

**T. C.  
HARRAN ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI  
BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**KAFA TRAVMALI HASTALARDA  
OKSİDATİF STRES VE ANTİOKSİDAN  
KAPASİTENİN ÖLÇÜLMESİ**

**Dr. Ahmet ÇAKIR  
Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı  
Uzmanlık Tezi**

**Danışman  
Doç. Dr. Emel AVCI**

**ŞANLIURFA  
2009**

## TEŞEKKÜR

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı'ndaki eğitimimin büyük bir kısmında bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, bu çalışmanın her aşamasında desteğini içtenlikle hissettiğim danışman hocam Doç. Dr. Emel AVCI'ya minnet ve şükranlarımı sunarım.

Uzmanlık eğitimimin başından sonuna kadar yetişmemde emeği geçen kliniğimizin anabilim dalı başkanı Yrd. Doç. Dr. Ahmet Faruk SORAN hocama sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Özellikle spinal cerrahi başta olmak üzere nöroşirürjinin pek çok alanında kıymetli bilgilerinden istifade ettiğim hocam Yrd. Doç. Dr. M. Fuat TORUN'a saygılarımı arz ederim.

Yine uzmanlık eğitimimin başında kliniğimizde çalışan Prof. Dr. Zeki BUHARALI'ya mesleki vizyonuma katkılarından dolayı teşekkür ederim.

Geliştirdiği yeni metot sayesinde bu çalışmayı yapmama gerek laboratuvar bazında gerekse bilgi ve yorumlarıyla çok değerli katkıları olan biyokimya anabilim dalı eski öğretim üyesi Prof. Dr. Özcan EREL'e saygı ve şükranlarımı sunarım.

Etik kurul başkanı Prof. Dr. Şahin AKSOY ve kurul üyelerine teşekkürlerimi arz ederim.

Çalışmamın istatistiki analizlerinin yapılmasında büyük emeği geçen Öğr. Gör. Hakim ÇELİK ve tüm laboratuvar çalışanlarına teşekkürlerimi sunarım.

Çalışma arkadaşlarım Dr. Hamza KARABAĞ, Dr. Ş. Cem YÜCETAŞ ve Dr. Özcan ÖZMEN'e teşekkür eder, hayatlarında esenlikler dilerim.

Eğitim ve öğretim hayatım boyunca hiçbir konuda desteğini esirgemeyen anneme, babama ve kardeşlerime saygı ve sevgilerimi sunarım.

Asistanlık dönemim boyunca bana destek olan ve laboratuvar çalışmalarımı koordine eden sevgili eşim Dr. Hale ÇAKIR'a ayrıca teşekkür ederim.

Dr. Ahmet ÇAKIR

Şanlıurfa-2009

# İÇİNDEKİLER

<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....	<b>1</b>
<b>2. GENELBİLGİLER</b> .....	<b>2</b>
<b>2.1. KAFA TRAVMALARI</b> .....	<b>2</b>
2.1.1. Kafa Travmalarının Tarihçesi.....	2
2.1.2. Kafa Travmalarının Patofizyolojisi.....	2
2.1.3. Kafa Travmalarında Nörolojik Değerlendirme.....	4
2.1.4. Kafa Travmalarında Radyolojik Değerlendirme.....	4
2.1.5. Koma ve Glasgow Koma Skalası.....	4
2.1.6. Kafa Travmalarının Şiddetinin Değerlendirilmesi.....	5
2.1.7. Kafa Travmalarında Prognostik Kriterler.....	6
2.1.8. Kafatası Fraktürleri.....	6
2.1.8.1. Lineer Fraktürler.....	6
2.1.8.2. Kaide Fraktürleri.....	7
2.1.8.3. Depresyon Fraktürleri.....	7
2.1.9. Travmatik İntrakranial Hematomlar.....	9
2.1.9.1. Epidural Hematom (EDH).....	9
2.1.9.2. Akut Subdural Hematom (SDH).....	10
2.1.9.3. Kronik Subdural Hematom.....	11
2.1.9.4. İntraserebral Hematom.....	12
2.1.9.5. Subaraknoid Kanama (SAK).....	14
2.1.10. Penetran Kafa Travmaları.....	14
2.1.11. Kafa Travmalarının Vasküler Komplikasyonları.....	14
2.1.12. Kafa Travmalarının Geç Komplikasyon ve Sekelleri.....	15
2.1.12.1. Posttravmatik Epilepsi.....	15
2.1.12.2. Hidrosefali.....	15
2.1.12.3. Subdural Effüzyon.....	15
2.1.12.4. Enfeksiyonlar.....	16
2.1.12.5. Büyüyen Kafatası Fraktürleri.....	16
2.1.12.6. Nörolojik Sekeller.....	16

2.1.12.7. Nöropsikiyatrik Bozukluklar.....	16
<b>2.2. SERBEST RADİKALLER.....</b>	<b>17</b>
2.2.1. Serbest Oksijen Radikalleri.....	17
2.2.1.1. Süperoksit Radikalleri (O <sub>2</sub> <sup>-</sup> ).....	18
2.2.1.2. Hidroksil Radikalleri (HO <sup>·</sup> ).....	19
2.2.2. Serbest Nitrojen Radikalleri .....	20
2.2.3. Hücrede Serbest Oksijen Radikallerinin Kaynakları.....	20
2.2.4. Serbest Radikallerin Vücuttaki Etkileri.....	24
2.2.4.1. Serbest Radikallerin Lipitlere Etkileri.....	25
2.2.4.2. Serbest Radikallerin Proteinlere Etkileri.....	25
2.2.4.3. Serbest Radikallerin Karbonhidratlara Etkileri.....	26
2.2.4.4. Serbest Radikallerin Nükleik Asitlere Etkileri.....	26
2.2.5. Antoksidan Savunma Sistemleri.....	27
2.2.6. Total Oksidatif Stres.....	32
2.2.7. Oksidatif Stres İndeksi.....	32
2.2.8. Total Antioksidan Status.....	32
<b>3. MATERYAL VE METOD.....</b>	<b>34</b>
3.1. Kullanılan Araç ve Gereçler.....	34
3.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	34
3.3. Hasta ve Kontrol Gruplarının Oluşturulması.....	34
3.4. Örneklerin Hazırlanması.....	34
3.5. Total Antioksidan Status (TAS).....	34
3.6. Total Oksidant Seviye (TOS).....	35
3.7. Oksidatif Stres İndeksi (OSİ).....	35
3.8. Yapılan İstatistiksel Analizler.....	35
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>36</b>
<b>5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....</b>	<b>44</b>
<b>6. KAYNAKLAR.....</b>	<b>47</b>

## KISALTMALAR

<b>BBT</b>	Bilgisayarlı Beyin Tomografisi
<b>BMI</b>	Body Mass Index (Vücut Kitle İndeksi)
<b>BOS</b>	Beyin Omurilik Sıvısı
<b>DNA</b>	Deoksiribonükleik Asit
<b>EDH</b>	Epidural Hematom
<b>ETS</b>	Elektron Transport Sistemi
<b>GKS</b>	Glasgow Koma Skalası
<b>HO</b>	Hidroksil Radikali
<b>H2O2</b>	Hidrojen Peroksit
<b>HSCRIP</b>	Yüksek Sensitif C Reaktif Protein
<b>MDA</b>	Malondialdehit
<b>MRG</b>	Manyetik Rezonans Görüntüleme
<b>NOS</b>	Nitrik Oksit Sentetaz
<b>NSE</b>	Nöron Spesifik Enolaz
<b>RNA</b>	Ribonükleik Asit
<b>SAK</b>	Subaraknoid Kanama
<b>SAM</b>	S-Adenozil Metionin
<b>SDH</b>	Subdural Hematom
<b>SOD</b>	Süperoksit Dismutaz
<b>SSS</b>	Santral Sinir Sistemi
<b>SPSS</b>	Statistical Package for Social Sciences
<b>TAK</b>	Total Antioksidan Kapasite
<b>TAS</b>	Total Antioksidan Seviye
<b>TOS</b>	Total Oksidan Seviye
<b>TBARS</b>	Thiobarbitüric Acid Reactive Substance
<b>OSİ</b>	Oksidatif Stres İndeksi
<b>WBC</b>	White Blood Cell (Beyaz Küre)

## TABLO LİSTESİ

<b>Tablo 1.</b> Glasgow koma skalası.....	5
<b>Tablo 2.</b> Oksijen türevi bileşikler.....	18
<b>Tablo 3.</b> Fagositlerin ürettiği reaktif oksidan ürünler.....	21
<b>Tablo 4.</b> Hasta ve kontrol gruplarının fiziki özellikleri, serum parametreleri, travma tipi, tedavi şekli, tedavi sonucu ve GKS arasındaki ilişki.....	36
<b>Tablo 5.</b> Hasta ve kontrol gruplarında LOOH, SH, TOS, TAS ve OSİ parametrelerinin karşılaştırılması.....	37
<b>Tablo 6.</b> GKS, SH, LOOH, TOS, TAS ve OSI parametreleri arasındaki ilişki.....	38

## ŞEKİL LİSTESİ

<b>Şekil 1.</b> Serebral iskeminin fizyopatolojisi.....	22
<b>Şekil 2.</b> Araşidonik asit metabolizmasında serbest radikallerin sentezi.....	23
<b>Şekil 3.</b> Reaktif oksijen ve nitrojen türlerinin vücuttaki etkileri.....	24
<b>Şekil 4.</b> TAS ile GKS arasındaki ilişkinin dağılımı.....	39
<b>Şekil 5.</b> TOS ile GKS arasındaki ilişkinin dağılımı.....	40
<b>Şekil 6.</b> LOOH ile GKS arasındaki ilişkinin dağılımı.....	41
<b>Şekil 7.</b> Total SH grupları ile GKS arasındaki ilişkinin dağılımı.....	42
<b>Şekil 8.</b> OSİ ile GKS arasındaki ilişkinin dağılımı.....	43

## RESİM LİSTESİ

<b>Resim 1.</b> Kraniyografide temporopariyetal lineer fraktürlü bir olgumuz.....	6
<b>Resim 2.</b> BBT’de sol frontal lineer fraktürlü bir olgumuz.....	7
<b>Resim 3.</b> Kraniyografide pariyeto-okspital çökme fraktürlü bir olgumuz.....	8
<b>Resim 4.</b> BBT’de sol pariyeto-okspital çökme fraktürlü bir olgumuz.....	9
<b>Resim 5.</b> BBT’de sağ temporal epidural hematomlu bir olgumuz.....	10
<b>Resim 6.</b> BBT’de sağ temporopariyetal subdural hematomlu bir olgumuz.....	11
<b>Resim 7.</b> BBT’de bilateral temporopariyetal kronik subdural hematomlu bir olgumuz...12	
<b>Resim 8.</b> BBT’de sağ temporal intraserebral hematomlu bir olgumuz.....	13
<b>Resim 9.</b> BBT’de intraserebral kontüzyonlu bir olgumuz.....	13
<b>Resim 10.</b> BBT’de subaraknoid kanamalı bir olgumuz.....	14

## ÖZET

### Kafa Travmalı Hastalarda Oksidatif Stres ve Antioksidan Kapasitenin Ölçülmesi

Dr. Ahmet ÇAKIR

Beyin ve Sinir Cerrahisi Uzmanlık Tezi

**Giriş ve Amaç:** Reaktif oksijen ve nitrojen türleri (ROS ve RNS) canlıların temel bileşenleri olan lipit, protein, karbonhidrat ve nükleik asitlerin yapısında ciddi hasarlar oluştururlar. İnsan vücudundaki oksidan/antioksidan sistemler arasındaki dengenin bozulması tümörlerden koroner arter hastalığına kadar pek çok hastalığın patogenezinde önemli rol oynamaktadır.

Biz bu çalışmada temel olarak çeşitli şekillerde kafa travmasına maruz kalmış hastaların kanlarında Erel metodunu kullanarak total oksidatif stres (TOS) ile oksidatif strese bir cevap olarak vücudun antioksidan savunma sistemlerinin tepkisini gösteren total antioksidan seviye (TAS) parametrelerini ölçmeyi ve bunların GKS ile korelasyonunu araştırmayı amaçladık.

**Materyal ve Metod:** Çalışmaya benzer yaş ortalamasına sahip 74 kafa travmalı hasta ve 70 sağlıklı birey dahil edildi. Hastaların acil servise getirildiklerinde GKS skorları kaydedildi. Oksidatif stres seviyelerinin belirlenmesi için plazmada total oksidan seviye (TOS) ve antioksidan kapasitenin belirlenmesi için total antioksidan seviye (TAS) çalışıldı. TOS/TAS oranı hesaplanarak oksidatif stres indeksi (OSİ) bulundu.

**Sonuç:** Sonuçta kafa travmalı hastalarda kontrol grubu ile mukayese edildiğinde TOS seviyesinde artış, TAS seviyesinde ise azalma olduğu saptandı. Bu sonuçların, hastanın bilinç düzeyini gösteren GKS skoru ile korelasyon gösterdiği belirlendi. Buna göre hastanın bilinç bozukluğu arttıkça yani GKS puanı düştükçe TOS artmakta, TAS azalmakta ve OSİ ise artmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Kafa Travması, Glasgow Koma Skalası, Total Oksidan Seviye, Total Antioksidan Seviye, Oksidatif Stres İndeksi

## **ABSTRACT**

### **Measurement of Oksidative Stress and Antioxidant Capacity with Head Trauma Patients**

**Dr. Ahmet ÇAKIR**

**Neurosurgery Speciality Thesis**

**Objective:** Reactive oxygen and nitrogen species (ROS and RNS) have been severity damaged to the lipid, protein, carbohydrate and nucleic acids basic component of in living bodys. Inbalance of oxidative/antioxidative systems in human body has responsible pathogenesis a lot of disease tumours to coronary artery disease.

Basic aim of this study in with head injury patients, using Erel method measure to total oxidant status (TOS), total antioxidant status (TAS) in blood and invastigate to corralation between Glasgow coma scale (GCS).

**Material and Methods:** 74 with head trauma patients and 70 control subjects nearly same age were included the study. When the patients arrived to hospital, GCS point has noted. Plasma TOS and TAS was measured with using Erel method. The ratio of TOS to TAS was accepted as oxidative stress index (OSI).

**Results:** İn result, when the compare control group with head trauma patients, have been found TOS level increase and TAS level decrease. There was a correlation between the GCS with TOS, TAS and OSI. When the conspicuous level of patients better or GCS point was decrease, TAS decrease, TOS and OSI increase.

**Key Words:** Head Trauma, Glasgow Coma Scale, Total Oxidant Status, Total Antioxidant Status, Oxidative Stress Index



## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Kafa travmaları ülkemizde ve dünyada yüksek mortalite ve morbidite oranı ile ciddi bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Dünya üzerinde kafa travmalarının büyük çoğunluğunun nedeni trafik kazalarıdır. Diğer yaygın sebepleri arasında ise yüksekten düşmeler, darp olayları ve ateşli silah yaralanmaları sayılabilir. Kafa travmaları, santral sinir sistemi (SSS)'nde motor ve duyu defisitinden komaya hatta ölüme kadar varan çeşitli yapısal ve fonksiyonel bozukluklara neden olmaktadır. Primer travmaya bağlı olarak gelişen enflamatuar olaylar birçok biyomoleküler değişikliklere, mikrosirkülasyonun bozulmasına ve nöronal bütünlüğün ortadan kalkmasına yol açar. Böylece primer beyin travması tarafından başlatılan biyokimyasal ve fizyopatolojik değişiklikler; hipotansiyon, hipoksi, intrakranial basınç artışı, ödem, vazospazm ve serbest radikal hasarı gibi sekonder beyin yaralanmalarına neden olur. Bunların tedavisi, kafa travmalarının patofizyolojisinin iyi anlaşılması ile mümkündür. Travmatik beyin hasarlarının tedavisinde temel amaç; sekonder beyin hasarını önlemek ya da minimale indirmektir.

Biz bu çalışmada, kafa travmalı hastalarda sekonder beyin hasarına yol açan serbest oksijen radikallerini incelemeyi, bu hastaların kanlarında total oksidatif stres (TOS), total antioksidan seviye (TAS) ve oksidatif stres indeksi (OSI) parametrelerini ölçmeyi ve bunların Glasgow koma skalası (GKS) ile ilişkisini incelemeyi amaçladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. KAFA TRAVMALARI

#### 2.1.1. Kafa Travmalarının Tarihçesi

Arkeolojik kazılarda dünyanın çeşitli bölgelerinde eski çağlarda trepanasyon yapılmış birçok kafatası iskeleti bulunmuştur. Bu girişimlerin dini inanışlarla, kafa travmalarını düzeltmek amacıyla ve başağrılarının tedavisi için yapıldığına inanılmaktadır. M.Ö. 1700 yıllarına ait bilgiler içeren “a capite and calcum” isimli Edwin Smith papirüslerinde, kafa ve spinal travmaların da yer aldığı 48 olgu tanımlanmıştır. Kafa travmalarını ilk kez Hipokrat sınıflandırmaya çalışmıştır. Paul, kafatası kırıklarının fissür, insizyon, ekspresyon ve depresyon olarak sınıflandırmıştır. Razi, kafa yaralanmalarının tüm vücut yaralanmaları içinde en risklisi olduğunu ve kafatası kırıklarında dekompresyon yapılmasının beyin hasarını önleyeceğini belirtmiştir. Celsus, “De re medicina” isimli eserinde orta meningeal arterin travmatik epidural kanamasını tanımlamış ve operasyon önermiştir. Kafa travmalarının kommosyo, kontüzyo ve laserasyo şeklinde ayırımını 17. yy.’da Petit yapmıştır. Tonnis ve Loew, 19. yy.’da kafa travması sonucu oluşan bazı anatomik ve fizyolojik bozuklukları tanımlamışlardır. 20. yy.’da Avrupa’lı nörofizyologlar posttravmatik beyin fonksiyon bozukluklarının anlaşılmasına büyük katkı sağlamışlardır. 1974 yılında Teasdale ve Jennett, kafa travmalarında bilinç seviyesini değerlendirmede kullanılan GKS’ni geliştirmişlerdir (1).

#### 2.1.2. Kafa Travmalarının Patofizyolojisi

**I-Primer Yaralanma:** Travma anında dinamik (en sık) veya statik yüklenme ile meydana gelen, beynin nöral ve vasküler yapılarını ilgilendiren yaralanmadır.

A-Kontakt Yaralanmaları: Kafaya travma noktasında veya uzak bir bölgede meydana gelen ve kafatası deformasyonlarına neden olan yaralanmalardır.

1-Lokal kafatası yaralanmaları

a-Kafatası fraktürü

b-Kontüzyon: Beyin dokusunda ezilme sonucu oluşan peteşiyal tarzda kanamadır.

c-Epidural hematoma

2-Uzak kafatası yaralanmaları

a-Kontrkup kontüzyon: Darbenin karşı tarafında meydana gelen kontüzyondur.

b-İntraserebral hematoma

B-Akselerasyon Yaralanmaları: Beyin dokusunun derin bölgelerinde gerilmelere bağlı olarak meydana gelen yaralanmalardır.

1-Konküzyon: Diffüz aksonal yaralanmanın lokal formudur.

2-Diffüz aksonal yaralanma: Beynin akselerasyon ve deselerasyon hareketleri esnasında, beyaz cevherde gerilmelere bağlı olarak oluşan yaygın akson harabiyetidir. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'de en sık sentrum semiovale, korpus kallozum ve beyin sapında görülür.

Beyin dokusunda primer hasara yol açan başlıca akselerasyon mekanizmaları şunlardır:

1-Translasyon: Önden arkaya doğru düz hatta bir hızlanma hareketidir. Kontrkup kontüzyon ve subdural hematoma neden olabilir.

2-Rotasyon: Pineal bölgeden geçen hayali bir eksen etrafında beyinin dönmesidir. Genellikle angulasyonla birlikte.

3-Angulasyon: Translasyon ve rotasyondan oluşan kombine bir hareket olup beyni en fazla zedeleyen akselerasyon mekanizmasıdır. Kafatası fraktürü ve epidural kanama dışında tüm travmatik beyin lezyonlarına neden olabilir.

**II-Sekonder Yaralanma:** Primer yaralanmadan dakikalar veya günler sonra gelişen ve çoğu kez klinik gerilemeye yol açan ek nöral doku hasarıdır. Glutamat ve aspartat gibi eksitasyon yapan amino asitler, travmatik beyin yaralanmaları sonrasında kanda yükselirler. Bu amino asitler, yüksek enerjili fosfat depolarını azaltır veya serbest radikalleri artırırlar. Bu nedenle sekonder yaralanma nedenlerine ve risk faktörlerine yönelik önleyici tedbirlerin alınması; lipid antioksidanlar ve glutamat reseptör antagonistleri gibi özel tedavi edici ajanların kullanılması kafa travmalarının prognozunu olumlu yönde etkileyen en önemli faktörlerden biridir.

1-Sekonder yaralanmaya yol açan intrakranial nedenler: Kafa içi basınç artışı, beyin ödemi, serebral hiperemi, beyin herniasyonu, geç intrakranial hematoma, epileptik nöbet, intrakranial enfeksiyon ve serebrovasküler zedelenmedir.

2-Sekonder yaralanmaya yol açan sistemik nedenler: Hipoksi, hipotansiyon, hiperkarbi hipertermi, hiperglisemi, hipoglisemi, elektrolit dengesizliği, sepsis, anemi ve serbest radikallerdir (2, 3).

### **2.1.3. Kafa Travmalarında Nörolojik Değerlendirme**

Kafa travmalı hastaların nörolojik değerlendirmelerinde başlıca;

- 1-Şuur seviyesi
- 2-Pupil çapı ve reaksiyonu
- 3-Göz hareketleri (okülosefalik ve okülovestibüler refleksler)
- 4-Motor sistem muayenesi gözden geçirilir (4).

### **2.1.4. Kafa Travmalarında Radyolojik Değerlendirme**

1-Kraniyografi: Hafif kafa travmalarında istenebilir.

2-Bilgisayarlı Beyin Tomografisi (BBT): Orta ve şiddetli kafa travmalarının temel radyolojik tanı yöntemidir.

3-Anjiyografi: Travmatik vasküler lezyonları (arteriovenöz fistül, anevrizma) saptamak için kullanılabilir.

4-Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG): Kafa travmalarının geç döneminde beyin sapı ve beyaz cevher lezyonlarını değerlendirmede yararlıdır (5).

### **2.1.5. Koma ve Glasgow Koma Skalası**

Emirlere uymayan, kelime söylemeyen ve gözlerini açmayan kişi komadadır. GKS, şuur seviyesi ve kafa travması şiddetinin değerlendirilmesinde sık kullanılan pratik bir skaladır. Toplam puan 3-15 arasındadır. GKS: 7 komayı ifade eder. GKS: 8 olan hastaların % 90'ı komadadır. GKS: 9 olan hasta komada değildir (6).

**Tablo 1.** Glasgow koma skalası

<b>Göz Açma (G)</b>	<b>Skor</b>
Spontan	4
Konuşmayla	3
Ağrıyla	2
Hiç yok	1
<b>Verbal Cevap (V)</b>	
Oryante	5
Konfüze	4
Uygunsuz kelimeler	3
Anlaşılmaz sesler	2
Hiç yok	1
<b>Motor Cevap (M)</b>	
Emirlere uyuyor	6
Ağrıyı lokalize ediyor	5
Ağrıya normal fleksör yanıt	4
Ağrıya anormal fleksör yanıt (Dekortikasyon)	3
Ağrıya ekstansör yanıt (Deserebrasyon)	2
Hiç yok	1

### **2.1.6. Kafa Travmalarının Şiddetinin Değerlendirilmesi**

- 1-Ağır kafa travması-----GKS: 3-8
- 2-Orta şiddetli kafa travması-----GKS: 9-12
- 3-Hafif kafa travması-----GKS: 13-15

Bu sınıflandırma tedaviyi yönlendirmede ve prognozu belirlemede yararlıdır. Mortalite ağır kafa travmalarında % 40, orta şiddetli kafa travmalarında % 3 ve hafif kafa travmalarında % 0'dır (7).

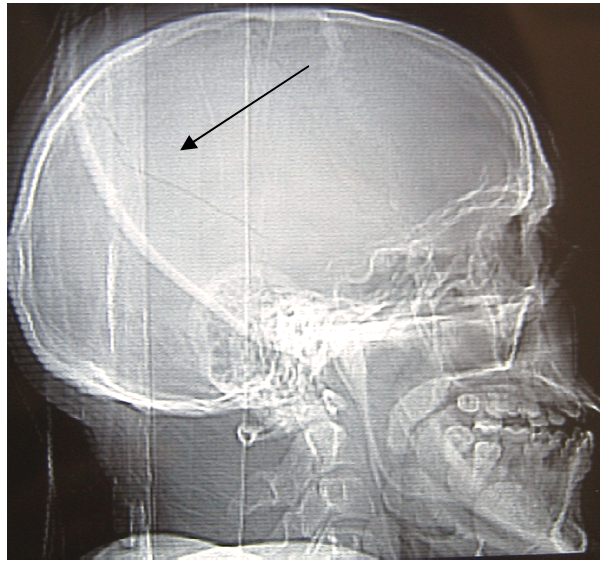
### 2.1.7. Kafa Travmalarında Prognostik Kriterler

- 1-Yaş: Çocuklarda prognoz erişkinlerden daha iyidir. Yaşlılarda prognoz kötüdür.
- 2-GKS: Puan düşükçe prognoz kötüleşir. Motor cevap en önemli prognostik kriterdir.
- 3-BBT'de bazal sistemlerin görülmemesi: Mortaliteyi artırır.
- 4- Deserebre postür
- 5-Pupil reaksiyonunun olmaması
- 6-Kafa içi basıncının yüksek olması (8, 9).

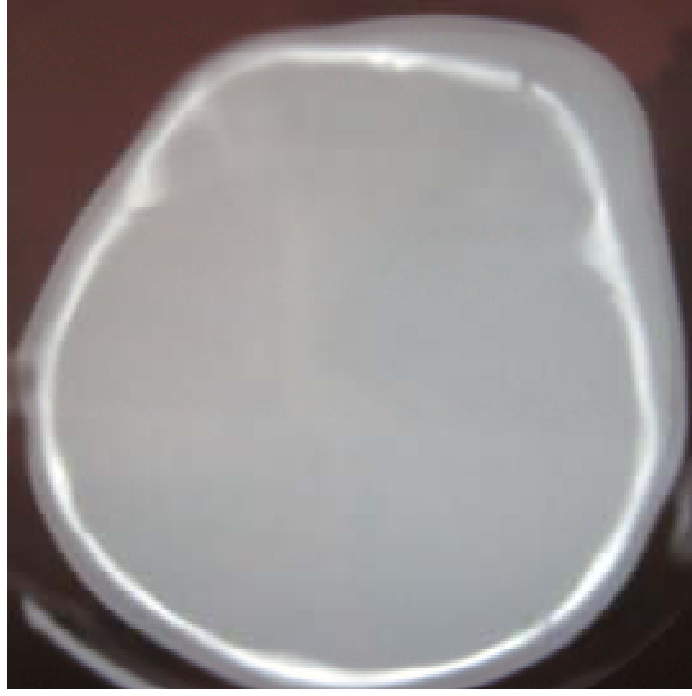
### 2.1.8. Kafatası Fraktürleri

#### 2.1.8.1. Lineer Fraktürler

Kafatasına geniş bir yüzeyle gelen düşük enerjili künt travmalar sonucu oluşur ve kafatası kırıklarının % 80'ini teşkil eder. Kemiğin bütün kalınlığı boyunca uzanır ve vasküler bir yapı, venöz bir sinüs veya suture doğru uzanım göstermiyorsa çoğu zaman asemptomatik seyreder. Orta meningeal arter trasesini çaprazlayan lineer fraktürler epidural hematom gelişme potansiyeli açısından önemlidir. Hava sinüslerini çaprazlayan lineer fraktürler ise rinore ve otore açısından risk taşır.



**Resim 1.** Kraniyografide temporopariyetal lineer fraktürlü bir olgumuz



**Resim 2.** BBT’de sol frontal lineer fraktürlü bir olgumuz

### **2.1.8.2. Kaide Fraktürleri**

Kafatası tabanındaki kırıklardır. Sıklıkla dural veya nörovasküler bir hasar eşlik eder. Anterior kafa kaidesi kırıkları sıklıkla paranasal sinüsleri etkiler. Buna paralel olarak rinore, olfaktor ve optik sinir yaralanmaları, panda gözü (raccoon eyes) ve karotikokavernöz fistül gelişebilir. Orta fossa kaide kırıkları çoğunlukla petroz kemiği etkiler ve buna paralel olarak fasial paralizi, sağırık, otere ve mastoid çıkıntı üzerinde ekimoz (Battle bulgusu) görülebilir. Posterior fossa kaide kırıklarında venöz sinüs yaralanmaları karşımıza çıkabilir.

### **2.1.8.3. Depresyon Fraktürleri**

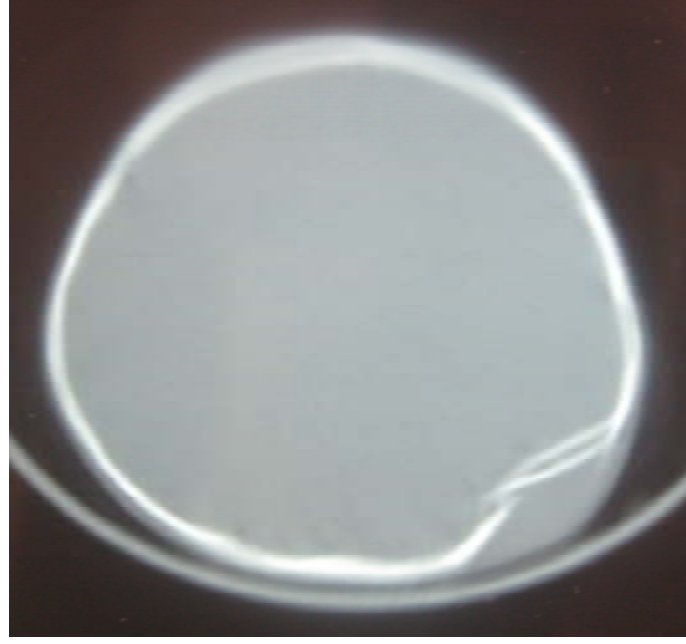
Kafatasına küçük bir alanda yansıyan ve yüksek enerjili travma sonucu oluşan kırıklardır. Çöken kısmın dış tabulası, sağlam komşu kemiğin iç tabulasının altına inmiştir. Kemiğin ince yapıda olması ve travmaya daha fazla maruz kalmasından dolayı frontoparietal bölgede sık rastlanır ve frontal sinüsü de içine alır. Büyük kısmını açık çökme kırıkları oluşturur. Bu grupta kırık üzerinde cilt hasarı yüzünden dış ortam ile kranial boşluk arasında

ilişki oluşmuştur. Çöken kemik fragmanlarının yaptığı kortikal hasar, nörolojik defisitlere yol açabilir ve epileptojenik odak oluşturabilir. Çökme kırıklarından sonra epilepsi görülme sıklığı % 7-9.5'tur. Açık çökme kırıklarının tedavisi; deprese olan kemik parçanın kaldırılması, varsa intraserebral hematoma boşaltılması, dura tamiri ve yara debridmanı şeklindedir. Cerrahi için klasik endikasyon, deprese olan kemik fragmanın sağlam komşu kemiğin iç tabulasının 5 mm. altına inmesidir. Gros kontaminasyon, pnömosefaliyle beraber dural yırtık ve altta yer alan hematoma depresyon fraktürlerinin acil cerrahi endikasyonlarıdır. Çökme kırıklarında kortikal hasar sonucu oluşan nörolojik defisitler, çöken kemiğin kaldırılması ile hemen düzelmez. Ayrıca çöken parçanın kaldırılmasının, posttravmatik epilepsi sıklığı üzerine direkt olarak fazla bir etkisi bulunmamaktadır (10-12).



**Resim 3.** Kraniografide pariyeto-oksipital çökme fraktürlü bir olgumuz



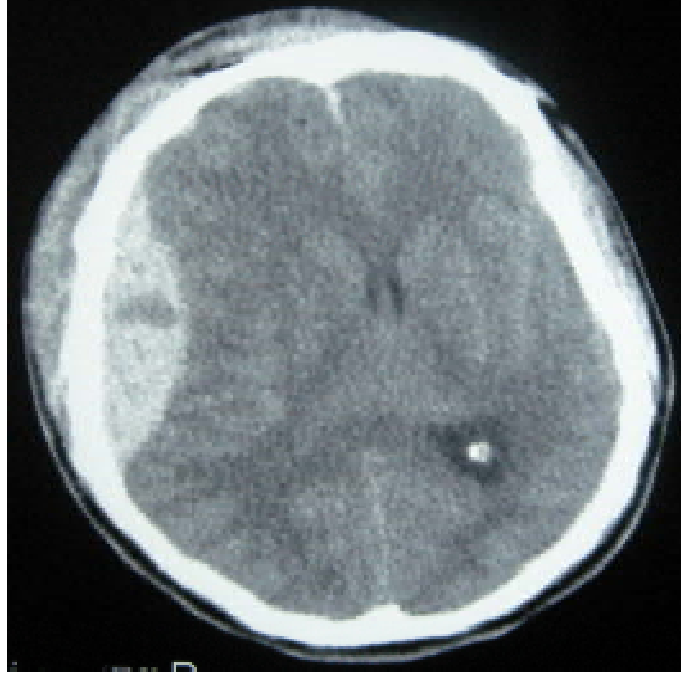


**Resim 4.** BBT’de sol pariyeto-okspital çökme fraktürlü bir olgumuz

## **2.1.9. Travmatik İntrakranial Hematomlar**

### **2.1.9.1. Epidural Hematom**

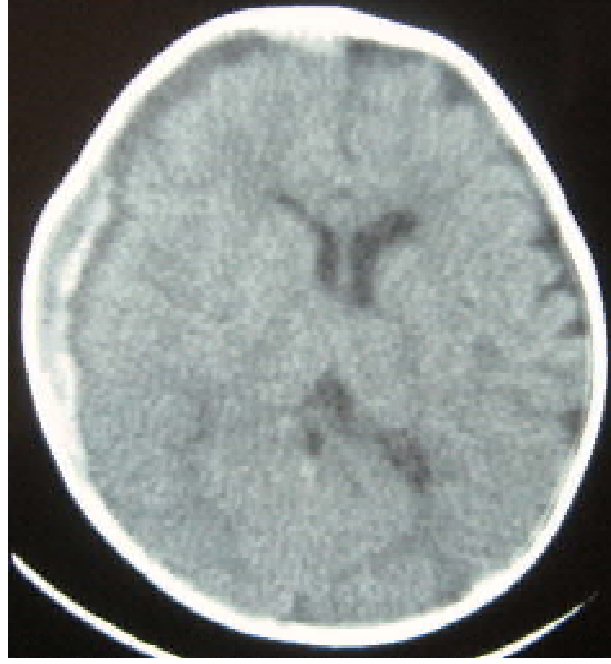
Ağır kafa travmalarında epidural hematoma (EDH) görülme oranı % 9-12 arasında değişmektedir. Epidural hematomların % 50’sinde sebep, orta meningeal arter kanaması olup % 60’ı temporal bölge yerleşimlidir. Frontal bölge ikinci sıklıktadır. En önemli tanı aracı BBT’dir. Hızlı tanı ve erken cerrahi yüzgüldürücüdür. Cerrahide kraniotomi ile EDH drenajı yapılmakta ve orta meningeal arter koterize edilmektedir. Hematom boşaltıldıktan sonra 1 cm.’lik bir insizyonla subdural mesafe kanama yönünden kontrol edilir. Epidural hematomlu olgularda mortalite, tomografi öncesi dönemde % 40 iken bugün % 5’e kadar düşmüştür. Posterior fossa EDH’ları tüm epidural hematomların % 3-13’ünü oluşturmaktadır (13, 14).



**Resim 5.** BBT’de sağ temporal epidural hematomlu bir olgumuz

### **2.1.9.2. Akut Subdural Hematom**

Akut subdural hematom (SDH)’un konveksite üzerindeki köprü venlerin yırtılması sonucu oluştuğu kabul edilmektedir. Aktif kanama odağının % 33 venöz kaynaklı olduğu tespit edilmiştir. Subdural hematomlu hastaların % 50’den fazlasında beraberinde başka intrakranial patolojiler vardır. SDH’un bilateral görülme oranı % 8’dir. Olguların % 50’sinde travmadan itibaren şuur kapalıdır. Çoğunlukla ciddi nörolojik defisit taşırlar. SDH tanısında BBT’de falks veya tentoriumu geçmeyen yarım ay şeklinde hiperdens görünüm mevcuttur. Kitle etkisi ve nörolojik defisit yapmaları nedeni ile subdural hematomlar boşaltılmalıdır. Hematomun boşaltılması nörolojik defisit düzelmesini sağlamayabilir. Çünkü nörolojik fonksiyon kaybı beyin dokusu hasarı nedeniyledir. Cerrahinin amacı hematomu boşaltarak beyin dokusunun dekompresyonunu sağlamaktır. Mortalite oranı % 42-90 arasında değişmektedir (15).



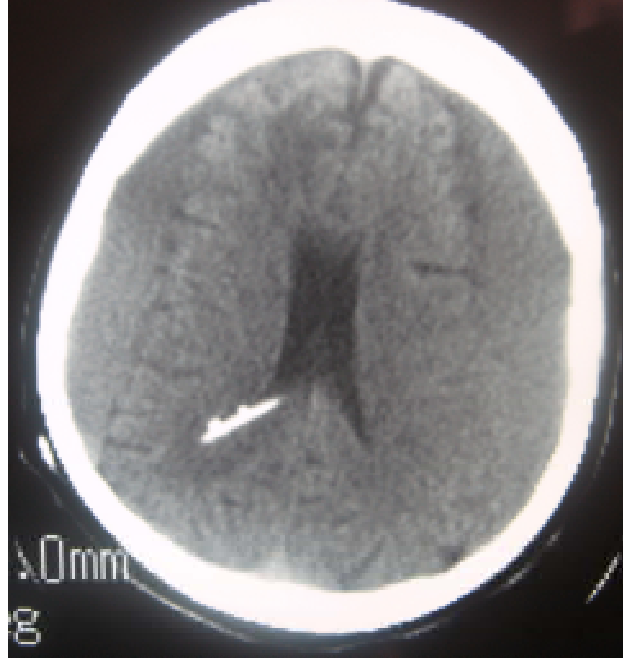
**Resim 6.** BBT’de sağ temporopariyetal subdural hematumlu bir olgumuz

### **2.1.9.3. Kronik Subdural Hematom**

Kronik SDH, klinik semptomları 21 günden sonra ortaya çıkan subdural hematomlardır. Genellikle ileri yaşlarda görülmektedir. Neden çoğunlukla kafa travması olmasına rağmen % 25-50 olguda travma bulunmamaktadır. Epilepsi ve alkolizm öyküsü bulunmaktadır. Koagülopatiler ve ventriküler şantlar da kronik SDH nedenlerindedir. Travmatik akselerasyon yaralanmalarında parasagittal venlerin yırtılması ile oluşmaktadır. Hematolojik bozukluklar, serebral atrofi ve düşük intrakranial basınç predispozan faktörler arasında sayılabilir. Kanamanın ilk 24 saatinde fibroblastlar dura materin iç yüzeyini sarmaktadır. 7 günde pariyetal membran, 21 günde ise visseral membran oluşumu tamamlanmaktadır. Bu hastalarda, hafif bir kafa travması sonrasında haftalar veya aylar içinde oryantasyon bozukluğu ortaya çıkmakta ve bu durum demans ile karıştırılmaktadır. Baş ağrısı, letarji veya konfüzyon ana semptomlardır. Kronik SDH, BBT’de genellikle izodens, MRG’de ise beyin dokusuna göre hipointens, BOS’a göre hiperintens görünmektedir.

Kronik subdural hematomların spontan düzeldiğini gösteren seriler bulunmaktadır. Ancak bunlar genellikle nörolojik fonksiyon kaybı bulunmayan olgulardır. Cerrahi tedavide klasik olarak frontale bir adet ve pariyetale bir adet olmak üzere 2 adet burrhole ile subdural

hematom boşaltılmakta, serum fizyolojik ile yıkanmakta ve subdural mesafeye dren konulmaktadır. Kraniotomi ile membran eksizyonu da yapılabilmektedir (16-18).

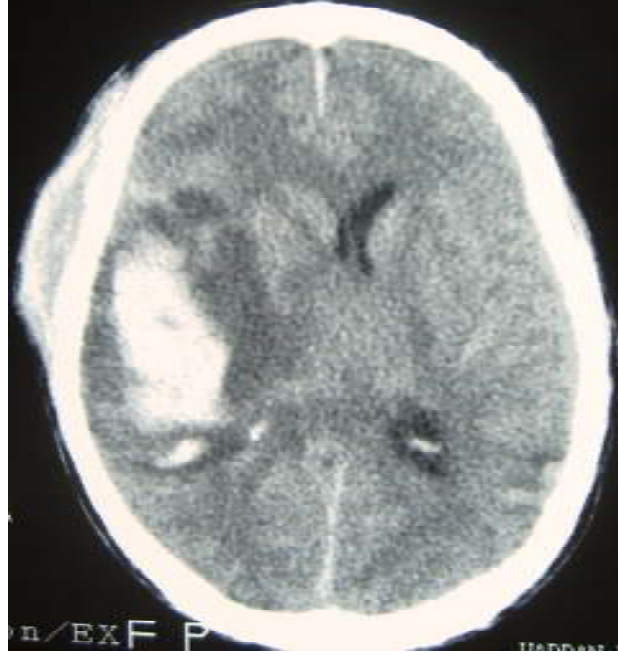


**Resim 7.** BBT’de bilateral temporopariyetal kronik subdural hematolu bir olgumuz

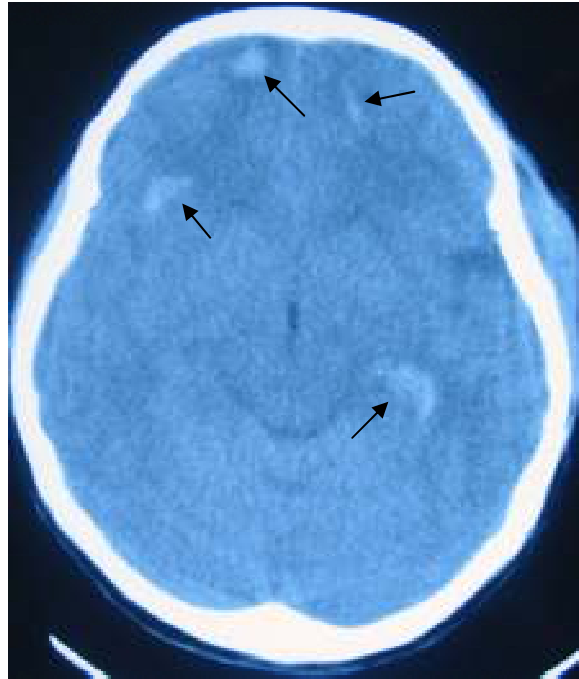
#### **2.1.9.4. İntraserebral Hematom**

İntraserebral hematomlar, genellikle hudutları belirgin, etrafında kontüzyon alanları bulunabilen kan birikimleridir. Hemorajik kontüzyonlar ise nekrotik beyin dokusunda etrafı ödemli peteşiyal kanamalardır. Temporal ve frontal lob hematomları tüm intraserebral hematomların % 80’ini oluşturmaktadır. Travmatik intraserebral hematom tanısında temel tanı yöntemi BBT’dir. Büyük ve hudutları belirgin lobar hematomlar cerrahi ile boşaltılabilir.

Şuuru açık hastalarda konservatif kalınırken, şuuru kapalı hastalarda cerrahi tedavi ön plana çıkmaktadır. Temporal bölge hematomlarında herniasyon riski nedeniyle cerrahi tedavi tercih edilmektedir. Serebellar hematomlarda da cerrahi öncelikli tedavi şeklidir. Bazal ganglion ve derin yerleşimli hematomlarda konservatif davranılmaktadır. Hematomun çapı 3 cm.’den büyük, hacmi 30 ml.’den fazla ise boşaltılması önerilmektedir. İntraserebral hematomun mortalitesi % 25-60 arasında değişmektedir (19).



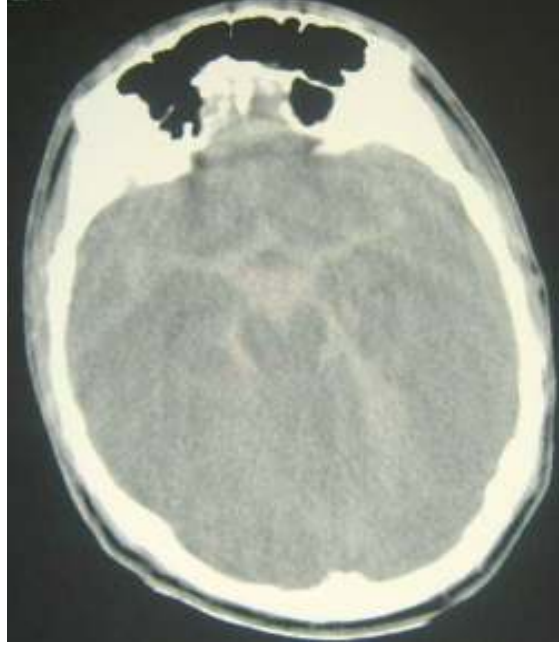
**Resim 8.** BBT'de sağ temporal intraserebral hematumlu bir olgumuz



**Resim 9.** BBT'de intraserebral kontüzyonlu bir olgumuz

#### **2.1.9.5. Subaraknoid Kanama (SAK)**

Ağır kafa travmalarında intrakranial damar yapıları yaralanabilir. En sık görölen örneği küçük pial damarların yırtılarak subaraknoid kanama (SAK)'ya neden olmasıdır.



**Resim 10.** BBT'de subaraknoid kanamalı bir olgumuz

#### **2.1.10. Penetran Kafa Travmaları**

Penetran kafa travmaları, SSS yapılarını tahrip edici özellikleri nedeni ile yüksek mortalite ve morbidite nedenidirler. Penetran kafa travmalarının büyük bölümünü ateşli silah yaralanmaları oluşturmaktadır. Ateşli silah yaralanmaları, kafa travmalarının en öldürücü şekli olup hastaların 2/3'ü olay anında kaybedilmektedir (20, 21).

#### **2.1.11. Kafa Travmalarının Vasküler Komplikasyonları**

Ağır kafa travmalarında intrakranial vasküler yapılar yaralanabilir. En sık küçük pial damarlar yırtılarak subaraknoid kanama (SAK)'ya neden olabilir. Bir seride kafa tramalı olguların % 3'ünde anjiyografi ve otopsi ile gösterilmiş büyük intrakranial damar yaralanması saptanmıştır. Travmatik anevrizma, karotis, vertebral arter ve dallarının trombozu veya diseksiyonu, birlikte bulunan serebral travma nedeniyle kolayca tanınmaz ve tedavi edilemez. Şüpheli durumlarda hastalar vasküler patoloji yönünden serebral anjiyografi ile araştırılmalıdır. MRG, travmatik serebrovasküler yaralanma şüphesi olan hastalarda seçkin bir inceleme yöntemidir. Buna karşın temel tanı yöntemi anjiyografidir. Kafa travmalarının sık

görülen vasküler komplikasyonlarından biri de vazospazmdır. Künt kafa travmalarından sonra vazospazm insidansı % 5-40 arasında değişmektedir. BBT'de SAK olan penetran kafa travmalı hastaların oluşturduğu bir seride ise vazospazm insidansı % 16 bulunmuştur. Posttravmatik vazospazm, subaraknoid mesafedeki kanın miktarı ve kan yıkım ürünlerinin arter üzerine etkisi ile ilişkilidir. Anevrizmal SAK'da kabul gören hipervolemi, hipertansiyon ve hemodilüsyon tedavilerinin, posttravmatik vazospazm tedavisinde etkinliği tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Vazospazmı gösteren iskemik lezyonların varlığı prognozu olumsuz etkiler (22).

## **2.1.12. Kafa Travmalarının Geç Komplikasyon ve Sekelleri**

### **2.1.12.1. Posttravmatik Epilepsi**

Epilepsi kafa travmalarının sık görülen bir komplikasyonudur. Kafa travması sonrası ikiden fazla nöbet tespit edildiğinde, posttravmatik epilepsi tanısı konulur. Kafa travmasını izleyen ilk hafta içinde görülen epileptik nöbetlere erken posttravmatik epilepsi, ilk haftadan sonra ortaya çıkan epileptik nöbetlere ise geç posttravmatik epilepsi denilir. Erken posttravmatik epilepsi daha sık görülür. Kafa travması nedeniyle hospitalize edilen hastaların % 3-9'unda erken epilepsi tespit edilir. Özellikle 5 yaş altındaki çocuklarda nöbet insidansı daha yüksektir. Erken nöbetlerin çoğunluğu fokal olmasına karşılık, % 10 kadarında status epileptikus gelişir. Erken posttravmatik epilepsisi olan hastalarda geç epilepsi gelişme ihtimali yüksektir (23, 24).

### **2.1.12.2. Hidrosefali**

Posttravmatik hidrosefali genellikle intraventriküler veya SAK sonucu akut veya tedricen gelişir. İntraventriküler kanama obstrüktif hidrosefaliye neden olurken, SAK kommunike hidrosefaliye neden olur. Şiddetli kafa travmalarından sonra hidrosefali gelişme insidansı % 5-7 olarak bildirilmiştir. Hidrosefali genellikle subaraknoid mesafede bulunan kan yıkım ürünleri, protein ve fibrozisin BOS dolanımı ve emilimini bozmasından kaynaklanmaktadır (25).

### **2.1.12.3. Subdural Effüzyon**

Kafa travması geçirmiş hastalarda frontoparietal konveksitede genellikle basıncı normal ve protein içeriği artmış olan subdural sıvı birikimine subdural effüzyon denir.

Araknoid membrandaki küçük bir yırtıktan geliştiği düşünülmektedir. Çoğu asemptomatiktir ve tedavi gerektirmez (26).

#### **2.1.12.4. Enfeksiyonlar**

Menenjit, subdural ampiyem ve beyin apsesi kafa travmalarının sık görülen enfeksiyöz komplikasyonlarıdır. En önemli risk faktörü beyin omurilik sıvısı (BOS) fistülüdür. En sık etken streptokokkus pnömonia'dır. Tedavide kan-beyin bariyerini geçen ve BOS'da yüksek bakterisidal konsantrasyona ulaşan antibiyotikler kullanılır (27).

#### **2.1.12.5. Büyüyen Kafatası Fraktürleri**

Kafa travmaları sonucu oluşan lineer fraktür hattı nadiren genişleyerek büyür. Bu fraktürler sıklıkla BOS dolu kistik bir kitle ile beraber olduğundan leptomeningeal kist olarak bilinirler. Bu fraktürlerin % 90'ı 3 yaş altındaki çocuklarda görülür. 8 yaş üstünde görülmez. Genişliği 4 mm.'den büyük olan fraktürlerde risk fazladır. Dura defekti, büyüyen kafatası fraktürü gelişmesi için temel bir faktördür. Beyin volümünün hızlı artışı, fraktürün büyümesi için diğer bir faktördür (28).

#### **2.1.12.6. Nörolojik Sekeller**

En sık hemiparezi, hemipleji, spastisite, disfazi, hemianopsi ve ataksi görülür. Ayrıca kafa travmalarında olfaktor, optik, fasial ve vestibülokohelear sinir başta olmak üzere kranial sinir yaralanmaları da oldukça sık görülmektedir (29, 30).

#### **2.1.12.7. Nöropsikiyatrik Bozukluklar**

Sıklıkla diffüz aksonal yaralanma, kontüzyon, hematoma ve sekonder iskemik hasar sonucu gelişmektedir. Diffüz aksonal yaralanmanın en sık bulgusu erken spastisitedir. Posttravmatik nöropsikiyatrik bozukluklardan en sık amnezi, anksiyete, depresyon, ajitasyon, irritabilite, konsantrasyon bozukluğu, uyku bozuklukları ve posttravmatik stres bozukluğu görülür (31).



## 2.2. SERBEST RADİKALLER

Atomun yapısını oluşturan elektronlar; orbital adı verilen yörüngede genellikle çiftler halinde bulunurlar. Elektronlar bazı atom veya molekülde ise tek olarak bulunurlar. Tek elektronlu moleküller karşılaştıkları herhangi bir molekül ile aşırı şekilde reaksiyona girmeye eğilimlidirler. Diğer moleküllerle kolayca elektron alışverişi yaparak onların yapısını bozan bu moleküllere radikal, serbest radikal veya oksidan molekül denilir. Tek olan bu elektron yapıları genellikle molekülün kimyasal simgesinin sağ üst köşesine konan bir nokta veya çizgiyle gösterilir ( $R\cdot$ ,  $R\dot{}$ ).

Serbest radikaller hücre ve dokularda çeşitli reaksiyonlar sonucu oluşurlar. Hücrenin normal metabolizması sırasında doğal olarak veya ısı, ışık, radyasyon, hava kirliliği, sigara dumanı gibi dış etkenler, antineoplastik ilaçlar, anestezi maddeleri ve aromatik hidrokarbonların hücre içindeki metabolizması sırasında da oluşabilmektedir. Serbest radikaller yapılarındaki kararsızlık nedeniyle, diğer moleküllerle kolayca reaksiyona girerek onların yapılarını bozmaktadır. Biyolojik sistemlerde serbest radikaller en fazla elektron transferi sonucu meydana gelirler.

Serbest radikaller hücrede temel olarak üç yolla meydana gelmektedirler:

1. Kovalent bağların homolitik kırılması: Yüksek enerjili elektromanyetik dalgalar ve yüksek ısı, kimyasal bağların kırılmasına neden olur. Kırılma sırasında bağ yapısındaki iki elektronun her biri ayrı atom üzerinde kalır.

2. Molekülden tek bir elektron kaybı: Radikal olmayan bir molekülden elektron kaybı sırasında dış orbitalinde paylaşılmamış elektron kalırsa radikal formu oluşur.

3. Moleküle bir elektron eklenmesi: İki radikal reaksiyona girerse, her ikisi de ortadan kalkar. Bir radikal, radikal olmayan bir moleküle reaksiyona girerse yeni bir serbest radikal oluşur (32-34).

### 2.2.1. Serbest Oksijen Radikalleri

Biyolojik sistemlerde en önemli serbest radikaller oksijenden oluşurlar. Moleküller oksijen, iki eşlenmemiş elektronu bulunduğu için aynı zamanda bir radikaldir. Ancak reaktif bir özelliği bulunmamaktadır. Oksijenin bu özelliği onun diğer serbest radikallerle kolayca reaksiyona girmesini sağlar. Serbest radikal olmayan maddelerle ise daha yavaş reaksiyona girer. Organizmada oksijen, sitokrom oksidaz enziminin etkisiyle 4 elektron alarak indirgenir.

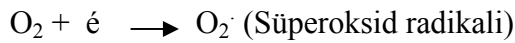
Bununla birlikte kısmi redüksiyonla, çok sayıda ve yüksek derecede oksijen reaktif ürünleri oluşur. Oksijen, hücre içinde çeşitli reaksiyonlardan sonra en son suya indirgenir (35).

**Tablo 2.** Oksijen türevi bileşikler

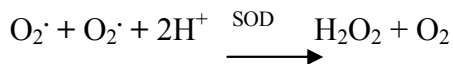
Radikaller	Radikal Olmayanlar
Hidroksil ( HO <sup>·</sup> )	Hidrojen Peroksit ( H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> )
Alkoksil ( RO <sup>·</sup> )	Singlet Oksijen ( O <sub>2</sub> <sup>↑↓</sup> )
Peroksil ( ROO <sup>·</sup> )	Ozon ( O <sub>3</sub> )
Superoksit ( O <sub>2</sub> <sup>·</sup> )	Hipoklorid ( HOCl )
Nitrik oksit ( NO <sup>·</sup> )	Lipid hidroperoksit ( LOOH )
Azot dioksit ( NO <sub>2</sub> <sup>·</sup> )	Peroksinitrit ( ONOO <sup>·</sup> )

### 2.2.1.1. Süperoksit Radikalleri (O<sub>2</sub><sup>·</sup>)

Süperoksit radikali (O<sub>2</sub><sup>·</sup>), hücrelerde redükte elektron taşıyıcılarının otooksidasyonu ile üretilmektedir. Zayıf bir oksidan olan süperoksit radikalının kendi başına önemli hücre hasarlarına yol açması mümkün görülmemektedir. Ancak süperoksit radikalleri oksidatif strese yol açabilen bir dizi reaksiyonları başlatabilir. Bu reaksiyonların en önemlilerinden biri Haber-Weiss reaksiyonudur. Bu reaksiyonla O<sub>2</sub> ve H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> demir varlığında etkileşerek oldukça reaktif olan HO<sup>·</sup> radikallerini oluşturmaktadırlar. Üretilen bu OH<sup>·</sup> radikalleri oldukça reaktif olup DNA gibi yapılarla reaksiyonlara girerek önemli hasarlara yol açabilmektedir.



O<sub>2</sub><sup>·</sup> radikalleri, hücre içi demir depolarından demiri serbest hale getirir. Serbest hale geçen demir iyonu Haber-Weiss gibi radikal üreten reaksiyonlarda veya diğer serbest radikal aracılı hücre hasarında rol oynayabilir. Superoksit radikalleri çok kısa bir yarı ömre sahip olup dismutasyon reaksiyonu ile H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ve oksijen üretirler. Dismutasyon reaksiyonu spontan olarak meydana gelmekte ve süperoksit dismutaz (SOD) enzimi ile katalizlenmektedir (36).

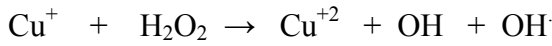
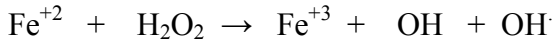


### 2.2.1.2. Hidroksil Radikalleri (HO<sup>·</sup>)

Hidroksil radikali (HO<sup>·</sup>), biyolojik sistemlerde bulunan en güçlü serbest radikaldir. Dokular radyasyona maruz kaldıklarında, enerjinin çoğu hücre içindeki su tarafından absorblanır ve radyasyon, oksijen-hidrojen arasında kovalent bağa neden olur. Sonuçta iki radikal meydana gelir. Bu radikallerden biri hidrojen ve diğeri ise hidroksil radikaldir.



Hidrojen peroksitin (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) Fe<sup>+2</sup> veya Cu<sup>+2</sup> ile reaksiyona girmesiyle de OH<sup>·</sup> oluşmaktadır. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> toksisitesinin büyük çoğunluğunun temelinde, oluşan bu OH<sup>·</sup> olduğu düşünülmektedir. Bu reaksiyon Fenton reaksiyonu olarak bilinmektedir.



OH<sup>·</sup> radikalleri başta lipid, protein ve nükleik asitler (DNA ve RNA) olmak üzere hemen hemen bütün hücrel moleküllerle reaksiyona girebilmektedirler. Hidroksil radikalının DNA'daki deoksiriboz molekülüne etki ederek çeşitli ürünler oluşturduğu ve bu ürünlerden bazılarının mutajenik olduğu görülmüştür. Yine OH<sup>·</sup> aromatik halkaya katılma özelliği gösterdiğinden DNA ve RNA'da bulunan pürin ve pirimidin bazlarına katılarak radikal oluşumuna neden olur. Hidroksil radikalleri, DNA'nın baz ve şekerlerinde ciddi hasarlar oluşturarak DNA iplik kırılmalarına neden olurlar. Hasar çok ağır olursa hücrel koruyucu sistemler tarafından tamir edilemeyebilir ve bunun sonucunda mutasyonlar ve hücre ölümleri meydana gelir.

Hidroksil radikalının sebep olduğu en iyi karakterize edilmiş biyolojik hasar lipid peroksidasyonudur. OH<sup>·</sup> membran fosfolipitlerinin doymamış yağ asit yan zincirlerine hücum eder. Bu özellikle araşidonik asit gibi doymamış yağ asit yan zincirlerindeki -C atomunun birinden H atomunun çıkartılması ve su oluşumu şeklinde gerçekleşir

Böylece OH<sup>·</sup> radikalleri, yüzlerce yağ asitlerinin yan zincirlerini lipid hidroperoksitlere dönüştürür. Membranda lipid hidroperoksitlerinin birikimi membran fonksiyonunu bozar. Peroksil radikalleri ve sitotoksik aldehitler, membran proteinlerinde ciddi bir hasara neden olurlar ve membrana bağlı bazı enzimleri ve reseptörleri inaktive ederler (37, 38).

### **2.2.2. Serbest Nitrojen Radikalleri (NO, NO<sub>2</sub>, NO<sup>+</sup>, NO<sup>-</sup>)**

Serbest nitrojen radikalleri, lipofilik özellikte olup, oksijensiz ortamda oldukça stabildir. Düşük konsantrasyonlarda ortamda oksijen varlığında dahi stabilitesini koruyabilen NO, bilinen en düşük molekül ağırlıklı biyoaktif memeli hücresi ürünüdür. Diğer radikallerden farklı olarak düşük dozlarda toksik değildir ve çok önemli fizyolojik işlevleri gerçekleştirir. NO; bir atom azot ile bir atom oksijenin çiftleşmemiş elektron vererek birleşmesinden meydana gelmiştir ve bu yüzden radikal tanımına uymaktadır. Bu lipofilik serbest radikal damar endotel hücrelerinde Nitrik Oksid Sentaz (NOS) enzimi aracılığıyla L- arjininden sentezlenir. Kolayca düz kasa geçerek Guanilat Siklaz (GC) enziminin “hem” demirine bağlanır ve cGMP sentezini uyarıp damar gevşemesini sağlar.

Serbest nitrojen radikallerinin serbest oksijen radikalleri ile reaksiyona girerek güçlü bir oksidan olan peroksinitriti (ONOOH) oluşturduğu ve bunun da ileri dekompozisyonla hidroksil radikalının oluşumuna yol açtığı ifade edilmektedir. OH<sup>-</sup> radikali ise biyolojik olarak yıkıcı bir moleküldür. Ayrıca, peroksinitrit de tirozin gibi fenolik amino asitleri nitrolayarak toksik nitro türevlerini (nitrotirozin) oluşturmaktadır. Sonuç olarak NO, endotel hücre disfonksiyonuna bağlı olarak ateroskleroz, hipertansiyon ve DM gibi hastalıkların patogenezinde rol oynayabilmektedir (39-42).

### **2.2.3. Hücrede Serbest Oksijen Radikallerinin Kaynakları**

#### **A.Endojen Kaynaklar**

#### **1-Mitokondriyal elektron transport sistemi (ETS)**

Serbest oksijen radikallerinin temel kaynağı oksijen metabolizmasıdır. Solunum sırasında alınan oksijenin % 98'i mitokondride suya çevrilirken, % 2'si ETS'de elektronlar tarafından indirgenmektedir. Dolayısıyla fizyolojik koşullarda mitokondriyal ETS serbest radikal üretiminin en önemli kaynağını oluşturmaktadır. Burada NADH dehidrogenaz ve koenzim Q gibi elektron taşıyıcılardan oksijene elektron kaçağı olmaktadır (34, 43).

#### **2-Fagositoz**

Polimorfonükleer lökositler ve makrofajlar, fagositoz sırasında bakterileri öldürmek ve nekrotize olmuş dokuları temizlemek için serbest oksijen radikallerini kullanırlar. Bunlar süperoksit anyonu, hidrojen peroksit, hidroksil radikali ve hipokloröz asittir (35, 43- 45).

Hipokloröz asit süperoksitle indirgenerek hidroksil radikali oluşabilir. Bu mekanizma enfeksiyon hastalıklarında, sistemik inflamatuvar hastalıklarda, lokal inflamasyonda, adult respiratuvar distress sendromunda, normal yara iyileşmesinde ve iskemi-reperfüzyon

durumlarında etkilidir. Lökositler gibi B lenfositler ve fibroblastlar da, süperoksit radikali oluşumuna yol açabilirler (46).

Fagositoz olayında solunum patlamasından sorumlu olan enzim NADPH oksidazdır. Uygun bir uyarı ile fagosit uyarıldıktan sonra NADPH oksidaz aktifleşir ve indirgenmiş piridin nükleotidlerinden iki elektron alınarak iki molekül oksijene transfer edilir ve böylece iki molekül süperoksit oluşur. Oluşan süperoksit radikali süperoksit dismutaz enziminin katalizlediği bir reaksiyonla bakterisit özellik taşıyan hidrojen peroksit'e dönüşür. Hidrojen peroksit de bazı metal iyonlarının katalizörlüğünde daha toksik olan hidroksil radikalini oluşturur (34, 45, 47).

**Tablo 3.** Fagositlerin ürettiği reaktif oksidan ürünler

Trombositler	$H_2O_2$ , $O_2^{\cdot-}$ , $OH^{\cdot}$
Nötrofiller	$H_2O_2$ , $O_2^{\cdot-}$ , $OH^{\cdot}$ , $HOCl$
Eozinofiller	$H_2O_2$ , $O_2^{\cdot-}$ , $OH^{\cdot}$ , $HOCl$
Makrofajlar	$H_2O_2$ , $O_2^{\cdot-}$ , $OH^{\cdot}$ , $HOCl$ , $NO^{\cdot}$

### 3-Otooksidasyon

Hücre bileşenleri kimyasal olarak stabil olmayıp moleküler oksijen varlığında az veya çok kendiliğinden okside olabilirler. Kendiliğinden okside olabilen bu bileşenler; hemoglobin gibi metalloproteinler, hormonlar, tiyoller ve doymamış membran lipidleridir.

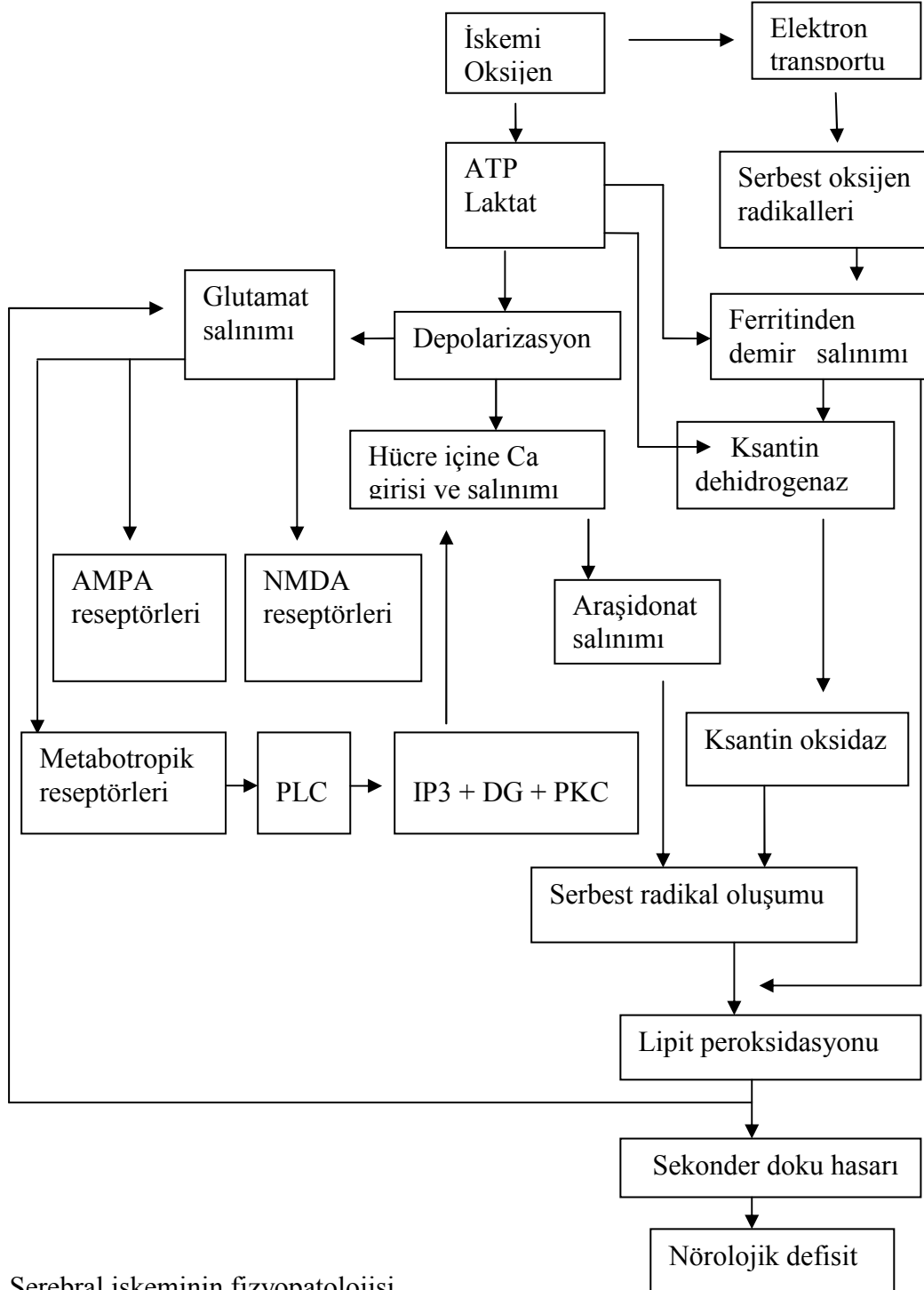
### 4-Oksidan enzimlerin reaksiyonları

Aerobik organizmalarda oksijenin indirgenmesi ile süperoksit anyonu meydana gelir. Bu reaksiyonlarda görev alan bazı enzimler; glikolat oksidaz, aldehit oksidaz, ksantin oksidaz, monoamin oksidaz, daimin oksidaz ve ürat oksidazdır. Bu enzimler özellikle fagositik hücrelerde (makrofaj, nötrofil, eozinofil) bulunurlar (34, 47).

### 5-İskemi-reperfüzyon

İskemi sonrası reperfüzyon dokularda hasara yol açabilir. Eğer aerobik metabolizma için oksijen desteği yetersiz ise, adenosin trifosfat (ATP) gibi yüksek enerjili fosfat bileşiklerinden oluşan doku enerji depoları boşaltılır ve hipoksantin oluşur. Reoksijenasyonda hipoksantin, ATP restorasyonu için kullanılır. Ancak doku hipoksisi uzun sürerse, reoksijenasyonda ksantin oksidaz aracılığı ile hipoksantin ksantine çevrilir. İskemi-reperfüzyon hasarına yol açan bu reaksiyon süperoksit üreten bir süreçtir.

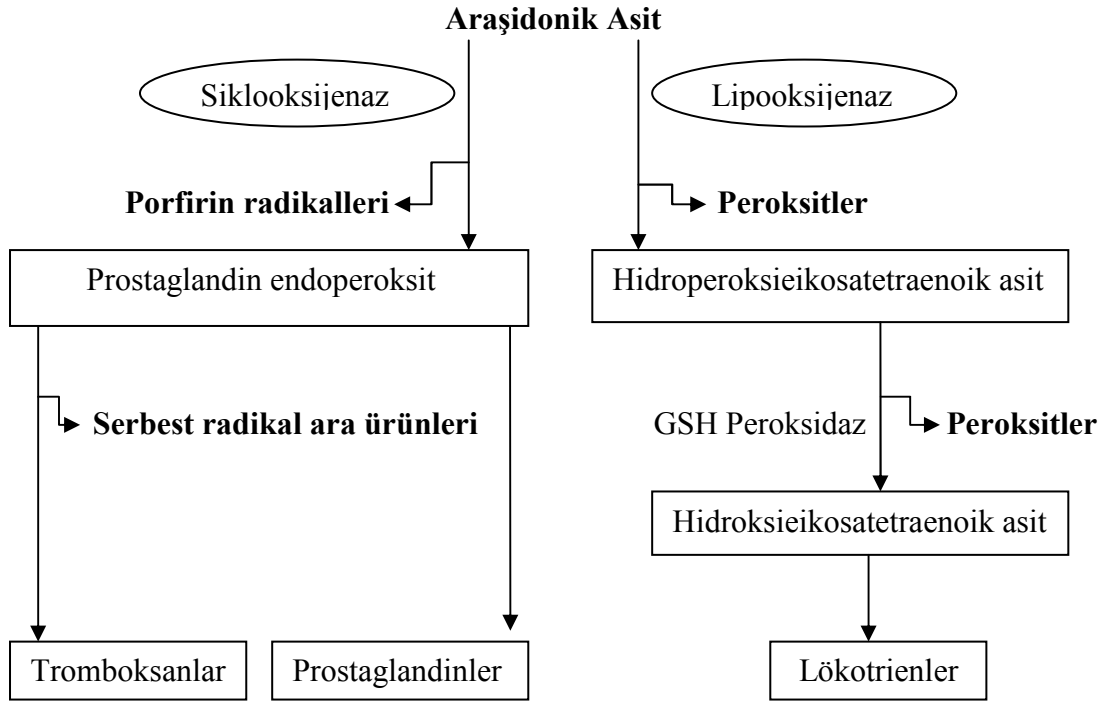
Başlıca iskemi-reperfüzyon hasarı yapan durumlar: Bazı kardiyovasküler hastalıklar (miyokard infarktüsü), bazı serebrovasküler hastalıklar (strok, serebral hemoraji), mikrovasküler bozuklukla seyreden hastalıklar (diyabet gibi), akciğer hastalıkları ( amfizem, asbestoz), sigara kullanımı, cerrahi müdahale bölgesinde anemi, damarların klemplenmesi, organ transplantasyonu, hipoksi, şok, inflamasyon, kanser ve yaşlanmadır (48-50).



Şekil 1. Serebral iskeminin fizyopatolojisi

## 6-Prostaglandinler

Prostaglandinler membranların doymamış yağ asitlerinin lipid peroksidasyonu ile oluşur. Hücre membranlarında prostaglandin için en önemli doymamış yağ asidi prekürsörü araşidonik asittir. Araşidonik asidin siklooksijenaz enzimi tarafından katalizlenen oksidasyonu ile prostaglandinler oluşurken, lipooksijenaz tarafından katalizlenen oksidasyonu ile lökotrienler oluşmaktadır. Bu reaksiyonlar sırasında serbest radikaller oluşmaktadır.



Şekil 2. Araşidonik asit metabolizmasında serbest radikallerin sentezi

### B-Eksojen Kaynaklar

1-Hava kirliliği: Havadaki azot dioksit ve kükürt dioksit gazları

2-Sigara dumanı: Sigara içenlerde veya dumanına maruz kalanlarda düşük dansiteli lipoprotein (LDL)'lerin oksidasyona duyarlılığının arttığı buna mukabil antioksidan kapasitenin azaldığı görülmüştür.

3-Kimyasal maddeler: Çözücüler, pestisitler, anestezikler, aromatik hidrokarbonlar, asbest

4-Antineoplastik ilaçlar: Nitrofurantoin, bleomisin, doksorubisin

5-Glutation tüketen ilaçlar: Asetaminofen, kokain

6-Radyasyon: Radyasyon su molekülünün hemolitik bölünmesine yol açarak hidroksil radikali oluşturmaktadır.

7-Stres: Stres sonrası lipid peroksit düzeyleri artar, protein ve DNA hasarı oluşur.

8-Alkol: Alkol hepatotoksik etkisi nedeniyle karaciğerde serbest radikal oluşumunu artırarak lipid peroksidasyonuna neden olur.

9-Çoklu doymamış yağ asitleri (PUFA): Yapılarındaki çift bağlardan dolayı kolayca otooksidasyona uğramaktadırlar. Bundan dolayı çoklu doymamış yağ asitlerini fazla tüketen canlılarda lipid peroksidasyonu artmakta ve antioksidan rezervleri azalmaktadır

10-Yüksek kalorili diyet: Yüksek kalorili gıdaların biyolojik moleküllerde daha fazla oksidatif hasar oluşturduğu gözlenmiştir.

11-Sebze ve meyvelerden fakir diyet: Yetersiz sebze ve meyve tüketenlerde lipid peroksidasyonunun yüksek olduğu tespit edilmiştir

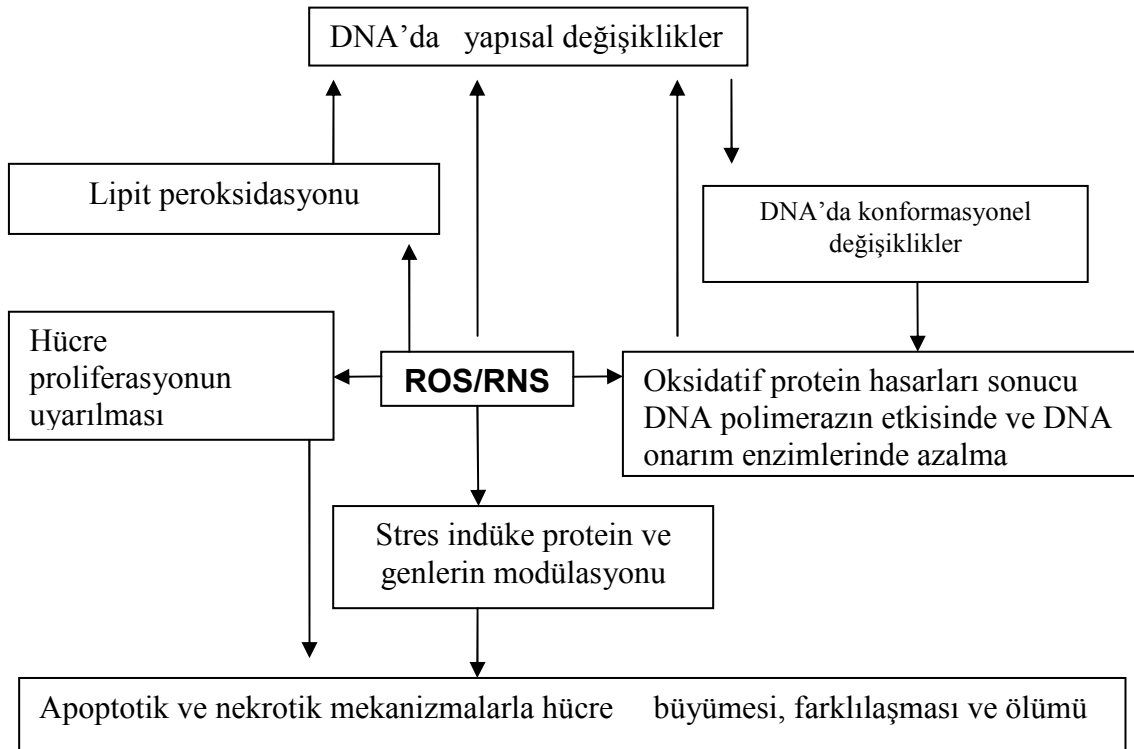
12-Hayvansal proteinlerden zengin beslenme: Yapılan çalışmalarda hayvansal proteinlerin otooksidasyona bitkisel proteinlerden daha az dirençli olduğu görülmüştür

13-Aşırı demir ve bakır alınması: Metal iyonları biyolojik sistemlerde serbest radikal ve metal-oksijen kompleksleri üretmek için süperoksit anyonları ve hidrojen peroksit ile reaksiyona girmektedir. Sonuçta oksidatif DNA hasarı oluşmaktadır.

14-Yiyeceklerin uygunsuz koşullarda hazırlanması ve saklanması

15-Yiyeceklerin pişirme yöntemlerindeki hatalar (45).

#### 2.2.4. Serbest Radikallerin Vücuttaki Etkileri



Şekil 3. Reaktif oksijen ve nitrojen türlerinin vücuttaki etkileri



#### **2.2.4.1. Serbest Radikallerin Lipitlere Etkileri**

Serbest radikallerin vücuttaki en önemli etkisi lipitler üzerine yaptığı etki olup buna lipit peroksidasyonu denilmektedir. Lipit peroksidasyonu, doymamış yağ asitlerinin serbest radikallerle etkileşmesi sonucu doymamış yağ asidindeki metilen grubundan bir hidrojen atomunun uzaklaştırılması ile başlamaktadır. Biyolojik sistemlerde bu radikalin süperoksit anyon radikali ile hidroksil radikali olduğu kabul edilmektedir. Süperoksit radikali hidroksil radikaline dönüşmektedir. Benzer şekilde hidrojen peroksitin de hidroksil radikaline dönüştüğü bilinmektedir. Bu nedenle lipit peroksidasyonunu başlıca hidroksil radikali başlatmaktadır. Hidrojen atomunun koparılmasıyla oluşan serbest yağ asidi radikali moleküler oksijen ile reaksiyona girerek peroksit radikalini oluşturur. Peroksit radikali yüksek reaksiyon yeteneğine sahip olup başka bir yağ asidi molekülü ile yeni bir hidroperoksit ve yağ asidi radikali oluşturacak şekilde reaksiyona girer. Oluşan yağ asidi radikali yeniden oksijen ile birleşir ve bir hidrojen atomunun ayrılmasını sağlar. Bu zincir reaksiyonu oluşan yeni radikallerin etkisiyle artan bir hızla devam eder.

Lipit peroksitleri hücre zarlarının önemli bir komponenti olup Fe, Cu gibi geçiş metallerinin varlığında alkoksi ve peroksi radikallerini verirler. Fe veya Cu tuzları lipit peroksidasyonunun hızını artırırlar. Sonuçta hücre zarının akışkanlığının ve permeabilitesinin bozulmasına yol açarlar. Lizozomal membranların tahribi hidrolitik enzimlerin salınmasına ve intrasellüler sindirime neden olur. Biriken hidroperoksitler direkt olarak toksik etki göstermenin yanısıra duyarlı aminoasit kalıntılarını (methionin, histidin, sistein, lizin) okside eder veya zincir polimerizasyon reaksiyonlarıyla enzimleri inaktive edebilirler (51-53).

Malonildialdehit (MDA), üç veya daha fazla çift bağ içeren yağ asitlerinin peroksidasyonu ile meydana gelir ve düzeyi tiyobarbitürik asitle ölçülebilir. Bu metod lipit peroksit düzeylerinin ölçülmesinde sıklıkla kullanılır. MDA, yağ asidi oksidasyonunun spesifik yada kantitatif bir indikatörü değildir, fakat lipit peroksidasyonunun derecesiyle korelasyon göstermektedir (54).

#### **2.2.4.2. Serbest Radikallerin Proteinlere Etkileri**

Serbest radikallerin proteinlere etkisi proteinlerin aminoasit içeriğine göre değişir. Protein molekülleri üzerindeki sülfidril veya amino gruplarıyla serbest radikallerin etkileşmesi sonucu proteinlerde oluşan yapısal değişiklikler üçe ayrılır:

- 1) Amino asitlerin modifikasyonu
- 2) Proteinlerin fragmantasyonu
- 3) Proteinlerin agregasyonu veya çapraz bağlanmalarıdır (55).

Aromatik aminoasitlerde (fenilalanin, tirozin, triptofan) doymamış yapılar olduğundan oksidatif ataklara çok hassastırlar. Sülfürlü amino asitler olan sistein ve sistin de serbest radikal ataklarına hassastırlar. Proteinin temel yapısındaki değişme, antijenitesindeki değişmeye ve proteolizise hassasiyete yol açar. Serbest radikaller, membran proteinleri ile reaksiyona girerek enzim, nörotransmitter ve reseptör fonksiyonlarının bozulmasına neden olabilirler. İmmünglobulin G (Ig G) ve albümin gibi yapısında fazla sayıda disülfit bağı bulunduran proteinlerin üç boyutlu yapısı serbest radikallerin etkisiyle bozulur ve normal fonksiyonlarını yerine getiremezler. Prolin ve lizin amino asitleri serbest radikallerle etkileşerek nonenzimatik hidroksilasyona uğrayabilirler. Hem proteinleri de serbest radikallerden önemli ölçüde zarar görürler. Özellikle oksihemoglobinin süperoksit veya hidrojen peroksit ile reaksiyonu methemoglobin oluşumuna sebep olur (56).

#### **2.2.4.3. Serbest Radikallerin Karbonhidratlara Etkileri**

Monosakkaritlerin oksidasyonu sonucu hidrojen peroksit gibi peroksitler ve okzaldehytler meydana gelirler. Bunlar özellikle diabet ve sigara içimi ile ilişkili kronik hastalıkların patogeneğinde önemli rol oynamaktadır. Yine koroner arter hastalığı, hipertansiyon, ateroskleroz, psöriazis ve Behçet hastalığı gibi hastalıklarda serbest oksijen radikallerinin arttığı ve antioksidan savunma sisteminin azaldığı gösterilmiştir.

Enflamatuar eklem hastalıklarında sinovial sıvıya geçen lökositler ve ekstrasellüler sıvıya salınan hidrojen peroksit hyalüranoik asidi parçalayarak oksidatif hasara yol açmaktadır. Ayrıca gözün vitreus sıvısında bol miktarda bulunan hyalüronik asidin oksidatif hasarı sonucu katarakt oluşması da radikallerin karbonhidratlar üzerindeki etkisine bir örnektir (56-58).

#### **2.2.4.4. Serbest Radikallerin Nükleik Asitlere Etkileri**

Serbest oksijen radikalleri, DNA'da mutasyon meydana getirirler. Hidroksil radikali, bazlarla ve deoksiribozlarla kolayca reaksiyona girer. Hidrojen peroksit, membranlardan kolayca geçebileceğinden hücre çekirdeğine ulaşarak DNA hasarına ve hücre ölümüne yol açar. DNA hasarının oluşumunda rol oynayan reaksiyonlar; oksidasyon, metilasyon, depürinasyon ve deaminasyon reaksiyonlarıdır. Nitrik oksit (NO<sub>2</sub>), peroksinitrit (ONOO<sup>-</sup>), dinitrojen trioksit (N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) ve nitrik asit (HNO<sub>3</sub>) gibi reaktif ürünler DNA ve RNA üzerinde mutajenik aktivite gösterirler. Oksidatif nükleik asit hasarları sonuçta mutagenesis, kanserogenezis ve yaşlanmaya yol açmaktadır (32, 45, 59).

### **2.2.5. Antioksidan Savunma Sistemleri**

Reaktif oksijen türlerinin oluşumunu ve bunların meydana getirdiği hasarı önlemek için vücutta “antioksidan savunma sistemleri veya antioksidanlar” adı verilen birçok savunma mekanizmaları gelişmiştir. Bütün hücreler, güçlü savunma sistemlerinin varlığı ile oksidatif strese karşı savaşmaktadırlar. Savunma sisteminde öncelikle enzim sistemi ve serbest radikal tutucuları etkili olmaktadır. Eğer serbest radikaller nötralize edilmezlerse vücutta ciddi hasarlara neden olabilirler. Bu hasarlar genel olarak şöyle sıralanabilir:

- 1.Hücre membran bütünlüğünün bozulması
- 2.Membran lipit ve proteinlerinin denatürasyonu
- 3.Nükleik asitlerin (DNA/RNA) mutasyonu
- 4.İmmün sistemin supresyonu

Organizmada oksidan ürünlere karşı savunma üç şekilde gerçekleşmektedir:

- 1.Serbest radikal reaksiyonlarının sonlandırılması
- 2.Serbest radikal reaksiyonlarının sınırlandırılması
- 3.Oluşan serbest radikallerin detoksifikasyonu

Antioksidanların başlıca etki mekanizmaları ise şöyledir:

1.Toplayıcı etki: Serbest oksijen radikallerini tutma veya daha zayıf bir moleküle çevirme işlemidir. Antioksidan enzimler bu tip etki gösterirler.

2.Bastırıcı etki: Serbest oksijen radikallerine bir hidrojen aktararak aktivitelerini azaltma veya inaktif hale dönüştürme işlemidir. A vitamini ve flavanoidler bu tip etki gösterirler.

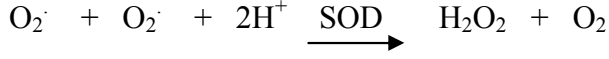
3.Zincir kırıcı etki: Serbest oksijen radikallerinin zincirlerini kırıp fonksiyonlarını engelleme işlemidir. Hemoglobin, seruloplazmin, E vitamini ve mineraller bu tip etki gösterirler.

4.Onarıcı etki: Serbest oksijen radikallerinin yapmış olduğu hasarı tamir etme işlemidir (45).

#### **I-Enzimatik Antioksidanlar:**

##### **1.Süperoksit Dismutaz (SOD)**

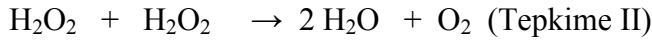
SOD, oksijen kullanan tüm organizmalarda yaygın olarak bulunan bir metalloproteinaz enzimidir. Süperoksit radikalının hidrojen peroksit ve moleküler oksijene dönüşümünü katalizler.



SOD, lipid peroksidasyonunu inhibe ederek hücreleri serbest radikallerin zararlı etkilerinden korur. Bakterilerin fagosite edilerek öldürülmesinde görev alır. Hücreyi ve özellikle de DNA'yı radyasyonun iyonizan etkilerine karşı korur (43, 45, 60, 61).

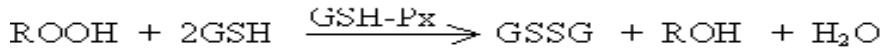
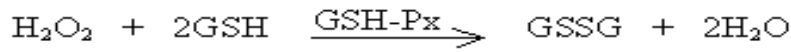
## 2.Katalaz

Katalaz, yapısında 4 hem grubu içeren tetramerik bir enzimdir. Kan, kemik iliği, karaciğer, böbrek ve müköz membranlarda yüksek miktarda bulunmaktadır. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> oluşum hızının düşük olduğu durumlarda peroksidatif tepkimeyle (Tepkime I), H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> oluşum hızının yüksek olduğu durumlarda ise katalitik tepkimeyle (Tepkime II) hidrojen peroksiti oksijen ve suya dönüştürerek ortamdan uzaklaştırır (62).



## 3.Glutatyon Peroksidaz (GSH-Px)

Glutatyon peroksidaz, hidrojen peroksitin indirgenmesini sağlayan, membran lipitleri ve hemoglobini oksidatif hasara karşı koruyan ve yapısında 4 selenyum içeren tetramerik yapıli sitozolik bir enzimdir. Membrana bağlı en önemli antioksidan olan vitamin E yetersiz olduğu zaman membranın peroksidasyona karşı korunmasını sağlar.

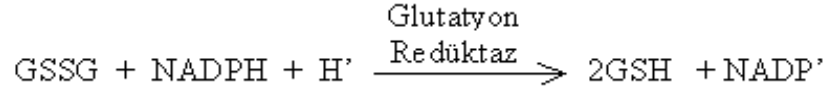


GSH-Px, solunum patlaması (oksijen tüketiminde hızlı artış ve süperoksit radikali oluşması) sırasında fagositik hücrelerin zarar görmelerini engeller. Eritrositlerde de GSH-Px oksidan strese karşı en etkili antioksidandır. GSH-Px aktivitesindeki azalma, hidrojen peroksidin artmasına ve şiddetli hücre hasarına yol açar (63, 64).

## 4.Glutatyon Redüktaz (GSH-R)

Redükte glutatyon (GSH), GSH-Px tarafından hidrojen peroksit ve diğer lipid peroksitlerin yükseltgenmesi sırasında okside glutatyon (GSSH)'a dönüşmektedir.

Organizmanın sahip olduğu glutatyon deposu sınırlı olduğundan, okside glutatyonu tekrar kullanmak için GSH-R'ın katalizlediği bir reaksiyonla redükte glutatyonla dönüştürmek gerekmektedir (45).

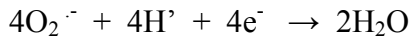


### **5. Glutatyon-S-Transferaz (GST)**

GST, iki protein alt biriminden oluşan bir enzimdir. Organizmaya giren ksenobiyotiklerin biyotransformasyonunda görev almaktadır. Lipit hidroperoksitlere karşı bağımsız GSH aktivitesi gösterirler. Ayrıca bilirubin ve bazı kortikosteroidlere endojen bağlanarak bunların hücre içi transportunu sağlarlar. Bazı protein ve makromolekülleri alkilleyici ajanların etkisinden korurlar. Tüm bunlar kanserojenik ve mutajenik etkili zararlı kimyasalların hücre içi detoksifikasyonunda GST'lerin rollerinin olduğunu göstermektedir

### **6. Mitokondrial Sitokrom Oksidaz**

Elektron transport zinciri (ETZ)'nin son enzimi olan sitokrom oksidaz, aşağıdaki reaksiyonla süperoksidi detoksifiye eder.



Bu reaksiyon, fizyolojik şartlarda sürekli cereyan eden normal bir reaksiyon olup bu yolla yakıt maddelerinin oksidasyonu tamamlanır ve bol miktarda enerji üretimi sağlanır. Ancak, süperoksit üretimi çoğu zaman bu enzimin kapasitesini aşar. Bu durumda diğer antioksidan enzimler devreye girerek süperoksidin zararlı etkilerine engel olurlar (65).

## **II-Non-enzimatik Antioksidanlar:**

### **1. C Vitamini (Askorbik Asit)**

Askorbik asit, suda çözünen bir antioksidan vitamindir. Lipit peroksidasyonu yapan radikallerin etkilerini yok ederek, lipitleri oksidasyona karşı korur. E vitamini ile birlikte LDL oksidasyonunu engeller. C vitamini, fagositoz için de gereklidir. Bu vitaminin kemotaktik cevabı artırdığı ve oksidatif patlama sırasında oksidatif parçalanma ürünlerinin zarar verici etkilerini önlediği saptanmıştır.

C vitamini, organizmada antioksidan etkileri yanında Fenton reaksiyonunda ferri demiri ferro demire indirgeyerek süperoksit radikalının üretimine neden olur. Bu etkisi sebebiyle askorbik asit aynı zamanda pro-oksidan olarak kabul edilmektedir. Fakat bu etkisi sadece düşük konsantrasyonlarda görülür, yüksek konsantrasyonlarda ise güçlü bir antioksidan etki gösterir.

### **2.A Vitamini ( $\beta$ -Karoten)**

$\beta$ -karoten, yağda çözünen bir antioksidan vitamindir. Serbest radikalleri biyolojik hedeflerle interaksiyonuna girmeden önce direkt olarak yakalayabilir. Aynı zamanda zincir kıran bir antioksidan olarak etki ederek peroksit radikalleri oluşumunu önler.

### **3.E Vitamini ( $\alpha$ -Tokoferol)**

$\alpha$ -Tokoferol, yağda çözünen zincir kırıcı bir antioksidan vitamindir. En önemli görevi membran lipitlerindeki yağ asitlerini serbest oksijen radikallerinin ataklarına karşı korumaktır.

Tokoferolün antioksidan etkisi, yüksek oksijen konsantrasyonlarında mümkündür. Bundan dolayı en yüksek oksijen konsantrasyonuna maruz kalan eritrosit ve solunum sistemi membranlarında etkileri daha belirgindir.

### **4.Polifenoller/Flavanoidler**

Bitkilerin renklenmesinden sorumlu, yapısında aromatik halkaya bağlı OH grubu içeren antioksidan etkili bileşiklerdir.

### **5.Transferin/Laktoferrin**

Dolaşımdaki serbest demiri bağlayarak lipid peroksidasyonunu ve demirin katalizlediği Haber-Weiss reaksiyonlarını durdurur veya yavaşlatır.

### **6.Seruloplazmin**

Plazma antioksidan aktivitesinin önemli bir kısmı akut faz proteini olan seruloplazminden kaynaklanır. Seruloplazmin oksijen radikal ara ürünleri salınmaksızın Fe(II)'yi Fe(III)'e oksitler. Seruloplazmin demir ve bakır bağımlı lipid peroksidasyonunu inhibe eder. Daha az önemli olmakla birlikte süperoksit radikali ile reaksiyona da girer.

### **7.Albümin**

Albümin bakırı kuvvetli bir şekilde ve demiri de zayıf olarak bağlar. Albumine bağlı bakır, Fenton reaksiyonuna katılabilir. Aynı zamanda miyeloperoksidaz türevi bir non-radikal reaktif oksijen ürünü olan hipoklorid asit (HOCl)'i hızlı bir şekilde temizler.

### **8.Ürik Asit (Ürat)**

Normal plazma konsantrasyonlarında lipid peroksidasyonunu inhibe etme ve radikalleri temizleme özelliğine sahiptir.

### **9.Bilirubin**

Hem katabolizması ile meydana gelen ve albumine bağılı olarak taşınan bir safra pigmentidir. Yağ asitlerini peroksidasyona karşı koruma özelliğine sahiptir.

### **10.Melatonin**

Kan-beyin bariyerini geçebilen lipofilik etkili güçlü bir antioksidandır.

### **11.Glutation (GSH)**

Karaciğerde glutamik asit, sistein ve glisinden sentezlenir. Suda çözünen antioksidan etkili indirgeyici bir ajandır.

### **12.Yüksek Dansiteli Lipoprotein (HDL)**

HDL kolesterol, süperoksit ve hidroksil radikallerinin üretimini önleyerek koroner kalp hastalıklarına karşı koruyucu etki gösterir.

### **13.Ferritin**

Demiri depolayan antioksidan etkili bir plazma proteinidir.

### **14.Mannitol**

Ortamdaki OH radikalini toplayarak temizleyen antioksidan etkili bir maddedir. Beyin ödeminin tedavisinde sık kullanılır.

### **15.Ubikinon (Koenzim Q)**

Mitokondriyal ETS'nde elektron taşınmasında görev alan benzokinon türevi bir koenzimdir.

### **16.Allopurinol/Oksipurinol**

Ksantin oksidaz enzimini inhibe edip hidrojen peroksit oluşumunu önleyerek antioksidan etki göstermektedir.

### **17.Sistein/Asetilsistein**

Non-esansiyel kükürtlü bir amino asit/amino asit derivesidir.

### **18.Haptoglobin**

Plazmadaki serbest hemoglobini bağlayan bir akut faz reaktanıdır.

### **19.Adenozin**

Adenozin trifosfat (ATP)'ın bileşiminde yer alan bir pürin nükleozitidir.

### **20.Hemopeksin**

Hemoglobin hem ve globine parçalandıktan sonra sadece hem grubunu bağlayan bir proteindir.

### **21.Lipoik asit**

Vitamin benzeri antioksidan etkili bir bileşiktir. Diyabetik nöropatide ve Alzheimer hastalığında beyin fonksiyonlarının korunmasında faydalı olduğu belirtilmektedir.

## **22.Histidin**

Bazik etkili yarı esansiyel bir amino asittir.

## **23.Selenyum**

Antioksidan etkili bir enzim olan glutation peroksidazın yapısında yer alan bir eser elementtir.

## **24.Sitokinler**

Hücreler arası iletişimde rol oynayan, immün sistem hücreleri tarafından salınan, enflamasyon ve immünitinin hemen her fazında etkili olan protein yapısında maddelerdir. Sitokinlerin enflamatuar süreç üzerinde hem uyarıcı hem de inhibitör etkileri vardır. Başlıca sitokinler; interlökinler ve interferonlardır (45, 66-69).

### **2.2.6. Total Oksidatif Stres (TOS)**

Oksidatif stres; reaktif oksijen ürünlerinin, antioksidan enzim ve maddeleri aşması durumudur. Oksidatif stresin toplam değeri; total oksidatif stres veya total oksidan status/seviye (TOS) olarak ifade edilir. Bu fenomen, aşırı reaktif oksijen türlerinin üretimi veya antioksidan tampon mekanizmasının eksikliği sonucu oluşur. Reaktif oksijen ürünleri toksiktir ve hücrenin protein, lipid ve DNA'sına zarar verir. Damar endoteli de bu durumdan kısmen etkilenmektedir.

### **2.2.7. Oksidatif Stres İndeksi (OSİ)**

Total peroksidlerin, total antioksidanlara bölünmesiyle elde edilen oransal bir indekstir. OSİ'nin yüksek olması oksidatif stresin arttığını gösterir (70, 71).

$$\text{Oksidatif Stres İndeksi (OSİ)} = \frac{\text{Total Oksidatif Stres (TOS)}}{\text{Total Antioksidan Status (TAS)}}$$

### **2.2.8. Total Antioksidan Status/Seviye (TAS)**

Total antioksidan kapasite (TAK)'yi gösterir. Normal koşullarda organizma, endojen ve eksojen serbest radikallerin oluşturduğu oksidatif stres ile mücadele eden kompleks bir antioksidan savunma sistemine sahiptir. Vücutta oluşan oksidan durumların tamponize edilmesinde kan çok önemli bir rol oynamaktadır. Kan, antioksidanların tüm vücuda dağıtılmasını sağlar (72).



TAS/TAK'ye en büyük katkı plazmada bulunan antioksidan moleküllerden gelmektedir. Plazmada serbest demiri toplayan transferrin ve seruloplazmin gibi proteinler yanında serbest radikalleri kapan zincir kırıcı antioksidanlar da bulunmaktadır. Albümin, ürik asit ve askorbik asit insan plazmasındaki total antioksidan kapasitenin % 85'inden fazlasını oluşturur. Bu fark kanda bilirubin, indirgenmiş glutation (GSH), flavanoidler, alfa-tokoferol ve beta-karoten gibi antioksidan maddelerin miktarının albümin, ürik asit ve askorbik asit miktarından az olmasından kaynaklanmaktadır. Plazmada antioksidanlar etkileşim içindedir. Bu etkileşimden dolayı bileşenlerin tek başlarına yaptıkları etkinin toplamından daha fazla bir antioksidan etki oluşmaktadır. Bu sinerjik etkiye örnek olarak; glutationun askorbatı, askorbatın da tokoferolü yeniden aktifleştirmesi verilebilir. Total antioksidan seviyesinin ölçümü, antioksidanların tek tek seviyelerinin ölçümünden daha değerli bilgiler verir. Bu yüzden kanın antioksidan düzeyi durumunu saptamada bireysel antioksidanlardan ziyade bunların toplam antioksidan değerini veren toplam antioksidan kapasite ölçümü yaygınlaşmaktadır (73, 74).

### 3. MATERYAL VE METOD

#### 3.1. Kullanılan Araç ve Gereçler

Çalışmamızda Harran Üniversitesi Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı'nda rutin olarak kullanılan şu cihazlardan yararlanılmıştır: Santrifüj (Hettich Universal 30 RF), spektrofotometre (Shimadzu RF-1501 model, Japon), derin dondurucu (New Brunswick Scientific, C54285 model), hassas terazi (0,0001 gr.'a duyarlı, Sartorius marka), dijital pH-metre (Hanna, pH 211 model, Japon) ve otomatik biyokimya analizörü (Aeroset, USA).

#### 3.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Bu çalışmada kullanılan kimyasal maddeler şunlardır: Sodyum klorür (Merck), trizma base (Sigma), trizma HCl (Sigma), hidroklorik asit (Merck), o-dianisidine (Sigma), ferroz amonyum sülfat, hidrojen peroksit (Merck), sülfürik asit (Merck), gliserol (Merck) ve xilenol orange (Sigma).

#### 3.3. Hasta ve Kontrol Gruplarının Oluşturulması

**Hasta Grubu:** Bu çalışmamızda hastanemiz acil servisine getirilen kafa travmalı hastalardan; kafa travması dışında ek patoloji saptanmayan, klinik ve laboratuvar tetkiklerinde sistemik hastalık tespit edilmeyen, alkol, sigara ve ilaç kullanmayan 74 hasta seçildi. Hasta grubunun yaş ortalaması  $22 \pm 16$  bulundu.

**Kontrol Grubu:** Kontrol grubu olarak öyküsünde herhangi bir şikayeti olmayan, fizik muayenesinde patoloji saptanmayan, klinik ve laboratuvar tetkiklerinde lokal veya sistemik hastalık tespit edilmeyen, alkol, sigara ve ilaç kullanmayan sağlıklı 70 kişi seçildi. Kontrol grubunun yaş ortalaması  $24 \pm 13$  bulundu.

#### 3.4. Örneklerin Hazırlanması

Hastanemiz acil servisine getirilen kafa travmalı hastalardan rutin olarak alınan kan örnekleri jelli biyokimya tüplerine aktarılarak 3000 rpm'de beş dakika santrifüj edilerek serumlar ayrıldı. Ayrılan serumlar TAS, TOS ve OSİ çalışılmak üzere  $-80^{\circ}\text{C}$ 'de saklandı.

#### 3.5. Total Antioksidan Seviye veya Kapasite (TAS veya TAK)

Erel tarafından, serbest radikallere karşı vücudun total antioksidan kapasitesini ölçmek için geliştirilen tam otomatik bir metottur.

### **Prensip**

$Fe^{2+}$ -o-dianisidine kompleksi hidrojen peroksit ile Fenton reaksiyonu oluşturarak OH radikalini meydana getirir. Bu güçlü reaktif oksijen türü düşük pH'da renksiz o-dianisidine molekülü ile reaksiyona girerek sarı-kahverengi dianisidyl radikallerini oluşturur. Dianisidyl radikalleri ileri oksidasyon reaksiyonlarına katılarak renk oluşumunu artırmaktadır. Ancak örneklerdeki antioksidanlar bu oksidasyon reaksiyonlarını bastırarak renk oluşumunu durdurmaktadırlar. Bu reaksiyonlar otomatik analizörde spektrofotometrik olarak ölçülerek sonuç verilmektedir (75).

### **3.6. Total Oksidan Seviye (TOS)**

Erel tarafından geliştirilen tam otomatik kolorimetrik bir yöntemdir.

### **Prensip**

Örnekte bulunan oksidanlar ferröz iyon-o-dianisidine kompleksini ferrik iyon oksitlerler. Ortamda bulunan gliserol bu reaksiyonu hızlandırarak yaklaşık üç katına çıkarmaktadır. Ferrik iyonlar asidik ortamda xyleneol orange ile renkli bir kompleks oluştururlar. Örnekte bulunan oksidanların miktarıyla ilişkili olan rengin şiddeti spektrofotometrik olarak ölçülmektedir (76).

### **3.7. Oksidatif Stres İndeksi (OSİ)**

Oksidatif Stres İndeksi (OSİ); Total Oksidan Seviye (TOS)'nin Total Antioksidan Seviye (TAS)'ye bölünmesi ile hesaplandı (77).

### **3.8. Yapılan İstatistiksel Analizler**

Ticari bir program olan Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 11.0 kullanılarak ölçüm sonuçları ile ilgili istatistiksel analizler yapıldı ve şekiller çizildi.  $p < 0,05$  anlamlı olarak kabul edildi. Gruplar arası farkı değerlendirmek için student t-testi kullanıldı. Parametreler arası ilişkileri değerlendirmek için ise korelasyon analizi yapıldı.

## 4. BULGULAR

Aşağıdaki bulgulara kaynak teşkil eden bu çalışma, Ağustos 2006-Eylül 2007 tarihleri arasında Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği'nde yapılmıştır.

**Tablo 4.** Hasta ve kontrol gruplarının fiziki özellikleri, serum parametreleri ile travma tipi, tedavi şekli, tedavi sonucu ve GKS arasındaki ilişkinin karşılaştırılması

	Hasta (n= 74)	Kontrol (n=70)	<i>p</i> değeri
<b>Yaş (Yıl)</b>	22 ± 16	24 ± 13	0,069
<b>BMI (Kg/m<sup>2</sup>)</b>	23 ± 15	25 ± 14	0,132
<b>Cinsiyet (K/E)</b>	21/53	25/45	0,412
<b>Travma Tipi</b>			
Trafik Kazası	35 (% 47,3)		
Yüksekten Düşme	26 (% 35,1)		
Darp	7 (% 9,5)		
Silahla Yaralanma	4 (%5,4)		
İş Kazası	2 (% 2,7)		
<b>Tedavi Şekli</b>			
Medikal	59 (% 79,8)		
Cerrahi	15 (% 20,2)		
<b>Tedavi Sonucu</b>			
Şifa	50 (% 67,6)		
Sekelli İyileşme	5 (% 6,8)		
Eksitus	19 (% 25,7)		
<b>Glasgow Koma Skalası</b>			
3-8	14 (% 18,9)		
9-12	40 (% 54,0)		
13-15	20 (% 27,1)		
<b>HCRP</b>	2,26 ± 4,02	0,19 ± 0,15	< 0,001
<b>WBC</b>	18,9 ± 6,9	7,03 ± 1,59	< 0,001
<b>Ürik Asit</b>	4,84 ± 2,18	3,79 ± 1,87	0,005
<b>Total Bilirübin</b>	0,64 ± 0,56	0,51 ± 0,18	0,070
<b>Albümin</b>	4,21 ± 0,73	4,07 ± ,39	0,159

Yukarıda Tablo 4'te hasta ve kontrol gruplarının bazı fiziksel özellikleri, serum parametreleri ile hastaların maruz kaldıkları travmanın tipi, tedavi şekli, tedavi sonucu ve GKS arasındaki ilişki gösterilmektedir. Bu tabloda hasta ve kontrol gruplarının yaş, cinsiyet ve vücut kitle indeksi (BMI) değerlerinin benzer olduğunu görmekteyiz.

Hasta ve kontrol gruplarında serum albümin, bilirubin ve ürik asit gibi antioksidan özellik taşıyan parametrelerde anlamlı bir farklılık saptanmadı ( $p > 0.001$ ). Yüksek sensitif bir akut faz reaktanı olan HSCRP ve beyaz küre (WBC) değerleri hasta grubunda anlamlı ölçüde yüksek bulundu ( $p < 0.001$ ).

Hastaların maruz kaldıkları kafa travmalarının tipini analiz ettiğimizde; en sık trafik kazaları (% 47.3) olmak üzere yüksekten düşmeler (% 35.1), kafaya darp (% 9.5), ateşli silah yaralanmaları (% 5.4) ve iş kazaları (%2.7) olduğunu bulduk.

Olguların % 79.8'ine medikal, % 20.2'sine cerrahi tedavi uygulandı. Tedavi gören hastaların % 67.6'sı şifa bulurken % 6.8'i çeşitli nörolojik sekellerle iyileşti. Hastaların % 25.7'si kafa travmasının primer ve/veya sekonder patolojilerine bağlı olarak eksitus oldu.

Acil servise getirildiklerinde yapılan nörolojik muayenelerinde hastaların % 18.9'unun GKS: 3-8, % 54'ünün GKS: 9-12 ve % 27.1'inin ise GKS: 13-15 olarak hesaplandı. GKS: 3-8 arasında olan hastalar ağır kafa travmalı, GKS: 9-12 arasında olanlar orta şiddetli kafa travmalı ve GKS: 13-15 arasında olanlar ise hafif kafa travmalı olarak tasnif edildi

Aşağıda Tablo 5'te hasta ve kontrol gruplarının lipid hidroperoksit (LOOH), sülfidril (SH), TOS, TAS ve OSİ seviyeleri gösterilmektedir. Burada görüldüğü gibi hasta grubunda lipid hidroperoksit (LOOH), TOS ve OSİ gibi oksidatif stres parametrelerinin seviyelerinin kontrol grubundan yüksek olduğu ( $p < 0.001$ ) bulunmuştur. Buna karşılık kafa travmalı grupta kontrol grubuna göre SH ve TAS gibi antioksidan kapasiteyi gösteren parametrelerde ise istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşüklük ( $p < 0.001$ ) saptanmıştır.

**Tablo 5.** Hasta ve kontrol gruplarında LOOH, SH, TOS, TAS ve OSİ parametrelerinin karşılaştırılması

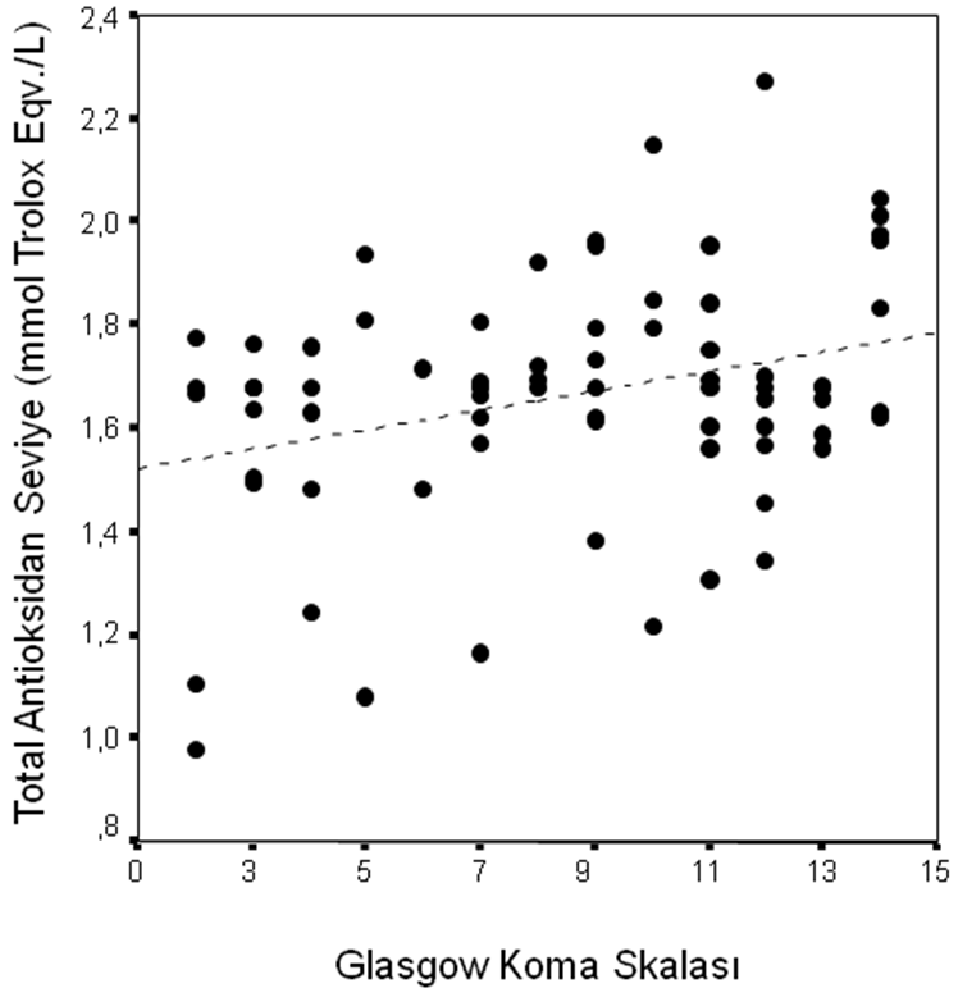
Parametreler	Hasta (n= 74)	Kontrol (n=70)	<i>p</i> değeri
<b>LOOH (<math>\mu\text{mol H}_2\text{O}_2</math> Eqv./L)</b>	8,89 $\pm$ 4,44	6,97 $\pm$ 1,49	< 0,001
<b>SH (mmol/L)</b>	0,28 $\pm$ 0,07	0,33 $\pm$ 0,06	< 0,001
<b>TOS (<math>\mu\text{mol H}_2\text{O}_2</math> Eqv./L)</b>	12,9 $\pm$ 5,8	9,9 $\pm$ 5,1	< 0,001
<b>TAS (mmol Trolox Eqv./L)</b>	1,68 $\pm$ 0,24	1,83 $\pm$ 0,12	< 0,001
<b>OSİ (Arbitrary Unite)</b>	7,94 $\pm$ 3,89	5,45 $\pm$ 2,79	< 0,001

Tablo 6’da GKS, SH, LOOH, TOS, TAS ve OSİ seviyelerinin birbirleriyle ilişkileri gösterilmiştir. Bu tabloda görüldüğü gibi GKS ile SH ve TAS arasında doğrusal bir ilişki bulunmaktadır. Yani GKS puanı arttıkça TAS ve SH artmaktadır. Oysa GKS ile TOS, OSI ve LOOH arasında ters bir korelasyon mevcuttur. Yani GKS puanı arttıkça TOS, OSI ve LOOH azalmaktadır.

**Tablo 6.** GKS, SH, LOOH, TOS, TAS ve OSI parametreleri arasındaki ilişki

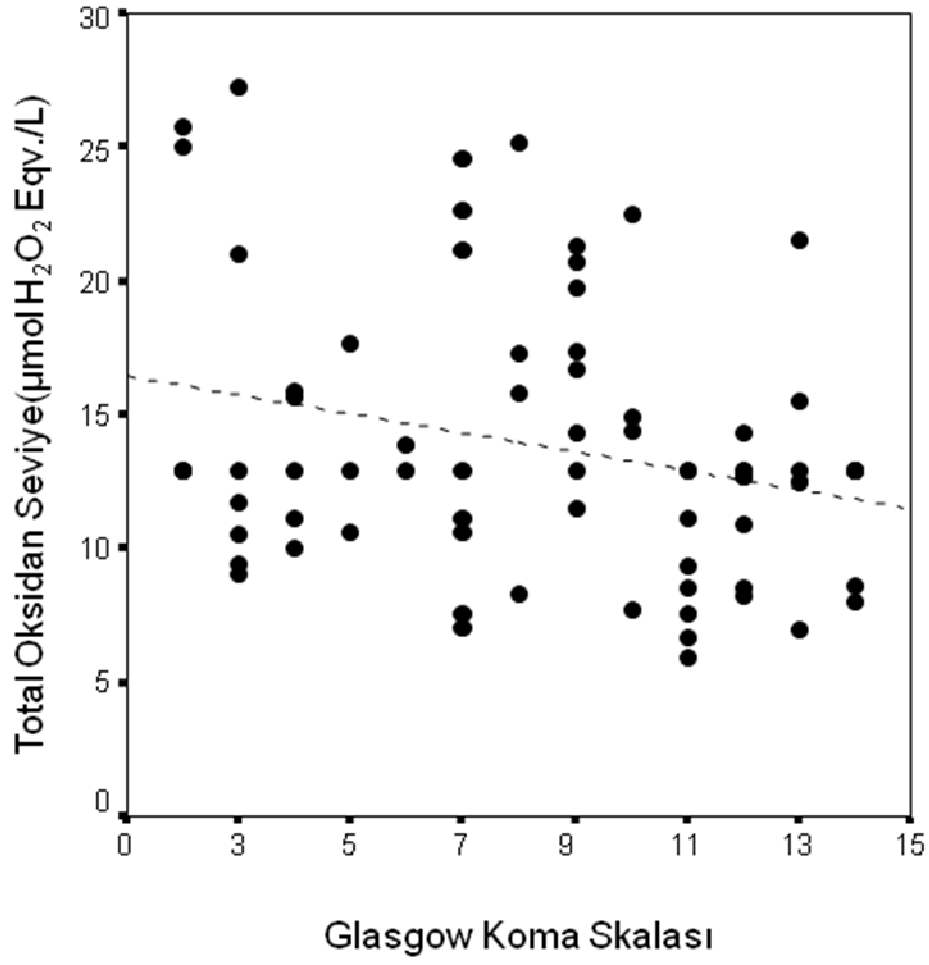
	SH	LOOH	TOS	TAS	OSI
GKS					
<i>r</i>	0,232	-0,239	-0,264	0,310	-0,358
<i>p</i>	0,047	0,040	0,023	0,007	0,002
SH					
<i>r</i>		-0,284	-0,240	0,608	-0,433
<i>p</i>		0,005	0,020	< 0,001	< 0,001
LOOH					
<i>r</i>			0,777	-0,209	0,751
<i>p</i>			< 0,001	0,043	< 0,001
TOS					
<i>r</i>				-0,151	0,911
<i>p</i>				0,145	< 0,001
TAS					
<i>r</i>					-0,480
<i>p</i>					< 0,001

Aşağıda Şekil 4-8’de GKS ile TAS, TOS, LOOH, SH ve OSİ değerleri arasındaki ilişkinin dağılımı tek tek gösterilmiştir.



Şekil 4. TAS ile GKS arasındaki ilişkinin dağılımı

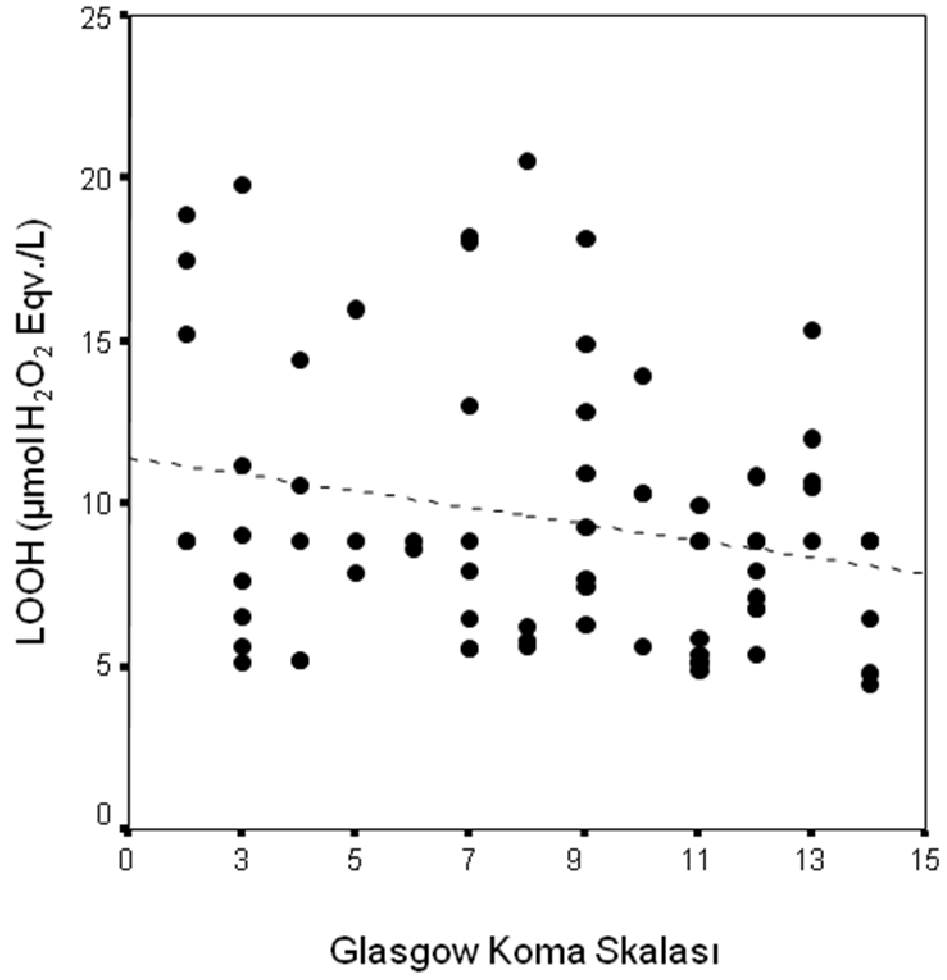
Şekil 4’de görüldüğü gibi GKS puanı düştükçe yani hastanın bilinç düzeyi kötüleştikçe TAS değeri de azalmaktadır. Başka bir ifade ile GKS ile TAS arasında doğrusal bir ilişki bulunmaktadır.



Şekil 5. TOS ile GKS arasındaki ilişkinin dağılımı

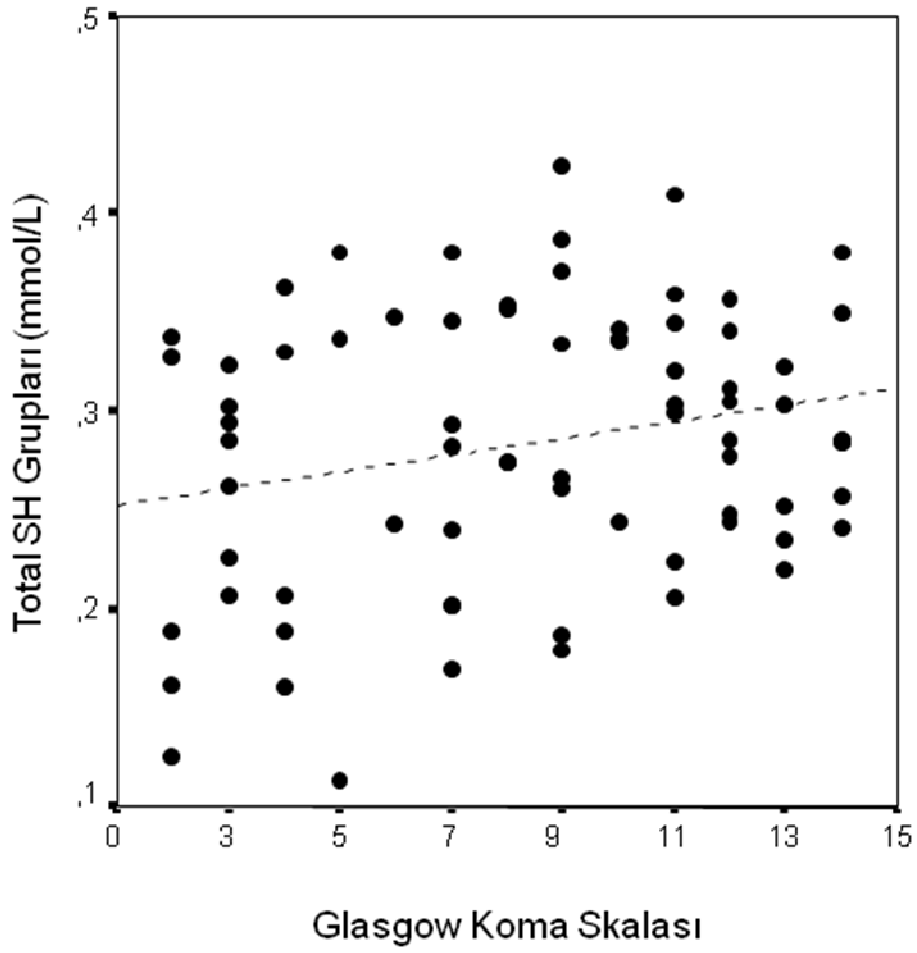
Şekil 5’de görüldüğü gibi travma şiddetine bağlı olarak letarjiden derin komaya doğru gidildikçe yani GKS değeri düştükçe oksidan stres artmakta ve TOS değeri yükselmektedir.





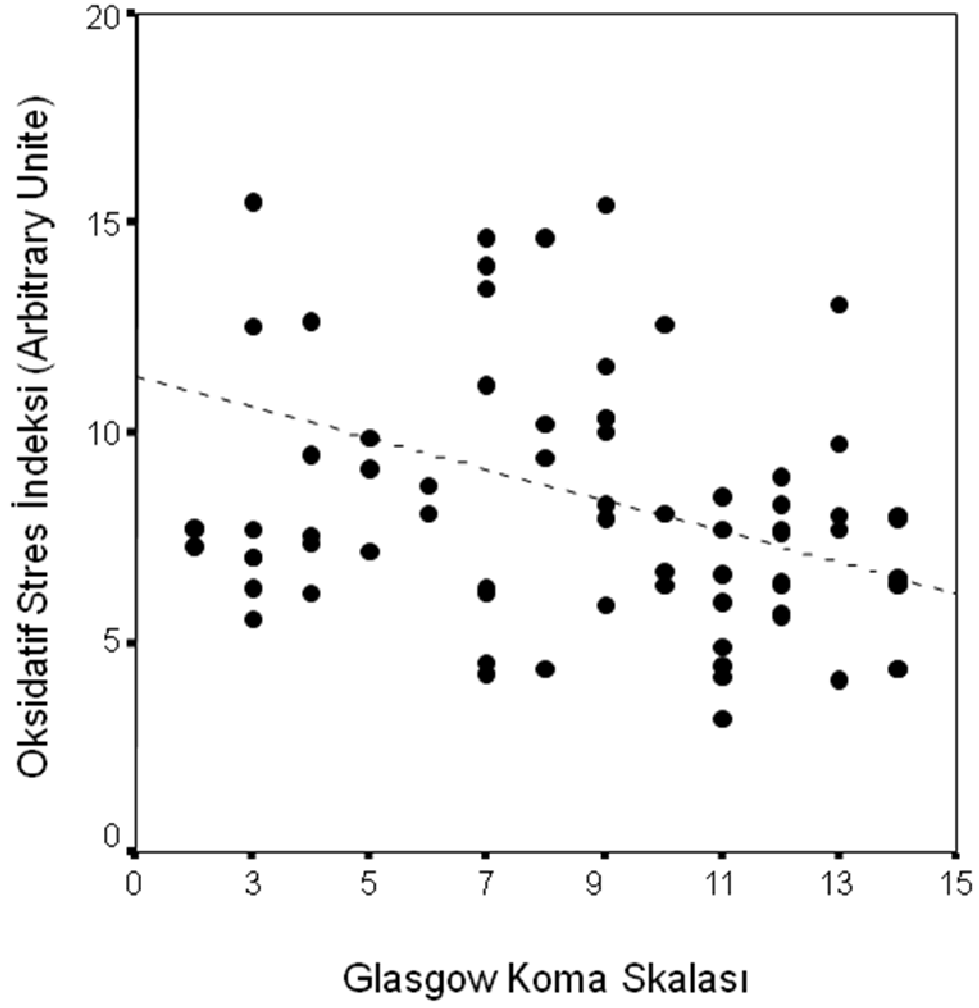
Şekil 6. LOOH ile GKS arasındaki ilişkinin dağılımı

Yine Şekil 6'da görüldüğü gibi oksidan bir madde olan lipit hidroperoksit (LOOH) değerleri hastanın GKS skoru düşükçe artış göstermektedir.



Şekil 7. Total SH grupları ile GKS arasındaki ilişkinin dağılımı

Şekil 7’de de antioksidan özellik taşıyan total SH grupları ile GKS arasında TAS ile GKS arasındakine benzer bir korelasyon olduğu görülmektedir.



Şekil 8. OSİ ile GKS arasındaki ilişkinin dağılımı

Şekil 8’de OSİ ve GKS arasında TOS veya LOOH ile GKS arasındaki ilişkiye paralel bir durum sözkonusudur.

## 5.TARTIŞMA VE SONUÇ

Kafa travmaları sonrasında primer hasarı takiben sekonder beyin hasarı meydana gelir. Sekonder hasarın ilk adımını ise posttravmatik enflamatuvar yanıt oluşturur. Nötrofillerin dokuya infiltrasyonu ile enflamasyon başlar. Nötrofillerin aktivasyonu sonucu oluşan serbest radikaller ve proteazlar kan-beyin bariyerini bozarak beyin ödemeine sebep olur. Glutamat ve aspartat gibi eksitasyon yapan amino asitler, travmatik beyin yaralanmaları sonrasında kanda yükselir. Bu amino asitler, yüksek enerjili fosfat depolarını azaltır veya serbest radikalleri arttırlar. Çeşitli klinik, epidemiyolojik ve deneysel çalışmalar, serbest radikallerin başta kanser olmak üzere birçok hastalıkla ilişkisinin olduğunu göstermektedir. Aerobik organizmalarda serbest oksijen radikalleri DNA'nın yanı sıra lipid, protein ve karbonhidrat gibi makromoleküllere hasar vermektedir. Serbest radikal hasarının en büyük kısmının en toksik radikal olan hidroksil radikaline bağlı olduğu düşünülmektedir. Kafa travmaları sonucu nöronal nitrik oksit sentetaz (nNOS) ve inflamatuvar nitrik oksit sentetaz (iNOS) enzim formları serbest radikal oluşturarak hücrede mitokondriyal fonksiyonları bozmaktadırlar. Buna karşılık kompensatuvar olarak salınan endotelial nitrik oksit sentetaz (eNOS) ise serebral mikrosirkülasyonda vazodilatasyon yaparak prognozu olumlu yönde etkilemektedir (78-83).

Literatürde kafa travmalı hastalarda oksidatif stres ve total antioksidan kapasite ölçümünü ve bunların GKS ile karşılaştırılmasını gösteren herhangi bir çalışmaya rastlanılmamıştır.

Ayçiçek ve arkadaşları (84) meningismuslu ve akut bakteriyel menenjitli çocuk hastalarda serum ve serebrospinal sıvı oksidan/antioksidan kapasiteyi araştırmışlardır. Hasta gruplarında total antioksidan seviye (askorbik asit, albümin, tiol, ürik asit, total bilirubin, katalaz ve seruloplazmin) ve total oksidan seviye (lipit hidroperoksit v.b.) ölçülmüştür. Sonuçta menenjitli ve meningismuslu çocuk hastaların serumunda total antioksidan kapasite düşük ve total oksidatif stres yüksek bulunmuştur. Ayrıca serebrospinal sıvıda total oksidatif stres, meningismuslu hasta grubunda menenjitli gruptan daha yüksek bulunmuştur.

Koroner arter hastalığı ve aterosklerozun etyopatogenezinde de serbest radikallerin rolü olduğu bilinmektedir. Surekha ve arkadaşları (85) akut miyokard infarktüsü geçiren hastalarda malondialdehit (MDA) ve nitrit/nitrat düzeylerini önemli derecede yüksek bulurken HDL ve antioksidan düzeyini anlamlı derecede düşük bulmuşlardır.

Cystatin-C (cys-C), böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kreatininden daha hassas bir göstergedir ve oksidatif stresten çok etkilenir. Koçak ve arkadaşları (86) böbrek

fonksiyonları normal olan spinal kord yaralanmalı hastalarda ve kontrol grubunda Cystatin-C, ve MDA düzeylerini ölçtüler. Spinal kord yaralanmalı hastalarda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında cys-C ve MDA düzeyleri önemli derecede düşük bulunmuştur.

Yine Villalobos ve arkadaşları (87) rat beyinde S-adenozil metionin (SAM)'in fokal iskemi ve global reperfüzyon modelinde doku oksidatif durumunu analiz etmişlerdir. Beyin thiobarbituric acid reactive substances (TBARS) üretimi, lipid peroksidasyonu ve glutation düzeyleri ölçülmüştür. Beyin iskemi-reperfüzyon modelinde TBARS üretimi artmış ve glutation içeriği azalmıştır. Böylece rat beyinde deneysel iskemi-reperfüzyon modelinde SAM'in lipid peroksidasyonunu ve oksidatif hasarı azalttığı sonucuna varılmıştır.

Aydın ve arkadaşları (88) benign prostat hiperplazisi (BPH) olan hastalarda yaptıkları çalışmada antioksidan düzeyini ölçmek için süperoksit dismutaz, katalaz ve glutation peroksidaz; oksidan seviyesini ölçmek için ise malondialdehit çalışmışlardır. Çalışmada BPH'lı hastalarda oksidatif stresin yüksek, antioksidan kapasitenin ise düşük olduğu bulunmuştur.

Glikolitik bir enzim olan ve sadece nöron hücrelerinde bulunan nöron spesifik enolaz (NSE) travmatik beyin hasarında serumda tespit edilebilmektedir. Literatürde birkaç çalışmada serum NSE düzeylerinin kafa travmalı hastalarda nöronal hasarlanmanın ciddiyetini belirlemede özgün bir marker olabileceği ileri sürülmüştür (89, 90).

Li ve arkadaşlarının (91) yaptığı çalışmada ciddi kafa travmalı hastalarda serum NSE düzeyinin prognozu belirlemedeki önemi araştırılmıştır. Bu çalışmada çeşitli derecelerde kafa travmasına maruz kalmış 40 hastanın serum NSE düzeyleri kafa travması sonrası ilk 12 saat içinde ölçülmüş ve elde edilen ortalama serum NSE düzeylerinin prognozla önemli ölçüde korele olduğu tespit edilmiştir.

Normal koşullarda organizma, serbest radikallerin oluşturduğu oksidatif stres ile mücadele eden bir antioksidan savunma sistemine sahiptir. Oluşan oksidan durumlara karşı defansın sürdürülebilmesinde kan dolaşımı çok önemlidir. Çünkü kan, antioksidanların vücudun tüm bölümlerine dağıtımını gerçekleştirir.

Total antioksidan kapasiteye en büyük katkı plazmadaki antioksidan moleküllerden gelmektedir. Plazmada serbest demiri taşıyan transferrin ve seruloplazmin gibi proteinler yanında zincir kırıcı antioksidanlar da bulunmaktadır. Albumin, ürik asit ve askorbik asit insan plazmasındaki total antioksidan kapasitenin % 85'inden fazlasını oluşturur.

Biz bu çalışmada akut kafa travmalı hastaların kanlarında Erel (76, 77) tarafından geliştirilen metotlarla TOS, TAS değerlerini ölçtük ve OSİ'ni hesapladık. TAS ölçüm yöntemiyle serumda bulunan total -SH, ürik asit ve bilirubin gibi birçok antioksidan ajan

ölçüldü. Akut kafa travmalı hastalarda plazma total antioksidan seviyelerinde kontrol grubuna göre anlamlı bir fark olduğu görüldü. Plazmada bulunan hidroksil, hidrojen peroksit, singlet oksijen, lipid hidroperoksit, superoksit gibi serbest radikallerin sebep olduğu oksidatif stresi ölçmek için Erel tarafından geliştirilen TOS ölçüm metodu kullanıldı. Kafa travmalı hastaların serum TOS seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde yüksek bulundu. Organizmada serbest radikallerin oluşumundan sonra etkisizleştirilmesini sağlayan güçlü antioksidan savunma sistemleri bulunmaktadır. Serbest radikallerin oluşum hızı ile etkisizleştirilme hızı dengede olduğu sürece, organizma bu bileşiklerden etkilenmemektedir. Buna karşılık vücudun savunması azalır veya bu zararlı bileşiklerin oluşum hızı sistemin savunma gücünü aşarsa denge bozulmakta ve serbest radikallerin zararlı etkileri ortaya çıkmaktadır. Oksidatif stresin dengede olup olmadığını saptamak için ise OSİ hesaplandı ve akut kafa travması geçirmiş hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksek olduğu tespit edildi.

Özet olarak bu çalışmadan elde edilen bulgular ve bunlardan çıkarılan sonuçlar şunlardır:

1.Kafa travmaları sonucu primer hasarı takiben oluşan sekonder beyin hasarının fizyopatolojisinde serbest radikaller ve oksidatif stres önemli bir rol oynamaktadır.

2.Kafa travmalı hastalarda TOS ve OSİ artmakta, TAS azalmaktadır.

3.GKS ile TOS, TAS ve OSİ arasında değişik şekillerde ilişki bulunmaktadır.

4.GKS ile TAS arasında doğrusal bir korelasyon bulunmakta olup, GKS puanı düştükçe yani kafa travmasının şiddeti arttıkça TAS azalmaktadır. Buna göre kafa travmalı hastalarda travmanın şiddetini ve prognozunu belirlemede serum TAS düzeyi, NSE gibi GKS skoruna alternatif ve objektif bir ölçüt olarak kullanılabilir. Ancak bu konuda daha çok sayıda ve geniş çalışmalar yapılması gerekmektedir.

5.Kafa travmalı hastalarda TAS'ı artırıp TOS'u azaltarak iyileşme sürecine katkıda bulunmak amacıyla lipit antioksidanlar ve glutamat reseptör antagonistleri yanında, başta A, C ve E vitaminleri olmak üzere antioksidan etkili vitamin ve minerallerin kullanılmasının yararlı olacağını ve prognozu olumlu yönde etkileyeceğini düşünmekteyiz.

## 6. KAYNAKLAR

1. Rengachary S, Ellenbogen R. Principles of Neurosurgery. Second ed, New York, 2005: 1-34.
2. Youmans JR. Neurological Surgery. Third ed, vol 3, Philadelphia, 1990: 1965-2016.
3. Cooper PR. Head Injury. Second ed, Baltimore, 1987: 72-88.
4. Narayan RK, Wilberger JE, Povlishock JT. Neurotrauma. New York, 1996: 31-41.
5. Greenberg MS. Handbook of Neurosurgery. Fifth ed, Theme, Florida, 2001: 626-685.
6. Jennet B, Teasdale G. Assessment of coma and impaired consciousness: A practical scale. Lancet, 1974: 81-84.
7. Stein SC, Ross SE. Moderate head injury: A guide to initial management. J Neurosurg, 1992; 77: 562-564.
8. Youmans JR, Contant CF, Narayan RK. Neurological Surgery. Fourth ed, vol 3, Philadelphia, 1996: 1792-1812.
9. Luerson TG, Klauber MR, Marshall F. Outcome from head injury related to patient's age: A longitudinal prospective study of adult and pediatric head injury. J Neurosurg, 1988; 68: 409-416.
10. Asano T, Ohno K, Takada Y, Suzuki R, Hirakawa K, Monma S. Fractures of the floor of the anterior cranial fossa. J Trauma, 1995; 39(4): 702-706.
11. Cooper PR. Head Injury. Third ed, Baltimore, 1993: 115-136.
12. Atkin G, Watkins L, Rich P. Bilateral sensoryneural hearing loss complicating basal skull fracture. Br J Neurosurg, 2002; 16(6): 597-600.
13. Lobato RD, Rivas JJ, Cordobes F. Acute epidural hematoma: An analysis of factors influencing the outcome of patients undergoing surgery in coma. J Neurosurg, 1988; 68: 48-57.
14. Baykaner K, Alp H, Ceviker N. Observation of 95 patients with extradural hematoma and review of the literature. Surg Neurol, 1988; 30:339-341.
15. Seeling JM, Becker DP, Miller JD. Traumatic acute subdural hematoma: Major morbidity reduction in comatose patients treated within four hours. N Eng J Med, 1981; 304:1511-1518.
16. Sato S, Suzuki J. Ultrastructural observations of the capsule of chronic subdural hematoma in various clinical stages. J Neurosurg, 1975; 43:569-578.
17. Hamilton MG, Frizzell JB, Tranmer BI. Chronic subdural hematoma: The role for craniotomy reevaluated. Neurosurgery, 1993; 33:67-72.
18. Richter HP, Klein HJ, Schafer M. Chronic subdural haematomas treated by enlarged burr hole craniotomy and closed system drainage: Retrospective study of 120 patients. Acta Neurochir, 1984; 71: 179-188.
19. Rivano C, Barzone M, Carta F. Traumatic intracerebral hematomas: 72 cases surgically treated. J. Neurosurg Sci., 1980; 24:77-84.
20. Erdoğan E, Gönül E, Seber N. Craniocerebral Gunshot Wounds. Neurosurgery Quarterly, 2002; 12(1): 1-18.
21. Kaufman HH. Civilian gunshot wounds to the head. Neurosurgery, 1993; 32:962-964.
22. El Gindi S, Salama M, Tawfik E. A review of 2000 patients with craniocerebral injuries with regard to intra and other vascular complications. Acta Neurochir, 1979; 48: 237-244.
23. Batjer HH, Loftus CM. Textbook of Neurological Surgery, Principles and Practice. Vol. 3, Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2003: 2889-2894.
24. Yablon SA. Posttraumatic seizures. Arch Phys Med Rehabil, 1993; 74: 983-1001.

25. Batjer HH, Loftus CM. Textbook of Neurological Surgery, Principles and Practice. Vol. 3, Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2003: 2803-2814.
26. Lee K, Bae W, Park Y. The patogenesis and fate of traumatic subdural hygroma. Br J Neurosurg, 1994; 8: 551-558.
27. Eljamel M, Foy P. Acute traumatic CSF fistulae: The risk of intracranial infection. Br J Neurosurg, 1990; 4: 381-385.
28. Tomita T. Neurosurgery. Second ed, vol. 2, New York, McGraw-Hill, 1996: 2757-2761.
29. Jennett B, Snoek J, Bond M. Disability after severe head injury: Observations on the use of the Glasgow Outcome Scale. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1981; 44: 285-293.
30. Doty R, Yousem D, Pham L. Olfactory dysfunction in patients with head trauma. Arch Neurol, 1985; 54: 1131-1140.
31. Batjer HH, Loftus CM. Textbook of Neurological Surgery, Principles and Practice. Vol. 3, Philadelphia, Lippincott Williams and wilkins, 2003: 2908-2922.
32. Cheseman KH, Slater TF. An introduction to free radical biochemistry. Br Med Bull, 1993; 49(3): 481-93.
33. Erden M. Serbest Radikaller. Temel Tıp Bilimleri Dergisi, 1992; 12: 201-207.
34. McCord JM. Human disease, free radicals and the oxidant/antioxidant balance. Clin Biochem, 1993; 26(5): 351-7.
35. Halliwell B. Reactive oxygen species in living systems: Source, biochemistry and role in human disease. Am J Med, 1991; 91(3): 14-22.
36. Dizdaroğlu M. Chemical Determination of free radical-induced damage to DNA. J Free Radical Biolog & Medicine, 1993; 61: 225-242.
37. Slater TF. Free radical mechanism in tissue injury. J. Biochem, 1984; 222: 1-15.
38. Tappel AL, Dillard JC. Invivo lipid peroxidation measurement via exhaled pentane and protection by vitamin E. J Federation Proceedings, 1981; 40:174-178.
39. Moncada S, Palmer RMJ, Higs EA. Nitric oxide: Physiology, patophysiology and pharmacology. Pharmacol Review, 1991; 43(29): 109-137.
40. Knowles RG, Moncada S. Nitric oxide synthase in mammals. J Biochem, 1994; 298: 249-258.
41. Marletta MA. Nitric oxide synthase structure and mechanism. J Biol Chem, 1993; 268: 123-125.
42. Myatt L, Rosenfield RB, Eis ALW. Nitrotyrosine residues in placenta: Evidence of peroxynitrite formation and action. J Hypertension, 1996; 28: 488-493.
43. Barber D, Harris S. Oxygen free radicals and antioxidants: A review. Am Pharm, 1994; 34(9): 26-35.
44. Halliwell B, Gutteridge JM. Role of free radicals and catalytic metal ions in human disease: An overview. Methods Enzymol, 1990; 186: 1-85.
45. Akkuş İ. Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri. 1. basım, Mimoza Yayınları, Konya, 1995: 1-122.
46. Chopineau J, Sommier MF, Sautou V. Evaluation of free radical production in an ischaemia-reperfusion model in the rabbit using a tourniquet. J Pharm Pharmacol, 1994; 46(6): 519-20.
47. Bellavite, P. The superoxide-forming enzymatic system of phagocytes. Free Radic Biol Med, 1988; 4(4): 225-61.
48. Das DK, Maulik N. Antioxidant effectiveness in ischemia-reperfusion tissue injury. Methods Enzymol, 1994; 233: 601-10.
49. Grace PA. Ischaemia-reperfusion injury. Br J Surg, 1994; 81(5): 637-47.
50. Korfalı E, Kahveci N. Serebral İskeminin Patofizyolojisi. Temel Nöroşirürji. 1. basım, 1. cilt, Türk Nöroşirürji Derneği Yayınları, Ankara, 2005: 384-386.



51. Niki E. Antioxidants in relation to lipid peroxidation chemistry and physics of lipids, 1987; 44: 227-253.
52. Braugher M, Chose L, Pregenter F. Oxidation of ferrous iron during peroxidation of lipid substrates. *J Biochemica and Biophysica Acta*, 1987; 921: 457-464.
53. Logani MK, Davies RE. Lipid oxidation: Biologic effects and antioxidants. *J Lipids*, 1985; 15: 6-12.
54. Valenzuela A. The biological significance of malondialdehyde determination in the assesment of tissue oxidative stress. *Life Sci*, 1991; 48(4): 301-9.
55. Reznick AZ, Cross CE, Hu ML, Suzuki YJ, Khwaja S, Safadi A. Modification of plasma proteins by cigarette smoke as measured by protein carbonyl formation. *J Biochem*, 1992; 286: 607-611.
56. Mccord JM. Human disease, free radicals and the oxidant/antioxidant balance. *J Clin Biochem*, 1993; 26: 351-357.
57. Freeman BA, Crapo JD. Biology of Free Radical Disease and Tissue Injury. *Lab Invest*, 1982; 47: 412-426.
58. Baynes JW. Role of oxidative stres in development of complications in diabetes. *Diabetes*, 1991; 40(4): 405-12.
59. Seven A, İnci F, Civelek S, Burçak G, İnci E, Korkut N. Larenks kanserli olgularda lipid peroksidasyon ve antioksidan statü göstergelerinin dokuda incelenmesi. *Türk Orl Arşivi*, 1998; 36: 33-6.
60. Ceballos I, Picot J, Trivier M, Nicole A, et al. Age-correlated modifications of copper-zinc superoxide dismutase and glutathione-related enzyme activities in human erythrocytes. *Clin Chem*, 1992; 38(1): 66-70.
61. Petkau A. Scientific basis fort the clinical use of superoxide dismutase. *Cancer Treat Rev*, 1986; 13(1): 17-44.
62. Aebi H. Catalase in vitro. *Methods Enzymol*, 1984; 105: 121-26.
63. Spallholz JE. Selenium and glutathione peroxidase: Essential nutritnt and antioxidant component of the immune system. *Adv Exp Med Biol*, 1990; 262: 145-58.
64. Murrell GA, Francis MJ, Bromley L. Modulation of fibroblast proliferation by oxygen free radicals. *J Biochem*, 1990; 265(3): 659-65.
65. Miguel J, Fleming J. Antioxidation, Metabolic Rate and Aging in Drosophila. *Arch Geriatr*, 1982; 1-59.
66. Hennekens C. Health promotion and diseqse prevention the role of antioxidant vitamins. *The Am J of Medicine*, 1994; 97 (Suppl.): 3.
67. Sies H, Stahl W, Sunguist A. Antioxidant Functions of Vitamins. *New York Academy of Sciences*, 1994: 7-20.
68. Liebler CD. Antioxidant Reactions of Carotenoids. *New York Academy of Sciences*, 1994: 20-30.
69. Lun G, Dale GL, Bcutler E. Transport Accounts for Glutathione Turnover in Human Eritrocytes. *Biochem Biophys Res Comm*, 1986; 139: 538-44.
70. Harma M, Erel O. Oxidative stres in women with preeclapsia. *Am J Obstet Gynecol*, 2005; 192(2): 656-57.
71. Harma M, Erel O. Measurement of the total antioxidant response in preeclampsia with a novel automated method. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2005; 118(1): 47-51.
72. Yao JK, Reddy R, McElhinny LG, et al. Reduced status of plasma total antioxidant capacity in schizophrenia. *Schizophr Res*, 1998; 31(1): 1-8.
73. Ghiselli A, Serafini M, Natella F, et al. Total antioxidant capacity as a tool to assess redox status: Critical view and experimental data. *Free Radic Biol Med*, 2000; 29(11): 1106-14.

74. Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clin Biochem*, 2004; 37(2): 112-9.
75. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *J Clin Biochem*, 2005; 47: 119-29.
76. Harma M, Harma M, Koçyiğit A, Erel O. Increased DNA damage in patients with complete hydatiform mole. *J Mutation Research*, 2005; 583: 49-54.
77. Sabitha KE, Shyamaladevi CS. Oxidant and antioxidant activity changes in patients with oral cancer and treated with radiotherapy. *Oral Oncol*, 1999; 35: 273-277.
78. Olusi SO. Obesity is an independent risk factor plasma lipid peroxidation and depletion of erythrocyte cytoprotective enzymes in humans. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2002; 26: 1159-1164.
79. Ray G, Batra S, Shukla NK, Deo S, Raina V, Ashok S, Husain SA. Lipid peroxidation free radical production and antioxidant status in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*, 2000; 59: 163-170.
80. Fenn WO, Gerschman R, Gilbert DC. Mutagenic effects of high oxygen tension on *E. coli*. *Proc Notl Acad Sc*, 1997; 43: 1027-1032.
81. Rikans LE, Hornbrook LR. Lipid peroxidation, antioxidants and aging. *Biochem Biophys Acta*, 1997; 1362: 116-127.
82. Anafarta K, Göğüş O, Bedük Y, Arıkan N. *Temel Üroloji*, 1988: 835-837.
83. Uzan M, Tanrıover N, Bozkuş H. Nitric oxide metabolism in the cerebrospinal fluid of patients with severe head injury: Inflammation as a possible cause of elevated NO metabolites. *Surg Neurol*, 2001; 56 (6): 350-356.
84. Ayçiçek A, Iscan A, Erel O, Akcalı M, Selek S. Total antioxidant/oxidant status in meningism and meningitis. *Pediatr Neurol*, 2006; 35: 382-386.
85. Surekha RH, Srikanth BB, Jharna P, Ramanchandra RV, Dayasagar RV, Jyoth A. Oxidative stress and total antioxidant status in myocardial infarction. *Singapore Med J*, 2007; 48(2):137-142.
86. Koçak H, İyidoğan Y, Gürdöl F, Koçak T, Esin D. The relation between serum MDA and cystatin C levels in chronic spinal cord injury patients. *Clinical Biochemistry*, 2005; 38: 1034-10037.
87. Villalobos MA, De La Cruz JP, Cuerda MA, Ortiz P, Smith-Agreda JM, Sanchez De La Cuesta F. Effect of S-adenosyl-L-methionin on rat brain oxidative stress damage in a combined model of permanent focal ischemia and global ischemia-reperfusion. *Brain Research*, 2000; 833: 31-40.
88. Aydın A, et al. Oxidative stress and antioxidant status in non-metastatic prostate cancer and benign prostatic hyperplasia. *Clinical Biochemistry*, 2006; 39: 176-179.
89. Day IN, Thompson RS. Levels of immunoreactive aldolase C, creatine kinase B neuronal and non-neuronal enolase and 14-3-3 protein in circulating human blood cells. *Clinica Chimica Acta*, 1984; 136: 219-28.
90. Royds JA, Timperley WR, Taylor CB. Levels of enolase and other enzymes in the cerebrospinal fluid as indices of pathological change. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 1981; 44: 1129-35.
91. Li N, Shen JK, et al. Neuron specific enolase and S-100B in outcome prediction of severe head injury. *Chin J Traumatol*, 2004; 7: 156-68.