



TC
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**DENEYSEL KAFA TRAVMASINDA PREGABALİN'İN
AKUT DÖNEMDEKİ ANTIENFLAMATUAR,
ANTIÖDEM VE KORUYUCU ETKİSİ**

Dr. Hikmet AYTEKİN
BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ UZMANLIK TEZİ
Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ferruh GEZEN

DÜZCE-2011

TC
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**DENEYSEL KAFA TRAVMASINDA PREGABALİN'İN
AKUT DÖNEMDEKİ ANTIENFLAMATUAR,
ANTIÖDEM VE KORUYUCU ETKİSİ**

Dr. Hikmet AYTEKİN
BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ UZMANLIK TEZİ
Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ferruh GEZEN

DÜZCE-2011

TEŞEKKÜR

Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı'nda hazırlamış olduğum tıpta uzmanlık tezimin tüm aşamalarında ve uzmanlık eğitimim süresince her türlü yardım ve desteğinden dolayı tez danışmanım ve Anabilim Dalı Başkanımız sayın Prof. Dr. Ferruh GEZEN başta olmak üzere, sayın Prof. Dr. Murat DÖŞOĞLU, Doç. Dr. Ayşe KARATAŞ, Yrd. Doç. Dr. Merih İŞ, Yrd. Doç. Dr. Çağatay ÇALIKOĞLU'na teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Tez çalışmam sırasında yardım ve desteklerini esirgemeyen sayın Dr. Fevzullah AKYÜZ, Dr. Mehmet H. AKGÜL, Dr. Osman AKGÜL'E, histopatolojik incelemeleri büyük bir titizlikle sonuçlandıran sayın Doç. Dr. Murat ALPER ve Dr. Aynur ALBAYRAK'a, istatistiki çalışmalarımı yapan sayın Birsen URGAN'a teşekkür ederim. Ayrıca huzurlu bir çalışma ortamı sağlayan kliniğimiz hemşire ve personeline de teşekkür ederim.

Asistanlığım boyunca her türlü zorlukta yardımını ve şefkatini esirgemeyen eşim Güler ve kızım İlayda'ya, her zaman desteğini gördüğüm ve benim bu günlere gelmemde büyük emek veren annem ve rahmetle andığım babama da teşekkürü bir borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
ÖZET	IV
SUMMARY	VI
SİMGE VE KISALTMALAR	VIII
RESİMLEMELER LİSTESİ	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kafa travması	3
2.2. Kafa travmalarının sınıflandırılması	5
2.2.1. Hafif Kafa Travmaları	5
2.2.2. Orta Kafa Travması	5
2.2.3. Ciddi Kafa Travması	6
2.3. Kafa Travmasının Fizyopatolojisi	6
2.3.1. Primer Beyin Hasarı	6
2.3.2. Sekonder Beyin Hasarı	8
2.4. Sekonder Hücre Hasarında Temel Biyolojik Mekanizmalar	10
2.4.1. Beyin Ödemi	12
2.4.2. Eksitotoksinite ve Kalsiyuma Bağımlı Hücre Hasarı	12
2.4.3. Metabolik Disfonksiyon ve Laktat	14
2.4. 4. İnflamasyon	14
2.4. 5. Oksidatif Hasar	16
2.4. 6. Apoptozis	17
2.5. Pregabalin	17
2.5.1. Kimyasal Özellikler	18

2.5.2. Preklinik Farmakokinetik Veriler	18
2.5.3. Farmakodinamik Veriler	19
2.5.3.1. Antiepileptik Olarak Pregabalin	19
2.5.3.2. Analjezik Olarak Pregabalin	19
2.5.3.3. Anksiyolitik Olarak Pregabalin	20
2.5.4. Etki Mekanizması	20
3. TRAVMA MODELİ	22
4. GEREÇ VE YÖNTEM	25
4.1. Anestezi ve Gruplar	25
4.2. Travmanın Oluşturulması	26
4.3. İntraperitoneal Pregabalin Uygulanması	28
4.4. Fizyolojik Ölçümler	29
4.5. Histopatolojik Değerlendirme	30
4.6. İstatistikî Yöntem	31
5. HİSTOPATOLOJİK BULGULAR	32
6. TARTIŞMA	36
7. SONUÇ	40
10. KAYNAKLAR	41
12. ÖZGEÇMİŞ	
13. EKLER	

ÖZET

DENEYSEL KAFA TRAVMASINDA PREGABALİNİN AKUT DÖNEMDEKİ ANTIÖDEM, ANTİENFLAMATUAR VE KORUYUCU ETKİSİ

Amaç: Travmatik beyin hasarı, primer ve sekonder hasar mekanizmalarını içerir. Sekonder hasar, saatler veya günler sonra ortaya çıkmakta ve birçok karmaşık fizyopatolojik mekanizmaya bağlı olarak oluşmaktadır. Yapılan çalışmalarda, Pregabalin α 2- δ alt ünitesi ile kalsiyum kanallarına kuvvetli bağlanır, sonuçta glutamat, noradrenalin, serotonin, dopamin ve substans P gibi çeşitli eksitator nörotransmitterlerin salınımında bir azalmaya neden olur. Çalışmamızda, ağır kapalı diffüz beyin travması oluşturulan sıçanlara, travma oluşturulduktan sonra akut dönemde pregabalin tedavisi verilerek antiödem, antienflamatuar ve nöroprotektif etkisinin araştırılması amaçlandı.

Metod: Bu deneysel hayvan çalışmasında ağırlıkları 300- 350 g arasında değişen 32 adet erkek erişkin Sprague- Dawley sıçanı kullanıldı. Denekler her grupta sekiz sıçan olacak şekilde Kontrol (K); Travma (T); Travma sonrası pregabalin (T + P); Sadece Pregabalin (P) gruplarına ayrıldı. Çalışmada pregabalin izotonik serum ile sulandırılarak intraperitoneal olarak verildi. Travma + medikasyon sonrası 84. saatte sıçanlar dekapite edilerek örnekler histopatolojik olarak incelendi.

Bulgular: Travma grubu ile travma sonrası pregabalin verilen grup arasında kanama açısından bir fark olmadığı (p:0.368), enflamasyon açısından ise anlamlı fark (p: 0.003) olduğu görülmüştür. Yine bu gruplar arasında ödem açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur (p=0,131). Travma grubunda 8 denekte, travma sonrası pregabalin verilen grupta 6 denekte ödem görülmüştür. 2 denekte ödem görülmemiştir.

Sonuç: Çalışmamızın sonuçları akut travmatik beyin hasarında, pregabalinin tedavisinin enflamasyonu azaltarak sekonder travmatik beyin hasarına karşı koruyucu olabileceğini göstermiştir. Sonuç olarak pregabalinin insanlarda akut travmatik beyin hasarının tedavisinde yararlı bir seçenek olabileceği düşünüldü. Pregabalin farklı dozlar ve sürelerde uygulanarak antiödem etkinliği açısından daha geniş çalışmalar yapılabileceği düşünüldü.

Anahtar sözcükler: Travmatik beyin hasarı, nöroprotektif etki, beyin ödemi, pregabalin.

SUMMARY

Pregabalin During Acute Phase Of Experimental Head Trauma, Anti-Edema, Anti-Inflammatory And Protective Effect

Objective: Traumatic brain injury, includes primary and secondary mechanisms of injury. Secondary damage, after hours or days, depending on the emerging and is composed of many complex pathophysiological mechanism. In the studies, pregabalin with $\alpha 2$ - δ subunit of calcium channels, strongly connected, the result of glutamate, noradrenaline, serotonin, dopamine and substance P causes a decrease in the release of various excitatory neurotransmitters. In our study, rats were created severe closed diffuse brain injury, trauma after the creation of pregabalin in the treatment of acute given antiedema, anti-inflammatory and neuroprotective effect was investigated.

Methods: This experimental animal study, the weights from 300 to 350 g adult male Sprague-Dawley rats ranging from 32 units were used. Subjects were eight rats in each group so that the control (K), trauma (T); trauma with pregabalin (T + P); only pregabalin (P) groups. Pregabalin study, diluted with saline intraperitoneally. Medication after trauma 84 h of the rats were decapitated for examples histopathological examination.

Results: The group with trauma after trauma there is no difference in bleeding between the pregabalin-treated group ($p = 0,368$), no significant difference in terms of inflammation ($p = 0.003$) was found. Again, no statistically significant difference between these groups there is edema ($p = 0.131$). Trauma group, 8 subjects, 6 subjects in the group post-traumatic edema was pregabalin. Edema was observed 2 subjects.

Conclusion: The results of our study in acute traumatic brain injury and traumatic brain injury secondary to trauma pregabalin treatment in reducing inflammation may be protective against the show. As a result of pregabalin in the treatment of humans with acute traumatic brain injury was thought to be a useful option. Pregabalin efficacy of different doses and durations of applied antiedema thought to be made more extensive studies.

Key words: Traumatic brain injury, neuroprotective effect, brain edema and pregabalin.

SİMGE VE KISALTMALAR

AMPA	: α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-isoksazolepropionik asit
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
DAH	: Diffüz aksonal hasar
GABA	: 3-isobutil Gamma-aminobutirik asit
GKS	: Glasgow Koma Skoru
İKB	: İntrakraniyal basınç
İP	: İntraperitoneal
KBB	: Kan-beyin bariyeri
KİBAS	: Kafa içi basınç artışı sendromu
MED	: Minimum etkili doz
NMDA	: N-metil-D-aspartik asit
ROT	: Reaktif oksijen türleri
SKA	: Serebral kan akımı
SKY	: Spinal kord yaralanması
SSS	: Santral Sinir Sistemi
TBH	: Travmatik Beyin Hasarı
VGCC	: Voltaja duyarlı kalsiyum kanalları

RESİMLEMELER LİSTESİ

	Sayfa
Tablo 1. Trafik kazası başına düşen ortalama ölü ve yaralı sayısı, (Türkiye 2000-2009).	4
Şekil 1. Sekonder hücre hasarında gelişen hücresel mekanizmalar.	11
Şekil 2. GABA ve pregabalinin kimyasal yapıları.	17
Şekil 3. Pregabalinin etki mekanizması.	21
Resim 1. Marmarou ve arkadaşları tarafından tarif edilen akselerasyon (yüksekten ağırlık düşürme) travma modeli.	27
Resim 2. Orta hatta koronal ve lamdoid sütürler arasına 10 mm çapında, 3 mm kalınlığında çelik disk konulması.	28
Resim 3. Deneklerin dekapitasyon ile beyin ve beyin sapının bir bütün halinde çıkarılması sonrası elde edilen doku örneği (K grubundan).	29
Tablo 2. Deneklerin travma öncesi (0. saat) ölçülen fizyolojik parametrelerinin gruplar arası dağılımı.	29
Tablo 3. Deneklerin travma öncesi (24. saat) ölçülen fizyolojik parametrelerinin gruplar arası dağılımı.	30
Resim 4. İatrojenik subpial kanamanın görüldüğü ancak, ödem ve enflamasyonun görülmediği kontrol grubu.	32
Resim 5. Travma grubu; ödem, ventriküler ve parankimal kanama görülüyor.	33
Resim 6. travma sonrası pregabalin verilen grup; ödem görülüyor, ancak enflamasyon görülmemektedir.	33
Resim 7. İatrojenik subpial kanamanın görüldüğü, ödem ve enflamasyonu görülmediği pregabalin grubu.	34
Tablo 4. Patoloji sonuçlarının tablo özeti (K: Kontrol, T: Travma, T+P: Travma + Pregabalin, P: Pregabalin).	35

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Kafa travması, nöroşirürji pratiğinde en sık karşılaşılan problemlerden biridir. Kafa travmasından sonra ortaya çıkan travmatik beyin hasarı (TBH) medikal ve cerrahi tedavideki gelişmelere karşın hala önemli bir sağlık problemi olmaya devam etmektedir. Travma sonucu santral sinir sisteminde (SSS) ilk olarak primer beyin hasarı meydana gelmektedir. Ancak kafa travması sonucu oluşan hasardan sadece primer hasar sorumlu değildir. Primer beyin hasarını takiben ortaya çıkan birçok karmaşık fizyopatolojik olaylara bağlı olarak saatler veya günler sonra sekonder beyin hasarı oluşmaktadır. TBH olan hastalarda sekonder hasarın prognozu kötü yönde etkilediği gösterilmiştir. Sekonder hasarda rol alan mekanizmalar arasında nörotransmitter salınımı, serbest radikal oluşumu, kalsiyum bağımlı hücre hasarı, gen aktivasyonu, mitokondrial disfonksiyon ve enflamasyon yer almaktadır (1).

Sekonder hasardan sorumlu enflamasyon, eksitotoksisite ve beyin ödemi kafa içi basıncı yükseltmekte ve etkili tedavi edilmezse morbidite ve mortaliteyi artırmaktadır. Tedavide en sık mannitol, hipertonic salin, hipotermi, barbitürat koması ve yeni ilaçlar (dexanabiol ve antienflamatuar ajanlar) kullanılmaktadır. Kafa travma tedavisinin cerrahi tedavi yöntemlerinden biri olan beyin omurilik sıvısının (BOS) boşaltılması, etkin bir basınç azalması oluştururken travma sonrası oluşan ve ikincil hasara neden olabilen metabolitleri de ortamdan uzaklaştırır (2).

TBH takiben birçok değişik mediatör salınarak vazojenik ve/veya sitotoksik beyin ödemi oluşturur. Bu mediatörler glutamat, laktat, hidrojen iyonları, potasyum iyonları, kalsiyum iyonları, nitrik oksit, araşidonik asit ve metabolitleri, serbest oksijen radikalleri, histamin ve kininlerdir. Böylece laktat ve hidrojenin kontrolü serebral anaerobik metabolizma ve asidozdan kaçınmada yararlıdır. Başarılı deneysel çalışmalara rağmen yapılan klinik çalışmalarda mediatörler ve/veya mediatör kanallarının inhibisyonu gösterilememiştir (3).

Kafa travmasına bağlı oluşan ikincil biyokimyasal hasarı ve hücre ölümünü sınırlayabilmede farmakolijik ajanlar birçok hayvan modelinde çalışılmıştır. Fakat hayvan modellerinde ümit veren nöroprotektif tedavi protokolleri insanlara uygulandığında yeterince başarılı sonuçlar elde edilememiştir (4).

Beyin travmasını takiben bir uyarıcı uyarıcı nörotransmitter olan glutamatın hücre dışı konsantrasyonu artar. Presinaptik membrana bağlı iyon pompalarının bozulması ve kalsiyum aracılı ekzositoz, nöronlardan depolarizasyona bağlı glutamat salınımına neden olur. Bu fazla nörotransmisyon hücre içi kalsiyum konsantrasyonunun toksik düzeyde artışına katkıda bulunduğu düşünölmektedir (5,6).

Pregabalin; epilepsi, anksiyete, nöropatik ağrı gibi çok sayıdaki durumda etki gösteren, yeni tanımlanmış bir etki mekanizması olan hayli potent bir bileşiktir. Gamma-aminobutyric asitin (GABA) yapısal analogu olmasına rağmen, GABA benzeri mekanizmalar üzerine direkt etkisi yoktur. Pregabalin hayvan modellerinde antikonvölsan, analjezik ve anksiyolitik aktivite gösteren “voltaja duyarlı” kalsiyum kanallarının, “alfa-2-delta” alt ünitesinin yeni bir ligandıdır. Kalsiyum kanalının alfa-2-delta alt ünitesine potent olarak bağlandıktan sonra, depolarizasyonla indüklenmiş kalsiyum girişini ve dolayısıyla pek çok eksitatuvar nörotransmitterin salımını azaltır (7-9).

Bu çalışmadaki amacımız ciddi kafa travması geçiren şıanlarda Pregabalin’in akut dönemde antiödem, nöroprotektif ve antienflamatuvar etkilerini incelemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2. 1. Kafa Travması

Kafa travmaları öldürücü, sakat bırakıcı, uzun süre tedavi ve bakım gerektiren patolojik bir durumdur. Her gün biraz daha hızlanan yaşam koşullarında kafa travmalarının insidansı ve buna bağlı mortalite ve morbidite riski giderek artmaktadır. Mekanik kafa travmasının etkileri kontüzyondan ağır koma ve ölüme kadar değişmektedir. Eğer hasta koma halinde Glaskow koma skoru (GKS) ≤ 8 gelirse ağır kafa travması düşünülmektedir. Bu hastalardaki mortalite oranı (yaşlı hastalarda daha yüksek olmak üzere) %30-50 arasında değişmektedir. TBH'a bağlı gelişen ölümlerin yaklaşık %90'ı ilk 48 saat içinde gerçekleşmekte ve bunun genellikle beyin sapı herniasyonuna ve kontrolsüz kafaiçi basınç artışı sendromuna (KİBAS) bağlı olduğu düşünülmektedir (10,11).

Türkiye İstatistik Enstitüsü Kurumu verilerine göre ülkemizde 2008 yılında meydana gelen toplam 104.212 ölümlü yaralanmalı kazada, ölen sayısı 4.236 iken yaralı sayısı 184.468 dir. Aynı rakamlar 2009 yılı için ölümlü yaralanmalı toplam kaza sayısı 111.121, ölen sayısı 4.324 ve yaralı sayısı 201.380'dir (Tablo 1) (12). Bu sonuçlardan ülkemizde her yıl önlenebilir nedenlerle yaklaşık 4000-5000 kişinin yaşamını kaybettiği, 150.000-200.000 kişinin de yaralandığı anlaşılmaktadır. Yaralılarında bir kısmı eski işine dönemediği anlaşılmaktadır. Oluşan sosyo-ekonomik kaybın boyutu da düşünülecek olursa ilk ve acil tıbbi yardımın önemi bir kez daha ortaya çıkmaktadır.

Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre yılda 1.000.000'de 837 oranında tüm travmalara bağlı ölüm bildirilmiştir. Bu yaralanmaların büyük çoğunluğu az gelişmiş ya da gelişmekte olan ülkelerde meydana gelmektedir. Bu oran bizim ülkemizde 1.000.000'de 1200'dür. Tüm travmalara bağlı yaralanmaların ise yaklaşık üçte biri SSS yaralanmalarını içerir (13).

Yüzde 25'lik oranla motorlu taşıt kazaları kafa travması nedenleri arasında ilk sırada bildirilmiştir (14). Motorlu taşıt kazalarına bağlı ölümler, bütün ölüm nedenleri içinde 5–29 yaş grubunda ikinci, 30–44 yaş grubunda ise üçüncü sırada yer almaktadır (15).

Tablo 1. Trafik kazası başına ortalama ölü ve yaralı sayısı, Türkiye 2000-2009 (12)

	Trafik kaza sayısı	<u>Ölü</u>		<u>Yaralı</u>	
		Sayı	(%)	Sayı	(%)
2000	75 991	5 510	72,51	136 751	1 799,57
2001	66 243	4 386	66,21	116 203	1 754,19
2002	65 748	4 093	62,25	116 412	1 770,58
2003	67 031	3 946	58,87	118 214	1 763,57
2004	77 008	4 427	57,49	136 437	1 771,73
2005	87 273	4 505	51,62	154 086	1 765,56
2006	96 128	4 633	48,20	169 080	1 758,90
2007	106 994	5 007	46,80	189 057	1 766,99
2008	104 212	4 236	40,65	184 468	1 770,12
2009	111 121	4 324	38,91	201 380	1 812,26

(Ölümlü, yaralanmalı kaza) (Not: Jandarma ve trafik polisi sorumluluk bölgesindeki kazaları kapsar.)

Rutland-Brown ve arkadaşlarının(8) yaptığı bir çalışmaya göre, Amerika Birleşik Devletlerinde her yıl yaklaşık 1,1 milyon kişi kafa travması nedeniyle hastaneye başvurmakta, 235.000 hasta yatırılarak tedavi edilmekte ve 50.000 kişi de hayatını kaybetmektedir (16).

Ülkemizde yapılan bir çalışmada, 2006 yılı boyunca acil polikliniğine kafa travması nedeniyle başvuran 1787 olgudan kliniğe yatırılan 430 olgu değerlendirilmiş, TBH'nın en sık iki nedeninin yüksekten düşme (%40) ve motorlu taşıt kazaları (%37) olduğu gözlenmiştir (17).

Serebral doku hasarı oluşum mekanizmasında darbe anında oluşan birincil hasar nöral dokunun yırtılması, ezilmesi sonucu oluşur ve geri dönüşsüz, bir anlamda dokunulamazdır. Bugünkü bilgilerimizle önlem almak dışında seyrini değiştirmek olanaksızdır. Doğrudan hasar kontakt ve yansıyan enerji transferini içermektedir. Bu mekanik zorlanmaların yanı sıra birincil hasarın kendisi serebral vasküler yapılarda yırtılma ve kopmalara da yol açmaktadır. İkincil hasarın esasını oluşturan hüresel olaylar döngüsü ise birincil hasarla başlar. İlk saatlerde enflamatuar, eksitotoksik, oksidatif stres, metabolik, vasküler ve mitokondriyal mekanizmalarla aktive olur. Bu süreçte yer tutan birincil lezyona yönelik girişimler, hipoksi ve hipotansiyonun önlenmesi, sıvı elektrolit dengesinin sağlanması ise ikincil hasarı yavaşlatır ve/veya durdurabilir. Bu kanıtlanmış bilgiler ışığında ilk saatlerin önemi tartışmasıdır ve buradan yola çıkarak ikincil hasarın önlenilebilir olduğu da söylenebilir (18).

2.2. Kafa Travmalarının Sınıflandırılması

Genel olarak kafa travmaları Glaskow koma skoru (GKS) esas alınarak hafif, orta ve şiddetli olarak sınıflandırılır (19,22).

2.2.1. Hafif (Minör) Kafa Travmaları

Hafif kafa travmalarının tanısında tüm diğer tip travmalarda olduğu gibi önemli olan klinik bulgular; hastanın giriş GKS ölçümü 14 ile 15 olmaktadır. Geçici hafıza kayıpları olabilir. Travma anında sommolans, konfüzyon ve oryantasyon bozukluğu görülebilir. Hemiparezi gibi fokal nörolojik defisitler görülmez (19,22).

2.2.2. Orta Kafa Travması

Hastanın giriş GKS 9 ile 13 olduğu zaman orta kafa travması olarak tanımlanmaktadır. Bu hastalar komatöz değildir. Ancak göz açmada, kelimeleri konuşmada veya komutları izlemede yetersizlik tanımlanmıştır. Orta şiddetli kafa travmalı hastalar kafatası kırıkları, beyin parankiminde kontüzyon ve laserasyonları ve ayrıca diffüz aksonal hasarı (DAH) içerirler. İntrakranial basınç artışı, epidural ve subdural hematomlar gibi daha sonra gelişebilecek komplikasyonlar için artmış risk içerirler. Sonuçta bu hastalar başlangıçta

dikkatli araştırmayı gerektirirler ve sonraki takipleri yoğun bakım ünitesinde olmalıdır. Yaşam prognozları genellikle iyidir, fakat iyileşme sıklıkla tanımlanan sekeller ile komplikedir (19,22).

2.2.3. Ciddi (Ağır) Kafa Travması

Ciddi kafa travması giriş GKS 8 ve daha düşük olan hastalardır. Bu hastalar komatöz olarak kabul edilirler. Başlangıçta göz açık olabilir, kelimeleri konuşabilir, komutları izleyebilir. GKS 3 ve 4 olan hastalar kritik yaralanmalı hastalar olarak tanımlanmıştır, bunlar GKS 5 ve 8 olanlara göre daha kötü prognoza sahiptir. Motor komponent GKS tanımlamada diğer iki komponente göre daha önemlidir. Fleksör veya ekstansör postürde olan hastalar ağrıyı lokalize edenlere göre daha kötü prognozludur (19,22).

2.3. Kafa Travmasının Fiziopatolojisi

Kafa travması sonucu meydana gelen yaralanmalar **Primer Beyin Hasarı** (birincil yaralanma) ve **Sekonder Beyin Hasarı** (ikincil yaralanma) şeklinde iki grupta sınıflandırılmaktadır (19,22).

2.3.1. Primer Beyin Hasarı

Kranyum; beyin, kan ve BOS gibi oluşumları saran sert bir kemik yapıdır. Kafaiçi hacim sabit olduğundan, bir kitle gelişirken sırası ile önce beyin omurilik sıvısı ve daha sonra venöz kan azalarak denge sağlanmaya çalışılır. Bu mekanizmaya, kranyum içindeki hacim- basınç ilişkisini, ilk kez ortaya koyan araştırmacıların adına ithafen “Monro- Kellie doktrini” denilmiştir (23). Kafaiçi basıncını normal fizyolojik sınırlar içinde tutabilmek için BOS foramen magnumdan spinal ve serebral subaraknoid boşluklara geçer ve sagittal sinüs yoluyla emilir. Kan ise venöz sistemde toplanarak juguler venler aracılığıyla kranyum dışına çıkışı sağlanır (24).

Patofizyolojik olarak primer beyin hasarı, fokal ve diffüz olarak ikiye ayrılmaktadır. Fokal beyin hasarında kubbe ve kaide kırıkları gibi kafatası kırıkları, kontüzyon ve hematomlar görülebilir (1).

Kontüzyon, beynin derin yapılarının deformasyonu olup komaya kadar varabilen, bilinç kaybı ile seyreden yaygın nörolojik hasara yol açar. DAH'ın daha hafif bir formu olarak kabul edilir. "Kup" veya "kontrkup" kontüzyonlar vasküler harabiyet ile doku harabiyetinin kombinasyonu ile oluşur. Kup kontüzyon, kafatasına direk olarak gelen darbeye bağlı bir kuvvetin etkili olduğu bölgede, kontrkup kontüzyon ise darbeye bağlı kuvvetin etkili olduğu bölgenin karşı tarafında, beynin deforme olup tekrar eski şeklini alması sürecinde meydana gelen negatif basınç sonucu oluşur (25).

Primer beyin hasarı travma sırasında oluşur ve şiddeti hastanın başvuru sırasındaki klinik tablosunu belirler. Subaraknoid kanama, subdural, epidural, intraserebral hematomlar, kontüzyonlar, diffüz aksonal hasar travma sırasında oluşan primer beyin hasarlarıdır (26).

Travmatik intrakraniyal kanamalar ağır TBH bulunan hastaların %25 - 35' inde, orta TBH olan hastaların %5-10'unda görülebilmektedir (1). Epidural hematomlar, daha az sıklıkta görülmekte ve genellikle düşük hızlı künt travmalara bağlı olmaktadır. Epidural hematomun yarısından fazlası kafatasında arteria meningea media ve dallarının kırık ile yaralanma sonucu görülür. Subdural hematom, kanın duramater ile araknoid membran arasındaki subdural mesafede toplanmasıdır ve büyük çoğunluğu venöz kökenlidir. Beynin hareketi ile bağlantılı lezyonlardır. Orta veya ağır kafa travmalarından sonra oluşan intraserebral hematom, genellikle kitle lezyon oluşturur ve çoğu travmadan sonra ancak 24 saatte görünür hale gelir. Kurşun yaralanmaları, perfore yaralanmalar ve depresyon fraktürleri gibi darbenin, kafanın nispeten küçük bir bölgesine isabet ettiği vakalarda da intraserebral hematom görülebilir (27). DAH beyin ve beyin sapı boyunca aksonlarda morfolojik ve fonksiyonel hasarla karakterizedir ve beyaz cevherde diffüz dejenerasyona yol açar (28).

2.3.2. Sekonder Beyin Hasarı

İkincil beyin hasarı sistemik ve intrakranial olmak üzere ikiye ayrılabilir. Sistemik bulgular; hipoksi, hipotansiyon, hiperkapni, hipertermi, anemi ve elektrolit dengesizlikleri iken, intrakranial ikincil patolojik süreçler ise beyin ödemi, yüksek intrakranial basınç ve felçlerdir. Beyin parenkimindeki birincil hasarın bir tedavisi yoktur. Son yıllarda, ikincil beyin hasarına dair yapılan klinik ve laboratuvar araştırmalar daha önce bilinmeyen ve kafa travmasını takip eden metabolik düzensizlikleri açıklamıştır. Bunlar, daha yeni anlaşılmaya başlanan travmatik beyin hasarının bazı moleküler ve biyokimyasal mekanizmaları ve eksitator aminoasitlerin rolü; beyindeki serbest radikallerin biyolojisi; sitokinler; nöroendorfinler ve nitrik oksidin etkilerini içermektedir. (19,22).

Kafa travmalarından sonraki fizyopatolojik süreç bir takım intrakranial dinamiklere bağlı olarak değişirler. Bu dinamikler: 1) İntrakranial hipertansiyon 2) Serebral kan akımı ve metabolizma değişimleri 3) Serebral ödem ve 4) BOS dinamiği değişimleridir. Serebral kan akımı (SKA) 100 gram beyin dokusuna dakikada mililitre olarak gelen kan akımıdır. Ortalama SKA; mikst kortikal akım için 53 ml/100gr/dk, beyaz cevher için 100 ml/100gr/dk ve gri cevher için 80 ml/100gr/dk'dır (29).

SKA 18 ml/100gr/dk'nın altına düştüğünde beyin elektriksel aktivitesi bozulur. Bu seviyede sinaptik ileti durmakla birlikte hücre membranına bağlı iyon pompaları görevlerini sürdürürler. Akım 10 ml/dak /100 g doku'nun altına düştüğünde ise transmembran iyon değişimi durur; ekstrasellüler sıvıdaki potasyum konsantrasyonu, intrasellüler sodyum ve kalsiyum miktarı artar ve hücre ölür. 10 - 18 ml/dak /100 g doku arasındaki serebral kan akımı değerleri “penumbra= iskemik penumbra” olarak isimlendirilen bölgeyi ifade eder ve kısa sürede reperfüzyon sağlandığında kalıcı hasar olmadan düzelme olur (30).

Serebral perfüzyon basıncı, ortalama arteriyel kan basıncı ile kafaiçi basınç arasındaki farktır. Bu fark sıfır olduğunda serebral kan akımı durur. Akut kafa travmalı hastalarda, serebral dokuların kanlanması için gerekli olan perfüzyon basıncı 70 mmHg'nin üzerinde

olmalıdır. 50 mmHg'nın altına indiğinde hipoksi, 40 mmHg'nın altına indiğinde iskemi oluşur ve beyinde otoregülasyon bozularak irreversibl değişiklikler başlar. (31)

Kafa travmasında prognozu etkileyen faktörlerden birisi de intrakranial (İKB) basıncıdır. İKB'in normal değerleri erişkinlerde 0–10 mmHg (1 mmHg = 136 mmH₂O)' dır. Pratikte normalin üst sınırı yeni doğan döneminde 3 mmHg, 5 yaşına kadar 5 mmHg, erişkinde ise 15 mmHg' dir (32). İKB' nin 15 - 22,5 mmHg' ya kadar yükselmesi hafif artış olarak kabul edilir ve tedavi gerektirmez. Ancak İKB 'nin 30 mmHg üzerinde olması orta derecede kafaiçi basınç artışı kabul edilir ve tedavi gerektirir. 37.5 mmHg üzerindeki basınçlar ağır kafaiçi basınç artışı bulgusudur. Hemen daima serebral elektriksel aktivite azalması ve serebral iskemi bulguları görülür. İKB'nin, 60 mmHg üzerinde seyretmesi halinde beyin ölümü gelişir (23). İKB arttığında önce kan, sonra da BOS kafa içi boşluğunu terk eder ve bunların terk ettiği yeri sıkışmış beyin dokusu doldurur ve herniyasyon tabloları oluşur. Kafa travmalarında İKB'in normal sınırlarda tutulması, mortalite ve morbiditeyi düşürmektedir. Tüm tedavilerde İKB'i azaltmak amaçlanmalıdır (27).

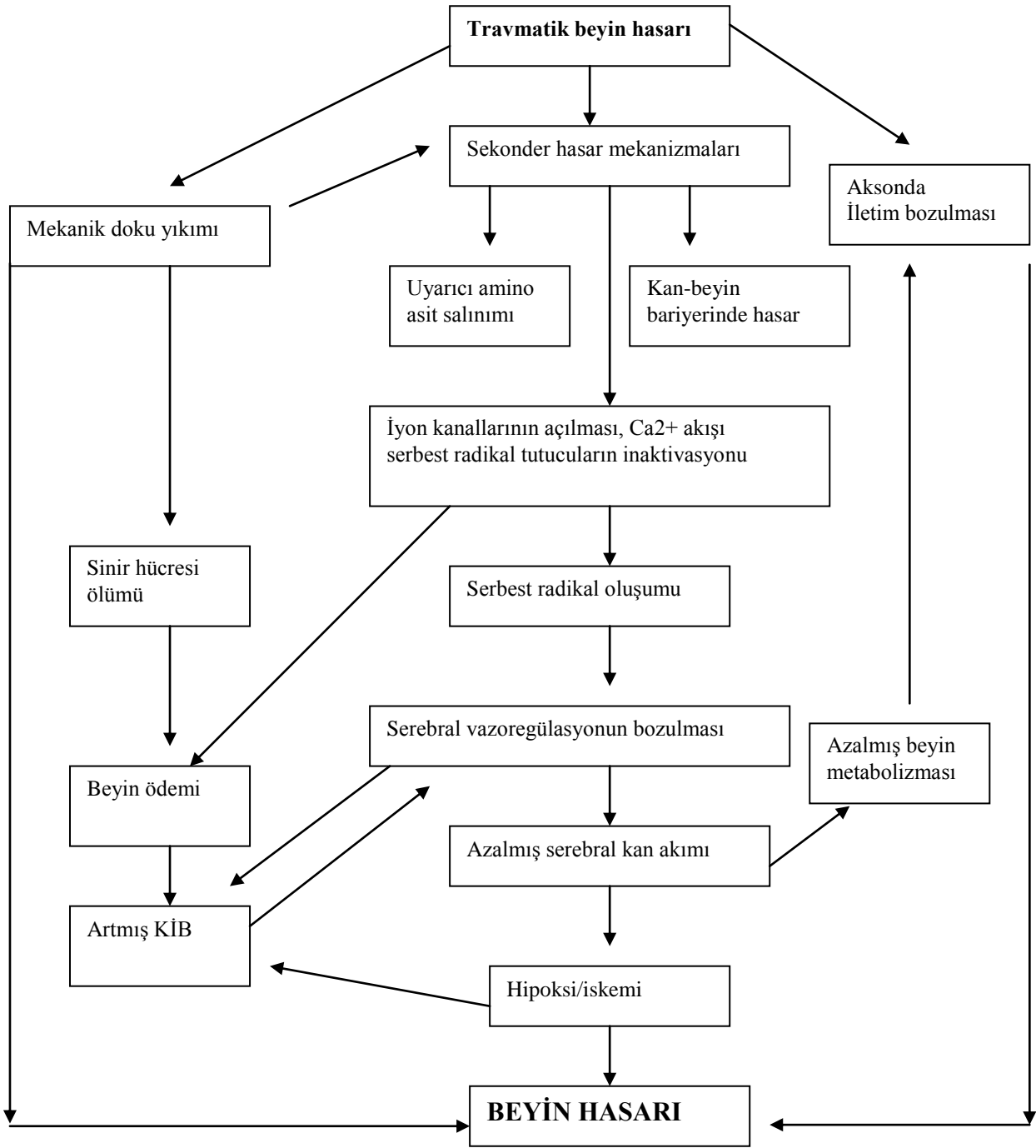
Serebral otoregülasyon sistemik arteriyel basınç değişikliklerine karşı beyin kendi gereksinimlerine göre kan akımını düzenlemesi olarak tanımlanabilir. Ağır kafa travmasından dolayı kaybedilen hastaların %90'dan fazlasında beyinde iskemik hasarlar oluşur. İskemi, sekonder beyin hasarlarının en çok bilinen ve önlenebilir bir nedenidir. Posttravmatik serebral iskemiden sorumlu faktörlerin başında ise yüksek İKB, sistemik arteriyel hipotansiyon ve serebral ödem gelmektedir (29).

Hipoksi ve hipotansiyon sekonder beyin hasarının oluşmasında temel rol oynamaktadır. Travmadan sonraki ilk 24 saat içinde serebral kan akımı normal bireylerdekine yarısına kadar inmekte ve iskemik sınırlara varmaktadır. Yapılan otopsilerde %80 oranında post travmatik iskemik lezyonlara rastlanmıştır (27). Beyin perfüzyon basıncındaki düşüş, intrakraniyal basıncın artması veya sistemik arteriyel basıncın azalmasına bağlıdır. Sonuçta serebral dolaşım zarar görebilmektedir. Eğer sistemik hipoksi mevcutsa beyin oksijenasyonunun daha fazla tehlike altında olduğu söylenebilir (33).

2.4. Sekonder Hücre Hasarında Temel Biyolojik Mekanizmalar

TBH sonrası iyon kanallarının açılması, kalsiyum akışı, serbest radikal bağlayıcılarının inaktivasyonu, beyin ödemi ve serbest radikal oluşumu beyin hasarına neden olur (34).

Bütün kafa travmaları değişik süreç ve sonuçlara yol açabilecek birçok farklı patofizyolojik mekanizmaları (Şekil 1) başlatabilir. Sekonder hasar saatler veya günler sonra gelişir ve kalsiyuma bağımlı hücre hasarı, nörotransmitter salınımı, reaktif oksijen türlerinin (ROT) oluşumu, gen aktivasyonu, mitokondriyal disfonksiyon ve enflamatuar yanıtı içerir (1).



Şekil 1. Sekonder hücre hasarında gelişen hüresel mekanizmalar (34).

2.4.1. Beyin Ödemi

Beyin ödemi, ödem oluşumunun nedenine ve yerine göre (intrasellüler veya ekstrasellüler) farklı birçok alt gruba ayrılabilir. Travmada oluşan ödem, vazojenik ve sitotoksiktir. Vazojenik ödem; kan-beyin bariyerinde bir açıklıktan dolayı, serum proteinlerinin hücre dışından beyin parenkimine sızıntısıyla serebral vaskülaritenin yüksek geçirgenliğinden meydana gelir. Sitotoksik ödem, ayrıca iskemik ödem olarak da bilinir, iskeminin enerji iflası ve hücrel osmoregülasyon kaybı ile meydana gelebilen hücre içi sıvının birikiminden kaynaklanır. Son zamanlarda, in vitro araştırmalar, eksitatör aminoasitler, araşidonik asit, asidozis ve potasyum iyonlarındaki değişiklikler ile hem vazojenik hem de sitotoksik ödemin ikincil beyin hasarına yol açtığı ortaya çıkmıştır (35).

2.4.2. Eksitotoksisite ve Kalsiyuma Bağımlı Hücre Hasarı

Travma sonucu gelişen birincil beyin hasarına bağlı yaygın nöronal depolarizasyon, ekstrasellüler glutamat artışı ve glikoliz meydana gelir (36,37). İkincil iskemi sonucu ise ATP üretimi azalır, bunun sonucunda homeostazis işlevinden sorumlu transmembran Na/K pompasının çalışması engellenir. Sonuçta ekstrasellüler sodyum seviyesi düşer, Na/glutamat kotansportu tersine döner ve ekstrasellüler glutamat artar. Membran geçirgenliği ve fosfolipaz aktivitelerin artması sonucu hücrelerden glutamat sızar. İntrasellüler sodyum yoğunluğunun artması sonucu sodyum hücre yüzeyindeki reseptörlere bağlanarak kalsiyum kanallarının açılmasına ve difüzyonuna neden olur. Bu da hücre içine su girişini artırır. Sonuçta sensitif reseptörler aktive olarak glutamat salınımına neden olur. Bu kör döngü hücre ölümüne neden olur (38,39).

Travmanın mekanik etkisi elektrolit dengesi değişikliklerine, enerji yetersizliğine, nöronlarda depolarizasyona neden olur. Ekstrasellüler kalsiyum artar. Merkezi sinir sistem eksitatörleri glutamat ve aspartatı da içeren anormal nörotransmitter salınımı başlar. Sürece eklenen biyokimyasal ve nörokimyasal olaylar sonucu hızla lipoliz, proteoliz, hücre membranı bozulması, hücre iskeletinde bozulma ve fosforilasyon meydana gelir. Her ne kadar travmadan geniş ölçekte nöronlar ve fonksiyonel bağlantıları etkilenmekteyse de, glial doku ve serebral damarların da etkilenmesi söz konusudur. Bu nedenle primer serebral travma ile tabloya geç dönemde eklenen hücrel apoptoz, sekonder aksototomi, Wallerian dejenerasyonu, global ve rejijonal hücrel iskemi birbiriyle bağlantılıdır. Travmatik ve

iskemik mekanizmalar arasındaki etkileşim, hasarlanma sürecinin çok erken döneminde oluşur (40).

Beyaz ve gri cevherdeki sekonder hasarın ilerlemesinde, anormal kalsiyum dengesi önemli rol oynamaktadır. Sinir hücre hasarında eksitotoksik hücre ölümü, programlanmış hücre ölümünün başlaması ve postsinaptik reseptör modifikasyonları ile ilişkilidir. Aksonal hasarda kalsiyum, aksonlar arasındaki bağlantının kesilmesi ile sonuçlanan olaylar kaskadını başlatır. Hem sinir hem de aksonal hasarda hücreye fazla kalsiyum girişi erken mitokondriyal şişme ile ilişkilidir (41). Mitokondri de fazla kalsiyum birikmesi kendi membranında depolarizasyona, membran permeabilite geçiş porlarının açılmasına ve programlanmış hücre ölümü faktörlerinin salınışının başlamasına neden olur (42). Mitokondriyal fonksiyonun kaybolması yalnız kalsiyum tamponlama kapasitesini elimine etmez, aynı zamanda ATP bağımlı iyon pompalarının bozulması ile sonuçlanan kalsiyum akışına katkıda bulunur (43).

Beyin travmasını takiben uyarıcı bir nörotransmitter olan glutamatın hücre dışı konsantrasyonu artar (5). Presinaptik membrana bağlı iyon pompalarının bozulması ve kalsiyum aracılı ekzositoz, nöronlardan depolarizasyona bağlı glutamat salınımına neden olur (6). Bu fazla nörotransmisyonun hücre içi kalsiyum konsantrasyonunun toksik düzeyde artışına katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Glutamat reseptörleri kimyasal agonistlerine duyarlılıklarına göre AMPA (α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-isoksazolepropionik asit) veya NMDA (N-metil-D-aspartik asit) reseptörleri olarak sınıflandırılır. Kortikal nöronlara travmatik hasar AMPA reseptör agonistlerine artmış iletim cevabına yol açar. Hasarlı nöronlarda daha fazla AMPA reseptör iyon iletimi, güçlü hipereksitabilite, hücre içi serbest kalsiyum konsantrasyonlarında artış görülür ve diğer toksik olmayan konsantrasyonlardaki sentetik glutamat reseptör analoglarına duyarlılık gösterirler (44).

AMPA reseptör duyarsızlaşmasında azalma veya fazla duyarlılık olduğunda, travmadan sonra sinaptik glutamatın kısa süreli artışına bağlı nörotoksisite hipereksitabiliteye, epileptik aktiviteye veya kalsiyuma bağlı hücre şişmesine, hücre hasarı ve ölümüne yol açabilir (45). Sinaptik glutamat ile birleştiğinde, hasarlı glia ve enflamatuar hücrelerden salınan TNF- α tarafından kompozisyonu yeniden düzenlenen AMPA reseptörleri, hasar sonrası kalsiyumun aşırı yüklenmesine yol açar. Bir enflamatuar mediatör ve glutamaterjik sinir iletimi arasındaki bu ilişki, AMPA reseptörlerine bağlı gecikmiş eksitotoksisite için yeni bir ışık tutmaktadır (46).

Unterberg ve ark. (47) 2004 yılında yaptıkları çalışmalarda travmatik hasarlı dokuda vazojenik ve sitotoksik beyin ödemi artırıcı maddeler gösterilmiştir. Glutamat, hidrojen iyonları, potasyum iyonları, kalsiyum iyonları, araziidonik asit ve metabolitleri, serbest oksijen radikalleri, histamin ve kininler bu maddeler arasındadır.

2.4.3. Metabolik Disfonksiyon ve Laktat

Travmatik beyin hasarından sonra bazı hücreler mekanik olarak hasar görür ve bu nedenle bozulmanın değişik basamaklarına maruz kalır. Direkt olarak hasar görmeyen diğer hücreler intrasellüler ve ekstrasellüler çevrede travma sonrası değişikliklere maruz bırakılırlar. Bu durumun bir sonucu iyonik homeostazis kaybıdır ve bu hücreler üzerinde büyük bir enerji gereksinimi ortaya çıkararak normal iyonik dengeyi tekrar sağlamak için pompalama mekanizmalarını aktive eder. Bu ekstra enerjiyi kazanmada kullanılan temel yakıt glikozdur (48). Travma sonrası hiperglikoliz ve laktat birikimi görülür. İntrasellüler laktik asit meydana gelir. Fazla laktik asit hücre ölümüne yol açabilir (49).

2.4.4. Enflamasyon

SSS'nin dış uyarılara karşı enflamatuvar yanıt verebildiği son 20 yıldır düşünülmektedir. Bu zamana kadar beyin dokusu, lenfatik sistemi olmadığı ve kan beyin bariyeri (KBB) hücreler ve çözünmüş maddelere karşı geçirgen olmadığı için immünolojik açıdan ayrıcalıklı olarak değerlendirilmekteydi (50). Yapılan çalışmalar, TBH'dan sonra KBB'den immün hücrelerin özellikle de lökositlerin göç ettiğini göstermiştir (51). İmmünolojik açıdan ayrıcalıklı olma teorisinin temelinde olan KBB'nin kontrollü geçişinin bozulması, travmadan sonraki immünolojik olaylarda kolaylaştırıcı faktör olarak düşünülmektedir. Günümüzde iç doku bileşenleri ile devam eden nöroenflamasyon olarak adlandırılmaktadır (52).

TBH, son zamanlarda SSS'nin nöroinflamatuvar bir hastalığı olarak değerlendirilmektedir. Beyinde erken enflamasyonun göstergesi aktive mikrogliaların, nötrofillerin ve ödemin bulunmasıdır. Mikroglia, immün reaktif denetleyici bir hücre gibi davranır ve patojenlerin tutulması, konakçı savunması ve doku onarımı için gereklidir (53).

Travmayı takiben mikrogliya, periferik makrofajdan morfolojik ve immunolojik olarak ayırt edilemez hale gelir (54). Sık kullanılan nöroenflamasyon modellerinde mikrogliyanın interlökinler ve ROT gibi proenflamatuvar moleküllerin ana kaynağı olduğu bildirilmiştir (55).

Deneysel fokal hasarda immün sistemin serebral cevabı tanımlanmışsa da, TBH sonrası ilk 24 saatte nötrofilik enfiltrasyon ve 3–5 günde makrofajlarla takviye edilen enflamatuvar sürecin gerçekleşmesi beyin kontüzyonuna bağlıdır (56). Buna karşılık deneysel diffüz aksonal hasarda, sistemik dolaşımdan akut nötrofil cevabı olmadan astrosit ve mikrogliyanın immünaktivasyonu ve periferik makrofajların enfiltrasyonu gösterilmiştir. Bu immün reaksiyonlardaki farklılık KBB'deki değişik derecelerdeki bozulmalardan ya da kişinin gösterdiği immün yanıtın kaynaklanabilir. Birçok deneysel TBH araştırması fokal hasar modellerine odaklanmakla birlikte, DAH'daki immün yanıt son yıllarda aydınlanmaya başlamıştır (57).

Çeşitli immün ve immün olmayan hücrelerden sistemik ve intratekal üretilen sitokinler, periferden hematojen hücrelerin takviyesi, serebrovasküler geçirgenliğin artması ve SSS'deki kalıcı hücrelerin aktivasyonunun devam etmesi ile nöroenflamasyona aracılık ederler (58). Bu mediatörler, yalnızca nöroenflamatuvar yanıtın yayılmasından sorumlu değil aynı zamanda onun varlığının bir göstergesidir. Sitokinler hasarla eş anlamlı değildir. Nöroprotektif ve nörotrofik etkileri gösterilmiş olmakla beraber sinir gelişimi ve normal SSS fonksiyonlarının sürdürülmesi için gerekli oldukları da iyi bilinmektedir (50).

İnterlökin-10 (IL-10) ve transforme edici (dönüştürücü) büyüme faktörü beta (TGF- β), immünsüpresif etkileri olan antienflamatuvar sitokinlerdir. TNF- α , IL-1 ve interferon- γ gibi proenflamatuvar sitokinleri baskılayarak etkilerini gösterirler (59). IL-10, santral nöroenflamasyonu azaltırken politravmalı hastalarda periferik olarak immunosüpresyona yol açar. Multitravmalı hastalarda bu etki çok önemlidir, çünkü sistemik antienflamatuvar yanıtlar klinik olarak enfeksiyona yatkınlığı arttırmak gibi sekonder beyin hasarına katkı sağlayabilir. Bunun yanında antienflamatuvar sitokinin kendisi nöroinflamasyona bağlı sekonder beyin hasarını azaltabilir. Sitokinlerin üretiminin beyin dokusunda artması lokal sonucu iyileştirirken, sistemik olarak üretilmesi genel sonucu kötü etkileyebilmektedir. Bu da intraserebral ve periferik immunolojik olaylar arasındaki ilişkinin dikkat çekici bir özelliğidir. Lökosit iletişimi ve göçündeki rolleri ile bilinen kemokinler, TBH'dan sonra periferik

lökositlerin göçünü başlatırlar. Yapılan çalışmalarda kemokinlerin intraserebral üretimi gösterilmiştir (60).

2.4.5. Oksidatif Hasar

Serbest radikaller en dış yörüngede serbest elektronu olan kimyasal bileşiklerdir. Bu elektron oksidasyonla sonuçlanan başka bir biyolojik moleküle kolaylıkla transfer edilebilir. Bu özellik serbest radikal moleküllerini fazlasıyla reaktif yapar. Serbest radikallerin üretimi mitokondrideki elektron naklinin normal bir sonucudur. Bu nedenle bütün aerobik hayat formlarının önemli bir özelliğidir. Normal fizyolojik durumlar altında, doğal olarak ortaya çıkan antioksidanlar ile radikal formasyonlarını kaybeder. Böylece, serbest radikaller ve antioksidan savunma sistemleri arasındaki etkileşim normal beyin işlevinin bir parçasıdır. Buna rağmen çeşitli patofizyolojik süreçler (örneğin TBH) serbest radikallerin yüksek seviyede üretimine neden olur. Doğal savunma mekanizmaları tarafından idare edilen serbest radikallerin bu kadar aşırı oluşması travma sonrası nöronal dejenerasyon ve ölümden önemli bir rol oynar (61,62).

Serbest oksijen radikalleri TBH'dan sonra radikal zararın oluşumu ve artmasında belirli bir öneme sahiptir. Beyin geniş lipid içeriği ve yüksek oranlı okside edici metabolizmasıyla birlikte, oksijen radikal aracılı hücrel yıkım için mantıksal bir hedefdir. Oksijen serbest moleküllerin üretimine ilişkin çeşitli yollar bulunmaktadır. Bunlar araşidonik asit metabolizması, mitokondriden kalsiyum nedenli çıkış, katekolaminin oto-oksidasyonu, ekstrasözül hemoglobin bozukluğu ve ksantin oksidaz aktivasyonudur. Oksijen radikallerini yan ürün olarak üreten araşidonik asit yolu, travmatik hasarı takip eden serbest radikallerin tahminen en etkin kaynağıdır. Eksitator aminoasit çıkışının neden olduğu kalsiyumun hücre içine akışı çok sayıda zararlı proteazları ve lipazları aktive eder (örneğin fosfolipaz A₂, lipooksijenaz ve siklooksijenaz). Sonuç olarak, bu enzimler araşidonik asidi; tromboksan A₂, prostaglandinler, lökotrienler ve serbest aminoasitlere dönüştürür. Bu bozulma ürünleri serbest oksijen radikalleri üretir (63).

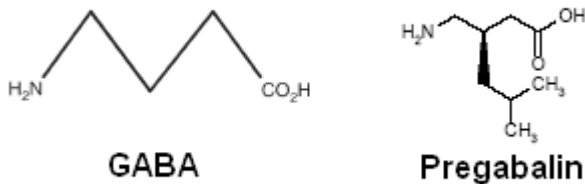
Hücre zarları oksidasyona duyarlı ve doymamış yağ asitlerince zengin olan fosfolipidleri içerirler. Serbest radikaller, oksijen varlığında doymamış yağ asitlerinin çift bağlarını kırarak zincirleme bir reaksiyon meydana getirirler. Yeni oluşmuş kimyasal radikaller tükenene kadar bu reaksiyon devam eder. Hücre membran stabilizasyonu bozulur, permeabilite etkilenir, membran potansiyeli oluşturabilme yeteneği zarar görür. Hücre içinde aşırı kalsiyum birikir ve hücre ölümü olur (64).

2.4.6. Apoptozis

Beyin hasarından sonra iskemi ve hücre ölümünün %50'sinden ve her durumda da bu süreci başlatan hücre içi ve hücre dışı sinyallerden apoptozis sorumlu olabilir. Memeli hücrelerinde başlıca iki apoptozis yolu tanımlanmıştır; 1) Fas/TNF-R reseptör yolu ve 2) Mitokondriyal yol. TBH'daki apoptotik süreç için kesin mekanizmalar tam belli değildir. Aksonlarda mitokondriyal sitokrom C salınımı Büki ve ark. tarafından tanımlanmıştır (41). Genel olarak, mitokondri iç zarından sitozole salınan sitokrom c, mitokondriye bağlı apoptozis yolunu başlatır. Sitozolda sitokrom c, apoptozis aktive edici faktör-1, kaspaz-9 ve deoksiadenozintrifosfata bağlanır ve ardı sıra meydana gelen; kaspaz-3 aktivasyonuna, daha sonra (poliADP-riboz) polimeraz gibi substratından ayrılmasına, endonükleazların aktivasyonuna ve son olarak DNA'nın yıkılmasına yol açar. Bu nedenle mitokondriden sitokrom c salınımına yol açan mekanizmaların aydınlatılması akut kafa travmasında apoptozisin anlaşılmasında önemlidir (65).

2.5. Pregabalin

Pregabalin gamma-aminobutirik asid (GABA)'in yapısal bir analogudur (Şekil 2) (8).



Şekil 2 GABA ve pregabalinin kimyasal yapıları (7,8)

Hayvan modellerinde antikonvülsan, analjezik ve anksiyolitik etki gösteren voltaja duyarlı kalsiyum kanallarının (VGCC), alfa-2-delta alt üniteleri için yüksek potentsli bir

ligandır. Uyarılmış nöronların kalsiyum kanallarının alfa-2-delta alt ünitesine güçlü şekilde bağlandıktan sonra, depolarizasyonla indüklenmiş kalsiyum akışını ve bu şekilde glutamat, noradrenalin ve substans P'yi de içerecek şekilde pek çok eksitatuvar nörotransmitterlerin salımını azaltır (7-9).

2.5.1. Kimyasal Özellikler

3-isobutil-gamma-aminobutirik asidin (GABA) S-(+)- izomeri olan Pregabalin (Şekil 2.2), kimyasal olarak S-(+)-3-(aminometil)-5-metilheksanoik asit olarak tanımlanmaktadır. Moleküler formülü C₈H₁₇NO₂'dir. Moleküler ağırlığı 159.23'tür. Pregabalin beyaz ve kirli beyaz arası renkte, pKa₁'i 4.2 ve pKa₂'si 10.6 olan kristal, solid bir maddedir. Serbestçe suda, ayrıca hem bazik hem de asidik sulu solüsyonlarda eriyebilir (66,67).

2.2.2. Preklinik Farmakokinetik Veriler

Pregabalin sıçanlarda yüksek oral biyoyararlanıma (%83) sahiptir. Plazma proteinlerine bağlanmadığı için önemli oranda metabolize olmamaktadır. Maksimum etkisini 2-4 saatte göstermektedir (68). Pregabalin sıçandan başka fare, tavşan ve maymunlarda da metabolize olmaması ve yüksek oral biyoyararlanımıyla benzer farmakokinetik profil göstermiştir (8).

Pregabalin plazma proteinlerine bağlanmaz. Pregabalin hem KBB, hem de barsakta geniş aminoasitlerin transportundan sorumlu L- taşıyıcı sisteminin bir substratıdır. Fare, sıçan ve maymun modellerinde KBB geçtiği gösterilmiştir. Ek olarak, pregabalinin sıçanlardaki plasentayı geçtiği ve süt veren sıçanlarda sütte bulunduğu, hamile sıçanlarda pregabalinin vücut dağılımında değişiklik olmadığı gösterilmiştir (69,70).

Pregabalin plazma proteinlerine bağlanmadığından ihmal edilebilir miktarda metabolizmaya uğrar. Farmakokinetiğinin diğer ajanlar tarafından metabolik etkileşimler vasıtasıyla ya da proteine bağlanmadaki yerin değişmesi yoluyla etkilenmesi beklenmez. İn vitro ve in vivo çalışmalar anlamlı farmakokinetik ilaç etkileşimlerinin olmadığını göstermiştir (69,71).

2.5.3. Farmakodinamik Veriler

2.5.3.1. Antiepileptik Olarak Pregabalin

Pregabalin; pek çok hayvan modelinde maksimal dozda elektroşok dalgaları tarafından indüklenen nöbetlerde, kimyasal madde kökenli konvülsanların indüklediği nöbetlerde (Pentilenetetrazol, bikukulin, pikrotoksin ve sitrikinin), sıçanlarda oluşturulan nöbetleri ve genetik olarak duyarlı hayvanlardaki nöbetlerde dahil olmak üzere antikonvülsan etki göstermektedir (8,71).

2.5.3.2. Analjezik Olarak Pregabalin

Pregabalin'in; (termal hasarla indüklenen ağrı, sinir ligasyonu, enjekte edilmiş immun antijenle, herpes enfeksiyonuyla, artrit, diabet ve cerrahi ağrı dahil) nöropatik ve enflamatuvar ağrısı olan hayvan modellerinde nosiseptif davranışları azalttığı gösterilmiştir. Ancak, duyuşal olarak akut nosisepsiyonu etkilememiştir (67).

Sıçanlarda lipopolisakkaridle indüklenmiş rektal hipersensitivite ağrı modelinde, pregabalinin tek intraperitoneal (10 ve 30 mg/kg) ve oral (1, 3, 10 ve 30 mg/kg) dozları doza bağımlı şekilde rektal distansiyonla indüklenmiş allodiniyi süprese etmiştir. Bu modelde opioid antagonisti Naloksanun ve GABA-A antagonisti Bikukulinin pregabalinin etkisi üzerine etkisi görülmemiştir (72).

Sıçanlardaki vinkristinin indüklediği nöropatik ağrı modelinde, pregabalin 80 mg/kg'ın tek bir intraperitoneal dozu plaseboyla karşılaştırıldığında ($P < 0.001$), uygulamadan 45 dakika sonra ulaşılan ve doz verildikten 90 dakika sonrasına (deneyin sonu) kadar devam eden zirve etkisi ile allodiniyi anlamlı şekilde süprese etmiştir (73).

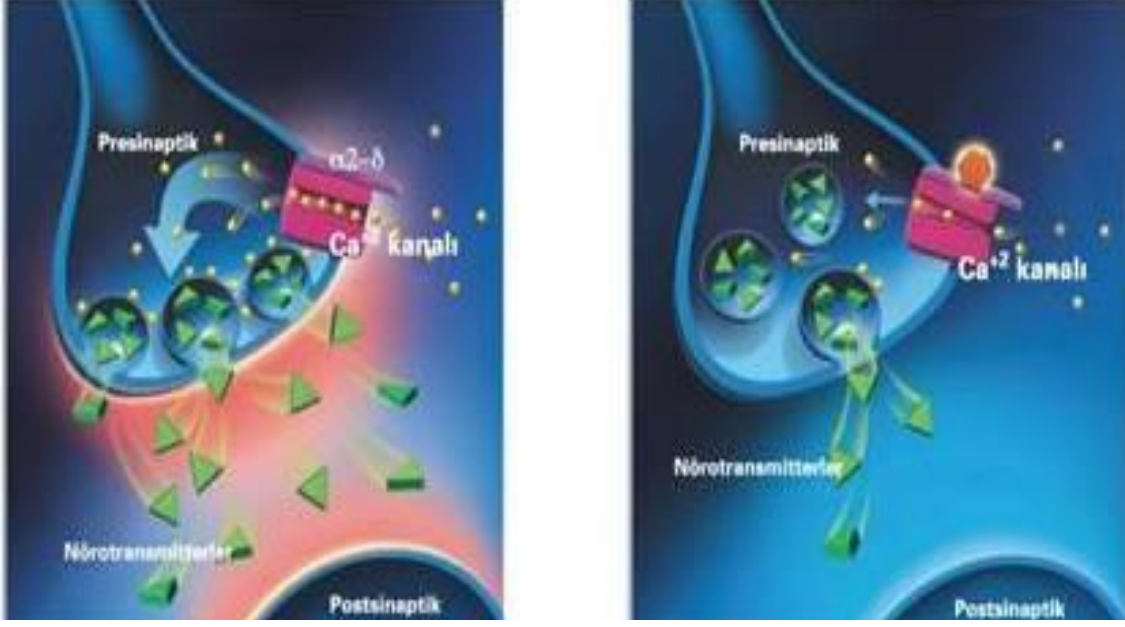
2.5.3.3. Anksiyolitik Olarak Pregabalin

Pregabalinin potansiyel anksiyolitik etkilerinin öncü kanıtları, yükseltilmiş artı labirent sıçan testi ve zıtlasma testi gibi anksiyete test modelleri kullanan çalışmalardan sağlanmıştır. Bu preklinik çalışmalar pregabalinin iki modelde de doza bağımlı olarak anksiyolitiğe benzer etkileri indüklediğini göstermiştir. Pregabalin hem zıtlasma testinde (Minimum etkili doz=MED=3 mg/kg), hem de yükseltilmiş artı labirent testinde (MED=10 mg/kg) anksiyolitik benzeri etkileri indüklemiştir (74).

2.5.4. Etki Mekanizması

Pregabalin güçlü bir şekilde VGCC'lerine bağlanarak kalsiyum girişini ve bu şekilde eksitatuvar nörotransmitterlerin salımını azaltır (75). Voltaja duyarlı kalsiyum kanalları vasıtasıyla kalsiyum iyonlarının nöronlara girişi, veziküllerin hücre membranına yapışmalarını ve nörotransmitterlerin sinaptik aralığa salımını tetikler. Örneğin anormal nöron ateşlemesinin olduğu epilepside ya da nöronların hasar gördüğü nöropatik ağrıda, bu nöronların fazla uyarılması ile sonuçlanır. Fazla uyarılmış nöronlarda; kalsiyum iyonlarının içeriye fazla akışı, norepinefrin, glutamat ve substans P'yi içeren nörotransmitterlerin geniş ve sürekli salımına yol açmaktadır (7).

Pregabalin; fazla uyarılmış nöronlardaki kalsiyum kanallarının, alfa-2-delta alt ünitesine potent olarak bağlandıktan sonra bu depolarizasyonla indüklenmiş kalsiyum akışını modüle eder ve bu yolla şekil 3'te de gösterildiği gibi glutamat, noradrenalin ve substans P gibi pek çok eksitatuvar nörotransmitterlerin salımını azaltır. Bu, sırasıyla postsinaptik reseptörlerin stimülasyonunda azalmaya neden olur ve nöronları normal fizyolojik duruma geri getirir (7).



Şekil 3. Pregabalinin etki mekanizması (7)

3. TRAVMA MODELİ

Deneysel kafa travması ile TBH oluşturulmasının amacı, klinik travmadaki fazların veya patolojik olayların aynısının patoloji ve/veya tedaviyi gösterecek şekilde oluşturulmasıdır. Özel bir modelin seçilmesi çalışmanın hedefine göre belirlenmelidir. Hedefe bakmaksızın, seçilen model aşağıdaki kriterleri karşılamalıdır:

- 1) Hasarı oluşturacak mekanik etki kontrol edilebilir, tekrarlanabilir ve ölçülebilir olmalıdır;
- 2) Oluşturulan hasar kontrol edilebilir, tekrarlanabilir ve insanda oluşan hasara benzer olmalıdır;
- 3) Hasarın sonuçları mekanik kuvvetle ilişkili olarak morfolojik, fizyolojik ve biyokimyasal olarak veya davranış parametreleri ile ölçülebilmelidir,
- 4) Hasarı oluşturan mekanik kuvvetin yoğunluğu ile sonucun şiddeti tahmin edilebilmelidir.

Küçük boyutları ve maliyetinin daha az olması nedeniyle ve tekrarlanan ölçümler sağladığı için insan TBH modelinin oluşturulmasında daha çok farklı düşünceler olmasına karşın sıçanlar tercih edilmiştir (28). Ancak tekrarlanabilir ve standart hale getirilmiş deneysel çalışmalarda yapılan travmalarda; gerçek hayatta rastlanılan trafik kazası veya yüksekten düşmede oluşan kafa travması dışı omurga, batin, toraks travması gibi birlikte olan diğer travmalar ve kan kaybı gibi etmenler deneye katılamamakta, bu durum da deneyin gerçeklerle olan benzerliğini tartışılır hale getirmektedir. Bu nedenle birçok travma modeli tanımlanmış ve gerçeğe yakın olanı saptanmaya çalışılmıştır. Tanımlanan bu travma modelleri arasında santral ve lateral sıvı çarpma, sert cisimle yaralama, yüksekten ağırlık düşürme (akselerasyon), enjeksiyon, lokal gerilim, soğuk hasar ve penetran yaralanmalar sayılabilir (4).

Akselerasyon modelinde, anestezi altında bir süngerin üstüne yerleştirilip tespit edilen deneğin parietal bölgesinde orta hat üzerine yapılan insizyon sonrası, skalp üzerine konan bir çelik disk üzerine bilinen sabit yükseklikten, bilinen sabit bir ağırlık düşürülür (Resim 3.1 ve 3.2). İki çeşit akselerasyon modeli vardır. Birinde kranyum açılarak travma doğrudan beyine uygulanır, diğerinde kranyum sağlam bırakılarak travma sağlam kafatası üzerine uygulanır. Kafaya ağırlık düşürerek (akselerasyon) travma oluşturma modeli ilk defa 1981 yılında Feenay ve ark. (75) tarafından uygulanmıştır. Bu modelde insanda kafa travması sonrası

sıklıkla gözlenen serebral ödem, intrakraniyal hipertansiyon ve serebral kan akımı değişiklikleri gerçeğe daha yakın oluşturulmaktadır. Ayrıca bu modelde belirgin beyin sapı hasarı oluşturulmadan ağır kafa travması düzeyine ulaşılır (76).

Santral ve lateral sıvı çarpma modelinde genellikle bregma ve lambda arasında sol parietal kemik veya temporal kemik üzerinde 4 mm kraniektomi yapılır. Doğrudan dura üzerine, alttaki beyin dokusunda deformasyon oluşturacak basınçta enjektörle steril izotonik salin enjekte edilir. Serebral kan akımı ve KBB'i değişiklikleri yanında metabolik değişiklikler ve koma ile karakterizedir. Santral sıvı çarpma modelinde özellikle beyin sapında aksonal hasar, lateral sıvı çarpma modelinde ise hipokampal hasar gösterilmiştir (77).

Sert cisimle yaralama modelinde, çeşitli derecelerde koma ile beraber çarpma yerinin altında parasagittal kortekste çeşitli büyüklükte kontüzyon oluşabilir. Enjeksiyon modellerinde kan veya diğer sıvılarla kafa içinde hematoma oluştururken, hematoma altında geniş bir alanda nekroz izlenmiştir.

Lokal gerilim modelinde, yük veya vakum etkisi doğrudan kortekse veya duraya uygulanarak kontüzyon oluşturulur.

Soğuk hasar modelinde yapılan çalışmalarda ise hasar bölgesinin merkezinde, küçük bir alanda nekroz, etrafında ise vazojenik ödem geliştiği ve ödemin gelişme süresinin insanda görülen kafa travmasıyla uyumlu olduğu gösterilmiştir.

Penetran yaralanmada kesici aletlerle beyinde defekt oluşturulur (78,80).

Bu çalışmada; insanda kafa travması sonrası sıklıkla gözlenen serebral ödem, intrakraniyal hipertansiyon ve serebral kan akımı değişikliklerinin izlenebilmesi, belirgin beyin sapı hasarı oluşturulmadan ağır diffüz beyin hasarı düzeyine ulaşılabilmesi nedeniyle 1994 yılında Marmarou ve ark. (81) tarafından tanımlanan akselerasyon travma modeli kullanılmıştır. Bu yöntemde anestezi altında bir süngerin üstüne yerleştirilip tespit edilen sıçanın lambda ve bregma arasında ortahat insizyonu sonrası 3 mm yüksekliğinde 10 mm çapında çelik disk yerleştirilir. 450 g ağırlık 2 m yüksekten çelik diskin üzerine bırakılarak travma oluşturulur. Yöntemin diffüz beyin ödemeine yol açtığı gösterilmiştir (82).

Kafa travması modellerinin çeşitli özelliklerini değerlendiren ve karşılaştıran Gennarelli, akselerasyon modelinin, kranium açılarak beyin üzerine basınçlı sıvı sıkarak oluşturulan sıvı-çarpma modeliyle birlikte insanda oluşan serebral kontüzyonu en iyi taklit eden modeller olduğunu, yaygın hasar açısından bakıldığında ise en iyi yöntemin akselerasyon modeli olduğunu belirtmiştir (78).

4. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada ağırlıkları 300- 350 g arasında değişen, daha önce herhangi bir deneyde kullanılmamış sağlıklı toplam 32 adet erkek erişkin Spraque- Dawley sıçanı kullanıldı. Sıçanlar Düzce Üniversitesi, Deney Araştırma ve Uygulama laboratuvarından sağlandı. Deney aşamasına kadar standart sıçan yemi ve çeşme suyuyla serbest beslendiler. Gün ışığı alan bir odada normal gece-gündüz biyoritmine uygun olacak şekilde kafes ortamında tutuldular. Deneylerin gerçekleştirilmesinde 15 Ekim 1978'de Paris UNESCO evinde ilan edilen Hayvan hakları Evrensel Bildirisinin ortaya koyduğu esaslara uyuldu. Çalışmanın yapılabilmesi için gerekli olan etik kurul onayı Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Etik Kurulundan 01.12.2010 tarih ve 2010/26 sayı numarası ile alınmıştır. Tüm gruplarda travma oluşturulması ve deneyin devamı Düzce Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Deneysel Hayvan Araştırma Üretim Laboratuvarında gerçekleştirildi.

4. 1. Anestezi ve Gruplar

Anestezi öncesi tüm deneklerin ağırlıkları tartılarak intraperitoneal (ip) yol ile 50 mg/kg ketaminhidroklorür (Ketalar- Parke Davis / Eczacıbaşı, TÜRKİYE) uygulandı. Kornea refleksi ve kuyruk sıkma yöntemiyle anestezi derinliği kontrol edildikten sonra deneklerin travma öncesi (0. saat) solunum, nabız ve rektal ısıları gibi fizyolojik değerleri kaydedildi.

Deney hayvanları rastgele olarak her grupta 8 denek bulunan 4 gruba ayrıldı:

Grup 1 (Kontrol grubu, K): Bu gruptaki denekler kafa travması oluşturulmadan ve tedavi verilmeden, fizyolojik parametreleri kaydedildikten 84 saat sonra ketamin anestezi altında intrakardiyak 5-6 cc kan alınarak sakrifiye edilen denekler dekapite edilerek beyin doku örnekleri alındı.

GRUP 2 (Travma grubu, T): Bu gruptaki deneklere kafa travması oluşturuldu ve travmadan 84 saat sonra ketamin anestezisi altında intrakardiyak kan alınarak sakrifiye edilen denekler dekapite edilerek beyin doku örnekleri alındı.

GRUP 3 (Travma+Pregabalin grubu, TP): Kafa travması oluşturulduktan 30 dakika sonra Pregabalin 25 mg/kg dozunda intraperitoneal (ip) olarak 12 saatte bir toplam 7 kez verildi. 72. saat son doz uygulama yapıldı. 84. saat ketamin anestezisi altında intrakardiyak kan alınarak sakrifiye edilen denekler dekapite edilerek beyin doku örnekleri alındı.

GRUP 4 (Pregabalin grubu, P): Kafa travması oluşturulmadan TP grubundaki gibi eş zamanlı Pregabalin verildi. 84 saat sonra ketamin anestezisi altında intrakardiyak kan alınarak sakrifiye edilen denekler dekapite edilerek beyin doku örnekleri alındı.

4.2. Travmanın Oluşturulması

Travma oluşturulacak gruplarda denekler yüzüstü yatırıldı. Orta hatta bregma ve lambdoid sütür görülecek şekilde bir cilt insizyonu yapıldı. Sütürler önde ve arkada tümü ile ortaya konacak şekilde periost yanlara sıyrıldı. Orta hatta koronal ve lambdoid sutürler arasına 10 mm çapında 3 mm kalınlığında çelik disk kondu (Resim 2). Takiben sıçanlar 12x12x43 cm boyutlarındaki sünger bir zemin üzerine yüzüstü pozisyonda yerleştirildi. Marmarou'nun tarif ettiği yüksekte ağırlık düşürme travma aleti pozisyonlandı (Resim 1). İç çapı 19 mm, dış çapı 25 mm olan bir tüpün içinden 450 g ağırlığındaki çelik çubuk 2 metre yükseklikten bırakılarak deneğin kafasına çarpması sağlandı. Travmadan hemen sonra solunumu kaybolan, pupillaları genişleyen ve bazılarında da nöbet görülen denekler (toplam 5 sıçanda solunum durması, 3 sıçanda nöbet görüldü.) hemen solunum yolu açılarak ve kalp masajı yapılarak resüsitasyon uygulandı, yeterli düzeyde solunumları gelene kadar desteğe devam edildi. Açılan cilt kesileri 2/0 ipek ile sütüre edildi. Solunumları düzelen denekler kafeslerine alındı. Travma sırasında ölen 3 sıçan yerine yeniden travma yapılarak grupların sayısı eşit hale getirildi.



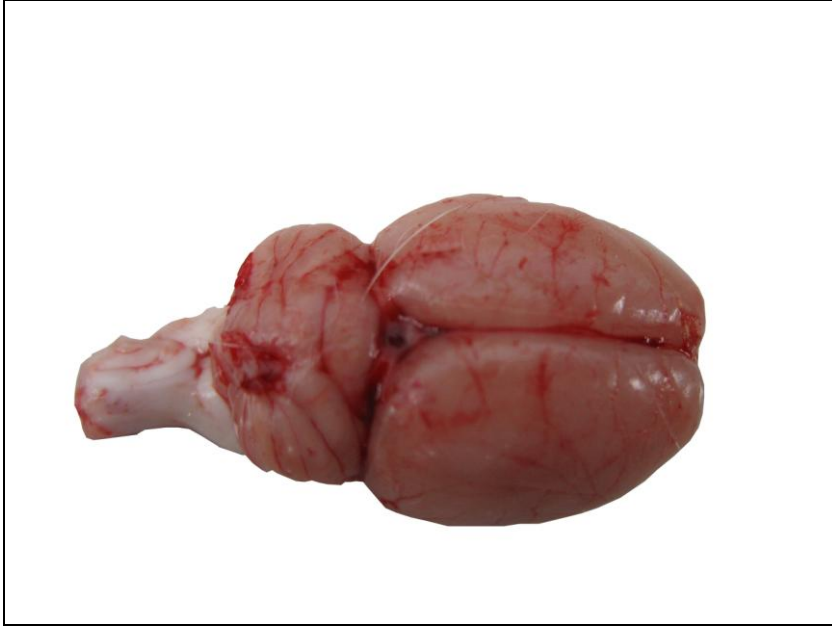
Resim 1: Marmarou ve arkadaşları tarafından tarif edilen akselerasyon (yüksekten ağırlık düşürme) travma modeli.



Resim 2: Orta hatta koronal ve lambdoid sutürler arasında 10 mm çapında 3 mm kalınlığında çelik disk konulması

4. 3. İntraperitoneal pregabalin uygulanması

Denekler buldukları grupta uygulanacak tedavi protokolüne göre yeniden canlandırmadan 30 dakika sonra pregabalin (Lyrica, Pfizer, ABD) kapsül içeriği izotonik ile sulandırılarak eritildi. Pregabalin 25mg/kg (50mg/kg/gün) ip olarak uygulandı. 72. saate kadar 12 saatte bir dozlar tekrar edilmek üzere toplam 7 kez uygulandı. 84. saatte tüm denekler dekapite edilerek beyin ve beyin sapı bir bütün halinde çıkarıldı (Resim 3). Beyinler %10 formole konularak fikse edildi.



Resim 3: Deneklerin dekapitasyon ile beyin ve beyin sapının bir bütün halinde çıkarılması sonrası elde edilen doku örneği (K grubundan)

4.3. Fizyolojik Ölçümler

Sıçanların travma öncesi (0. saat) ve travma sonrası (24. saat) ağırlık, rektal ısı, solunum sayısı ve kalp atım hızı gibi fizyolojik parametreleri kaydedildi. Grupların ortalama değerleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 4.1 ve Tablo 4.2). Deneysel olarak oluşturulan travmanın ve sonrasında verilen pregabalin tedavisinin fizyolojik parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı bir değişikliğe neden olmadığı gözlemlendi ($p>0,05$).

Tablo 2: Deneklerin travma öncesi (0. saat) ölçülen fizyolojik parametrelerinin gruplar arası dağılımı. Değerler ortalama, \pm Standart sapma olarak verilmiştir.

	Kontrol (n=8)	Travma (n=8)	Travma+Pregabalin (n=8)	Pregabalin (n=8)
Ağırlık (g)	304,4 \pm 10,1	308,4 \pm 7,1	306,1 \pm 11,2	306,8 \pm 8,7
Rektal Isı (°C)	36,4 \pm 0,2	36,2 \pm 0,2	36,3 \pm 0,2	36,3 \pm 0,2
Solunum Sayısı	132,9 \pm 0,8	133,8 \pm 0,7	133,7 \pm 1,2	132,8 \pm 1,6
Kalp Atım Hızı	239,3 \pm 5,4	235,5 \pm 6,4	233,0 \pm 2,7	234,5 \pm 5,8

Tablo 3: Deneklerin travma sonrası (24. saat) ölçülen fizyolojik parametrelerinin gruplar arası dağılımı. Değerler ortalama, \pm Standart sapma olarak verilmiştir.

	Kontrol (n=8)	Travma (n=8)	Travma+Pregabalin (n=8)	Pregabalin (n=8)
Ağırlık (g)	303,9 \pm 10,6	308,1 \pm 7,0	303,5 \pm 6,2	303,3 \pm 6,4
Rektal Isı (°C)	36,3 \pm 0,2	36,3 \pm 0,3	36,2 \pm 0,1	36,4 \pm 0,4
Solunum Sayısı	133,8 \pm 0,9	133,1 \pm 0,8	133,5 \pm 1,2	133,9 \pm 1,1
Kalp Atım Hızı	238,3 \pm 5,7	237,8 \pm 6,9	239,1 \pm 3,4	235,6 \pm 5,6

4. 3. Histopatolojik Değerlendirme

%10'luk tamponlu formalin ile tespit edilen dokulardan hipokampal ve pons-serebellum seviyelerinden alınan örneklerden hazırlanan aksiyel kesitler, hematoksilin eozin yöntemiyle boyandı. Histopatolojik değerlendirmede kanama varlığı ve şiddeti, ödem varlığı ve şiddeti, enflamasyon ve miyelinoliz varlığı, şiddeti ve yerleşimleri değişken olarak alındı.

Kanama varlığı; serbest eritrositlerin parankim ve ventrikülde bulunup bulunmadığına göre, kanamanın şiddeti ise mikroskopta 20 büyütme alanında kanamanın %10'un altında olması 1+, %10-50 arasında olması 2+, %50'nin üzerinde olması 3+ olarak değerlendirildi.

Ödem varlığı; parankimde hücrelerin arasının açılarak mikrokistik alanların oluşmasına göre, ödem şiddeti ise mikroskopta 20 büyütme alanında ödemin %10'un altında olması 1+, %10-50 arasında olması 2+, %50'nin üzerinde olması 3+ olarak değerlendirildi. Enflamasyon varlığı polimorf nüveli lökosit, lenfosit, plazma hücresi ve eozinofil varlığı araştırılarak yapıldı. Miyelinolis varlığı beyaz cevherde miyelin kaybına bağlı beyaz alan oluşması, histiyositik hücre varlığı araştırılarak yapıldı.

4. 4. İstatistik Yöntem

İstatistiksel karşılaştırmada chi-square tests (ki-kare testi) ve SPSS 15.0 programı kullanıldı. P değerinin 0.05'in altı istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

5. HİSTOPATOLOJİK BULGULAR

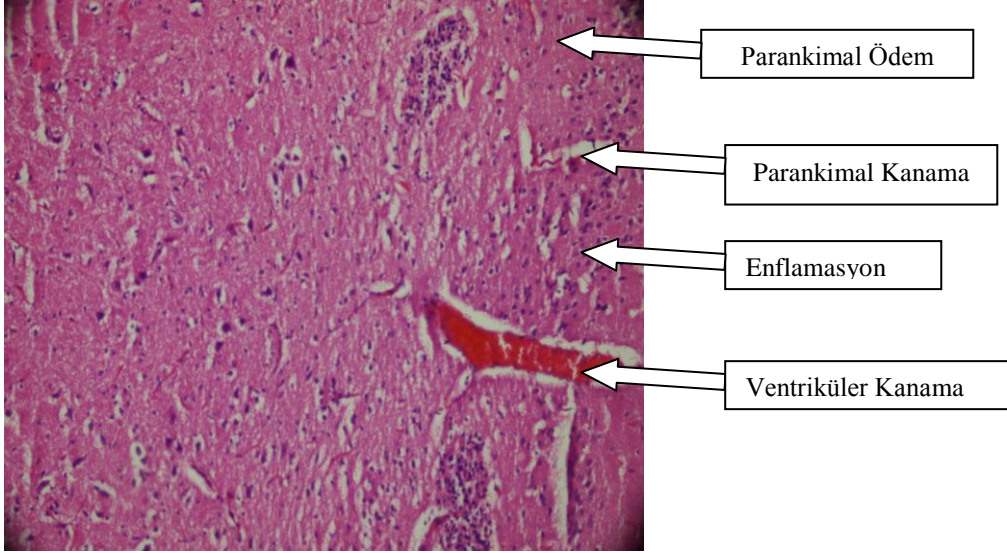
Olgularda ödem varlığı daha çok periventriküler yerleşimli izlenirken kanamalar daha çok subpial olmak üzere parankimal ve ventriküler yerleşimli olarak izlendi. Travmalı olgularda ödemin görülmesi dikkati çekti. Hiçbir olguda miyelinoliz bulgusu gözlenmedi. Gruplara göre patolojilerin değerlendirilmesi Tablo 4' de görülmektedir.

Kontrol grubunda 8 denekte de ödem, miyelinoliz tespit edilmemiştir. Kanama 1 denekte subpial ve parankimal, 7 denekte subpial olarak tespit edildi. Enflamasyon 4 denekte tespit edildi. Kontrol grubundaki kanamaların varlığı dekapitasyon işlemi sırasında (iatrojenik) nöral dokunun minimal travmatize olduğunu düşündürdü (Resim 4).



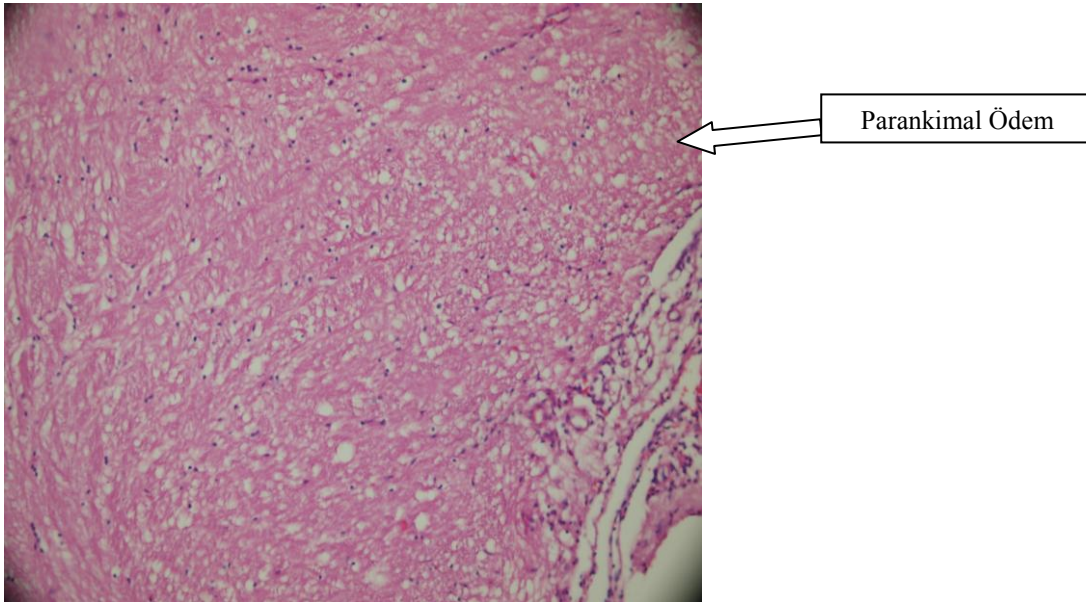
Resim 4: İatrojenik subpial kanamanın görüldüğü ancak, ödem ve enflamasyonun görülmediği kontrol grubu.

Travma grubunda 8 denekte de 1+ seviyesinde ödem tespit edilmiştir. Kanama 1 denekte subpial, ventriküler; 7 denekte subpial, parankimal, ventriküler olarak tespit edildi (Resim 5). 7 denekte enflamasyon tespit edildi. 8 denekte de miyelinoliz negatif (%100) olduğu tespit edildi.



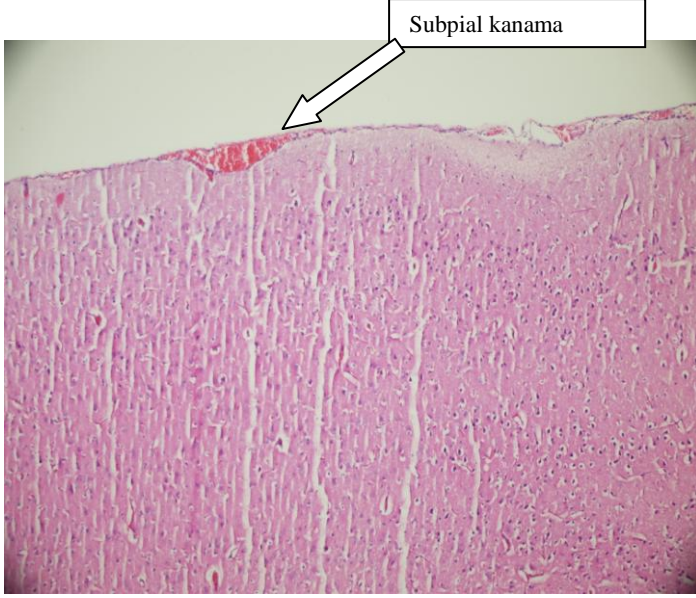
Resim 5: Travma grubu; ödem, ventriküler ve parankimal kanama görülüyor.

T + P grubunda 6 denekte 1+ seviyesinde ödem tespit edilmiştir (%75). 2 denekte ödem tespit edilmemiştir. Kanama 1 denekte subpial, parankimal; 7 denekte subpial, parankimal, ventriküler olarak tespit edildi. Enflamasyon 1 denekte tespit edilirken, 7 denekte izlenmedi (Resim 6). 8 denekte de miyelinoliz (%100) saptanmamıştır.



Resim 6: Travma sonrası pregabalin verilen grup; ödem görülüyor, ancak enflamasyon görülmemektedir.

P grubunda 1 denekte 1+ seviyesinde ödem tespit edilmiştir (%75). 7 denekte ödem tespit edilmemiştir. Kanama 1 denekte ventriküler, parankimal; 7 denekte subpial, ventriküler olarak tespit edildi (Resim 7). Dekapitasyon işlemi sırasında (iatrojenik) nöral dokunun minimal travmatize olduğunu düşündürdü. 8 denekte de enflamasyon ve miyelinoliz (%100) saptanmamıştır.



Resim 7: İatrojenik subpial kanamanın görüldüğü ancak, ödem ve enflamasyonun görülmediği pregabalin grubu.

Gruplar	Ödem	Kanama	Kanama yeri	Enflamasyon	Myelinoliz
K-1	-	+	Subpial, Parankimal	-	-
K-2	-	+	Subpial	-	-
K-3	-	+	Subpial	-	-
K-4	-	+	Subpial	+	-
K-5	-	+	Subpial	+	-
K-6	-	+	Subpial	-	-
K-7	-	+	Subpial	+	-
K-8	-	+	Subpial	+	-
T-1	+	+	Subpial, Ventriküler	+	-
T-2	+	+	Subpial, Parankimal, Ventriküler	+	-
T-3	+	+	Subpial, Parankimal, Ventriküler	+	-
T-4	+	+	Subpial, Parankimal, Ventriküler	+	-
T-5	+	+	Subpial, Parankimal, Ventriküler	+	-
T-6	+	+	Subpial, Parankimal, Ventriküler	-	-
T-7	+	+	Subpial, Parankimal, Ventriküler	+	-
T-8	+	+	Subpial, Parankimal, Ventriküler	+	-
T+P-1	-	+	Subpial, Parankimal	-	-
T+P-2	-	+	Subpial, Parankimal, Ventriküler	-	-
T+P-3	+	+	Subpial, Parankimal, Ventriküler	-	-
T+P-4	+	+	Subpial, Parankimal, Ventriküler	+	-
T+P-5	+	+	Subpial, Parankimal, Ventriküler	-	-
T+P-6	+	+	Subpial, Parankimal, Ventriküler	-	-
T+P-7	+	+	Subpial, Parankimal, Ventriküler	-	-
T+P-8	+	+	Subpial, Parankimal, Ventriküler	-	-
P-1	-	+	Subpial, Ventriüler	-	-
P-2	+	+	Subpial, Ventriüler	-	-
P-3	-	+	Ventriküler, Parankimal	-	-
P-4	-	+	Subpial, Ventriüler	-	-
P-5	-	+	Subpial, Ventriüler	-	-
P-6	-	+	Subpial, Ventriüler	-	-
P-7	-	+	Subpial, Ventriüler	-	-
P-8	-	+	Subpial, Ventriüler	-	-

Tablo 4: Patoloji sonuçlarının tablo özeti (K: Kontrol, T: Travma, T+P: Travma + Pregabalin, P: Pregabalin)

6. TARTIŞMA

Günümüzün en önemli sağlık problemlerinden biri haline gelmiş olan kafa travmalarına bağı olarak oluşan TBH, öldürücü, sakat bırakıcı, uzun süre tedavi ve bakım gerektiren patolojik bir durumdur. Travma nedeniyle oluşan primer beyin hasarını takiben ilerleyen dakikalar, hatta günler içinde ortaya çıkan sekonder beyin hasarının fizyopatolojik mekanizması henüz tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte, son yıllarda bazı hücrel ve biyokimyasal faktörler üzerinde çalışmalar yoğunlaşmıştır. Sekonder hasara neden olan başlıca mekanizmalar arasında kalsiyuma bağımlı hücre hasarı, nörotransmitter salınımı, serbest radikal oluşumu, gen aktivasyonu, mitokondriyal disfonksiyon ve enflamatuar yanıt yer almaktadır (1).

TBH'da prognozu önemli ölçüde olumsuz etkilediği gösterilen sekonder beyin hasarına neden olan faktörlerin bir kısmı tedaviyle ortadan kaldırılarak mortalite ve morbiditenin azaltılması sağlanabilir (83).

Glutamat, TBH'ından sonra eksitotoksik etkisi ile ikincil yaralanma gelişmesinde ve yaralanma toplam hacminin genişlemesine önemli katkı da bulunmaktadır. Glutamat beyinde en fazla uyarıcı özelliği olan nörotransmitterdir. Kafa travması sonrası hücre dışı glutamat artışı, glutamat reseptörlerinin aşırı uyarılmasına; bu durum da hücre ölümüne yol açan ikincil olaylara neden olabilir. Ağır kafa travması sonrası intrakranial basınç (İKB) artışı, vasküler kompresyon ve beyin herniasyonu gibi ölümcül komplikasyonlar görülebilir. ATP azalması, uzamış depolarizasyon ve sonraki iyonik dengesizlik hücre içi serbest kalsiyum seviyelerinde yükselmeye sonuçta da beyin ödemine neden olur. Bu nedenle artmış interstisyel glutamat düzeyleri ve sonuçlarının temel mekanizmalarının anlaşılması önemlidir (84).

TBH sonrası iyon kanallarının açılması, hücre içine kalsiyum akışı, serbest radikal tutucularının inaktivasyonu, beyin ödemi ve serbest radikal oluşumu beyin hasarına neden olur (34).

Unterberg ve ark. (47) yaptıkları çalışmada TBH sonrası yaralı dokuda hem vazojenik, hemde sitotoksik beyin ödemi artıran maddeler gösterilmiştir. Bu maddeler glutamat, hidrojen iyonları, potasyum iyonları, kalsiyum iyonları, araşidonik asit ve metabolitleri, serbest oksijen radikalleri, histamin ve kininlerdir.

İkincil beyin hasarına neden olan pek çok etken tanımlanmıştır. İkincil beyin hasarına neden olan süreçler sistemik ve kafa içi nedenler olarak ikiye ayrılabilir. Hücresel düzeyde nöronal hücre ölümlerine neden olarak beyin hasarı yaratan birçok biyokimyasal süreç mevcuttur.

Eksitatör aminoasitlerin neden olduğu hücre içi kalsiyum artışı çok sayıda zararlı proteazları ve lipazları aktive eder (fosfolipaz A2, lipooksijenaz ve siklooksijenaz gibi). Bu enzimler, arşidonik asidi tromboksan A2, prostaglandinler, lökotrienler ve serbest aminoasitlere dönüştürür. Bu bozulma ürünleri oksijen serbest radikallerini üretir. Süperoksit, hidroperoksil, hidroksil ve diğer pek çok radikal ile başlatılan lipid peroksidasyon süreci hücre membranını okside ederek membran bütünlüğünün kaybolmasına neden olur. Bu ilerleyici sürece iskemik kaskad, lipid peroksidasyonu veya programlanmış hücre ölümü isimleri verilmektedir(85).

Travmadan sonra beyin dinorfin seviyelerinde belirgin artış dikkat çekmiş ve bu endojen opioidin artış bölgelerinin fokal histopatolojik doku hasarı ve serebral kan akışı ile ilgili olduğu bulunmuştur (86).

Glutamat ve aspartat eksitatör aminoasitleri hücre içinde aşırı kalsiyum birikimine neden olmakta bu da serbest radikallerin oluşumu ve lipid peroksidasyonu ile sonuçlanan süreci tetiklemekte aynı zamanda da mitokondriyal solunumu engelleyen ve toksik hidroksil radikallerini oluşturan kalmodulin bağlantılı nitrik oksit sentezinin aktivasyonuna neden olmaktadır (87).

Hücre içi kalsiyumun yükselmesi oksidatif fosforilasyonun bozulmasına, toksik serbest radikallerin oluşumuna, hücresel enzimlerin artmasına ve hücre metabolizmasının çözülerek ölümüne neden olur (88).

Pregabalin; epilepsi, anksiyete, nöropatik ağrı gibi çok sayıdaki durumda aktivite gösteren, yeni tanımlanmış bir etki mekanizması olan, hayli potent bir bileşiktir. GABA yapısal analogu olmasına rağmen GABA benzeri mekanizmalar üzerine direkt etkisi yoktur. Pregabalin hayvan modellerinde antikonvülsan, analjezik ve anksiyolitik aktivite gösteren voltaja duyarlı kalsiyum kanallarının, alfa-2-delta ($\alpha 2-\delta$) alt ünitesinin yeni bir ligandıdır. Kalsiyum kanalının alfa-2-delta alt ünitesine potent olarak bağlandıktan sonra, depolarizasyonla indüklenmiş kalsiyum girişini azaltır ve dolayısıyla pek çok eksitatuvar nörotransmitterin salımını azaltır.(1-5)

Travmayı izleyen çeşitli nöropatolojik süreçlerle ilişkili olan sitokinler interlökinleri (interlökin-1, interlökin-6 ve interlökin -8) ve tümör nekrotizan faktörünü içerir (89).

Pregabalin $\alpha 2-\delta$ alt ünitesi ile kalsiyum kanallarına kuvvetli bağlanır, sonuçta glutamat, noradrenalin, serotonin, dopamin ve substans P gibi çeşitli nörotransmitterlerin salınımında bir azalmaya neden olur (90). Böylece eksitator nörotransmitter salımının azalması sekonder hasarı azaltacağı için klinik anlamda iyileşmeye neden olur.

Travma sonrası hiperglikoliz ve laktat birikimi görülür ve hücre içi laktik asit meydana gelir. Fazla laktik asit hücre ölümüne yol açabilir (49).

Yaptığımız çalışmada deney hayvanı olarak beyin morfolojik yapısının büyük oranda insana benzemesi, dış ortamda direncinin yüksek olması, ucuz ve kolay sağlanabilir olması nedeniyle sıçan seçilmiştir (91-93).

Travmatik beyin ödeminde kan-beyin bariyerinin (KBB) yıkılması sonucu gelişen vazojenik ödemin klinik kötüleşmede tek başına bir neden olmadığı, buna iskemiyle ilişkili sellüler ödemin de katıldığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (94).

Serbest radikaller ve eksitatör aminoasitlerin fazla salınımı da sodyum ve kalsiyum dengesinin bozulmasına neden olarak iskemik (ya da nörotoksik) ödemin oluşmasına yol açar (95-97).

Yoo-kyung Kim ve arkadaşlarının yaptıkları fokal serebral iskemi/reperfüzyon çalışmasında orta serebral arter (MCA) oklüzyonu yapılmış ve 24 saat sonra reperfüzyon sağlanmış. Oklüzyondan 20 dakika önce 0.1 mg/kg, 0.5 mg/kg ve 5 mg/kg iv pregabalin izoformu olan gabapentin verilmiş. Sonuç olarak bütün gruplarda, özellikle de 5 mg/kg gabapentin verilen grupta infarkt hacmi ve beyin ödemi azalttığı ve nöroprotektif etkisinin olduğu gösterilmiştir (98).

Kee-Yong Ha ve arkadaşlarının sıçanlarda spinal kord yaralanmasında pregabalinin nöroprotektif etkisini araştırdıkları çalışmada pregabalinin antiinflamatuvar ve antiapoptotik etkisinin olduğunu histopatolojik ve biyokimyasal parametrelerle ortaya koymuşlardır. SKY'nda pregabalinin nöroprotektif ajan olarak kullanılabileceğini tavsiye etmişlerdir (99,100).

Yaptığımız literatür taramasında pregabalin ile yapılmış iskemi ve travma ile ilgili başka literatürlere rastlanmamıştır. Kafa travması ile pregabalin çalışması ilk defa tarafımızdan yapılmıştır.

Yaptığımız çalışma da ödem değişkenine göre travma ve travma+pregabalin grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ($p=0,131$). Travma grubunda 8 denekte, travma+pregabalin grubunda 6 denekte ödem vardır.

Enflamasyon değişkenine göre travma ve travma+pregabalin grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır ($p=0,003$). Travma grubunda 7 denekte, travma+pregabalin grubunda 1 denekte enflamasyon vardır. Pregabalinin antiinflamatuvar etkisinin olduğunu göstermektedir. Yaptığımız çalışma yukarıda anlatılan serebral iskemi ve SKY çalışmaları ile benzer sonuçlar elde edilmiştir. Dolayısıyla pregabalinin antiinflamatuvar ve nöroprotektif etkisinin olduğunu söyleyebiliriz.

6. SONUÇ

Çalışmamızda deneysel kafa travması sonrasında oluşan diffüz beyin hasarını sınırlayabilmek amacıyla, akut dönemde verilen pregabalin tedavisinin antiödem, antienflamatuar ve nöroprotektif rolü araştırıldı. Kafa travması oluşturulduktan 30 dakika sonra 25 mg/kg ip. verildi. Bu doz 12 saatte bir tekrar ip. 72. saate kadar uygulandı ve 84. saatte denekler dekapite edildi. Pregabalin'in antienflamatuar etkinliğinin olduğu histopatolojik inceleme ile ortaya kondu. Ancak travma grubunda 8 denekte de ödem varken, travma+pregabalin grubunda 6 denekte ödem tespit edildi.

Çalışmamızın sonuçları, akut travmatik beyin hasarında, pregabalin antienflamatuar ve nöroprotektif etkisinin olduğu ve travmatik beyin hasarına karşı koruyucu olabileceği söylenebilir. Ancak antiödem etkinliğinin araştırılması için bundan sonraki çalışmalarda farklı doz ve sürelerde denenebilir. Sonuç olarak pregabalin'in insanlarda akut travmatik beyin hasarına bağlı enflamasyon tedavisinde yararlı bir seçenek olabileceğini düşünmekteyiz.

9. KAYNAKLAR

1. Maas AIR, Stocchetti N, Bullock R. Moderate and severe traumatic brain injury in adults. *Lancet Neurol* 2008;7:728–741.
- 2- Hariri RJ. Cerebral edema. *Neurosurg Clin N Am* 1994;5(4):687-706.
3. Wang H, Lynch JR, Song P, Yang HJ, Yates RB, Mace B. Simvastatin and atorvastatin improve behavioral outcome, reduce hippocampal degeneration, and improve cerebral blood flow after experimental traumatic brain injury. *Exp Neurol* 2007;206:59–69.
4. Smith DH, Chen XH, Xu BN, McIntosh TK, Gennarelli TA, Meaney DF. Characterization of diffuse axonal pathology and selective hippocampal damage following inertial brain trauma in the pig. *J Neuropathol Exp Neurol* 1997;56:822–834.
5. Yi JH, Hazell AS. Excitotoxic mechanisms and the role of astrocytic glutamate transporters in traumatic brain injury. *Neurochem Int* 2006;48:394–403.
6. Dirnagl U, Iadecola C, Moskowitz MA. Pathobiology of ischaemic stroke: an integrated view. *Trends Neurosci* 1999;22:391–397.
7. Kavoussi R. From molecule to medicine. *European Neuropsychopharmacology* 2006;16:S128-S133.
8. Martin L, Rabasseda X, Leeson P, Castaner J. Pregabalin. *Drugs of the Future* 1999;24(8):862-870.
9. Brodie MJ. Pregabalin as adjunctive therapy for partial seizures. *Epilepsia* 2004;45 (Suppl 6):19-27.
10. Eugene P, Bell JD, Baker AJ. Traumatic brain injury: Can the consequences be stopped? *CMAJ* 2008;178:1163–1170.
11. Gentry LR. Imaging of Closed Head Injury. *Radiology* 1994;1:1–17.
12. TÜİK, Trafik Kaza İstatistikleri (Karayolu), 2009 sayfa 3.
13. Adekoya N, Majumder R. Fatal traumatic brain injury, West Virginia, 1989–1998. *Public Health Rep* 2004;119:486–492.
14. Peden M, McGee K, Sharma G. The injury chart book: a graphical overview of the global burden of injuries. Geneva, World Health Organization. 2002.
15. The World Report on Traffic Injury Prevention 2004. The Fundamentals, Chapter One, Geneva, 2004.

16. Rutland-Brown W, Langlois JA, Thomas KE, Xi YL. Incidence of traumatic brain injury in the United States, 2003. *J Head Trauma Rehabil* 2006;21:544-8.
17. Karasu A, Sabancı P, Cansever T, Hepgöl K, Imer M, Dolaş İ. Epidemiological study in head injury patients. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2009;15:159–163.
18. Watts DD, Hanfling D, Waller MA, Gilmore C Fakhry SM, Trask AL. An evaluation of the use of guidelines in prehospital management of brain injury. *Prehosp Emerg Care* 2004;8: 254-261.
19. Batjer HH, Loftus CM. Cranial and Cerebral Trauma Section. *Textbook of Neurological Surgery* 2003;Volume 3, 2795- 2803.
20. Benli K. *Temel Nöroşirürji, Hacettepe Üniversitesi Yayınları*, 2004.
21. Aksoy K. *Temel Nöroşirürji, Türk Nöroşirürji Derneği Yayınları*, 2005.
22. Liao LM, Bergsneider M, Becker DP. Volume 3, Chapter 67, Pathology and Pathophysiology of Head Injury. *Neurological Surgery Youmans* 1998.
- 23- Miller JD, Ironsld J. Raised intracranial pressure, edema and hydrocephalus, tn: Graham DI, Lantos PL(Eds) : *Greenfield's Neuropathology*, Arnold, Avon, 1998; 157- 95.
- 24- Dunbar HS, Guthrie TC, Karpell B. A study of the cerebrospinal fluid pulse wave. *Arch Neurol* 1966;14(6):624-30.
25. Ergüngör MF, Aksoy K, Palaoğlu S, Pamir N, Tuncer N. Kafa travmalarında patofizyoloji. *Temel Nöroşirürji, Türk Nöroşirürji Derneği Yayınları*. 2005;298–305.
26. Marion DW, Batjer HH, Loftus CM. Pathophysiology of cranial trauma. *Textbook of Neurological Surgery*. Philadelphia:Lippincott William&Wilkins 2003; pp 2798-2803
27. Marik PE, Varon J, Trask T. Management of head trauma. *Chest* 2002;122:699–711.
28. Cernak I. Animal models of head trauma. *NeuroRx* 2005;2:410–422.
29. Uçar T. Ağır kafa travmalı olgularda ideal tedavi yöntemi TND Nörotravma bülteni 2008 Kasım, Sayı:3.
- 30- Pellegrini-Giampietro DE, Cherici G, Alesiani M, Carla V, Moroni F. Excitatory amino acid release and free radical formation may cooperate in the genesis of ischemia-induced neuronal damage. *J Neurosci* 1990 Mar;10(3):1035-41.
31. 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.
32. Welch K. The intracranial pressure in infants. *J Neurosurg* 1980 May;52(5):693-9.
33. Hatton J. Pharmacological Treatment of Traumatic Brain Injury: A Review of Agents in Development. *CNS Drugs* 2001;15:553–581.

34. Jain K.K. Neuroprotection in traumatic brain injury. *Drug Discovery Today* 2006;13:1082–1089.
35. Murr R, Berger S, Schurer L. Relationship of cerebral blood flow disturbances with brain edema formation. *Acta Neurochir* 1993;59: 11-7.
36. Koura SS, Doppenberg EM, Marmarou A, Choi S, Young HF. Relationship between excitatory amino acid release and outcome after severe human head injury. *Acta Neurochir Suppl* 1998; 71: 244– 46.
37. Nicholls D, Attwell D. The release and uptake of excitatory amino acids. *Trends Pharmacol Sci* 1990; 11(11): 462– 68.
38. Alessandri B, Doppenberg E, Zauner A, Woodward J, Choi S, Bullock R. Evidence for time-dependent glutamate-mediated glycolysis in head-injured patients: A microdialysis study. *Acta Neurochir Suppl* 1999; 75: 25– 28.
39. Johnson Jr EM, Deckwerth TL. Molecular mechanisms of developmental neuronal death. *Annu Rev Neurosci* 1993; 16: 31– 46.
40. Andrews BT. *Intensive Care in Neurosurgery*, New York, Thieme, 2003.
41. Büki A, Povlishock JT. All roads lead to disconnection? Traumatic axonal injury revisited. *Acta Neurochir (Wien)* 2006;148:181–194.
42. Saelens X, Festjens N, Vande Walle L, van Gorp M, van Loo G, Vandenabeele P. Toxic proteins released from mitochondria in cell death. *Oncogene* 2004;23:2861–2874.
43. Büki A, Okonkwo DO, Povlishock JT. Postinjury cyclosporin A administration limits axonal damage and disconnection in traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 1999;16:511- 521.
44. Goforth PB, Ellis EF, Satin LS. Enhancement of AMPA-mediated current after traumatic injury in cortical neurons. *J Neurosci* 1999;19:7367–7374.
45. Isaac JT, Ashby M, McBain CJ. The role of the GluR2 subunit in AMPA receptor function and synaptic plasticity. *Neuron* 2007;54:859–871.
46. Sensi SL, Jeng JM. Rethinking the excitotoxic ionic milieu: the emerging role of Zn(2+) in ischemic neuronal injury. *Curr Mol Med* 2004;4:87–111.
47. Unterberg A. W., Stover J., Kress B., Kiening K.L.. Edema and brain trauma. *Neuroscience* 129 (2004); 1021–1029.
48. Hovda DA, Becker DP, Katayama Y. Secondary injury and acidosis. *J. Neurotrauma* 1991;9: 47-60.
49. Marmarou A, Anderson RL, Ward JD. Traumatic brain tissue acidosis: Experimental and clinical studies. *Acta Neurochir* 1993;57: 60-4.

50. Benveniste EN. Cytokine actions in the central nervous system. *Cytokine & Growth Factor Reviews*. 1998;9:259–275.
51. Hickey WF, Hsu BL, Kimura H. T-lymphocyte entry into the central nervous system. *J Neurosci Res* 1991;28:254–260.
52. Morganti-Kossmann MC, Rancan M, Otto VI, Stahel PF, Kossmann T. Role of cerebral inflammation after traumatic brain injury: a revisited concept. *Shock* 2001;16:165–177.
53. Kreutzberg G. Microglia: a sensor for pathological events in the CNS. *Trends Neurosci* 1996;19:312–318.
54. Raivich G, Bohatschek M, Kloss CU, Werner A, Jones LL, Kreutzberg GW. Neuroglial activation repertoire in the injured brain: graded response, molecular mechanisms and cues to physiological function. *Brain Res Rev* 1999;30:77–105.
55. Nakajima K, Kohsaka S. Microglia: neuroprotective and neurotrophic cells in the central nervous system. *Curr Drug Targets Cardiovasc Haematol Disord* 2004;4:65–84.
56. Clark RS, Schiding JK, Kaczorowski SL, Marion DW, Kochanek PM. Neutrophil accumulation after traumatic brain injury in rats: comparison of weight drop and controlled cortical impact models. *J Neurotrauma* 1994;11:499–506.
57. Csuka E, Hans VH, Ammann E, Trentz O, Kossmann T, Morganti-Kossmann MC. Cell activation and inflammatory response following traumatic axonal injury in the rat. *Neuroreport* 2000;11:2587–2590.
58. Lucas S, Rothwell NJ, Gibson RM. The role of inflammation in CNS injury and disease. *Br J Pharmacol* 2006;147:232–240.
59. Kremlev SG, Palmer C. Interleukin-10 inhibits endotoxin induced pro-inflammatory cytokines in microglial cell cultures. *J Neuroimmunol* 2005;162:71–80.
60. Ransohoff RM, Tani M. Do chemokines mediate leukocyte recruitment in post-traumatic CNS inflammation? *Trends Neurosci* 1998;21:154–159.
61. Hall ED. The role of oxygen radicals in traumatic injury: Clinical implications. *J. Emerg. Med* 1993;11: 31-6.
62. Marzatico F, Cafe C. Oxygen radicals and other toxic oxygen metabolites as key mediators of the central nervous system tissue injury. *Funct Neurol* 1993;8(1) :51-66.
63. Braughler JM, Hall ED. Central nervous system trauma and stroke: I. Biochemical consideration for oxygen free radical formation and lipid peroxidation. *Free Radic Biol Med* 1989;6(3): 303-13.
64. Manwaring JD, Csallary AS. Malondialdehyde containing proteins and their relationship to E. Lipids *Biochem. Biopharmacol* 1988;23: 651-5.

65. Lewén A, Fujimura M, Sugawara T, Matz P, Copin JC, Chan PH. Oxidative Stress–Dependent Release of Mitochondrial Cytochrome c After Traumatic Brain Injury. *J Cereb Blood Flow Metab* 2001;21:914–920.
66. Guay DRP. Pregabalin in Neuropathic Pain: A More "Pharmaceutically Elegant" Gabapentin? *Am Geriatr Pharmacother* 2005;3:274-287.
67. Lyrica [ürün prospektüsü]. NewYork: Pfizer Inc; August 2005.
68. Welty D, Wang Y, Busch JA, Taylor CP, Vartanian MG, Radulovic LL. Pharmacokinetics (PK) and pharmacodynamics (PD) of CI-1008 (pregabalin) and gabapentin in rats with maximal electroshock. *Epilepsia* 1997;38(Suppl. 8): Abst 1.110.
69. Johnson S, Johnson FN (ed). Pregabalin. *Pharmacotherapy Monographs Vol:2*. Maurius Press, 2007, Lancashire, UK.
70. Radulovic LL, Busch JA, Windsor BL, McNally WP, Sinz MW, Bockbrader HN. Pharmacokinetics of the anticonvulsant agent, CI-1008, in laboratory animals. *Pharm Res* 1996;13 (Suppl):S480.
71. Ben-Menachem E. Pregabalin pharmacology and and its relevance to clinical practice. *Epilepsia* 2004;45 (Suppl 6):13-18.
72. Eutamene H, Coelho A-M, Theodorou V, et al. Antinociceptive effect of pregabalin in septic shock-induced rectal hypersensitivity in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 2000;295(1):162.
73. Nozaki-Taguchi N, Chaplan SR, Higuera ES, Ajakwe RC, Yaksh TL. Vincristine induced allodynia in the rat. *Pain* 2001;93:69-76.
74. Field MJ, Oles RJ, Singh L. Pregabalin may represent a novel class of anxiolytic agents with a broad spectrum of activity. *Br J Pharmacol* 2001;132(1):1-4.
75. Feeney DM, Boyeson MG, Linn RT, Murray HM, Dail WG. Responses to cortical injury: I. Methodology and local effects of contusions in the rat. *Brain Res* 1981;211: 67-77.
76. Cada DJ, Levien T, Baker DE. Pregabalin. *Hospital Pharmacy* 2006;41(2):157- 172.
77. Feeney DM, Boyeson MG, Linn RT, Murray HM, Dail WG. Responses to cortical injury: I. Methodology and local effects of contusions in the rat. *Brain Res* 1981;211:67– 77.
78. Gennarelli TA. Animate models of human head injury *J Neurotrauma* 1994;11(4):357-68.
79. Clasen RA, Cooke PM, Pandolfis, Boyd D, Raimondi AJ. Experimental cerebral edema produced by focal freezing. 1. An anatomic study utilizing vital dye techniques. *J Neuropathol Exp Neurol* 1962;21:579-96.
80. Greenwood J. Mechanisms of blood-brain barrier breakdown. *Neuroradiology* 1991;33(2):95-100.

81. Marmarou A, Foda MA, van den Brink W, Campbell J, Kita H, Demetriadou K. A new model of diffuse brain injury in rats. Part I: Pathophysiology and biomechanics. *J Neurosurg* 1994;80:291–300.
82. Klatzo I. Presidential address. Neuropathological aspects of brain edema. *J Neuropathol Exp Neurol* 1967;26(1):1-14
83. Miller JD, Piper IR, Jone PA. Pathophysiology of head injury. Narayan RK, Wilberger JE, Povlishock JT (eds). *Neurotrauma*. McGraw Hill Company, New York 1996; pp: 61-70.
84. Yi J-H, Hazell AS. Excitotoxic mechanisms and the role of astrocytic glutamate transporters in traumatic brain injury. *Neurochemistry International*, 2006; 48:5,394-403.
85. Braughler JM, Hall ED. Central nervous system trauma and stroke: I. Biochemical consideration for oxygen free radical formation and lipid peroxidation. *Free Radic. Biol. Med* 1989;6(3): 303-13.
86. McIntosh TK. Novel pharmacologic therapies in the treatment of experimental traumatic brain injury: A review. *J. Neurotrauma* 1993;10(3): 215-61.
87. Zuccarello M, Anderson DK. Interaction between free radicals and excitatory amino acids in the blood-brain barrier disruption after iron injury in the rat. *J. Neurotrauma* 1993;10(4): 394-403.
88. Teasdale G. A randomized trial of nimodipine in severe head injury. *J. Neurotrauma* 1992;9 (2): 545-50.
89. Feuerstein GZ, Liu T, Barone FC. Cytokines, inflammation, and brain injury: Role of tumor necrosis factor- α . *Cerebrovasc Brain Metab Rev* 1993;6: 341-60,.
90. Noor M, Gajraj, MD. Pregabalin: Its Pharmacology and Use in Pain: Management. *FRCA Anesth Analg* 2007;105:1805–15.
91. Hansen DT, Warner DS, Traynelis VC, Todd MM. Plasma Osmolality and Brain Water Content in a Rat Glioma Model. Experimental Study. *Neurosurgery* 1994;34(3):505-511.
92. Matsui T, Sinyama H, Asano T. Beneficial effect of prolonged administration of albumin on ischemic cerebral edema and infarction after occlusion of middle cerebral artery in rats. *Neurosurgery* 1993;33(2):293-300.
93. Menzies SA, Betz AL, Hoff JT. Contributions of ions and albumin to the formation and resolution of ischemic brain edema. *J Neurosurg* 1993;78(2):257-66.
94. Faden AI, Demediuk P, Panter SS, Vink R. The role of excitatory amino acids and MDA receptors in traumatic brain injury. *Science* 1989;19:798-800.

95. Katayama Y, Becker DP, Tamura T, Hovda DA. Massive increases in extracellular potassium and the indiscriminate release of glutamate following concussive brain injury. *J Neurosurg* 1990;73(6):889-900.
96. Kontos HA. Oxygen radicals in CNS damage. *Chem Biol Interact* 1989;72(3):229-55.
97. Errante LD, Petroff OAC. Acute effects of gabapentin and pregabalin on rat forebrain cellular GABA, glutamate, and glutamine concentrations. *Seizure USA* 2003;12: 300–306.
98. Kim YK, Leem JG, Sim JY, Jeong SM, Joung KW. The effects of gabapentin pretreatment on brain injury induced by focal cerebral ischemia/reperfusion in the rat. *Korean J Anesthesiol.* 2010;58(2): 184–190.
99. Ha KY, Kim YH, Rhyu KW, Kwon SE. Pregabalin as a neuroprotector after spinal cord injury in rats. *European Spine Journal*, 2008 ;17(6):864-872.
100. Ha KY, Carragee E, Cheng I, Kwon SE, Kim YH. Pregabalin as a Neuroprotector after Spinal Cord Injury in Rats: Biochemical Analysis and Effect on Glial Cells. *J Korean Med Sci* 2011; 26: 404-411.

,

11. ÖZGEÇMİŞ

22.08.1975 tarihinde Tokat'ta doğdum. İlköğrenimimi Gazi Paşa İlk Öğretim Okulu'nda; Orta ve lise öğrenimimi Sivas Selçuk Anadolu Lisesi'nde tamamladım. 1993 yılında başladığım Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden 2000 yılında mezun oldum. Kırşehir Kaman Devlet Hastanesine 2000-2005 yıllarında çalıştım. Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı'nda 27.12.2005 tarihinde tıpta uzmanlık eğitimime başladım. Orta derecede İngilizce bilmekteyim. Eğitim sürem boyunca çeşitli ulusal kongre ve kurslara katıldım ve 14 adet yurt içi kongrelerde sunulan bildiride; 2 adet yurt dışı ve 3 adet yurt içi dergide makale olarak yayınlanan bilimsel çalışmada yer aldım.

12. EKLER

1. Etik Kurul Onayı.



ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN ARAŞTIRMALARI YEREL ETİK KURULU
BOLU

Sayı :2010/ 26
Konu : Sonuç

01.12.2010

Sayın, Prof. Dr. Ferruh GEZEN
Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirürji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

Hayvan Araştırmaları Yerel Etik Kurulu tarafından 2010/20 no.lu “Deneysel Kafa Travmasında Pregabalin’in Akut Dönemdeki Antienflamatuvar, Antiödem ve Koruyucu Etkisi” isimli çalışmanız etik olarak uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Aysel KÜKNER
(Başkan)

Prof. Dr. Ömer BOZDOĞAN
(Üye)

Prof. DR. Ertan YETKİN
(Üye)

Doç. Dr. Serap KÖYBAŞI ŞANAL
(Üye)

Doç. Dr. Neriman ŞENGÜL
(Üye)

Doç. Dr. Azra BOZCAARMUTLU
(Üye)

Yrd. Doç. Dr. Handan ESER
(Üye)

Avukat Gazanfer GÜNLER
(Üye)

Avukat Ümmügülsün KARABULUT
(Üye)