokoferol (Vit E), beta karoten (Vit A), askorbik asit (Vit C) ile yürütölen mekanizmalardır. Diğer antioksidan toplayıcılar, toksik oksijen metabolitleri ile direk reaksiyona girerek daha stabil bileşikler oluştururlar. Transferrin ve ferritin demiri bağılıyarak sekonder toksik ürünlerin salınımını engeller (41,42,50,65).

2.3.2. EGZOJEN ANTIOKSİDANLAR

Egzojen antioksidanlar serbest radikallerin salınımını engelleyerek, oluşmuş radikalleri toplayarak veya endojen antioksidan defansı artırarak etki ederler (Tablo II).

Tablo II. Egzojen Antioksidanlar (53)

A. Ksantin Oksidaz İnhibitörleri	Ksantin oksidaz
- Allopürinol	“
- Oksipürinol	“
- Folik asit	“
B. NADPH Oksidaz İnhibitörleri	NADPH oksidaz
- Adenozin	“
- Lokal anestezipler	“
- Kalsiyum kanal blokörleri	“
- Nonsteroid antiinflamatuvarlar	“
- NADPH oksidaza karşı monoklonal antikorlar	“
C. Süperoksit Dismutaz (SOD)	Süperoksit Radikali
- Doğal SOD	“
- Ig A'ya bağlı SOD	“
- PEG – SOD (polietilen glikol polimerli SOD)	“
- Lipozom enkapsüle SOD	“
D. SOD Benzerleri	Süperoksit Radikali
- CuDIPS [Bakır II (3,5- diizopropilsalisilikasit) 2]	“
CuTIM. CuDIM	“
CuTMeTIM	“
- Desferal nitroksitler	“
- Siklik nitroksitler	“
E. Katalaz	Hidrojen Peroksit
- Doğal katalaz	“
- PEG katalaz	“
- Lipozom enkapsüle katalaz	“
F. Nonenzimatik Serbest Radikal Gidericiler	Hidroksil Radikali
- Mannitol	Lipid Peroksitleri
- Albumin	OH
- DMSO (Dimetilsülfoksit)	OH. H ₂ O ₂ . HICI
- DMTU (Dimetiltioüre)	
G. Demir Redoks Döngüsü İnhibitörleri	Fe ³⁺
- Desferrioksamin	“
- Seruloplazmin	“
H. Glutasyon Peroksidaz Aktivitesini Arttıranlar	GSH
- Oltipraz	“
- Ebselen	“
- Glutasyon	“
- N-Asetil Sistein	“
I. Nötrofil Adezyonu İnhibitörleri	Nötrofil
- CD II / CD 18 kompleksine karşı monoklonal antikorlar	

2.4. NİMODİPİN

Beyin damarlarında, nöronlarda ve iskelet kaslarında voltaj değişimine duyarlı olduğu bilinen en az üç farklı kalsiyum kanal tipi bulunmaktadır (L, N, T kanalları). Bunlardan N tipi kanallar presinaptik nörotransmitter salınımından sorumlu olan kalsiyum girişinde rol oynarlar. Bu kanallar dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokörleriyle inhibe edilemezler. L tipi kanallar ise beyin damarları ve presinaptik nöronlarda yerleşmişlerdir. Bu grup kanallar dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokörleriyle engellenebilirler. T kanalları da sarkoplazmik retikulumdan kalsiyum salınımını kontrol eden kanallardır. Ayrıca postsinaptik olarak yerleşmiş ve travma ya da iskemi gibi patolojik durumlarda hücre içine aşırı kalsiyum girişinden sorumlu olan reseptör bağımlı kalsiyum kanalları da bulunmaktadır (70-73).

Nimodipin, serebral özgüllüğü yüksek olan dihidropiridin grubu bir kalsiyum antagonistidir. Kimyasal formülü; İzopropil (2-metoksietil) 1,4 – dihidro - 2,6-dimetil-4- (3-nitrofenil) - 3,5 – piridin dikarboksilat'dır. Moleküler formülü ise; $C_{21}H_{26}N_2O_7$ 'dir.

Nimodipin, lipofilik özelliğinden dolayı kan – beyin bariyerini iyi geçer (74). Nimodipin'in eliminasyon yarı ömrü intravenöz uygulamayı takiben 0,9 – 1,5 saattir (75). Bu ilacın etkisi daha çok beyindeki voltaj bağımlı L tipi kalsiyum kanalları üzerinedir. Bu kanallar serebral damarlarda daha fazla olmak üzere postsinaptik nöronlarda da bulunmaktadır (72,73,76,77,78).

Beynin mikrovasküler tonusunun kontrolünde kalsiyum iyonlarının rol oynadığı ve artmış hücre içi kalsiyumun serebral vazospazma yol açtığı bilinmektedir (73). Nimodipin, damar düz kas hücrelerine kalsiyum girişini engelleyerek vazospazmı önler ve böylece serebral kan akımını ve iskemiye toleransı artırır (79-82).

Nimodipinin, vazotropik etkileri yanında, iskemi sonrası sinir hücrelerine kalsiyum girişini azaltarak ya da hücre içi kalsiyumu antagonize ederek hücresel proteolizi ve lipid yıkımını önlediğini, böylece yağ asitlerinin ve serbest oksijen radikallerinin oluşmalarını engelleyerek sinir hücrelerini erken morfolojik ve fonksiyonel hasardan koruduğunu ileri süren yayınlar da bulunmaktadır (76,81).

2.5. DENEYSEL KAFA TRAVMASI MODELLERİ

Kafa travmasının kesin mekanizmasının bilinmesi sekonder beyin hasarından korunmada önemlidir. Türler arasındaki farklılıklar kabul edilebilecek kadar az ise ihmal edilebilir. Fakat türler arasında anatomik, fizyolojik ve belki de reseptör, nörotransmitter ve gen farklılıkları olabilmektedir. Bu nedenle oluşturulan travmanın modeli aynı olsa bile farklı türler arasında farklı cevaplar görülebilmektedir.

Deneysel kafa travması ilk defa Galen tarafından domuzlarda yapılmış olmasına rağmen deneysel beyin hasarının modern modelleri Denny – Brown ve Russell'in (84) çalışmalarıyla oluşturulmuştur. Özel deneylerdeki serilerde kafa travmaları akselerasyon-konküzyon ve perküsyon - konküzyon olmak üzere iki kategoriye ayrılmıştır. Denny – Brown ve Russell, akselerasyon ile oluşturdukları konküzyonu, kafayı sabitlediklerinde daha zor oluşturmuşlardır. Sıvı - perküsyon ve katı oluşum kullanılarak oluşturulan modeller, Denny - Brown ve Russell'in perküsyon - konküzyon modelinin modern bir versiyonudur ve her ikisi de santral veya kontralateral dura açıklığının lateralindeki perküsyon ile oluşur.

Sıvı perküsyon modelinde az miktarda bir sıvı subdural mesafeye verilir. Sıvının çarpmasıyla veya sıvının hızlı pompa infüzyonu ile travma oluşturulur (85). Rijit perküsyon modeli ise duraya farklı şiddet ve uzunluktaki kuvvetlerin hızlıca uygulanmasıyla oluşturulur.

Hareketsiz travma modelleri ve darbe - akselerasyon modelleri de Denny – Brown ve Russell'in akselerasyon – konküzyon modellerinin modern bir versiyonudur. Hareketsiz travma modelinde, darbesiz olarak başa akselerasyon uygulanır.

2.5.1. PERKÜSYON MODELLERİ

2.5.1.1. SIVI PERKÜSYON MODELLERİ : Bu modeller, az miktarda sıvının subdural mesafeye verilmesiyle oluşturulur. Sıvının çarpmasıyla veya hızlı pompa infüzyonuyla travma oluşur. Hem santral hem de lateral sıvı perküsyon modelleri kısa süren komaya, BOS'da metabolik değişikliklere ve kan - beyin bariyerinin bozulmasına neden olurlar. Motor değişiklikler ve hafıza değişiklikleri her iki modelde de oluşur (86,87).

1- Santral sıvı perküsyon modeli : Lateral sıvı perküsyon modelinden daha az kontüzyon oluşturur. Kedi ve ratlarda özellikle beyin sapı hücrelerinde aksonal hasar oluşturduğu gösterilmiştir (87).

2- Lateral sıvı perküsyon modeli : Bu model değişik derecelerde kontüzyon oluşturur ve genellikle doğrudan darbeye göre daha az hasar meydana getirir. Hasar genellikle tek taraflıdır. Tek taraflı hipokampal hasar, lateral sıvı perküsyon modeli için karakteristiktir (88).

2.5.1.2. RİJİT PERKÜSYON MODELLERİ : Bu modeller duraya farklı şiddet ve uzunluktaki kuvvetlerin hızlıca uygulanmasıyla oluşturulur.

1- Santral rijit perküsyon modeli : Darbenin olduğu tarafta parasagittal kortekste değişik derecelerde kontüzyon oluşturabilir ve farklı sürelerde koma geliştirebilir.

2- Lateral rijit perküsyon modeli : Hasar darbenin periferindedir ve darbenin olduğu hemisferde değişik şiddetlerde kontüzyona neden olur. Hemisferlerde az miktarda aksonal hasar ortaya çıkması nedeniyle, göreceli olarak kısa süreli koma gelişir.

3- Kontralateral dural açıklıkla birlikte olan lateral rijit perküsyon modeli : Bu modelde darbenin yapıldığı tarafta gelişen kontüzyonel hasar miktarı, karşı taraftaki bölgede gelişen hasardan fazla olmaktadır. Bunun sonucunda geri dönüşü olmayan aksonal hasara yol açarak koma tablosu oluşturur.

2.5.2. AKSELERASYON MODELLERİ

2.5.2.1. Hareketsiz akselerasyon modelleri : Darbe etkisi olmadan, beyinde akselerasyon etkisi oluşturulur. Oluşturulan akselerasyon modeline bağlı olarak akut subdural hematoma, kısa süreli şuur kaybına veya uzamış komaya ve diffüz aksonal yaralanmaya neden olur.

2.5.2.2. Darbeli akselerasyon modelleri : Darbenin karakterine göre değişen derecelerde kontüzyona neden olur. Aynı zamanda kafatası kırıklarına da yol açabilir (89).

2.5.3. ENJEKSİYON MODELLERİ

Kafa içine kan veya diğer sıvıların enjeksiyonu, hematomların değişik tiplerinin oluşturulmasında kullanılmıştır. Subdural mesafeye kan enjeksiyonu akut subdural hematomu taklit eder (90,91). Benzer şekilde beyin içine kan enjeksiyonu yapılarak intraserebral hematom oluşturulmuş ve beyin metabolizması ile kafa içi hemodinamik dengeler arasındaki ilişkiler üzerinde çalışılmıştır (91).

İnsanlarda kafa travmaları genellikle, deneysel modellerde olduğu gibi tek lezyon şeklinde olmaz. Klinik serilerde insanlardaki tek lezyonlar % 26, iki lezyon % 26, üç lezyon %21, daha fazla lezyon ise % 27 olarak tesbit edilmiştir. Lezyon sayısı ve derecesi travmanın şiddetine paralel olarak artar. Kafa travmasından ölen hastaların otopsilerinde tek lezyon hemen hemen hiç yoktur (84).

3- MATERYAL VE METOD

Bu deneysel çalışma Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi İlk ve Acil Yardım ve Biyokimya Anabilim Dallarının katılımı ve etik kurulun izniyle Nisan 1998 - Kasım 1998 tarihleri arasında yapıldı.

Bu deneysel çalışmada, her iki cinsten ve ağırlıkları 2000 – 2500 gr. arasında değişen 25 adet Yeni Zelanda tipi tavşan kullanıldı. Tavşanlar bir grup beş, diğer iki grup onar adet olmak üzere üç gruba ayrıldı. Bütün tavşanlar xylasin HCL (15 mg / kg) ve ketamin HCL (25 mg / kg) ile intramusküler olarak uyutuldu. İlave dozlar gerektiği kadar verildi. Spontan solunum deney boyunca korundu. Tavşanlar anesteziden hemen sonra CSI 508 Criticare noninvaziv monitör ile monitörize edildi. Sistolik, diyastolik ve ortalama arteriyel kan basınçları, parsiyel oksijen basıncı, solunum sayısı ve nabız takipleri yapıldı (Resim 1-2).

Anestezi uygulanan tavşan prone pozisyonunda sabitlendikten sonra skalp tamamen tıraş edilip batikonla temizlendi. Aseptik şartlar deney boyunca sağlanmaya çalışıldı. Orta hatta frontal bölgeden oksipital bölgeye kadar uzanan medyan vertikal insizyon yapıldı. Perikranyum künt bir diseksiyonla sıyrılarak her iki fronto-parietal bölge açığa çıkarıldı (Resim 3). Daha sonra yüksek devirli bir drill kullanılarak her iki fronto-parietal bölgeye 2 cm. çapında kraniektomi yapıldı (Resim 4). Cerrahi işlemler sırasında beyin korteksinin zedelenmesini ve yırtılmasını önlemek için dura mater sağlam bırakıldı (Resim 5). Travma yapılmadan önce her iki parietal korteksten EEG kayıtları yapıldı. EEG elektrodları parietal kortekse, dura üzerine yerleştirildi (Resim 6). EEG kaydedildikten sonra, Allen'in spinal kord kontüzyon metodundan modifiye edilen Feeney metodu kullanılarak standart kafa travması oluşturuldu (89). Bu kontralateral dural açıklıkla birlikte olan rijit perküsyon yönteminde, paslanmaz çelikten yapılmış 20 gr. ağırlığındaki bir bilye, 40 cm. uzunluğundaki bir klavuz tüp içinden sağ taraftaki kraniektomi sahasına 90°'lik açıyla düşürüldü. Hava kompresyonunu önlemek için klavuz tüp birer cm. aralıklarla delindi (Resim 8).

Travmadan sonraki 5. dakikada tekrar EEG kayıtları yapıldı. Serebral elektriksel aktivitenin kaybı, frekans ya da amplitüdünün azalması travmanın yeterli olduğunu düşündürdü.

Çalışma grupları olarak tavşanlar üç gruba ayrıldı.

GRUP 1. Sham grubu : Bu gruptaki tavşanlara travma uygulanmaksızın, yalnızca kraniektomi yapıldı. Her iki kraniektomi bölgesinden beyin dokusu alındı. İki bölge arasında farklı bir işlem yapılmadığı için bu grupta beş tavşan vardı. Sağ ve sol parietal bölgelerden alınan toplam on adet normal dokuda biyokimyasal çalışma yapıldı.

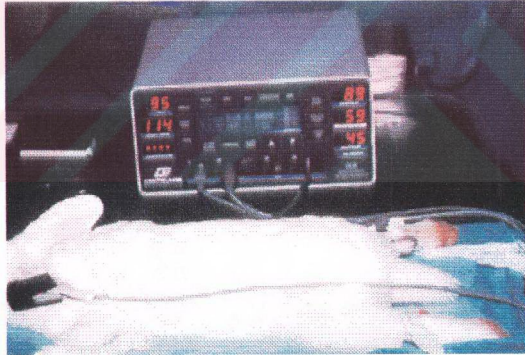
GRUP 2. Kontrol grubu : Tavşanlar travmadan sonraki bir saat içinde, tedavi edilmeden gözlemlendi. Travma yapılmayan sol kraniektomi sahasından alınan doku örnekleri **grup IIA**, travma yapılan sağ kraniektomi sahasından alınan örnekler ise **grup IIB** olarak sınıflandırıldı.

GRUP 3. Nimodipin tedavisi verilen grup : Travmadan sonraki 30 dakika içinde, juguler ven yoluyla 20 mg / kg / dk dozunda nimodipin verildi. Travma yapılmayan sol taraf **grup IIIA**, travma yapılan sağ taraf ise **grup IIIB** olarak sınıflandırıldı.

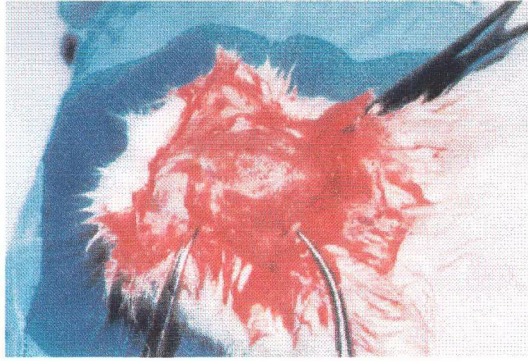
Travmadan bir saat sonra bütün gruplardaki tavşanların sağ ve sol kraniektomi sahalarından 0.5 gr. beyin dokusu alındı (Resim 9-10). Böylece, travmadan bir saat sonra alınan beyin dokuları **grup I , grup IIA , grup IIB, grup IIIA, grup IIIB** olmak üzere beş gruba ayrıldı. Alınan doku örneklerinde laktat ve MDA düzeyleri ölçüldü. Elde edilen sonuçlar gruplar arasında karşılaştırıldı.



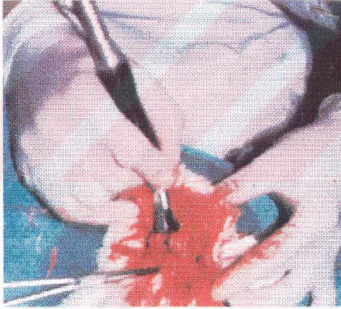
Resim 1. CSI 508 Criticare monitör.



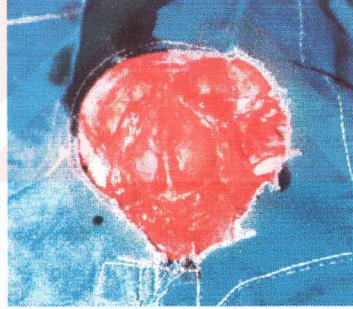
Resim 2. Deney tavşanının monitörizasyonu.



Resim 3. Her iki fronto-parietal bölgedeki kraniyektomi yapılacak saha.



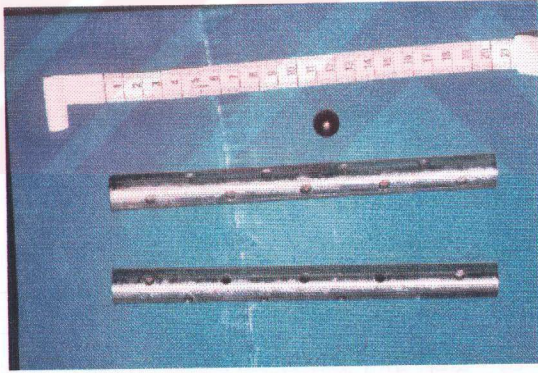
Resim 4. Deney tavşanında yüksek devirli drill ile kraniyektomi açılması.



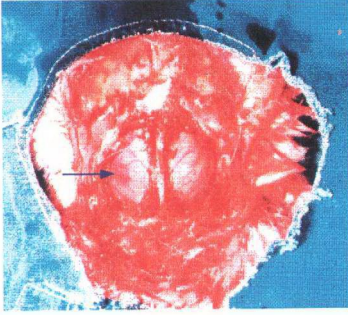
Resim 5. Her iki parietal korteksin açığa çıkartılması (dura mater sağlam).



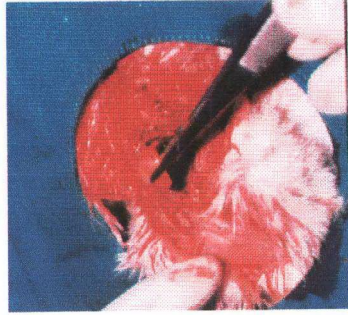
Resim 6. Kraniektomi alanlarına elektrotların yerleştirilmesi.



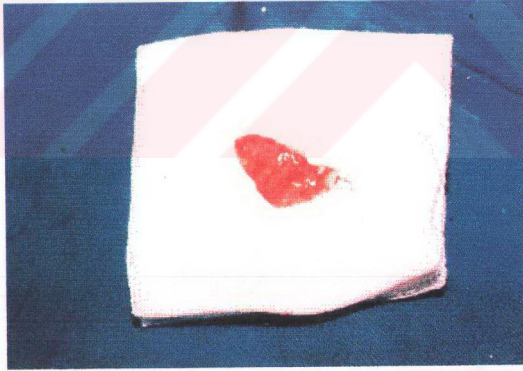
Resim 7. Standart travma modelinde kullanılan metal tp ve bilye.



Resim 8. Sağ parietal kortekste oluşturulan kontüzyon.



Resim 9. Travmadan 1 saat sonra serebral dokunun alınması.



Resim 10. Alınan beyin dokusu örneği.

3.1. BİYOKİMYASAL ÇALIŞMALAR

Beyin dokusunda laktat tayini için Randox marka ticari kit kullanıldı (katalog no: LC 2389). Enzimatik kolorimetrik metod ile 30 dakika içinde hemen çalışıldı. Sonuçlar $\mu\text{mol} / \text{gr.yaş doku}$ cinsinden hesaplandı. Beyin dokusunda MDA tayini için önce beyin dokusu serum fizyolojik ile birkaç defa yıkandı. Daha sonra soğuk KCL içerisinde (150 mM) ultrasonik hücre parçalayıcısı ile % 10'luk doku homojenatı hazırlandı. Elde edilen homojenattaki MDA seviyesi modifiye Uchama ve Mihara metodu ile, tiyobarbutirik asit (TBA) reaktivitesi olarak ölçüldü (92). Ölçümler 532 nm. dalga boyunda spektrofotometrik olarak yapıldı. MDA – TBA kompleksinin ekstinsiyon kat sayısı $1.56 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ olarak alındı. Sonuçlar $\text{nmol} / \text{gr.yaş doku}$ cinsinden hesaplandı.

3.2. İSTATİSTİKSEL ÇALIŞMALAR

Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel analiz ve tek yönlü varyans analizi (ANOVA) uygulandı. Bu yöntem bütün gruplara uygulandığında test değeri $F=60.20$, $P=0.0005$ bulundu. Post - hoc test olarak Tukey - HSD testi kullanıldı. Veriler bilgisayar ortamında SPSS for Windows 6.0 paket programı kullanılarak değerlendirildi. $p \leq 0.05$ değeri istatistiksel anlamlılığı göstermek için kullanıldı. Sonuçlar “ değer \pm standart sapma ” olarak gösterildi.

4- BULGULAR

Bu çalışmada tedavinin etkinliği, travmadan bir saat sonra her iki parietal korteksten alınan beyin dokularındaki MDA ve laktat seviyelerinin ölçülmesiyle değerlendirildi. Tedavinin etkinliğinde birinci saati tercih etme nedenimiz, beyin dokularında MDA seviyesinin birinci saat sonunda maksimum değerine ulaşması ve laktat seviyelerinin belirgin bir şekilde yükselme göstermesindedir (48,96).

Sağlam taraftaki beyin dokularının (grup IIA ve grup IIIA) travmadan indirekt olarak etkilenip etkilenmediğini görmek için bu gruplardan da beyin dokusu alındı. Bütün gruplarda ölçülen MDA ve laktat değerleri tablo III'de gösterilmiştir. Bütün grupların ortalama laktat ve MDA değerleri ve standart sapmaları ise tablo IV'de, ayrıca grafik I ve II' de gösterilmiştir.

Travma uygulanmaksızın sadece kraniektomi yapılarak beyin dokusu alınan sham grubunun (grup I) ortalama laktat değeri ve standart sapması 15.33 ± 1.89 ; ortalama MDA değeri ve standart sapması 66.21 ± 8.69 olarak bulundu.

Travma yapıldıktan sonraki bir saatlik süre içinde tedavi edilmeden gözlenen kontrol grubundaki (grup II) tavşanların, travma yapılmayan sol kraniektomi sahalarından alınan beyin dokularının (grup IIA) ortalama laktat değeri ve standart sapması 18.24 ± 1.84 ; ortalama MDA değeri ve standart sapması ise 89.64 ± 9.65 olarak bulunurken, travma yapılan taraftaki beyin dokularının (grup IIB) ortalama laktat değeri ve standart sapması 25.50 ± 1.78 ; ortalama MDA değeri ve standart sapması ise 142.43 ± 8.69 olarak bulundu. IIA ve IIB gruplarının laktat ve MDA değerleri arasındaki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi ($p \leq 0.05$). Bu sonuçlar her iki kraniektomi sahasının da travmadan etkilendiğini, fakat kontüzyon oluşturulan tarafın daha çok etkilendiğini göstermektedir.

Travma yapıldıktan sonra erken dönemde nimodipin tedavisi verilen ve travmadan bir saat sonra beyin dokusu örnekleri alınan gruptaki tavşanların (grup III), sağlam (sol) taraftaki beyin dokularının (grup IIIA) ortalama laktat değeri ve standart sapması 18.67 ± 1.81 ; ortalama MDA değeri ve standart sapması 91.09 ± 11.86 olarak bulunurken, travma yapılan sağ taraftaki beyin dokularının (grup IIIB) ortalama laktat değeri ve

standart sapması 25.25 ± 1.95 ; ortalama MDA değeri ve standart sapması 137.60 ± 9.59 olarak bulundu. IIIA ve IIIB gruplarının laktat ve MDA değerleri arasındaki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi ($p \leq 0.05$).

Bu verilere göre, IIB ve IIIB gruplarının ortalama laktat ve MDA değerlerinin, grup I'in ortalama laktat ve MDA değerlerine göre farkı, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p \leq 0.05$). Bu bulgu travma sonrası laktat ve MDA oluşumunun belirgin olarak arttığını göstermektedir. IIA ve IIIA gruplarının ortalama laktat ve MDA değerlerinin, grup I'in ortalama laktat ve MDA değerlerinden yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı olması ($p \leq 0.05$), IIA ve IIIA gruplarının travmadan indirekt olarak etkilendiğini göstermektedir.

Travma yapıp nimodipin tedavisi verilen grupların (Grup IIIA ve Grup IIIB) ortalama laktat düzeyleriyle, sadece travma yapıp gözlenen grupların (grup IIA ve grup IIB) ortalama laktat düzeyleri karşılaştırıldığında ; grup IIB ile grup IIIB ve grup IIA ile grup IIIA arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p \geq 0.05$). Buna göre Nimodipin travma sonrasında beyin dokusunda artan laktat üzerine herhangi bir olumlu etki göstermemiştir.

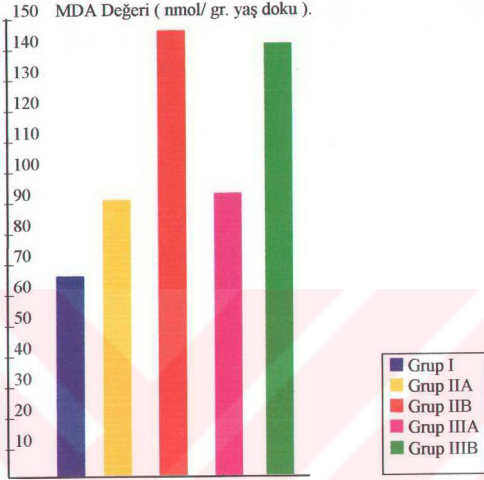
Diğer taraftan Grup IIIA ve Grup IIIB'nin ortalama MDA değerleriyle, sadece travma yapıp gözlenen grupların (Grup IIA ve Grup IIB) ortalama MDA değerleri karşılaştırıldığında; Grup IIB ile Grup IIIB ve Grup IIA ile Grup IIIA arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p \geq 0.05$). Buradan da Nimodipin'in travma sonrasında beyin dokusunda artan MDA değerleri üzerinde etkisi olmadığı sonucu çıkmaktadır.

Tablo III. Tüm gruplardaki deney tavşanlarının serebral dokularında çalışılmış olan laktat ($\mu\text{mol} / \text{gr.yaş doku}$) ve MDA ($\text{nmol} / \text{gr.yaş doku}$) değerleri.

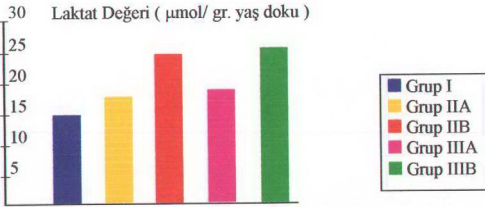
Tavşan	GRUP I		GRUP IIA		GRUP IIB		GRUP IIIA		GRUP IIIB	
	Laktat	MDA	Laktat	MDA	Laktat	MDA	Laktat	MDA	Laktat	MDA
1	.2617	73.44	17.18	87.71	23.82	135.37	18.92	87.96	24.85	137.62
2	18.52	80.06	20.85	101.73	26.61	146.00	21.72	106.64	27.68	151.78
3	16.74	67.11	18.93	90.35	28.16	152.76	20.17	103.84	26.71	146.00
4	14.37	64.08	16.37	78.58	24.30	140.68	19.16	98.00	22.87	129.40
5	16.42	72.86	18.28	92.77	25.87	145.02	17.10	79.89	24.65	134.58
6	14.97	58.98	21.25	104.88	25.64	144.09	15.89	72.75	25.40	138.71
7	13.86	59.76	17.90	86.63	26.38	148.24	19.81	99.43	22.58	121.15
8	12.24	50.53	19.23	96.44	27.36	150.33	19.05	96.48	25.83	140.34
9	15.03	65.10	16.46	82.21	24.72	139.11	16.20	75.53	23.56	128.26
10	13.89	70.19	15.95	75.08	22.20	122.68	18.66	90.35	28.34	148.20

Tablo IV. Deney gruplarının ortalama laktat, MDA değerleri ve standart sapmaları

Ortalama Değerler	Grup I	Grup IIA	Grup IIB	Grup IIIA	Grup IIIB
Laktat ($\mu\text{mol} / \text{gr. yaş doku}$)	15.33 \pm 1.89	18.24 \pm 1.84	25.50 \pm 1.78	18.67 \pm 1.81	25.25 \pm 1.95
MDA ($\text{nmol} / \text{gr. yaş doku}$)	66.21 \pm 8.69	89.64 \pm 9.65	142.43 \pm 8.69	91.09 \pm 11.86	137.60 \pm 9.59



Grafik I: Deneş gruplarının ortalama MDA değerleri.



Grafik II: Deneş gruplarının ortalama laktat değerleri.

5- TARTIŞMA

İskemik ya da travmatik beyin zedelenmesi primer ve sekonder hasar olmak üzere iki tip beyin hasarına neden olur. Son zamanlarda dikkatler sekonder beyin hasarı üzerinde odaklanmıştır. Sekonder beyin hasarı, hücre içi ve dışı kalsiyum konsantrasyonundaki değişiklikler, araşidonik asit metabolitleri, nöropeptitler, serbest oksijen radikalleri, monoaminler gibi endojen maddelerin aktivasyonu ile başlatıldığından dolayı, primer hasardan çok daha zarar verici sonuçlar doğurmaktadır (2,6,93). Sekonder beyin hasarını oluşturan bu mekanizmalar bir kere başlatıldıktan sonra kendi kendine devam edebilmektedir. Bu nedenle, bu endojen maddelerin aktivasyonunun uygun ajanlarla önlenmesi kafa travmasına maruz kalan hastalar için yaşam kurtarıcı olabilir.

İskemik ya da travmatik beyin zedelenmesinin sonucunda ortaya çıkan enerji açığı, glutamat ve aspartat gibi eksitatör aminoasitlerin artışına yol açar. Enerji yetmezliği aynı zamanda anaerobik glikolizi uyararak, nöronlara fazla miktarda kalsiyum akışına yol açan laktik asidoza neden olur. Hücre içinde aşırı kalsiyum birikimi mitokondrideki oksidatif fosforilasyonu ve ATP üretimini engeller. Eksitatör aminoasitlerdeki artış N- Metil-D-Aspartat (NMDA) reseptörlerini aktive ederek, hem hücre dışından nöronlara aşırı kalsiyum girişine, hem de hücre içi kalsiyum depolarından kalsiyum salınımına neden olur. Bu nedenle NMDA reseptörlerinin aktivasyonu hücre içi kalsiyum artışına yol açan en büyük faktördür.

Ayrıca enerji yetersizliğine bağlı gelişen iyon pompa yetersizliği, potasyum iyonlarının hücre dışında artışına neden olur. Bu olay da voltaj bağımlı kanallardan hücre içine kalsiyum girişini artırır. Böylece hücre içi aşırı kalsiyum artışının en önemli iki yolu laktik asidoz ve enerji yetmezliğine bağlı olarak voltaj ve reseptör bağımlı kanallardan kalsiyum girişidir. Hücre içi kalsiyum birikimi nöronal ölümün en büyük nedenidir. Kalsiyum toksisitesinin muhtemel mekanizmaları, hücre içi litik enzimlerin aktivasyonu, lipid peroksidasyonu, serbest radikal oluşumunun artması, enerji yetersizliği ve mitokondride oksidatif fosforilasyonun bozulmasıdır (4,6,16).

Hücre içinde aşırı kalsiyum birikiminin en önemli zararlı etkilerinden biri membran lipid peroksidasyonuna neden olmasıdır. Membran lipid peroksidasyonuna neden olan diğer bir yol ise travmaya sekonder gelişen serbest oksijen radikalleri üretimindeki artıştır.

Özellikle serbest oksijen radikalleri tarafından indüklenen beyin hasarının dört nedeni vardır (93).

- 1- Membran lipidleri, kolesterol ve serbest oksijen radikalleri ile reaksiyona girebilen poliansatüre yağ asitleri açısından zengindir.
- 2- Beyinde serbest oksijen radikallerinin destrüktif etkilerini önleyen glutatyon peroksidaz, süperoksit dismutaz, katalaz gibi enzimler yetersizdir.
- 3- Beyinde demir iyonu miktarı oldukça yüksektir. Serbest oksijen radikallerinin aktive edilmesinde bu iyonun rolü olduğu düşünülmektedir.
- 4- Beyin dokusu aynı zamanda, demir ve bakırın bulunduğu ortamda serbest oksijen radikallerinde artmayı indükleyen askorbik asit açısından zengindir. Bakır iyonu travma boyunca kanın damar dışına çıkmasıyla salınmaktadır.

Literatürde çeşitli deneysel travma modellerinde serbest oksijen radikallerinin üretimindeki artışı rapor eden çalışmalar mevcuttur (48,58,94).

Kontos ve arkadaşları (48), anestezi yapılmış ratlarda kranyal pencere açıldıktan sonra sıvı perküsyon modelini uygulayarak, travma sonrası süperoksit radikali üretiminin arttığını göstermişlerdir. Süperoksit radikali ve ondan türeyen diğer radikallerin beyin damarlarında oluşturdukları fonksiyonel değişikliklerin, uygun radikal koruyucu ajanlarla tedavi edilerek geri döndürülebileceğini ileri sürmüşlerdir.

Ikeda ve arkadaşları (94), anestezi uygulanmış kedilerde peritümöral beyin ödemi ve soğuk uygulama yöntemiyle vazojenik beyin ödemi oluşturmuşlardır. Her iki beyin ödemi oluşturma metodunda da beyinde serbest oksijen radikallerinin arttığını göstermişlerdir.

Kafa travmasını takiben artan hücre içi kalsiyum birçok patofizyolojik süreçlerin başlamasında tetikleyici faktör olarak rol oynar. Hücre içinde kalsiyum birikimi laktik asidozu artırır. Laktik asidoz da kalsiyumun hücre içinde birikmesine neden olarak bu kısır döngüyü devam ettirir. Laktik asidoz dışında yukarıda sözü edilen diğer mekanizmalarla da hücre içinde kalsiyum seviyesi artmaktadır. Hayvanlarda yapılan çalışmalarda beyin dokusunun laktat düzeyi 20-25 µg / gr.doku'nun üzerine çıktığında ileri derecede doku hasarı olduğu ve beyin elektriksel aktivitesinin bozulduğu gösterilmiştir (103). Bu nedenle deneysel kafa travmasını takiben gelişen laktik asidozun ve serbest oksijen radikalleri oluşumunun farmakolojik ajanlarla önlenmesi ya da durdurulması gerekmektedir. Bu çalışmada, bir kalsiyum kanal blokörü olan nimodipinin, kafa

travmasının akut fazında verildiğinde, hücre içinde kalsiyum birikimi önleme yolu ile laktik asidoz ve lipid peroksidasyonu üzerine etkili olup olmadığı saptanmaya çalışıldı.

Çalışmamızda, travma sonrası beyin dokusunda serbest oksijen radikallerinin oluşumunun gösterilmesi için tavşan modeli seçildi. Çalışmanın sonuçları yukarıda bahsedilen deneysel modellerdeki gibi serbest oksijen radikalleri üretimindeki artışı teyid etti. Biz beyin dokusundaki MDA içeriğini TBA metoduyla ölçtük. Lipid peroksidasyonu, serbest oksijen radikallerinin oluşumuyla indüklenen, membran lipidlerinin oksidatif transformasyonudur. Bu nedenle, lipid peroksidasyonunun son ürünü olan MDA, serbest oksijen radikal oluşumunun indirekt bir ölçümüdür. Beyin dokusunun laserasyonu sonucu salınan hemoglobin, doku homojenatının rengini değiştirerek spektrofotometrede yanlış pozitif okumaya yol açabilir. Bunun için bu çalışmada, dura materin sağlam kaldığı Feeney metodu kullanıldı ve deney boyunca beyin dokusunun laserasyonundan kaçınıldı (89).

Bazı çalışmalarda travma ya da iskemi sonrası gelişen beyin hasarının tedavisinde kalsiyum antagonistleri kullanılmaya çalışılmıştır (70,95). Bir dihidropiridin grubu kalsiyum antagonisti olan nimodipin, kan - beyin bariyerini kolaylıkla geçen lipofilik bir ajandır (74). Nimodipinin serebral damarlardaki vazodilatatör etkisine bağlı olarak beyin kan akımını artırdığını gösteren ve bu özelliği nedeniyle iskemi ve SAK sonrası gelişen beyin hasarını önlemekte etkili olabileceğini ileri süren araştırmalar mevcuttur (79,80,81). Bazı araştırmacılar (83), bu ajanın nöronlar üzerinde faydalı etkileri olmadığını ileri sürmesine rağmen, diğer bazı çalışmalarda nöronlar üzerinde koruyucu etkisi olduğu ileri sürülmüştür (76,81).

Biz, deneysel travma modelinde nimodipinin nöronlar üzerinde doğrudan koruyucu etkileri olup olmadığını saptamaya çalıştık. Travmadan sonraki ilk birinci saatte doku hasarına bağlı lipid peroksidasyon derecesinin en üst seviyeye ulaştığı, laktat seviyesinin de ilk dakikalardan itibaren yükselmekle birlikte sürekli bir artış gösterdiği daha önceden bildirilmiştir (48,96). Bu nedenle bu çalışmada, travmadan bir saat sonra beyin dokusu alınıp deney hayvanları kurban edildi. Travmadan bir saat sonra kontüze taraftan ve travmanın indirekt etkilerini göstermek için de karşı taraftaki sağlam beyin dokusundan örnekler alındı.

Bu çalışmanın sonuçları da, tavşanlarda kafa travmasını takiben serbest oksijen radikallerinin arttığını göstermiştir. Bu sonuç, kedilerde farklı travma metoduyla

oluşturulan travmayı takiben elde edilen sonuçlarla uyumludur. Diğer bir deyişle, bu iki modelde de serbest oksijen radikalleri travma metoduna bakılmaksızın artmıştır.

Bazı yayınlarda, serbest oksijen radikallerinin nöron dejenerasyonuna neden olan en önemli faktör olduğu ileri sürülmüş ve beyin ya da spinal kord injürisi modellerinde çeşitli farmakolojik ajanların nöroprotektif etkisi değerlendirilmiştir (76, 81, 97, 98).

Kaynar M ve arkadaşları (97), ratlarda klip kompresyon metodunu kullanarak deneysel spinal kord injürisi oluşturmuşlar ve 0.05 mg / kg dozunda verilen nimodipinin doku lipid peroksidasyonu oluşumu üzerindeki etkisini araştırmışlardır. Travmadan bir saat sonra alınan spinal kord dokusu örneklerinde MDA seviyesini ölçmüşlerdir. Sonuçta deneysel spinal kord injürisinin erken döneminde verilen tek doz nimodipinin membran lipid peroksidasyonu üzerine etkili olmadığını ileri sürmüşlerdir. Bizim çalışmamızın sonuçları da bu görüşü desteklemektedir.

Noskovic P ve arkadaşları (98), nimodipin ve pentoksifilin kombinasyonunun, iskemi sonrası rat beyinlerindeki lipid peroksidasyonu üzerine etkilerini araştırmışlardır. Ratlarda dört damar oklüzyonu yaparak iskemi oluşturmuşlardır. İskemiden beş dakika önce başlayarak, otuz dakika boyunca 40 mg / kg pentoksifilin ve 3 mg / kg nimodipin infüzyonu yapmışlardır. Beyin dokusundaki peroksidasyon derecesini TBA reaktif maddeleri olarak ölçmüşlerdir. TBA reaktif maddelerinin, kombine tedavi almış grubun hipokampus ve serebral kortekslerindeki seviyeleri, tedavi edilmemiş iskemik ratlardaki seviyelerinden anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur. Bununla birlikte bu seviye, yalnız başına nimodipin ya da pentoksifilin verilen diğer grupların hipokampus ve serebral kortekslerindeki seviyelerinden belirgin olarak farklı bulunmamıştır. Otörler bu deneysel iskemi modelinde, nimodipinin lipid peroksidasyonu üzerine etkili olduğunu öne sürmüşlerdir.

Biz çalışmamızda tavşan modelini seçtik ve kafa travmasının erken döneminde intravenöz 20 mg / kg dozunda nimodipini enjekte ettik. Travmadan bir saat sonra beyin dokularını alıp MDA ve laktat çalışarak, sonuçları gruplar arasında karşılaştırdık. Kontrol grubundaki MDA seviyeleri sham grubuna göre belirgin artış göstermişti ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı ($P \leq 0.05$). Ayrıca IIA ve IIB grubu arasındaki fark da istatistiksel olarak anlamlıydı ve IIA grubunun travmadan indirekt olarak etkilendiğini göstermekteydi. Bu nedenle bizim sonuçlarımız da kafa travmasından sonra lipid peroksidasyonun arttığını

doğruladı. Ancak, nimodipin tedavisi verdiğimiz grup IIIA ve IIIB'nin MDA değerleri arasında bir farklılık olmakla birlikte, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak bir farklılık olmadığını gördük. Bizim sonuçlarımız, deneysel kafa travmasının erken döneminde verilen nimodipinin lipid peroksidasyonu üzerine etkili olmadığını gösterdi. Tavşanlarda elde ettiğimiz bu sonuçlar, nimodipinin hücre içine olumlu etkisi olduğunu gösteren çalışmaların sonuçlarıyla tutarlı değildir. Bu çelişki; türlerdeki farklılıklardan, ilacın veriliş yöntemindeki farklılıklardan (IV bolus ya da devamlı infüzyon), ilaç dozlarının farklı olmasından ve iskemi modeli yerine travma modeli seçilmiş olmasından kaynaklanabilir.

Kostron H ve arkadaşları (99) , glaskow koma skoru 3-5 olan şiddetli kafa travmasına maruz kalmış sekiz hastada travmaya bağlı gelişen serebral vazospazmın tedavisinde 2-3 mg / saat dozunda verilen nimodipinin etkisini araştırmışlardır. Her vakada orta serebral arter ve anterior serebral arterin ilk iki segmenti ile willis poligonunun frontal bölgesini içine alan spazm tesbit etmişlerdir. Altı hastada kaydedilen kontrol anjiyogramları, ilk anjiyografide spastik olarak görülen damarların normale geldiğini ya da dilate olduğunu göstermiştir. KİB ve ortalama kan basınçları, aynı anda yapılan yoğun bakım tedavisi boyunca (deksametazon, manitol, kontrollü ventilasyon) nimodipin tedavisinden etkilenmemiştir. Bir hasta sepsisten ölmüş ve bir hasta da vejetatif hayatta kalmıştır. Geri kalan hastalarda başlangıçtaki glaskow skorları 4.1 ± 0.8 iken, yaklaşık on gün sonra 13 ± 1 'e ulaşmıştır. Bütün hastalar kaza yaptıkları andan bir yıl sonra tamamen iyileşip işlerine dönebilmişlerdir. Otörler bu sonuçlara dayanarak kalsiyum kanal blokörlerinin şiddetli kafa travmaları ve travmatik vazospazmın tedavisinde başarıyla kullanılabileceğini ileri sürmüşlerdir. Bu çalışma, kafa travmasına bağlı gelişen vazospazmın tedavisinde nimodipinin etkili olduğunu göstermekle birlikte, bu ajanın nöronlar üzerine doğrudan etkili olduğu görüşünü desteklememektedir.

Taesdaile G ve arkadaşları (100) , nimodipinin kafa travmasının sonuçları üzerindeki etkilerini çalışmak için, emirleri yerine getirebilen 352 hastayı rastgele olarak nimodipin tedavisi alan ve kontrol grubu olmak üzere iki gruba ayırmışlardır. Tedavi alan gruba 7 gün boyunca 2 mg / saat nimodipin infüzyonu yapılmıştır. Travmadan 6 ay sonra nimodipin tedavisi verilen hastaların çoğunda kontrol grubuna göre klinik olarak orta ya da iyi derecede sonuçlar alınmıştır. Fakat bu olumlu sonuçlardaki artış (% 8) istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Biz de çalışmamızda travma sonrası erken dönemde beyin

dokusunda MDA ve laktat değerlerindeki değişiklikleri araştırdık ve Nimodipin'in bu parametreler üzerinde herhangi bir etkisi olmadığını gözlemledik. Buna göre kafa travmasına maruz kalan insanlarda klinik iyileşme sebebinin başka faktörlerden kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz.

Michenfelder JD ve arkadaşları (101), iskemi sonrası nimodipinle tedavi edilen hayvanlarda beyindeki metabolik iyileşme oranını araştırmışlardır. Köpeklerin 16 tanesinde 11 dakikalık komplet serebral iskemi oluşturmuşlardır. İskemi oluşturmadan önce 12 köpeğe glukoz (0.75 gr / kg) verilmiştir. Glukoz verilen köpeklerin yarısına, iskemi başlangıcından beş dakika sonra 10 mg / kg bolus tarzında nimodipin, diğer yarısına da yalnızca serum fizyolojik verilmiştir. Geri kalan 4 köpeğe glukoz verilmeyip yalnızca serum fizyolojik verilmiştir. Bütün köpeklerden, iskemiden sonraki 2., 20., 40. ve 70. dakikalarda seri beyin biyopsileri alınmıştır. Olguların 5 tanesinde kan – beyin bariyeri bütünlüğü, evans blue boyası ve postmortem beyinlerin muayenesi ile kontrol edilmiştir. Beyin biyopsilerinde piruvat, laktat, glukoz, AMP, ADP, ATP ve fosfokreatinin konsantrasyonları ölçülmüştür. Bütün köpeklerde reperfüzyon sonrası beyin enerji metabolizmasında hızlı iyileşme tesbit edilmiştir. Beyin laktat seviyesi 70. dakikada normale yakın seviyelere dönmüş ve laktat seviyesindeki azalma oranının gruplar arasında farklı olmadığı saptanmıştır. Bu sonuçlara göre otörler, nimodipinin serebral iskemide laktat üzerine etkili olmadığını öne sürmüşlerdir.

Bizim sonuçlarımız da travmadan sonra laktat seviyesindeki artışı doğruladı. Bu sonuç, literatürde belirtilen laktat değerleriyle uyumlu idi (102). Nimodipin tedavisi verilen grubun laktat değerleri ile kontrol grubunun laktat değerleri karşılaştırıldığında, aralarında bir fark olmadığı görüldü. Bu bulgu, yukarıda bahsedilen çalışmanın sonuçlarıyla tutarlılık göstermektedir.

6- SONUÇ

Anestezi uygulanmış tavşanlarda, travma yapılan gruplardan alınan beyin dokularının ortalama laktat ve MDA değerleri, travma yapılmayan gruba göre yüksek bulunmuştur. Bu sonuç, kafa travmasından sonra laktik asidoz ve lipid peroksidasyonu oluşumunu göstermektedir.

Kafa travmasından sonra serbest oksijen radikallerinin oluşumunu veya hücre içi kalsiyumun artışını önlemeye yönelik antioksidan tedaviler, bugün daha çok deneysel çalışmalarda kullanılmaktadır.

Bu deneysel çalışmada, kafa travması oluşturduktan sonra erken dönemde tek başına verilen nimodipinin laktik asidoz ve lipid peroksidasyonu üzerine etkili olmadığı, dolayısıyla, travma sonrası oluşan hücre hasarını önleyemediği gözlenmiştir.

Nimodipin, voltaj bağımlı kalsiyum kanalları üzerine etki ederek hücre içine kalsiyum girişini önleyebilir. Fakat, travma sonrası hücre içi kalsiyum seviyesinin artmasında ve nöron hasarının oluşmasında farklı mekanizmalar da rol oynamaktadır. Bu nedenle nimodipinin, kafa travmasından sonra bu mekanizmalar üzerine etki edebilen antioksidan ajanlarla birlikte kullanıldığında faydalı olabileceğini düşünüyoruz. Bu konuda geniş kapsamlı çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

7- ÖZET

Bu deneysel çalışmada, kafa travmasının erken döneminde verilen nimodipinin laktik asidoz ve lipid peroksidasyonu üzerine etkileri araştırıldı. Çalışmada 25 adet Yeni Zelanda tipi tavşan kullanıldı. Travmanın direkt ve indirekt etkilerini göstermek için bütün tavşanların her iki fronto-parietal bölgelerine 2 cm. çapında kraniektomi yapıldı. Kafa travması oluşturmak için Feeney metodu kullanıldı. Tavşanlar bir grup beş, diğer iki grup onar tane olmak üzere üç gruba ayrıldı. Sham grubundaki (Grup I) tavşanlara sadece kraniektomi yapıp beyin dokusu alındı. Kontrol gruplarındaki tavşanlardan (Grup II), travma yapıldıktan bir saat sonra beyin dokusu alındı. Travma yapılan kraniektomi sahası grup IIB, sağlam bırakılan saha grup IIA olarak sınıflandırıldı. Üçüncü gruptaki tavşanlara travmadan hemen sonra juguler ven yoluyla 20 mg / kg / dakika nimodipin verildi (Grup III). Bu gruptaki tavşanların sol kraniektomi sahaları grup IIIA, travma yapılan sağ kraniektomi sahaları grup IIIB olarak sınıflandırıldı.

Laktik asidoz ve lipid peroksidasyonunun derecesi, beyin dokularında laktat ve MDA seviyelerinin ölçülmesiyle değerlendirildi. Doku laktat ve MDA seviyeleri sırasıyla grup I'de 15.33 ± 1.89 ve 66.21 ± 8.69 ; grup IIA'da 18.24 ± 1.84 ve 89.64 ± 9.65 ; grup IIB'de 25.50 ± 1.78 ve 142.43 ± 8.69 ; grup IIIA'da 18.67 ± 1.81 ve 91.09 ± 11.86 ; grup IIIB'de 25.25 ± 1.95 ve 137.60 ± 9.59 olarak bulundu. Bu sonuçlara göre, travma uygulanan ve uygulanmayan taraflar arasında farklılık olmasına rağmen, kontrol grubu ile nimodipin tedavisi verilen grup arasında belirgin bir farklılık saptanmadı ($p \geq 0.05$).

Bu sonuçlar, deneysel kafa travmasının erken döneminde verilen nimodipinin laktik asidoz ve lipid peroksidasyonu üzerine etkili olmadığını gösterdi.

8- SUMMARY

The effects of nimodipine therapy on lactic acidosis and lipid peroxidation during the acute phase of the head trauma was investigated in this experimental study. Twenty-five New Zealand type rabbits were used in this study. In order to show the direct and indirect effects of the trauma, in all the rabbits, a craniectomy with a 2 cm. diameter was applied on the fronto-parietal area bilaterally. For trauma, Feeney method was used. The rabbits were divided in three groups ; five in the first group and ten in each of the other groups. In the sham group (group I), only craniectomy was applied and brain tissue was extracted from both sides. In the control group (group II), the brain tissue was extracted one hour after the trauma. The traumatized area in the right side is referred as group IIB, nontraumatized area in the left side is referred as group IIA. In the third group, immediately after the trauma, nimodipine with a 20 mg./ kg./ second dose was given via given jugular vein. Again the right side was classified as group IIIA, and the left side as group IIIB. The degrees of lactic acid and lipid peroxidation was assessed by measuring the levels of lactic acid and MDA of brain tissue. The levels of lactic acid and MDA was found respectively as 15.33 ± 1.89 and 66.21 ± 8.69 in group I ; 18.24 ± 1.84 and 89.64 ± 9.65 in group IIA ; 25.50 ± 1.78 and 142.43 ± 8.69 in group IIB ; 18.67 ± 1.81 and 91.09 ± 11.86 in group IIIA ; 25.25 ± 1.95 and 137.60 ± 9.59 in group IIIB. As a result , there was not any difference between the control and nimodipine treated groups ($p \geq 0.05$), though there was a significant difference between the right and left sides in both groups.

We concluded that nimodipine therapy is not effective on lactic acidosis and lipid peroxidation during the acute phase of experimental head trauma.

9- KAYNAKLAR

1. Povlishock JT. Traumatically induced axonal injury ; pathogenesis and pathobiological implications. *Brain pathol* 1992 ; 2 : 1-12.
2. Adams JH. Head injury. In : Adams JH, Duchen LW eds. *Greenfields Neuropathology* 5 th edn. London : Edward Arnold 1992 ; 106-52.
3. Adams JH, Graham DI, Generalli TA, Maxwell WL. Diffuse axonal injury in non-missile head injury. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 1991 ; 54 : 481-3.
4. Adams JH, Graham DI, Scott G at all. Brain damage in non-missile head injury. *J Clin Pathol* 1980 ; 33 : 1132-45.
5. Gökalp ZH, Erongun U. *Nöroşirurji ders kitabı*. Ankara 1988 ; 202-51.
6. Rakunt C. Kafa travmaları. Şahinoğlu H. Yoğun bakım sorunları ve tedavileri. Ankara 1992; 336-400.
7. Graham DI, Fort I, Adams JH et al. Ischaemic brain damage is still common in fatal non-missile head injury. *J Neural Psychiat* 1989 ; 52 : 346-50.
8. Miller JD. Head injury. *J Neural Neurosurg psychiat* 1993 ; 56 : 440-7.
9. Bouma GJ, Muizelaar JP. Cerebral blood flow, cerebral blood volume and cerebrovascular reactivity after severe head injury. *J Neurotrauma* 1992 ; 9 : 333-348.
10. Teasdale G. The treatment of head trauma. Implications for the future. *J Neurotrauma* 1991; 853-58.
11. Robertson SC, Goodman EJ, Narayan KR. The effect of glucose administration on carbohydrate metabolism after head injury. *J Neurosurg* 1991 ; 74 : 43-50.
12. De Salles AF, Muizelaar JP, Young HF. Hyperglycemia, cerebrospinal fluid lactic acidosis and cerebral blood flow in severity head injured patients. *Neurosurgery* 1987 ; 21 : 45-50.
13. Nedergaard M. Intracellular Ca^{+2} transients evoked by lactic acid in cultured mammalian neurons . *Am J Physiol* 1995 ; 268 : 506-513.
14. Clifton GL, Robertson CS. The metabolic response to severe head injury. *J Neurosurg* 1984; 60 : 687-696.
15. Peters T. Calcium in physiological and pathological cell function. *Eur Neurol* 1986 ; 25 : 27-44.
16. David JT. Calcium antagonists history and perspective. *Stroke* 1990 ; 21 : 49-58.
17. Baethmann A, Jansen M. Possible role of calcium entry blockers in brain protection. *Eur Neurol* 1986 ; 25 : 102-114.
18. Rabow L, De Salles AF, Becker DP. CSF brain creatine kinase levels and lactic acidosis in severe head injury . *J Neurosurg* 1986 ; 65 : 625-29.
19. Bouma GJ, Muizelaar JP, Choi SC. Cerebral circulation and metabolism after severe traumatic brain injury. The elusive role of ischemia. *J Neurosurg* 1991 ; 75 : 685-93.
20. Bullock R, Maxwell WL, Graham DI. Glial swelling following human cerebral contusion. An ultrastructural study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991 ; 54 : 427-434.
21. Shapine Y, Yadid G, Cateu S, Shohani E. Accumulation of calcium in the brain following head trauma. *Neurolog Res* 1989 ; 11 : 169-171.
22. Siesjo BK, Katsura K, Kristion T. Acidosis-related damage *Adv Neurol* 1996 ; 71 : 209-33.
23. Fieman I, Hovda DA, Smith M. Concussive brain injury is associated with a prolonged accumulation of calcium. *Brain Res* 1993 ; 624 : 94-102.
24. Young W. The role of calcium in spinal cord injury. *CNS trauma* 1985 ; 2 : 109-14.
25. Thomas MJ, Breault D, Nolan B. Effects of experimental brain injury on regional cation homeostasis . *Neurosci (Abstr)*1990 ; 1 : 777-781
26. Rogan RF, Choi DW. The effect of NMDA, AmPA / Kainate and calcium channel antagonists on traumatic cortical neuronal injury in culture. *Brain Res* 1994 ; 633 : 236-42.
27. Rothman SM, Olney JW. Excitotoxicity and the NMDA receptor. *Trends Neurosci* 1987 ; 10: 299-302.
28. Choi D, Rothman SM. The role of glutamate neurotoxicity in hypoxic- ischemic neuronal death. *Ann Rev Neurosci* 1990 ; 13 : 171-82.

29. Bergamaschi S, Trabucchi M, Parenti M. Modulation of dihydropyridine-sensitive calcium channels. A role of G proteins. *Eur Neurol* 1990 ; 30 : 16-20.
30. Miller RJ. Multiple calcium channels and neuronal function. *Science* 1987 ; 235 : 46-52.
31. Bowman CL, Ding JP, Sachs F, Sokabe M. Mechanotransducing ion channels in astrocytes. *Brain Res* 1992 ; 584 : 272-286.
32. Yergey JA, Heyes Mp. Brain eicosanoid formation following acute penetration injury as studied by *in vivo* microdialysis. *J Cereb Blood Flow metab* 1990 ; 10 : 143-6.
33. Winrow VR, Winyard PG, Morris CJ, Bloke DR. Free radicals in inflammation. Second messengers and mediators of tissue destruction. *Br Med Bull* 1993 ; 49 : 506-22.
34. Leslie JB, Watkins WD. Eicosanoids in the central nervous system. *J Neurosurg* 1985 ; 63: 659-68.
35. Black KL, Hoff JT. Leukotriens increase blood-brain barrier permeability following intraparenchymal injections in rats. *Ann Neurol* 1985 ; 18 : 349-51.
36. Marzatico F, Cafe C. Oxygen radicals and other toxic oxygen metabolites as key mediators of the central nervous system tissue injury. *Funct – Neurol* 1993 ; 8 : 51-66.
37. Bazan NG, Allan G. Platelet - activating factor is both a modulator of synaptic function and a mediator of cerebral injury and inflammation. *Adv Neurol* 1996 ; 71 : 475-84.
38. Cheeseman KH, Slater TF. An introduction to free radical biochemistry. *British Medical Bulletin* 1993 ; 49 : 479-493.
39. Erden M. Serbest radikaller. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi* 1992 ; 12 : 201-207.
40. Kılınç K. Oksijen Radikalleri : Üretilmeleri, fonksiyonları ve toksik etkileri. *Biyokimya Dergisi* 1985 ; 2 : 59-89.
41. Bast A, Haenen G, Doelman CJA. Oksidants and antioxydants: State of the art. *Am. J Med* 1991 ; 91 : 3C2S-3C13S.
42. Akkuş İ. Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik etkileri 1995 ; 1-132.
43. Klebanoff SJ. Oxygen metabolism and toxic properties of phagocytes. *Ann Int. Med* 1980; 93 : 480-489.
44. Lunec J, Blake D. Oxygen free radicals : Their relevance to disease processes. In : Cohen RD, Levis B, Alberti KG. *The metabolic and molecular basis of acquired diseases*. London : Balliere Tindal 1990 ; 189-212.
45. Halliwell B. Reactive Oxygen Species in living systems : Source, biochemistry and role in human. *Am. J. Med.* 1991 ; 91 : 14-22.
46. Halliwell B. Free radicals, antioxidants, and human disease : curiosity, cause, or consequence ? *Lancet* 1994 ; 344 : 721-24.
47. Weiss SJ, Labuglio AF . Phagocyte – generated oxygen metabolites and cellular injury. *Lab Invest* 1982 ; 47 : 5-18.
48. Hermes AK, Enoch PW. Superoxide production in experimental brain injury. *J Neurosurg* 1986 ; 64 : 803-7.
49. Halliwell B, Gutteridge JM. A role of free radicals and catalytic ions in human disease : An overview. *Methods Enzymol.* 1990 ; 186 : 1-85.
50. Cadenas E. Biochemistry of oxygen toxicity. *Ann Rev. Biochem* 1989 ; 58 : 79-110.
51. Klebanoff SJ. Oxygen metabolism and toxic properties of phagocytes. *Ann Int. Med.* 1980; 93 : 480-489.
52. Imlay JA, Linn S. DNA damage and oxygen radical toxicity. *Science* 1988 ; 240 : 1302-9.
53. Reilly PM, Schiller HJ, Bulkley GB. Pharmacologic approach to tissue injury mediated by free radicals and other reactive oxygen metabolites. *Am J Surg* 1991 ; 161 : 488-503.
54. Southard JH, Marsh DC, Mc Anulty JF, Belzer FO. Oxygen-derived free radical damage in organ preservation : Activity of superoxide dismutase and xantine oxidase. *Surgery* 1987; 101: 566-570.
55. Freeman BA, Cropp JD. Free radicals and tissue injury. *Lab invest* 1982 ; 47 : 412-26.
56. Henderson LM, Chappell JB, Jones OTG. Internal pH changes associated with the activity of NADPH oxidase of human neutrophils. *Biochem J* 1988 ; 251 : 563-7.
57. Hall ED, Braugher JM. In : Waxman SG ed. *Molecular and cellular approaches to the treatment of neurological disease*. New York : Raven press 1993 ; 81-105.
58. Kontos HA, Povlishock JT. Oxygen radicals in brain injury. *CNS Trauma* 1986 ; 3 : 257-63.

59. Young W. The role of calcium in spinal cord injury. *CNS Trauma* 1985 ; 2 : 109-14.
60. Holley AE, Cheeseman KH. Measuring free radical reactions in vivo. *British Medical Bull* 1993 ; 49 : 700-18.
61. Gutteridge JMC, Halliwell B. The measurement and mechanism of lipid peroxidation in biological systems. *Trends Biochem Sci* 1990 ; 15 : 129-135.
62. Liu K, Cuddy E, Pierce GN. Oxidative status of lipoproteins in coronary disease patients. *Am Heart Journal* 1992 ; 123 : 285-90.
63. Cheeseman KH, Slater TF. An introduction to free radical biochemistry. *Br. Med Bull* 1993; 49 : 479-480.
64. Valenzuela A. The biological significance of malondialdehyde determination in the assesment of tissue oxidative stress. *Life Scien* 1990 ; 48 : 301-9.
65. Halliwell B, Gutteridge JMC. Lipid peroxidation, oxygen radicals, cell damage, and antioxydant therapy. *Lancet* 1984 ; 23 : 1396-97.
66. Winrow VR, Winyard PG, Morris CJ, Blake DR. Free radicals in inflammation : Second messengers and mediators of tissue destruction. *Br.Med Bull* 1993 ; 49 : 506-22.
67. Ceballos Picot I, Trivier JM, Nicole A. Age correlated modifications of copper - zinc superoxide dismutase and glutathione - related enzyme activities in human erythrocytes. *Clin Chem* 1992 ; 38 : 66-70.
68. Curello S, Ceconi C, Cargnoni A. Improved procedure for determining glutathione in plasma as an index of myocardial oxidative stress. *Clin Chem* 1987 ; 33 : 1448-50.
69. Kraus RJ, Ganther E. Reaction of cyanide with glutathione peroxidase. *Biochem and Biophys. Res Comm* 1980 ; 96 : 1116-22.
70. Rang HP, Dale MM, Ritter JM. Calcium Antagonists. *Pharmacology*. London 1996 ; 296-300
71. Mc Burney RN, Daly D, Fischer JB. New CNS-specific calcium antagonists. *J Neurotrauma* 1992 ; 9 : 531-543.
72. Triggler JD. Calcium antagonists . History and perspective. *Stroke* 1990 ; 21: 49-58.
73. Alborch E, Salam J, Torregrosa G. Calcium channels in cerebral arteries. *Pharmacol-Ther* 1995 ; 68 : 1-34.
74. Scriabine A. Pharmacology of Nimodipine. A review. *Advances in Neurosurgery* 1990 ; 18: 238-52.
75. Langley MS, Sorkin EM. Nimodipine. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic potential in cerabrovascular disease. *Drug* 1989; 37 : 669-699.
76. Lazarewicz WJ, Pluta R, Puka M, Salinska E. Diverse mechanisms of neuronal protection by nimodipine in experimental rabbit brain ischemia. *Stroke* 1990 ; 21 : 108-110.
77. Sakabe T. Calcium entry blockers in cerabral resuscitation. *Magnesium* 1989 ; 8 : 238-52.
78. Morel N, Godfraind T. Cerabrovascular effects of Ca⁺² antagonists. *Eur Neurol* 1990 ; 30: 10-15.
79. Fleckenstein A, Fleckenstein G. Prevention of cerebrovascular spasms with nimodipine. *Stroke* 1990 ; 21 : 64-71.
80. Godfraind T, Morel N, Ressay CH. Calcium antagonists and vasoconstrictor effects in intracerebral microarterioles. *Stroke* 1990 ; 21 : 59-63.
81. Greenberg JH, Uematsu D, Araki N, Hickey FW, Reivich M. Cytosolic free calcium during focal cerebral ischemia and effects of nimodipine on calcium and histologic damage. *Stroke* 1990 ; 21 : 72-77.
82. Florence G, Bonvento G, Roucher P, Charbonne R, Seylaz J. Effect of nimodipine on the autoregulation of cerebral blood flow studied by laser doppler flowmetry. *Brain Research* 1993 ; 25 : 301-306.
83. Le Blanch H, Vig V, Randhawa T, Smith E, Parker C, Brawn E. Use of polyethylene glycol-bound superoxide dismutase, polyethylene glycol-bound Catalase, and nimodipine to prevent hypoxic ischemic injury to the brain of newborn pigs. *Critical Care Medicine* 1993; 21 : 252-59.
84. Graham DI, Generalli TA. Trauma : In : Graham DI, Kontos PL. Editors. *Greenfield's Neuro pathology*. New York : Oxford University Press 1997 ; 197-262.

85. Touldmond S, Duval D, Serrano A et al. Biochemical and histological alterations induced by fluid percussion brain injury in the rat. *Brain Res.* 1993 ; 620 : 24-31.
86. Marmarou A, Shima K. Comparative studies of edema produced by fluid percussion injury with lateral and central models of injury in cats. *Adv Neurol* 1990 ; 52 : 233-6.
87. Schmidt RH, Grady MS. Regional patterns of blood – brain barrier breakdown following central and lateral fluid percussion injury in rodents. *J Neurotrauma* 1993 ; 10 : 415-30.
88. Ross DT, Brasko J, Graham DI et al. Axonal injury produced by moderate (2,2 ATM) lateral fluid percussion in adult rats. I. Comparison of silver staining and neurofilament labelling patterns of damaged axons. *J Neurotrauma* 1994 ; 11 : 124 (Abstract).
89. Feeney DM, Boyeson MG, Linn RT et al. Responses to cortical injury. I. Methodology and local effects of contusions in the rat. *Brain Res* 1981 ; 211 : 67-77.
90. Miller JD, Bullock Miller JD, Bullock R, Graham DI et al. Ischemic brain damage in a model of acute subdural hematoma. *Neurosurgery* 1990 ; 27 : 433-9.
91. Jenkins A, Maxwell WL, Graham DI. Experimental intracerebral haematoma in the rat. Sequential light microscopical changes. *Neuropath Appl Neurobiol* 1989 ; 15 : 477-86.
92. Uchyama M, Mihara S. Determination of malondialdehyde precursor in tissues by thiobarbituric acid test. *Ann Biochem* 1978 ; 86 : 271-278.
93. Ikeda Y, Long DM. The molecular basis of brain injury and brain edema. The role of oxygen free radicals. *Neurosurgery* 1990 ; 27 : 1-11.
94. Ikeda Y, Anderson JH, Long DM. Oxygen free radicals in the genesis of traumatic and peritumoral brain edema. *Neurosurgery* 1989 ; 24 : 679-685.
95. Baethmann A, Jansen M. Possible role of calcium entry blockers in brain protection. *Eur Neurol* 1986 ; 25 : 101-114.
96. Barut Ş, Canbolat A, Bilge T, Aydın Y, Çokneşeli B, Kaya U. Lipid peroxidation in experimental spinal cord injury : Time- level relationship. *Neurosurg Rev.* 1993 ; 16 : 53-59.
97. Kaynar M, Erdinçler P, Tedayyan E, Belce A, Gümüştas, K, Çıplak N. Effect of Nimodipine and N-acetylcysteine on lipid peroxidation after experimental Spinal Cord injury. *Neurosurg Rev* 1996 ; 21 : 260-264.
98. Noskovic P, Faberova B, Fabianova M. Effect of a combination of pentoxifylline and nimodipine on lipid peroxidation in postischemic rat brain. *Mol Chem Neuropathol* 1995; 25 : 97-102.
99. Kostron H, Rimpl E, Stampfl G, Russegger L. Treatment of cerebral vasospasm following severe head injury with the calcium influx blocker nimodipine. *Neurochirurgia* 1985 ; 28: 103-109.
100. Taesdale G, Bailey I, Bell A, Gray J, Gullan R, Heiskanen U. The effects of nimodipine on outcome after head injury. A prospective randomized control trial. The British / Finnish co-operative Head Injury Trial Group. *Acta Neurochir* 1990 ; 51 : 315-116.
101. Michenfelder JD, Milde JH. Nimodipine does not effect cerebral lactat levels following complete ischemia in dogs. *J Cereb Blood Flow metab.* 1987 ; 7 : 619-24.
102. Corbett R, Loptook A, Gee J, Garcia D, Silmon S, Tollefsbol G. Agent related differences in the effect of dichloroacetate on postischemic lactat and acid clearance measured in vivo using magnetic resonance spectroscopy and microdialysis. *J Neurochem* 1998 ; 84 : 803-807.
103. Michael JC, Daniel FK. Intensive management of traumatic brain injury. In : Wilkins RH. *Neurosurgery* 2d. 1996 ; 2697-708.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince ilgi ve yardımlarıyla yetişmemde katkıları olan değerli hocalarım Yrd. Doç. Dr. M. Ertuğrul KAFALI'ya, Yrd. Doç. Dr. Faruk AKSOY'a ve Yrd. Doç. Dr. Mustafa KALAYCI'ya, tez çalışmamdaki yardımlarından dolayı Yrd. Doç. Dr. M. Erkan ÜSTÜN'e teşekkür eder, saygı ve şükranlarımı sunarım.

Ayrıca rotasyon yaptığım kliniklerde bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım bütün hocalarıma, asistan arkadaşlarıma ve tez çalışmalarımnda bana destek olan Dr. Fatih SÜMER'e teşekkür ederim.

Asistanlığım süresince bana destek olan kıdemlim Uzm. Dr. Başar CANDER'e, asistan arkadaşlarım Dr. Sadık GİRİŞGİN, Dr. Mehmet GÜL, Dr. Ayşegül BAYIR'a, İlk ve Acil Yardım Anabilim Dalı' nın bütün hemşire ve personeline, tez yazımdaki yardımlarından dolayı bölümümüz sekreteri Ayşe YILDIZ'a teşekkürü borç bilirim. Saygılarımla...