

**T.C.**  
**ERCİYES ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**NÖROŞİRÜRJİ ANABİLİM DALI**

**DENEYSEL AĞIR KAFA TRAVMASI OLUŞTURULAN**  
**RATLARDA PROPOFOL VE SİTİKOLİN' İN LİPİD**  
**PEROKSİDASYONU VE ANTİOKSİDAN SİSTEM**  
**ÜZERİNE ETKİLERİ**

**Tez Yöneticisi**

**DOÇ. DR. AHMET MENKÜ**

**DR. MUSTAFA ÖĞDEN**

**Uzmanlık Tezi**

**KAYSERİ- 2007**

## 2.1. İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
GENEL BİLGİLER .....	3
MATERYAL VE METOD.....	31
BULGULAR.....	36
TARTIŞMA.....	41
SONUÇ.....	52
KAYNAKLAR.....	53

## 2.2 KISALTMALAR

AKT .....	Ağır kafa travması
BBT .....	Bilgisayarlı beyin tomografisi
BOS .....	Beyin omurilik sıvısı
DEKAM.....	Deneysel ve Klinik Araştırma Merkezi
DNA.....	Deoksiribonükleik asit
EEG.....	Elektroenselafografi
EIPA .....	5-N-ethyl-N-isopropyl amilorid
EPO .....	Eritropoetin
GABA.....	Gama amino butirik asit
GKS.....	Glaskow Koma Skalası
GPx.....	Glutasyon peroksidaz
GSHrd .....	Glutasyon redüktaz
GSHtf .....	Glutasyon peroksidaz
GSS.....	Glaskow Sonuç Skalası
İSK .....	İntraserebral kanama
KBB.....	Kan-beyin bariyeri
KİB.....	Kafa içi basıncı
LP .....	Lipid peroksidasyonu
MDA.....	Malondialdehit
MRG.....	Manyetik rezonans görüntüleme
NMDA .....	N-metil-D-aspartat
NHE <sub>1</sub> .....	Na/H exchanger isoform-1
NO .....	Nitrit oksit
OAKB.....	Ortalama arteriyel kan basıncı
PAF.....	Platelet activating faktör
PET.....	Pozitron emisyon tomografi

PtdCho.....	Fosfotidilkolin
PLA2 .....	Fosfolipaz A2
RNA .....	Ribonükleik asit
SAK.....	Subaraknoid kanama
SKA.....	Serebral kan akımı
SKT .....	Spinal kord travması
SOD.....	Süperoksit dismutaz
SOR.....	Sebest oksijen radikalleri
SPB.....	Serebral perfüzyon basıncı
SSS.....	Santral sinir sistemi
SVB.....	Santral venöz basınç
SVD.....	Serebral vasküler direnç
TBA.....	Tiobarbitürik asit
TKD.....	Transkranyal Doppler
VSOAC .....	Volum sensitif organik anyon kanalları
XO .....	Ksantin oksidaz

## 2.3 TABLO LİSTESİ

<b>Tablo 1:</b> Ratların travma öncesi ve sonrası kan gazı değerleri .....	36
<b>Tablo 2 :</b> Ratların travma öncesi ve sonrası OAKB ve hemotokrit değerleri .....	37
<b>Tablo 3 :</b> Tedavi gruplarındaki MDA değerleri.....	38
<b>Tablo 4 :</b> Tedavi gruplarındaki SOD değerleri .....	39
<b>Tablo 5:</b> Tedavi gruplarındaki GPx değerleri .....	40

## 2.4 ŞEKİL LİSTESİ

<b>Şekil 1:</b> Serbest oksijen radikallerinin kaynakları.....	11
<b>Şekil 2:</b> Propofolün yapısal formülü.....	18
<b>Şekil 3:</b> Sitikolinin yapısal formülü .....	24
<b>Şekil 4:</b> Travma aleti.....	32
<b>Şekil 5 :</b> Kafa travması modelinde travma öncesi rat verteksinin hazırlanışı.....	33

## 2.5 GRAFİK LİSTESİ

<b>Grafik 1:</b> Gruplar arasındaki MDA değerleri
<b>Grafik 2:</b> Gruplar arasındaki SOD aktivitesi değerleri
<b>Grafik 3:</b> Gruplar arasındaki GPx aktivitesi değerleri

## 2.6. ÖZET

Bu çalışmada, ratlarda oluşturulan kafa travmasında propofol ve sitikolinin antioksidan enzimlerden glutatyon peroksidaz (GPx) ve süperoksit dismutaz (SOD) aktivitesi, membran lipid peroksidasyonunun (LP) son ürünü olan malondialdehit (MDA) düzeyi üzerine etkilerinin araştırılması amaçlandı.

Deneyde 200-250 g ağırlığında, toplam 39 adet, erkek, Swiss Albino ratlar kullanıldı. Deney grupları kontrol, propofol (100 mg/kg) ve sitikolin (250mg/kg) + propofol (100 mg/kg) olarak oluşturuldu.

GPx düzeylerinde gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu. MDA düzeyleri, sitikolinin kombine olduğu grupta, kontrol grubuna göre anlamlı düşüktü. SOD düzeyinde ise kombine grupla, propofolün tek başına verildiği grupta artış mevcuttu.

Sonuç olarak propofolün antioksidan enzim sistemi aktivitesi üzerine etkileri, LP'na etkilerinden daha anlamlıdır. Sitikolinin ise antioksidan enzim aktivitesi üzerine çok etkili olmadığını, ancak LP üzerine müspet yönde çok etkili olduğu kanaatine varıldı. Kombine kullanımın, her iki ajanının birbirlerine sinerjik etki göstermesinden dolayı daha faydalı olduğu görüşündeyiz.

## **2.7. SUMMARY**

The current study was undertaken to explore the effects of propofol and citicoline on the GPx and SOD activity from enzymatic antioxidants and the serum MDA levels, the last product of membrane LP, in the rats subjected to head trauma.

In the experiment, 39 male Swiss Albino rats (200-250 g) were used. These animals were divided into 3 groups: 1) control group, 2) propofol-treatment group (100 mg/kg) and, 3) citicoline (250 mg/kg) + propofol (100 mg/kg) combination group.

In the levels of GPx, there was no statistically meaningful difference among the groups. MDA levels were significantly lower in the citicoline combination group than those of control group. As for the level of SOD, there was an increase both in the combination and propofol groups.

As a conclusion, the effects of propofol on the activity of antioxidant enzyme system was more meaningful than its effect on LP. Whereas we found that citicoline was not effective on the activities of enzymatic antioxidants. Instead it was found to be highly effective on the LP positively. Lastly, we believe that the combined use of these therapeutic agents will be more useful due to their synergetic effects.

### 3.1. GİRİŞ ve AMAÇ

Kafa travmaları, öldürücü, sakat bırakıcı, uzun süre tedavi ve bakım gerektiren, zamanımızın en önemli problemlerinden biri haline gelmiştir. Her gün biraz daha hızlanan sosyal ve teknolojik yaşam koşullarında kafa travmalarının insidansı ve buna bağlı mortalite ve morbidite riski giderek artmaktadır (1). Ayrıca beynin, diğer organlara göre oksidatif streslere karşı savunma mekanizması daha azdır (2). Bu nedenle beynin travmaya karşı antioksidan mekanizmalarla desteklenmesi gerekmektedir. Travmaya maruz kalan beyin, oksidanlara karşı ikincil hasardan korunduğu oranda normal fizyolojisine dönebilir (2).

Ağır kafa travmalı hastalarda morbidite ve mortaliteyi etkileyen, travmaya bağlı birincil etkiler yanında, kafa içi basıncı artışı, hipoksi, iskemi ve metabolik olaylar gibi ikincil faktörlere de vardır. Bu sebeple kafa travmasının direkt etkisiyle meydana gelen ve birincil doku harabiyeti olarak adlandırılan olaylara ek olarak; kafa içi basınç artması, posttravmatik endokrin ve biyokimyasal olaylar, herniasyon, beyin ödemi, beyin iskemisi, hipoksi ve hiperemi gibi ikincil olayları birbirinden ayırmak, tedaviyi planlamak açısından son derece önemlidir (3).



Sekonder beyin hasarının önemli bir kısmını travma sonucu beyinde antioksidan mekanizmalar arasında dengelerin bozulmasıyla açığa çıkan serbest oksijen radikalleri ile meydana gelen LP' u oluşturmaktadır. Travma ile oluşan iskemik sonrası nöronal hasarı önlemek ve kötü nörolojik sonuçları düzeltmek için, serbest oksijen radikallerinin üretimini veya dağılımını azaltmak gerekmektedir. Serbest oksijen radikallerini inhibe eden ajanların, tedavi edici etkileri ile SSS'de travma veya iskemik sonrası oluşan kötü nörolojik tabloyu olumlu yönde etkilediği bildirilmiştir (4).

İntravenöz anestezi ajanı olan propofolün hem antioksidan, hem de LP' nu önleyici etkisi ile beyin iskemik hasardan koruduğu belirtilmektedir (5).

Sitikolin, asetilkolin prekürsörü olarak sınıflandırılır. Fosfatidikolin sentezi için esansiyel bir ajandır. Fosfolipaz A2' yi inhibe ederek LP' nu sekonder olarak önlemiş olur (6). Sitikolinle tedavi edilen hastalarda bu maddenin koma süresi ve hastanede yatma süresini azalttığı, motor düzelmeyi hızlandırdığı ve rehabilitasyon potansiyelini arttırdığı göstermiştir (7).

Bu çalışmada, ratlarda oluşturulan kafa travmasında propofol ve sitikolinin antioksidan enzimlerden süperoksit dizmutaz (SOD) aktivitesi, glutatyon peroksidaz (GPx) aktivitesi, membran LP' nun son ürünü olan malondialdehit (MDA) düzeyi üzerine etkilerinin araştırılması amaçlandı.

## **3.2. GENEL BİLGİLER**

Kafa travması, saçlı deri yaralanmalarından, ağır beyin hasarlarına kadar değişkenlik gösterebilen klinik bir durumdur. Sosyo-ekonomik düzeyin ve teknolojik hayatın hızla ilerlemesi kafa travmalarındaki insidansı ve buna bağlı morbidite-mortalite riskini artırmaktadır (8,9).

Beyin, travmaya maruz kaldığında bir çok değişiklik meydana gelebilir (kommosyo serebri, epidural hematoma, subdural hematoma, intraserebral hematoma v.b.) fakat bir çoğunda küçük serebral arterler refleks olarak genişler ve intrakapiller basınç artar. Bu durum devam edince venüllerdeki basınçta artacağından arteriyel kapiller ağdan kan plazması intersellüler ve perivasküler mesafeye sızar. Aynı zamanda doku sıvısının absorpsiyonunda azalır. Bütün bunların sonucunda beyin dokusunda ödem gelişmesiyle beynin hacmi artar. Kafatasının hacmi sabit olduğundan intrakraniyal basınçta artma olur. İntrakraniyal basınç artması, nabız sayısının yavaşlaması, arteriyel basıncın artması ile klinik olarak kendini belli eder. Basınç daha arttığında ise solunumun normal ritmi bozulur ve giderek düzensizleşerek apne gelişir (10).

### **3.2.1. KAFA TRAVMASININ EPİDEMİYOLOJİSİ**

Kafa travmaları toplumda oldukça sık görülen önemli sağlık ve sosyo-ekonomik problemlere neden olmaktadır. Ayrıca adli, tıbbi ve cerrahi yönleriyle de önemli sorunlarla dolu bir konudur (11). Genel travmaya bağlı ölümlerin %50'si kafa travmasına bağlıdır. Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl yaklaşık 2 milyon kafa travması meydana gelmekte

ve her 100 bin kişiden 175-200'ünde ağır kafa travması (AKT) görülmektedir. Her yıl en az 75 bin kişi bu nedenle hayatını kaybetmektedir Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir araştırmada genç yaş populasyonundaki ölümlerde travma birinci neden olarak gösterilmiştir. Tüm yaş gruplarında ise; kardiovasküler hastalıklar ve kanserden sonra ölüm nedenleri içinde üçüncü sırada yer almaktadır (12,13).

Kafa travmalarının epidemiyolojisi sosyo-ekonomik seviye farklılıklarına, yaş, ırk ve cinsiyete göre değişim göstermektedir. Yapılan araştırmalarda kafa travmalarında 15-25 yaş grubunun risk yüzdesinin fazla olduğu görülürken, kafa travması insidansı 25-60 yaş grubunda düşme eğilimine girmekte, 60 yaşından sonra ise tekrar yükselmektedir. Kadın/erkek oranı ise 1/2-1/2.8 oranında değişmektedir. Sosyo-ekonomik seviyesi düşük toplumlarda kafa travması görülme oranı daha sıktır (14).

Kafa travmasına bağlı ölümlerin %50'si hastaneye ulaşmadan gelişmekte hastanedeki ölümlerin 2/3'ü ise ilk 24 saat içinde olmaktadır. Bu ölümlerin 1/3'ü primer beyin hasarına bağlı iken, sekonder beyin hasarına bağlı ölümlerin %90'ı kontrol edilemeyen kafa içi basınç (KİB) artışı ile ilgilidir (15). Son yıllarda, kafa travmalarının fizyopatolojisi hakkındaki bilgilerde artış, yoğun bakımdaki hasta izleme ve bakım tekniklerindeki gelişmelere bağlı olarak mortalite oranı %20 düzeylerine kadar azalmış ve prognozda belirgin düzelmeler gözlenmiştir (13).

### 3.2.2. KAFA TRAVMALARININ PATOGENEZİ

Travmanın mekanik etkisiyle doku bütünlüğü bozular, böylece sinir hücreleri harabiyete uğrar ve ileti bozular. Bu duruma **primer hasar** (birincil zedelenme) denir. Travmayı takiben ilerleyen dakikalar, saatler ve hatta günler içerisinde primer travmaya cevap olarak gelişen bir takım karışık fizyopatolojik olaylar, vasküler ve nöronal hasara yol açar. Bu duruma da **sekonder hasar** (ikincil zedelenme) denir (16,17). Travma anında görülen birincil zedelenme, saçlı deri yaralanması, kafatası kırıkları, kontüzyonlar, beyin laserasyonları, diffüz aksonal yaralanma ve intrakraniyal kanamaları içine alır. İkincil zedelenme ise, travma anında olmayıp, daha sonra saatler veya günler içerisinde ortaya çıkan biyokimyasal olaylar zinciri, hipoksi / iskemi, beyin ödemi, KİB artması ve hiperemi olarak görülebilen birçok fizyopatolojik olayı takiben gelişen beyin harabiyetini ifade eder (18).

### **3.2.3. KRANIYO-SEREBRAL TRAVMALAR**

Kafa travmalarının aşağıdakilere benzer birçok sınıflaması bulunmaktadır (10).

Skalp yaralanmaları

Kafatası kırıkları

Kafa içi hasarlanmalar

a-Kommosyo serebri

b-Kontüzyon ve laserasyon

c-Epidural hematoma

d-Subdural hematoma

e-İntraserebral hematoma

f-Beyin ödemi

Kranyumun penetran yaralanmaları

Enfeksiyon

Sık görülmeyen yaralanmalar

a-Arter yaralanmaları

b-Travmatik anevrizmalar

c-Travmatik kortiko kavernoöz fistül

d-Serebrospinal sıvı fistülleri

e-Pnömatosel

f-Leptomeningeal kist

#### **3.2.3.1. Skalp Yaralanmaları**

Künt travmalarda ezilme ve sıyrılma şeklinde yaralanma olabileceği gibi şiddetli travmalarda parçalanma ve hatta kranyum üzerinden tamamen sıyrılma şeklinde ciddi yaralanmalar olabilir. En sık görülen skalp yaralanması laserasyon veya avuzyon şeklinde olmaktadır (10).

#### **3.2.3.2. Kafatası Kırıkları**

Kafatası kırıkları lineer, kommunike veya çökme kırıkları şeklinde olabilir. Kırıkların üstünde uzanan bir laserasyonun varlığına veya kırıkların paranasal sinüslere yada orta kulağa uzanışına göre, açık veya kapalı kırıklar olarak daha ileri bir sınıflaması yapılabilir (10,19).

### **3.2.3.3. Kafa İçi Hasarlanmalar**

**a- Kommosyo Serebri**

**b- Kontüzyon ve Laserasyon**

**c- Epidural Hematom**

**d- Subdural Hematom**

Akut Subdural Hematom

Kronik Subdural Hematom

**e- İntraserebral Hematom**

**f- Beyin ödemi**

### **3.2.4. KAN-BEYİN BARIYERİ (KBB) FİZYOLOJİSİ**

KBB, beynin ekstraselüler ortamının sıkı bir şekilde düzenli olmasını sağlayan sistemdir. Nöronların elektrofizyolojik güçlerini sürdürebilmeleri için elektrolit dengesinin sabit tutulması gerekmektedir. Beynin özel yapıdaki endoteli iyon tranportunu ve beyin fonksiyonları için gerekli metabolitlerin iki yönlü hareketini yönetme yeteneğine sahiptir. Dolaşımla beyin dokusu arasındaki iyon, metabolik maddeler ve sıvı değişimi esas olarak kapillerler boyunca yapılmaktadır. Az miktarda küçük venüller ve arterioller düzeyinde de olabilir (20). Mikrovasküler KBB'nin ultrastrüktürel yapısı incelendiğinde endotel hücreler pentalaminar sıkı bağlantılar, devamlı kapiller bazal membran, endotelial hücrelerin mikropinositik aktivitelerinin kısıtlılığı, endotel hücrelerinin bol miktarda mitokondria içermeleri, endotel hücrelerinde fenestrasyonların olmaması, kapiller bazal membranların astroglial uzantılarla sıkı şekilde desteklenmiş olduğu gözlenmektedir (21). Ayrıca endotel hücreleri içindeki vezikül sayısı diğer hücrelere göre düşüktür. Serebrovasküler endotelin geçirgenliğinin çok düşük olduğunu gösteren en önemli özellik hücreler arası sıkı bağlantı ve vezikül sayısının az olmasıdır. Beyin kapiller endotel membranı yarı geçirgen bir lipid membran olarak işlev görür, böylece yağda eriyen moleküllerin ve O<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub> gibi gazların geçişine izin verir. Buna karşın polar maddeler ve büyük maddeler geçemezler. Maddelerin beyine pasif difüzyonla geçişi; maddelerin moleküler boyutları, elektrik yükleri, yağda

eriyebilme gibi kimyasal özelliklerine bağlıdır. Bir maddenin yağda eriyebilir olması onun KBB'inden geçmesini sağlayan en önemli kimyasal özelliğidir. Yağda eriyebilirlik su-yağ dağılım katsayısı ile ölçülebilir. Aminoasitler, glikoz, biyolojik aminler ve diğer esansiyel besinler membran transporterleri olarak bilinen bir sistemle KBB'inden geçebilirler (22,23). Beyindeki kapiller endotelindeki transportta görevli taşıyıcı moleküllerin ve membrana bağlı enzimlerin dağılımında, belirgin bir şekilde apikal-bazal fark vardır. Son çalışmalar beyin endotelindeki porların açık olmadığı, fakat c-AMP (siklik adenozin 3'-5' mono fosfat), c-GMP (siklik guanozin 3'-5' monofosfat), protein kinaz C ve arşidonik asit gibi sekonder haberci sistemler aracılığı ile uyarılabileceğini göstermiştir. Yine permeabilitenin devamlılığının,  $Ca^{++}$  protein kinaz II'ye bağımlı  $Ca^{++}$ /kalmodülin olabileceği de ileri sürülmüştür. Bu da beyin endotelinin fizyolojik olarak da açılabilceğini telkin ederken henüz tam açıklığa kavuşmamıştır (22). Herhangi bir kafa travmasından sonra ortaya çıkan serebrovasküler permeabilitenin artışı şu mekanizmalarla açıklanabilir (22).

- Endotel hücreler arasındaki sıkı bağlantıların kesintiye uğramaları ve ayrılmaları
- Veziküler transportun artması
- Transendotelial kanalların veya porların genişlemesi
- Endotel hücre membranlarının biyokimyasal veya yapısal değişikliği.

### 3.2.4.1. Ödem Şekilleri

- **Vazojenik ödem:** KBB bütünlüğünün bozulmasıyla damar içi hidrostatik basınç, plazma ve türevlerini hücreler arası boşluğa sürükler. Bu geçiş suyuda beraberinde taşır. Birikim daha çok beyaz cevherde olur. Oluşma-yayıma, dengelenme ve çözülme olarak üç dönemi vardır (24).

- **Sitotoksik veya sellüler ödem:** İskemiye takiben sinaptik aralıkta biriken eksituar aminoasitlerin ilgili reseptörleri aşırı uyarmasıyla gliyal hücre membranında bulunan  $Na^+/K^+$  iyon pompası durmakta ve hücrede  $Na^{++}$  ve  $Ca^{++}$  birikimi olmaktadır.  $Na^{++}$ 'u su izlemekte ve  $Ca^{++}$  artışıda hücre içinde destrüktif mekanizmaları harekete geçirmektedir. Sonuçta gliyal hücre zarında iyon alışverişi durmasını takiben hücreler arası boşlukta  $Na^+$  ve su birikmektedir (25,26).

- **İntersitisyel ödem:** Hidrosefalide ventrikül içi basınç, doku basıncından yüksektir ve basınç farklılığı nedeniyle beyin omurilik sıvısı (BOS), ependimden periventriküler beyaz

cevherdeki hücreler arası alana geçer. Vazojenik ödemden, ödem sıvısının BOS özelliğinde olması ve KBB'nin sağlam olmasıyla ayrılır (26).

- **Hidrostatik ödem:** Sistemik hipertansiyon ve serebroventriküler otonöregülasyonun bozulması sonucu oluşur (26).

- **Osmotik ödem:** Plazma ozmolaritesi çeşitli nedenlerle düşerse artan ozmotik basınç farkıyla su beyin dokusuna geçer ve ödem gelişir (26).

**3.2.4.2. Serebral kan akımı (SKA) ve serebral perfüzyon basıncı (SPB):** SKA, 100 gram (g) beyin dokusundan 1 dakikada geçen mililitre (ml) cinsinden kan miktarıdır. Normalde çeşitli etkenler karşısında, SKA'nı oldukça stabil sınırlar içinde tutan serebral dolaşımın bir regülasyon mekanizması vardır. SKA'nı etkileyen belli başlı faktörleri şöylece sıralayabiliriz (27,28).

Kardiyak atım hacmi

Otonöregülasyon

Kollateral dolaşım

Serebral metabolizma

Farmakolojik maddelerin etkileri

Hidrostatik etkiler

Nöral refleksler

Kafa içi basıncı

Kan viskozitesi

SPB, kanı beyine iten güç olup, ortalama arteriyel kan basıncı (OAKB) ve KİB arasındaki farktan oluşur ( $SPB = OAKB - KİB$ ). Serebral vasküler direnç (SVD) ise, kanın serebral arterlerden venlere doğru akımına karşı koyan güçtür. Bu da başlıca kan viskozitesine ve vasküler faktörlere bağlıdır. SKA formüle edilecek olursa;  $SKA = SPB / SVD$  (27,29).

SKA genellikle arteriyel damar çapı değişiklikleri ile ayarlanır. Kapasiteli damarlar olarak bilinen serebral kapillerler, venüller ve venler de SKA değişikliklerinde önemli rol oynarlar. SKA değerleri SVD ile değişir. Direnci azaltan faktörler serebral vazodilatasyona neden olarak SKA'nı artırır. Direnci artıran faktörler serebral vazokonstriksiyona neden olarak SKA'nı azaltır. Direnci azaltan faktörler; kan pH düşmesi, serebral metabolizma artması,  $pCO_2$ 'nin artması ve  $pO_2$ 'nin 50 mmHg'nin altına inmesidir. Direnci artıran faktörler; kan pH yükselmesi, serebral metabolizma azalması ve  $pCO_2$ 'nin azalmasıdır (27,28). SKA değeri beyinde bölgesel olarak değişmekte olup, ortalama 50-55 ml/100g/dk'dır. Bu değerler gri cevherde 60-90 ml/100g/dk ve beyaz cevherde 20-30 ml/100g/dk arasında değişmektedir (27).

AKT'sında kanın beyine ulaşması, beyin beslenmesi açısından gerekli olmasına rağmen yeterli değildir. KİB'nın artması SKA'nı azaltır (27,30). Bunun sonucu olarak da beyine gitmek üzere arkus aorta ve karotid arterlerden geçen kan miktarı azalacak, aortik ark ve karotid sinüste bulunan baroreseptörlerden kalkan impulslar bulbusta bulunan vazomotor refleksi uyararak kalpten pompalanan kanı artırır. Bunun sonucu olarak sistemik arteriyel kan basıncı artarak SKA'nın artmasına neden olur. Böylece beyin dokusunun beslenmesi için gerekli olan perfüzyon basıncını temin etmeye çalışır. Bu koruyucu mekanizma "Cushing refleksi cevabı" olarak bilinir ki, kliniklerde ani tansiyon yükselmesi ile karakterizedir (31,32). Kan basıncındaki bu artma ile SPB korunmaya çalışılır. AKT'lı hastalarda, serebral dokuların kanlanması için gerekli olan perfüzyon basıncı 60 mmHg ve üzeri olmalıdır (33). Ortalama SPB'ı 50 mmHg'nın altına indiğinde hipoksi, 40 mmHg'nin altına indiğinde iskemi oluşur ve beyinde otonöregülasyon bozularak irreversibl değişiklikler başlar (34). Hipoksi sonucu arteriyel kanda  $pCO_2$  miktarı artar,  $pO_2$  miktarı azalır. Bu da serebral damarlarda vazodilatasyona neden olur. Çünkü serebral damarlar arteriyel kandaki  $pCO_2$  ve  $pO_2$  değerlerine çok hassastır ve süratle çaplarını değiştirirler. SKA'ı,  $pCO_2$  40 mmHg'dan 80 mmHg'ya yükseldiğinde iki kat artar. Artan intrakraniyal kan akımına bağlı olarak KİB'da artar. (27,33). Kan gazlarındaki değişiklikler ( $pCO_2$  'nin artması,  $pO_2$  'nin azalması) solunum yetmezliği veya hipoventilasyona bağlıdır. Miller ve arkadaşları (35) kafa travmalarını takiben yaptıkları kan gazları ölçümlerinde olguların %30'unda hipoksi tespit etmişlerdir ( $pO_2 < 65$  mmHg).

**3.2.4.3. Normal KİB ve KİB artışına bağlı beyin hasarı:** Kafa travmasında prognozu etkileyen faktörlerden birisi de KİB'dir. "Monro-Kellie Doktrini" ne göre kafatası boşluğu sabit hacimde boşluk olup, içeriği sıkıştırılmaz (27,36). Kafa içi hacmi normalde BOS ve kandan ibarettir. Bu kompartmanların birinde artma olduğunda diğer kompartmanların bir veya birkaçında azalma olmaktadır. Bu kompanzasyon mekanizması bozulduğunda KİB'nda artış olur (36). KİB arttığında önce kan, sonra da BOS kafa içi boşluğunu terk eder ve bunların terk ettiği yeri beyin doldurur. Beyindeki bu yer değiştirme herniyasyon tablolarını meydana getirir (36,37). KİB'ın normal değerleri erişkinlerde 10-15 mmHg ve altıdır. Küçük çocuklarda 3-7 mmHg ve infantlarda 1,5-6 mmHg olarak kabul edilir. Erişkinlerde 20 mmHg (1 mmHg = 1.36 cmH<sub>2</sub>O) üzeri patolojik olarak kabul edilir (37,38). KİB'nın normal sınırlarda tutulması, kafa travmalarında mortalite ve morbiditeyi düşürmektedir. Bu sebeple AKT'nda bütün tedavi şekilleri KİB'nı azaltmayı amaçlamalıdır (39,40).



**3.2.4.4. İskemik/hipoksik beyin hasarı:** AKT'ında bazı hastalar, KİB artışı veya arteriyel hipotansiyona bağlı SPB'ı düşüklüğünden kaynaklanan iskemik/hipoksik beyin hasarı riskiyle karşı karşıya kalmaktadır (41). Komadaki hastaların %65'inde hipoksi, %16'sında da hipovolemik şok tespit edilmiştir. Yapılan bir otopsi çalışmasında kafa travmasından ölen hastaların %91'inde iskemiye ait deliller bulunmuştur (42). Kafa travmalı hastaların bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT) incelemesinde subaraknoid kanama (SAK) görülmesiyle vazospazm gelişmesi arasında önemli ilişki gösterilmiştir. Posttravmatik serebral vazospazm iskemik nörolojik defisitlere yol açabilmektedir. Kafa travmasını takiben ortaya çıkan, vazospazm değişik serilerde %5-41 arasında bildirilmiş olup, insidansının da travmanın şiddeti ile doğru orantılı olarak arttığı tespit edilmiştir (43).

Hipoksi, hipotansiyon, anemi, KİB artışı (42), herniasyona sebep olan beyin şifti (33), SAK'a bağlı vazospazm (43), konvulzif nöbetler (44), pulmoner ödem, pnömoni ve atelektazi gibi dolaşım ve solunum bozuklukları (45) iskemik beyin hasarına yol açabilir. Bu yüzden serebral oksijenizasyonun düzenlenmesi ve takibi, sekonder iskemik/hipoksik hasarı en az düzeye indirmek açısından önemlidir.

### **3.2.5. SERBEST RADİKALLER**

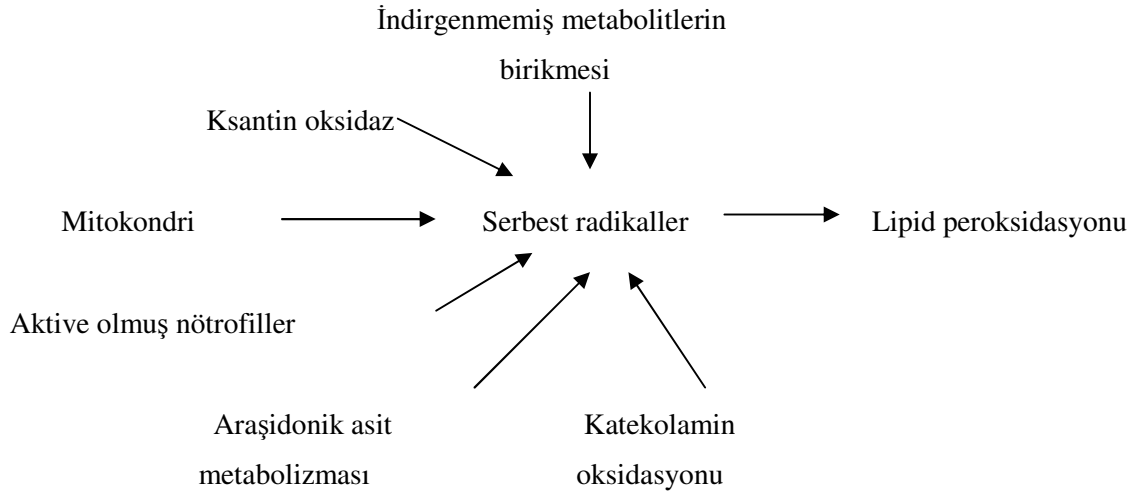
Serbest radikal, bir ya da daha çok sayıda eşleşmemiş elektron içeren atom veya molekül olarak tanımlanır (46). Organik ya da inorganik yapıda olabilen serbest radikallerin, eşleşmemiş elektronları nedeniyle, reaktiviteleri bir hayli yüksek, buna karşılık yarı ömürleri çok kısadır (47,48).

Biyolojik moleküllerin çoğu eşleşmiş elektronlara sahip oldukları halde, serbest radikallerden elektron alarak ya da kendi elektronlarını vererek, zincirleme radikal oluşumuna katılmaktadırlar (12).

#### **3.2.5.1. Serbest oksijen radikalleri (SOR)**

Moleküler oksijen ( $O_2$ ), birçok metabolik olayda terminal elektron akseptörü olarak görev yaptığından, aerobik canlılar için hayati öneme sahiptir.

Fizyolojik şartlarda gerçekleşen pek çok hücrel aktivite, SOR oluşumuna yol açabilmektedir (47,48).



**Şekil 1.** Serbest oksijen radikallerinin kaynakları

Oksijen dünyada en çok bulunan maddedir. Oksijen; travma, ödem, oklüzyon gibi dokuda beslenme ve dolaşım bozukluğu meydana getirebilen durumlarda doku tarafından üretilen bazı metabolitlerle reaksiyona girerek serbest oksijen radikallerini (SOR) oluşturmaktadır. Bu serbest oksijen radikalleri dokuda daha fazla hasar meydana getirebilmektedir (49).

### 3.2.5.1.1. Oksijen türevi serbest radikaller

Süperoksit Radikali ( $O_2^-$ )

Hidroksil Radikali (OH)

Hidrojen Peroksit ( $H_2O_2$ )

Hipokloröz Asit (HOCl)

Singlet Oksijen (singlet  $O_2$ )

### 3.2.5.1.2. Oksijen türevi olmayan serbest radikaller

**Nitrik Oksit (NO)** : NO, bir atom azot ile bir atom oksijenin çiftlenmemiş elektron vererek birleşmesinden oluşmuştur (50). Bir serbest radikal olan NO, kolaylıkla biokimyasal

reaksiyonlara giren ve biyolojik membranları hızla geçebilen çok kısa ömürlü (6-10 saniye etki gösterir) bir gazdır. Oksijen ve su tarafından nitrat ve nitritlere dönüştürülür veya süperoksit ile birleşerek peroksiti oluşturur. Bütün memeli hücrelerinden sentezlenebilen NO; kan basıncının düzenlenmesinden, sinirler arası iletişime ve savunma sistemine kadar pek çok fizyolojik olayda anahtar molekül olarak rol oynamaktadır. Endotel hücrelerinde nitrik oksit sentaz (NOS) enzimi tarafından L-argininden sentezlenir. Sentezlenen nitrik oksit, damar düz kas hücrelerine geçerek vazodilatasyon yapar ve serebral kan akımının düzenlenmesini sağlar. Makrofaj, lenfosit ve nötrofillerdeki NO ise immün ve inflamatuvar cevapların önemli bir elemanı olarak rol alır (51,52). Sentezlenen NO, aynı zamanda tiyol gruplarını S-nitrozilasyona uğratarak protein ve reseptör fonksiyonlarını da değiştirir. NOS'lar başlıca, yapısal (constitutively) NOS (cNOS) ve uyarılabilen (inducible) NOS (iNOS) olarak iki gruba ayrılır. cNOS normalde hücrede yapısal olarak sentezlenir ve başlıca kan basıncının düzenlenmesinden ve nörotransmisyonundan sorumludur. Oysa iNOS lipopolisakkarid ve interferon- $\gamma$  ile indüklenmekte, çok yüksek ve toksik miktarda NO sentezini katalizlemektedir. cNOS başlıca endotelial hücrelerde ve nöronlarda bulunur, kalsiyum/kalmodülün ile aktive edilir. iNOS ise makrofajlarda ve damar düz kaslarında bulunur, kalsiyum/kalmodülinden bağımsızdır (53).

### **3.2.5.2. Lipid peroksidasyonu (LP)**

Günümüzde serbest radikaller nedeniyle, biyomoleküller, membranlar ve dokulardameydana gelen oksidasyonun pek çok patolojik olayda önemli rol oynadığı kabul edilmektedir (54).

Organizmada herhangi bir nedenle aşırı miktarda üretilen SOR'nin nükleik asitler, lipidler, çeşitli proteinler ve polisakkaritler gibi biyomoleküllerle etkileşmesi, hücre ve doku hasarlarına yol açmaktadır. Bunların içerisinde oksidatif hücre hasarı bakımından en önemli olanı, membran lipidlerinin oksidasyonudur (55).

LP, fosfolipid, glikolipid, gliserid ve sterollerin yapısında bulunan poliansature yağ asitlerinin SOR etkisiyle alkol, aldehit, hidroksiasit, etan ve pentan gibi çeşitli ürünlere yıkılmasını kapsayan reaksiyonlar dizisidir (56).

Yüksek oranda fosfolipid içeren biyomembranlar ve subsellüler organeller, organizmada peroksidasyonun gerçekleştiği başlıca yerlerdir (56).

**3.2.5.2.1. Lipid Peroksidasyonunun Mekanizması:** LP'nun oluşumu başlama, yayılma ve sonlanma şeklinde 3 aşamada gerçekleşir (56).

**Başlama:** Redoks katalisti olarak görev yapan  $Fe^{+++}$  veya  $Cu^{++}$  gibi geçiş metal iyonlarının varlığında, serbest radikallerin hepsi, LP'nu başlatabilir. Peroksidasyon, serbest radikallerin, poliansature yağ asidinin metilenik yan zincirinden bir hidrojen atomu çıkarmak için yaptıkları atakla başlar. Böylece, yağ asidi zinciri üzerinde karbon merkezli bir lipid radikali oluşur. Radikal oluşumunu takiben yağ asidi zincirindeki çift bağlar, konjuge dien şeklinde yeniden düzenlendikten sonra,  $O_2$  ile reaksiyona girerek peroksi radikalini oluştururlar.

**Yayılma:** Peroksi radikali diğer bir peroksi radikaliyle birleşebilir ya da membran proteinleriyle etkileşebilir. Fakat en önemlisi, bu radikallerin kendilerine komşu yağ asidi zincirlerinden hidrojen atomlarını çıkartabilmeleri ve peroksidatif zincir reaksiyonunu yaymalarıdır. Peroksidasyon bir kere başladıktan sonra otokatalitik olarak yayılabilmekte ve yüzlerce yağ asidi zinciri, lipid hidroperoksitlerine çevrilebilmektedir.

**Sonlanma:** Lipid hidroperoksitleri, hem proteinleri veya bazı metal kompleksleri varlığında, siklik peroksitler ya da endoperoksitler üzerinden çeşitli ürünlere yıkılmaktadır. Çoğu, biyolojik olarak aktif olan bu ürünler -OH, -OOH, -COOH veya -CHO grupları içeren kısa zincirli yağ asitleri ile etan ve pentan gibi gazlardır.

### 3.2.5.3. Lipid Peroksidasyonunun sonuçları

Peroksidasyon sırasında oluşan peroksi radikalleri, lipid hidroperoksitler ve bunların yıkım ürünleri, biyomembranlar, subsellüler organeller ve enzimler üzerinde toksik etkilerini gösterirler (47, 56). Membran permeabilitesini ve mikroviskositesini değiştirirler. Böylece, membranın  $H^+$  ve  $Ca^{++}$  gibi diğer iyonlara karşı geçirgenliği artar ve transmembran iyon gradiyenti bozulduğundan membran potansiyelinde düşme gözlenir. Sonuçta membran akışkanlığı azalır. Membrana bağlı reseptörlerin ve enzimlerin inaktivasyonuna yol açarlar. Çünkü enzimler dahil birçok protein yapısında bulunan serbest tiyol (-SH) gruplarını, disülfidlere (S-S) oksitleyerek, bu bileşiklerin aktivite ya da fonksiyonlarının değişmesine neden olurlar.

Subsellüler organellerin yapısını ve fonksiyonlarını bozarlar. Mitokondrilerde oksidatif fosforilasyonu çözerler, mikrozomal enzim aktivitelerini değiştirirler, hatta lizozomal hidrolitik enzimler gibi organel içeriklerinin de salınımına yol açarlar.

**MDA:** Üç veya daha fazla çift bağ içeren yağ asitlerinin peroksidasyonu MDA oluşumuyla sonuçlanmaktadır. Membran komponentlerinin (protein, lipid gibi) polimerizasyonuna ve çapraz bağlanmalarına neden olan MDA; deformabilite, iyon transportu, enzim aktivitesi ve hücre yüzeyindeki determinantların agregasyonu gibi, intrensek membran özelliklerini değiştirebilir. MDA ayrıca, nükleer membrandan diffüze olabildiğinden, DNA'nın nitrojen bazları ile de reaksiyona girebilmekte ve pürin – pirimidin yapılarında modifikasyona ve DNA iplikçiklerinde kopmalara neden olabilmektedir (44).

LP sırasında açığa çıkan ürünlerden olan MDA, konjuge dien, organik hidroperoksit ve pentan gibi ürünlerin seviyeleri kantitatif olarak ölçülebilmekte ve böylece SOR ile indüklenen peroksidasyonun derecesi belirlenebilmektedir (57).

### 3.2.6. KAFA TRAVMALARINDA TEŞHİS

Acil servise getirilen AKT'li hastaların %45'inde arteriyel pO<sub>2</sub> 65 mm Hg'dan düşük, %35'inde sistolik kan basıncı 85 mm Hg'dan az ve %12'sinde anemi tesbit edilmiştir (35). Hastalarda hipoksi, hipotansiyon ve aneminin bulunması sekonder beyin hasarı gelişmesi yönünden büyük risk taşımaktadır. Kardiopulmoner fonksiyonlar kontrol altına alındıktan sonra hızla nörolojik muayene yapılmalıdır.

**3.2.6.1. Nörolojik muayene:** Şuur seviyesi, pupiller, motor fonksiyonlar ve göz hareketleri incelenir. Kafa travması ile birlikte olabilen çeşitli metabolik patolojiler şuur baskılayabilirler. (58). Glasgow koma skalası (GKS) hastanın uyanıklığı ve travmanın ciddiyeti hakkında önemli bilgiler verir (58,59). İlk olarak Teasdale ve Jennett'in (60) tanımladığı GKS, günümüzde kafa travmasının şiddetini belirlemek ve nörolojik takibi göstermek için acil servis, yoğun bakım ve beyin cerrahi ünitelerinde yaygın olarak kullanılmaktadır. GKS, göz, motor ve konuşma fonksiyonlarının basitçe değerlendirilmesi esasına dayanır ve AKT'lerinde prognostik değeri vardır. GKS skoru 8 ve altında ise *ağır kafa travması*, 9 ve 12 arasında ise *orta derecede kafa travması*, 13 ve üstünde ise *hafif kafa travması* olarak kabul edilir (58,59).

### 3.2.6.2. Radyolojik çalışmalar:

- Direkt kafa grafileri
- Bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT)
- Manyetik rezonans görüntüleme (MRG)
- Transkraniyal Doppler (TKD)
- Anjiyografi
- Elektroensefalografi (EEG), Pozitron Emisyon Tomografi (PET), beyin sapı evoked potansiyelleri ve kraniyal ultrasonografi gibi tetkikler de endikasyona göre kullanılmaktadır (58).

### 3.2.7. KAFA TRAVMALARINDA TEDAVİ

Kafa travmalı hastaların takip ve tedavisinde iki temel amaç vardır. Birincisi, nörolojik ve sistemik dengenin sağlanması, diğeri ise nörolojik bozulmanın erken tespitidir. Bunun için üzerinde durulması gereken noktalar; yeterli SPB'nin temini ve KİB'in düşürülmesi, hipoksi, hipotansiyon, epilepsi, elektrolit dengesizliği, koagülasyon bozuklukları ve infeksiyon gibi sebeplerden kaynaklanan sekonder beyin hasarının önlenmesi veya azaltılmasıdır (17,31).

Nörolojik muayene, halen kafa travmalı hastaların takibinde en önemli değerlendirme yöntemidir. Ayrıca hastalardan veya hasta yakınlarından iyi bir anemnez alınmalı, kan basıncı, nabız, solunum, kan gazı ve ateş takibi yapılmalıdır (61). Genel olarak;

- a) Dolaşımın düzenlenmesi ve ortalama arteriyel kan basıncı (OAKB)
- b) Solunumun düzenlenmesi ve arteriyel oksijenizasyon
- c) Başın kaldırılması
- d) Epilepsi profilaksisi
- e) KİB monitörizasyonu ve BOS drenajı
- f) Osmotik tedavi
- g) Diüretikler
- h) Barbitüratlar
- i) Hipotermi
- j) Antioksidanlar: Organizmalar, serbest radikallerin oluşumu ve bunların meydana getirdiği hücre hasarını önlemek için birçok savunma mekanizması geliştirmişlerdir. Bunlar “antioksidan savunma sistemleri” veya kısaca “antioksidanlar” olarak adlandırılırlar (62).

Antioksidanlar hücrenin sitozolik ya da membran kısımlarında veya ekstrasellüler ortamda bulunabilirler (54).

Antioksidanlar, endojen (doğal) ve ekzojen kaynaklı olmak üzere iki ana gruba ayrılabilir gibi, enzim ve enzim olmayanlar şeklinde de sınıflandırılabilirler (62,63).

### **3.2.7.1. Enzimatik olan antioksidan sistemler**

**a) SOD:** Süperoksit dismutaz, süperoksit radikallerinin oksijene ve hidrojen peroksit dismutasyonunu katalizleyen bir metalloproteindir (64,65). Bir antioksidan olarak SOD'ın önemi, ilk defa Mc Cord ve Fridovich'in araştırmaları ile 1968 yılında ortaya konulmuştur.

Organizma, geçirmiş olduğu travma neticesinde biriken süperoksit radikallerini antioksidanlar vasıtasıyla ortadan kaldırmaya ve bu yolla travmaya cevap vermeye çalışır. SOD bir antioksidan enzimdir ve organizmanın travmaya cevabı olarak artış göstermesi beklenir. Travmanın şiddetiyle de orantılıdır.

**b) Selenyum Bağımlı Glutasyon Peroksidaz (Se-GSH-Px):** Prostetik grup olarak Se taşımaktadır. Bu nedenle metalloenzim grubunda değerlendirilir. Aşırı H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> varlığında indirgenmiş (redükte) glutasyonun (GSH) okside glutatyon (GSSG) oksidasyonunu katalize eder ve bu arada H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> de suya dönüştürülerek detoksifiye edilmiş olur (66). (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> +2GSH→GSSG+2H<sub>2</sub>O)

**c) CAT**

**d) Glutasyon Redüktaz (GSHrd)**

**e) Glutasyon S-Transferaz (GST)**

### **3.2.7.2. Non-Enzimatik antioksidan sistemler**

**a) C Vitamini (Askorbik Asit)**

**b) E Vitamini:** α, β, γ ve δ olarak dört tokoferolün karışımıdır. α-tokoferol doğada en fazla bulunan ve biyolojik etkisi en fazla olan tokoferoldür. Antioksidan etkisi en fazla olan α-tokoferoldür. Yapısındaki hidroksil gruplu aromatik halka vitaminin kimyasal olarak aktif kısmını oluşturur. En yüksek E vitamini konsantrasyonu, mitokondri ve mikrozom gibi membrandan zengin hücre kısımlarında bulunur. Miyokard membranındaki miktarı da

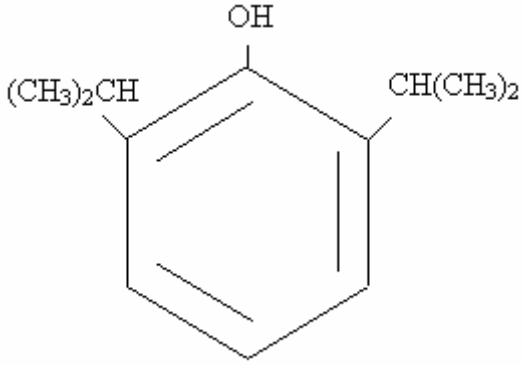
fazladır. Hücre membranındaki fosfolipitlerde bulunan çoklu doymamış yağ asitlerini serbest radikal etkisinden koruyan ilk savunma elemanıdır. Bir molekül E vitamini 100 molekül yağ asiti peroksidasyonunu engelleyebilir. E vitamini  $O_2^-$ ,  $HO^-$ , singlet  $O_2$ , lipit peroksit radikallerini ve diğer radikalleri temizler.  $\alpha$ -tokoferol etanol, karbon tetraklorür, dikuat, parasetamol, kalsiyum deşarjı ve diğer uyarıcılarla oluşan hepatosit peroksidasyonunu inhibe eder. Deneysel olarak oluşturulan beyin iskemisinde E vitamini seviyesinin azaldığı, reperfüzyonda ise dışardan verilen E vitamininin peroksidatif hasarı önlemede yardımcı olduğu gösterilmiştir (67).

c) Karotenoidler, Ürik Asit, Desferoksamin (DFO), Melatonin, Sistein, Albümin Serüloplazmin, Haptoglobülinler, Transferrin ve Laktoferrin, Bilirübin, Ferritin Mannitol, Oksipurinol, Probukol



### 3.2.7.3. PROPOFOL

Propofol kimyasal olarak bir 2,6 diizopropil fenol'dür (Şekil 2) (68,69,70).



Şekil 2. Propofolün yapısal formülü

Fenol deriveleri üzerinde 1970 öncesi yapılan çalışmalar, propofolün senteziyle sonuçlanmıştır (70). Propofolün potansiyel bir induksiyon ajanı olduğunu doğrulayan ilk klinik sonuçlar, 1977 yılında Kay ve Rolly tarafından bildirilmiştir (71). Başlangıçta kullanılan Cremophor EL içindeki solüsyon, şiddetli enjeksiyon ağrısına ve anaflaktoid reaksiyonlara sebep olduğu için klinik kullanımdan çekilmiş ve 1982'de % 10 soya yağı içinde % 1'lik emülsiyonu hazırlanmıştır (68,71).

#### 3.2.7.3.1. Fiziksel Özellikleri

Propofol, hipnotik özellikleri olan alkilofenol grubundandır. Alkilofenoller oda ısısında yağdırlar ve sıvı solüsyonlarda erimezler. Sunulan % 1'lik propofol formülasyonu, % 10 soya yağı, % 2,25 gliserol ve % 1,2 yumurta fosfatidi içerir (69,71). pH'sı 7,0 olan bu solüsyon hafif vizköz ve süt beyazı rengindedir. Oda ısısında stabildir ve ışığa duyarlı değildir (70).

#### 3.2.7.3.2. Farmakokinetik Özellikleri

Propofolün farmakokinetiği; yaş, genetik yapı, ağırlık, yandaş hastalıklar, birlikte kullanılan ilaçlar gibi çeşitli faktörlerden etkilenir. Kadınlar daha büyük dağılım volümü ve klirens hızına sahiptir, fakat eliminasyon yarı ömrü, kadın ve erkeklerde benzerdir. Yaşlılarda

klirens ve santral kompartman volümü azalmıştır. Çocuklarda ise santral kompartman volümü yüksek, klirens hızlıdır. Karaciğer hastalıklarında aktif kısım ve santral kompartman volümü artmaktadır (70).

Propofolün yüksek yağ çözünürlüğü etki başlangıcının tiyopental kadar hızlı olması ile sonuçlanır (bir kol-beyin dolaşım zamanı). Tek bir bolus dozundan sonra uyanma çok hızlıdır (2-8 dakika). Çoğu araştırmacı propofolden derlenme çok hızlı olduğunu; tiyopental, metohexital ve etomidattan daha az etki oluşturduğunu söyler. Yaşlı hastalarda dağılım volümü düşük olduğu için daha düşük indüksiyon dozu tavsiye edilir (69).

Propofol glukuronid ve sülfatlarla konjüge olarak metabolize olur. Metabolitleri propofol glukuronid, 1 ve 4-guinol glukoronidler ve 4-guinol sülfattır. Ekstrahepatik metabolizma karaciğer transplantasyonu geçirecek hastaların anhepatik fazında doğrulanmaktadır. Akciğerler bu anhepatik metabolizmanın yeri olarak görünmektedir (70,72). Böbrekten, %1'den azı değişmemiş metabolitler halinde atılır. Yalnızca %2'si feçesle atılır (70).

### **3.2.7.3.3. Santral Sinir Sistemine Etkileri**

Propofol hipnotik bir ajandır (73). Kesin etki mekanizması hala bilinmemektedir. Öne sürülen etki mekanizması, GABA ile uyarılan klor kanallarının fonksiyonlarının değiştirilmesi şeklindedir (69). GABA reseptörüne bağlandığı yer barbitürat ve benzodiazepinlerden farklıdır. Propofolün nikotinic asetilkolin reseptörlerinin kanal açılma zamanını azalttığı gösterilmiştir. Hipnoz, 2.5 mg.kg<sup>-1</sup> dozu takiben hızla başlar. Hipnoz süresi doza bağlıdır ve 5-10 dakika sürer. Subhipnotik dozlarda propofol sedasyon ve amnezi oluşturur. Stimülasyon uygulanmayan gönüllülerde 2 mg.kg<sup>-1</sup>.sa<sup>-1</sup> propofol infüzyonu, bu amaç için yeterlidir. Daha yüksek infüzyon hızlarına rağmen operasyon sırasında farkında olma bildirilmektedir. Halüsinasyon, seksüel fantaziler ve opustotonus propofol anestezisinden sonra bildirilmektedir (70).

Propofol SKA'nı azaltır ve KIB artmış veya normal olan hastalarda kafa içi basıncını düşürür (69,72,73,74). Propofol serebral oksijen tüketimini düşürür ki bu, beynin iskemik hasarını önlemek için yararlıdır (74).

Propofolün antikonvülzan özellikleri baskındır, status epileptikus tedavisinde başarıyla kullanılır ve epileptik hastalar için güvenilirdir (73). Bazı çalışmalarda 2 mg.kg<sup>-1</sup> propofolün bolus infüzyonunu takiben temporal lob epilepsisi görüldüğü ileri sürülürken, bazı

çalışmalarda propofolün konvülsiyonları tetiklemediği, ancak antikonvülzan aktivite de göstermediği belirtilmektedir (75,73).

Propofolün subhipnotik dozlarda bir özelliği de antiprüritik etkisidir. Bunun subkortikal orijinli olduğu öne sürölmektedir (68).

Propofolle indüksiyona, subkortikal glisin antagonizmasından kaynaklandığı tahmin edilen, kas seyirmesi, spontan hareketler, opustotonus veya hıçkırık gibi eksitatuvar reaksiyonlar eşlik edebilir. Bu reaksiyonlar tonik-klonik nöbetlerle karışabilir. Propofol anestezi indüksiyonu ve idamesi süresince göz içi basıncını anlamlı derecede düşürür (69,70,76).

Propofolün sözlü uyarıya yanıtı engelleyen kan konsantrasyonu  $3.5 \mu\text{g.ml}^{-1}$ , cilt insizyonuna hareketle cevabı engelleyen kan konsantrasyonu  $16 \mu\text{g.ml}^{-1}$ 'dir. Fentanil ilavesi ile bu konsantrasyonlar anlamlı derecede düşer. Benzodiazepin veya % 66 nitroz oksit ile birlikte kullanıldığında, cilt insizyonuna hareketle cevabı önleyen konsantrasyon  $2.5 \mu\text{g.ml}^{-1}$ 'dir. Propofolün % 66 nitroz oksit ile küçük cerrahi girişimlerde gerekli kan konsantrasyonu  $1.5-4.5 \mu\text{g.ml}^{-1}$ , majör cerrahi girişimlerde  $2.5-6 \mu\text{g.ml}^{-1}$ 'dir Farkında olma  $1.6 \mu\text{g.ml}^{-1}$ 'nin altında, oryantasyon ise  $1.2 \mu\text{g.ml}^{-1}$ 'nin altında oluşur (70).

#### **3.2.7.3.4. Propofolün Antioksidan Özelliği**

Propofolün antioksidan etkisi; bilinen antioksidanlar olan butilhidroksitoluen ve  $\alpha$ - tokoferol (Vit-E) ile kimyasal yapı benzerliğinden kaynaklanmaktadır (77). Propofol sadece LP'nu önlemekle kalmaz, aynı zamanda bir antioksidan olan glutatyonun aktivitesini de artırır. Propofolün glutatyon ile ilgili enzimler üzerine olan etkileri, bu ilacın antioksidan etkinliğini artırır. Propofol; glutatyon redüktaz (GSHrd) ve glutatyon transferaz (GSHtf) aktivitesini artırarak okside glutatyondan, redükte glutatyona dönüşümü indükler. GSHrd ve GSHtf aktivasyonunu diğer proteinlerdeki sülfidril grupları aracılığı ile yapmaktadır (78).

De la Cruz ve ark (78); propofolün, tiobarbitürik asit reaktif ürünlerinin üretimini %25,7 oranında azaltırken glutatyon içeriğini %24.6 artırdığını ve glutatyonun okside formu normalde %29.5 iken, propofol ile anestetize edilmiş olgularda daha düşük bulunduğunu göstermiştir. Ayrıca propofol ile glutatyon peroksidaz aktivitesinde %28.3, glutatyon transferaz aktivitesinde %41 oranında azalma olurken, glutatyon redüktazda belirgin bir değişikliğin olmadığı ve sonuç olarak propofolün insanlarda antioksidan özelliğinin olduğu bildirilmektedir (78).

Propofolün antioksidan etkisinin varlığı, trombosit membranında lipid peroksidaz üretimini azaltması ve glutasyon antioksidan sisteminde değişiklik yapmasıyla kanıtlanmıştır. Propofolün hayvan dokularındaki lipid peroksit üretimini azaltıcı etkisinin derecesi; özellikle karaciğer ve serebral mikrozomlar, araşidonik asit ve linoleik asitten zengin kimyasal ortam, Vit E eksikliği olan rat karaciğer dokusu, iskemi-reperfüzyon uygulanmış rat beyin dokusu gibi deney ortamlarındaki farklılıklara bağlı olduğu bildirilmiştir (78).

Propofol ve diğer lipofilik antioksidanlar, intrasellüler pH'nın (pHi) regülasyonu ile beyin korunmasına katkıda bulunmaktadır (79).

Astrositlerdeki pH'nın regülasyonunda; Na/H exchanger isoform-1 (NHE<sub>1</sub>), Na/K ko-transporter ve Cl/HCO<sub>3</sub> exchangerler predominant ko-transporterlerdir. Sitozolde biriken protonlar, NHE<sub>1</sub>'in duyarlı bölgesi ile birleşerek plazma membranında Na-proton yer değişimini artırır. NHE<sub>1</sub>'den yoksun farelerde ataksi ve epilepsi olduğu gözlemlendiğinden, NHE<sub>1</sub>'in beyin fonksiyonları için önemli olduğu sonucuna varılmıştır. NHE<sub>1</sub> aktivitesi, 5-N-ethyl-N-isopropyl amilorid (EIPA) gibi amilorid analogları ile selektif olarak bloke edilir. EIPA, bikarbonatsız ortamda bulunan astrositlerin, intrasellüler asidik yüklerinden kurtulmasını engellerken, fizyolojik bikarbonat konsantrasyonlarında bu etkisini göstermemektedir (79).

Propofolün, NHE<sub>1</sub> aktivitesini ve astrositlerdeki oksidan stres sırasında pHi duyarlı glutamat emilimini koruduğunu göstermeyi amaçlayan bir çalışmada, propofol ve tert-butylhydroperoxide (t-BOOH) maruz bırakılmış rat astrosit hücre kültüründe; pHi, intrasellüler glutasyon (GSH) konsantrasyonu ve glutamat uptake hızı ölçülerek pHi'yi manüple etmek için ortama NHE<sub>1</sub> ve bikarbonat ilave edilmiştir. Elde edilen sonuçlar şunlardır: Glutamat uptake sisteminin çalışmaması ekstrasellüler ortamda glutamat birikimine ve nöronların eksitotoksik ölümüne neden olur. Ortamdan glutamatın temizlenmesi, astrositler aracılığı ile olmaktadır. Astrositlerdeki oksidatif stres, ATP'yi tüketip Na-K ATPaz'ı inhibe ederek intrasellüler Na-proton seviyesini yükseltmektedir. Propofolün, oksidasyonu inhibe etmesiyle, glutamatın astrositlere emilimini ve sinaptik aralıklardan temizlenmesini artırdığı böylece ekstrasellüler ortamda toksik düzeyde glutamat birikimini engelleyerek nöronların eksitotoksik ölümünü önlediği gösterildi. Astrositler, sinaptik aralığa salınmış glutamatın küçük parçalara ayrılmasında önemli rol oynar (79).

Aynı sonuçlar, E vitamininin, t-BOOH tarafından indüklenen LP'nu baskılayarak gösterdiği antioksidan etki ile de görülür (80). Propofol, fenolik OH gruba sahip olmasıyla  $\alpha$ -tokoferole benzerlik gösterir. Vit-E, lipofilik radikalleri süpüren ve membrandaki LP'nu

inhibe eden bir ajandır. Propofol t-BOOH'ya maruz kalmış hücrelerde, NHE<sub>1</sub> aktivitesini çeşitli mekanizmalarla korumaktadır (79);

1- LP inhibisyonu

2- t-BOOH nedeniyle oluşan ATP tüketiminin engellenmesi (Astrositik NHE<sub>1</sub> aktivitesi intrasellüler ATP'ye bağlıdır)

3- Na kanallarını bloke etmesi ve Na/K ATPaz aktivitesini devam ettirmesi ile NHE<sub>1</sub> inhibisyonuna neden olabilecek sitozolik Na konsantrasyonu artışının engellenmesi

4- NHE<sub>1</sub>'in regülatuar bölgelerini modüle ederek oluşan Na/H exchange aktivasyonu.

Nöronlar ve astrositlerde yüksek affiniteli glutamat transporterleri , plazma membranında lokalizedir. Ekstraselüler glutamat konsantrasyonu; travma, inme ve oksidatif stresle karakterize diğer durumlarda da artar. Burada serbest radikallerin aşırı üretimi denmesinin amacı, üretim hızının, eliminasyon hızından fazla olmasıdır. Glutamat transporterleri redoks ajanlara duyarlıdır. Örneğin okside hidrojen peroksit, astrosit hücre kültürlerinde glutamat uptake'ni engellerken bu işlem thiol-spesifik redüktan dithiothreitol tarafından geri çevrilir. Propofolün faydalı etkileri eksitotoksik reseptörlere direkt etkisiyle değildir. Çünkü propofol, nöronal glutamat reseptör aktivasyonu ile oluşan, nöronal hasarı daha çok artırır. Reaktif oksijen ürünleri, glutamatın nöronal ve astrositik uptakeinden sorumlu, yüksek affiniteli Na bağımlı glutamat transporterlerinin yapı ve fonksiyonunu etkiler (77).

İzole organeller kullanılarak yapılan çalışmalarda propofolün, rat karaciğer, mitokondri, mikrozoom ve beyin sinaptozomlarında oksidatif strese bağlı indüklenebilen LP'nu önlediği gösterilmiştir (77).

Propofolün, anestezik konsantrasyonlardaki uzamış uygulamaları, yüksek affiniteli glutamat uptake'ini önlemiş, D-aspartat salınımını ile laktat dehidrogenaz salınımını stimüle etmiştir. Bunu t-BOOH sayesinde yapmıştır. Propofol oksidatif stresten sonra orta derecede strese maruz kalmış astrositlerde volum sensitif organik anyon kanalları (VSOAC) aktivasyonunu inhibe ederek ve bir çok ciddi hasar görmüş hücrede, membran lizisini önleyerek eksitatuvar amino asitlerin salınımını azaltır. Serebral korumada hem propofolün hem de hipotermi oksidatif metabolizmayı baskılayarak katkıda bulunduğu bildirilmektedir (81).

### **3.2.7.3.5. Diğer Etkiler**

Propofolün yeni formülasyonları nondepolarizan ve depolarizan kas gevşeticilerle oluşturulan nöromüsküler blokajı potansiyalize etmez (69,70).

Propofol malign hipertermiyi tetiklememektedir. Bu nedenle malign hipertermi riski olan hastalarda, tercih edilecek ajandır. Porfirialı hastalarda da güvenle kullanılır (70).

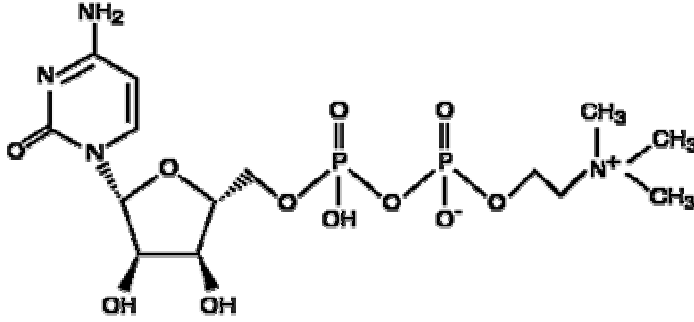
Propofolün emülsiyonundaki koruyucu maddelere karşı anaflaktoid reaksiyonlar ve doğrudan propofole karşı bazı hastalarda immün yanıt geliştiği bildirilmektedir (80). Propofole karşı anaflaktoid yanıt geliştiren hastaların çoğunluğunda allerji öyküsü mevcuttur. İlaç allerjisi olanlarda propofol dikkatle kullanılmalıdır (70,80).

Propofol anlamlı derecede antiemetik etkiye sahiptir. Propofolün antiemetik etkisinin süresi, etkili dozu ve etki mekanizması hala bilinmemektedir (68).

Propofolün uzun süreli infüzyonlarından sonra bile tolerans gelişmemiştir (69).

Propofol enjeksiyonundan sonra hastaların % 28-90'ında ağrı görülür. Sedasyon amacıyla düşük dozlarda verilse bile % 33-50 oranlarında ağrı görülür. Propofole bağlı venöz ağrının mekanizması bilinmemekte olup, kinin kaskadının aktivasyonunun sorumlu olduğu sanılmaktadır (75).

### 3.2.7.4. SİTİKOLİN



From: Secades JJ, Frontiers G. Meth Find Exp Clin Pharmacol 1995;17(Suppl B):1-54.

Şekil 3; Sitikolinin yapısal formülü

Sitikolin, hücre membranı fosfolipidlerinin biyosentezinde aracı olarak görev yapan kompleks bir organik moleküldür (Şekil 3). Sitikolin, aynı zamanda CDP-kolin ve sitidin difosfat kolin (sitidin 5 difosfokolin) olarak da bilinir. Sitikolin, hücre metabolizmasında önemli bir rol oynayan “nükleotidler” grubuna mensuptur. Nükleotidin temel yapısı, azotlu baz ve fosfat grubu içeren ribozlardan ibarettir. Sitikolin; riboz, pirofosfat, sitozin (azotlu baz) ve kolinden oluşmaktadır (82).

B vitaminleri grubunda değerlendirilen kolin, 3 önemli metabolik yolda çeşitli fonksiyonları yerine getiren trimetil azotlu bazdır: 1) fosforilkolin aracılığı ile fosfolipid sentezi, 2) asetilkolin sentezi ve 3) metil donor görevi gören betain oksidasyonu. Endojen sitikolin, önemli bir membran fosfolipidi olan fosfatidilkolinin sentezinde “hız-sınırlayıcı” özelliğe sahiptir. Egzojen sitikolin ise, ince bağırsakta hidrolize edilerek kolin ve sitidin olarak kolayca absorbe edilir ve daha sonra çeşitli biyosentetik yollara girer. Kısaca sitikolin, membran fosfolipidlerinin parçalanmasını inhibe eder ve sistemik kolin rezervlerinin korunmasına yardımcı olur (83).

Sitikolin, enzimatik bir prosesle kolin klorid ve orotik asitten üretilir. Sitikolinin çeşitli formları bulunmaktadır. Bunlardan serbest baz sitikolin, Birleşik Devletlerde besin takviyesi olarak satılmakta; Japonya’da ise ilaç olarak kullanılmaktadır. Diğer bir formu olan ve klinik araştırmalarda kullanılan sitikolin sodyum tuzu ise, Avrupa’da ilaç olarak satılmaktadır.

#### **3.2.7.4. Farmakokinetiği ve Mekanizması**

Sitikolin, % 90’ın üzerinde biyoyararlılığı olan ve suda çözülen bir bileşimdir. Sağlıklı erişkinler üzerinde yapılan farmakokinetik çalışmalar, oral yolla alınan sitikolinin hızla absorbe edildiğini ve % 1’den azının feçesle atıldığını göstermiştir. Plazma düzeyi, bifazik pik gösterir. Buna göre doz alındıktan 1 saat sonra ilk piki; 24 saat sonra da daha büyük 2. piki yapar. Sitikolin, karaciğerde ve bağırsak duvarında metabolize olur. Egzojen sitikolinin bağırsak duvarında hidrolizle oluşan yan ürünleri, kolin ve sitidindir. Absorpsiyonun ardından sitidin ve kolin, çeşitli biyosentetik yollarda kullanılmak üzere sistemik dolaşıma katılır, tüm vücuda dağılır ve beyinde sitikolini tekrar sentezlemek üzere kan beyin bariyerinden geçer (84).

Sitikolinle ilgili farmakokinetik çalışmalar, sitikolin eliminasyonunun bifazik plazma pikine paralel olarak respiratuar CO<sub>2</sub> ve idrar itrahiyla olduğunu göstermektedir. Plazma konsantrasyonunda ilk pikin ardından hızlı bir düşüş görülür. Bu düşüş, sonraki 4-10 saat içinde yavaşlar. Plazma pikinden sonraki hızlı düşüşe paralel olarak eliminasyon hızı da benzer biçimde daha yavaş olur. Eliminasyon yarı ömrü, CO<sub>2</sub> için 56 saat; idrar itrahi için 71 saattir (85).

Endojen sitikolin, hücre membranının majör bir fosfolipid bileşeni olan fosfatidilkolin dahil tüm fosfolipidlerin sentezi için gerekli bir nükleozittir (86). RNA’nın major bileşeni olan sitidin, sitoplazmik değişimle sitidintrifosfata (CTP) dönüşür. Sitikolin metabolik yolunda kolin, enzim kolin kinaz tarafından fosforile edilir. Ortaya çıkan fosforikolin, sitikolini oluşturmak üzere CTP ile birleşir (87). Sitikolin de diasilgliserol ile (DAG) birleşerek fosfatidilkolini oluşturur (88). Bu son reaksiyonu, kolin fosfotransferaz enzimi katalize eder.

Oral sitikolin uygulaması, sıçanlarda sitidin ve kolinin plazma düzeylerini 6-8 saat içinde artırmıştır. 42 ve 90 günlük uygulamalar, beyin hücresi membranlarında 3 önemli fosfolipid olan fosfatidilkolin, fosfatidiletanomin ve fosfatidilserin’in beyin konsantrasyonlarını artırmıştır. Bu metabolitlerin fosfatidilkolin sentezinde substrat olarak ne kadar önemli oldukları, sıçanlara 90 gün boyunca her gün oral sitikolin verilen bir çalışmada



gösterilmiştir. Günde 500 mg/kg'lık bir doz; fosfatidilkolin düzeyini % 25, fosfatidiletanomin düzeyini % 17, fosfatidiliserin düzeyi ise % 42 oranında artırmıştır (88).

Yaşlı sıçanlara sitikolin uygulanması, CTP: fosfokolin sitidiltransferaz enzimini aktive etmiştir (89). Kolin ve sitidin, absorpsiyon sırasında hidroliz aracılığıyla serbest bırakılan majör metabolitlerdir.

Sitikolinin tek bir oral dozu, hem gençlerde hem de yaşlılarda plazma kolin düzeyini artırmıştır. Protein MR spektroskopu, sitikolin uygulamasından sonra yaşlılarda beyin kolin düzeyinin azaldığını; gençlerde ise arttığını ortaya çıkarmıştır. Bunun nedeni, yaşlılarda beyin hücrelerinin sitidini koline kıyasla daha hızlı almaları olabilir. Bu bulguya dayanılarak yaşlılarda sitidinin, fosfatidilkolin sentezini stimule etmekten sorumlu sitikolin komponenti olduğuna inanılmaktadır (90). Protein-decoupled phosphorus MR spektroskopu da, yaşlılarda 6 haftalık sitikolin uygulamasının fosfolipid metabolizmasının yan ürünü olan fosfodiesterlerin beyin düzeyini artırdığını göstermiştir. Bu bulgu, sitikolinin fosfolipid sentezini ve yıkımını artırdığını gösteren bir kanıt olarak değerlendirilmektedir. Fosfolipid sentezinin artması ise, yaşlılığa eşlik eden bilişsel fonksiyonel defisitlerin düzelmesine yardım edebilir (91).

#### **3.2.7.4.2. Nöronal Membran Onarımı**

Sitikolinin, felç geçiren hastalarda terapötik etkisi olup olmadığı araştırılmaktadır. Bu konuda 3 mekanizma ileri sürülmektedir: **1)** artırılmış fosfatidilkolin sentezi yoluyla nöronal membran onarımı, **2)** asetilkolin üretimi yoluyla yıkıma uğramış kolinerjik nöronların onarımı ve **3)** felci indükleyen sinir hasarı bölgesinde 3 yağ asitinin yapımında redüksiyon.

Sitikolin, kolinerjik nöronları otokanibalizmden korur. Otokanibalizm, asetilkolin sentezi için gereken kolinin membran fosfolipidlerinin katabolizasyonu ile sağlanmasıdır. Bu durum, kolin kaynakları tükendiğinde görülür. Dolayısıyla sitikolin, membran fosfolipidlerini (özellikle fosfatidilkolinleri) korumuş ve nöronal hücre ölümünü engellemiş olur (92).

Fosfatidilkoline ek olarak sitikolin, diğer bir membran fosfolipid komponenti olan sfingomyelinin sentezine de aracılık eder. Sitikolinin, post iskemik sfingomyelin düzeyini iyileştirebildiği gösterilmiştir (93). Sfingomyelin, endoplazmik retikulum içinde sentezlenen bir lipid olan seramiden oluşur ve seramid ile fosfatidilkolin arasındaki intramembranal reaksiyonun bir yan ürünüdür.(94)

#### **3.2.7.4.3. Embolik İnme Modellerinde Adjuvan Tedavi Olarak Sitikolin**

Sitikolinin, sıçanlardaki embolik felçte trombolitik tedaviye yardımcı olup olmadığı araştırılmıştır. Bu deneylerin birinde emboli, Sprague-Dawley türü 83 sıçanın karotid arterinde yapay olarak oluşturulmuştur (95). Daha sonra bu sıçanlar, salin solusyonla tedavi edilen kontrol grubu dahil 6 tedavi grubuna ayrılmıştır. Kontrol grubu dışındaki gruplara; antitrombotik ajan-rekombinant doku plazmajen aktivatörü (rtPA) ile birlikte ya da bu ajan olmaksızın 2 farklı dozda sitikolin (250 mg/kg; 500 mg/kg) uygulanmıştır. Emboliye bağlı serebral enfarktüsün büyüklüğü, sitikolin+rtPA tedavi grubunda önemli ölçüde azalmıştır. Fonksiyonel iyileşme, sitikolin+rtPA alan sıçanlar ile sadece yüksek doz sitikolin alan sıçanlarda görülmüştür.

Diğer benzer bir deneyde de sıçanlara orta serebral arter oklüzyonundan sonra tek başına sitikolin ya da (trombolitik ajan) ürokinaz+sitikolin enjekte edilmiştir. Bu prosedür, serebral korteksde fokal iskemiye ve enfarktüse neden olmuştur. Salin solusyonla tedavi edilen sıçanlar, kontrol grubunu oluşturmaktadır. Tek doz halinde ya da aralıklı dozlarla enjekte edilen sitikolin, nöronal hasarı önemli ölçüde azaltmıştır. Sitikolin+ürokinazla tedavi edilen sıçanlarda artmış nöral koruma görülmüştür (96).

#### **3.2.7.4.4. Parkinson Hastalığı**

Sitikolinin dopaminerjik fonksiyonu düzelttiği varsayılarak, L-dopa+dekarboksilaz inhibitörü tedavisi gören Parkinson hastaları üzerinde çift kör bir çalışma yapılmıştır. Buna göre sitikolin uygulanan hastalar (günlük 500 mg intramusküler enjeksiyon), bradikinezi ve rijiditede düzelmeler göstermiştir. Halbuki plasebo grubundaki hastaların tremorlarında bir değişiklik olmamıştır (97).

#### **3.2.7.2.5. Vasküler Demans**

Küçük ölçekli, çift kör klinik bir çalışmaya göre; modere-ciddi vasküler demansı (VaD) olan 55 ve üzeri yaşlardaki 30 hastada sitikolin tedavisinin bir yararı olmamıştır. Bu çalışmaya; AD, inme, kafa travması ya da diğer ciddi nörolojik bozuklukları olan hastalar alınmamıştır. VaD tanısında, bilişsel ve psikomotor fonksiyonu değerlendiren nöropsikolojik testlerin yanısıra MR ile tespit edilen beyin anormallikleri de esas alınmıştır. 15 hastaya günde 2 kez 500 mg sitikolin tableti; diğer 15 hastaya ise plasebo verilmiştir. Sonuçlar, 6 ve 12 ay sonra değerlendirilmiştir. Sitikolin ve plasebo grubu arasında çalışmanın başındaki ve

sonundaki nöropsikolojik performanslar açısından fark bulunamamıştır. MR bulgularına göre çalışma sırasında her 2 grupta da beyin patolojisi ilerleme göstermiştir (98).

#### **3.2.7.4.6. Kafa Travmalarında Sitikolin**

Sitikolin; Travmatik beyin injürisi, felç ve diğer nörolojik rahatsızlıklar için Japonya ve Avrupa'da halen kullanılmaktadır (99). Levin tarafından 1991'de yapılan bir çalışmada (100), 14 hasta, hafif ve modere kapalı kafa travması sonrası postravmatik semptomlara karşı tedavi edilmiştir. Hafızanın yanı sıra baş ağrısı, baş dönmesi ve kulak çınlaması gibi semptomlarda da düzelmeler kaydedilmiştir. Diğer çalışmalar, sitikolinle tedavi edilen hastalarda bu maddenin koma süresi ve hastanede yatma süresini azalttığını, motor düzelmeyi hızlandırdığını ve rehabilitasyon potansiyelini arttırdığını göstermiştir (101).

Tek körlü randomize bir çalışmada kafa travmalı 216 hasta, 2 tedavi grubuna ayrılmıştır. Bu gruplardan biri, kontrol grubu yapılmış ve konvansiyonel tedavi uygulanmıştır. Diğer gruba ise, konvansiyonel tedavinin yanı sıra günde 1.000 mg'lık dozlar halinde intravenöz sitikolin verilmiştir. Bilişsel ve motor fonksiyonlarda düzelmeye gösteren hasta oranı, sitikolin grubunda daha fazladır. 2 grup arasında ölüm oranı bakımından bir fark yoktur (102).

Diğer çalışmalar, beyin travmalı hastalarda sitikolinin lezyonlu bölgeye doğru kan akımını düzelttiğini ve hafıza rehabilitasyonunu kolaylaştırdığını göstermektedir (103). Küçük bir çift-körlü çalışmada sitikolinin bir ay boyunca oral yoldan günde 1.000 mg verilmesi, plasebo grubuna kıyasla travmalı hastalarda hatırlama yeteneğini önemli ölçüde düzeltmiştir. 2 grup arasında kelime ya da yer hatırlama veya sözel akıcılık gibi bilişsel fonksiyon testleri açısından önemli bir fark yoktur. Plasebo grubunda baş ağrısı, baş dönmesi ve kulak çınlaması gibi postravmatik semptomlar daha fazla gözlenmiştir (104)

Travmaya bağlı nöron ölümlerini en aza indirmenin bir yolu da, N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörlerine doğru olan akımı önlemektir. TBI'dan sonra NMDA reseptörlerinin aktivasyonu, kalsiyum iyonlarının toplu halde akışına neden olmaktadır. Bu da; kalpain, nitrik oksit sintaz ve PLA2(fosfolipaz A2) gibi potansiyel olarak kalsiyuma bağlı nörotoksik enzimleri stimüle etmektedir (105,106, 107, 108). Önceki çalışmaların sonuçları, kalpain ve nitrik oksit sintaz inhibitörlerinin travmaya bağlı nöron ölümlerini azalttığını göstermiştir (107,109). PLA2 aktivasyonunun önlenmesi, sitikolin tarafından sağlanan nöral koruma için hayati bir önem taşımaktadır. PLA2, fosfotidilkolin(PC) ve fosfotidiletanolamini(PE)

hidrolize edince, TBI sonrası PLA2'nin aşırı aktivasyonu bu 2 fosfolipidin kaybına ve membran hasarına neden olur. PC ve PE'nin hidrolizi, ortama serbest yağ asiti olan araşidonik asiti salar (110). Bırakılan araşidonik asit ise; LP, ödem ve nöronal ölümü başlatan lökotrienleri, prostagladinleri ve reaktif oksijen türlerini oluşturmak için metabolize olur (109,111). Son zamanlardaki çalışmalar, sitikolinin diaçilgliserolden PC sentezini artırarak ve PLA2 aktivasyonunu önleyerek serebral iskeminin ardından PC konsantrasyonlarını iyileştirdiğini göstermiştir (92). PLA2 aktivasyonunun önlenmesi, araşidonik asit miktarının ve reaktif oksijen türlerinin azalmasına neden olur. Bu da, LP'nu önler ve böylece TBİ sonrası membran stabilizasyonu ve nöral koruma artar (112).

#### **3.2.7.4.7. Doz Ayarı ve Klinik Güvenilirlik**

Sitikolin; oral, intravenöz ve intravasküler preparatlar halinde mevcuttur. Oral doz için günde 1.000 mg. önerilmektedir. İntravenöz doz, günlük 250-1000 mg, intramusküler doz ise 1000 mg'dır. Bu ajan, % 90'dan fazla biyoyararlık gösterir ve her şekilde iyi absorbe edilir (113). Suda çözülebilir sitikolin, oral yolla uygulandığında gastrointestinal sistemde hidrolize edilerek kan-beyin bariyerini geçebilir (99). Sadece ufak bir bölümü, idrar ya da feçesle dışarı atılır. Büyük bir bölümü ise ya dokularda depo edilir ya da fosfolipid sentezi için kullanılır (113).

Sitikolin, toksik değildir. Ancak sınıfındaki diğer ajanlarla benzer yan etkilere sahiptir. Gastrointestinal semptomlar, özellikle mide bulantısı ve kusma, en yaygın görülen yan etkileridir. Bunun dışında baş dönmesi, tükürük ifrazatında artış, terleme, ödem ve yorgunluk da bildirilmiştir. Depresyon ve uyku bozuklukları gibi uzun süreli yan etkiler de görülebilir. Bu ajanın aniden bırakılması, tardif diskineziye neden olabilir (114,113).

Sitikolin, mükemmel bir klinik güvenilirliğe sahiptir. Sitikolin tedavi sonuçları, senilite ve serebral vasküler yetersizlik gibi rahatsızlıkları olan 60-80 yaş arasındaki 2.817 hastada analiz edilmiştir. Toplam 151 hastada yan etki gözlenmiştir. Bu rakam, tüm örneklem grubu için % 5'lik bir orana karşılık gelmektedir. En sık görülen ters (advers) etkiler, 102 vakada mide ağrısı ve diyaredir. Bu etkiler; doğası itibariyle geçicidir. 16 vakada ise taşikardi, bradikardi veya hipotansiyonun vasküler semptomları görülmüştür (115).

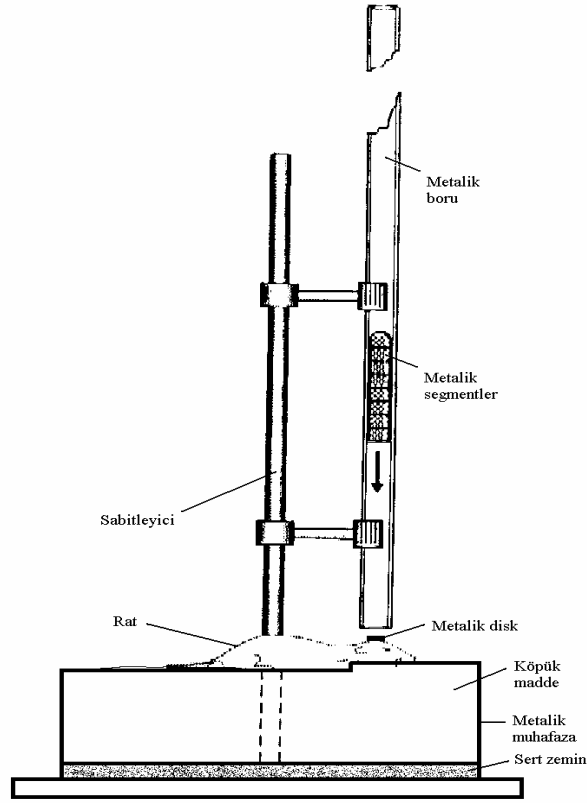
Sitikolin, fosfolipid ve asetilkolin sentezine aracılık eden ve kolin donörü olan "B vitamin kolinin" bir formudur. Sitikolin, membran fosfolipidlerini özellikle de fosfatidilkolini

korumak suretiyle SSS'de iskemik injuriyi azaltır. Akut inmede terapötik amaçlı çalışmalar, karışık sonuçlar göstermektedir. İnmeden sonraki 24 saat içinde egzojen sitikolin tedavisine başlanırsa, hastada tam düzelme sağlanabilir. Sitikolin tedavisi; kafa travması, hafıza kaybı, hafif bilişsel bozukluk ve Alzheimer türü senil demans gösteren yaşlı hastalarda bilişsel fonksiyonu optimize edebilir. Sitikolin, çok düşük bir toksisite profiline sahiptir. Uzun süreli klinik kullanımının ve uzun süre besin takviyesi olarak tüketilmesinin güvenli olduğuna inanılmaktadır.(116).

### 3.3. MATERYAL VE METOD

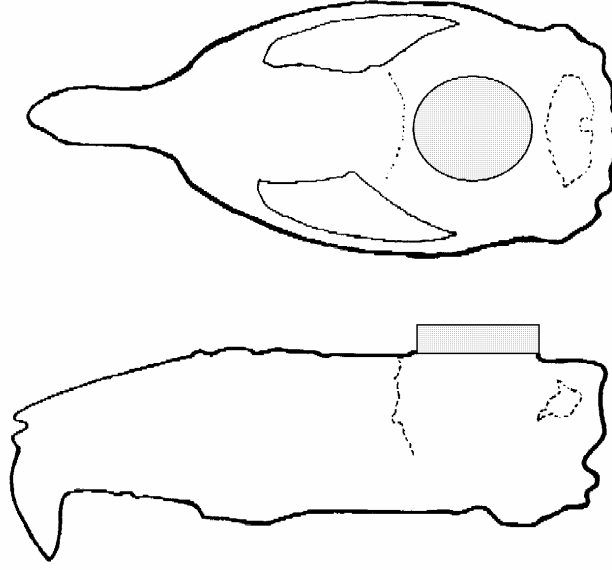
Bu deneysel alışma Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel ve Klinik Araştırma Merkezi'nde (DEKAM) yapılmıştır. Ratlarda AKT modeli oluşturulurken Marmarou ve arkadaşlarının (117) 1994 yılında geliştirdiği travma modeli kullanılmıştır.

**3.3.1.Travma aleti:** Travma aletinin ana prensibi metallerden yapılmış 450 g ağırlığın yer çekiminin etkisi ile metal boru içerisinden ratların kafatasındaki metal diske dşrlmesinden ibarettir. Travma aleti 2.15 m boyunda, i çapı 19 mm, dış çapı 25 mm olan metal bir boru, bu boruya ait vertikal bir sabitleyici, ratların yerleştirildiği 12x12x43 cm ebatlarında metal muhafaza ile korunmuş köpük madde, 3 mm yüksekliğinde, 10 mm çapında paslanmaz çelikten metal disk ve 50 g ağırlığında 18 mm çapında 9 adet metalik segment içermektedir.



**Şekil 4** : Travma aleti.

**3.3.2. Ratların hazırlanması:** Ratların başındaki tüyler traş edildi. Steril şartlarda ve lokal anestezi altında orta hat skalp insizyonu yapıldı. Verteksi kaplayan periost dissektör ile sıyrıldı. Bölgenin kuru kalması için hava akımı kullanıldı. Düşen ağırlıkların diffüz kranial hasar oluşturması ve daha geniş kranial temas düzeyi sağlamak için ratın verteksine koronal ve lombdoid sütürler arasına paslanmaz çelikten metal disk dental akrilik ile yapıştırıldı. Böylece verteksin düz olmaması nedeniyle disk ile verteks arasındaki boşluk akrilik ile doldurulmuş oldu.



**Şekil 5 :** Kafa travması modelinde travma öncesi rat verteksinin hazırlanışı

**3.3.3. Kafa travmasının oluşturulması:** Deneyde 200-250 g ağırlığında, erkek, Swiss Albino ratlar kullanıldı. Ratlar 60 mg/kg ketamin HCl ve 6 mg/kg diazepam ile sedatize edildi. Deney boyunca ratların spontan solunumu vardı. Travma aleti hazır olduğunda, ratlar yüzü koyun pozisyonunda köpük yatağın üzerine yerleştirildi. Hayvan travma sırasında köpük yatağın üzerinden düşmemesi için bant ile tespit edildi. Metal tüpün alt ucu direkt olarak hayvanın kafatasındaki metal diske gelecek şekilde kondu. 2 m yükseklikten 450 g ağırlığın bırakılmasıyla AKT'sı oluşturuldu. İlk çarpmadan sonra tekrar çarpmayı önlemek için köpük yatak ile birlikte rat tüpün alt ucundan derhal uzaklaştırıldı. Ratın kafatasındaki metal disk çıkarılıp birkaç dakika gözlendi. Kafatasında herhangi bir kırığın olup olmadığı tespit edildi. Yaraya antiseptik solüsyon (%10 povidone) uygulandı. Skalp steril şartlarda sütüre edildi.

Solunum ve kalp atımı monitörize edildi. Isıtıcı lamba kullanılarak rektal ısı değeri ortalama  $37\pm 0.5^{\circ}\text{C}$  de tutuldu. Travma öncesi ve travmadan 5 dakika, 1 ve 3 saat sonra OAKB, hemotokrit ve kan gazları ölçüldü. Travma esnasında ölen veya kafatası kırığı olan ratlar çalışma dışı bırakıldı.



**3.3.4. Deney grupları:** 39 adet rat kullanıldı. 3 deney grubu oluşturuldu.

1. grup (*kontrol grubu*); travma sonrası sadece intraperitoneal olarak serum fizyolojik verilen grup (13 tane)

2. grup (*propofol grubu*); Kafa travması yapıldıktan 10 dakika sonra (118) intraperitoneal propofol (100 mg/kg) verilen grup (12 tane)

3. grup (*propofol + sitikolin grubu*); Kafa travması yapıldıktan 10 dakika sonra (118) intraperitoneal propofol (100 mg/kg) + intraperitoneal sitikolin (250mg/kg) verilen grup (14 tane)

**3.3.5. Biyokimyasal çalışma:** Ratlar travmadan 24 saat sonra intrakardiyak KCl enjeksiyonu ile öldürüldü ve beyinleri hızla çıkarıldı. Serebral hemisferler ayrıldı ve tartıldı. Sol hemisferler sıvı nitrojen içinde hızlı bir şekilde fiksasyona tabi tutuldu. Böylece beyin dokusu miktarı sabit tutulmaya çalışıldı. Bu metod kullanılarak numunelerin standardizasyonu gerçekleştirildiği gibi, her bir ratda eşit miktarda numune üzerinde çalışılmış oldu. Doku örnekleri %0.9 NaCl ile yıkandıktan sonra, 1 g yaş doku %1.15'lik 9 ml KCl içinde olacak şekilde teflon homojenizatör kullanılarak homojenize edildi.

Bu çalışmada, MDA düzeyi ölçümü için Ohkawa ve arkadaşları (119) tarafından geliştirilen metod kullanıldı. Metodun temel prensibi, LP ürünü olan MDA'nın tiobarbitürik asit (TBA) ile reaksiyona girerek 532 nm'de maksimum absorbans veren bir kompleks oluşturma esasına dayanır. LP düzeyleri n mol MDA/g yaş doku ağırlığı olarak verildi.

Beyin dokusundaki SOD aktivitesi tayininde Sun ve arkadaşları (120) tarafından geliştirilen "Süperoksit üreticisi olarak ksantin oksidaz sisteminin kullanılması ve nitroblue tetrazoliumun (NBT) redüksiyonunun inhibe edilmesi" esasına dayanan metod kullanıldı. Doku SOD aktivitesi tayini: beyin parankimi homojenatından elde edilen süpernatanın 0.05 ml'sinin, 0.01 M fosfat tamponu (pH:7.4) ile 1/10 oranında dilüe edilerek yapıldı.

Beyin dokusundaki GPx aktivitesi; Glutasyon peroksidazın H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ile glutasyonun oksidasyon hızının ölçülmesi esasına dayanan Paglia ve Valentine'nin birleşik enzimatik yöntemi ile ölçüldü. Doku GPx aktivitesi tayini; beyin parankimi homojenatının (1/4w/v) 13200 rpm'de 30 dk santrifüjlenmesiyle elde edilen süpernatantın fosfat tamponu (0.05 M, pH = 7.4) ile 1/10 oranında dilüe edilip, 0.05 ml'si kullanılarak yapıldı (121).

**3.3.6. İstatistiksel analiz:** Verilen değerlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov- Simurnov testi ile yapıldı. Dağılım ortalama değerler  $\pm$  sd olarak tanımlandı. Gruplar arasında farklılığa One Way Anova testi ile bakıldı. Hangi grubun farklı olduğuna ise scheffe prosedürü ile bakıldı. Anlamlılık  $p<0.05$  olarak alındı.

### 3.4. BULGULAR

**3.4.1. Fizyolojik ölçümler:** AKT oluşmuş ratların travma öncesi ve travmadan 5 dk, 1 ve 3 saat sonra ölçülen OAKB, hemotokrit, ve kan gazları değerleri Tablo 1 ve 2’de verildi. Hemotokrit ve rektal ısı değerlerinde travma öncesi ve travma sonrası takiplerde önemli değişiklikler gözlenmedi. Çalışmaya alınan ratlarda travma sonrası erken dönemlerde hafif asidoz, hipoksi, hiperkapni ve bradikardi gözlemlendi. Ancak, bu değişiklikler 3. saatte normal değerlere döndü. Çalışmaya dahil edilen bütün ratlarda travma sonrası erken dönemde hafif hipotansiyon gözlemlendi. Fizyolojik ölçümlerdeki bu değişimler istatistiksel olarak gruplar arasında anlamsız olarak değerlendirildi.

Grup	Travma öncesi	Travma sonrası			
		5. dk.	1. st.	3. st.	
pH	Kontrol	7.33 ± 0.05	7.36 ± 0.02	7.40 ± 0.03	7.33 ± 0.04
	Propofol	7.35 ± 0.04	7.34 ± 0.04	7.37 ± 0.03	7.31 ± 0.03
	Propofol+Sitikolin	7.38 ± 0.01	7.38 ± 0.03	7.32 ± 0.04	7.42 ± 0.02
pO <sub>2</sub>	Kontrol	167.4 ± 15.1	139.3 ± 20.5	159.5 ± 16.3	171.1 ± 18.0
	Propofol	155.5 ± 10.8	145.5 ± 7.8	154.5 ± 9.1	158.32 ± 8.1
	Propofol+Sitikolin	161.85 ± 21.5	155.0 ± 18.1	163.4 ± 15.2	164.4 ± 16.8
pCO <sub>2</sub>	Kontrol	45.9 ± 4.3	48.2 ± 3.8	49.5 ± 3.2	51.4 ± 5.3
	Propofol	48.9 ± 3.2	49.9 ± 5.3	50.2 ± 5.5	50.8 ± 3.5
	Propofol+Sitikolin	46.4 ± 2.1	47.3 ± 3.4	48.5 ± 4.5	49.8 ± 4.2

**Tablo 1:** Ratların travma öncesi ve sonrası kan gazı değerleri

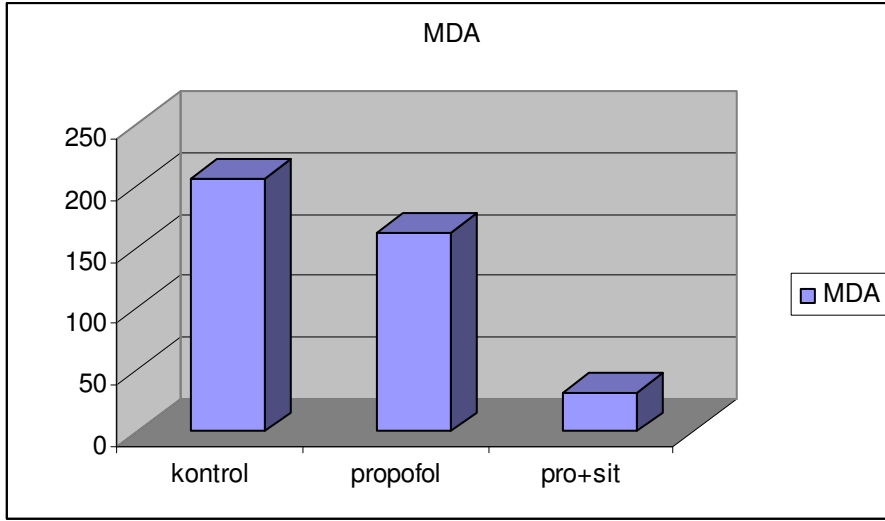
	Kontrol		Propofol		Propofol+Sitikolin	
	OAKB	Htc	OAKB	Htc	OAKB	htc
Travma öncesi	103.4 ± 4	45.6 ± 2	99.0 ± 5	45.1 ± 3	108.5 ± 3	46.2 ± 3
Travma sonrası 5.dk	100.7 ± 5	45.3 ± 2	98.2 ± 3	44.8 ± 2	103.4 ± 2	45.4 ± 2
Travma sonrası 1. st	101.8 ± 3	44.9 ± 3	100.2 ± 3	44.9 ± 5	100.3 ± 1	45.3 ± 1
Travma sonrası 3. st	102.6 ± 6	45.5 ± 1	100.3 ± 3	45.0 ± 3	105.4 ± 4	46.0 ± 4

**Tablo 2 :** Ratların travma öncesi ve sonrası OAKB ve hemotokrit değerleri

### 3.4.2. MDA değerleri

Gruplar	Sayı	MDA nmol MDA/g yaş doku
Kontrol	13	207.41 ± 30.72
Propofol	12	163.25 ± 23.60
Propofol + Sitikolin	14	32.02 ± 8.76*

**Tablo 3 ;\*** Propofol+sitikolin grubu, kontrol grubundan farklı bulundu.  $p<0,05$  (scheffe testi)



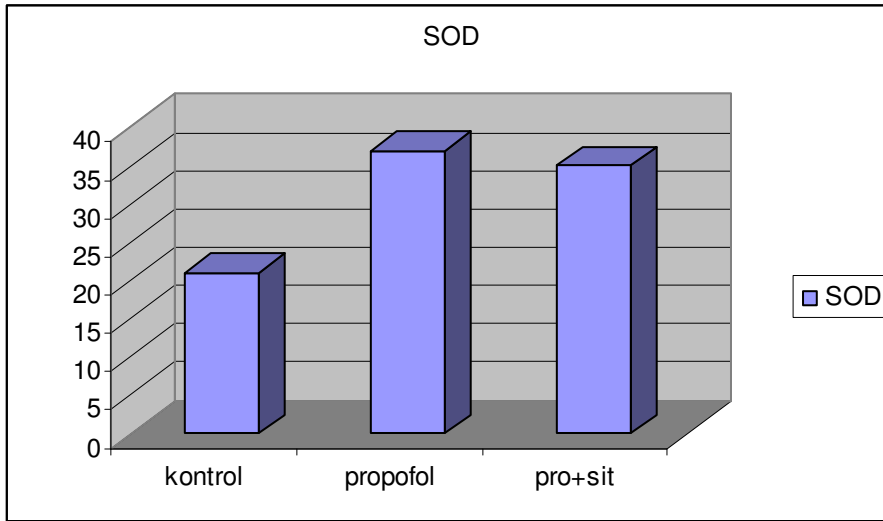
**Grafik 1;** Gruplar arasındaki MDA değerleri

Propofol ve sitikolinin kombine kullanıldığı grupta, diğer gruplara göre MDA düzeylerinde anlamlı azalma olduğu görüldü. Propofolün tek başına kullanıldığı grupta MDA değerleri düşük bulunmasına rağmen istatikselsel olarak anlamlı bulunmadı. Sitikolinin kullanıldığı kombine grupta ise dramatik bir MDA düşüşü izlenmektedir. Buda sitikolinin çok güçlü LP nleyici etkisini düşündürmektedir.(Tablo3, Grafik1)

### 3.4.3. SOD değerleri

Gruplar	Sayı	SOD ü/mg protein
Kontrol	13	21,5 ± 5,7
Propofol	12	37,6 ± 17,4*
Propofol + Sitikolin	14	35,8 ± 11,03*

**Tablo 4** ;\* Propofol-sitikolin ve propofol grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı değerler bulundu.  $p < 0,05$  (scheffe testi)



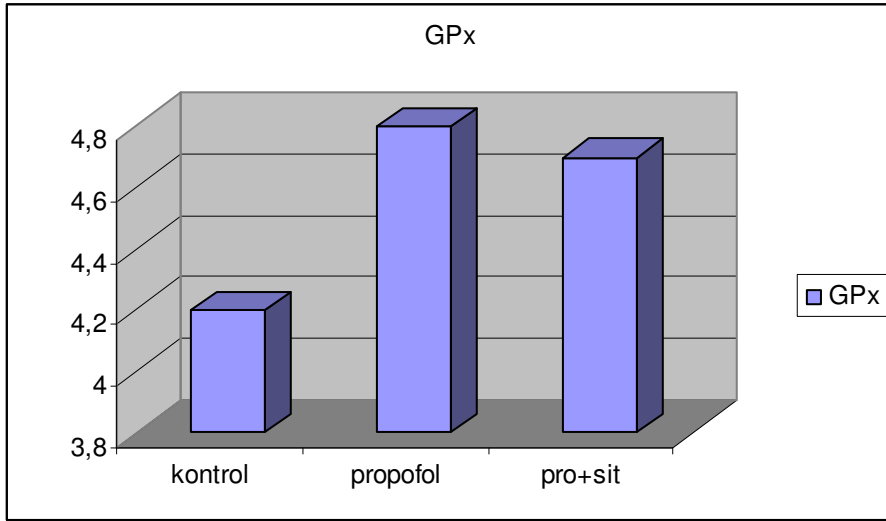
**Grafik 2;** Gruplar arasındaki SOD aktivitesi değerleri

Propofol-sitikolin ve propofol grubunda kontrol grubuna göre SOD aktivitesindeki artış görölüyor. Her iki gruptaki bu artış istatistiksel olarak anlamlıydı. Özellikle propofol grubundaki yükseklik propofolün, güçlü bir antioksidan olduğunun göstergesidir. (Tablo 4, Grafik 2)

### 3.4.4.GPx değerleri

Gruplar	Sayı	GPx ü/mg protein
Kontrol	13	4,26 ± 1,2
Propofol	12	4,81 ± 2,2
Propofol + Sitikolin	14	4,72 ± 1,6

**Tablo 5;** Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı değerler ortaya çıkmadı.



**Grafik 3;** Gruplar arasındaki GPx aktivitesi değerleri

Kontrol, propofol ve propofol-sitikolin gruplarında ölçülen GPx aktivite düzeylerinde gruplar arası anlamlı bir fark olmadığı tespit edildi. Propofol grubunda, GPx aktivitesi düzeyi diğer gruplara göre daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlılık saptanamadı.(Tablo 5, Grafik 3 )

### 3.5. TARTIŞMA

Zamanımızın en önemli problemlerinden biri haline gelmiş olan kafa travmaları, öldürücü, sakat bırakıcı, uzun süre tedavi ve bakım gerektiren bir patolojidir . Travma sonrası normal fizyolojisi bozulan beyinde oluşan oksidatif metabolitlerin ortamdan uzaklaştırılması, otheregölasyonun da bozulması nedeniyle güçleşmektedir. Ayrıca, beynin oksidatif streslere karşı savunma mekanizmasının diğer organlara göre daha az olduğu bilinmektedir (2). Bu nedenle beynin antioksidan mekanizmalarının desteklenmesi gerekmektedir. Travmaya maruz kalan beyin, oksidanlara bağılı oluşan ikincil hasardan korunduğı oranda normal fizyolojisine dönebilir (2).

AKT'lı hastaların tedavisinde birçok teşhis ve tedavi metodlarının kullanıma girmesine rağmen morbidite ve mortalite oranı halen yüksek seyretmektedir (11). BBT ve MRG gibi modern görüntüleme metodlarının kullanılması ile intrakranial patolojiler kolaylıkla teşhis edilebilmektedir. Ayrıca serebral perfüzyon sintigrafisi, KİB ölçümü ve TKD'in kullanıma girmesi ile SKA, beyin oksijenizasyonu ve beyin ödeminin seyri hakkında önemli bilgiler elde edilebilmektedir (61). Mekanik ventilatör kullanımı ile de hastanın oksijenizasyonunun



kontrolünde önemli başarılar elde edilmesine rağmen, AKT'nın tedavisinde istenen sonuçlara henüz ulaşamamıştır.

Travma nedeniyle oluşan primer hasarı takiben ilerleyen dakikalar, hatta günler içinde ortaya çıkan sekonder beyin hasarının fizyopatolojik mekanizması henüz tam olarak bilinmemekle birlikte, son yıllarda bazı hücrel ve biyokimyasal faktörler üzerinde çalışmalar yoğunlaşmıştır. Sekonder beyin hasarının prognozu önemli ölçüde olumsuz etkilediği gösterilmiştir. Bu nedenlerin bir kısmı önlenebilir ve ortaya çıkan hasar azaltılabilir (31), böylece mortalite ve morbiditenin azaltılması mümkün olabilir. Travma sonucu beyinde antioksidan mekanizmalar arası dengelerin bozulması ile açığa çıkan serbest oksijen radikallerinin oluşturduğu LP, sekonder beyin hasarının önemli nedenlerinden birisidir. Travmatik iskemi sonrası oluşan nöronal hasarı önlemek ve nörolojik kötü sonuçları düzeltmek için SOR üretimini veya dağılımını azaltmak gerekmektedir. SOR önleyicilerin tedavi edici etkileri ile SSS'de travma ile gelişen veya iskemi sonrası oluşan klinik ve histopatolojik olayları iyi yönde etkilediği bildirilmiştir (4).

İnsanlardaki kafa travmasına benzer deneysel model oluşturmak üzere çeşitli metodlar geliştirilmiştir (117,122,123). Ancak, yaygın beyin hasarını laboratuvar şartlarında oluşturmak oldukça güçtür. Direkt kraniuma, dura üzerine ya da durayı açıp direkt nöral dokuya travma uygulanması şeklindeki metodlara ek olarak deney hayvanlarında sıvı kullanılarak yapılan vurmalar (sıvı perküsyon) şeklinde travmatik hasar metodları da geliştirilmiştir (122,123). Mekanik travmanın sağlam kafatasına uygulanması direkt dura üzerine travma oluşturmaktan daha diffüz hasara yol açmaktadır (124). İnsanlarda sık görülen diffüz kafa travması ile benzerliği nedeniyle bu çalışmada Marmarou ve arkadaşlarının (117) tanımladığı kafatasının sağlam kaldığı kapalı kafa travması modeli esas alınarak yapılmıştır.

Beyin dokusu birçok özelliği nedeni ile SOR hasarına daha çok yatkın bir organdır. Bunlar kısaca aşağıda sıralanmıştır (125).

- 1) Beyin dokusunu oluşturan hücrelerin membranları lipid bakımından diğer organların hücrelerinden daha zengindir.
- 2) Nöronların membran/sitoplazma oranları diğer hücrelere göre daha büyüktür, yani oran membran yönüne doğru kaymıştır.
- 3) Oksidatif metabolik aktivite oldukça yüksektir.
- 4) Oksidan strese koruyucu enzimler olan antioksidan enzimler, özellikle de CAT ve glutatyon peroksidaz aktiviteleri düşüktür.
- 5) Spesifik nörokimyasal reaksiyonlarla endojen olarak fazla miktarda SOR üretilmektedir. Bunun en iyi örneği dopamin oksidasyonudur.

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

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

Beyin dokusu bütün bu özellikleri dolayısıyla oksidatif strese diğer doku ve organlardan daha yatkındır. Bu yüzden korunma ihtiyacı diğer dokulardan daha fazladır. Bunların dışında ayrıca beyin diğer organ ve dokulara göre fazladan serbest radikal üretiminin arttırıldığı bazı metabolik yollara sahip olduğu görülmektedir. Bu yollar özetle dopamin, adrenalin ve noradrenalin gibi yıkıldığında serbest radikal üretime sebep olan hormonlardır (126). Ayrıca bunların ara ürünleri de aynı şekilde ootoksidasyona uğrayarak SOR üretimini arttırabilmektedir. Özellikle iskemi, hipoksi ve travma gibi oksijenlenmenin azaldığı veya tamamen ortadan kalktığı durumlarda özellikle reperfüzyondan sonra dışarıdan antioksidanların takviye edilmesine ihtiyaç vardır (125).

Bu deneysel araştırmada kafa travması oluşturulan ratlara, travmanın oluşturacağı ikincil patolojileri engellemek amacı ile gruplara propofol ve sitikolin kombinasyonu birlikte verildi. Beyin dokusunda antioksidan enzimlerden GPx ve SOD aktiviteleri, membran LP'nun son ürünü olan MDA düzeyi ölçüldü. GPx enzim aktivitesinin travma oluşturulan grupta ve travma ile birlikte yukarıda adı geçen ajanların uygulandığı gruplarda hiçbir değişikliğe uğramadığı tespit edildi. Beyin dokusunda antioksidan enzimlerin aktivitelerinin diğer organ ve dokulara göre daha az olduğu bilinen bir gerçektir (127). Buna rağmen SOD enzim aktivitesi propofolun tek başına ve sitikolinle kombine edildiği durumlarda kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Bu deneysel çalışmada elde edilen en çarpıcı bulgular MDA düzeyi ile ilgili bulgulardır. Kontrol grubunda kafa travması oluşturulması beyin dokusunda LP'nun artması ile sonuçlandı. Propofol ve sitikolinin kombine verildiği durumlarda kafa travması sonucu oluşan LP önemli derecede azaldı. Her bir uygulamada (propofol ve propofol-sitikolinin kombine olduğu durumlar) MDA düzeyi kontrol grubunda saptanan düzeyden daha da düşüktü. Propofol ve sitikolinin birlikte verildiği durumlarda beyin dokusunu travmaya karşı koruduğunun açık bir delili olarak LP'nu önleyici etki yapmıştır. Sonuçlara toplu olarak bakıldığında; verilen ajanların travmanın doku hasarı oluştururken kullandığı muhtemel biyokimyasal ve fizyolojik yolları tedavi etme ve koruma amacı ile ratlara verilen ajanların etkisi ile baskı altına alındığı söylenebilir. Bu bulgulardan hareketle her iki ajanın kafa travmasının başlangıç aşamalarında birlikte veya ayrı ayrı verilmesinin ikincil hasara karşı koruyucu olduğu söylenebilir.

Propofolun (2,6-diizopropilfenol) yapısı incelendiğinde E vitamininin yapısına çok benzediği görülmektedir (128). Moleküler yapısında bulunan hidrokarbon zincirler bu bileşiğin tıpkı E vitamini gibi membranları kolayca geçebilmesini veya burada lokalize olarak oksidatif strese karşı bir duvar oluşturmasını sağlamaktadır. Dolayısıyla E vitaminine benzer olarak taşıdığı gruplar antioksidan özelliklerinin de aynı zamanda temelini oluşturmaktadır (129).

Kafa travmasından kısa süre sonra oluşmaya başlayan ve hızla ilerleyen beyin ödemi, birçok patolojik sürecin başlamasına neden olmaktadır. Bunlardan en önemlilerinden biri de hiç şüphesiz damarsal yapıların baskı ile daralarak hipooksijenasyona ve ayrıca anoksiye neden olmasıdır. Beyin travmaya maruz kaldığında, serebral otonöregülasyon bozulur ve küçük serebral arterler genişler, kapiller hidrostatik basınç artar, kan plazması intersellüler alana geçerek beyinde dolaşım bozukluğu meydana gelir (10). Dolayısıyla travma sonrasında ardı sıra meydana gelen olaylar kısmen iskemi tablosuna benzemektedir (130). Beyinde bu tür hasarlarının önüne geçmek için birçok ajan denenmiştir, bunların en önemlilerinden biri E vitamindir (131,132,133). E vitamini yapısında bulundurduğu hidroksil grubu nedeniyle elektron alıp verme özelliği kazandığından dolayı antioksidan karakterli bir vitamin olarak bilinmektedir. Ayrıca yapısında bulunan uzun hidrokarbon zinciri ve halkasal yapılar nedeni ile daha çok lipidlere benzediğinden bütün lipid yapılarını, yani membranları kolayca geçebilmekte veya membranların yapısı içine lokalize olarak oksidatif strese oldukça yatkın olan lipid yapılarını membranların oksidatif stres sonucu olarak gelişebilecek LP'na karşı korumaktadır. Geçiş elementlerinin veya redoks potansiyeline sahip elementlerin varlığında özellikle hidrojen peroksitten Fenton reaksiyonu olarak bilinen bir reaksiyonla daha potent bir SOR olan hidroksil radikali ( $\text{OH}^\cdot$ ) üretilmektedir. Bu radikalın yarı ömrü çok kısa olmakla birlikte bulunduğu ortamdaki kimyasal bileşiklerle veya yapılarla kolayca reaksiyona girerek hasar oluşturabilecek kapasitededir (134). Bu hidroksil radikalleri özellikle membranlarda bulunan çoklu doymamış yağ asitlerle reaksiyona girerek LP'na neden olmakta, membranın üç boyutlu yapısını değiştirmekte, membran içinde lokalize olan ve transporter, reseptör veya yapısal fonksiyon gören proteinlerin fonksiyonlarını etkilemekte, membranın geçirgenliğini değiştirmekte ve seçici geçirgen özelliğini yok etmektedir. Ayrıca kalsiyumun sitoplazmik konsantrasyonunun aşırı artması sonucu, bu iyonun ikinci haberci fonksiyonu görmesinden dolayı birçok metabolik süreci tetiklemekte, hücreler kontrolü kaybettiğinden dolayı apoptozis veya nekroz meydana gelmektedir (135). Bunların dışında ortamda bulunan anormal miktardaki süperoksit radikali ( $\text{O}_2^\cdot$ ), yine nitrik oksit sentaz (NOS) enzimleri tarafından sentez edilen NO ile birleşerek peroksinitrit ( $\text{ONOO}^\cdot$ ) üretme eğilimindedir (136).

Peroksinitrit ise çok kuvvetli bir oksidan ajandır. Hücre içinde veya hücreler arası sıvıda oluştuğunda biyomoleküllere etki ederek onların yapısını bozmakta ve zarar vermektedir. Aminoasitler, proteinler, lipidler, DNA ve RNA dahil olmak üzere diğer SOR türleri gibi bütün biyolojik yapılara zarar vermektedir. Görüldüğü gibi SOR türlerinin birbirleri ile reaksiyonlarında oluşan ikincil ürünler de oksidatif stresin zararlı etkilerine katkıda bulunmaktadır.

Anestezik bir ajan olan propofol aynı zamanda yoğun bakım ünitelerinde sedatif olarak da kullanılmaktadır. Bu ajan yaklaşık olarak son on yıl antioksidan özellikleri nedeni ile de ayrıca ilgi odağı olmuştur (137,117). Bu etkileri hem *in vitro* hem de *in vivo* deneylerde gösterilmiştir (138,139).

Serbest radikaller endojen ve eksojen yollarla sürekli olarak üretilmekte olup fizyolojik koşullarda bunları yok eden antioksidan sistem ile dengede olduğu için herhangi bir sorun oluşturmazlar. Membranlarda prostaglandin sentezi, mitokondrial ve mikrozomal elektron transport sistemleri, oksidan enzimler ve diğer bazı yollar endojen olarak serbest oksijen radikallerinin üretildiği yerlerdir. Bu üretilen SOR veya daha genel bir sınıflama ile reaktif oksijen türleri antioksidan özellikli proteinler, enzimler ve kimyasal bileşiklerle sıkı bir şekilde kontrol altında tutulurlar (140). Oksidatif stresin artması ve/veya antioksidan sistemin zayıflaması, SOR kaynaklı hasarların oluşması için başlangıç aşamasını oluşturmaktadır. Bu şekilde dengenin vücudun aleyhine bozulması en sıklıkla iskemi reperfüzyon hasarlarında kendini göstermektedir. Örneğin nörolojik bozukluklardan inme, iskemi reperfüzyon hasarını anımsatan özelliklere sahip olan ve oksidatif stresin büyük rol oynadığı klinik bir patolojidir (126,141,142)

SSS'de travma sonrası hücre membranı, LP ve oksijen radikal formasyonunun fizyopatolojik önemi hakkında geniş araştırmalar yapılmıştır. Nöronal, glial ve vasküler hücre membranlarında ve miyelinlerde meydana gelen SOR'ne bağlı LP, doku hemorajisi sonrası hemoglobin, transferrin ve ferritinden salınan serbest demir ve düşük pH tarafından katalizlenir. MDA, SSS'de LP'nun başlıca yıkım ürünüdür (143)

Travmatik beyin ödeminin önemli bir nedeni de bozulmuş KBB'den eksitatör amino asitler, lökotrienler, serbest radikaller, bradikinin, serotonin, histamin ve araziidonik asit gibi kimyasal mediatörlerin aktivasyona geçmesidir (143). Willmore ve Rubin (144) ratlarda LP ürünü olan MDA'nın doku seviyesi ile fokal ödemin orantılı olduğunu göstermişlerdir.

Hall ve arkadaşları (145), 1993 yılında yaptıkları çalışmada ratlarda deneysel AKT'sı oluşturmuşlar ve OH<sup>-</sup> radikali seviyesini spektrofotometrik yöntemle ölçmüşlerdir. OH<sup>-</sup> radikallerinin travmadan hemen sonra artmaya başladığını ve 1 saat sonra ciddi en üst düzeye

ulaştığını göstermişlerdir. OH<sup>-</sup> radikallerinin vasküler endotelde hasar oluşturdukları ve sonuçta KBB'ni bozarak beyin membranlarında LP'nu başlattıklarını belirtmişlerdir.

Smith ve arkadaşları (146), ratlarda oluşturdukları deneysel AKT'sı çalışmasında KBB bozulmasını Evans Blue boyası ile göstermişler. Travmadan sonra 5 ile 60 dakika arasında KBB hasarının belirgin olduğunu ve buna paralel olarak LP oluşmasında anahtar rol oynayan OH<sup>-</sup> radikali seviyesinin arttığını göstermişlerdir. Aynı çalışmada travmadan sonra verilen trilazad mesylate'nin KBB geçirgenliğini %52 azalttığını ve OH<sup>-</sup> radikalleri konsantrasyonunu azaltarak membran LP'nu inhibe ettiğini belirtmişlerdir.

Kaptanoğlu ve arkadaşları (147), deneysel omurilik travmasında tiyopental ve propofolün antioksidan etkileri ve mikro yapısal bulgularını araştırmışlar. Çalışma kapsamında 50 adet Wistar türü erkek sıçan, 5 gruba ayrılmıştır. 1. grup, kontrol grubudur. Sıçanlara sadece laminektomi uygulanmış ve cerrahi müdahaleden 1 saat sonra non-travmatize omurilik örnekleri alınmıştır. Diğer tüm sıçanlar, ağırlık düşürme tekniğiyle 50 g/cm kontüzyon zedelenmesine maruz bırakılmışlardır. 2. gruptaki sıçanlara, sadece omurilik travması uygulanmış; 3. gruptaki sıçanlara travmadan hemen sonra intraperitoneal olarak 1 ml. intralipid solüsyon (plasebo); 4. gruptaki sıçanlara tek doz 15 mg/kg tiyopental; 5. gruptaki sıçanlara ise travmadan sonra 40 mg/kg tek doz intraperitoneal propofol verilmiştir. Travmadan 1 saat sonra 2, 3, 4 ve 5 no'lu gruplardan doku örnekleri alınmıştır. LP, omurilik dokusundaki MDA konsantrasyonu ölçülerek belirlenmiştir. Omuriliğin mikro yapısı, elektron mikroskobu ile tespit edilmiştir. Kontüzyon injurisi, lipid peroksidasyonda artışa eşlik etmektedir. LP, 4. ve 5. gruplarda travma grubuna kıyasla anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Mikro yapısal bulgulara göre 4.gruptaki sıçanlar, omurilik travmasından sonra minör hasara maruz kalmıştır. Ancak 5. gruptaki sıçanlarda hasar, çok daha belirgindir. Bu sonuçlar, tiyopental ve propofolün LP'nu azalttığını ancak propofolün mikro yapıyı düzeltmediğini göstermiştir.

Öztürk ve arkadaşları (148), sıçanlarda kapalı kafa travması sonrası propofol ve eritropoetin antioksidan özellikleri araştırmışlar. Bu amaçla, kafa travmasına maruz bırakılan sıçanların serumunda oksidatif strese ilişkin endojen endeks değişimlerini değerlendirmişler ve propofol ve/veya eritropoetin (EPO) tedavisinin oksidatif stresin endojen endeks seviyesini değiştirip değiştirmediğini tespit etmişlerdir. Çalışmada Wistar Albino türü dişi sıçanlar, 5 gruba ayrılmış: sham grubu, kontrol grubu, propofol grubu, EPO grubu ve EPO+propofol grubu. Deneysel prosedürün sonunda serumdaki MDA ve NO düzeylerinin yanısıra SOD ve ksantin oksidaz (XO) aktivitesinin belirlenmesi için intrakardiyak kan alınmıştır. Kontrol TBİ grubunun serum MDA düzeyi, sham grubundaki serum MDA

düzeinden önemli ölçüde daha yüksek bulunmuştur ( $p<0.012$ ). Propofol, EPO ve propofol+EPO gruplarındaki serum MDA düzeyleri, kontrol grubundakine göre daha düşük bulunmuştur (sırasıyla  $p<0.039$ ,  $p<0.030$  ve  $p<0.018$ ). Serum NO düzeyi TBİ grubunda daha yüksek bulunmuştur. Ancak sham grubuyla karşılaştırıldığında bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0.092$ ). Propofol, EPO ve propofol+EPO uygulaması, serum NO düzeylerini etkili bir biçimde azaltmıştır (sırasıyla  $p<0.002$ ,  $p<0.001$  ve  $p<0.015$ ). Çalışmanın sonuçlarına göre akut dönemde propofol ve EPO uygulanmasının, travma sonrası oluşan oksidatif stres metabolitlerinde anlamlı azalmalara neden olduğu belirtilmiştir.

Ergün ve arkadaşları (149), sıçanlarda global serebral iskemiden sonra propofolün nöroprotektif etkisini incelemişler. Bu çalışmada sıçanlarda “4 damar kapatma yöntemi” kullanılarak serebral iskemireperfüzyon injurisinde propofolün nöroprotektif etkiye sahip olduğunu gösterilmiştir. MDA düzeyini, iskemik dokudaki LP gösteren bir marker olarak kullanmışlar ve propofolün beyin iskemisinin indüklediği nöronal ölümün inhibisyonunda rol oynadığı sonucuna varmışlardır.

Yamaguchi ve arkadaşları (150), gerbillerin hipokampal CA1 bölgesinde geçici önbeyin iskemisinin indüklediği gecikmiş nöronal ölümle ilgili olarak propofolün LP’nu önleyip önlemediğini araştırmışlar. LP, MDA düzeyine bakılarak belirlenmiştir. Ayrıca hipokampal CA1 bölgesindeki histopatolojik değişiklikler de incelenmiştir. Sonuç olarak propofolün hem LP’nu önlediği hemde hipokampal CA1 bölgesindeki gecikmiş nöronal ölümü azalttığı bildirilmiştir.

Sitikolin, fosfolipid ve asetilkolin sentezine aracılık eden ve kolin donörü olan “B vitamin kolinin” bir formudur. Sitikolin, membran fosfolipidlerini özellikle de fosfatidilkolini korumak suretiyle SSS’de iskemik injuriyi azaltır. Akut inmede terapötik amaçlı çalışmalar, farklı sonuçlar göstermektedir. İnmeden sonraki 24 saat içinde egzojen sitikolin tedavisine başlanırsa, hastada tam düzelme sağlanabilir. Sitikolin tedavisi; kafa travması, hafıza kaybı, hafif bilişsel bozukluk ve Alzheimer türü senil demans gösteren yaşlı hastalarda bilişsel fonksiyonu düzeltebilir. Sitikolin, çok düşük bir toksisite profiline sahiptir. Uzun süreli klinik kullanımının ve uzun süre besin takviyesi olarak tüketilmesinin güvenli olduğuna inanılmaktadır. Yakın bir zamanda, 50-75 yaş arası hastalar üzerinde serbest baz sitikolinin terapötik rolünün araştırılması düşünülmektedir (116).

Clark ve arkadaşları (151), sitikolin tedavisinin deneysel intraserebral kanama (İSK) modelinde iskemiyi azaltıp azaltmadığı ve fonksiyonel nörolojik sonucu iyileştirip iyileştirmediğini araştırmışlar. Bu amaçla 68 adet İsviçre albino faresinde (26-36 gr) İSK,

kaudat nükleusun içine kolajenaz enjeksiyon yapılarak indüklenmiştir. Hayvanlara randomize olarak kolajenazdan önce, 24. ve 48. saatlerde 500 mg/kg sitikolin ya da serum fizyolojik intraperitoneal verilmiştir. Hayvanlar, 28 puanlı nörolojik skalaya göre kategorilendirilmiş ve İSK'dan 54 saat sonra öldürülmüşlerdir. Beyin dokularından kesitler alınmış ve hematomun volümü, total lezyon ve iskemik injuri belirlenmiştir. Sitikolinle tedavi edilen hayvanlar, plasebo ile tedavi edilen hayvanlara göre daha iyi bir nörolojik iyileşme göstermiştir. Hematomun volümü bakımından 2 grup arasında bir fark yoktur. Ancak sitikolinle tedavi edilen grupta iskemik injurinin volümü, plasebo ile tedavi edilen gruptaki iskemik injurinin volümden daha düşüktür. Sonuç olarak İSK hayvan modelinde sitikolinle tedavi, fonksiyonel durumu önemli ölçüde düzeltmiş ve hematoma çevreleyen iskemik injurinin volümünü azaltmıştır. Bu çalışma, klinik İSK tedavisinde sitikolinin potansiyel rolünü desteklemektedir.

Çakır ve arkadaşları (152), deneysel spinal kord travmasında (SKT) sitikolinin etkilerini araştırmışlar. Bu amaçla 20 adet erişkin wistar sıçanı, 4 gruba ayırmışlar; kontrol, travma, plasebo ve sitikolin grubu. SKT, ağırlık düşürme tekniği kullanılarak gerçekleştirilmiştir. 300 mg/kg sitikolin, travma indüklendikten 5 dakika sonra intraperitoneal olarak verilmiştir. Hayvanlar öldürülmüş ve SKT'dan 48 saat sonra zedelenmiş omurilikten 1 cm uzunluğunda doku örnekleri alınmıştır. LP, TBA testi ile belirlenmiştir. Sitikolinle tedavi edilen grubun LP ölçümleri ve motor skorları, diğer travma gruplarına göre anlamlı derecede az bulunmuştur. Sonuç olarak sitikolinin, SKT'dan sonra LP azalttığı ve motor skorları düzelttiğini belirtmişlerdir.

Adibhatla ve arkadaşları (93), serebral iskemide nöroprotektif mekanizmalar ve sitikolinin bu mekanizmalardaki rolünü araştırmışlar. Fosfatidilkolinin (PtdCho) biyosentezine aracı olan sitikolin, çeşitli SSS travmalarında ve beyinle ilgili patolojik olgularda yararlı olduğu gösterilmiştir. Sitikolin, inmeyle ilgili birkaç faz III klinik çalışmada sonuçları optimize edilmiştir. Konu ile ilgili sınırlı sayıda deneysel veriye rağmen sitikolinin terapötik etkisi, injurili beyinde PtdCho sentezi stimülasyonuna bağlanmaktadır. Bu çalışmada, sitikolinin etkinliğinden sorumlu bazı özelliklere ışık tutulmaya çalışılmıştır. Serebral iskemi ile ilgili çalışmalar, sitikolinin sfingomyelin ve PtdCho sentezini artıran, ancak yıkıcı süreçleri (fosfolipaz aktivasyonu) inhibe eden etkiye sahip olduğunu ortaya koymaktadır. Bu çalışmaya göre sitikolinin nöroprotektif kapsamındaki özellikleri şunlardır: 1-Kardiyolipin ve sfingomyelinini korumak, 2- Fosfatidietanolamin ve PtdCho'nun araşidonik asit içeriğini korumak, 3- PtdCho düzeyini kısmen düzeltmek, 4-Glutatyon sentezini ve glutatyon reduktaz aktivitesini stimüle etmek, 5- LP'nu azaltmak, 6- Na-K ATPaz aktivitesini restore etmek. Sitikolinin gözlenen bu etkileri, fosfolipaz A2 aktivasyonunun azalmasıyla

açıklanabilir. Ayrıca sitikolinin; tirozin hidroksilaz aktivitesinin stimülasyonuna ve dopamin salınımına katkı sağladığı da belirtilmiştir.

Yine Adibhatla ve arkadaşları (153), serebral iskemide sitikolinin etki mekanizmasını ve klinik etkinliğini araştırmışlar. PtdCho biyosentezine aracılık eden sitikolinin, çeşitli SSS travma modellerinde ve nörodejeneratif hastalıklarda faydalı olduğu gösterilmiştir. Serebral iske mi ve reperfüzyondan sonra fosfolipaz A2 (PLA2) yoluyla PtdCho hidrolizi, araşidonik asit (ArAc) ve lizo-PtdCho üretir. ArAc oksidatif metabolizması, reaktif oksijen türleri ve lipid peroksid oluşumuyla sonuçlanır. Lizo-PtdCho (PtdCho biyosentezinde hız sınırlayıcı enzim) sitidin trifosfat-fosfokolin sitidiltransferaz aktivitesini inhibe eder. Bu da, PtdCho sentezinin bozulmasına neden olur. Sitikolin, serebral iske mi sonrası PtdCho, kardiolipin ve sfingomyelin kaybını, ArAc salınımını azaltırken, glutatyon düzeyini ise anlamlı bir biçimde artırır. Dolayısıyla lipid peroksidasyon son ürünü olan MDA'daki anlamlı azalmaların bu etkiyle olduğunu belirtilmiştir.

Davalos ve arkadaşları (154), akut iskemik inmelere oral sitikolin kullanımıyla ilgili klinik bir çalışma ortaya koymuşlardır. Çalışmanın amacı akut iskemik stroklu hastalarda oral sitikolinin etkisini önceki klinik çalışma verileriyle değerlendirmektir. Primer etkinlik için seçilen nihai nokta, hastalardaki iyileşmenin değerlendirilmesidir. Buna göre çeşitli dozlarda (500, 1000 ve 2000 mg) oral sitikolin kullanan 4 çalışma grubu tanımlanmıştır. Oral sitikolinle ilgili tüm prospektif, randomize, plasebo-kontrollü, çift-kör klinik çalışmalar sistematik olarak araştırılmıştır. Her bir hastaya ait veri, ilgili çalışmadan alınmış ve tek bir veri tabanında toplanmıştır. 1652 hastadan 1372'si, gereken kriterlere sahipti. (Bu hastaların 583'ü plasebo; 789'u sitikolin almıştır). 3 aylık iyileşme, plaseboyla kıyaslandığında en iyi sonuç, 2000 mg sitikolin dozuyla sağlanmıştır. Nitekim bu dozda hastaların % 27.9'u iyileşme göstermiştir. Sonuç olarak modere ve ciddi inmeli hastalarda ilk 24 saat içinde oral sitikolinle tedavi, 3 ayda tam iyileşme olasılığını artırmakta olduğunu belirtilmiştir.

Moldonada ve arkadaşları (155), ciddi veya modere kafa travmalı 216 hasta üzerinde kör bir randomize çalışma yapmışlardır. Bu çalışmada, konvansiyonel tedavi alan hastaların durumu ile sitikolin tedavisi alan hastaların durumunu karşılaştırılmıştır. Çalışma sonuçlarına göre sitikolin, hastaların genel durumunu düzelmiş, ayrıca hastalarda motor, kognitif ve psikik düzelmeler kaydedilmiş ve ciddi kafa travması ile gelen hastaların hospitalizasyon sürelerini kısalttığı belirtilmiştir.

Başkaya ve arkadaşları (156), sitikolinin travma sonrası bozulan KBB ve beyin ödemi üzerindeki nöroprotektif etkilerini araştırmışlardır. Bu amaçla Sprague-Dawley türü sıçanlarda %1.5'lük halotan kullanılarak anestezi indüklendikten sonra 3 ml/saniye hıza sahip "Kontrollü



Kortikal Darbe” (CCI) cihazı kullanılarak deneysel TBİ oluşturmuşlar. Beyin ödemi ve KBB yıkımı çalışmalarında kullanılan 4 adet sham grubu hayvanına aynı cerrahi prosedür uygulanmış, ancak herhangi bir travma oluşturulmamış. Beyin ödemi, travmadan 24 saat sonra ıslak-kuru yöntemi kullanılarak; KBB yıkımı ise TBİ’den 6 saat sonra Evans Mavisini yöntemi (EBD) kullanılarak değerlendirilmiştir. Travmatik beyin injurisi ile injurili kortekste ve ipsilateral hipokampüste Evans Mavisini ve su muhtevası yüzdesi artışı indüklemiştir. Sitikolin tedavisinde 50 mg/kg doz önemli bir etki göstermemiştir. 100 mg/kg sitikolin dozu beyin ödemi sadece injurili kortekste, Evans Mavisini ise hem hipokampüste hem de kortekste azaltmıştır. 400 mg/kg sitikolin, beyin ödemi ve KBB bozulmasını önemli ölçüde azaltmıştır. Sonuç olarak bu çalışma, deneysel TBİ sonrası sitikolinin sadece injurili kortekste değil aynı zamanda beyin injurilere açık bir bölgesi olan hipokampüste de doza bağlı nöral koruyucu etkiye sahip olduğunu göstermektedir. Yine bu çalışmada, post travmatik sekonder patolojilerde sitikolinin etkili bir nöroprotektif ajan olduğu belirtilmektedir.

Biz bu çalışmada yukarıda bahsedilen tartışma konularının ışığı altında aşağıdaki sonuçlara vardık;

1- Ağır kafa travmalı olgularda prognozu, travma anında meydana gelen birincil zedelenmeler ve daha sonra ortaya çıkan ikincil zedelenmeler belirlemektedir. Travma anında olan birincil zedelenmelerin önüne geçemeyiz, ancak ikincil zedelenmeler önlenabilir veya azaltılabilir. Bu da ikincil zedelenmelerin ortaya çıkmasına sebep olan fizyopatolojik olaylar serisinin önceden bilinmesini gerektirmektedir.

2- İkincil hasarların önlenmesinde, günümüzde tedavi amaçlı olarak birçok ajan kullanılmaktadır. Bu ajanların çoğundaki ortak etki antioksidan enzim sistemi ve/veya LP’nu önlemeyi amaçlamaktadır.

3- Propofolün, bilinen en güçlü antioksidanlardan biri olan E vitaminine benzer olarak taşıdığı moleküler gruplar, antioksidan özelliklerinin de aynı zamanda temelini oluşturmaktadır. Sitikolin ise, hücre membranı fosfolipidlerinin biyosentezinde aracı olarak görev yapan kompleks bir organik moleküldür. Membran fosfolipidlerinin parçalanmasını inhibe eder ve sistemik kolin rezervlerinin korunmasına yardımcı olur.

4- Sitikolin, artırılmış fosfatidilkolin sentezi yoluyla nöronal membran onarımı ve asetilkolin üretimi yoluyla yıkıma uğramış kolinerjik nöronların onarımına katkıda bulunur. Dolayısıyla sitikolin, membran fosfolipidlerini (özellikle fosfatidilkolinleri) korumuş ve

nöronal hücre ölümünü engellemiş olur. Sitikolindeki bu nöroprotektif etki, travma sonrası gelişen ikincil patolojileri önleyebilir.

5- Sitikolin terapötik amaçlı olarak, kafa travmalı hastalarda, omurilik travmasında, serebral iskemide, Parkinson hastalığında, Alzheimer hastalığında, vasküler demansta, intraserebral kanamalarda son on yıl içerisinde kullanım alanına girmiştir. Ayrıca travma sonrası bozulan kan beyin bariyeri ve beyin ödemi üzerindeki nöroprotektif etkilerini ortaya koyan çalışmalar da mevcuttur.

6- Propofolün antioksidan sistem üzerine etkilerinin yanında, travma sonrası ortaya çıkan artmış kafa içi basıncını, serebral kan akımını azaltarak düşürür. Ayrıca serebral oksijen tüketimini düşürerek, oluşabilecek iskemik hasarı önlemeye yardımcı olur.

7- Klinik açıdan düşünüldüğünde, kafa travması ile getirilmiş acil vakaların ameliyatlarında seçilmesi gereken anestezik ajanın aynı zamanda oksidatif stresi azaltıcı etkisi ve travmanın ikincil patolojilerini önleme kapasitesine sahip olması gerekmektedir. Propofol bu açıardan uygun bir ajan gibi görünmektedir.

8- Çalışmamızda yukarda bahsedilen ajanların özellikle kombine etkileri araştırıldı. Kombine gruptaki MDA düzeyleri, kontrol grubu ve Propofol grupları ile karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu. Propofol uygulanan grupta da MDA düzeyleri kontrol grubuna göre düşük bulundu. Ancak kombine grupta kullanılan sitikolinin bu anlamlı düşüşten esas sorumlu ajan olduğu görülüyor. Propofolün LP'nu önlemede başarılı olmasının yanında, tek başına çok ciddi düzeylerde MDA'yı düşürmediğini tespit ettik. Yalnız SOD antioksidan enzim aktivitesindeki artış, hem propofol hem kombine grupta istatistiksel olarak anlamlıydı. Yani propofolün antioksidan enzim sistemi aktivitesi üzerine etkilerinin, LP üzerine olan etkilerinden daha anlamlı olduğu tesbit edildi. Sitikolinin ise antioksidan enzim aktivitesi üzerine çok etkili olmadığını, ancak LP üzerine etkili olduğu belirlendi. Kombine kullanımın ise, her iki ajanının birbirlerine sinerjik etki göstermesinden dolayı daha faydalı olduğu görüşünderiz.

9- Bu çalışmanın ışığında yoğun bakımlarda ağır kafa travması geçirmiş hastalar uyutulurlarken propofol anestezisini tercih edip, buna sitikolin tedavisinin eklenmesinin nörolojik iyileşmeyi arttıracakını söyleyebiliriz.

10- Çalışmamız bu iki kombinasyonla yapılmış ilk çalışma olması bakımından da anlamlıdır.

### 3.6. SONUÇ

Antioksidan özellikleri nedeni ile hasarın oluşumunu engelleme veya en azından oksidan süreci geciktirme konusunda başarılı olacağını hipotetik olarak varsaydığımız sitikolin ve propofolün travmanın ikincil hasarlarından koruyucu özellikleri olduğunu tesbit edildi. Beyin gibi oksidatif hasara oldukça yatkın olan bir organın travmadan sonra LP'ndan bu ajanların uygulanması ile korunduğunu, azalan MDA düzeyleri ile gösterildi.

Bu çalışmada, AKT'sı oluşturulan ratlara, travmadan sonra propofol ve propofol+sitikolin kombinasyonu verildi. Bu ilaçların travmaya bağlı LP'na ve antioksidan enzim sistemi aktivitesi üzerine etkileri araştırıldı.

#### **Çalışmamızda aşağıdaki sonuçlar elde edildi:**

- 1) Ratlarda travma sonrası fizyolojik parametrelerde önemli değişiklikler gözlenmedi.
- 2) Propofol ile tedavi edilen grup, kontrol grup ile karşılaştırıldığında, daha düşük MDA düzeyleri elde edildi. Ama istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p= 0,462$ ). Ancak SOD enzim aktivitesinde kontrol gruba göre anlamlı artış mevcuttu ( $p= 0,009$ ).
- 3) Propofol ile tedavi edilen grup, kombine (propofol+sitikolin) grup ile karşılaştırıldığında, kombine grupta MDA düzeyleri istatistiksel olarak düşüktü ( $p= 0,002$ ). Aynı tedavi grupları SOD açısından karşılaştırıldığında ise fark bulunamadı (Her iki grupta da kontrol gruba göre SOD enzim aktivitesi daha yüksek bulundu).
- 4) Bütün gruplarda GPx enzim aktivitesinde bir değişikliğe rastlanmadı. Tedavi gruplarında GPx artmış olmasına rağmen istatistiksel olarak bu artış anlamsız bulundu.

## 4. KAYNAKÇA

- 1- Kraus JF, Black MA, Hessel M, et al. The incidence of acute brain injury and serious impairment in a defined population. *Am J Epidemiol* 1984; 119:186-201.
- 2- Özben T: Pathophysiology of cerebral ischemia. Mechanisms involved in neuronal damage. In: *Free Radicals, Oxidative stress, and Antioxidants* (Eds. Özben T). Plenum Press, New York, 1998, 163-187.
- 3- Jennett B, Galbraith S. Head injuries: Pathology and natural history of head injury. An introduction to neurosurgery (4 th ed). William Heinemann, London 1983, pp 214 – 233.
- 4- Hall ED, Braughjer JM. Central nervous system and stroke. II. Physiological and pharmacological evidence for involvement of oxygen radicals and lipid peroxidation. *Free Radic Biol Med* 1989; 6:303-313.
- 5- Sagara Y, Hendler S, Khoh-Reiter S, Gillenwater G, Carlo D, Schubert D, Chang J: Propofol hemisuccinate protects neuronal cells from oxidative injury. *J Neurochem* 1999; 73: 2524-2530.
- 6- Robert J.Dempsey, M.D., and Vemuganti L. Raghavendra Rao, Ph. D. CDP-choline treatment to decrease traumatic brain injury-induced hippocampal neuronal death, cortical contusion volume, and neurological dysfunction in rats. *J. Neurosurg* 98:867-873,2003
- 7- Lozano R. CDP-Choline in the treatment of cranio-encephalic trauma. *J. Neurol Sci.* 1991;103:43-47
- 8- Becker DP, Gade GF, Young HF and Feuerman TF. Diagnosis and treatment of head injury in adults. In: Youmans JR (ed), *Neurological Surgery Vol: 3 (Vascular Disease and Trauma)*. WB Saunders, Philadelphia 1990, 2018 – 2019.
- 9- Gennarelli TA. Head injury in man and experimental animals. Clinical aspects. *Acta Neurochr* 1983; 32 (supp): 1 – 13.
- 10- Gökalp HZ, Erongun U: Kafa travmaları Nöroşiruji Ders Kitabı Ankara Mars, 1988; 202-234.

- 11-** Jagger J, Levine J, Jane J, et al. Epidemiologic features of head injury a predominantly rural population. *J Trauma* 1984; 24:40-44.
- 12-** Kraus JF, McArthur DL. Epidemiologic aspects of brain injury. *Neurol Clin* 1996; 14:435-450.
- 13-** Iacoangeli M, Roselli R, Pompucci A, Scerrati M. Acute management of head injury. *Contemp Neurosurg* 2000; 22:1-8.
- 14-** Kraus JF, McArthur DL, Silverman TA, Jayarama M. Epidemiology of brain injury. Narayan RK(eds), *Neurotrauma*. McGraw Hill Company, New York 1996 ; pp:16-17.
- 15-** Jennett B, Bond M. Assessment of outcome after severe brain damage. A practical scale. *Lancet* 1975; 1:480-484.
- 16-** Marshall LF, Marshall SB, Klauber MR et al. The diagnosis of head injury requires a classification based on computed axial tomography. *J Neurotrauma* 1992; 9:(Suppl 1): 287-288.
- 17-** Chesnut RM, Marshall LF, Klauber MR, et al. The role of secondary brain injury in determining outcome from severe head injury. *J Trauma* 1993; 34:216-222.
- 18-** Schmid R, Zausinger S, Hungerhieber E, et al. Superior neuroprotective efficacy of a novel antioxidant (U-101033E) with improved blood-brain barrier permeability in focal cerebral ischemia. *Stroke* 1997; 28:2018-2024.
- 19-** Jennett B, Lindsay KW: *Temel Nöroşürürji*. Çeviri: Özcan OE, Turgut M, Açıköz B. 1994; 229-232.
- 20-** Brightman MW: The anatomic basic of the blood-brain barrier. In Neuwalt EA (ed): *İmplication of the blood-brain barrier and its manipulation*. NY Plenum Medicales Book, Volume 1, 1989; pp: 53-58.
- 21-** Weed LH, Mc Kibben PS: Pressure changes in the cerebrospinal fluid following intravenous injection of solutions of various concentrations. *Am J Physiol* 1919; 48: 512-530.
- 22-** Alp H: *Beyin Ödemi*. *Temel Nöroşürürji 1*. Ankara 1997; s. 1-15
- 23-** Whal M, Utenberg A, Baetmann A, Schilling L: Mediators of Blood –Brain Barrier Dysfunction and Formation of Vasogenic Brain Edema. *J Cereb Blood Flow Metab* 1988; 8: 621-634.
- 24-** Klatzo I: Neuropathological Aspects of Brain Edema. *J Neuropathol Exp* 1967; 26: 1-14.
- 25-** Miller JD: Traumatic brain swelling and edema. In Cooper PR (ed): *Head injury*. Baltimore, Williams and Wilkins 1993; 331-353.
- 26-** Pollay M: *Blood Barrier; Cerebral Edema*. Wilkins RH, Rengachary SS(eds): *Neurosurgery*, Mc Graw Hill, New York, Second Edition, Volume I, 1996; pp: 335-340.

- 27-** Toole JF, Patel AN. Clinical physiology of the cerebral circulation. Cerebrovascular disorders. Hill Book, New York 1974, pp: 53-67.
- 28-** Bauma GJ, Muizelar JP, Chol SC, et al. Cerebral circulation and metabolism after severe traumatic brain injury: the elusive role of ischemia. *J Neurosurg* 1991; 75:685-693.
- 29-** Obrist WD, Langfitt TW, Jaggi JL, et al. Cerebral blood flow and metabolism in comatose patients with acute head injury. Relationship to intracranial hypertension. *J Neurosurg* 1984; 61:241-253.
- 30-** Sioutos P, Orozco J, Carter LP, et al. Continuous regional cerebral cortical blood flow monitoring in head-injured patients. *Neurosurgery* 1995; 36:943-950.
- 31-** Miller JD, Piper IR, Jone PA. Pathophysiology of head injury. Narayan RK, Wilberger JE, Povjishock JT (eds). *Neurotrauma*. McGraw Hill Company, New York 1996; pp: 61-70.
- 32-** Kocsis B, Fedina L, Pasztor E. Effect of preexisting brain ischemia on sympathetic nerve response to intracranial hypertension. *J Appl Physiol* 1991; 70:2181-2187.
- 33-** Miller JD. Head injury and brain ischemia: Implications for therapy. *Br J Anaesth* 1985;57:120-129.
- 34-** Marmarou A, Eisberg HM, Foulkes MA, Marshall LF, Jane JA. Impact of ICP instability and hypotension on outcome in patients with severe head trauma. *J Neurosurg* 1991; 75:59-66.
- 35-** Miller JD, Sweet RC, Narayan R, Becker DP. Early insults to the injured brain. *JAMA* 1978; 240:439-442.
- 36-** Gade GF, Becker DP, Miller JD, Dwan PS. Pathology and pathophysiology of head injury. In: Youmans Jr. (ed), *Neurological Surgery*. (Vol 3) WB Saunders, Philadelphia 1990, pp:1987-1993.
- 37-** Rosner MJ, Coley IB. Cerebral perfuzyon pressure, intracranial pressure and head elevation. *J Neurosurg* 1986; 65:636-641.
- 38-** Unterberg A, Keining K, Schmeidek P, et al. Long term observations of intracranial pressure after severe head injury. The phenomenon of secondary rise of intracranial pressure. *Neurosurgery* 1993; 32:17-24.
- 39-** Miller JD, Butterwirth JF, Gudeman SK, Seeker DP. Further experience in the management of severe head injury. *J Neurosurg* 1981; 54:289-299.
- 40-** Marshall LF, Smith RW, Shaphiro HM. The outcome with agressive treatment in severe head injuries. Part 1. The significance of intracranial pressure monitoring. *J Neurosurg* 1979; 50:20-25.

- 41-** Bauma GJ, Muizelaar JP, Stringer WA, et al. Ultra early evaluation of regional blood flow in severely head injured patients using xenon-enhanced computerized tomography. *J Neurosurg* 1992; 77:360-368.
- 42-** Graham DI, Adams JH, Doyle D. Ischaemic brain damage in fatal non-missile head injuries. *J Neurol Sci* 1978; 39:213-214.
- 43-** Weber M, Grolimund P, Seiler RW. Evaluation of posttraumatic cerebral blood flow velocities by transcranial Doppler ultrasonography. *Neurosurgery* 1990; 27:106-112.
- 44-** Meldrum BS, Horton RW. Physiology of status epilepticus in primates. *Arch Neurol* 1973;28:1-9.
- 45-** Cooper KR. Respiratory complications in patients with serious head injuries. In: Becker DP (eds). *Textbook of Head Injury*. WB Saunders Company 1989, pp 255-264.
- 46-** Köse K, Çambay N. Behçet hastalarında LP ile bazı eritrosit antioksidan enzim aktivitelerinin değerlendirilmesi. 2000; 1: 32-37
- 47-** Freeman BA, Crapo JD. Biology of disease, free radicals and tissue injury. *Lab Invest* 1982; 47 : 412 – 426.
- 48-** Halliwell B, Gutteridge JMC. *Free Radicals in Biology and Medicine* (2nd ed). Clarendon Pres, Oxford 1989, pp: 432 – 433.
- 49-** Harris RJ, Symon L, Branston NM, Bayhan M: Changes in Extracellular Calcium Activity in Cerebral Ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab* 1981;1: 203-209.
- 50-** Fridovich L: Superoxide Radical and Superoxide Dismutases. *Ann. Rev. Biochem* 1995;64: 97-112.
- 51-** Vinson J, Hsu C, Possanza C, Draek A, Pane D, Davis RA, et al: Lipid Peroxidation and Diabetic Complications Effect of Antioxidant Vitamins C and E. *Advances Experimental Medicine and Biology*. 1994; 366: 430-432.
- 52-** Dökmeçi İ: *Farmakoloji Temel Kavramlar*. Nobel, İzmir, 2000. s. 160
- 53-** Mariotto S, Cuzzolin L, Adami A, et al. Effect of a new non-steroidal anti-inflammatory drug, nitroflurbiprofen on the expression of inducible nitric oxide synthase in rat neutrophils. *B J Pharmacol* 1995;115: 225-226.
- 54-** Halliwell B. Reactive oxygen species in living system: Source, biochemistry, and role in human disease. *Am J Med* 1991; 91 (Suppl 3 C): 14 – 22.
- 55-** Dargel R. Lipid peroxidation a common pathogenetic mechanism? *Exp Toxic Pathol* 1992; 44: 169 – 181.
- 56-** Gutteridge JMC, Halliwell B. The measurement and mechanism of lipid peroxidation in biological systems. *Trends Biochem Sci* 1990; 15: 129 – 135.

- 57-** Gutteridge JMC, Halliwell B. Free radicals and antioxidants in the year 2000. A historical look to the future. *Ann N Y Acad Sci.* 2000; 899: 136 – 147.
- 58-** Valadka AB, Narayan RK. Emergency room management of the head injured patient. In: Narayan RK (eds), *Neurotrauma.* McGraw Hill Company, New York 1996, pp: 119-135.
- 59-** Marion DW, Carlier PM. Problems with initial Glasgow Coma Scale assessment by prehospital treatment of patients with head injury: Results of a national survey. 1994; 36:89-95.
- 60-** Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma impaired consciousness: A practical scale. *Lancet* 1974; 2:81-84.
- 61-** Mapstone TB, et al. Evaluation & treatment of acute pediatric head injuries. *Contemp Neurosurg* 1996; 18: 1-6.
- 62-** Bast A, Haenen GR, Doelman CJA. Oxidants and antioxidants: state of the art. *Am J Med* 1991; 30; 91 (Suppl 3 C): 2 – 13.
- 63-** Sun Y. Free Radicals. Antioxidant enzymes and carcinogenesis. *Free Radic Biol Med* 1990; 8: 583 – 599.
- 64-** Halliwell B. Drug antioxidant effects. A basis for drug selection? *Drugs* 1991; 42: 569 – 605.
- 65-** Noumohammadi I, Gohari L, Moddares M, Ghayoumi A. Evaluation of erythrocyte glutathione peroxidase, superoxide dismutase and total antioxidants in cataract patients. *Arch Irn Med* 2001, 4: 123 – 126.
- 66-** Chada S, Whitney C, Newburger PE: Post-transcriptional regulation of glutathione peroxidase gene expression by selenium in the HL-60 human myeloid cell line. *Blood* 1989; 74: 2535-2541.
- 67-** Vinson J, Hsu C, Possanza C, Draek A, Pane D, Davis RA, et al: Lipid Peroxidation and Diabetic Complications Effect of Antioxidant Vitamins C and E. *Advances Experimental Medicine and Biology.* 1994; 366: 430-432.
- 68-** Aun CST: New i.v. Agents. *Br J Anaesth* 1999; 83: 29-41.
- 69-** Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ: *Clinical Anesthesiology*, 3<sup>rd</sup> Ed, USA: McGraw Hill 2001; pp: 151-77.
- 70-** Reves JG, Glass PSA, Lubarsky DA: Non Barbiturate Intravenous Anesthetics. In: Miller RD (Ed.). *Anesthesia* (5<sup>th</sup> Ed), NY Churchill Livingstone 2000; pp: 228-272.
- 71-** Sear JW: Continuous infusions of hypnotic agents for maintenance of anaesthesia. In: Kay B. (Ed.) *Total Intravenous Anesthesia*, Amsterdam: Elsevier Sci Publi 1991; pp: 15-55.



- 72-** Hemelrijk JV, White PF: Intravenous anaesthesia for day-case surgery. In: Kay B, (Ed.) Total Intravenous Anaesthesia, Amsterdam: Elsevier Sci Publi, 1991; pp: 323-350
- 73-** Ravussin P: Anaesthesia for neurosurgical procedures. In: Prys-Roberts C. (Ed.) Focus on Infusion-Intravenous Anaesthesia, London: Current Medical Literature, 1991; pp:156-164.
- 74-** Moss E: Total intravenous anaesthesia and sedation for neurosurgery. In: Kay B, (Ed.) Total Intravenous Anaesthesia, Amsterdam: Elsevier Science Publications, 1991; pp: 247-284.
- 75-** Biebuyck JF, Gouldson R, Nathanson M, White PF, Smith I: Propofol an update on its clinical use. Review article. *Anesthesiology* 1994; 81: 1005-1043.
- 76-** Mirakhur RK, Eliot P, Stanley JC: Use Of Propofol in Anaesthesia For Ophthalmic Surgery. In: Prys-Roberts C. (Ed.) Focus on Infusion-Intravenous Anaesthesia, Current Med Lit, 1991; 134-138.
- 77-** Sitar SM, Hanifi M, Cechetto D, et al: Propofol prevents peroxide-induced inhibition of glutamate transport in cultured astrocytes. *Anesthesiology* 1999; 90:1446-1453.
- 78-** De La Cruz A-JP, Zanca A, Carmona JA, De La Cuesta FS: The Effect of propofol on oxidative stress in platelets from surgical patients. *Anesth Analg* 1999; 89: 1050-1055.
- 79-** Daskalopoulos R, Korcok J, Farhangkhgoee P, et al: Propofol protection of sodium-hydrogen exchange activity sustains glutamate uptake during oxidative stress. *Anest Analg* 2001; 93:1199-1204
- 80-** Laxenarie MC, Moneret Wautrin DA, Gueant JL: The Assessment of Possible Anaphylactic Reactions to i.v. Anaesthetic Agents. in: Prys-Roberts C. (Ed.) Focus on Infusion-Intravenous Anaesthesia, Current Med Lit, 1991; 191-194.
- 81-** Peters CE, Korcok JBS, Gelb AW, Wilson JX: Anesthetic concentrations of propofol protect against oxidative stress in primary astrocyte cultures compared with hypothermia. *Anesthesiology* 2001; 94: 313-321.
- 82-** Secades JJ, Frontera G. CDP-choline: pharmacological and clinical review. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1995;17:1-54.
- 83-** Weiss GB. Metabolism and actions of CDPcholine as an endogenous compound and administered exogenously as citicoline. *Life Sci* 1995;56:637-660.
- 84-** D'Orlando KJ, Sandage BW Jr. Citicoline (CDP-choline): mechanisms of action and effects in ischemic brain injury. *Neurol Res* 1995;17:281-284.
- 85-** Dinsdale JR, Griffiths GK, Rowlands C, et al. Pharmacokinetics of <sup>14</sup>C CDP-choline. *Arzneimittelforschung* 1983;33:1066-1070.
- 86-** Agut J, Font E, Sacristan A, Ortiz JA. Radioactivity incorporation into different cerebral

phospholipids after oral administration of <sup>14</sup>C methyl CDP-choline. *Arzneimittelforschung* 1983;33:1048-1050.

**87-** G-Coviella IL, Wurtman RJ. Enhancement by cytidine of membrane phospholipid synthesis. *J Neurochem* 1992;59:338-343.

**88-** Lopez-Coviella I, Agut J, Savci V, et al. Evidence that 5'-cytidinediphosphocholine can affect brain phospholipid composition by increasing choline and cytidine plasma levels. *J Neurochem* 1995;65:889-894.

**89-** Gimenez R, Soler S, Aguilar J. Cytidine diphosphate choline administration activates brain cytidine triphosphate: phosphocholine cytidylyltransferase in aged rats. *Neurosci Lett* 1999;273:163-166.

**90-** Babb SM, Appelmans KE, Renshaw PF, et al. Differential effect of CDP-choline on brain cytosolic choline levels in younger and older subjects as measured by proton magnetic resonance spectroscopy. *Psychopharmacology (Berl)* 1996;127:88-94.

**91-** Babb SM, Wald LL, Cohen BM, et al. Chronic citicoline increases phosphodiesterases in the brains of healthy older subjects: an in vivo phosphorus magnetic resonance spectroscopy study. *Psychopharmacology (Berl)* 2002;161:248-254.

**92-** Adibhatla RM, Hatcher JF, Dempsey RJ. Citicoline: neuroprotective mechanisms in cerebral ischemia. *J Neurochem* 2002;80:12-23.

**93-** Adibhatla RM, Hatcher JF. Citicoline mechanisms and clinical efficacy in cerebral ischemia. *J Neurosci Res* 2002;70:133-139.

**94-** Mayes PA. Metabolism of acylglycerols and sphingolipids. In: Murray RK, Mayes PA, eds. *Harper's Biochemistry*. 25th ed. Norwalk, CT: Appleton & Lange; 2000. pp: 321-330

**95-** Andersen M, Overgaard K, Meden P, et al. Effects of citicoline combined with thrombolytic therapy in a rat embolic stroke model. *Stroke* 1999;30:1464-1471.

**96-** Shuaib A, Yang Y, Li Q. Evaluating the efficacy of citicoline in embolic ischemic stroke in rats: neuroprotective effects when used alone or in combination with urokinase. *Exp Neurol* 2000;161:733-739.

**97-** Agnoli A, Ruggieri S, Denaro A, Bruno G. New strategies in the management of Parkinson's disease: a biological approach using a phospholipid precursor (CDP-choline). *Neuropsychobiology* 1982;8:289-296.

**98-** Cohen RA, Browndyke JN, Moser DJ, et al. Long-term citicoline (cytidine diphosphate choline) use in patients with vascular dementia: neuroimaging and neuropsychological outcomes. *Cerebrovasc Dis* 2003;16:199-204.

- 99-** D'Orlando KJ, Sandage BW. Citicoline (CDP-choline): mechanism of action and effects in ischemic brain injury. *Neurol Res.* 1995;17:281–284.
- 100-** Levin HS. Treatment of postconcussional symptoms with CDP-Choline. *J Neurol Sci.* 1991;103:39–42.
- 101-** Lozano R. CDP-Choline in the treatment of cranioencephalic traumata. *J Neurol Sci.* 1991;103:43–S47.
- 102-** Maldonado VC, Perez JB, Escario JA. Effects of CDP-choline on the recovery of patients with head injury. *J Neurol Sci* 1991;103:15-18.
- 103-** Leon-Carrion J, Dominguez-Roldan JM, Murillo-Cabezas F, et al. The role of citicoline in neuropsychological training after traumatic brain injury. *Neuro Rehabilitation* 2000;14:33-40.
- 104-** Levin HS. Treatment of postconcussional symptoms with CDP-choline. *J Neurol Sci* 1991;103:39-42.
- 105-** Bonventre JV: Roles of phospholipases A2 in brain cells and tissue injury associated with ischemia excitotoxicity. *J Lipid Mediat Cell Signal* 1997;16:199-208
- 106-** Rao VLR, Doğan A, Bowen KK, et al: Traumatik injury or at brain upregulates neuronal nitric oxide synthase expression and L(H) nitroarginine binding. *J Neurotrauma* 16:865-867, 1999
- 107-** Satman KE, Murai H, Bartus RT, et al: Calpain inhibitor AK295 attenuates motor and cognitive deficits following experimental brain injury in the rat. *Proc Natl Acad Sci USA* 93:3428-3433, 1996
- 108-** Weber JT, Rzigalinski BA, Ellis EF: Traumatic injury of cortical neurons causes changes in the intracellular calcium stores and capacitative calcium influx. *J Biol Chem* 2001, 276:1800-1807
- 109-** Stoffel M, Rinecker M, Plesnila N, et al: Role of nitric oxide in the secondary expansion of a cortical brain lesion from cold injury. *J Neurotrauma* 18:425-434, 2001
- 110-** Bonventre JV, Huang Z, Taheri MR, et al: Reduced fertility and postischemic brain injury in mice deficient in cytosolic phospholipase A2. *Nature* 390:622-625, 1997
- 111-** Dhillon HS, Donaldson D, Dempsey RJ, et al: Regional levels of free fatty acids and Evans blue extravasation after experimental brain injury. *J Neurotrauma* 11:405-415, 1994
- 112-** Rao AM, Hatcher JF, Dempsey RJ: Effects of citicoline on phospholipid and glutathione levels in transient cerebral ischemia. *Stroke* 32:2376-2381, 2001
- 113-** Drugdex. Micromedex Healthcare Series 111. Dec 2001/Jan 2002.

- 114-** Mysiw WJ, Clinchot DM. Medications to enhance cognitive functioning. *Phys Med Rehabil Clin N Am: Pharmacology and Brain Rehabilitation*. 1997;Nov:781–800.
- 115-** Lozano Fernandez R. Efficacy and safety of oral CDP-choline. Drug surveillance study in 2817 cases. *Arzneimittelforschung* 1983;33:1073-1080.
- 116-** Conant R, Alexander G. Schauss. Therapeutic applications of citicoline for stroke and cognitive dysfunction in the elderly: A review of the literature. *Alternative Med Rev*, 9, 1, 2004
- 117-** Marmarou A, Foda MAA, Van Den Brink W, et al. A new model of diffuse brain injury in rats. Part 1: Pathophysiology and biomechanics. *J Neurosurg* 1994; 80:291-300.
- 118-** Cerami A, Brines ML, Ghezzi P, Cerami CJ. Effects of epoetin alfa on central nervous system. *Semin Oncol* 2001; 28: 66-70
- 119-** Ohkawa, Ohishi N, Yagi K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal Biochem* 1979; 95:351-358.
- 120-** Sun Y, Oberley LW, Li Y. A simple method for clinical assay of superoxide dismutase. *Clin Chem* 1988,3413:497-500.
- 121-** Paglia DE, Valentina WN. Studies on the quantitative and qualitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase. *J Lab Clin Med* 1967,70:158-169.
- 122-** Foda MA, Marmarou A. A new model of diffuse brain injury in rats. Part 2: Morphological characterization. *J Neurosurg* 1994; 80:301-313.
- 123-** Sullivan HG, Martinez J, Becker DP, et al. Fluid percussion model of mechanical brain injury in the cat. *J Neurosurg* 1976; 45:520-534.
- 124-** Dixon CE, Lyeth BG, Povlishock JK, et al. A Fluid percussion model of experimental brain injury in the rat. *J Neurosurg* 1987; 67:110-119.
- 125-** Evans PH: Free radicals in brain metabolism and pathology. *Br Med Bull* 1993; 49: 577-587.
- 126-** Richardson JS: Free radicals in the genesis of alzheimer's disease. *Ann NY Acad Sci* 1993; 695: 73-76.
- 127-** Wasowicz W, Neve S, Peretz A: Optimized Steps in Fluorometric Determination of Thiobarbituric Acid-Reactive Substances in Serum: Importance of Extraction Ph and Influence of Sample Preservation and Storage. *Clin Chem* 1993; 39: 2522-2526.
- 128-** Boland A, Delapierre D, Mossay D, Hans P, Dresse A: Propofol protects cultured brain cells from iron-induced death comparison with trolox. *Eur J Pharmacol* 2000; 404: 21-27.

- 129-** Hans P, Deby C, Deby-Dupont G, Vrijens B, Albert A, Lamy M: Effect of propofol on in vitro lipid peroxidation induced by different free radical generating systems: A Comparison With Vitamin E. *J Neurosurg Anesth* 1996; 8: 154-158.
- 130-** Olanow CW: A Radical Hypothesis for Neurodegeneration. *Trends Neurosci* 1993; 16: 439-444.
- 131-** Cortas NK, Wakid NW: Determination of inorganic nitrate in serum and urine by a kinetic cadmium-reduction. *Method Clin Chem* 1990; 36: 1440-1443.
- 132-** Akyol O, Arslanoglu R, Durak I: Activities of free radical and DNA turn-over enzymes in cancerous and noncancerous human brain tissues. *Redox Rep* 1995; 1: 255-259.
- 133-** Williams LR: Oxidative stress, age-related neurodegeneration, and the potential for neurotrophic treatment. *Cereb Br Metab Rev* 1995; 71: 55-73.
- 134-** Halliwell B, Gutteridge JMC: Biologically relevant metal ion-dependent hydroxyl radical generation an update. *FEBS Lett* 1992; 3071: 108-112.
- 135-** Mattson MP: Modification of ion homeostasis by lipid peroxidation: Roles in neuronal degeneration and adaptive plasticity. *Trends Neurosci* 1998; 212: 53-57.
- 136-** Koltuksuz U, Irmak MK, Karaman A, et al: Testicular nitric oxide levels after unilateral testicular torsion-detorsion in rats pretreated with caffeic acid phenethyl ester. *Urol Res* 2000; 28: 360-363.
- 137-** Murphy PG, Bennett JR, Myers DS, Davies MJ, Jones JG: The Effect of Propofol Anaesthesia on Free Radical-Induced Lipid Peroxidation in Rat Liver Microsomes. *Eur J Anaesthesiol* 1993; 10: 261-266.
- 138-** Basu S, Mutschler DK, Larsson AO, Kiiski R, Nordgren A, Eriksson MB: Propofol (Diprivan-EDTA) counteracts oxidative injury and deterioration of the arterial oxygen tension during experimental septic shock. *Resuscitation* 2001; 50: 341-348.
- 139-** Mantle D, Eddeb F, Areni K, Snowden C, Mendelow AD: Comparative antioxidant potential of anaesthetics and perioperative drugs in vitro. *Clin Chim Acta* 2000; 301: 41-53.
- 140-** Halliwell B, Gutteridge JMC: Role of free radicals and catalytic metal ions in human disease: An overview. *Methods Enzymol* 1990; 186: 1-85.
- 141-** Weir DL, Goodchild CS, Graham DI: Propofol effect on indices of cerebral ischemia. *J Neurosurg Anesth* 1989; 1: 284-289.
- 142-** Smith MA, Sayre LM, Monnier VM, Perry G: Radical aging in Alzheimer's disease. *Trends Neurosci* 1995; 184: 172-176.

- 143-** Koc RK, Kurtsoy A, Pasaoglu H, et al. Lipid peroxidation and oedema in experimental brain injury: comparison of treatment with methylprednisolone, tirilazad mesylate and vitamin E. *Res Exp Med* 1999; 199:21-28.
- 144-** Wilmore LJ, Rubin JJ. Effect of antiperoxidants on FeCl<sub>2</sub> induced lipid peroxidation and focal edema in rat brain. *Exp Neurol* 1984; 83:62-70.
- 145-** Hall ED, Andrus PK, Yonkers PA. Brain hydroxyl radical generation in acute experimental head injury. *J Neurosurg* 1993; 60:588-594.
- 146-** Smith SL, Andrus PK, Zhang JR, Hall ED. Direct measurement of hydroxyl radicals, lipid peroxidation and blood brain barrier disruption following unilateral cortical impact head injury in the rat. *J Neurotrauma* 1994; 11:393-403.
- 147-** Kaptanoglu E, Sen S, Beskonakli E, et al. Antioxidant actions and early ultrastructural findings of thiopental and propofol in experimental spinal cord injury: *J Neurosurg Anesthesiol.* 2002 ;14:114-22
- 148-** Öztürk E, Demirbilek S, Kadir But A, et al. Antioxidant properties of propofol and erythropoietin after closed head injury in rats. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biol Psychiatry* 2005; 29:922 – 927
- 149-** Ergun R, Akdemir G, Şen S, et al. Neuroprotective effects of propofol following global cerebral ischemia in rats. *Neurosurg Rev.* 2002; 25:95-8.
- 150-** Yamaguchi S, Hamaguchi S, Mishio M, et al. Propofol prevents lipid peroxidation following transient forebrain ischemia in gerbils. *Can J Anaesth.* 1999;46:593-8.
- 151-** Clark W, Gunion-Rinker L, Lessov N, et al. Citicoline treatment for experimental intracerebral hemorrhage in mice. *Stroke* 1998; 29:2136-2140
- 152-** Çakır E, Usul H, Peksoylu B, et al. Effects of citicoline on experimental spinal cord injury. *J Clin Neuroscience* 2005; 12: 923–926
- 153-** Adibhatla RM, Hatcher JF. Citicoline decreases phospholipase A<sub>2</sub> stimulation and hydroxyl radical generation in transient cerebral ischemia. *J Neurosci Res.* 2003 ;73:308-15.
- 154-** Davalos A, Castillo J, Alvarez-Sabin J, et al. Oral citicoline in acute ischemic stroke: an individual patient data pooling analysis of clinical trials. *Stroke* 2002; 33:2850-7.
- 155-** Maldonado V, Perez JB, Aso Escario J. et al. Effects of CDP-choline on the recovery of patients with head injury. *J Neurol Sci.* 1991;103 (Suppl):15-8.
- 156-** Başkaya MK, Doğan A, Rao AM, et al. Neuroprotective effects of citicoline on brain edema and blood-brain barrier breakdown after traumatic brain injury. *J Neurosurg.* 2000; 92:448-52.

