

T.C.  
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
NÖROŞİRÜRJİ ANABİLİM DALI

DENEYSEL Kafa TRAVMASI HASARINDA  
DEKSAMETAZONUN NİTRİK OKSİT VE  
BEYAZ KAN HÜCRESİ DÜZEYLERİNE ETKİSİYLE  
NÖROPROTEKTİVİTESİNİN İNCELENMESİ

UZMANLIK TEZİ  
Dr. ÖZGÜR DEMİR

YRD. DOÇ. DR. NEJMİ KIYMAZ  
TEZ DANIŞMANI

Referans gösterilerek tezimden faydalanılabilir.

VAN 2004

**İÇİNDEKİLER**

<b>1. ÖNSÖZ.....</b>	<b>1</b>
<b>2. ÖZET.....</b>	<b>2</b>
<b>3. İNGİLİZCE ÖZET.....</b>	<b>4</b>
<b>4. GİRİŞ VE AMAÇ.....</b>	<b>5</b>
<b>5. GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>9</b>
<b>5.1. Tanımlar.....</b>	<b>9</b>
<b>5.1.1. Kranial kemik kırıkları .....</b>	<b>9</b>
<b>5.1.2. Fokal yaralanmalar .....</b>	<b>9</b>
<b>5.1.3. Diffüz yaralanmalar.....</b>	<b>10</b>
<b>5.2. Kafa Travması Şekilleri.....</b>	<b>11</b>
<b>5.2.1. Minör (hafif) kafa travması.....</b>	<b>12</b>
<b>5.2.2. Şiddetli (ağır) kafa travması.....</b>	<b>12</b>
<b>5.3. Tarihçe.....</b>	<b>13</b>
<b>5.4. Etiyoloji.....</b>	<b>14</b>
<b>5.5. Görülme sıklığı Ve Diğer İstatiksel Bilgiler.....</b>	<b>15</b>
<b>5.6. Kafa Travmalarının Fیزیopatolojisi.....</b>	<b>16</b>
<b>5.6.1. Kafa travmasının niteliği.....</b>	<b>17</b>
<b>5.6.2. Kafa travmasına organizmanın verdiği karşılık.....</b>	<b>18</b>
<b>5.6.2.1. Serebral kan akımı (SKA).....</b>	<b>20</b>
<b>5.6.2.2. Serebral perfüzyon basıncı (SPB).....</b>	<b>20</b>
<b>5.6.2.3. Serebravasküler damar direnci (SVD).....</b>	<b>21</b>
<b>5.7. İntraserebral Bariyerler.....</b>	<b>22</b>
<b>5.8. Beyin Ödemi.....</b>	<b>23</b>
<b>2.8.1. Vazojenik ödem.....</b>	<b>23</b>
<b>2.8.2. Sitotoksik ödem.....</b>	<b>25</b>
<b>5.9. İntrakranial Basınç ve Hacim – Basınç İlişkileri.....</b>	<b>25</b>

5.9.1. Hacim basınç cevabı (HBC).....	26
5.9.2. Hacim basınç indeksi (HBI).....	26
5.10. Beynin Kimyasal Yapısı.....	27
5.11. İskemik Beyin Hasarında Hücresel ve Moleküler Mekanizmalar.....	28
5.11.1. Kalsiyum bağımlı hasar.....	28
5.11.2. Asidoza bağılı hasar.....	31
5.11.3. Oksidatif stres.....	34
5.12. Nitrik Oksit (NO).....	35
5.13. Kafa Travması ve Beyaz Kan Hücresi (WBC).....	41
5.14. Kafa Travmalarında Tedavi.....	42
5.15. Kafa Travmalarında Steroidlerin Yeri.....	46
5.16. Kafa Travmasının Gelecekteki Tedavisi.....	47
6. MATERYAL VE METODLAR.....	50
6.1. Kafa Travması Prosedürü.....	50
6.2. Nitrit Tayini.....	51
6.3. Nitrat Tayini.....	52
6.4. Beyaz Kan Hücresi (WBC) Tayini.....	53
6.5. İstatistiksel Analiz.....	53
7. BULGULAR.....	54
7.1. Serum Nitrit Düzeyleri.....	54
7.2. Serum Nitrat Düzeyleri.....	56
7.3. Serum Nitrit + Nitrat Düzeyleri.....	58
7.4. Kan Beyaz Hücre (WBC) Düzeyleri.....	60
8. TARTIŞMA.....	62
9. SONUÇ.....	72

<b>10. KAYNAKLAR.....</b>	<b>74</b>
<b>11. ÖZGEÇMİŞ.....</b>	<b>82</b>
<b>12. KISALTMALAR.....</b>	<b>83</b>



## ÖNSÖZ

Yapılan bu çalışmada, kafa travmasında sekonder serebral hasar oluşumunda etkili olduğu düşünülen nitrik oksit (NO) ve beyaz kan hücresi (WBC) düzeylerini araştırmak ve kafa travması hasarının tedavisinde bugün etkinliği halan tartışmalı olan deksametazonun NO ve WBC düzeylerine etkisiyle nöroprotektivitesi deneysel olarak araştırmak amaçlanmıştır. Asistanlığım süresince her türlü desteğini esirgemeyen tez danışman hocam Sayın Yard. Doç. Dr. Nejmi KIYMAZ'a, Nöroşirürji Anabilim Dalının tüm öğretim üyelerine, çalışma arkadaşlarıma ve bu çalışmada yardımlarını esirgemeyen Sayın Yard. Doç. Dr. Suat EKİN ve Sayın Yard. Doç. Dr. Hanefi ÖZBEK'e teşekkür ediyorum.....

## ÖZET

Yapılan çalışmanın amacı kafa travmasında patolojik düzeylerde artarak sekonder serebral hasar oluşumunda etkili olduğu düşünülen nitrik oksit (NO) ve beyaz kan hücresi (WBC) düzeylerini araştırmak ve kafa travmasında bugün etkinliği halan tartışmalı olan deksametazonun NO ve WBC düzeylerine etkisiyle nöroprotektivitesini deneysel olarak araştırmaktır. Bu amaçla Spruge-Dawley erişkin erkek ratların bir grubuna travma oluşturulmadan (kontrol grubu, n=10), bir başka gruba oluşturulan kafa travması sonrasında 6. ve 24. saatlerde (travma grubu, n=10), bir diğer gruba da oluşturulan kafa travması sonrasında 1. ve 12. saatlerde uygulanan intraperitoneal deksametazon 10 mg/kg terapisi sonrasında 6. ve 24. saatlerde (travma ve deksametazon grubu, n=10) kan NO ve WBC düzeylerine bakıldı. NO düzeyi tayini metabolitleri olan nitrit ve nitratın serum düzeyleri tayini ile yapıldı. Kontrol grubunda serum nitrit düzeyi  $3.16 \pm 0.23 \mu\text{mol/L}$ , serum nitrat düzeyi  $68.03 \pm 5.41 \mu\text{mol/L}$  ve kan WBC düzeyi  $7 \pm 0.53 /\text{mm}^3$  olarak tespit edildi. Travma grubunda serum nitrit düzeyleri posttravmatik 6. saatte  $5.35 \pm 0.68 \mu\text{mol/L}$  ( $p<0.01$ ) ve posttravmatik 24. saatte  $5.28 \pm 0.41 \mu\text{mol/L}$  ( $p<0.05$ ) olarak tespit edilirken serum nitrat düzeyleri posttravmatik 6. saatte  $98.91 \pm 5.09 \mu\text{mol/L}$  ( $p<0.05$ ) ve posttravmatik 24. saatte  $102.8 \pm 9.07 \mu\text{mol/L}$  ( $p<0.05$ ) olarak tespit edildi. Travma ve deksametozon grubunda serum nitrit düzeyleri posttravmatik 6. saatte  $5.27 \pm 0.47 \mu\text{mol/L}$  ( $p<0.01$ ) ve posttravmatik 24. saatte  $6.35 \pm 0.18 \mu\text{mol/L}$  ( $p<0.001$ ) olarak tespit edilirken serum nitrat düzeyleri posttravmatik 6. saatte  $104.6 \pm 9.79 \mu\text{mol/L}$  ( $p<0.01$ ) ve posttravmatik 24. saatte  $115.2 \pm 5.59 \mu\text{mol/L}$  ( $p<0.01$ ) olarak tespit edildi. Travma grubunda WBC kan düzeyleri posttravmatik 6. saatte  $11.83 \pm 1.39 /\text{mm}^3$  ( $p<0.05$ ) ve posttravmatik 24. saatte  $13.23 \pm 0.62 /\text{mm}^3$  ( $p<0.01$ ) olarak tespit edilirken travma ve deksametozon grubunda WBC kan düzeyleri posttravmatik 6. saatte  $7.52 \pm 0.31 /\text{mm}^3$  ( $p<0.05$ ) ve posttravmatik 24. saatte  $10.88 \pm 1.53 /\text{mm}^3$  ( $p<0.05$ ) olarak bulundu. Oluşturulan kafa travması sonrasında serum NO (nitrit ve nitrat) ve kan WBC düzeylerindeki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunurken, kafa travması ile birlikte deksametazon terapisi uygulanan ratların serum NO ve WBC düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptanırken, travma grubuna göre azalma saptanmadı. Yapılan çalışmada hem antiödem – antiinflamatuvar etkisinin hem de membran stabilizasyonu ile salınım engelleyici etkisi olduğu bilinen deksametozonun, NO ve WBC üzerine belirgin bir

inhibisyon oluşturmadığı görülmüştür. Kafa travmasında kullanımı tartişılan deksametozon kafa travması sonrası oluşan sekonder serebral hasarı önlemede NO ve WBC üzerinden etkisiz bulunmuştur.



## SUMMARY

Aim of this study is to investigate blood levels of nitric oxide (NO) and white blood cell (WBC) which increase pathologically and cause secondary cerebral injury in head trauma and to investigate neuroprotectivity of dexamethasone which's effect on head trauma is still controversial with effects on blood levels of NO and WBC. For this aim male and adult Sprague Dawley rats divided into three groups; rats with no trauma (control group, n=10), rats with head trauma (trauma group, n=10) and rats with head trauma and intraperitoneal dexamethasone therapy (trauma and dexamethasone group, n=10). Intraperitoneal therapy with dexamethasone (10 mg/kg) was applied 1 and 24 hours after trauma. Blood samples for NO and WBC were drawn for control group, 6 and 24 hours after trauma for trauma group and trauma and for dexamethasone group. For assay of NO blood level, nitrite and nitrate which are metabolites of NO, blood levels were used. In control group blood nitrite level was determined as  $3.16 \pm 0.23 \mu\text{mol/L}$ , blood nitrate level was determined as  $68.03 \pm 5.41 \mu\text{mol/L}$  and blood WBC level was determined as  $7 \pm 0.53 /\text{mm}^3$ . In trauma group blood nitrite level was determined as  $5.35 \pm 0.68 \mu\text{mol/L}$  ( $p < 0.01$ ) 6 hours after trauma and  $5.28 \pm 0.41 \mu\text{mol/L}$  ( $p < 0.05$ ) 24 hours after trauma. In trauma group blood nitrate level was determined as  $98.91 \pm 5.09 \mu\text{mol/L}$  ( $p < 0.05$ ) 6 hours after trauma and  $102.8 \pm 9.07 \mu\text{mol/L}$  ( $p < 0.05$ ) 24 hours after trauma. In trauma and dexamethasone group blood nitrite level was determined as  $5.27 \pm 0.47 \mu\text{mol/L}$  ( $p < 0.01$ ) 6 hours after trauma and  $6.35 \pm 0.18 \mu\text{mol/L}$  ( $p < 0.001$ ) 24 hours after trauma. In trauma and dexamethasone group blood nitrate level was determined as  $104.6 \pm 9.79 \mu\text{mol/L}$  ( $p < 0.01$ ) 6 hours after trauma and  $115.2 \pm 5.59 \mu\text{mol/L}$  ( $p < 0.01$ ) 24 hours after trauma. In trauma group blood WBC level was determined as  $11.83 \pm 1.39 /\text{mm}^3$  ( $p < 0.05$ ) 6 hours after trauma and  $13.23 \pm 0.62 /\text{mm}^3$  ( $p < 0.01$ ) 24 hours after trauma. In trauma and dexamethasone group blood nitrite level was determined as  $7.52 \pm 0.31 /\text{mm}^3$  ( $p < 0.05$ ) 6 hours after trauma and  $10.88 \pm 1.53 /\text{mm}^3$  ( $p < 0.05$ ) 24 hours after trauma. After head trauma blood levels of NO and WBC increased statistically. But dexamethasone therapy didn't decrease blood levels of NO and WBC according to trauma group but increased statistically in head injured rats. Although dexamethasone has antiedema – antiinflammatory and membrane stabilizing effects, dexamethasone didn't reduce blood levels of NO and WBC. So dexamethasone is not effective on secondary cerebral injury which occurs after head trauma by reducing blood NO and WBC levels.

#### 4. GİRİŞ VE AMAÇ

Kafa travmaları (KT) tüm vücut travmalarının yarısını oluştururlar. Santral sinir sisteminin fatal sonuçlu hastalıklarında ise ikinci sırayı işgal ederler ve genel olarak ölümlerin kalp hastalığı ve kanserlerden sonra üçüncü nedenini oluştururlar (1). 1-44 yaş grubunda ise ölüme neden olmada birinci sırayı alırlar. Toplumda her 100.000 kişiden ortalama 350-500 kişi değişik tip ve derecelerde kafa travmasına maruz kalarak hastanelere yatmaktadır. Bunların 100.000'de 24'ü hayatlarını kaybetmektedirler (1, 2).

Sadece Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde bir yılda çeşitli nedenlerden 70.000-150.000 kişi kranio-serebral travmadan hayatlarını kaybetmekte, bunun en az üç katı sakat kalmakta ve 25.000 kişi kadar da kronik olarak hastaneye yatırılmak zorunluluğunda kalmaktadırlar (2, 3, 4).

Türkiye'de KT en çok trafik kazaları nedeniyle olmaktadır. Ülkemizde yılda ortalama 70.000 civarında trafik kazası olmakta ve bu kazalarda 5000-7000 kişi hayatlarını kaybederken 60.000-70.000 kişi de yaralanmaktadır. Hastaların yarısı hemen kaza yerinde ve ilk dakika veya saatlerde ölmektedirler. Hastanelere ve acil servislere başvuran hastaların ortalama beşte birini (%20) kafa travmaları oluştururlar (1, 5).

Kafa travmalı hastaların önemli bir bölümü travma anında veya hastaneye nakli esnasında hayatlarını kaybederler. Bu yüzden nöroşirürjisyenin sonuca etkisi sınırlı sayıda ve hastanelere canlı gelebilmiş hasta üzerindedir. Nöroşirürji ve yoğun bakım ünitesi (YBÜ) gözetimine girmiş hastalarda bile çeşitli merkezlerin istatistiklerine göre mortalite ortalama %40 civarındadır. Bu kadar yüksek morbidite ve mortaliteye sebep olan KT'yi alt etmek her nöroşirürjisyenin rüyasıdır. Bu yüzden son 15 yılda tanı ve tedavide anlamlı ilerlemeler olmuştur. Ama daha etkili ve ütopyik tedavi yöntemlerine erişebilmek için travmanın nörobiyolojisinin ve fizyopatolojisinin daha iyi anlaşılmasına dönük araştırmaların artırılması gerekir (6).

Kafa travmasının patolojisi ve patofizyolojisi hakkındaki bugünkü tartışma beyin hasarının fokal veya diffüz olup olmadığıdır. Başka bir deyişle primer veya sekonder hasarın varlığıdır. Fakat bu türlü bir klasifikasyon doğru olmayabilir. Çünkü primer veya sekonder hasarlar birbirini doğurabilir. Fokal lezyonlar; kontüzyonları, laserasyonları, hematomları, kranial sinir hasarlarını ve pituitier lezyonları içerir. Primer diffüz beyin hasarı ise; serebral konküzyon ve diffüz aksonal lezyonu içerir. Sekonder hasar ise bunlarla beraber veya hemen sonrasında başlar. Sekonder hasarın gelişimi primer hasardan sonra dakikalar, günler, haftalar boyunca sürebilir ve nörol doku hasarını daha da arttırır. Sekonder beyin hasarı oluşturan nedenler sistemik ve intrakranial nedenler olarak ikiye ayrılır. Hipoksi, hipotansiyon, ve hipertermi beyin hasarını arttıran sistemik nedenlere örnektir. İntrakranial basınç (İKB) artımı ve beyin şiftiyle ilişkili olan serebral hemoroji, beyin ödemi, intrakranial enfeksiyon ve epilepsi ise intrakranial nedenlere örnektir (7, 8).

Günümüzde primer beyin parankim hasarının tedavisi yoktur. Tedavi buna neden olabilecek faktörlerin ortadan kaldırılmasına yöneliktir. Son yıllarda klinik ve labaratuvar çalışmaları sekonder beyin hasarının bilinmeyen nedenleri üzerine yoğunlaşmıştır. Daha henüz yeni önemi anlaşılan uyarıcı amino asitler, laktat akümülyasyonu, serbest radikallerin biyolojisi, sitokin ve nörotrofinlerin etkileri üzerinde durulmaktadır. Son yıllarda da nitrik oksit (NO) ve beyaz kan hücresinin (WBC) nörotoksik etkileri yoğun olarak araştırılmaktadır. Sekonder hasar mekanizmalarının daha iyi anlaşılması, uygun zamanda spesifik biyokimyasal yollara yönelik tedavi ile kafa travmalı hastalarda mortaliteyi ve morbiditeyi düşürmesi ümit edilmektedir (9, 10 11).

Gelecekte de KT'de kitle lezyonları belki yine cerrahi yöntemler ile boşaltılacaktır ama travmanın beyin hücrelerinde meydana getirdiği ve doku iskemisine yol açan kalsiyumun hücre içerisine girmesi, adenzin trifosfaz (ATP'ase) transport bozukluğu, adenzin trifosfat (ATP) sentezinin bozulması, fosfolipid metabolizmasının bozulması, kan beyin bariyeri ve hücre membran geçirgenliğinin bozulması, serbest oksijen radikalleri, NO ve WBC üretimi ve lipid peroksidasyonunun artması, platelet agreve edici faktör üretiminin artması gibi birçok olay etkin farmakolojik ajanlar ile tedavi edileceklerdir (9, 10, 12).

Bunlardan özellikle bir otodestrüktif faktör olan serbest oksijen radikallerinin (SOR) subaraknoid kanamalarda vasospazm üzerindeki etkilerinden sonra KT'de beyin hasarı, beyin ödemi ve iskemisinin en önemli bir mediatörü olduğu anlaşılmıştır. SOR'nin akut travmalarda primer ve sekonder lezyonlarda anahtar rolü oynadıkları ve doku hasarını başlattıklarına ait güçlü kanıtlar vardır (11).

Son birkaç yılda nitrik oksitin serebral kan akımı ve metabolizması üzerine önemli regülatör rolü tartışılmaktadır. Nitrik oksit (NO), nitrik oksit sentetaz ile L-argininden üretilmektedir. Nöronlarda guanilat siklazın fizyolojik stimülatörü olarak siklik guanozin monofosfat düzeyinde artışa neden olarak güçlü bir vazodilatatör etki göstermektedir. EDRF (endothelium-derived relaxing factor)'nin bugün nitrik oksit olduğu anlaşılmıştır (13, 14).

L-arginin ve oksijenin reaksiyonu sonucu sitrüllin ile birlikte açığa çıkan ve inorganik bir gaz olan NO; beyin kan akımı, trombogenezis ve sinir hücrelerinin aktivasyonunun düzenlenmesinde önemli görevler üstlenmiştir (14).

Fakat travma, enfeksiyon ve enflamasyon olaylarında NO patolojik düzeyde artarak serbest radikal gibi davranmaktadır. Kafa travması sonucu oluşan serebral iskemi esnasında kalsiyum miktarına bağımlı olarak üretilen ve enflamatuvar sitokinler tarafından indüklenen nitrik oksit sentetaz izoformu enflamasyon ve sitotoksik etkiler oluşturarak sinir hücrelerinin ölümüne neden olduğu bilinmektedir (15).

Beyaz kan hücreleri (WBC) vücudu enfektif organizmalardan ve yabancı cisimlerden korumak amacıyla kanda bulunan hücrelerdir. Akut faz cevabı lökositosis ile de karakterizedir. Bu nedenle kafa travmasında beyaz kan hücresi (WBC) artışı ilave bir diagnostik ve prognostik bir faktör olarak görülmektedir (16, 17).

Kafa travması sonrasında patolojik düzeylerde artan WBC bugün sekonder serebral hasarın yayılmasında sorumlu bir faktör olarak görülmektedir (17, 18).

Günümüzde üzerinde yoğun çalışılan konular NO ve WBC düzeylerini KT sonrası düşük düzeylerde tutmaya yöneliktir çalışmaları içermektedir. Gerçekte bu sekonder serebral hasarı önlemeye yönelik çalışmalardır. NO için yapılan çalışmalar daha çok NO sentezini azaltmak için spesifik inhibitörler kullanımı yönündedir (16, 17, 18, 19, 20). KT sonrası lizozomal etkiyi inhibe ederek membran stabilizatör ve antiödem – antiinflamatuvar etkileri olan deksametazonun NO düzeyine etkisini araştıran bir çalışma bulunmamaktadır. WBC için yapılan çalışmalar ise daha çok WBC filtreleri ile kan WBC düzeylerini düşürmeye yöneliktir. Yine deksametazonun aynı etkilerle WBC düzeyine etkisini araştıran bir çalışma bulunmamaktadır.

Deksametazonun kafa travmalarında faydalı olduğuna ait açık bir delil bulunmamakla birlikte şiddetli KT'de birçok kliniklerde yıllardır kullanılmıştır. Beyin tümörleri ve diğer sebeplere bağlı beyin ödeminde ve serebrovasküler hadiselerde kullanıldıklarında çok etkili olmalarına ve intrakranial basıncı (İKB) bu vakalarda azalttıkları görülmüş olmasına rağmen, deksametazonun KT'deki intrakranial hipertansiyonda etkileri olmadığı kontrollü çeşitli araştırmalarda gösterilmiştir (6, 10). Yüksek ve hatta mega doz steroid kullanımının KT'li hastalarda anlamlı bir düzelmeye yol açmadığı yönünde çalışmalar vardır. Diğer taraftan KT'de İKB üzerine etkili olmadığı bilinen steroidlerin; kan beyin bariyerinin permeabilitesini sınırlayıcı, serebrospinal sıvı sentezini engelleyici, arakidonik asit metabolizmasında fosfolipaz A<sub>2</sub> enzimini inhibe edici, lizozomal enzimleri inhibe ederek membran stabilize edici, lipid peroksidasyonunu önleyici, ATP'ase aktivitesini arttırıcı etkilerinin varlığı ile metabolik ve mikro düzeyde etkili olabileceği unutulmamalıdır. Bu konularda kontrollü araştırmaların yapılması gereklidir (6).

Bu çalışmada, ratlarda kafa travması modeli oluşturularak kanda NO ve WBC düzeyleri gösterilmiştir. Kafa travmalarında günümüzde tedavideki yeri hemen hemen kalkan deksametazon ile tedavi edilen ratlarda, bu parametrelerdeki değişiklikler gösterilerek deksametazonun, NO ve WBC düzeyleri üzerine inhibisyon etkilerinin gösterilmesiyle serebral hasardaki yeri belirlenmeye çalışılmıştır.

## **5. GENEL BİLGİLER**

### **5.1. Tanımlar**

Kafa travmaları (KT), saçlı deri, kranium ve kranium içi tüm yapıların, çarpan, ezen veya penetre eden çeşitli dış fiziksel güçlerin etkisi ile yırtılması, kırılması, ani hareketlenmesi ve bunların sonucu gelişen çeşitli fizyopatolojik olayların tümünün genel adıdır (1).

#### **5.1.1. Kranial kemik kırıkları**

Kranium elastikiyetinin deformasyonu sonucu oluşur. Travmanın olduğu yerde içeri (çökme), kenarlarda dışarı (linear) bükülmeler olur. Kranial kemik kırıkları, vasküler veya nöral elemanlar ve beyin zarlarına zarar vermedikten sonra nörolojik sakatlığa neden olmayan bir durumdur. Kranium kırıkları linear, çökme, kafa kaidesi, bileşik ve maksilo-fasial kırık çeşitlerine ayrılırlar. Kranial kırıklarda kallüs teşekkülü olmaz. Fibrozis ve kalsifikasyon ile iyileşirler. Kafa travmalarında %54 oranında maksilo-fasial travma ve kırıkları görülebilir. Fraktürler başa gelen darbelerin şiddetini absorbe ederler. Kendileri kırılarak serebral dokunun hasarını azaltırlar (1).

#### **5.1.2. Fokal yaralanmalar**

Kafada lokalize harabiyet kranial travmaların yaklaşık yarısında gözlenir. Serebral ve beyin sapı kontüzyonu, kup ve kontur kup (coup, contre coup) lezyonları laserasyon ve diğer komplikasyonlar ile hematomalar (epidural, subdural, sub- araknoid, intraserebral), Locked-in sendromu, fokal yaralanmaları oluşturur. Bu yaralanmalar kafa travmalarından ölümlerin üçte ikisinin nedenidirler (1, 7, 8).

### 5.1.3. Diffüz yaralanmalar

Diffüz yaralanmalar, yaygın ve geniş beyin hasarı ile birliktedirler. Bu harabiyetler fonksiyonel veya yapısaldır. Diffüz yaralanma hastanelere yatırılan kafa travmalı hastaların %40'ında gözlelenebilir. Bu başlık altında yaygın kontüzyon ve diffüz aksonal harabiyet vardır. Diffüz yaralanmalar, kafa travmalı hastalarda ölümlerin üçte bir sebebinin oluştururlar. Diffüz aksonal yaralanma beyinde özellikle gri ve beyaz cevher birleşim yerlerindeki ayıran veya kırılmaya neden olan kuvvetlerin etkisi ile oluşur. Bu olaya, darbe esnasında beyin bölümlerindeki değişen akselerasyon kat sayıları yol açar. Diffüz aksonal yaralanmaya en çok beyin sapı, korpus kollosum, kortikomedüller birleşim bölgesi ile serebellumda rastlanır. Çoğunlukla uzun süren koma, yavaş iyileşme, ve yüksek mortalite hızı ile seyrederekler (1, 7).

Bilgisayarlı tomografi (BT)'de diffüz aksonal yaralanma şu kriterler ile tanımlanabilir:

- a) Ayrılma veya yırtılma kuvvetlerine maruz kalan beyin bölgelerinde küçük, genişleme göstermeyen hemorajik lezyonlar ve lokal ödem sahaları,
- b) İntraventriküler kanama,
- c) Jeneralize beyin şişmesinin görülmesi (8, 21)

Kafa travmalanında yaralanmaların mekanizması:

1. Temas (kontak) ile zorlama. Bu tip darbeler kraniumda içe veya dışa kıvrılmalara ve şok dalgaları oluşmasına neden olur.
2. Akselerasyon-deselerasyon ile zorlanmadır (1, 8).

Bu iki değişik darbe mekanizması beyinde üç çeşit fiziksel olaydan birinin veya birkaçının oluşmasına yol açar:

1. Kompresyon (ezilme, çökme),
2. Gerilme,
3. Yırtılma, ayrılma (1, 8).

Birçok kafa travması direk temas (kontakt) veya akselerasyon-deselerasyon mekanizmalarından biri ile meydana gelir. Temas, başın çarpması veya çarpılması sırasında olur ve bu çarpma temasından sonra baş hareketi oluşur. Akselerasyon yaralanması ise şiddetli baş hareketlenmesi ile meydana gelir (1).

Hangi mekanizma ile meydana gelirse gelsin kafa travmalarında başa uygulanan fiziksel kuvvetlerin şiddeti, süresi, ve açısı aynı olsa bile değişik kafalarda farklı komplikasyonların oluşmasına neden olur. Bunun sebebi yaralanmaya etki eden başka faktörlerin olmasıdır. Bunlar:

1. Kafanın ve vücudun anatomik farklılıkları ve özellikleri (saçlı deri kalınlığı, beyin atrofi vs.),
2. Kafada travmaya neden olan fiziksel kuvvetin tipi (kompresyon, rotasyon vs.),
3. Darbe etkisi ve prognoza tesir edebilen diğer faktörlerdir (yaş, beslenme, metabolik hastalık varlığı vs.) (1).

Bu sebepten beyin yaralanmalarını izole bir olay gibi değil, onları içlerinde buldukları ve neden oldukları fizyopatolojik bozuklukları ile birlikte düşünmek gerekir.

## **5.2. Kafa Travması Şekilleri**

Kafa travmaları tanımları ve tasnifleri hakkında hala klinikler arasında tam bir fikir birliği ve uyum yoktur. Çeşitli kitap ve makalelerde ayrı terminolojilerin kullanıldığı sık rastladığımız bir durumdur. Aynı karmaşa hastaların tedavi sonuçlarının ifadesinde de vardır. Kafa travmaları beyin kılıfları içindeki yapılarla dış ortamın birbirleri ile ilişmelerinin olmamasına göre; kapalı, ve olmasına göre de; açık olmak üzere anatomik olarak ikiye ayrılırlar. Kafa travmaları klinik ve radyolojik olarak da yine ikiye ayrılabilir (1, 6).

### **5.2.1. Minör (hafif) kafa travması**

Kommasyo serebri ile birlikte giden, bilinç kaybının hiç olmadığı veya en çok dakikalar ile kayıp olduğu Glasgow koma skalası (GKS)'nin 12 ve üzerinde seyrettiği bir klinik tablodur. Bu hastalarda intrakranial basınç sıklıkla 20 mmHg altında seyreder. BT'de hemorajiler, ödem, orta hat yer değiştirmeleri ve subaraknoid kanama ile ventriküler veya sistemlerin oblitere olması, çökme ve basiler kemik kırıkları gözlenmez. Bu hastalarda posttravmatik sendrom sık görülür. Bu hastaların takiplerinde periodik nörolojik durum ile vital bulguların monitorizasyonu yeterlidir.

Bu gruptaki hastaların prognazları çok iyidir. Kişilerde, normal fonksiyonlarına, işleri ve okullarına dönebilme tamdır (1, 6).

### **5.2.2. Şiddetli (ağır) kafa travması**

Saatler veya günler ile süren bilinç kaybı ile birlikte Glasgow koma skalası 8 ve altında seyreden ağır kontüzyon veya intraserebral komplikasyonlara sık rastlanan kafa travmasıdır. Bu hastalarda intrakranial basınç monitorizasyonunda basınç sıklıkla 20 mmHg üzerinde seyreder ve plato dalgaları gözlenir. Bilgisayarlı tomografi (BT) ve konvansiyonel radyolojik tetkiklerde; kraniumun kırıkları, deformasyonu ile orta hatta 15 mm'nin üzerine çıkan yer değiştirmeler, subaraknoid intraserebral kanamalar ve ventriküler ile basal sisternalarda obliterasyonlar gösteren değişikliklere sık rastlanır. Bu gruptaki hastalara çok geniş sayıda parametrelerle devamlı monitorizasyon ve yoğun bakım takibi gerekli olabilir. Morbidite ve mortaliteleri yüksektir. İyileşme sekellerle olur. Yukarıdaki tanımlar hastalarda kombine bir şekilde görülebilirler (1, 6).

Özet olarak kranioserebral travmaları; saçlı deride hematoma, kraniumda, lineer, çökme, basiler ve maksillo-fasial kırıklara sebep olurlar. Beyinde ise; konküzyon, kontüzyon, laserasyon, hücrel destrüksiyon, diffüz aksonal kopma gibi primer; hipoksik iskemi ve infarkt gibi sekonder beyin lezyonları ile bir seri komplikasyonlara ve sekellerin oluşmasına neden olabilirler (6).

Bu komplikasyonlar; beyinde primer olarak meydana gelmiş lezyonların düzelmemesine, daha kötüye gitmesine, kafa içi basınç artması ve intrakranial herniyasyonlara, serebral kan akımı ve perfüzyonunun azalmasına, vazoparalizi ve intrakranial bariyerlerin geçirgenliklerinin bozulmasına yol açarak beyin ve beyin sapı hipoksi, anoksi ve iskemik enfarktına neden olabilirler. Kafa travmaları ayrıca sekel özelliği taşıyabilecek bazı geç komplikasyonlar meydana getirerek morbidite ve geç mortaliteyi etkilerler (6).

### 5.3. Tarihçe

Kafa travmaları insanlığın tarihi ile başlar. Çok eski çağlardan günümüze trefenasyona uğramış birçok kafatası kalmıştır. Bilinen en eski ameliyatlı kafatası İsrail'de Mont-Cormel mağarasında bulunmuştur ve Mezolitik kültür devrine (M.Ö. 10-12 bin yıl) aittir. Yine Azteklerde Peru ve Bolivya'da M.Ö. 3000 yılına uzanan, savaşlarda yaralanmalara ait trefenasyo ile tedavi izleri taşıyan ve büyük çoğunluğu ilk yerlilere ait (kızılderili) olduğu bilinen kafatasları bulunmuştur (22).

Yapılan çeşitli kazılarda bu tip ameliyatların mezolitik ve neolitik devirde bazı Avrupa ve Balkan ülkelerinde de bilindiği, Mısırlıların, Romalıların, İnkaların, Arapların sadece travmalarda değil birçok ruhsal ve bedensel rahatsızlıkta kafatası ameliyatını uyguladıklarını ortaya koymuştur. Yurdumuzda da Bafra'da İkiztepe kazılarında eski tunç çağına (M.Ö. 3000-2000) ait travmalı ve ameliyatlı kafatasları bulunmuştur. O dönemde ameliyatlarda acı duyulmasın diye uyuşturucu ilaçlar ve enfeksiyona karşıda ateş ile koterizasyon yapıldığı araştırmalarda görülmüştür. Tabii ki bu eski çağlardan kalma kafataslarındaki ameliyatların hepsi kafa travmaları ile ilgili değildir, o dönemlerde kafadaki hastalıkları iyileştirmek için birçok tekniğin kullanıldığı gösterilmiştir (22, 23).

İlk defa Hipokrates kafa travmalarını sınıflandırmaya çalışmıştır. Kommasyo, kontüzyo ve laserasyo serebri şeklinde ayrımı 17. yüzyılda Petit yapmıştır. Tonnis ve Loew 19. yüzyılda kafa travması sonucu oluşan anatomik ve fizyolojik bozukluklara yönelmişlerdir.

Russeil, Symond, Cairns ise travmalardan sonra kafa içi basıncının arttığını gözleyerek tedavi amacıyla dekompresyon fikrini ortaya atmışlardır (23).

20. yüzyılda Tuebber ve Lurmia gibi nörofizyologlar travma sonrası ortaya çıkan beyin fonksiyon bozukluklarının anlaşılmasına yardım etmişlerdir. Nihayet Teas Dale ve Jennett modern konseptleri travma mekanizmaları ile bilinç seviyesi takip etmede kullanılan Glosgow koma skalalarını (GKS) tıbbın hizmetine sunmuşlardır (22).

#### 5.4. Etiyoloji

Kraniyo-serebral travmalar doğumla başlar ve her yaş ve cinsten insan herhangi bir sebepten travmaya maruz kalabilir. Doğum esnasında vakum veya forseps tatbiki, dar pelvik arkusda sıkışma, veya doğumdan sonra beşikten veya kucaktan düşürmeler ile travmalar başlar. Travmalar çocukluk yaş grubunda en çok düşme, trafik kazaları, oyuncakların başa çarpması ve dövülmeler (Battered child syndrom) nedeniyle olurlar (6).

Erişkinlerde, savaşlarda ve sivil yaşam dönemindeki etiyolojik nedenler farklıdır. Çeşitli savaş verilerine göre çarpışmalarda hayatını kaybedenlerin ortalama %40'ını kraniyo-serebral penetran ve perforan travması olanlar meydana getirirler. Ölümler, şarapnel, ateşli silah, tanjansiyel ve delici yaralanmalar ile olmaktadır. Kraniyo-serebral yaralanma geçirip savaş alanında ölmeyenlerden (%8-28'i) çoğu ilk bir yıl içersinde olmak üzere çeşitli komplikasyonlardan hayatlarını kaybederler (24, 25, 26).

Sivil hayatta etiyolojik nedenlerin birinci sırasını %35 ile trafik kazaları alırlar. Ev ve dış alanlarda olan düşmeler %26 ile ikinci sırayı alır. Bundan sonraki sıraları; direk vuruşlar (darp) %20, kavgalar %5, bisiklet ve motosiklet kazaları %1, iş kazaları %2, spor kazaları %1, kurşun yaralanmaları %2, bıçak, keser, balta vs. ile yaralanmalar %0.4 olarak alırlar. %7-9 arasında ise bilinmeyen nedenlere bağlı vakalar etiyoloji listelerine eklenmektedir (1, 3, 4).

Kranioserebral yaralanmalarda mortalite veya morbiditeyi artıran diğer travmalar da eşlik edebilirler. Bunlar, özellikle trafik kazalarında daha sık görülürler. Bu travmalar şöyle sıralanabilirler:

1. Çeşitli multiple travmalar %25,
2. Maksilo-fasial travmalar %54.
3. Servikal medullaspinalis ve spinal yaralanmalar %20,
4. Göğüs travmaları %15,
5. Abdominal yaralanmalar %4,
6. Pelvis ve ekstremitte kırıkları %20,
7. Omuz ve klavikula travması %5 (1).

#### **5.5. Görülme sıklığı Ve Diğer İstatiksel Bilgiler**

Kafa travmaları (KT) tüm vücut travmalarının yarısını oluştururlar. Santral sinir sisteminin fatal sonuçlu hastalıklarında ise ikinci sırayı işgal ederler. Kafa travmaları genel olarak ölümlerin kalp hastalığı ve kanserlerden sonra üçüncü nedenini oluştururlar. 1-44 yaş grubunda ise ölüme neden olmada birinci sırayı alırlar. Toplumda her 100.000 kişiden ortalama 350-500 kişi değişik tip ve derecelerde kafa travmasına maruz kalarak hastanelere yatmaktadır. Bunların 100.000’de 24’ü hayatlarını kaybetmektedirler (1, 6).

Sadece ABD’de bir yılda çeşitli nedenlerden 70.000- 150.000 kişi kranio-serebral travmadan hayatlarını kaybetmekte, bunun en az üç katı sakat kalmakta ve 25.000 kişi kadarı da kronik olarak hastaneye yatırılmak zorunluluğunda kalmaktadırlar (3).

Şiddetli kafa travması geçiren hastaların yarısında, birlikte multisistem yaralanma da görülmektedir. Multisistem yaralanması olanlarda da %75 oranında da değişik şiddetlerde kafa travması görülür. Vietnam ve Irak-İran savaş istatistiklerine göre savaşlarda ölümlerin ortalama %40’ı kafaya olan yaralanmalardan olmaktadır (24, 25).

KT'nin mortaliteleri çeşitli, istatistiksel verilere göre %28-52 arası değişmektedirler. Morbiditesi ise %50-70 arası olduğu bilinmektedir. Yaşı 60 üzeri olanlarda mortalite %70-80'e kadar çıkabilir. Mortalite travma sonrası ilk saatlerde en yüksektir. Travma sonrası kötüleşerek ölen hastalar tüm kafa travmalarının %11'ini oluştururlar ve bu şekilde ölümlerin %13'ünü meydana getirirler. Bu hastalarda yaş ortalaması 50'dir. Tetkiklerinde bilgisayarlı tomografilerde orta hat yer değiştirmesinin 15 mm'nin üzerinde olduğu, kafa içi basıncının ortalama 42 mmHg ve üzerinde kaldığı ve başta subdural hematoma olmak üzere kranium içi kanamaların en sık rastlanan nedenler olduğu görülür (3, 4, 6).

Diğer taraftan travmadan sonra konuşan daha sonra kötüleşen fakat ölmeyip iyileşebilen hastalarda ise ortalama yaşın 32, yani daha genç oldukları görülür. Bu tip hastalarda bilgisayarlı tomografik beyin incelemesinde orta hat oluşumlarının daha az (5-10 mm) yer değiştirdiği, kafa içi basıncının en yüksek 22 mmHg'ya çıktığı ve kranium içi belirgin bir patoloji olmadığı tespit edilir (6).

Türkiye'de KT en çok trafik kazaları nedeniyle olmaktadır. Ülkemizde yılda ortalama 70.000 civarında trafik kazası olmakta ve bu kazalarda 5.000-7.000 kişi hayatlarını kaybederken 60.000-70.000 kişi de yaralanmaktadır. Hastaların yarısı hemen kaza yerinde ve ilk dakika veya saatlerde ölmektedirler. Hastanelere ve acil servislere başvuran hastaların ortalama beşte birini (%20) kafa travmaları oluştururlar (1, 6).

## **5.6. Kafa Travmalarının Fizyopatolojisi**

Vücuda olan her travmanın iki özelliği vardır. Bunlar:

- A. Travmanın niteliği,
- B. Travmaya organizmanın verdiği karşılık (6),

### 5.6.1. Kafa travmasının niteliği

Travmalar kraniuma gelen darbelerin niteliğine bağlı olarak (akselerasyon, deselerasyon, rotasyonel, kompresif, penetran darbeler vs.) skalpte yırtılmalara, kraniumda fraktürlere, kemiğin içeri çökmesi ile dura ve beyin yüzeyinde lokal değişikliklere yol açar. İntrakranial basınçta ani ve 50 milisaniye gibi çok kısa süreli fakat 20 mmHg'a ulaşan yükselmelere, beyinin kranium içerisinde hareketlenmesine, subaraknoid, intraserebral veya serebellar kanamalara, beyin dokusunda kontüzyona köprü venlerde veya kortikal venlerde kopma ve hemorajilere, diffüz aksonal yaralanmalara sebep olur (5, 6).

Eğer vücutta kafa travmasına eşlik eden servikal, torakal, abdominal vs. gibi diğer travmalar da varsa onlar da kranial travmanın istenmeyen kötü etkilerini potansiyalize ederler. Rotasyonel darbelerde daha çok diffüz, linear hareketlerde ise fokal lezyonlar meydana gelir. Akselere, deselere darbeler daha sık primer beyin lezyonlarına yol açarlar. Koronal plandaki baş hareketleri sagittal plandaki darbelere nazaran daha fazla hasara sebep olur. Diffüz aksonal yaralanmalar akselerasyon sürekliliğinin uzun olduğu taşıt kazalarında daha çok gözlenirken subdural kanamalar deselerasyonun aniden olduğu kısa süreli darbelerde (düşme ve saldırı gibi) gelişir. Kafa travmaları ya temas (kontakt) neticesi yaralanmaya sebep olurlar veya akselerasyon tipi başi akselere veya deselere eden güçler ile yaralanmaya neden olur (1, 6).

a) Temas (kontakt) esnasında lokal veya uzak kafatası deformasyonları meydana gelerek linear veya çökme kırıkları, epidural hematoma ve kup (coup) lezyonları ve basiler kırıklara yol açarlar. Vurma yaralanmalarını çarpma esnasındaki kuvvetler oluşturur. Baş hareketlenmesi, akselerasyon, deselerasyon bu tip yaralanmada yer almazlar. Bu yaralanmanın şok dalgası, kontur kup (countre coup) kontüzyon ve intraserebral hematomalara da sebep olabilirler (6).

b) Akselerasyon yaralanması ise başın hareketini çok hızlandıran veya yavaşlatan güçler ile olur. Bu tip yaralanmalarda lezyonlar ya kranium ile beyinin akselerasyon farkından veya beyinin kendinde gerilme veya zorlanma ile oluşurlar. Bu zorlama yüzeysel olursa

subdural hematoma kontur kup kontüzyon veya intermedial kontüzyona yol açar. Derin olursa kontüzyon sendromları ve yaygın aksonal yaralanmaya yol açarlar. Üç tip akselerasyon olur: 1.Translasyonel 2.Rotasyonel 3.Anguler. Bunlar beyin merkezkaç hareketlerine göre düzenlenmiştir (6).

### 5.6.2. Kafa travmasına organizmanın verdiği karşılık

Travma etkisine iki tip karşılık alınır:

- a) Beynin verdiği karşılıklar,
- b) Diğer sistemlerin verdiği karşılıklar (6).

Beyin fizyolojisi ile ilgili kısa bilgiler: Beyin dokusu milyonlarca nöron ve uzantıları ile onların bir çok katı glial hücrelerinden meydana gelmiştir. Tüm bu sistemin enerji ihtiyaçlarını karşılamak ve yaşamları için aerobik bir ortama ve devamlı oksijen ( $O_2$ ) ve glikoza ihtiyaçları vardır. Beyin vücut ağırlığının %2'sini oluşturmasına karşılık kardiyak debinin %20'sini ve tüm vücudun kullandığı oksijen ve glikozun %15-20'si gibi önemli bir miktarını kullanır. Tüketilen oksijen ve glukozun %80'u gri cevherde kullanılır. Bu yüzden yaygın kapiller ağın iki ucundaki  $O_2$  gradienti serebral kortekste normal olarak yüksektir. Arteriyel parsiyel oksijen basıncı ( $PaO_2$ ) (normal değeri olan deniz kenarında 75-100 mmHg)'nın hipoksemide düşmesi, normal değeri venöz parsiyel oksijen basıncı ( $PvO_2$ ), 34-48 mmHg olan oksijen basıncının da 17-19 mmHg gibi kritik seviyelere düşmesine yol açar. Arteriel ve venöz  $O_2$  farkı beyin kan dolaşımı ve metabolizması hakkında önemli bilgiler verir (27, 28).

Beyinde enerji, hücreler arası uyarıma, transport ve entegrasyonu sağlamada, bunu sağlayan sodyum potasyum pompasını çalıştırmada, hücre membranı potansiyelinin devamında, nöromediatörlerin hücrelerde üretilmesinde, tekrar ortamdan alınmasında ve hücre yapısının entegrasyonunu sağlamada kullanılır (29).

Glukoz, hücre içerisinde mitokondrilerde, krebs tri-karboksilik asit siklusu ile oksidatif olarak kullanılarak yüksek enerjili fosfatların üretimini sağlar. Aerobik glikolizis şu şekilde formüle edilir:

$1 \text{ mol glukoz} + 6 \text{ O}_2 + 38 \text{ ADP} + 3 \text{ Pi} = 6 \text{ CO}_2 + 6 \text{ H}_2\text{O} + 38 \text{ mol ATP}$  (Burada ADP: Adenosin difosfat, Pi: İnorganik fosfat. ATP: Adenosin trifosfat'dır). Diğer taraftan bir travma sonrası oluşabilecek hipoksik veya anoksik koşullarda hücrelerde anaerobik glikoliz olur ki aşağıdaki gibi formüle edilir:  $1 \text{ mol glukoz} + 2 \text{ ADP} + \text{Pi} = 2 \text{ laktat} + 2 \text{ ATP}$  (6).

Yani  $\text{O}_2$  varlığında kendi metabolizması için gerekli olan yüksek enerjili fosfatları üretebilen hücre anaerobik koşullarda artık enerji üretemez. Bu olay diğer hücrelerin de harabiyetine tetiklik eder (6).

Her ne kadar glukoz santral sinir sisteminin primer enerji kaynağı ise de beyin bir çok başka substratı metabolize ederek de enerji üretebilir. Bu alternatif substratlar, keton cisimleri olan beta hidroksi butirat, asetoasetat, kısa zincirli yağ asitleri, laktat ve pirüvatlardır. Serebral hipoksi veya iskemi durumlarında anaerobik yollar ile glukozun artan metabolizması ilave nöronal hasarlara yol açar. Diğer taraftan nonglukoz substratların artan miktarlarda bulunuşu hücreler üzerinde koruyucu etkiye neden olabilir. Şiddetli KT'leri takiben serebral metabolizma, aerobik ve anaerobik glukoz metabolizmasına bağlanır. Çünkü diğer enerji substratlarının temini sınırlanmıştır. Diğer enerji substratları beyin tarafından enerji üretmek üzere %16 oranında kullanılır. Şiddetli KT'ye eşlik eden hipermetabolik durumun en iyi göstergesi hiperglisemi ve ketogenezin supresyonudur. Bu yüzden KT'lerin erken iyileşme döneminde hastalara infüze edilen (mayi vermek veya kalori temini için) glukozun ketogenezin daha çok suprese edilmesine, dolayısıyla da nonglikotik enerji substratlarının temininin iyice sınırlanmasına yol açacağı kesindir. Bu olaylar laktik asit üretiminin daha da artarak beyin dokusunun hasarının artmasına ve yayılmasına yol açacaktır. Ketogenezin supresyonu da KT sonucu ölümler ile ilişkilidir. Hipoketonemi, iskemik laktik asidoza katkıda bulunur. Hastalara glukoz yerine salin infüze edilmesi bu olayı tersine çevirir ve ketogenez supresyonunu azaltır, serebral ve beyin omirilik sıvısı (BOS) laktat konsantrasyonlarında azalmaya yol açar (29, 30).

İskemiye en duyarlı hücreler nöronlardır. Serebral kortikal 3, 5 ve 6. tabakalarda piramidal hücreler, h1, h3, h4, h5 sahalarındaki hipokampal piramidal hücreler, pürkinje hücreleri ve basal ganglion ve talamusa yayılmış olan hücreler, en sık iskemik değişiklik gözlenen hücrelerdir (30).

#### **5.6.2.1. Serebral kan akımı (SKA)**

Normal beyin metabolizmasının sağlanmasında en önemli unsurlardan birisi serebral kan akımı (SKA) ve onun komponentleri olan serebral kan hacmi (SKH) ve serebral perfüzyon basıncı (SPB)'dir (1).

SKA normal erişkin bir insanda kortekste  $45 \pm 7$  ml/100 gr/dakikadır. Medullada ise  $25 \pm 4$  ml/100 gr/dakika olarak tespit edilmiştir. SKA 1 yaşında en fazla, hayatın ilk 10 yılında hızlı iken 40-50 yaşlarında hafifçe azalır. SKA'nı etkileyen en önemli iki faktör.

1. Perfüzyon basıncındaki değişiklikler.
2. Serebrovasküler damar tonusunun yol açtığı dirençtir (1).

#### **5.6.2.2. Serebral perfüzyon basıncı (SPB)**

Beyin perfüzyon basıncı arter ile venöz basınçları arasındaki basınç farkıdır. Venöz basınç arteriel basıncın çok küçük bir kısmını (5 mmHg) oluşturur. Perfüzyon basıncı büyük ölçüde sistemik arteriyel kan basıncı ile ilişkilidir. Normal kişilerde sistemik arter basıncı (SAB) yükselirse serebral damarlar vazokonstrüksiyon, düşerse vazodilatasyon yaparak serebral dokulara gelen kan akımını sabit tutmaya çalışır. Bu sistem 50-180 mmHg sistemik basınç farklılık sınırları içerisinde sağlıklı çalışır. Bu sınırların dışında, serebral kan akımı sistemik arter basınç değişikliklerinden etkilenmeye, pasif şekilde bağımlı olmaya başlar. İşte beyindeki kan akımını sistemik arter basıncının 50-180 mmHg sınırları içerisinde sabit tutabilme özelliğine otonöregülasyon denir. Bu sistemin bozulmasına ise vazoparalizi denir. Serebral dokuda 2 tip damar sistemi vardır: a) Rezistans damarlar;

(arter ve arterioler sistem) tonusları yüksektir, b) Kapasitans damarlar; (venüller ve venler) tonusları düşüktür (1, 6).

### 5.6.2.3. Serebravasküler damar direnci (SVD)

Bu sistemde vasküler çapta daralma yapan etkenler, vasokonstrüksiyon ile damar direncini artırarak SKA'yı azaltırken, vasküler çapı genişleten etkenlerde, vasodilatasyon ile direnci azaltarak, SKA'yı artırır (6).

Bu işlemlerde en önde gelen etken, arteriel kandaki karbondioksit ( $CO_2$ ) miktarıdır. Parsiyel arteriel karbondioksit basıncının ( $PaCO_2$ ) artışı olan hiperkapnide serebral damarlarda vazodilatasyon olur. SKA ve serebral kan hacmi artar.  $PaCO_2$  15'den 80 mmHg'ya doğru yükselirse vazodilatasyon linear bir şekilde artar ve SKA ile SKH'yı artırır. Aksine  $PaCO_2$  düşmesi olan hipokapnide kuvvetli vazokonstrüksiyon ile SKA ve serebral kan volümü azalır.  $PaCO_2$  45 ve üzeri hiperkapni kabul edilirken 22 ve altı hipokapnidir (6).

$PaO_2$ 'de damar çapını ve SKA'yı etkiler ama bu etkisi  $PaCO_2$  kadar güçlü değildir.  $PaO_2$ 'de hipoksi sınırı 60-70 mmHg'dır ve SKA'da artmaya yol açar. SKA'nı bir formülle ifade etmek istersek:  $SKA = SAB - İKB / SVD$ 'dır (6).

Kafa travmalarında SKA azalır, otheregölasyon bozulur, metabolik oksijen kullanımı artar, hastaların iyileşme süreleri uzar. SPB ise sistemik ortalama arter basıncı (SAB) ile sistemik ven basıncı (SVB) arasındaki farktır. SVB normalde çok düşük olduğundan (5-10 mmHg) pratikte SPB, sistemik arter basıncına eşittir. Diğer taraftan SPB'yi sistemik arter basıncı ile İKB arasındaki farka da eşittir:  $SPB = SAB - SVB$  veya  $SPB = SAB - İKB$ 'dır (6).

Venöz basınç veya İKB yükselmelerinde SPB azalır. Serebral kan hacmi (SKH) de başta travmalar olmak üzere birçok intrakranial patolojilerde SKA ve İKB'yi etkileyen bir

hususudur. SKH normotensif ve otheregölasyonu sağlam normal bir kişide kortekste  $4.5 \pm 1.0$  ml/100 gr, medullada ise  $2.8 \pm 0.7$  ml/100 gr'dır (6).

Bölgesel serebral  $O_2$  metabolizma hızı (BSO) da kafa travmalarında en çok kullanılan monitorizasyon parametreleri arasındadır. Serebral  $O_2$  tüketimi beyin travmasının ilk gününde en yüksektir. 3-5 günde plato seviyesine düşer. Serebral arteriovenöz  $O_2$  farkı ortalama %8.4 vol'dür (% vol 4.8-14.7). Venöz  $O_2$ 'nin %2 vol.'den aşağı olması beyin iskemisi ile ilişkilidir ve mutlaka hiperventilasyonu gerektirir. Yani hiperventilasyon tedavisi kararı için juguler venöz  $O_2$  kontenti tayini iyi bir kriterdir (6).

Beyin travmalarında SKA normalin %40 altına kadar düşebilir, serebral  $O_2$  metabolizması da düşerek mitokondrilerde ATP üretimini azaltır. SKA bölgesel düşerse, tüm beyin dokusunda azalmasından daha çok bilinç kaybı veya fokal nörolojik bozukluğa sebep olur. SKA 12 ml/ 100 gr/dakikada 2 saat süre ile veya 6-8 ml/100 gr/dakikada 30-60 dakika kalırsa serebral infarktüs gelişir: KT sonrası ölen veya vegetatif seviyede kalan hastaların kortekslerinde özellikle arterlerin sınır bölgelerinde SKA iskemik ölçüde (17 ml/100 gr/dak) düşük olduğu tespit edilmiştir (6).

### **5.7. İntraserebral Bariyerler**

Beyin, diğer organlara göre daha fazla kan almasına rağmen plazmada bulunan birçok maddenin kendi dokusuna geçişini sınırlar. Proteinler, makromoleküler yapıdaki maddeler, suda eriyen ürünler, iyonize olmuş maddeler bu engeli aşamazlar. Yine birçok ilaçlar da beyin dokusuna giremezler. Yağda eriyen maddeler, glukoz,  $CO_2$  ve  $O_2$  ise bu engeli aşabilirler. İşte beyin kapiller endotel permeabilitesinden bu seçici geçirgenliğe kan beyin engeli (bariyeri) denir. Bu engeli; kapiller endoteli, bazal membran, astrositlerin ayak uzantıları ve onların oluşturduğu perivasküler yerleşim meydana getirir. Beyin kapiller permeabilitesi büyük ölçüde hiperkapniye tabidir ve  $CO_2$  fazlalığında geçirgenlik artarak ödem oluşur (1).

Beyin dokusunun sıvı kompartmanlarını plazma, ekstrasellüler mesafe ve beyin omurilik sıvısı (BOS) oluşturur. Beyin su oranı %70 civarındadır. Normal koşullarda beyin osmolaritesi kan ve BOS ile aynıdır ve 300 mOs/litre civarındadır. Defektif kan beyin engeli varsa osmotik gradient bozulur. Hiperosmolar ajanlar osmotik dehidratasyon yapan yani kan beyin engeli sağlam ise iş gören ajanlardır. Ayrıca kan-BOS ile beyin-BOS arasında da belli engeller vardır. Bunlardan kan-BOS engelini yine endotel, endotelial bazal membran, epitelial bazal membran, koroid-pleksüs epiteliumu ve mikrovilliler oluştururlar. Beyin-BOS engeli ise geçirgenlik açısından en zayıf olanıdır ve ependim membran, basal membran, subependimal glial membrandan meydana gelmiştir. Her 3 engel birlikte, beyin ekstrasellüler yapısını ve osmotik dengeyi düzenlerler. Beyin sapında area postrema, pineal gland ve nörohipofizde kan beyin engeli bulunmaz (1).

## **5.8. Beyin Ödemi**

Ciddi beyin travmalarının çok sık görülen bir komponentidir. Beyin ödemi osmotik dengesizliklere bağlı olarak ekstrasellüler ve intrasellüler mesafelerde sıvı birikmesi ile parankim kütlesinin artması, hücre integrasyonunun bozulması ve intrakranial basıncın artması olayıdır. Beyin ödeminde, bradikinin, serotonin, histamin, arakidonik asit ve serbest oksijen radikalleri gibi mediatörlerin ortamda üretimleri ve miktarları artarlar. Beyin ödemi ikiye ayrılmıştır (1).

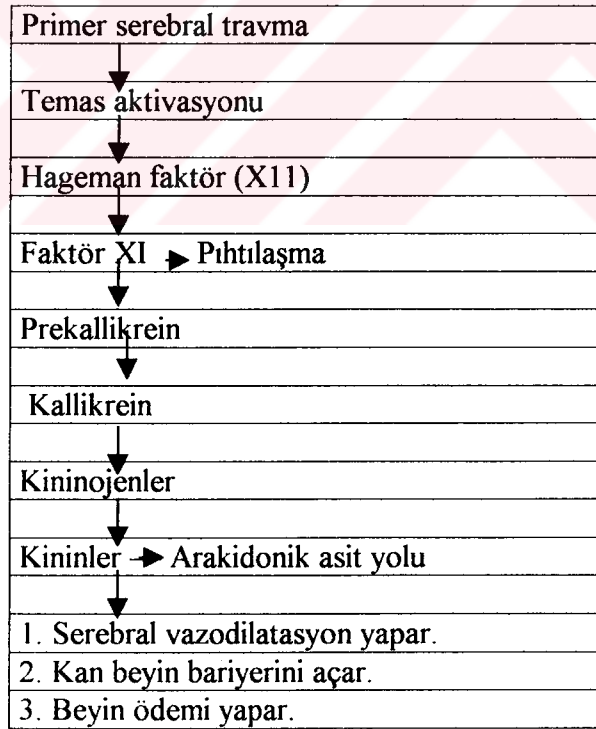
### **5.8.1. Vazojenik ödem**

Endotel permeabilitesinin artması ve solutların, suyun ve özellikle yüksek moleküllü proteinlerin ekstrasellüler boşluklarda birikmesidir. Bu ödem gri cevherde başlamasına rağmen elverişli yapısından dolayı esnekliği fazla olan beyaz cevherde yerleşir. Burada serebral kapiller intraendotelial sıkı bağlantılar bozulmuştur veya kapiller endotelial pinositotik aktivite yükselmiştir. Bilgisayarlı tomografi (BT)'de eldiven parmağı şeklinde düşük absorpsiyon değerleri verir. Osmoterapiye iyi cevap verirler. Çünkü beyinde yüksek

enerjili fosfat bileşiklerinde çok fazla azalmaya neden olmazlar. Ödem oluşumu büyük ölçüde sistemik kan basıncının etkisi altındadır (1).

Serbest oksijen radikallerinin vazojenik ödem patogenezinde en önemli rolü oynadıkları bugün artık bilinmektedir. Ödem 2-3 günlerde en üst noktaya erişir. Vazojenik ödemde beyin kreatin fosfat ve ATP değerlerinde azalma olmadan laktat değerleri artar ama beyin iskemisinde yüksek enerjili fosfat değerleri daima düşük bulunmuştur. Deneysel olarak serebral travma ile aktive olan kallikrein-kinin mediatörleri de vazojenik beyin ödeme sebep olur, kan beyin bariyerini bozar ve vazodilatasyona yol açar. Bu olay tablo 1'de gösterilmiştir. Bu sistemin aprotinin ile blokajı ödemi engellemiştir (1).

**Tablo 1:** Serebral travmalar ile aktive olan kallikrein-kinin mediatörlerinin sebep olduğu vazojenik ödem.



### 5.8.2. Sitotoksik ödem

Toksik maddeler ve serbest radikaller ile hücre membranı yapısının fonksiyonu bozularak ödem sıvısı hücre içerisine dolar ve onun şişmesine neden olur. Travmalara bağlı beyin yaralanmalarında ve sıklıkla gri cevherdeki astrositlerde görülür. Gri madde, beyin hacminin yarısını oluşturduğuna göre bu bölgenin sıvı kompartmanının değişmesi çok büyük bir biyolojik öneme sahiptir. Astrositler perinöral ve perikapiller gibi stratejik bölgelerde yerleştiklerinden onların şişmesi ile serebral kapillerlerden nöronlara oksijen ve gerekli solutlerin geçişi bozulur ve dolayısıyla nöron metabolizması da olumsuz yönde etkilenir. Bu ödem tipinde vazojenik ödem de olduğu gibi kitle etkisi ve İKB artması olmaz. Travma sonrası oluşan bu astroglial sitotoksik ödemi başlatan sebep, hücre içi potasyumun hipoksi ve iskemi nedeniyle ekstrasellüler boşluğa çıkması ve bu hücre dışı potasyumun teşviki ile birçok nörotransmitterin ekstrasellüler kompartmana salıverilmesidir. Her iki ödem tarzında da kan beyin bariyeri lokal olarak bozulmuştur (1).

### 5.9. İntrakranial Basınç ve Hacim – Basınç İlişkileri

Normal İKB yan dekubitus pozisyonunda lomber ponksiyon ile 100-180 mmHg veya intrakraniyel 0-10 mmHg basıncına eşittir. Pratik olarak 15 mmHg ve üzerine artmış İKB olarak yorumlamak gerekir. İKB, intrakranial hacmi oluşturan beyin parankimi, vasküler yatak ve kan hacmi, serebro-spinal sıvı hacmi ve ekstrasellüler mesafe miktarındaki değişiklikler ile serebral kompliansa tabidir. Beyin elastikten çok plastik bir dokudur. Komplians intrakranial kavitenin, İKB'yi artırmadan yeni hacim oluşumlarını emme becerisine denir, zamana tabidir. Hızlı büyüyen, ve beyin kan dolaşımı veya BOS dolanımını çabuk veya erken bozan olaylar İKB'nin erkenden artmasına yol açarlar. İKB'nin yükselmesi KT'larında en çok korkulması gereken intrakraniyal herniasyonlara veya hücrelerin iskemisine yol açar ve dolayısı ile morbidite ve mortalitenin de yükselmesine neden olur (6).

İKB en çok yer işgal eden, kitle etkisi yapan patolojilerde yükselir (basınç 40 mmHg üzerine çıkar). Artan İKB'yi serebral komplians ve beyin esnekliği (elastans), kompanse

etmeye çalışır. İKB arttıkça intrakraniyal komplians azalır. İKB sistemik arteriel basınç SAB ve SPB ile ifade edilir. İKB, venöz basınç ile yakın ilişkidir. Başın kalp hizasından yüksekte olması İKB'yi azaltır ama buna karşılık SPB'nda düşmeye sebep olur. SPB azalırsa resistans damarlarda vasodilatasyona, dolayısıyla serebral kan hacminde artma ile İKB'da yükselmeye neden olur (6).

### **5.9.1. Hacim basınç cevabı (HBC)**

Normalde 1 saniyede 1 ml BOS'un verilmesi veya alınmasıyla İKB'de meydana gelen değişiklikler hacim-basınç cevabını oluşturur. HBC'nin normal değeri 2 mmHg'den küçüktür. HBC'nin 5 mmHg'nin üzerinde olması beyinin yeni hacimleri tamponlama kapasitesinin kritik seviyelere düşmesinin bir ifadesidir (6).

### **5.9.2. Hacim basınç indeksi (HBİ)**

Intrakranial kompliansın bir diğer ifadesidir. Ortalama İKB'yi 10 misli artırmak için intrakranial içeriğe ilave edilmesi hesaplanan yeni hacim miktarıdır. Normal HBİ  $25 \pm 4$  ml'dir. 18 ml veya daha az değerler patolojik olarak kabul edilmelidirler. İKB yükselmesinde kardiyovasküler dengenin korunması, SPB'yi sağlamak için çok önemlidir. Çünkü İKB artması ile birlikte kardiyovasküler düzensizliği bulunanların riskleri, olmayanlara göre çok daha fazladır (6).

KT'li hastalarda İKB artmasında rol oynayan faktörler şunlardır:

1. Travma sonucu hücre ve uzantılarında olan primer lezyonlar,
2. Gelişen beyin ödemi,
3. Beyin parankimasına olan kanamalar,
4. Beyin ödemi veya gittikçe genişleyen hematom gibi kitleler sonucunda ortaya çıkan iskemilerdir (6).

## 5.10. Beynin Kimyasal Yapısı

Beyinde de diğer organlarda olduğu gibi kimyasal maddeler vardır. Beynin % 70'den fazlası sudur. Su oranı gri cevherde daha fazladır. Beyin dokusunda katı maddelerin temelini lipidler ve aminoasitlerin oluşturduğu proteinler meydana getirirken %1 oranında bulunan inorganik tuzları da potasyum, sodyum fosfat ve klorürler oluştururlar. Bunlardan başka polisakkaritler ve nükleik asitler de beynin yapısında bulunurlar (1).

Lipidlerin sinir dokusunda özel bir yeri vardır. Beyin lipidleri enerji kaynağı olarak kullanamaz, depo edemez ama beyin hücreleri başka dokulara nazaran 2-3 katı lipid taşırlar ve lipidi en bol organlardandır. Üç tip lipid grubu vardır: Gliseridler (fosfolipid ve trigliseridler) kolesterol ve sfingolipidlerdir. Sinir dokusunun iyon dengesini ayarlama önemli yer tutarlar (1, 30).

Lipidler proteinlere bağlanarak önemli yapılar oluştururlar (lipoproteinler ve proteolipidler). Lipoproteinler tüm organlarda ve özellikle hücre membranında yer alarak hücre zarı geçirgenliğinde düzenleyici rol oynarlar. Proteo-lipidler ise en çok beyinde bulunup beyaz cevherde kolesterol ve sfingolipidler ile miyelin yapısı içinde yoğun bir şekilde yer alırlar (1).

Proteinler beyin hücreleri ve hücre içi yapılarında temel madde olarak yer alırlar. Lipidler gibi proteinler de beyin içerisinde sentez olurlar. Gri cevherde suda eriyenler, beyaz cevherde tersi daha fazladır. Proteinleri meydana getiren aminoasitler dekarboksilasyon, glikoz ve yağ metabolizmaları ile etkileşerek nükleotid, nörotransmitter ve nöromediatör sentezinde de görev alırlar (1, 30).

Sinir hücrelerinin iç yüzeyleri negatif ve dış yüzeyleri de pozitif yük taşırlar. Bu elektriksel gerilim farkı 50-70 Volt civarındadır. Hücre membranının iç ve dış yüzleri arasındaki bu polarizasyon farkına istirahat potansiyeli denir. Bu hücrenin ekstabilesini (uyarılabirliğini) sağlar. Hücre içi potasyumdan ( $K^+$ ) dışı ise sodyumdan ( $Na^+$ ) daha zengindir. Hücre membranı  $K^+$ 'u  $Na^+$ 'dan çok daha fazla geçirir. Sinir hücre membranının

iki yaprağı vardır, aralarında lipid, dış yaprakta ise protein molekülleri tabakası vardır (1, 28).

### 5.11. İskemik Beyin Hasarında Hücresel ve Moleküler Mekanizmalar

Son yıllarda iskemik beyin hasarının mekanizmaları hakkında bilgiler artmaktadır. Üç major moleküler olay veya olaylar zinciri ilgi odağı olmuştur. Bunlar; artmış intraselüler kalsiyum ( $Ca^{+2}$ ) aşırı asidoz ve aşırı serbest radikal oluşumu sonucu ortaya çıkan olaylardır. Bu mekanizmalar ayrı ayrı belirtilse de, birbirlerinden izole bir şekilde çalışmazlar (30).

#### 5.11.1. Kalsiyum bağımlı hasar

Memelilerde güçlü intraselüler prosesler intraselüler  $Ca^{+2}$  konsantrasyonunu  $10^{-6}$ - $10^{-8}$  mol/L ve ekstraselüler  $Ca^{+2}$  konsantrasyonunu da  $10^{-3}$  mol/L de tutmaktadırlar. Normal olarak  $Ca^{+2}$  hücreye ya voltaj bağımlı ya da ligand bağımlı kanallarından girecektir. İntraselüler serbest  $Ca^{+2}$  sitozolden transmembran  $Na^{+2}$  gradientine bağımlı  $Na^{+2} - Ca^{+2}$  antiporter sistemi ile uzaklaştırılır. Ayrıca ATP bağımlı  $Ca^{+2}$  pompası da serbest  $Ca^{+2}$  uzaklaştırılmasında kullanılmaktadır (30).

İntraselüler  $Ca^{+2}$  ya proteinlere bağlanır ya da endoplazmik retikulum ya da mitokondri tarafından alınır. İntraselüler  $Ca^{+2}$ 'un % 60'ı mitokondri tarafından alınmaktadır. Endoplazmik retikulum ve mitokondri tarafından bu proses enerji bağımlı olup, mitokondride bu proses, iç mitokondri membranındaki proton elektrokimyasal gradienti ile sağlanmaktadır. İskemi sırasında sitozolik  $Ca^{+2}$  1000 kat arttığı ve  $Ca^{+2}$  bağımlı proseslerin anormal artışı gözlenmiştir. Hücre yıkımına neden olan en ön bağımlı mekanizma, fosfolipazların aktivasyonudur (30).

Intraselüler  $Ca^{2+}$ 'da aşırı artış, lipazların, proteazların, endonükleazların aşırı aktivasyonuna ve protein kinazların aşırı aktivasyonuna bağlı olarak da, reseptörlerin, membran kanallarının ve translokazların fosforilasyonu ile fonksiyon kaybına neden olan, non-fizyolojik bir uyarıdır. Akut hücre hasarına yol açan en önemli olay, sitoskeleton komponentlerini hasara uğratan ve plazma membranı ve sitoskeleton bütünlüğünü bozan proteazların aktivasyonudur. Henüz kan-beyin bariyerini geçen ve strok tedavisinde kullanılan herhangi bir proteaz inhibitörü mevcut değildir. Diğer önemli olaylardan birisi de, fosfolipazlar tarafından başlatılan reaksiyonlar zinciridir. Enerji yetersizliği, kalsiyum influksi/salınımı ve reseptör aktivasyonu, fosfolipidlerin  $PLA_2$  tarafından hidrolizine neden olur. Reaksiyon sonucunda lizofosfolipid ve arakidonik asit gibi serbest yağ asitleri ortaya çıkar. PLC nin  $PIP_2$  ile reaksiyonu sonucu arakidonik asidin diğer bir kaynağı olan DAG ve  $IP_3$  oluşur. Lizofosfolipidler ve serbest yağ asitleri, özellikle poliansature yağ asitleri, membran deterjanları veya iyonofor gibi davranarak olumsuz etki göstermektedirler. Ayrıca arakidonik asit ise, serbest radikallerin bir kaynağı olarak gösterilmektedir. Arakidonik asitin vazomotor problemlere neden olması ve kan-beyin bariyerinden moleküllerin sızmasına neden olması doğrulanmış olsa da, serbest radikal oluşumundaki rolü hala tartışmalıdır (20).

Günümüzde, arakidonik asite mal edilen bu rollerin, siklo-oksijenaz ve lipoksijenaz aktivitesi sonucu ortaya çıkan, ikincil mesajcı olarak kabul edilen ve sinaptik aktiviteyi lokal veya transsinaptik etkilerle modüle eden, oksijene ürünler tarafından gerçekleştirildiği kesinlik kazanmaya başlamıştır. Örneğin; postsinaptik olarak  $PLA_2$  aktivitesi sonucu oluşan arakidonik asit, presinaptik membran olaylarını modifiye edecek metabolitleri oluşturmaktadır. 4 lipolitik olay tarif edilebilir. Bunlar; siklo-oksijenaz ve lipoksijenaz yollarının aşırı aktivasyonu, platelet aktive edici faktörün (PAF) üretimi ve protein kinazların aktivasyonudur (20).

PLC'nin  $PIP_2$  ile reaksiyonu sonucu  $IP_3$ , DAG oluşmakta ve  $PLA_2$  de etanolamin fosfolipidleri, plazmojen ve kolin fosfolipidleri üzerine etki ederek, lizofosfolipidler ve arakidonik asidi oluşturmaktadır. DAG'ın di- ve monoasilgliserid lipazlar tarafından

yıkılması ile arakidonik asit oluşmaktadır. PAF oluşumuna neden olan ayrı bir PLA<sub>2</sub> bağımlı yol son yıllarda önem kazanmıştır. PLA<sub>2</sub> hücre membranlarındaki fosfatidilkolin fraksiyonunun küçük bir komponenti olan alkil-2-açıl-sngliserofosfokolin'i etkiler ve arakidonik asit oluşur. LİZO-PAF biyolojik olarak inaktif olsa da, asetiltransferaz ile kataliz sonucu, proenflamatuar olan, platelet aktivasyonunu ve lökosit aktivasyonu ve endotel hücrelere adhezyonuna neden olan PAF oluşur (20, 30).

Beyin dokusu siklo-oksijenaz ve lipoksijenaz enzim komplekslerine sahip olduğundan, arakidonik asit eikosanoidlere metabolize olur. Normal fizyolojik şartlarda substrat miktarı az olduğundan, eikosanoidlerin üretimi sınırlıdır. Ancak iskemi sırasında arakidonik asit birikimi, prostaglandinlerin, tromboksanların, ökotrienlerin ve prostasiklinin üretimini arttıracaktır. Arakidonik asitin siklo-oksijenaz ve lipoksijenaz ile oksidasyonu için oksijene ihtiyaç olduğundan, bu üretim reperfüzyon fenomeni olarak kabul edilir. Bununla beraber, bu mekanizmada yer alan bazı enzimler düşük Michaelis sabitine sahip olduklarından, arakidonik asit metabolitleri kısmi iskemik dokularda da birikmektedir (20).

Tüm 5-lipoksijenaz ürünleri biyolojik olarak aktiftirler ve birçok metabolit, 11-, 12- ve 15-lipoksijenaz aktivitesi sonucu oluşmuştur. 5-lipoksijenaz yolunun en önemli ürünü 5-hidroperoksi-eikosatetraenoik asit (5-HPETE) dir. 5-HPETE'nin polimorfonükleositler (PMNL) üzerine güçlü kemoatraktan etkisi vardır. Lökotrien B güçlü bir kemoatraktan etkisi olsa da, lökotrien C<sub>4</sub>, anaflaksinin yavaş reaksiyon veren maddeleri olarak adlandırılır ve vazokonstriksiyon sonucu vasküler permeabiliteyi artırırlar. Böylece kan-beyin bariyerini hasara uğratarak ödem oluşumuna neden oldukları bildirilmektedir (20).

Serebrovasküler alanda, siklo-oksijenaz ürünlerinden Tromboksan A<sub>2</sub> (TxA<sub>2</sub>) vazokonstriktör olup agregasyona neden olurken, PGI<sub>2</sub> vazodilatasyona ve anti-agregasyona neden olmaktadır. Ayrıca PGD<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub> ve PGF<sub>2</sub> membran ve sinaptik fonksiyonların önemli mediatörleri olduğu belirtilmektedir. TxA<sub>2</sub> ve PGI<sub>2</sub> arasında bir dengesizlik olduğunda, enerji yetersizliğinin olduğu dokuda mikrosirkülasyon bozulacaktır. Böyle bir dengesizlik arakidonik asit kaskadı sırasında ortaya çıkmaktadır.

Tromboksen sentaz ve prostasiklin sentaz enzimleri uyarılmış olsalar da, prostasiklin sentaz serbest radikaller tarafından inaktive edilmektedir. Diğer bir deyişle iskemi, tromboksen aktivasyonu ile vazokonstriksiyon ve platelet agregasyonuna neden olmaktadır. Yapılan deneysel çalışmalar, TxA<sub>2</sub> antagonistleri ve PGI<sub>2</sub> beraber verilmesinin iskemik dokuda kan akımını olumlu yönde etkilediğini göstermiştir. Gerbillerde yapılan bir çalışmada, siklo-oksijenaz blokerleri ile iskemi öncesi tedavi, gecikmiş nöronal hasarı engellemiştir. Böylece siklo-oksijenaz metabolitleri, sinaptik fonksiyonunun up-regülasyonunu regüle eden mesajcılar olarak görev yapmaktadırlar (20).

PLC aktivasyonu, IP<sub>3</sub> ve DAG birikimine neden olmaktadır. IP<sub>3</sub> oluşumu ve intraselüler Ca<sup>12</sup> artışı, PKC'nin aktivasyonuna ve translokasyonuna neden olmaktadır. Böyle bir aktivasyon, reseptörlerin veya iyon kanallarının fosforilasyonu ile, membran fonksiyonunda kalıcı değişikliklere yol açmaktadır. Glutamat veya NMDA aplikasyonu ile CAI nöronlarının dendritlerinde intraselüler Ca<sup>12</sup> artışı gözlenmiştir. PKC inhibitörü sfingozin ile kalıcı intraselüler Ca<sup>12</sup> artışı engellenmiş ve muhtemel mekanizma, kalsiyum kanallarının fosforilasyonla up-regülasyonu olduğu yolundadır. Benzer mekanizmalar, geçici iskemi sonrası görülen gecikmiş nöron ölümünden de sorumlu tutulmaktadır. Diğer bir PKC antagonisti olan staurosporin, gerbillerde iskemik hasar, engellemiştir. Bununla beraber, iskemi sonrası PKC translokasyona uğrasa da, aktivasyonunu kaybetmektedir. Belkide sin fonksiyonun transient iskemi sonrasındaki up-regülasyonu protein kinazların deaktivasyonu sonucu olmaktadır. Diğer bir gerçekte; protein metabolizmasını değiştiren genetik ekspresyondaki değişikliklerdir. Kalsiyum, c-fos ve c-jun gibi proto-onkojenlerin ekspresyonuna neden olmaktadır. Bu genlerin mRNA'ları geçici iskemi sonrası artmaktadır. Son çalışmalar, iskemi ve hipogliseminin bir çok büyüme faktörü mRNA'sını indüklediğini göstermiştir (30).

### 5.11.2. Asidoza bağlı hasar

İskemi sırasında intraselüler ve ekstraselüler pH'taki düşüş, glikoliz ve oksidatif fosforilasyon arasındaki dengesizlik sonucudur. Aerobik şartlarda, 1 mol glukoz, 2 mol

piruvata dönüşürken 2 mol ATP elde edilir. Piruvat, piruvat dehidrogenaz enzimi aracılığıyla metabolize olduktan sonra, mitokondride CO<sub>2</sub> ve H<sub>2</sub>O'ya indirgenir, 36 mol ATP elde edilir. Hipoksi/iskemi, bu metabolik olayları piruvat oksidasyonu aşamasında bloke ederek piruvatın laktata dönüşmesine neden olur. Bu reaksiyon laktat dehidrogenaz enziminin, piruvat redüktaz kısmı katılır. Anaerobik şartlarda ATP üretimi düşecek ve hücre asidifiye olacaktır. Ayrıca, O<sub>2</sub> yetersizliğinden dolayı mitokondri de Ca<sup>2+</sup> sekestrasyon yeteneğini kaybedecek, intraselüler Ca<sup>2+</sup> artışı olacaktır. Asidoz ve intraselüler Ca<sup>2+</sup> konsantrasyonu arasındaki dengesizlik iki şekilde açıklanabilir. Birincisi, artmış intraselüler Ca<sup>2+</sup> konsantrasyonu, mitokondriyi Ca<sup>2+</sup> alması için uyaracak ve mitokondrinin ATP üretim yeteneğini azaltarak asidozu hızlandıracaktır. ikincisi; çok düşük oksijen veya ATP konsantrasyonlarında, mitokondri kalsiyumu alamayacak ve intraselüler Ca<sup>2+</sup> artışı meydana gelecektir. Ayrıca serbest H<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup> bağlanma bölgelerinden serbest hale geçirecektir (20, 31).

Tam veya tama yakın iskemide, laktat birikimi, dokunun pre-iskemik glikoz veya glikojen miktarına bağlıdır. Böylece asidozun ciddiyeti, preiskemik plazma glukoz konsantrasyonu ile ilişkilidir. Global veya ön beyin iskemilerinde intraselüler pH, 6.2-6.4 arasındadır ve hiperglisemi ile daha da düşmektedir. Pre-iskemik hipergliseminin geçici global veya fokal beyin iskemisine bağlı hasarı, laktik asit üretimini artırarak kötüleştirdiği kesindir. Bu tip beyin hasarının en önemli göstergeleri; ödem, post-iskemik nöbetler ve hızla gelişen beyin lezyonlarıdır. Pre-iskemik hiperglisemi selektif nöron nekrozunu pan-nekroza çevirdiğinden, glial hücrelere ve/veya vasküler endotele zarar vererek enfarkta neden olan predispozan bir faktördür. Hiperglisemiklerde, kısa iskemi periodlarını takiben, saatler sonra gecikmiş büyük parankimal lezyonlar ortaya çıkmıştır (31).

Hiperglisemilerde, enfarkt ve non-enfarkt dokular arasındaki sınır keskin bulunmuştur ve enfarkt bölgesinde, proliferan kapillerler olmaksızın total nekroz bulunmuştur. Bu da, asidozun mikrosirkülasyonu hasara uğratarak pan-nekroza neden olduğu şeklindedir. Hipoglisemiklerde ise, neokorteksin 2. katmanına lokalize enfarkt ve non-enfarkt bölgeler arasında keskin bir sınır olmayan, proliferan kapillerler içeren, perifokal selektif nöronal

nekroz halkası içeren lezyonlar bulunmaktadır. Hipogliseminin, depresyon benzeri depo dalgalarının yayılmasına ve eksitotoksik hücre hasarına yol açan EAA salınımına neden olduğu bildirilmektedir (31).

Uzun yıllardır düşük ekstraselüler pH'in kalsiyumun voltaj bağımlı kalsiyum kanallarınca ve kasta  $3 \text{ Na}^+ / \text{Ca}^{2+}$  değişimi ile influksunun gecikmesine neden olduğu bilinmekteydi. Son yıllarda ekstraselüler düşük pH'in NMDA reseptör bağımlı  $\text{Ca}^{2+}$  influksunu azalttığı yada bloke ettiği söylenmektedir. Bu durumun faydalı olduğunu söylemek imkansızdır. Asidozun hangi mekanizmalar ile yoğun doku hasarına neden olduğu şöyle özetlenebilir: a) ödem oluşumu, b) mitokondrial solunum sistemi inhibisyonu, c) laktat oksidasyonunun inhibisyonu, d) atılımının inhibisyonu (20).

Asidoza bağımlı ödem oluşum mekanizması,  $\text{Na}^+ / \text{H}^+$  ve  $\text{Cl}^- / \text{HCO}_3^-$  antiporter sistemlerinin glia gibi hücrelerde simultane şekilde bulunmasına dayanmaktadır. Bu gibi antiporter çiftleri diğer hücrelerde de bulunmakta ve hücre volümünün regülasyonunda görev almaktadırlar. Bununla beraber, asidoz  $\text{Na}^+ / \text{H}^+$  antiporter sistemini aktive ederek  $\text{H}^+$  nin  $\text{Cl}^- / \text{HCO}_3^-$  sistemi ile tekrar geri alınımına neden olursa,  $\text{Na}^+$  ve  $\text{Cl}^-$  birikimine neden olan bir kısır döngü meydana gelecek ve ozmotik olarak su çekecektir. Diüretikler antiporter sistemlerini bloke ederek ödem tedavisinde kullanılmaktadırlar (31).

Düşük pH, mitokondride ADP uyarımlı oksijen kullanımını geciktirmekte veya bloke etmektedir. Böylece pH 6 civarına düştükçe çok az miktarda ATP üretilmektedir. Mitokondrinin fonksiyonlarını yerine getirebilmesi için pH'nın artırılması gerekmektedir. Bu da, biriken laktatın oksidasyonu ve  $\text{Na}^+ / \text{H}^+$  değişiminin hızlandırılması ile mümkündür. Malesef her iki olayda, düşük pH nedeniyle inhibe haldedir. En azından bazı dokularda, LDH'nin laktata olan afinitesi, enzim molekülündeki titre olmuş esansiyel imidazol grubunun olmasından dolayı asidik pH'ta düşüktür. Böylece intraselüler pH arttığı zaman önce laktat oksidasyonu hızlanacaktır. Bu da,  $\text{Na}^+ / \text{H}^+$  değişimi ile olacaktır. Bununla beraber, düşük pH değerlerinde antiporter sistem çok yavaş çalışacağından,

ekstraselüler pH artıncaya kadar H<sup>+</sup> atılımı yavaş olacaktır. Kan dolaşımı yeniden sağlansa dahi, ciddi asidotik doku risk altında olacaktır (31).

### 5.11.3. Oksidatif stres

Beyin vücut oksijeninin aşırı derecede büyük bir kısmını kullanmaktadır. Enerjisini, özellikle mitokondriyal solunum zincirinin oksidatif metabolizmasından sağlamaktadır. Mitokondriler özellikle nöron hücre gövdeleri olmak üzere dendrit, akson ve sinaptik bouton gibi ATP'az'ın nöronal membranlar arasındaki iyon dengelerini koruduğu nöritik proseslerde de bulunmaktadır. Nöronal oksidatif fosforilasyon, nöronal ateşlemede farklılıklar göstermektedir. Yüksek enerjili elektronların, mitokondrial elektron zincirinde oluşturdukları sızıntı, süperoksit ve hidrojen peroksit radikallerinin oluşmasına neden olmaktadır. Mitokondrial solunum zincirinin elemanlarını kodlayan genler, hem nükleer DNA (NuDNA) hem de mitokondrial DNA (MtDNA) üzerinde lokalizedir. MtDNA, NuDNA ya göre 10 kat daha fazla mutasyona uğrayabilmekte ve tamir mekanizmalarında etkisi daha az olmaktadır. Hücresel oksidanların büyük bir kısmına yakınlığından dolayı, MtDNA, yaşa bağlı olarak yaklaşık 2 kat daha fazla okside nukleotid içermektedir. Son bulgular, herediter MtDNA mutasyon ve delesyonlarının, nörodejenerasyon ve strok gibi patolojilerle ilişkili olduğunu ve yaşa bağlı olarak kazanılan mutasyonların elektron transport zincirinin etkinliğini bozacağını ve oksidan stresi arttıracığını belirtmektedir (20).

Beyinde eksprese edilen monoamin oksidaz (MAO), tirozin hidroksilaz ve L-amino oksidaz gibi enzimler, normal aktiviteleri sonucu H<sup>+</sup> üretebilirler. Ayrıca askorbik asit, katekolaminler gibi bazı nöronlarda konsantre olan endojen maddelerle oto-oksidasyonu H<sup>+</sup> oluşmasına neden olabilir. Bazı nöronal enzim aktiviteleri de oksidan oluşumuna neden olmaktadır. Örneğin Ca<sup>2+</sup>'a bağımlı Fosfolipaz A aktivasyonu, arakidonik asit seviyesini arttırarak, lipoksijenaz ve siklooksijenaz enzimatik yolları aracılığıyla süperoksit oluşumuna neden olurlar. Membranlardan diffüze olabilen, ikinci mesajcı NO ise, Ca<sup>2+</sup>

tarafından aktive edilen NOS tarafından sentezlenmekte ve aktivitesi nörotransmitter reseptörleri tarafından regüle edilmektedir. NO, süperoksit ile hızlıca reaksiyona girmekte ve peroksinitrit anyonu oluşmakta, asidik ortamda peroksinitrit ise, hidroksil radikalini oluşturmaktadır. Enerji azlığı ve artmış intraselüler  $Ca^{2+}$  varlığında,  $Ca^{2+}$  bağımlı proteaz aktive olarak, ksantin dehidrogenaz, ksantin oksidaza dönüşmektedir. Birikmiş hipoksantininde ksantine, ksantin oksidaz tarafından dönüştürülmesi ile de, ürik asit, süperoksit radikali ve  $H^{\cdot}$  oluşmaktadır. Hidroksil radikali, en fazla reaktif olan radikaldir ve bilinen hiçbir enzimatik reaksiyon tarafından direkt olarak oluşturulmamaktadır. Hidroksil radikali,  $H^{\cdot}$  yavaş dekompozisyonu sonucu oluşabilir. Fakat bu proses, Fenton reaksiyonunda olduğu gibi demir tarafından hızlandırılabilir. Yukarıda belirtilen hücrel oksidanlara karşı, beyinde oksidan düzeyini düşürmek için bazı defans mekanizmaları bulunmaktadır (20).

## 5.12. Nitrik Oksit (NO)

Serbest radikal bir gaz olan NO'nun nörotransmitter oluşu, kan basıncı regülasyonunda ve enfeksiyona cevapta rol oynaması gibi bir çok fizyolojik işlevinin bulunması, bu molekülün keşfinden bugüne kadar bir çok araştırmanın odağı olmasına neden olmuştur. Bu çalışmalar NO'nun biyolojik fonksiyonlarının anlaşılmasının yanı sıra; üretiminin yada fonksiyonunun önlenmesinin de bazı klinik durumlarda yararlı olabileceğini göstermiştir (20).

NO yarı ömrü çok kısa olan (3-5 sn) fakat çok fazla biyolojik fonksiyonları olan bir moleküldür. Kısaca NO, özellikle merkezi sinir sisteminde (MSS) ve kardiyovasküler sistemde, hücre membranlarından kolayca diffüze olabilen ve hedef hücreleri aktive edebilme sinyal-ileti molekülüdür. Bunlara ek olarak, oldukça reaktif bir serbest radikal olarak NO, Parkinson hastalığı, AIDS, strok ve demans gibi hastalıklarda nöronal dejenerasyondan sorumlu tutulan, sitotoksik bir moleküldür (19).

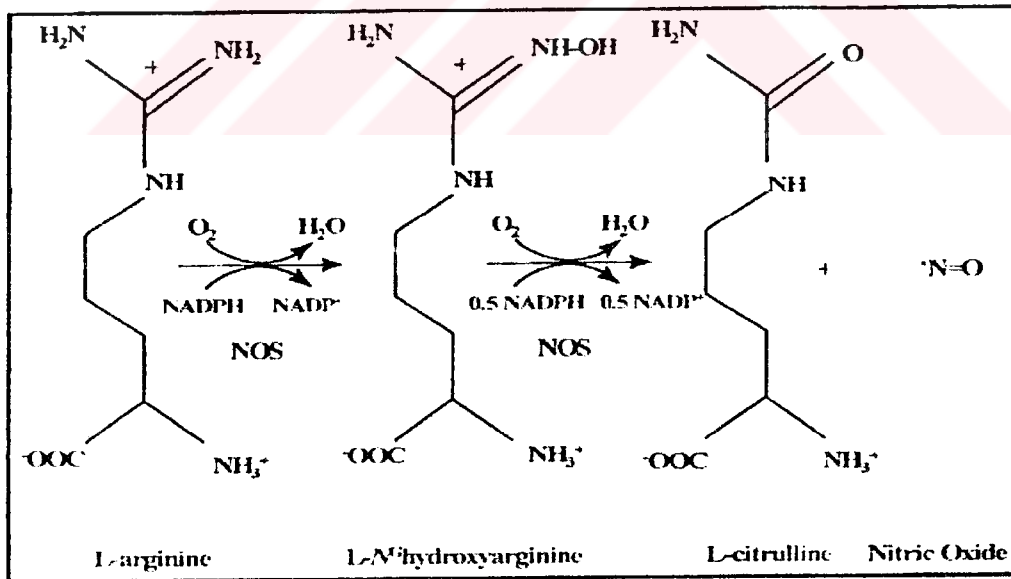
NO, MSS ve PSS nöronları, endotel hücreleri, plateletler, nötrofiller ve makrofajlar tarafından üretilmektedir. Nöronlarda, endotel hücrelerinde ve plateletlerde NO sentezi, reseptör-aracılı ya da iyon kanalı bağımlı  $Ca^{2+}$  influksinin sonucunda  $Ca^{2+}$ , calmoduline bağımlı NOS enzimi tarafından olmaktadır. MSS nöronlarında  $Ca^{2+}$  influksi, EAA glutamatın NMDA reseptörlerini uyarması sonucu olmaktadır. Endotel hücrelerinde ise; endojen olarak aktif bazı biyolojik moleküllerin (asetil kolin, noradrenalin, bradikinin) spesifik hücre reseptörlerine bağlanması sonucu olmaktadır. Bunlardan farklı olarak, immün sistem hücrelerinde NO sentezi kalsiyumdan bağımsız olmaktadır. Lipopolisakkaritler (LPS), tümör nekrozis faktör (TNF), interlökin 1 (IL-1) ve interferon-gama gibi sitokinler, NO sentezini indükleyebilmektedirler (32).

Bir çok durumda NO; multiple biyolojik etkilerini, hedef hücredeki solubl guanilaz siklaz enzimini aktive ederek ve intraselüler cGMP akümülyasyonuna neden olarak göstermektedir (33). Bu mesajcı molekül ise daha sonra intraselüler enzim kaskadını aktive ederek biyolojik etkilerini göstermektedir. Buna ek olarak, NO, güçlü bir reaktif serbest radikal olup, süperoksit radikali ile birleşip, daha sitotoksik bir radikal olan peroksinitrit ve hidroksil radikalini oluşturur. Böyle güçlü oksidan moleküllerin oluşumu da, NO'nun sitotoksik ve nörodejeneratif etkilerine neden olmaktadır (34).

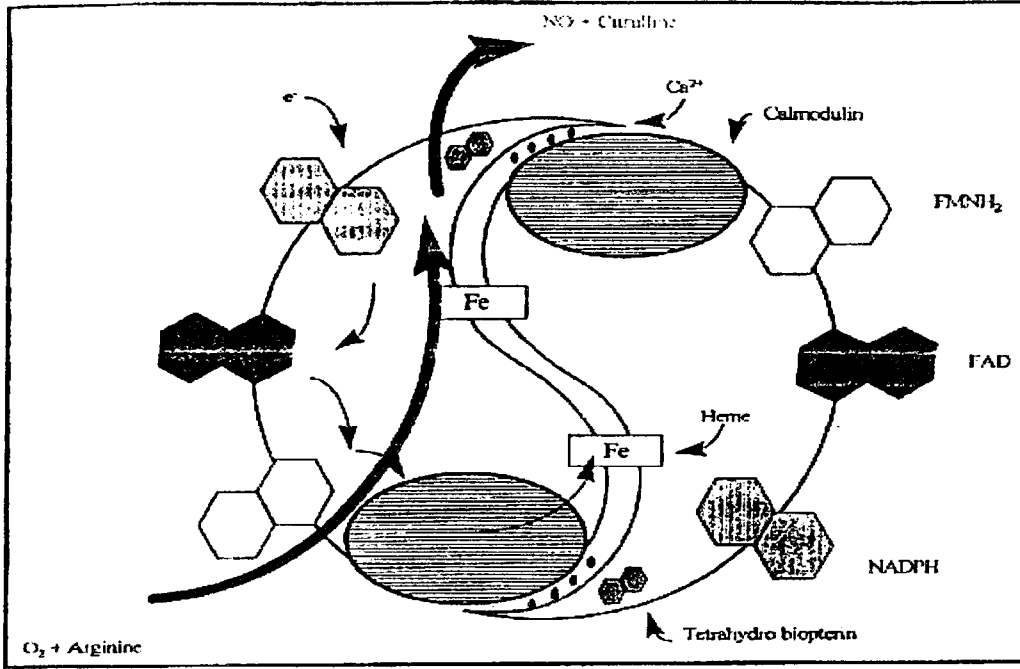
NO, L-argininin 5-elektron oksidasyonu sonucu oluşmaktadır. Bu reaksiyondan sorumlu olan enzim NOS (E.C. 1.14.13.39), protoporfirin IX hem içeren bir enzim olup molekül ağırlığı 130-160 kDa'dur. Homodimer olarak bulunur ve FAD, FMN, BH NADPH ve calmoduline ko-faktör olarak ihtiyaç duyar. Reaksiyon tam olarak açıklanamamış olsa da, 2 basamaklı bir mekanizma öne sürülmüştür. Birinci basamakta; L-Arg, L-NG hidroksi arginine (L-HOARG) dönüşür. Bu reaksiyon için bir molekül  $O_2$ , NADPH ve BH ihtiyaç vardır. İkinci basamak ise; L-HOARG'ın NO ve sitrülline oksidasyonudur. Her iki basamakta da NOS enzimi görev alsa da, sitokrom P450 redüktazın da ikinci basamağı katalizlediği ispat edilmiştir. Gerçekte, sitokrom P450 redüktaz, NOS ile yapısal benzerlik göstermektedir. ilginç olarak, rat beyninden pürifiye edilen NOS, L-Arg eksikliğinde  $O_2$  ve  $H_2O_2$  üretmiştir. Fakat bu reaktif oksijen türlerinin NOS içeren hücrelerde in-vivo oluşup

oluşmadığı bilinmemektedir (35). L-argininden L-sitrülin ve nitrik oksit oluşumu figür 1’de gösterilmiştir (20).

Üç ayrı NOS izoformunun varlığı, farklı doku kaynaklarından elde edilen, enzimi kodlayan cDNA’ların izolasyonu ve sekans analizi yapılarak gösterilmiştir: Nöronal veya nNOS, endotelial veya eNOS, indüklenebilir veya iNOS. iNOS ekspresyonu, LPS ve sitokinlere bağımlı olup, kalsiyumdan bağımsız iken, nNOS ve eNOS ekspresyonu konstitütif olup, kalsiyuma bağımlıdır. Genel olarak iNOS enzimi mikromolar düzeyde NO üretirken, nNOS ve eNOS pikomolar düzeyde NO üretmektedir. MSS’de aktivite gösterse, nNOS’un esas yerleşim yeri serebellumdur. eNOS ise esas olarak büyük damarların endotel tabakasında membranda bulunur. Plateletlerde bulunan NOS aktivitesinin de eNOS olduğu söylenmektedir. iNOS ise nötrofinlerde, kanser hücrelerinde, hepatositlerde ve endotel hücrelerinde sitokin veya LPS indüksiyonu sonrası artmaktadır (20, 35). Nitrik oksid sentaz enziminin kofaktöriyle beraber homodimer olarak figür 2’de gösterilmiştir (20).

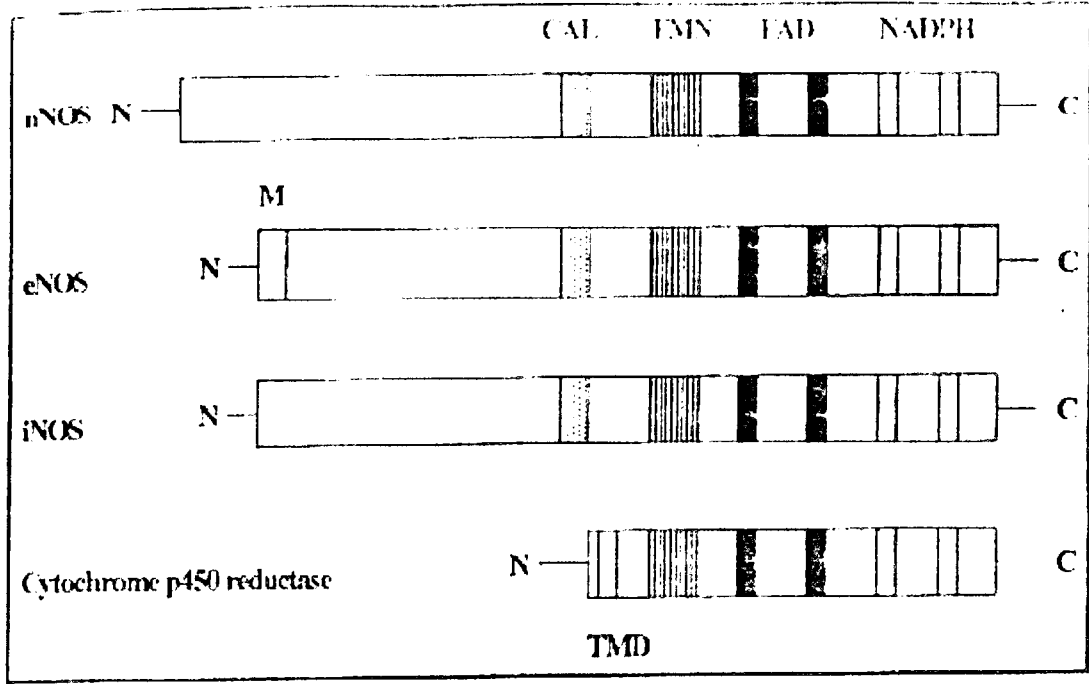


**Figür 1:** L-argininden L-sitrülin ve nitrik oksit oluşumu.



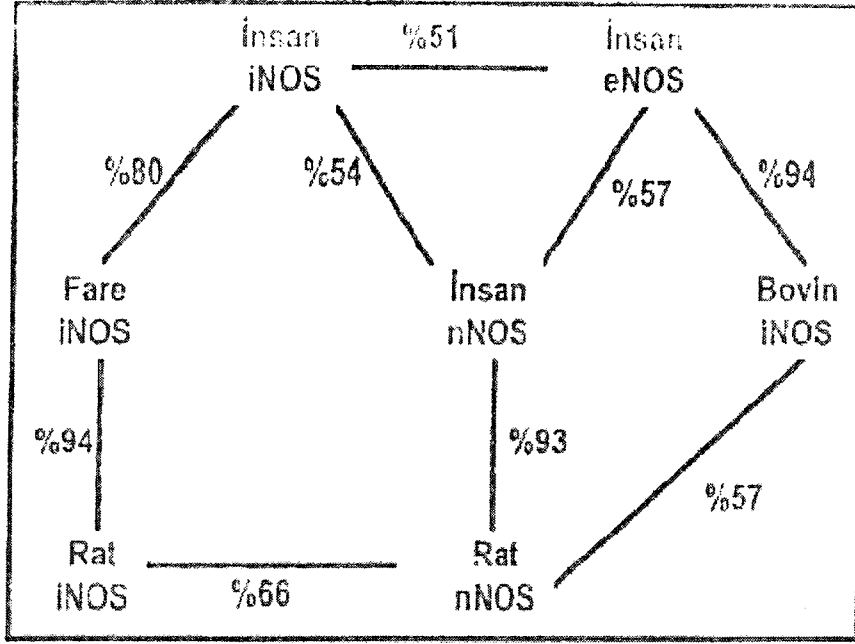
**Figür 2:** Nitrik oksid sentaz enziminin kofaktörleriyle beraber homodimer olarak gösterilmesi.

Her üç izoformunda amino asit sekansları ortaya konmuş, NADPH, FAD, FMN ve calmodulinin enzime bağlanma bölgesinin, enzimin karboksi (C) terminalinde yer aldığı belirlenmiştir. Her üç izoformu bu bölgeleri sitokrom P450 redüktaz ile benzerlik göstermektedir. İzoenzimlerinin amino terminali (N), cAMP bağımlı kinaz için fosforilasyon bölgelerini içermektedir. Ancak fosforilasyonun enzim aktivitesi üzerine fizyolojik önemi henüz açıklık kazanmamıştır. Yine molekülün bu bölgesi, putatif Arg veya BH bağlanma bölgesi içeren, bir bölge daha içermektedir. eNOS'un N terminali, diğer farklı olarak açıl-transferazlar tarafından gerçekleştirilen myristoylation hedef sekansı içermekte ve karakteristik özelliği de, membran ile ilişkili olmasından dolayıdır (36). NOS izoenzimleri ve sitokrom p450 redüktaz enzimlerinin cDNA yapıları figür 3'de gösterilmiştir (20).



**Figür 3:** NOS izoenzimleri ve sitokrom p450 redüktaz enzimlerinin cDNA yapıları. M: myristoylation, TMD: trans membrane domain, CAL: kalmodulin

NOS izoformları arasındaki amino asit sekansı benzerliği insanda %51-57 arasında değişmektedir. Fakat insan ve rat nNOS enzimleri, %93 amino asit benzerliği göstermektedir. NOS aktivitesinin inhibisyonuna ilgi her geçen gün artmakta ve bir çok NOS inhibitörü bulunmaktadır. En fazla kullanılan alanlar, hiç şüphesiz ki L-argininin guanidino mono- veya di-analogları olup, L-NG mono-metil arginin (L-NMMA), L-NG nitro arginine (L-NOARG) ve metil esterleri (L-NAME)'dir. İlk çalışmalar bu üç bileşiğin de L-arginin ile NOS üzerindeki substrat bağlanma bölgesine bağlanmak için yarıştıkları yolunda idi. Fakat son araştırmalar, L-NMMA'nin NOS tarafından henüz bilinmeyen bir reaktif ürüne dönüştürüldüğü ve NOS aktivitesinin irreversible olarak bu reaktif ürün tarafından inhibe edildiğidir (37). Değişik canlılarda NOS izoenzimleri arasındaki amino asit sekans benzerlikleri figür 4'de gösterilmiştir (20).



**Figür 4:** Değişik canlılarda NOS izoenzimleri arasındaki amino asit sekans benzerlikleri.

Kesin etki mekanizmaları ne olursa olsun, L-NMMA, L-NOARG, L-NAME gibi ajanlar; tek bir NOS izoenzimi üzerinef elektif etki, göstermemekte, in-vivo olarak çok geniş bir etki alanları olmaktadır. Örneğin L-NAME'nin ratlarda, nNOS aktivitesinin inhibitör etki gösterdiği belirlenmiş, ay aktivitesinin inhibisyonundan dolayı da kan basıncında artış gözlenmiştir. Bu non-selektif etkiden dolayı, bu maddeler klinik kullanım için iyi birer aday değildirler. Örneğin diphenyleiodonium gibi kalmodulin antagonistleride, ko-faktörlerin NOS'a bağlanmasını engellemelerinin yanı sıra, diğer NADPH ve kalmodulin bağımlı enzim aktivitelerini de inhibe etmektedirler. 7-nitro indazol (7-NI) gibi indazol türevi NOS inhibitörleri, ratlarda kan basıncında artışa neden olmadan rat nNOS inhibisyonu sonucu antinosisepitif etki göstermişlerdir. in-vitro olarak 7-NI, NOS selektivitesi göstermese de, in-vivo olarak NOS-selektif etki yapmıştır (36, 37, 20).

NOS inhibitörlerinin, literatürde belirtilmiş birçok terapötik etkisi bulunmaktadır. Bu etkilerden bir çoğu, MSS üzerine odaklanmıştır. NOS inhibitörlerinin; strok gibi akut, AİDS, demans, Parkinson hastalığı gibi kronik nöron hasarına yol açan patolojilerin

tedavisinde kullanılabilir olacağı ihtimalini arttırmaktadır. Fakat birkaç istisnai durum hariç, NOS inhibitörlerinin potansiyel terapötik etkileri hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalara dayandırılmaktadır. Henüz insanlar üzerinde yapılmış kapsamlı bir çalışma mevcut değildir. NOS inhibisyonunun potansiyel terapötik etkisinden de ancak izoform selektif inhibitörlerin tanımlanmasından sonra bahsedilebilecektir (20).

### **5.13. Kafa Travması ve Beyaz Kan Hücresi (WBC)**

Beyaz kan hücreleri vücudu enfektif organizmalardan ve yabancı cisimlerden korumak amacıyla kanda bulunan hücrelerdir. Bütün kan hücreleri gibi kemik iliğinde üretilirler. 2 ana gruba ayrılırlar:

1-Polimorfonükleer lökositler: Nötrofiller, eosnofiller, bazofiller.

2-Mononükleer lökositler: Monositler, lenfositler (16).

Kafa travması, nöral hücre ölümüne dolayısıyla apoptotik ve nekrotik hücrelerin oluşumuna neden olur. Bu hücreler otoantijen için potansiyel bir kaynaktır. Dolayısıyla travmayla birlikte artan WBC bu hücreleri temizleyerek nöroprotektif etki oluştururlar (16, 17, 18).

Kafa travması, katekolaminlerin ve kortizolün kan düzeylerinin artmasıyla yakından ilişkilidir. Katekolaminler nötrofil depolarından salınma neden olur ve kortikosteroidler sirkülasyondan nötrofil çıkışında azalmaya neden olur. Akut faz cevabı lökositosis ile de karakterizedir. Bu nedenle kafa travmasında beyaz kan hücresi (WBC) artışı ilave bir diagnostik ve prognostik bir faktördür (17).

Gerçekte tüm stres cevapları WBC düzeyine yansır. Enflamatuar, enfeksiyöz, immün ve travmatik olaylarda WBC düzeyinde yükselme görülür. Klinik çalışmalarda yüksek WBC düzeylerinin nörolojik olarak iyileşmede düşük prognoz anlamına geldiği gösterilmiştir. Ayrıca WBC düzeyi travmanın şiddeti hakkında bağımsız bir bilgi kaynağıdır. Fakat normal düzeylerdeki WBC birçok ciddi post-travmatik komplikasyonlara karşı koruyucu olmayıp klinik olarak iyileşme konusunda da garanti bir bilgi veremez (16, 38).

#### **5.14. Kafa Travmalarında Tedavi**

Kafa travmalı hastaların önemli bir bölümü travma anında veya hastaneye nakli esnasında hayatlarını kaybederler. Bu yüzden nöroşirürjyenin sonuca etkisi sınırlı sayıda ve hastanelere canlı gelebilmiş hasta üzerinde olmaktadır. Nöroşirürji ve yoğun bakım ünitesi (YBÜ) gözetimine girmiş hastalarda bile çeşitli merkezlerin istatistiklerine göre mortalite ortalama %40 civarındadır. Bu kadar yüksek morbidite ve mortaliteye sebep olan KT'yi altetmek her nöroşirürjyenin rüyasıdır. Bu yüzden son 15 yılda tanı ve tedavide anlamlı ilerlemeler olmuştur. Ama daha etkili ve ütopik tedavi yöntemlerine erişebilmek için travmanın nörobiyolojisinin ve fizyopatolojisinin daha iyi anlaşılmasına dönük araştırmaların artırılması gerekir (6).

KT'li hastaların yarısında multisistem yaralanması da vardır. Erken tanı ve agresif tedavi tüm istatistiklerde mortaliteyi düşürdüğü görülmüştür. KT'de ölüm nedenleri şematize edilerek tedavi etkinliğinin daha iyi anlaşılması sağlanabilir (6).

Agresif tedavi; iyi organize olmuş ve hızlı hizmet veren bir hastane öncesi istemi ile yüksek standartlı tanı koyma, hasta takip (monitorizasyon) operasyon imkanı ve iyi donanımlı yoğun bakım ünitesi şeklinde tarif edilebilir. Bu tip tedavi kafa travmalarının iyi şekilde sonuçlanabilmesinde en büyük rolü oynar. İntrakranial hipertansiyon ve hipoksi tedavisinde agresif tedavi çok değerlidir. Bizim, tam irreversibl olmamış diffüz aksonal ve nöronal yaralanmaların moleküler tabiatını anlamamız, iskemik beyindeki hipokampal veya beyin sapı hasarı konseptini farmakolojik olarak geri döndürebilme becerisini

göstermemiz heyecan verici olurdu. Beynin global tedavisi yerine bölgeye özel tedavi ihtiyacı her geçen gün artmaktadır (6).

Kafa travmalarının agresif ve yoğun tedavilerinin amaçları:

1. Artmış İKB'yi düşürmek,
2. Baskı altındaki beyin dokusunu ilave hasarlar ve komplikasyonlardan korumak,
3. Beyini, sekonder nöronal lezyonlardan koruyucu veya bu lezyonları sınırlayıcı tedbirleri almak,
4. Beyin dokusundaki iyileşme potansiyeli olan hücrelerin iyileşmelerini teşvik etmek için en iyi biyolojik çevre koşullarını sağlamaktır (6).

Bu amaçları gerçekleştirmek için kaza yerinde, nakil esnasında hastanelerin acil servislerinde ve nihayet yoğun bakım ünitelerinde alınması gereken tedbirler ve yapılması gereken tedaviler vardır. Daha önce belirtildiği gibi bunların tümünün etkinliği ile morbidite ve mortalite azaltılabilir (6).

Şiddetli KT'lerin tedavileri, seçkin elektronik ve kimyasal monitorizasyon, gelişmiş bilgi ve çok ilerlemiş kritik tedavi gereğinin sonucu gittikçe daha karışık hale gelmişlerdir. KT'den ölenlerin çoğunda doku hipoksisinin uzaması, İKB artmasının kontrol edilemeyişi veya kardiyopulmoner durma, hipovolemi, dissemine intravasküler koagulopati, elektrolit dengesizliği veya renal yetmezlik gibi önlenemeyen sistemik olaylar gözlenir. Artık bilinmektedir ki; travmatize olan beyin metabolik olarak altüst olmuştur ve bu yüzden hücreleri hipoksik veya iskemik olaylara çok tahammülsüzdür. Bu yüzden tedavide:

1. İKB'yi artırıcı baskıları ve beyin ödemi acilen ortadan kaldırmak,
2. Hücrelerin oksijenasyonunu temin etmek,
3. Hiperkapniye engel olup yeterli perfüzyon basıncı ve kan akımını sağlamak,
4. Uygun nütrisyonu sağlamak için nitrojen dengesini temin edip enerji açığını yerine koymak,
5. Travma ile başlayan ve beyin dokusu için zararlı bir seri olayın (kalsiyumun iyonik yer değiştirmesi vb.) önüne geçmek (1, 5, 6).

Yüksek İKB ve şiddetli kafa travmalarının tedavilerinde kullanılan yöntemler ve farmakolojik ajanlar şöyle özetlenebilir:

1. Baş 30 derece yükseltilir,
2. Hasta entübe edilerek hiperventile edilir (Tidal hacim 10-15 m/kg, solunum sayısı 12-14/dakika, PaCO<sub>2</sub> 25-30 mmHg tutulur). Morfin 1 mg/saat ve parolitik dozda pankuronyum verilir.
3. Hipertonik solüsyonlar ve diüretikler verilir. Bu solüsyonlar içerisinde en çok kullanılanlar mannitol başta olmak üzere, gliserol ve üredir. Bu ajanların hepsi beyin ile vasküler kompartman arasında yani sağlam kan beyin bariyerinin iki tarafında osmotik bir gradient oluştururlar. Kan viskozitesini azaltırlar ve arteriollerde vazokonstriksiyon yaparlar. Mannitol intakt kan beyin banyeri olan ortamda etkili olduğu için KT'nin en erken döneminde bu bariyer bozulmadan başlanılmalıdır (5, 9, 10).

1-Gliserol: Trivalan bir alkoldür. Karaciğerde metabolize olur, renal yolla çok az itrah olur. Gliserol nazogastrik tüp ile 1-2 gr/kg başlangıç ve 0.1-1.0 gr/kg her 3-4 saatte idame dozunda verilir (4).

2-Üre: Düşük molekül ağırlığından yavaş renal eliminasyonundan ve düşük kan beyin bariyeri geçirgenliği etkisinden dolayı serebrospinal sıvı kompartmanlarından hızla su kaybına neden olur (4).

3-Mannitol: Bir heksahidrit mannos alkolüdür. Mannitol metabolize olmaz ve hızla böbreklerden itrah olur, Mannitolün intravenöz bolus uygulaması ile İKB düşüşüne dair bir anlaşmazlık olmamakla birlikte verilebilecek optimal dozu hakkında kesin bir fikirbirliği yoktur. %20'lik mannitol solüsyonu 0.18-2.5 gr/kg dozları arasında da kullanıldığında bile İKB düşürmede başarılı olunmuştur. Yani düşük dozları da hem çok az sıvı ve elektrolit bozukluğuna sebep olmaktadır ve yüksek dozuyla eşit olarak etkili bulunmuştur (4, 10).

4-Diüretikler: İKB düşürmek için osmotik solüsyonlara ilave olarak onların etkilerini artıran etakrinik asit veya furosemid gibi diüretiklerde kullanılır. Diüretikler arasında en

çok kullanılan furosemid renal tübüllere etki eder ve serebrospinal sıvı yapımını azaltır. Her iki mekanizmada muhtemelen sodyum ve su transportu üzerinden işlerler. Furosemid ve mannitol beraberce sinerjist etki gösterirler ve distal renal tubuluslardaki solut üzerinden su itrahını teşvik ederek osmotik gradientin uzamasını sağlarlar (4, 10).

5-Eksternal ventrikülostomi: İKB yüksek kalması halinde kullanılıp atılabilir (disposable) intraventriküler kateterler yerleştirilerek serebrospinal sıvı drene etmekle İKB kontrol altına alınabilir. Ventriküller çoğunlukla takriben 15 mmHg basınçtan itibaren drene edilmeye başlanır. Teori olarak bu yöntemde ventriküler sistem ile kontamine olan saçlı deri birleştirilmiş olur. Ventrikülostomilerde ventrikülitis veya menenjit komplikasyonu görülme sıklığı %1.1 ile %27 arasında değişmektedir (4, 39).

6-Barbitüratlar: Tüm standart tedavilere rağmen İKB 25 mmHg, kraniotomili hastalarda da 15 mmHg üzerinde seyreden vakalarda barbitüratların kullanılması çok yaygınlaşmıştır. Birçok yazara göre barbitüratlar şiddetli kafa travmalarında yalnız İKB düşürmekle kalmaz aynı zamanda iyileşme sonuçlarının üzerinde olumlu etki yaparlar. Şiddetli kafa travması geçirip İKB normal sınırlarda olan hastalarda mortalite riski %14 iken İKB 20 mmHg veya üzerinde olanlarda mortalite bunun dört katına çıkar. Bu ilacı kullanmadan önce gecikmiş intrakranial hematoma varlığı BT ile ekarte edilmelidir. Bu yüzden konvansiyonel yöntemler ile düşmeyen İKB yüksek bir grup hastada bu tedavi kullanılmalıdır. Bu tedavi normal veya korunmuş CO<sub>2</sub> cevabı olanlarda çok etkilidir. Pentobarbital dozu elektro ensefalogramda (EEG) düz çizgiye yakın trase elde edilecek şekilde 5-10 mg/kg dır. İndüksiyon dozu her 3-5 dakikada 50-100 mg'lık bölünmüş boluslar halinde verilir (10, 39).

7-Dimetil sülfoksit (DMSO): Son zamanlarda insanlarda kullanılmaya başlanan bir İKB düşürücü ajandır. Bu ajan 1.0 gr/kg normal salin ile seyreltilerek iv. yolla 6 saatte bir verilir (39).

8-Steroidler (4).

### 5.15. Kafa Travmalarında Steroidlerin Yeri

Steroidlerin kafa travmalarında faydalı olduklarına ait açık bir delil bulunmamakla birlikte şiddetli KT'de birçok kliniklerde yıllardır kullanılmıştır. Beyin tümörleri ve diğer sebeplere bağlı beyin ödeminde ve serebrovasküler hadiselerde kullanıldıklarında çok etkili olmalarına ve İKB'yi bu vakalarda azalttıkları görülmüş olmasına rağmen, steroidlerin KT'deki intrakranial hipertansiyonda etkileri olmadığı kontrollü çeşitli araştırmalarda gösterilmiştir (6, 39, 40).

Yüksek ve hatta mega doz steroid kullanımında KT'li hastalarda anlamlı bir düzelmeye yol açmadığı lehinde çalışmalar vardır. Diğer taraftan KT'de İKB üzerine etkili olmadığı bilinen steroidlerin; kan beyin bariyerinin permeabilitesini sınırlayıcı, serebrospinal sıvı sentezini engelleyici, arakidonik asit metabolizmasında fosfolipaz A2 enzimini inhibe edici, lizozomal enzimleri inhibe ederek membran stabilize edici, lipid peroksidasyonunu önleyici, ATP'ase aktivitesini arttırıcı etkilerinin varlığı ile metabolik ve mikro düzeyde etkili olabileceği unutulmamalıdır. Bu konular da kontrollü araştırmaların yapılması gereklidir (39, 40).

Steroidler KT'de kullanılacaklarsa önerilen doz deksametazon veya onun eşiti bir steroidten 10 mg intravenöz hemen verilmeli, idame olarak da 4-8 mg her 4-6 saatte bir (erişkinlerde) verilerek 3-4 gün tekrarlanmalıdır. Çocuklarda pediatrik dozlarda verilmelidir. Daha sonra bu doz 2-3 günde azaltılarak kesilmelidir. Steroidlerin idrardan nitrojen itrahını artıran, enfeksiyon riskini artıran (özellikle pnömoniye sebep olurlar), tuz retansiyonu, koagulasyon üzerine etkileri ile gastrointestinal ve katabolik etkileri unutulmamalıdır. Steroid kullanırken H<sub>2</sub> reseptör blokerleri veya antiasitler de başlanılmalıdır. KT'de steroidler kısa süreli ve yüksek dozda kullanılırsa istenmeyen etkileri daha az görülür. Metilprednizolonda doz 750 mg/gün kadar çıkabilir (6).

## 5.16. Kafa Travmasının Gelecekteki Tedavisi

Gelecekte de KT'de kitle lezyonları belki yine cerrahi yöntemler ile boşaltılacaktır ama travmanın beyin ve hücrelerinde meydana getirdiği ve doku iskemisine yol açan kalsiyumun hücre içerisine girmesi, ATP'ase transport bozukluğu, ATP sentezinin bozulması, fosfolipid metabolizmasının bozulması, kan-beyin bariyeri ve hücre membran geçirgenliğinin bozulması, serbest oksijen radikalleri üretimi ve lipid peroksidasyonunun artması, platelet agreve edici faktör üretiminin artması gibi birçok olay etkin farmakolojik ajanlar ile tedavi edileceklerdir (6, 10, 39).

Bunlardan özellikle bir otodestruktif faktör olan serbest oksijen radikallerinin (SOR) subaraknoid kanamalarda vasospazm üzerindeki etkilerinden sonra KT'de beyin hasarı, beyin ödemi ve iskemisinin en önemli bir mediatörü olduğu anlaşılmıştır. SOR aerobik hücrelerde mitokondriler, katekolaminlerin oksidasyonu, arakidonik asit metabolizması, ksantin oksidaz enzim aktivitesi gibi birçok yoldan ürerler. Yani biyolojik sistemlerdeki birçok moleküler oksijeni tetravalan redüksiyona uğratırlar. SOR'un akut travmalarda primer ve sekonder lezyonlarda anahtar rolü oynadıkları ve doku hasarını başlattıklarına ait güçlü kanıtlar vardır. SOR doku hasarını; membran lipidlerine saldırına, beyinin katalaz aktivitesinin fakir, demirden zengin olması, gri cevherin antioksidan etkili askorbik asitten zengin iken, travma ile kanın ekstravaze olması, nöron membranının lizozomdan zengin olması nedeniyle başlatırlar. SOR'a karşı koruyucu, supürücü veya çöpçü (scavenger) mekanizmalar vardır ki tedavide kullanılırlar. Bunlar:

Enzimatik çöpçüler: Superoksit dismutaz (SOD), katalaz, ksantin oksidaz,

Enzimatik olmayan çöpçüler: Dimetil sulfoksit, dimetiltioure, mannitol,

Hidrofilik çöpçüler: Askorbik asit (vit C), glutation peroksit, L-metionin,

Hidrofobik çöpçüler: Vitamin E, barbitüratlardır (6).

Kafa travmasının patolojisi ve patofizyolojisi hakkındaki bugünkü tartışma beyin hasarının fokal veya diffüz olup olmadığıdır. Başka bir deyişle primer veya sekonder hasarın varlığıdır. Fakat bu türlü bir klasifikasyon doğru olmayabilir. Çünkü primer veya sekonder hasarlar birbirini doğurabilir. Fokal lezyonlar; kontüzyonları, laserasyonları, hematomları,

kranial sinir hasarlarını ve pituitier lezyonları içerir. Primer diffüz beyin hasarı ise; serebral konküzyon ve diffüz aksonal lezyonu içerir. Sekonder hasar ise bunlarla beraber veya hemen sonrasında başlar. Sekonder hasarın gelişimi primer hasardan sonra dakikalar, günler, haftalar boyunca sürebilir ve nörol doku hasarını daha da arttırır. Sekonder beyin hasarı oluşturan nedenler sistemik ve intrakranial nedenler olarak ikiye ayrılır. Hipoksi, hipotansiyon, ve hipertermi beyin hasarını arttıran sistemik nedenlere örnektirler. İntrakranial basınç artımı ve beyin şiftiyle ilişkili olan serebral hemoroji, beyin ödemi, intrakranial enfeksiyon ve epilepsi ise intrakranial nedenlere örnektirler (7, 41).

Günümüzde primer beyin parankim hasarının tedavisi yoktur. Tedavi buna neden olabilecek faktörlerin ortadan kaldırılmasına yöneliktir. Son yıllarda klinik ve labaratuvar çalışmaları sekonder beyin hasarının bilinmeyen nedenleri üzerine yoğunlaşmıştır. Daha henüz yeni önemi anlaşılan uyarıcı amino asitler, laktat akümülyasyonu, serbest radikallerin biyolojisi, sitokin ve nörotrofinlerin etkileri üzerinde durulmaktadır. Sekonder hasar mekanizmalarının daha iyi anlaşılması, uygun zamanda spesifik biyokimyasal yollara yönelik tedavi ile kafa travmalı hasarlarda mortaliteyi ve morbiditeyi düşürmesi ümit edilmektedir (6).

Son birkaç yılda nitrik oksitin serebral kan akımı ve metabolizması üzerine önemli regülatör rolü tartışılmaktadır. Nitrik oksit, nitrik oksit sentetaz ile L-argininden üretilmektedir. Nöronlarda guanilat siklazın fizyolojik stimülatörü olarak siklik guanozin monofosfat düzeyinde artışa neden olarak güçlü bir vazodilatatör etki göstermektedir. EDRF (endothelium-derived relaxing factor)'nin bugün nitrik oksit olduğu anlaşılmıştır. L-arginin ve oksijenin reaksiyonu sonucu sitrüllin ile birlikte açığa çıkan ve inorganik bir gaz olan NO; beyin kan akımı, trombogenezis ve sinir hücrelerinin aktivasyonunun düzenlenmesinde önemli görevler üstlenmiştir (12).

Fakat travma, enfeksiyon ve enflamasyon olaylarında NO patolojik düzeyde artarak serbest radikal gibi davranmaktadır. Kafa travması sonucu oluşan serebral iskemi esnasında kalsiyum miktarına bağımlı olarak üretilen ve enflamatuvar sitokinler tarafından indüklenen

nitrik oksit sentetaz izoformu enflamasyon ve sitotoksik etkiler oluşturarak sinir hücresinin ölümüne neden olur (14, 15).

Beyaz kan hücreleri (WBC) vücudu enfektif organizmalardan ve yabancı cisimlerden korumak amacıyla kanda bulunan hücrelerdir. Akut faz cevabı lökositosis ile de karakterizedir. Bu nedenle kafa travmasında beyaz kan hücresi (WBC) artışı ilave bir diagnostik ve prognostik bir faktör olarak görölmektedir (16, 17).

Kafa travması sonrasında patolojik düzeylerde artan WBC bugün sekonder serebral hasarın yayılmasında sorumlu bir faktör olarak görölmektedir (17, 18).

Günümüzde üzerinde yoğun çalışılan konulardan birisi de NO ve WBC düzeylerini KT sonrası düşük düzeylerde tutmaya yöneliktir. Gerçekte bu sekonder serebral hasarı önlemeye yönelik bir çalışmadır. Çalışmalar daha çok NO sentezini azaltmak için spesifik inhibitörler kullanımı ve WBC için özel filtreler kullanımı yönündedir (16, 17, 18, 19, 20). KT sonrası lizozomal etkiyi inhibe ederek membran stablizatörü olan, antiödem ve antienflamatuar etkileri olan steroidlerin NO ve WBC düzeylerine etkisini araştıran bir çalışma bulunmamaktadır.

## **6. MATERYAL VE METODLAR**

Bu çalışmada 30 adet 270-350 gram ağırlığında yetişkin, erkek Sprague-Dawley rat kullanıldı. Ancak travma sırasında ölen hayvanlar çalışma dışı tutuldu. Her grupta 10 adet rat olmak üzere, 30 rat ile çalışma tamamlandı. Ratlar 3 gruba ayrıldı:

Kontrol grubu: 10 adet rat kullanıldı. Bu gruptaki ratlara hafif eter ile anestezi sonrası intra-peritoneal serum fizyolojik (SF) verildi. SF uygulamasından 6 saat sonra intra-kardiyak girişimle kan örnekleri alındı. Alınan kan örneklerinde beyaz kan hücresi (WBC) ve NO düzeylerine bakıldı. Serum NO düzeyi ölçümünde metabolitleri olan nitrit ve nitrat değerleri kullanıldı.

Travma grubu: 10 adet rat kullanıldı. Ratlara hafif eter ile anestezi sonrası Foda ve arkadaşlarının rapor ettiği deneysel kafa travması metoduna uygun travma oluşturuldu (42, 43). Travma sonrası 6. ve 24. saatlerde intra-kardiyak girişimle kan örnekleri alındı. Alınan kan örneklerinde beyaz kan hücresi ve NO düzeylerine bakıldı.

Travma ve dexametazon grubu: 10 adet rat kullanıldı. Ratlara aynı yöntemle oluşturulan anestezi ve kafa travması sonrasında 1. ve 12. saatlerde intraperitoneal dexametazone 10 mg/kg dozunda uygulandı ve 6. ve 24. saatlerde beyaz kan hücresi ve NO düzeylerine bakıldı.

### **6.1. Kafa Travması Prosedürü**

Ratlara Foda ve arkadaşlarının rapor ettiği deneysel kafa travması metoduna uygun travma oluşturuldu (42, 43).

Travma oluşturulacak ratlara öncelikle hafif eter anestezisi uygulandı. Anestezi sonrası kranyal kırıkları önlemek amacıyla ratların kranyumlarının üzerine paslanmaz çelikten metalik disk fikse edildi. Daha sonra ratlar köpükle destekli yumşak bir yatak üzerine yerleştirildi. Travma oluşturmada 450 gram ağırlığın 1 metre yüksekten serbest düşüşünden faydalanıldı.

Foda ve arkadaşlarının uyguladıkları deneysel kafa travması ile ratların serebrumlarında hiçbir fokal lezyon oluşmazken hepsinde difüz serebral lezyonlar olduğu gözlenmiştir. 2 metre ile 1 metre yükseklikten yapılan travmalar arasında oluşan difüz serebral hasarlar arasında anlamlı bir fark bulunamazken mortalite 1 metre yükseklikte hiç oluşmazken 2 metre yükseklikte %59 olarak rapor edilmiştir (42, 43).

Uygulanan deneysel kafa travması metodu ile oluşturulan travma sonrası ratların hiçbiri ölmedi. Kan örnekleri direk intra-kardiyak girişimle alındı. İntra-kardiyak girişim sırasında perikardiyak tamponad geliştiği gözlenen 1 rat öldü ve çalışma dışında tutuldu. İntra-peritoneal verilen 0.2 ml SF dozu kontrol grubu ratlar için kullanıldı. Deksametazon, ratlara post-travmatik 1. ve 12. saatlerde intra-peritoneal olarak 10 mg/kg dozunda verildi (44).

## **6.2. Nitrit Tayini**

Kan serumu nitrit düzeyleri Stahr'ın tarif ettiği spektrofotometrik yöntemle belirlenmiştir (45).

Ayırıcılar:

1-Double distile su

2-Coupling ayırıcı (indirgeyici ayırıcı):

-300 ml distile su 1 litrelik balona konuldu. %85'lik 100 ml fosforik asit eklendi ve karıştırıldı.

-40 gr sülfanilamid yukarıdaki çözeltiye eklendi, çözdürüldü.

-2 gr N-(1-naftil)-etilendiamindihidroklorit yukarıdaki çözeltiye eklendi, çözdürüldü. Double distile su ile 1 litreye tamamlandı.

Prosedür:

100 µmol/L kan serumuna 3 ml double distile su eklendi ve vorteks ile karıştırıldı. Sonra 1 ml coupling ayırıcı eklendi ve tekrar vorteks ile karıştırılarak 10 dakika sonra Unicam spektrofotometrede 520 nm'de okundu.

### 6.3. Nitrat Tayini

Kan serumu nitrat düzeyleri Stahr'ın tarif ettiği spektrofotometrik yöntemle belirlenmiştir (45).

Ayırıcılar:

1-Bakır sülfat ayırıcı: 50 mg  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  1 litre

2-Hidrazin sülfat: 1 gr  $(\text{NH}_2)_2\text{SO}_4$  1 litre

3-Sodyum hidroksit (0.2 N): 8 gr NaOH 1 litre

4-Coupling ayırıcı (indirgeyici ayırıcı):

-300 ml distile su 1 litrelik balona konuldu. %85'lik 100 ml fosforik asit eklendi ve karıştırıldı.

-40 gr sülfanilamid yukarıdaki çözeltiye eklendi, çözdürüldü.

-2 gr N-(1-naftil)-etilendiamindihidroklorit yukarıdaki çözeltiye eklendi, çözdürüldü. Double distile su ile 1 litreye tamamlandı.

Prosedür:

100 µmol/L kan serumuna 1 ml  $\text{CuSO}_4$  eklendi. Daha sonra 1 ml  $(\text{NH}_2)_2\text{SO}_4$  eklendikten sonra 1 ml NaOH ilave edilerek 10 dakika vorteks ile karıştırıldı. Sonra 1 ml coupling ayırıcı ilave edildikten 10 dakika sonra Unicam spektrofotometrede 520 nm'de okundu.

#### **6.4. Beyaz Kan Hücresi (WBC) Tayini**

WBC tayininde Beckman – Coulter LH-750 tam otomatik kan sayım cihazı kullanıldı.

#### **6.5. İstatistiksel Analiz**

İstatiksel analizler SPSS v.12 paket programı kullanılarak yapıldı. Sonuçlar ortalama  $\pm$  SE olarak ifade edilmiştir. Gruplar arasındaki istatistiksel anlamlılık one-way analysis of variance (ANOVA) testi kullanılarak belirlenmiştir.



## 7. BULGULAR

### 7.1. Serum Nitrit Düzeyleri

Her 3 deney grubundaki nitrit düzeyleri Tablo 5 ve 6'da görülmektedir.

**Tablo 2:** Kontrol ve travma gruplarında serum nitrit düzeyleri ( $\mu\text{mol/L}$ )

GRUPLAR	NİTRİT
Kontrol	$3.17 \pm 0.23$ <sup>b, c</sup>
Travma 6. saat	$5.35 \pm 0.68$ <sup>b</sup>
Travma 24. saat	$5.28 \pm 0.41$ <sup>c</sup>

**Tablo 3:** Kontrol ve travma + deksametazon gruplarında serum nitrit düzeyleri ( $\mu\text{mol/L}$ )

GRUPLAR	NİTRİT
Kontrol	$3.17 \pm 0.23$ <sup>a, b</sup>
Travma + deksametazon 6. saat	$5.27 \pm 0.47$ <sup>b</sup>
Travma + deksametazon 24. saat	$6.35 \pm 0.18$ <sup>a</sup>

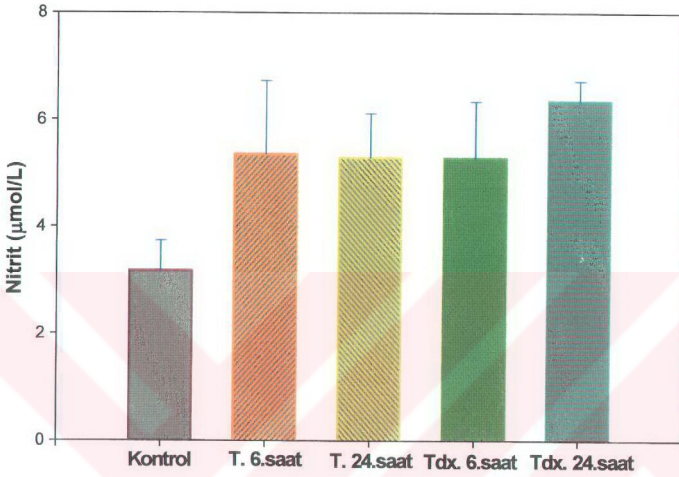
n=10 (Her bir deney grubunda)

Data ortalama  $\pm$  SE olarak verilmiştir.

**a** =  $p < 0.001$

**b** =  $p < 0.01$

**c** =  $p < 0.05$



**Figür 5:** Kontrol, travma 6. saat, travma 24. saat, travma ve deksametazon 6. saat, travma ve deksametazon 24. saat nitrit düzeyleri (µmol/L). ( $\bar{X} \pm SX$ )

Kontrol, travma 6. saat, travma 24. saat, travma ve deksametazon 6. saat, travma ve deksametazon 24. saat nitrit düzeyleri (µmol/L) sırasıyla;  $3.17 \pm 0.57$ ,  $5.35 \pm 1.37$ ,  $5.28 \pm 0.82$ ,  $5.27 \pm 1.05$ ,  $6.35 \pm 0.37$ . Sonuçlara göre kontrol grubu ile travma 6. saat ( $p < 0.01$ ), travma 24. saat ( $p < 0.05$ ), travma ve deksametazon 6. saat ( $p < 0.01$ ), travma ve deksametazon 24. saat ( $p < 0.001$ ) nitrit düzeyleri arasındaki ilişki anlamlıdır.

## 7.2. Serum Nitrat Düzeyleri

Her 3 deney grubundaki nitrat düzeyleri Tablo 7 ve 8'de görülmektedir.

**Tablo 4:** Kontrol ve travma gruplarında serum nitrat düzeyleri ( $\mu\text{mol/L}$ )

GRUPLAR	NİTRAT
Kontrol	$68.03 \pm 5.42^c$
Travma 6. saat	$98.91 \pm 5.09^c$
Travma 24. saat	$102.8 \pm 9.07^c$

**Tablo 5:** Kontrol ve travma + deksametazon gruplarında serum nitrat düzeyleri ( $\mu\text{mol/L}$ )

GRUPLAR	NİTRAT
Kontrol	$68.03 \pm 5.42^b$
Travma + deksametazon 6. saat	$104.6 \pm 9.79^b$
Travma + deksametazon 24. saat	$115.2 \pm 5.59^b$

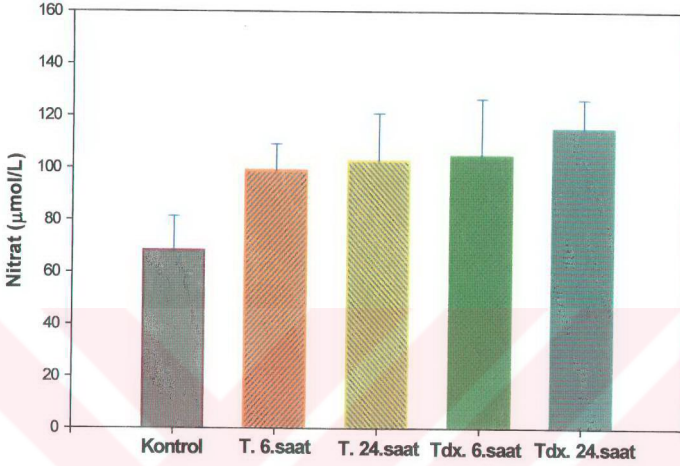
n=10 (Herbir deney grubunda)

Data ortalama  $\pm$  SE olarak verilmiştir.

**a** =  $p < 0.001$

**b** =  $p < 0.01$

**c** =  $p < 0.05$



**Figür 6:** Kontrol, travma 6. saat, travma 24. saat, travma ve deksametazon 6. saat, travma ve deksametazon 24. saat nitrat düzeyleri (µmol/L). ( $\bar{X} \pm SX$ )

Kontrol, travma 6. saat, travma 24. saat, travma ve deksametazon 6. saat, travma ve deksametazon 24. saat nitrat düzeyleri (µmol/L) sırasıyla;  $68.03 \pm 13.28$ ,  $98.91 \pm 10.2$ ,  $102.8 \pm 18.15$ ,  $104.6 \pm 21.9$ ,  $115.2 \pm 11.18$ . Sonuçlara göre kontrol grubu ile travma 6. saat ( $p < 0.05$ ), travma 24. saat ( $p < 0.05$ ), travma ve deksametazon 6. saat ( $p < 0.01$ ), travma ve deksametazon 24. saat ( $p < 0.01$ ) nitrat düzeyleri arasındaki ilişki anlam göstermektedir.

### 7.3. Serum Nitrit + Nitrat Düzeyleri

Her 3 deney grubundaki nitrit + nitrat düzeyleri Tablo 9 ve 10'da görülmektedir.

**Tablo 6:** Kontrol ve travma gruplarında serum nitrit + nitrat düzeyleri ( $\mu\text{mol/L}$ )

GRUPLAR	NİTRİT + NİTRAT
Kontrol	$71.19 \pm 5.29^b$
Travma 6. saat	$104.3 \pm 5.77^b$
Travma 24. saat	$108.1 \pm 9.47^b$

**Tablo 7:** Kontrol ve travma + deksametazon gruplarında serum nitrit + nitrat düzeyleri ( $\mu\text{mol/L}$ )

GRUPLAR	NİTRİT + NİTRAT
Kontrol	$71.19 \pm 5.29^{a,b}$
Travma + deksametazon 6. saat	$109.9 \pm 10.19^b$
Travma + deksametazon 24. saat	$121.6 \pm 5.74^a$

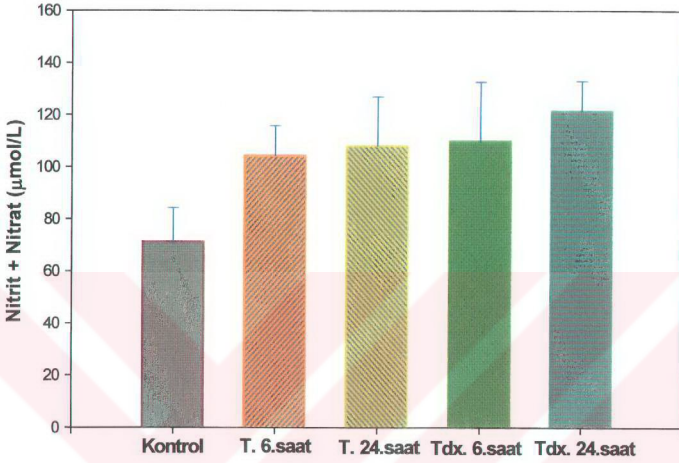
n=10 (Herbir deney grubunda)

Data ortalama  $\pm$  SE olarak verilmiştir.

**a** =  $p < 0.001$

**b** =  $p < 0.01$

**c** =  $p < 0.05$



**Figür 7:** Kontrol, travma 6. saat, travma 24. saat, travma ve deksametazon 6. saat, travma ve deksametazon 24. saat nitrit + nitrat düzeyleri (µmol/L). ( $\bar{X} \pm SX$ )

Kontrol, travma 6. saat, travma 24. saat, travma ve deksametazon 6. saat, travma ve deksametazon 24. saat nitrit + nitrat düzeyleri (µmol/L) sırasıyla; 71.19 ± 12.98, 104.3 ± 11.56, 108.1 ± 18.95, 109.9 ± 22.78, 121.6 ± 11.49. Sonuçlara göre kontrol grubu ile travma 6. saat ( $p < 0.05$ ), travma 24. saat ( $p < 0.05$ ), travma ve deksametazon 6. saat ( $p < 0.01$ ), travma ve deksametazon 24. saat ( $p < 0.01$ ) nitrit + nitrat düzeyleri arasındaki ilişki anlamlı bulunmuştur.

#### 7.4. Kan Beyaz Hücre (WBC) Düzeyleri

Her 3 deney grubundaki WBC düzeyleri Tablo 11 ve 12'de görülmektedir.

**Tablo 8:** Kontrol ve travma gruplarında WBC düzeyleri (/mm<sup>3</sup>)

GRUPLAR	WBC
Kontrol	7 ± 0.53 <sup>c, b</sup>
Travma 6. saat	11.83 ± 1.39 <sup>c</sup>
Travma 24. saat	13.23 ± 0.62 <sup>b</sup>

**Tablo 9:** Kontrol ve travma + deksametazon gruplarında WBC düzeyleri (/mm<sup>3</sup>)

GRUPLAR	WBC
Kontrol	7 ± 0.53 <sup>c</sup>
Travma + deksametazon 6. saat	7.52 ± 0.31 <sup>c</sup>
Travma + deksametazon 24. saat	10.88 ± 1.53 <sup>c</sup>

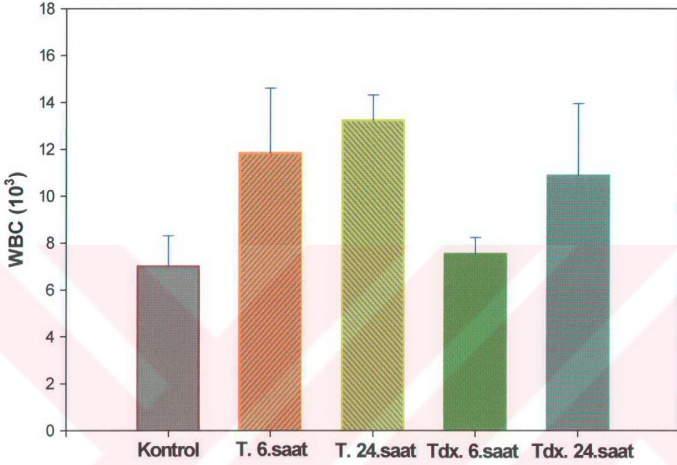
n=10 (Her bir deney grubunda)

Data ortalama ± SE olarak verilmiştir.

a = p<0.001

b = p<0.01

c = p<0.05



**Figür 8:** Kontrol, travma 6. saat, travma 24. saat, travma ve deksametazon 6. saat, travma ve deksametazon 24. saat WBC düzeyleri (/mm<sup>3</sup>). ( $X \pm SX$ )

Kontrol, travma 6. saat, travma 24. saat, travma ve deksametazon 6. saat, travma ve deksametazon 24. saat WBC düzeyleri (/mm<sup>3</sup>) sırasıyla;  $7 \pm 1.30$ ,  $11.83 \pm 2.78$ ,  $13.23 \pm 1.07$ ,  $7.52 \pm 0.70$ ,  $10.88 \pm 3.07$ . Sonuçlara göre kontrol grubu ile travma 6. saat ( $p < 0.05$ ), travma 24. saat ( $p < 0.01$ ), travma ve deksametazon 6. saat ( $p < 0.05$ ), travma ve deksametazon 24. saat ( $p < 0.05$ ) WBC düzeyleri arasındaki ilişki anlamlıdır.

## 8. TARTIŞMA

Kafa travmaları bugün halan Türkiye’de ve tüm dünyada çok yüksek oranda morbidite ve mortaliteye sahiptir. Bu kadar yüksek morbidite ve mortaliteye sebep olan KT’yi altetmek her nöroşürjisyenin rüyasıdır. Bu yüzden son yıllarda tanı ve tedavide anlamlı ilerlemeler olmuştur. Ama daha etkili ve ütopik tedavi yöntemlerine erişebilmek için travmanın nörobiyolojisinin ve fizyopatolojisinin daha iyi anlaşılmasına dönük araştırmalar artırılmıştır (6).

Günümüzde primer beyin parankim hasarının tedavisi yoktur. Tedavi buna neden olabilecek faktörlerin ortadan kaldırılmasına yöneliktir. Son yıllarda klinik ve laboratuvar çalışmaları sekonder beyin hasarının bilinmeyen nedenleri üzerine yoğunlaşmıştır. Gelecekte de KT’de kitle lezyonları belki yine cerrahi yöntemler ile boşaltılacaktır ama travmanın beyin ve hücrelerinde meydana getirdiği ve doku iskemisine yol açan birçok olay etkin farmakolojik ajanlar ile tedavi edileceklerdir (9, 10, 11).

Yapılan bu tez çalışmasında kafa travmasında, patolojik düzeylerde artarak sekonder serebral hasar oluşumunda etkili olduğu gösterilen nitrik oksit (NO) ve beyaz kan hücresi (WBC) düzeylerini araştırmak ve kafa travmasında bugün etkinliği halan tartışmalı olan deksametazonun NO ve WBC düzeylerine etkisiyle nöroprotektivesini deneysel olarak araştırmak amaçlandı.

Deksametazonun kafa travmalarında faydalı olduğuna dair açık bir delil bulunmamakla birlikte şiddetli KT’de birçok kliniklerde yıllardır kullanılmıştır. Beyin tümörleri ve diğer sebeplere bağlı beyin ödeminde ve serebrovasküler hadiselerde kullanıldıklarında çok etkili olmalarına ve intrakranial basıncı (İKB) bu vakalarda azalttıkları görülmüş olmasına rağmen, deksametazonun KT’deki intrakranial hipertansiyonda etkileri olmadığı kontrollü çeşitli araştırmalarda gösteren raporlar bulunmaktadır. Fakat halan KT’de deksametazon kullanımının faydalı olduğunu gösteren çalışmalar da yapılmaktadır. Bu nedenle deksametazonun KT’deki yeri tam olarak belirlenememiştir (39, 40).

Deksametazonun, tüm yapılmış olan çalışmalar ve elde edilen kanılara rağmen, kan beyin bariyerinin permeabilitesini sınırlayıcı, serebrospinal sıvı sentezini engelleyici, arakidonik asit metabolizmasında fosfolipaz A<sub>2</sub> enzimini inhibe edici, lizozomal enzimleri inhibe ederek membran stabilize edici, lipid peroksidasyonunu önleyici, ATP'ase aktivitesini artırıcı etkilerinin varlığı ile metabolik ve mikro düzeyde etkili olabileceği de her zaman akılların bir kenarındadır (39, 40).

Hortobagyi T ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada farelerde oluşturduğu kortikal kontüzyon sonrasında deksametazonun muhtemel antiödem etkisini demonstre etmek amaçlanmış ve yüksek doz deksametazon ile tedavi ile serebral lezyon hacminde küçülme saptanırken beyin su miktarında ve beyin ödeminde gerileme saptandığı rapor edilmiştir (46). Yapılan bu çalışmada deksametazonun anti-ödem etkisinin varlığının oluşturulan soğuk lezyon (cold injury) ile meydana gelen kortikal kontüzyonda etkili olduğu gösterilmiştir. Oluşturulan soğuk serebral lezyon beyinde fokal bir hasar oluşturmaktadır. Tez çalışmamızda uyguladığımız Foda MA ve arkadaşlarının rapor ettiği ağırlığın yüksekte düşmesiyle oluşturulan kafa travmasında ise aynı çalışmada rapor edildiği gibi diffüz serebral hasar oluşturmaktadır (43). Bu nedenle Hortobagyi T ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada deksametazonun antiödem etkisi oluşan fokal serebral hasarla meydana gelen vazojenik ödeme etkisinden kaynaklanabilir.

Holmin S ve arkadaşları yaptıkları çalışmada ratlarda oluşturulan beyin kontüzyonu sonrasında tedavi amacıyla antienflamatuar etkileri olan kolşisin, klorakin ve deksametazon kullanılmış ve kolşisin ile deksametazonun serebral enflamasyonu ve ödemi azalttığı saptanmıştır. Bu nedenle artmış İKB, hücreden hücreye veya sitokin aracılı nöronal dejenerasyonu ve demyelizasyon nedeniyle oluşan sekonder serebral hasarı önlemede kullanımının olabileceği belirtilmiştir (47). Bu tez çalışmasında da amaçlanan deksametazonun toksik düzeyde artarak serebral hasara neden olan NO ve WBC üzerinden sekonder serebral etkisini araştırmaktı. Deksametazon çalışmamızda NO ve WBC üzerinden sekonder serebral hasarda etkisiz bulunmasına rağmen başka mekanizmalar üzerinden sekonder serebral hasarı engellemede etkili bulunabilir. Bu mekanizmaların açığa çıkarılması deksametazonun kafa travmasındaki yerini belirlemede çok önemli olacaktır.

Barks JD ve arkadaşları, ratlarda oluşturdukları unilateral hipoksik-iskemik serebral hasarda deksametazonun zamana ve doza bağımlı olarak nöroprotektif etki gösterdiğini belirtmişlerdir. İskemiden 24 saat önce uygulanan düşük dozlarda bile deksametazonun serebral enfarkt gelişimini engellediği bu nedenle neonatallarda iskemik serebral hasarı engellemede uygulanabileceği belirtilmiştir (48). Kafa travmasında sekonder serebral hasarı oluşturan etkenlerde birisi de hipoksik ve iskemik serebral hasarlardır. Bu nedenle kafa travmasında deksametazon bu yolla sekonder serebral hasarı engellemesi beklenebilir.

Tajima A ve arkadaşları yaptıkları çalışmada deksametazonun, kan damarlarından proksimaldeki mikro damarlar akım direncini arttırarak hidrostatik basıncı azaltarak beyin ödem sıvısını azalttığının düşünebileceğini belirtmişlerdir. Çalışmalarında ratlarda oluşturdukları soğuk travmayla kortikal kontüzyon oluşturmuşlar ve deksametazonla tedavi edilen ratlarda serebral kan akımında azalma görüldüğü rapor edilmiştir. Bu şekilde hidrostatik basıncın azalmasıyla antiödem etki oluşturduğu düşünülmüştür (49).

Meinig G ve arkadaşları ratlarda oluşturdukları beyin ödemi sonrası değişik dozlarda deksametazon tedavilerinin etkilerini araştırmışlar ve tüm dozlarda kullanılan deksametazonun serebral ödemini azalttığı fakat optimal etkinin doza bağımlı olduğu azalan ve artan dozlarda etkinin azaldığını rapor etmişlerdir (50).

Deisenroth K ve arkadaşları kafa travmasında deksametazonun doza ve zamana bağımlı olarak antiödem etki oluşturduğunu ratlarda yaptıkları çalışmada göstermişlerdir (51).

Wang Z ve arkadaşları ratlarda yaptıkları çalışmada iskemik beyin hasarında deksametazonun tıropatik etkisi araştırılmış ve intraperitoneal olarak günde 2 kez 10 mg/kg dozunda verilen deksametazonun beyin ödemini azalttığı histopatolojik olarak gösterilmiştir. Aynı çalışmada deksametazon tedavisinin iskemik nöronal hasarı arttırdığı da rapor edilmiştir (44). Bu tez çalışmasında kafa travması uyguladığımız ratlara antiödem etki ettiği rapor edilen 10 mg/kg dozunda günde 2 kez deksametazon tedavisi uyguladık.

Gaab MR ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada şiddetli kafa travması geçiren hastaları plasebo grubu ve ultra yüksek deksametazon tedavisi grubu olarak ikiye ayırmışlar ve sonuçta iyileşme etkinliği açısından iki grup arasında bir fark tespit edilemezken, deksametazon grubunda komplikasyonların (üst gastrointestinal kanama, enfeksiyon ve tromboz) daha yüksek olduğu rapor edilmiştir (52). Yapılan bu çalışma kafa travmasında yüksek doz deksametazon kullanımının hastaların iyileşmesinde klinik bir fark yaratmadığı gibi uzun süreli ve yüksek dozlarda kullanımıyla oluşan komplikasyonlara dikkat çekmiştir.

Shapira Y ve arkadaşları yaptıkları çalışmada ratlara uyguladıkları kafa travması sonrasında indometazin ve deksametazon tedavisi uygulamışlar ve posttravmatik serebral ödemi engellemede her iki ilacı da yüksek ve düşük dozlarda etkisiz bulduklarını rapor etmişlerdir (53). Bu deneysel çalışmada histopatolojik olarak deksametazonun doza bağımlı olarak etkin olduğunu söyleyen çalışmalara karşı deksametazonun dozdan bağımsız olarak etkisiz olduğu belirtilmiştir.

Fanconi S ve arkadaşlarının pediatrik yaş grubundaki kafa travmalı hastalar üzerinde yaptıkları çalışmada deksametazonun kafa travması hasarında dozdan bağımsız olarak etkisiz bulunduğu rapor edilmiştir. Yapılan klinik çalışmada uygulanan düşük dozdan yüksek doza kadar tüm dozlarda deksametazon tedavisinin bir etkinliği saptanamamıştır (54).

Dearden NM ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada da şiddetli kafa travması tedavisinde kullanılan yüksek doz steroidin hastaları prognozlarını değiştirmedikleri rapor edilmiştir. Steroid tedavinin doza ve zamana bağlı olarak etkisinin olmadığı yapılan çalışmada rapor edilmiştir (55).

Sollmann WP ve arkadaşlarını yaptıkları çalışmada da kafa travması hasarında tedavisinde kullanılan deksametazonun prognoz veya mortaliteye hiçbir etki oluşturmadığı bildirilmiştir (56).

Sherman MP ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada multiple sklerozisli (MS) nöronal hasardan artmış düzeydeki NO'nin sorumlu olabileceği ve deksametazonun immünomodülatör olarak nöroprotektif etki yapabileceği hipotezinde bulunulmuştur. Aynı çalışmada NO'nin MSS'de selüler hasar oluşturmasında 3 mekanizma üzerinde durulmuştur. 1. olarak direk NO sitotoksitesi, 2. olarak süperoksit anyonundan ve nitrik oksitten peroksinitrit formasyonu ve 3. olarak NOE bağlı olarak cGMP artışıyla tümör nekrozis faktör ve alfa toksitesi. Deksametazonun sitokin kaynaklı makrofajlarda üretilen NO'yu inhibe edebileceği de belirtilmiştir (57).

Golde S ve arkadaşları yaptıkları çalışmada MS hastalarında NO düzeylerinin nörotoksite yaratacak kadar arttığı gösterilirken deksametazonun NO düzeyine yaptığı inhibisyonla nöroprotektif etki gösterdiği açıklanmıştır (58).

Sarin R, Ludwig HC, Hempen C ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda deksameazonun intrakranial kanama ve tümörlerde çok etkin antiödem ve dekompresif tedavi sağladığı rapor edilmiştir (6, 59, 60, 61).

Yukarıdaki çalışmalar gösteriyor ki; deksametazon özellikle intrakranial kitle etkisi (intrakranial tümörler, kanama, vs.) yaratan durumlarda yani vazojenik ödemde etkinliği kesin olarak gösterilmiş olmasına rağmen kafa travmasında yani sitotoksik ödemde kullanımının etkinliği konusunda halan kesin bir görüş birliğine varılamamıştır (6). Bazı çalışmalarda deksametazonun doza ve zamana bağlı olarak kafa travması hasarında etkin olduğu rapor edilirken bazı çalışmalarda ise doza ve zamana bağlı olmadan deksametazonun kafa travması hasarında etkisiz olduğu rapor edilmiştir (50, 55).

Yapılan bu çalışmalar arasındaki fark gösteriyor ki; çalışmalardaki vaka sayısının artırılması, travma klasifikasyonun daha etkin yapılması ve hatta travmanın fizyopatolojisinin daha iyi anlaşılmasıyla daha ileri çalışmalar yapılması gerekmektedir. Her ne kadar travmada deksametazon kullanımını öneren çalışmalar bulunsa da bugün deksametazonun kafa travmasında yeri olmadığı görüşü hakimdir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda kafa travması hasarında normalde vucudda sayısız faydalı görevler yapan

NO ve WBC' nin önemli roller üstlendiğini göstermektedir. Kafa travmasında patolojik düzeylerde artarak nörotoksite yaratan NO ve WBC üzerine deksametazonun etkisini araştıran bir literatür çalışması bulunmamaktadır. Bu tez çalışmasında oluşturulan kafa travması hasarında deksametazonun muhtemel antiödem-antiinflamuar ve membran stabilizatörü etkileriyle NO ve WBC düzeylerine ve dolayısıyla sekonder serebral hasara etkisi araştırılmasıyla deksametazonun kafa travması tedavisindeki yeri araştırılmıştır.

Yapılan bu tez çalışmasında ratlarda oluşturulan kafa travması sonrasında 6. ve 24 saatlerdeki kan NO (nitrit, nitrat ve nitrit + nitrat) ve kan WBC düzeyleri incelemelerinde; postravmatik 6. ve 24. saatlerde kan NO ve WBC düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı artışlar tespit edilmiştir. Oluşturulan kafa travması sonrası deksametazon tedavisi uygulana ratlarda da kan NO (nitrit, nitrat ve nitrit + nitrat) ve kan WBC düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenirken kafa travmasıyla artan bu düzeyler üzerine deksametazonun inhibitör etki yapmadığı tespit edildi. Bu sonuçlar gösteriyor ki deksametazon tedavisi NO ve WBC üzerinden sekonder serebral hasara etki etmemektedir.

Nitrik oksit (NO) serebral kan akımı ve metabolizması üzerine önemli regülatör rolü bilinmektedir. Ayrıca NO'in güçlü bir vazodilatatör olduğu ve trombogenezis ve sinir hücrelerinin aktivasyonunun düzenlenmesinde önemli görevler üstlenen haberci bir molekül olduğu artık kesinlik kazanmıştır (14, 15).

Fakat NO travma, enfeksiyon ve enflamasyon olaylarında NO patolojik düzeyde artarak serbest radikal gibi davranmaktadır. Kafa travması sonucu oluşan serebral iskemi esnasında kalsiyum miktarına bağımlı olarak üretilen ve enflamuar sitokinler tarafından indüklenen nitrik oksit sentetaz izoformu enflamasyon ve sitotoksik etkiler oluşturarak sinir hücrelerinin ölümüne neden olduğu da bilinmektedir (14, 15). Bu nedenle son yıllarda yoğun olarak yapılan çalışmalardan birisi de kafa travması sonrası NO düzeylerini düşük tutmaya yönelik tedaviler geliştirme üzerinedir.

Wada K ve arkadaşları ratlarda oluşturduğu kafa travması modeli sonrasında serebral kortekste NO aktivitesinin belirgin arttığını tespit etmiş ve kullandığı bazı spesifik NO

sentetaz inhibitörleri ile kafa travması sonrası oluşan kontüzyon hacminde zamana bağlı azalma olduğunu rapor etmiştir. Bu sonuçları KT’de potansiyel bir tedavi stratejisi oluşturabileceği de rapor edilmiştir (62). NO inhibisyonuyla kontüzyon miktarında azalma saptanması NO’in KT patogeneğinde önemli bir rol oynadığını düşündürülebilir. Yapılan bu tez çalışmasında da oluşturulan kafa travması ile kan NO düzeylerinde artış olduğu metabolitleri olan nitrit ve nitratın düzeylerindeki artış ile gösterilmiştir. NO düzeyine, kafa travması tedavisinde bugün kullanımı halen tartışılan deksametazonun etkisi incelendi. 3-bromo-7-nitroindazole (7-NI) gibi spesifik yolla değil de membran stabilizatörü olarak NO salınımı inhibe edici ve antiödem-antiinflamatuvar etkileriyle NO oluşumunu azaltabileceği ihtimali üzerinde durularak yapılan çalışmada deksametazon, kafa travması sonrası düzeyi artan NO düzeyine etki etmediği tespit edildi.

Stoffel M ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ratlarda oluşturulan fokal serebral lezyon sonrası sekonder olarak büyüyen kortikal lezyonla NO ilişkisi araştırılmış ve sekonder olarak büyüyen lezyon alan ve hacminin NO sentetaz inhibitörü aminoguanidinle küçüldüğü rapor edilmiştir (63). Bu sonuçların kafa travmasında spesifik tedavi modellerine yönelmede ve geliştirmede önemli bir gösterge olduğu açıklanmıştır. Bu çalışma da gösteriyor ki; kafa travmasıyla artan NO, oluşmuş lezyon hacminde artmaya yol açıyor. NO düzeylerinin düşürülmesi sekonder serebral hasarın oluşumunu engelliyor. Son yıllarda yapılan bu gibi çalışmalar kafa travmasında sekonder hasardan sorumlu tutulan NO düzeylerini düşürmeye yöneliktir. Bu tez çalışmasında da uygulanan kafa travması sonrası kan NO düzeylerinde yükselme saptandı. Bu çalışma bu açıdan tez çalışmamızla uyumludur. Bu tez çalışmasında kafa travmasında serebral hasarda kullanımı halen tartışmalı olan deksametazonun sekonder serebral hasara NO üzerinden etkisi araştırılmıştır. Deksametazonun kafa travması hasarında patolojik şekilde düzeyi artan ve sekonder serebral hasardan sorumlu tutulan NO üzerine inhibitör etki yaratmadığını tespit ettik.

Park CO ve arkadaşları yaptıkları çalışmada ratlarda oluşturulan kafa travması sonrasında NO düzeyinin anlamlı olarak arttığını ve oluşan apoptotik değişikliklerin (diffüz aksonal lezyon) oluşumu ile doku NO düzeyindeki artışlar arasında anlamlı bir korelasyon olduğu açıklanmıştır. NO’in diffüz aksonal hasardan zamana bağlı olarak sorumlu olduğu

belirtilmiştir (64). Apoptotik değişikliklerin NO düzeyi ile artış göstermesi NO düzeyindeki artışın nörotoksite ile nöral hücre ölümüne neden olduğunu göstermektedir. Bu tez çalışmasında da uygulanan kafa travması sonrası NO düzeylerinde anlamlı bir artış saptandı. Bu açıdan yapılan çalışma tez çalışmamızla uyumludur.

Lu J ve arkadaşları da yaptıkları çalışmada ratlarda yaptıkları serebral hasar sonrasında yapılan doku çalışmasında lezyon alanlarında iNOS aktivitesinde artışla beraber apoptotik makrofajlar saptamış ve NO'in makrofaj apoptozisini indüklediği rapor edilmiştir. Aynı ratlara verilen aminoguanidin sonrası lezyon alanında apoptotik aktivitenin azaldığı da belirtilmiştir. Yapılan bu çalışmada serebral hasar ile NO düzeyindeki artış tez çalışmamızdaki sonuçlarla uyumludur. NOS inhibitörünün kullanımının serebral hasarda oluşan NO düzeyindeki artışı engelleyerek serebral hasarın genişlemesini önlediği gösterilmiştir (65).

Orihara Y ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada da kafa travması hasarında NO'nun özellikle iNOS izoformu sorumlu tutulmuştur ve yaptıkları doku çalışmasında nötrofiller, mikrogliya/makrofajlar travmatize kortikal hemisferlerde nekroze doku alanları, korteksin derin alanları, hemorojinin komşuluğundaki hipokampus, travmatize alanın komşuluğundaki küçük arter ve arteriollerin vasküler düz kas hücrelerinin stoplazması tespit edildiği yerleşim alanları olarak rapor edilmiştir. Bu nedenle serebrovasküler hasarda önemli bir etken olabileceği belirtilmiştir (66). Yayınlanmış bu raporlar göstermektedir ki NO kafa travmasında serebral hasar oluşumunda önemli bir etken ve eğer NO düzeyleri inhibe edilebilirse serebral hasarın genişlemesi önlenabiliyor. Bu tez çalışmasında da oluşturulan kafa travması ile diffüz serebral oluşturulmuş ve sonrasında kan NO düzeylerinde artış olduğu tespit edilmiş ve deksametazonun NO düzeyine etkisi araştırılmıştır. Deksametazonun NO üzerine inhibisyon oluşturmadığı tespit etmediğini yani serebral hasarın sekonder şekilde genişlemesini NO üzerinden engelleyemediğini tespit ettik.

Yang Y ve arkadaşlarını çeşitli kafa travması şekilleriyle oluşan çeşitli serebral hasarlara sahip hastalarda yaptıkları çalışmada kafa travması şiddetine göre kan NO düzeylerinde artış görüldüğü belirtilirken, klinik nörolojik durumla NO seviyelerinin anlamlı bir

korelasyon gösterdiği açıklanmıştır. Bu nedenle NO düzeyinin travmanın şiddetini belirlemede önemli bir faktör olduğu rapor edilmiştir (67).

Zhou D ve arkadaşları akut kafa travmalı hastaları, Glaskow koma skoru (GKS), Glaskow iyileşme skoru (GIS), intrakranial basınç (İKB) ve kan NO düzeyleri ile takip etmişler ve NO ile GKS, GIS ve İKB arasında anlamlı bir korelasyon saptandığı rapor edilmiştir. Kafa travması şiddet ve prognozunu belirlemede diğer faktörlerle kombine kullanılabileceği de rapor edilmiştir (68). Biz yapılan bu tez çalışmasında tüm ratlara aynı şiddette travma uyguladık. Böylelikle travma şiddetine bağlı NO düzeyindeki değişikliklerden minimal düzeyde etkilenildiğine inanıyoruz.

Hlatky R ve Park CO ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada kafa travması sonrası NO düzeylerinin ilk 24 saat en yüksek değerlere ulaştığını daha sonraki zaman periodunda NO düzeylerinde hızlı bir azalma görüldüğünü belirtmişlerdir (69). Bu tez çalışmasında da kan NO düzeylerine posttravmatik 6. ve 24. saatlerde bakılmıştır. Yani deksametazonun NO düzeyi üzerine etkisi NO'in yüksek kaldığı period içinde incelenmiştir. Böylelikle zamana bağlı NO düzeyi değişikliklerinden minimal düzeyde etkilenildiğine inanıyoruz.

Beyaz kan hücreleri (WBC) vücudu enfektif organizmalardan ve yabancı cisimlerden korumak amacıyla kanda bulunan hücrelerdir. Akut faz cevabı lökositosis ile de karakterizedir. Bu nedenle kafa travmasında beyaz kan hücresi (WBC) artışı ilave bir diagnostik ve prognostik bir faktör olarak görülmektedir. Gerçekte tüm stres cevapları WBC düzeyine yansır. Enflamatuvar, enfeksiyöz, immün ve travmatik olaylarda WBC düzeyinde yükselme görülür. Klinik çalışmalarda yüksek WBC düzeylerinin nörolojik olarak iyileşmede düşük prognoz anlamına geldiği gösterilmiştir. Ayrıca WBC düzeyi travmanın şiddeti hakkında bağımsız bir bilgi kaynağıdır (16, 17).

Fakat normal düzeylerdeki WBC birçok ciddi post-travmatik komplikasyonlara karşı koruyucu olmayıp klinik olarak iyileşme konusunda da garanti bir bilgi veremez Kafa travması sonrasında patolojik düzeylerde artan WBC bugün sekonder serebral hasarın yayılmasında sorumlu bir faktör olarak görülmektedir (17).

Rovlias A ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada şiddetli kafa travması geçiren hastalarda kan WBC düzeylerinin yükseldiğini ve bu yüksekliğin travma şiddetiyle korelasyon gösterdiğini bu nedenle kafa travmasında prognostik bir faktör olduğunu bildirmişlerdir. Yaptığımız çalışmada da uygulanan kafa travması sonrası ratlarda kan WBC düzeylerinde artma olduğunu gösterdik (17).

Hu S ve arkadaşları yaptıkları çalışmada kafa travması sonrası kan ve doku düzeyi patolojik düzeylerde artan WBC'nin nörotoksite oluşturduğu sekonder serebral hasara neden olduğu bildirilmiştir (16).

Rimpilainen J ve arkadaşları yaptıkları çalışmada sirkulatuar arrest ile oluşturdukları serebral hipoksi sonrası artan kan lökosit düzeyini lökosit filtrasyonu ile lökosit düzeyini düşürmüşler ve bunun nöroprotektivite sağladığı belirtilmiştir (18). Biz de yaptığımız çalışmada kafa travması uyguladığımız ratlarda deksametazonun kan WBC düzeyini etkisini araştırdık. Patolojik düzeyde artan WBC'nin nörotoksitesi üzerini WBC düzeyi üzerinden deksametazonun etkisiz olduğunu saptadık.

## 9. SONUÇ

Nitrik oksit (NO) ve beyaz kan hücresinin (WBC) vucutta yaptıkları sayısız faydalı görevlere rağmen kafa travması hasarında, kan ve doku düzeylerinde artışla nöral hasara neden oldukları bugün artık bilinmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalar kafa travması hasarında düzeyi artarak nörotoksite yaratan NO ve WBC düzeylerini düşürmeye yöneliktir. Kafa travması hasarında NO ve WBC düzeylerinde inhibisyon sağlandığında serebral hasarda genişlemenin önüne geçilerek nöroprotektivite sağlandığı yapılan klinik ve deneysel çalışmalarda gösterilmiştir. Yapılan farklı çalışmalarda hem NO hem de WBC düzeylerinin travma şiddetini, prognozu ve mortaliteyi belirlemede önemli faktörler olarak gösterilmesi yani daha yüksek düzeylerde NO ve WBC'nin daha şiddetli travma, daha kötü prognoz ve daha yüksek mortalite olduğunun gösterilmesi de konuyla bağlantısı açısından ilginçtir (15, 17, 18, 62).

Deksametazonun kafa travmalarında faydalı olduğuna dair açık bir delil bulunmamasıyla birlikte şiddetli KT'de birçok kliniklerde yıllardır kullanılmıştır. Beyin tümörleri ve diğer sebeplere bağlı beyin ödeminde ve serebrovasküler hadiselerde yani vazojenik ödemde kullanıldıklarında çok etkili olmalarına ve intrakranial basıncı (İKB) bu vakalarda azalttıkları görülmüş olmasına rağmen, deksametazonun KT'deki intrakranial hipertansiyonda yani sitotoksik ödemde etkileri olmadığı kontrol kullanılan çeşitli araştırmalarda gösteren raporlar bulunmaktadır. Bazı çalışmalarda deksametazonun doza ve zamana bağlı olarak kafa travması hasarında etkin olduğu rapor edilirken bazı çalışmalarda ise doza ve zamana bağlı olmadan deksametazonun kafa travması hasarında etkisiz olduğu rapor edilmiştir. Bu nedenle deksametazonun KT'deki yeri tam olarak belirlenememiştir (51, 56).

Deksametazonun, tüm yapılmış olan çalışmalar ve elde edilen kanılara rağmen, kan beyin bariyerinin permeabilitesini sınırlayıcı, serebrospinal sıvı sentezini engelleyici, arakidonik asit metabolizmasında fosfolipaz A<sub>2</sub> enzimini inhibe edici, lizozomal enzimleri inhibe ederek membran stabilize edici, lipid peroksidasyonunu önleyici, ATP'ase aktivitesini artırıcı etkilerinin varlığı ile metabolik ve mikro düzeyde etkili olabileceği de her zaman akılların bir kenarındadır (6).

Yapılan bu tez çalışmasında deksametazonun yukarıda belirtilen muhtemel etkileriyle deneysel kafa travması hasarında artmış NO ve WBC düzeylerine etkisiyle sekonder serebral hasardaki yeri belirlenmeye çalışılmıştır.

Yapılan bu tez çalışmasında ratlarda oluşturulan kafa travması sonrasında 6. ve 24 saatlerdeki kan NO (nitrit, nitrat ve nitrit + nitrat) ve kan WBC düzeyleri incelemelerinde; posttravmatik 6. ve 24. saatlerde kan NO ve WBC düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı artışlar tespit edilmiştir. Oluşturulan kafa travması sonrası deksametazon tedavisi uygulanan ratlarda da kan NO (nitrit, nitrat ve nitrit + nitrat) ve kan WBC düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenirken kafa travmasıyla artan bu düzeyler üzerine deksametazonun inhibitör etki yapmadığı tespit edildi. Bu sonuçlar gösteriyor ki deksametazon tedavisi NO ve WBC üzerinden sekonder serebral hasara etki etmemektedir.

## 10. KAYNAKLAR

- 1.Gökalp ZH, Erongun U. Nöroşirürji Ders Kitabı. Ankara, 202-51, 1988
- 2.National Center for Health Statistics. Advance report of final mortality statistics. 1985 Washington DC : US Government Printing Office. 1987.
- 3.National Center for Health Statistics Current estimates from the National Health Interview survey US 1985 . Washington DC US Government Printing Office. 1986.
- 4.National Highway Traffic Safety Administration. Fatal accident reporting system. 1987 Washington DC US Dept. Of Transportation. 1988.
- 5.Ergüngör F. Kafa Travmaları ve Akut Kafa Travmalarının Tıbbi Tedavisi. Dilak Matbaası. Sivas, 1-79: 1988.
6. Şahinoğlu H. Yoğun Bakım Kitabı Ankara: Türkiye Klinikleri Yayın Servisi. 200-305, 1992.
- 7.Gennarelli AT, Thibault EL. Biomechanics of head injury. Wilkins HR, Rengacharty SS. Neurosurgery New York: McGraw-Hill Book Co. 1531-36, 1985.
- 8.Levi L, Guilburg NJ, Lemberger A, et al. Diffuse axonal injury. Analysis of 100 patients with radiological signs. Neurosurg. 27 (3): 429-32, 1990.
- 9.Lundberg N, Kjöllquist A, Kullberg G et al. Non-operative management of intracranial hypertension. Advances and Technical Standards in Neurosurgery. Sprlnger Verlag Wien Vol 3. 1974.
- 10.Clifton LG. Contraversies in medical management of head injury. Clinical Neurosurgery New Orleans: Williams and Wilkins. 587, 1986.

11. Ikeda Y, Long D. The molecular basis of brain injury and brain edema. The role of oxygen free radicals. *Neurosurg.* 27-41, 1990.
12. Frerichs UK, Lindsberg JP, Hallenbeck MJ, et al. Platelet activating factor and progressive brain damage following focal brain injury. *J Neurosurg.* 73(2): 223-33, 1990.
13. Iadecola C. Bright and dark sides of nitric oxide in ischemic brain injury. *Trends Neurosci.* 20: 132-139, 1997.
14. Zhang J, Snyder SH. Nitric oxide in the nervous system. *Annu. Rev Pharmacol Toxicol.* 35:213-33, 1995.
15. Orihara Y, Ikematsu K, Tsuda R, Nakosona I. Induction of nitric oxide synthase by traumatic brain injury. *Forensic Science International.* 142-9, 2001.
16. Hu S, Zheng L, Chen B, Xie J, Yang C. The role of the leukocytes in pathogenesis of secondary brain injury. *Hunan Yi Ke Xue Xue Bao.* 24 (1): 56-8, 1999.
17. Rovlias A, Kotsou S. The blood leukocyte count and its prognostic significance in severe head injury. *Surg Neurol.* 55 (4): 190-6, 2001.
18. Rimpilainen J, Pokela M, Kiviluoma K, et al. Leukocyte filtration improves brain protection after a prolonged period of hypothermic circulatory arrest: A study in a chronic porcine model. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 120 (6): 1131-41, 2000.
19. Bredt DS, Snyder SH. Isolation of nitric oxide synthase, a calmodulin requiring enzyme. *Proc Natl Acad Sci USA.* 87:682-5, 1990.
20. Serteser M. Deneysel global serebral iskemi – reperfüzyon hasarında nitrik oksit oluşumu, lipidperoksidasyonu ve protein oksidasyonu: glutamat salınım inhibisyonunun nöroprotektif etkisi. Uzmanlık tezi. 1999.

21. Stein SC, Ross SE. Mild head injury: A plea for routine early CT scanning. *J Trauma*. 33: 11-3, 1992.
22. Wilkins RH. Neurosurgical classics I-XXXVIII. *J Neurosurg*. 19: 700-10, 1962 to 23: 241-61, 1965.
23. Wilkins RH. Birth of a journal: The origin and early years of neurosurgery. *Neurosurgery*. 10: 820-6, 1982.
24. Arabi B. Surgical outcome in 435 patients who sustained missile head wounds during the Iran-Iraq War. *Neurosurgery*. 27(5): 692-4, 1990.
25. Bedük A, Köksel T, Ünlü S ve ark. Ateşli silahlarla oluşmuş kranioserebral yaralanmalar. *BEGV*, 1 (1): 70-3, 1987.
26. Messeter K, Nordstorm CH, Sundbarg E, et al. Cerebral hemodynamics in patients with acute severe head trauma. *J Neurosurg*. 64: 231-37, 1986.
27. Ertekin C. Bölgesel serebral kan akışı. *Nöroloji'de Fizyopatoloji ve Tedavi*. İzmir, Bilgehan Matbaası. 686-8, 1987.
28. Marmarou A, Shulman K, Rosende RM. A nonlinear analysis of the cerebrospinal fluid system and intracranial pressure dynamics. *J Neurosurg*. 48:332-44, 1978.
29. Siesjö BK. Pathophysiology and treatment of focal cerebral ischemia Part I. Pathophysiology *J Neurosurg*. 72:162-84, 1992.
30. Siesjö BK, Bengtsson F. Calcium fluxes, calcium antagonists and calcium related pathology in brain ischemia, hypoglycemia and spreading depression : unifying hypothesis. *J Cereb Blood Flow Metab*. 9:127-40, 1989.

31. Choi DW, Rothman SM. The role of glutamate neurotoxicity in hypoxic-ischemic neuronal death. *Annu Rev Neurosci.* 13: 171-82, 1990.
32. Dawson WL, Dawson TM, London ED, Brecht DS, Snyder SH. Nitric oxide mediates glutamate neurotoxicity in primary cortical cultures. *Proc Natl Acad Sci. USA,* 88: 6868-71, 1991.
33. Brecht DS, Snyder DH. Nitric oxide mediates glutamate-linked enhancement of cGMP levels in the cerebellum. *Proc Natl Acad Sci. USA,* 86: 9030-33, 1989.
34. Beckman JS, Beckman TW, Chen J, Marshall PA, Freeman BA. Apparent hydroxyl radical production by peroxynitrite : implications for endothelial injury from nitric oxide and superoxide. *Proc Natl Acad Sci. USA,* 87: 1620-24, 1990.
35. Ogden JE, Moore PK. Inhibition of nitric oxide synthase-a potential for a novel class of therapeutic agent? *TIBTECH.* 13: 70-78, 1995.
36. Knowles RG. Nitric oxide synthases. Keeping the cell reduced; enzymes influencing redox reactions. *Biochemical Society Transactions.* 24: 875-8, 1996.
37. Crane BR, Arvai AS, Gachhui R, Wu C, Ghosh DK, et al. The structure of nitric oxide synthase oxygenase domain and inhibitor complexes. *Science.* 278: 425-31, 1997.
38. Lopez- Escribano H, Minabres E, Labrador M, et al. Induction of cell death by sera from patients with acute brain injury as a mechanism of production of autoantibodies. *Arthritis Rheum.* 46 (12): 3290-300, 2002.
39. Marshall FL. The role of aggressive therapy for head injury; Does it matter? *Clinical Neurosurgery,* Vol 34. 1986, New Orleans: Williams and Wilkins. 549-59, 1988.

40. Marshall FL, Smith WR, Shapiro MH. The outcome with aggressive treatment in severe head injuries. Part II. Acute and chronic barbiturate administration in the management of head injury. *J Neurosurg.*; 50: 26-30, 1979.
41. Adams JH, Graham DI, Murray LS, et al. Diffuse axonal injury due to non-missile head injury in humans. *Ann Neurol.* 12: 557-63, 1982.
42. Marmarou A, Foda MA, Van Den Brink W, et al. A new model of diffuse brain injury in rats. Part I: Pathophysiology and biomechanics. *J Neurosurg.* 80 (2): 291-300, 1994.
43. Foda MA, Marmarou A. A new model of diffuse brain injury in rats. Part II: Morphological characterization. *J Neurosurg.* 80 (2): 301-13, 1994.
44. Wang Z, Xu X, Wu X. Therapeutic effect of dexamethasone and mannitol on global brain ischemia-reperfusion injury in rats. *Beijing Da Xue Xue Bao.* 18: 35 (3): 303-6, 2003.
45. Stahr HM. Analytical toxicology methods manual. Iowa State University Press Ames Iowa USA pp. 68-71, 1977.
46. Hortobagyi T, Hortobagyi S, Grolach C, Harkany T, Benyo Z, Gorogh T, Nagel W. A novel brain trauma model in the mouse: effects of dexamethasone treatment. *Pflugers Arch. Dec;* 441 (2-3): 409-15, 2000.
47. Holmin S, Mathiesen T. Dexamethasone and colchicine reduce inflammation and delayed oedema following experimental brain contusion. *Acta Neurochir (Wien).* 138 (4): 418-24, 1996.
48. Barks JD, Post M, Tuor UI. Dexamethasone prevents hypoxic-ischemic brain damage in the neonatal rat. *Pediatr Res.* Jun; 29 (6): 558-63, 1991.

49. Tajima A, Yen MH, Nakata H, Lin SZ, Patlak C, Blasberg R, Fenstermacher J. Effects of dexamethasone on blood flow and volume of perfused microvessels in traumatic brain edema. *Adv Neurol.* 52: 343-50, 1990.
50. Meinig G, Deisenroth K. Dose-response relation for dexamethasone in cold lesion-induced brain edema in rats. *Adv Neurol.* 52: 295-300, 1990.
51. Deisenroth K, Meinig G, Schurmann K. [Dose- and time-dependent dexamethasone effects in cold lesion-induced brain edema in the rat. Experimental research accompanying the German Ultrahigh Dexamethasone Head Injury Study. *Neurochirurgia (Stuttg).* Jan; 33 (1): 1-7, 1990.
52. Gaab MR, Trost HA, Alcantara A, Karimi-Nejad A, Moskopp D, Schultheiss R, Bock WJ, Piek J, Klinge H, Scheil F, et al. "Ultrahigh" dexamethasone in acute brain injury. Results from a prospective randomized double-blind multicenter trial (GUDHIS). German Ultrahigh Dexamethasone Head Injury Study Group. *Zentralbl Neurochir.* 55 (3): 135-43, 1994.
53. Shapira Y, Davidson E, Weidenfeld Y, Cotev S, Shohami E. Dexamethasone and indomethacin do not affect brain edema following head injury in rats. *J Cereb Blood Flow Metab.* Jun; 8 (3): 395-402, 1988.
54. Fanconi S, Kloti J, Meuli M, Zaugg H, Zachmann M. Dexamethasone therapy and endogenous cortisol production in severe pediatric head injury. *Intensive Care Med.* 14 (2): 163-6, 1988.
55. Dearden NM, Gibson JS, McDowall DG, Gibson RM, Cameron MM. Effect of high-dose dexamethasone on outcome from severe head injury. *J Neurosurg.* Jan; 64 (1): 81-8, 1986.
56. Sollmann WP, Hussein S, Stolke D. Treatment results in severe craniocerebral trauma

with and without dexamethasone therapy. *Neurochirurgia (Stuttg)*. Mar; 28 (2): 46-50, 1985.

57. Sherman MP, Griscavage JM, Ignarro LJ. Nitric oxide-mediated neuronal injury in multiple sclerosis. *Med Hypotheses*. Oct; 39 (2): 143-6, 1992.

58. Golde S, Coles A, Lindquist JA, Compston A. Decreased iNOS synthesis mediates dexamethasone induced protection of neurons from inflammatory injury in vitro. *Eur J Neurosci*. 18 (9): 2527-37, 2003.

59. Sarin R, Murthy V. Medical decompressive therapy for primary and metastatic intracranial tumors. *Lancet Neurol*. 2 (6): 357-65, 2003.

60. Ludwig HC. Dexamethasone in treatment of brain edema and intracranial hemorrhage. *Internist*. 39 (5): 531-2, 1998.

61. Hempen C, Wiess E, Hess CF. Dexamethasone treatment in patients with brain metastases and primary brain tumors. *Support Care Cancer*. 10 (4): 322-8, 2002.

62. Wada K, Chatzipanteli K, Busto R, Dietrich WD. Role of nitric oxide in traumatic brain injury in the rat. *J Neurosurg*. Nov; 89 (5): 807-18, 1998.

63. Stoffel M, Rinecker M, Plesnila N, Eriskat J, Baethmann A. Role of nitric oxide in the secondary expansion of a cortical brain lesion from cold injury. *J Neurotrauma*. Apr; 18 (4): 425-34, 2001.

64. Park CO, Yi HG. Apoptotic change and NOS activity in the experimental animal diffuse axonal injury model. *Yonsei Med J*. Oct; 42 (5): 518-26, 2001.

65. Lu J, Moochhala S, Shirhan M, Ng KC, Tan MH, Teo AL, Ling EA. Nitric oxide induces macrophage apoptosis following traumatic brain injury in rats. *Neurosci Lett*. Mar 20; 339 (2): 147-50, 2003.

66. Orihara Y, Ikematsu K, Tsuda R, Nakasono I. Induction of nitric oxide synthase by traumatic brain injury. *Forensic Sci Int.* Dec 1; 123 (2-3): 142-9, 2001.
67. Yang Y, Huang W, Lu X. Early changes of endothelin, nitric oxide and arginine-vasopressin in patients with acute cerebral injury. *Chin J Traumatol.* Oct; 5 (5): 259-62, 2002.
68. Zhou D, Qiu M, Guan Y, Li L. Changes of nitric oxide and its relationship with clinical features, intracranial pressure and outcome in acute head injury. *J Tongji Med Univ.* 20 (2): 148-50, 2000.
69. Hlatky R, Goodman JC, Valadka AB, Robertson CS. Role of nitric oxide in cerebral blood flow abnormalities after traumatic brain injury. *J Cereb Blood Flow Metab.* May; 23 (5): 582-8, 2003.

## 11. ÖZGEÇMİŞ

02.05.1972 tarihinde Kırşehir’de doğdum. İlk ve orta öğretimimi Kütahya’da tamamladım. Lise eğitimimi İstanbul’da Deniz Askeri Lisesi’nde tamamladım. 1992 yılında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesinde tıp eğitimine başladım. 1998 yılında mezun olduktan sonra Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirürji Anabilim Dalında uzmanlık eğitimine başladım. Halen aynı kurumda araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım.



## 12. KISALTMALAR

5-hidroperoksi-eikosatetraenoik asit : 5-HPETE	7-nitro indazol : 7-NI
Adenosin difosfat : ADP	Adenosin trifosfat : ATP
Adenozin trifosfat : ATP	Adenozin trifosfat : ATP'ase
Amerika Birleşik Devletleri : ABD	Arginin : Arg
Arteriel parsiyel oksijen basıncı : PaO <sub>2</sub>	Beyaz Kan Hücresi : WBC
Beyin omirilik sıvısı . BOS	Bilgisayarlı tomografi : BT
Bölgesel serebral O <sub>2</sub> metabolizma hızı : BSO	Diaçil gliserid : DAG
Dimetil sülfoksit : DMSD	Elektro ensefalogram : EEG
Endotelial NOS : eNOS	Endothelium-derived relaxing factor : EDRF
Flovin adenozin dinükleotid : FAD	Flovin mono nükleotid : FMN
Fosfoinositol fosfat : PIP	Fosfolipaz C : PLC
Foslipaz A <sub>2</sub> : PLA <sub>2</sub>	Glasgow koma skalası : GKS
Hacim basınç cevabı : HBC	Hacim basınç indeksi : HBI
İndüklenebilir NOS : iNOS	İnorganik fosfat : Pi
İnterlökin 1 : IL-1	İntrakranial basınç : İKB
Kafa travmaları : KT	Kalmodulin : CAL
Kalsiyum : Ca <sup>+2</sup>	Karbondioksit : CO <sub>2</sub>
Laktat dehidrogenaz : LDH	L-Arg, L-NG hidroksi arginine : L-HOARG
Lipopolisakkaritler : LPS	L-NG mono-metil arginin : L-NMMA
L-NG nitro arginine : L-NOARG	L-NG nitro arginine metil esteri : L-NAME
Milattan önce : M.Ö.	Merkezi sinir sistemi : MSS
Mitokondriyal DNA : MtDNA	Monoamin oksidaz : MAO

<b>Myristoylation : M</b>	<b>Nikotin adenozin dinükleotid fosfat : NADPH</b>
<b>Nitrik oksit : NO</b>	<b>Nitrik oksit sentetaz : NOS</b>
<b>N-metil deaspartat : NMDA</b>	<b>Nöronal nitrik oksit sentetaz : nNOS</b>
<b>Nükleer DNA : NuDNA</b>	<b>Oksijen : O<sub>2</sub></b>
<b>Parsiyel arteriel karbondioksit basıncı : PaCO<sub>2</sub></b>	<b>Platelet aktive edici faktör : PAF</b>
<b>Polimorfonükleositler : PMNL</b>	<b>Potasyum : K<sup>+</sup></b>
<b>Prostaglandin : PG</b>	<b>Protein kinaz C : PKC</b>
<b>Serbest oksijen radikalleri : SOR</b>	<b>Serebral kan akımı : SKA</b>
<b>Serebral kan hacmi : SKH</b>	<b>Serebral perfüzyon basıncı : SPB</b>
<b>Serebravasküler damar direnci : SVD</b>	<b>Siklik guanidin fosfat : cGMP</b>
<b>Sistemik ortalama arter basıncı : SAB</b>	<b>Sistemik ven basıncı : SVB</b>
<b>Sodyum : Na<sup>+</sup></b>	<b>Trans membrane domain : TMD</b>
<b>Trombaksan : Tx</b>	<b>Tümör nekrozis faktör : TNF</b>
<b>Venöz parsiyel oksijen basıncı : PvO<sub>2</sub></b>	<b>Yoğun bakım ünitesi : YBÜ</b>