

**T.C.
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI**

**TRAVMATİK BEYİN HASARI OLUŞTURULAN RATLARDA
TİYOPENTAL ve PROPOFOL İNFÜZYONUNUN SEREBRAL
ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Yıldıray KILIÇCIOĞLU

UZMANLIK TEZİ

Ocak 2018

**T.C.
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI**

**TRAVMATİK BEYİN HASARI OLUŞTURULAN RATLARDA TİYOPENTAL ve
PROPOFOL İNFÜZYONUNUN SEREBRAL ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Yıldıray KILIÇCIOĞLU

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI: Doç. Dr. İsa YILDIZ

Ocak 2018

**Bu tez Abant İzzet Baysal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından
2017.08.08.1170 proje numarası ile desteklenmiştir.**

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgisi, deneyimi, meslek sevgisi, azmi ve kişiliği ile örnek aldığım saygıdeğer hocam Prof. Dr. Hasan KOÇOĞLU'na sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince mesleki ve hayat tecrübeleriyle eğitimime katkıda bulunan, tez hazırlama dönemimde bana her konuda yardımını ve desteğini esirgemeyen tez danışmanı Doç. Dr. İsa YILDIZ hocama,

Eğitimim boyunca mesleki ve hayat bilgileriyle eğitimime destek olan, hep yanımda hissettiğim ve iyi bir anesteziist olmam için emek veren Doç. Dr. Abdullah DEMİRHAN, Doç. Dr. Murat BİLGİ ve Doç. Dr. Akcan AKKAYA hocalarıma,

Bana hem hocalık hem abilik yapan, desteklerini her daim hissettiğim Yrd. Doç. Dr. İbrahim KARAGÖZ ve Yrd. Doç. Dr. Hamit YOLDAŞ hocalarıma,

Asistanlık süresince beraber çalıştığım tüm asistan kardeşlerime, hemşire, anestezi teknisyeni ve personel arkadaşlarıma,

Beni bugünlere getiren anneme, babama,

Bana her zaman destek olan ablama,

Eğitimim sürecince ve hayatımın her anlamında maddi manevi yanımda olan ve desteğini hep yanımda hissettiğim eşim Gizem'e,

Sonsuz sevgi, saygı ve teşekkürlerimle...

Dr. Yıldray KILIÇCIOĞLU

BOLU-2018

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT	v
SİMGELER VE KISALTMALAR	vi
TABLolar LİSTESİ.....	viii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	ix
RESİMLER LİSTESİ.....	x
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Travmatik Beyin Hasarı	3
2.1.1. Pimer Beyin Hasarı.....	5
2.1.2. Sekonder Beyin Hasarı.....	6
2.1.3. Serebral Kan Akımı ve Serebral Kan Basıncı	10
2.1.4. KİB Artışına Bağlı Beyin Hasarı.....	11
2.1.5. İskemik ve Hipoksik Beyin Hasarı	11
2.2. Beyin Ödemi.....	13
2.3. Kan Beyin Bariyeri.....	13
2.4. Oksidan ve Antioksidan Sistemler	13
2.4.1. Serbest Oksijen Radikalleri	13
2.4.2. Kafa Travmasında Oksidatif Stres	13
2.4.3. Serbest Oksijen Radikallerine Karşı Koruyucu Mekanizmalar	15
2.5. Propofol	18
2.5.1. Fiziksel Özellikleri	18
2.5.2. Farmakokinetik Özellikleri.....	18
2.5.3. Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri.....	19
2.5.4. Solunum Sistemi Üzerine Etkileri	20
2.5.5. Santral Sinir Sistemi Üzerine Etkileri	20
2.5.6. Diğer Etkileri.....	21
2.6. Tiyopental Sodyum.....	24
2.6.1. Fiziksel Özellikleri	24

2.6.2. Farmakokinetik Özellikleri.....	25
2.6.3. Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri.....	25
2.6.4. Solunum Sistemi Üzerine Etkileri	26
2.6.5. Santral Sinir Sistemi Üzerine Etkileri	27
2.6.6. Diğer Etkileri.....	28
2.7. Biyokimyasal İncelemede Çalışılacak Belirteçler	29
2.7.1. S100B.....	29
2.7.2. Nöron Spesifik Enolaz (NSE).....	30
2.7.3. Glial Fibriler Asidik Protein (GFAP)	30
2.7.4. Tau Protein.....	30
2.7.5. Total Oksidatif Stres (TOS) ve Total Antioksidan Kapasite (TAS)...	31
2.7.6. Aspartat Aminotransferaz (AST).....	32
2.7.7. Alanin Aminotransferaz (ALT).....	32
2.7.8. Troponin	32
3. GEREÇ VE YÖNTEM	33
3.1. Deneyin Yapılışı.....	33
3.2. Biyokimyasal İnceleme.....	37
3.3. Histolojik İnceleme	38
3.4. İstatiksel Analiz	38
4. BULGULAR.....	39
5. TARTIŞMA	58
6. SONUÇ.....	62
7. KAYNAKLAR	63

ÖZET

Amaç: Kafa travmaları öldürücü, sakat bırakıcı, uzun süre tedavi ve bakım gerektiren patolojik bir durumdur. Tiyopental ve propofol infüzyonu YBÜ’de sedasyon amacıyla sıklıkla kullanılmaktadır. Çalışmamızda deneysel kafa travması oluşturulan ratlarda propofol ve tiyopental infüzyonunun serebral etkilerinin karşılaştırılmasını amaçladık.

Yöntem: A.İ.B.Ü. Hayvan Araştırmaları Etik Kurulunun 2017/04 kararı sonrası 30 adet rat çalışmaya dahil edildi. Travma oluşturulması sonrası trakea 4. kıkırdak halkadan 16 G intraket kullanılarak entübe edildi ve mekanik ventilatöre bağlandı. Kontrol Grubu (Grup K): 4. saatte kan örneği alındı. Propofol Grubu (Grup P): 0,5mg/kg/dk dozda propofol infüzyonu sonrası 4. saatte kan örneği alındı. Tiyopental grubu (Grup T): 140 mcg/kg/h dozda tiyopental infüzyonu başlanarak 4. saatte kan örneği alındı. 4. Saatde kraniyotomi yapılarak beyin çıkartıldı ve histopatolojik inceleme için %10 ‘luk nötral formalinde tespit edildi.

Bulgular: Gruplar arası NSE,GFAP, AST, ALT, Troponin değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı. Gruplar arası S100B değeri tiyopental grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulundu ($p<0,05$). TAU protein değerlerinde propofol grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düşüklük saptandı ($p<0,05$).

Gruplar arası TAS ve TOS değerlerinde anlamlı fark saptanmadı.

Histolojik incelemede propofol ve tiyopental grubundaki apoptotik hücre sayısı kontrol grubundaki apoptotik hücre sayısına göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0,05$). Propofol ve tiyopental grupları arasında ise apoptotik hücre sayıları bakımından anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Korteks ve hipokampus bölgelerinde bakılan apoptotik hücre sayıları bakımından yapılan analizde aralarında anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$).

Sonuç: Kafa travması sonrası tiyopental ve propofol infüzyonunun apoptotik hücre ölümünü azalttığı ve travma markerlerinde anlamlı düşmeye yol açtığını düşünmekteyiz.

ABSTRACT

Objective: Head trauma is a lethal, disabling, pathological condition requiring long term treatment and care. Thiopental and propofol infusions are frequently used for sedation in YBU. We aimed to compare the cerebral effects of propofol and thiopental infusion in experimental head trauma rats.

Method: A.İ.B.Ü. Animal Studies After the 2017/04 decision of the Ethics Committee, 30 rats were included in the study. After trauma formation, the trachea was intubated using a 16 G intraocular from the fourth cartilage loop and mechanically ventilated. Control Group (Group K): blood sample taken at 4th hour. Propofol Group (Group P): A blood sample was taken at 4 hours after propofol infusion at 0.5 mg / kg / min dose. Thiopental group (Group T): Thiopental infusion was started at a dose of 140 mcg / kg / h and blood sample was taken at 4th hour. 4. The brain was removed by craniotomy at the hour and detected in a 10% neutral formal for histopathological examination.

Findings: There was no significant difference between groups in NSE, GFAP, AST, ALT, Troponin values. The S100B values between the groups were significantly lower in the thiopental group than the control group ($p < 0.05$). TAU protein values were significantly lower in the propofol group compared to the control group ($p < 0.05$).

There was no significant difference between TAS and TOS values between groups.

The number of apoptotic cells in the propofol and thiopental group in the histological examination was significantly lower than the number of apoptotic cells in the control group ($p < 0,05$). There was no significant difference in apoptotic cell count between propofol and thiopental groups ($p > 0,05$). There was no significant difference in the analysis of apoptotic cell counts in cortex and hippocampus regions ($p > 0,05$).

Conclusion: We think that thiopental and propofol infusion after head trauma decrease apoptotic cell death and cause significant decrease in trauma markers.

SİMGELER ve KISALTMALAR

AHS:	Apoptotik Hücre Sayısı
ALT:	Alanin aminotransferaz
AST:	Aspartat aminotransferaz
ATP:	Adenozin Trifosfat
BBT:	Bilgisayarlı Beyin Tomografisi
BOS:	Beyin Omurilik Sıvısı
CAT:	Katalaz
Cu⁺²:	Bakır
DNA:	Deoksiribonükleik Asit
EEG:	Elektroensefalografi
Fe⁺²:	Demir
GABA:	Gamma- Amino Butirik Asit
GFAP:	Glial Fibriler Asidik Protein
GKS:	Glaskow Koma Skalası
GSHrd:	Glutasyon Redüktaz
GSHtf:	Glutasyon Transferaz
H₂O₂:	Hidrojen Peroksit
HOCl:	Hipoklorid Asit
KBB:	Kan Beyin Bariyeri
KİB:	Kafa İçi Basıncı
LDL:	Düşük Dansiteli Lipoprotein
Mn⁺²:	Mangan

MRG:	Manyetik Rezonans Görüntüleme
N₂O:	Azot Protoksit
NMDA:	N- Metil- D- Aspartat
NO:	Nitröz Oksit
NOS:	Nitröz Oksit Sentaz
NSE:	Nöron Spesifik Enolaz
O₂⁻:	Superoksit
OAKB:	Ortalama Arteryal Kan Basıncı
OH:	Hidroksil Radikali
OSİ:	Oksidatif Stres İndeksi
ROM:	Reaktif Oksijen Metabolitleri
SKA:	Serebral Kan Akımı
SOD:	Superoksit Dismutaz
SOR:	Serbest Oksijen Radikali
SPB:	Serebral Perfüzyon Basıncı
SSS:	Santral Sinir Sistemi
SVD:	Serebral Vasküler Direnç
TAS:	Serum Total Antioksidan Seviyesi
TBH:	Travmatik Beyin Hasarı
TOS:	Total Oksidan Seviyesi
TP:	Total Peroksit
VEGF:	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
Zn⁺²:	Çinko

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1.	Hem korteks hemde hipokampüste 5 ayrı alanda sayılan AHS ..	43
Tablo 2.	TUNEL+ boyanan hücre sayısı ortalamaları	44
Tablo 3.	AHS Games-Howell test analizi	44
Tablo 4.	Korteks ve hipokampüste bulunan AHS ve ortalamaları	45
Tablo 5.	AHS Independent Samples T Testi.....	46
Tablo 6.	Gruplardaki NSE test sonuçları ve ortalamaları	46
Tablo 7.	NSE için Anova testi sonucu	47
Tablo 8.	Gruplardaki GFAP test sonuçları ve ortalamaları	47
Tablo 9.	GFAP için Anova testi sonucu	48
Tablo 10.	Gruplardaki S100B test sonuçları ve ortalamaları.....	48
Tablo 11.	S100 B Anova testi sonucu.....	49
Tablo 12.	S100B için Tukey testi sonucu.....	50
Tablo 13.	Gruplardaki TAU protein test sonuçları ve ortalamaları.....	50
Tablo 14.	TAU Protein için Anova testi sonucu	51
Tablo 15.	TAU Protein için Games-Howell testi sonucu	51
Tablo 16.	Gruplardaki TAS test sonuçları ve ortalamaları	52
Tablo 17.	TAS için Anova testi sonucu	53
Tablo 18.	Gruplardaki TOS test sonuçları ve ortalamaları.....	53
Tablo 19.	TOS için Anova testi sonucu	54
Tablo 20.	Gruplardaki AST test sonuçları ve ortalamaları	54
Tablo 21.	AST için Anova testi sonucu	55
Tablo 22.	Gruplardaki ALT test sonuçları ve ortalamaları.....	53
Tablo 23.	ALT için Anova testi sonucu	56
Tablo 24.	Gruplardaki Troponin test sonuçları ve ortalamaları.....	57
Tablo 25.	Troponin için Anova testi sonucu	57

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.	Propofolün yapısal formülü	18
Şekil 2.	Tiyopental sodyumun yapısal formülü	24
Şekil 3.	Apoptotik hücre sayısı ortalamalarının gösterimi.....	45
Şekil 4.	NSE değerlerinin gruptaki ortalamaları	46
Şekil 5.	GFAP değerlerinin gruptaki ortalamaları	47
Şekil 6.	S100B değerlerinin gruptaki ortalamaları	49
Şekil 7.	TAU Protein değerlerinin gruptaki ortalamaları	51
Şekil 8.	TAS değerlerinin gruptaki ortalamaları	52
Şekil 9.	TOS değerlerinin gruptaki ortalamaları	54
Şekil 10.	AST değerlerinin gruptaki ortalamaları	55
Şekil 11.	ALT değerlerinin gruptaki ortalamaları	56
Şekil 12.	Troponin değerlerinin gruptaki ortalamaları	57

RESİMLER LİSTESİ

Resim 1.	Travma aleti.....	34
Resim 2.	Ratların travma aletine yerleştirilmesi.....	34
Resim 3.	Kafa travması oluşturulması	35
Resim 4.	Ratlara trakeostomi açılması ve mekanik ventilatöre bağlanması	36
Resim 5.	Kan örneği alınarak ratların sakrifiye edilmesi	37
Resim 6.	Kontrol grubuna ait beyin dokusu.....	39
Resim 7.	Kontrol grubuna ait travma alanında konjesyon.....	39
Resim 8.	Kontrol grubuna ait hipokampus bölgesi	40
Resim 9.	Propofol grubuna ait beyin korteks bölgesi	40
Resim 10.	Propofol grubuna ait hipokampus bölgesi	40
Resim 11.	Tiyopental grubuna ait beyin dokusu.....	41
Resim 12.	Tiyopental grubuna ait hipokampus bölgesi.....	41
Resim 13.	Kontrol grubuna ait TUNEL boyama	42
Resim 14.	Propofol grubuna ait TUNEL boyama.....	42
Resim 15.	Tiyopental grubuna ait TUNEL boyama	42

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Kafa travmaları ölüm nedenleri arasında ön sıralarda yer almaktadır. Aynı zamanda sakat bırakıcı ve uzun süre tedavi ve bakım gerektirebilmektedir. Her geçen gün biraz daha komplike hale gelen sosyal ve teknolojik yaşam koşullarında kafa travmalarının insidansı ve buna bağlı mortalite ve morbidite riski giderek artış göstermektedir (1). Travma sonrasında santral sinir sisteminde (SSS) ilk olarak primer beyin hasarı meydana gelir. Primer beyin hasarı skalp yaralanması , kafatası kırığı, kontüzyon, beyin laserasyonu, diffüz aksonal hasar ve intrakranial kanama gibi olayları kapsar. Ama kafa travmasının etkisi sadece bunlarla sınırlı kalmaz. Primer beyin hasarı sonrasında ortaya çıkan bir çok karmaşık fizyopatolojik olay neticesinde sekonder beyin hasarı oluşmaktadır (2, 3).

Sekonder beyin hasarının prognozu kötü yönde etkilendiği kanıtlanmıştır. Sekonder beyin hasarına neden olan faktörlerin bir kısmı önlenabilir ve böylelikle oluşacak hasar en aza indirilebilir (2, 4). Böylece mortalite ve morbiditenin azaltılabilir. Sekonder beyin hasarının önemli bir kısmını travma sonucu beyinde antioksidan mekanizmalar arasında dengelerin bozulmasıyla açığa çıkan serbest oksijen radikalleri ile meydana gelen lipid peroksidasyonu oluşturmaktadır. Serbest oksijen radikal önleyicilerinin, tedavi edici etkileri ile SSS’ de travma veya iskemi sonrası oluşan klinik ve histopatolojik olayları iyi yönde etkilediği bildirilmiştir (4). Travma sonrası fizyolojisi bozulan beyinde oluşan oksidatif metabolitlerin ortamdan uzaklaştırılması, otheregölasyonunda bozulması nedeniyle zorlaşmaktadır. Aynı zamanda beynin oksidatif streslere karşı savunma mekanizmasının diğer organlara göre daha az olduğu bilinmektedir (2). Bu nedenle beynin antioksidan mekanizmalarının desteklenmesi gerekmektedir. Serbest oksijen radikallerinin üretimini veya dağılımını azaltmak gereklidir. Travmaya maruz kalan beyin, oksidanlara bağlı oluşan ikincil hasardan korunduğu oranda normal fizyolojisine dönebilir (2, 4). Serbest oksijen radikallerini inhibe edici ajanların , tedavi edici etkileri ile SSS’ de travma veya iskemi sonrası oluşan kötü nörolojik tabloyu olumlu yönde etkilediği bildirilmiştir (5).

İntravenöz anestezi bir ajan olan propofolün lipid peroksidasyonunu önleyerek beyni iskemik hasardan koruduğu bilinmektedir (6). Anestezi ve yoğun

bakımda yaygın olarak kullanılan bir ajan olan propofolün serebral iskemi modellerinde nöroprotektif etkisi araştırılmıştır (7, 8). Bu konuda yapılan çalışmalarda çok çeşitli sonuçlar elde edilmiştir. Geçici fokal iskemilerde postiskemik hasarı azalttığı gösterilmiştir (6, 9, 10). Propofol serebral kan akımını azaltır ve kafa içi basıncı artmış veya normal olan hastalarda kafa içi basıncını düşürür (11, 12). Serebral oksijen tüketimini düşürür ki bu, beynin iskemik hasarını önlemek için yararlıdır (13).

Tiyopental, kısa etki süreli bir hipnotik olan pentobarbitalin tiyo türevidir (14). Hızlı etkisinden dolayı en sık kullanılan indüksiyon ajanı olmuştur (15, 16). Çok kısa etkili başka barbitüratlar olsa da anestezi indüksiyonunda inhalasyon anestezikleri ile birlikte en sık tiyopental kullanılmaktadır (17). Yüksek dozlarda tiyopental, beyin oksijen tüketimini azaltır, beyin metabolizma hızını önemli derecede düşürür. Hipnoz, sedasyon ve bilinç kaybına neden olur, antikonvülzan etkilidir (18).

Bu çalışmada , ratlarda oluşturulan kafa travması modelinde propofol ve tiyopental infüzyonunun serebral etkilerini karşılaştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TRAVMATİK BEYİN HASARI

Nöroşirürjinin kafa travması tedavisiyle başladığı düşünülmektedir. Eski Çin hanedanlıklarından bu yana okların sebep olduğu çökme kırıkları bilinmektedir. Travmatik pıhtıların delik açılarak boşaltılması tedavi yöntemi olarak İnkalar zamanında bulunmuştur. Hipokrat, kafa travmalarını sınıflamış ve bazılarında delik açılmasını önermiştir (19).

Dünyada çocuk ve genç yetişkin ölümlerinin en önemli nedenlerinden biri araç içi ve dışı trafik kazalarına bağlı gelişen kafa travmalarıdır. Kafa travmasına bağlı ölümler genel travmaya bağlı ölümlerin %50' sinden sorumludur. Erişkinlerde en sık dördüncü (%37) ölüm nedeni ve 40 yaş altındakilerde sakatlık nedeni olarak birinci sırada gelmektedir. İtalya'da hastaneye başvuran her 100 bin hastadan 300'ünde ağır kafa travması görülmektedirken, her 100 bin kişiden 10'u bu nedenle hayatını kaybetmektedir (1, 20).

Kafa travması sonucu gelişen ölümlerin %50'si hastaneye ulaşmadan, hastanedeki ölümlerin ise 2/3'ü ilk 24 saat içinde olmaktadır. Bu ölümlerin 1/3'ü primer beyin hasarına bağlıdır. Sekonder beyin hasarına bağlı ölümlerin %90'ı kontrol edilemeyen KİB artışı ile ilişkilidir (21). Kafa travmalarını fizyopatolojisi hakkında özellikle son iki dekatta gelişen bilgilerde artış, yoğun bakımda hasta bakım tekniklerinin gelişmesi ve travmatik beyin hasarı sonrası görülen sekonder beyin hasarının patofizyolojisinin anlaşılması mortalite oranlarını azaltmış ve prognozlarda belirgin düzelmeler izlenmiştir (22).

Kafa travmalarının tedavisinde ikinci dünya savaşından sonra iki büyük gelişme olmuştur. Bunlar, yoğun bakım üniteleri ile anestezi, kulak burun boğaz uzmanı ve nöroşirürjiyen gibi uzmanların hastayı birlikte multidisipliner bir yaklaşımla ele almasıdır. Böylelikle, şiddetli yaralanmalarda bile hastaların hızlı ve kolay bir şekilde iyileşmesi sağlanmıştır (19).

Bir başka önemli gelişme ise bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT) tetkikidir. 1970' lerin ortalarında BBT'nin uygulamaya girmesi, yaşamı tehdit eden kanama

olduğundan kuşkulanan hastalara araştırma amaçlı açılan burr holeler açılmasına son vermiştir.

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), BBT’de görülmeyen lezyonları görünür hale getirerek bilgimizi arttırmaktadır. MRG özellikle klinik standartlara göre sadece hafif yaralı hastalarda beyin hasarının ne kadar yaygın olduğunu gösterebilmektedir.

Kranial boşluk, beyin dokusu, beyin-omurilik sıvısı, kan ve ekstrasellüler sıvının bulunduğu kapalı bir kompartmandır. Kafa travması sonrasında doku ödemi ve kan miktarının artmasıyla intrakranial kompartman genişler. Serebral iskemi, serebral ödeme ve nöronal hasara yol açar. İntrakranial basınçta artış olur. Basınç gradiyenti oluşması sonrasında herniasyon gelişebilir. İntrakranial basınç artması, nabzın yavaşlaması, arteryal basıncın artması ile kendini gösterir. Basınç daha da arttığında ise solunum bozulur, giderek düzensizleşir. Devam eden periyotta apne görülür (22).

2. Dünya Savaşı’nın ilk yıllarında Denny-Brown ve Russell’in Oxford ‘da yaptıkları çalışmada travma esnasında maymunun kafatası serbest olduğunda beyin hasarının daha geniş olduğunu göstermişlerdir. Sonrasında Generalli ve ark.ları da deneysel primat çalışmalarında bu çalışmayı genişleterek doğrulamışlardır. Oxford’daki fizikçi Holbourn 1940’ larda beynin jelatin modelleriyle deneyler yapmıştır ve ak maddede bugün diffüz aksonal yaralanma denilen yırtılma lezyonlarını taklit etmiştir (19, 23).

İnsanlarda bulunan tüm lezyonların değişen dereceler, süreler ve akselerasyon ve deselerasyon süreleri ile deneysel olarak yeniden oluşturulabileceği Philadelphia ve Glaskow’ daki takımların birlikte yaptıkları çalışmalar sonucunda gösterilmiştir. Kan damarları ve sinir liflerine etki eden, yırtılmaya neden olan kuvvetlerin çarpma veya primer hasara yol açan temel mekanizmalar oldukları artık aşıkardır. Bu çalışmaları sayesinde aksonal hasarın sürekli olabileceği gösterilmiştir. Bunun ise kalıcı bir hasara ilerleyip ilerlemeyeceği farmakolojik girimlere bağlı etlilenen faktörlere bağlıdır. Bu durum, çarpışmaya bağlı hasarın maksimal ve geri dönüşümsüz olduğu varsayımına dayalı beyin hasarı felsefesini değiştirmiştir (24).

KİB yıllarca ozmotik ilaçlar, steroid ilaçlar, hiperventilasyon ve hipotermi ile kontrol altına alınmaya çalışılmıştır. Hastaların tedavi alırken arteryal hipotansiyon ve KİB artışı epizotlarıyla sık karşılaştığı görülmüştür. Bu durum sekonder iskemik hasarın neden sık olduğunu açıklamaktadır. Böylesi kötü sonuçların olabildiğince çabuk tespit edilmesi için monitör sistemleri kullanılmaktadır. Monitörizasyon ve terapötik girişimlerin riskleri olduğu bilinmektedir (24).

2.1.1. PRİMER BEYİN HASARI

Primer beyin hasarı patofizyolojik olarak fokal ve diffüz lezyonlar olarak ikiye ayrılır. Kontüzyon ve hematomlar fokal beyin hasarı sonrasında sık görülür. Maruz kalınan bölgeye ve travmanın şiddetine göre mortalite ve morbidite etkilenir. Motorlu araç yaralanmalarından sonra diffüz aksonal hasarlar sık görülür. Aksonal hasarlar ve fokal hasarlar çoğunlukla birlikte görülür (22).

Künt kafa travmalarından sonra ezilme ve sıyrılma şeklinde yaralanma sık görülür. Hatta kranyum üzerinden tamamen sıyrılma şeklinde de olabilir (19).

Kafatasında ki fraktürler lineer, komünike ve depresyon fraktürleri şeklinde olabilir (19).

Travmadan hemen sonra kısa bir süreyle şuur kaybıyla gelişen klinik tablo kommosyo serebri olarak adlandırılır. Bu durumun, fizyopatolojik olarak beyin sapındaki uyanıklık durumunu yöneten retiküler formasyonun reversibl fonksiyon bozukluğu sonucu geliştiği düşünülmektedir.

Kontüzyon beyinde sıyrıklar ve eziklerin yaygın olarak bulunduğu durumdur. Doku ve vasküler sistem yırtılmamıştır ama kapiller staz oluşmuş ve BOS emilimi bozulmuştur. Bunun sonucunda da ödem meydana gelmiştir. Beyin laserasyonu olan durumlarda sinir dokusu lezyonu geri dönüşümsüzdür ve iyileşme glial bağ dokusu oluşumu ile gerçekleşir (19, 21).

Epidural hematoma daha az görülen lezyonlardır. Sıklıkla düşük hızlı künt travmalara bağlı gelişir. Genellikle serebral hemisferin konveksitesinde arteriya meningeal media ve dallarının beslediği bölgelerde görülür. Çoğunlukla temporal ve temporoparietal bölgede yer alırlar. %15 frontal bölgede veya posterior fossada ortaya çıkar. Hematomun kliniği genel olarak; kısa süreli şuur kaybı periyodu, takiben bir

lusid interval ve daha sonra şuur kaybı ile fokal bulguların ortaya çıkmasıdır. İpsilateral pupilin dilate olmaya başlaması ardından internal ve eksternal okülomotor sinir paralizi ve şuurda hızlı bozulmalar erken bulgulardır (19, 22).

Kanın duramater ve araknoid membran arasındaki subdural mesafede toplanması subdural hematoma olarak adlandırılır. Genellikle venöz orjinlidirler (19, 22). Akut subdural hematomlar post travmatiktir ve beyin hareketi ile bağlantılı lezyonlardır. Beynin yüzeyi ile duranın iç yüzeyi arasında bir köprü yapan venin rüptürü ya da beynin yüzeyindeki küçük bir arterin rüptürü ile oluşabilir. Kafatası kırığının varlığında sıkça görülmelerine rağmen kırık yeri subdural hematomun karşı tarafında olabilir. Temporal lob beyindeki hemorajinin en sık görüldüğü yerdir (19, 22, 25).

Intrakranial hemoraji hafif veya şiddetli kafa travmalarından sonra oluşur. Çoğunlukla kitle lezyonu oluştururlar. Parankim içindeki kan bilgisayarlı tomografide hiperdens gözlenir. Travmadan ancak 24 saat sonra intraparaknial hematomlar görünür hale gelir. Bu yüzden kliniği kötüye giden ya da progresif kontrol edilemeyen intrakranial hipertansiyon durumlarında yeniden görüntülemeler yapılmalıdır. Büyük intraserebral hematomlar özellikle beyin frontal ve temporal bölgelerinde bulunur. Perfore yaralanmalar, kurşun yaralanmaları ve depresyon fraktürleri gibi darbenin , kafanın göreceli küçük bir bölgesine isabet ettiği hastalarda intraserebral hematomlar karşımıza çıkar (19, 22).

2.1.2. SEKONDER BEYİN HASARI

Sekonder beyin hasarı primer travmanın etkileriyle daha ileri hücresel hasarlanmalar sonucunda meydana gelir. Primer travma sonrasında saatler ya da günler içinde gelişir. Genellikle iskemik tipte olup %80 fatal seyirlidir (26). Hipoksemi, arteriyel hipotansiyon, hiperkapni, şiddetli hipokapni, hiponatremi, anemi, ateş, diffüz intravasküler koagülopati travmatize beyni sekonder olarak etkileyen sistemik olaylardır. İntrakranial olaylar ise beyin ödemi, intrakranial hipertansiyon, kanama, serebral vazospazm, intrakranial enfeksiyon, epilepsidir.

Sekonder beyin hasarında majör üç neden hipoksi % 30 ($\text{PaO}_2 < 65 \text{ mmHg}$), hipotansiyon % 13 (sistolik kan basıncı $< 90 \text{ mmHg}$) ve anemi % 12 (hematokrit $< \% 30$) bulunmuştur (27).

Kafa travması sonucu gelişen beyin yaralanmasının ilk evreleri direkt doku hasarı ile serebral kan akımı (SKA) ve metabolizmanın regülasyonunun bozulması ile karakterizedir. Anaerobik glikolize bağlı laktik asit birikimi, membran permeabilitesinin artmasına ve ödem oluşmasına neden olur. Anaerobik metabolizma hücrenin enerji durumunu devam ettirmesi için yeterli değildir. Bundan dolayı adenozin trifosfat (ATP) depoları boşalır ve enerjiye bağlı membran iyon pompaları bozulur (28). İkinci aşamada eksitatör nörotransmitterlerin (glutamat, aspartat) fazla salınımı, N-metil-D-aspartat, α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropionat ve voltaja bağımlı Ca^{+2} ve Na^{+} kanallarının aktivasyonu ile birlikte terminal membran depolarizasyonu ile karakterizedir. Sonuç olarak Ca^{+2} ve Na^{+} içakımı katabolik süreçleri başlatır. Ca^{+2} lipid peroksidazları, proteazları ve fosfolipazları aktive eder. Yağ asitlerinin ve serbest radikallerin intrasellüler konsantrasyonunu artırır (29). Kaspazlar, translokazlar ve endonükleazların aktivasyonu biyolojik membranlar ve nükleozomal deoksiribonükleik asit (DNA)'da tamir inhibisyonu gibi ileri yapısal değişiklikleri başlatır. Bu olaylar neticesinde vasküler ve sellüler yapıların membranı parçalanır ve sonunda programlanmış hücre ölümü gelişir (30).

Hayvan ve insanlar üzerindeki çalışmalarda travmatik beyin hasarının (TBH) serebral kan akımı (SKA) üzerindeki etkileri araştırılmıştır. TBH sonrasında erken evrelerde ve geç evrelerde SKA değerlendirildi. Birçok araştırmada fokal veya global iskeminin sıklıkla görüldüğü gösterilmiştir (31-34).

Serebral hipoperfüzyonun genellikle kötü seyretmesi TBH ve iskemik inmenin aynı mekanizmayla geliştiğini düşündürmektedir. Bu teori bir yere kadar doğru olsa da iki yaralanma tipi arasında farklılıklar vardır. Geri dönüşümsüz doku hasarının gelişmesi için SKA eşiği TBH' lı hastalarda $15 \text{ ml}/100\text{g}/\text{dk}$ iken iskemik inmeli hastalarda $5-8,5 \text{ ml}/100\text{g}/\text{dk}$ 'dır (35).

Serebral iske mi metabolik stres ve iyonik karmaşaya yol açarken, kafa travmasında bununla beraber nöron hücre gövdeleri, astrositler ve mikroglia da yapısal yaralanma ve endotel hücre hasarı görülür (36-38). Mekanik yer değiştirme

sonucu hasarlanma, otoregülasyonun bozulmasına bağlı hipotansiyon, nitrik oksit veya kolinerjik nörotransmitterlerin yetersizliğine bağlı ve prostaglandinlere bağlı vazokonstriksiyonun artması posttravmatik iskeminin mekanizmalarındadır (30, 37, 39). Travmatik beyin hasarının erken döneminde serebral hiperperfüzyon (>55 ml/100 g/dk) gelişebilir (40). Serebral kan hacminde artış ve sonrasında gelişen kafa içi basınç (KİB) artışı vazoparaliziye neden olur. Bu durumun iskemi kadar zararlı olduğu düşünülmektedir (41).

Yeterli SKA sağlanmasında herhangi bir zamanda serebrovasküler otoregülasyon ve CO₂ tepkisi önemli mekanizmaları oluşturur. İkisi de KİB ve serebral perfüzyon basıncının (SPB) devam ettirilmesini sağlar. Bu mekanizmaların bozulması halinde sekonder beyin hasarı riski artmaktadır (42). Travmatik beyin hasarından sonra SKA oregülasyonu hastaların çoğunda bozulmuştur. Bu durum travmadan hemen sonra ya da daha sonra gelişebilir, geçici ya da sürekli olabilir. Otheregülasyondaki bu bozulma hasarın şiddetinden etkilenmez (37).

Hipokapniye veya hiperkapniye yanıt olarak gelişen serebrovasküler konstriksiyon ve dilatasyon olarak bilinen serebrovasküler CO₂ tepkisi SKA otoregülasyonu ile karşılaştırıldığında daha güçlü bir etkidir. Şiddetli beyin travmalarında erken evrelerde CO₂ tepkisi azalmıştır (43).

Serebral oksijen ve glikoz tüketimi ile beraber serebral enerji durumunu gösteren fosfokreatin ve ATP nin dokudaki konsantrasyonu çoğunlukla TBH' dan sonra azalır (35, 44).

Metabolik bozulma hızı primer sebebin şiddetine göre değişiklik gösterir. Metabolik hızları düşük olan hastalarda sonuçlar daha kötü seyretmektedir. Travma sonrasında gelişen serebral metabolizmadaki azalma solunum hızının ve ATP üretiminde azalmaya ve nikotinik koenzim miktarında ve intramitokondriyal Ca²⁺ yükünde azalma ile mitokondriyal disfonksiyona yol açan nedene bağlıdır (45, 46).

Metabolik bozulmayı düzeltmeye yönelik hiperoksi uygulanması tutarsız sonuçlar ortaya çıkarır (47). SKA' ndaki azalmayla serebral metabolik gereksinimlerdeki azalma arasında bir ilişki olabilir ya da olmayabilir (35).

Travmatik beyin yaralanması sonrasında serebral oksijen tüketimi ve beyine sunulan oksijen miktarı arasında dengesizlik görülür. Bu uyumsuzluk vasküler ve hemodinamik mekanizmaların bozulması neticesinde gerçekleşir. Sonuç olarak beyin dokusu hipoksisi görülür. Doku hipoksisinin insidansı, süresi ve genişliği kötü prognozla ilişkilidir. Beyinde hipoksi geliştiğinde SPB veya KİB normal olsa bile sekonder beyin hasarı ortaya çıkabilir. Beyin dokusu oksijen basıncını KİB ve SPB kılavuzluğundaki tedavi şemaları ile birleştirilen klinik protokoller oksijen taşınması ve dokudaki oksijen ihtiyacı arasındaki ilişki açısından önemli bilgiler sağlamıştır. Tedavi kişiye göre kritik beyin dokusu oksijenizasyonuna göre yapıldığında sonuçların olumlu olduğu gösterilmiştir (48, 49).

Travmatik beyin hasarı ile iskemik reperfüzyon yaralanması arasında benzerlikler bulunur. İnflamatuar sitokinler, prostaglandinler, serbest radikaller ve kompleman dahil olmak üzere hücresel mediyatör salınımı hem primer hem de sekonder nedenlerde aktive olur. Kemokinler ve adezyon molekülleri indüklenir ve sonrasında immün ve glial hücreleri paralel ve sinerjik olarak aktive edilir (50, 51).

Aktive polimorfonükleer lökositler adezyon molekülleriyle defektif ve sağlam endotel hücre tabakalarına yapışır. T- hücre lenfositleri ve makrofajlar ile bu hücreler yaralı dokuya geçerler. Bu süreçte yaralı ve komşu doku yok edilir. Zamanla astrositler mikrofilamentler üreterek skar dokusu geliştirirler (52).

Tümör nekroz faktör, interlökin-1-B ve interlökin-6 gibi proinflamatuar enzimlerin miktarı artar. Doku hasarının ilerlemesi direkt olarak nörotoksik mediyatörlerin salınımına veya nitrik oksit ve sitokinlerin salınımına bağlıdır. Prostaglandinler ve lökotrienler gibi vazokonstriktörlerin biraz daha salınması, lökosit ve trombosit adezyonu ile mikrovasküler yapının obliterasyonu ve ödem oluşumu doku perfüzyonunu daha da azaltır ve buna bağlı olarak sekonder beyin hasarını artırır (30).

Travmatik beyin hasarından sonra nekroz ya da apoptoz görülür. Eksitator nörotransmitterlerin aşırı salınımı, şiddetli mekanik ya da iskemik/hipoksik doku hasarına yanıt olarak nekroz gelişir. Devamında protezlar, fosfolipazlar ve lipid peroksidazlar biyolojik membranları otolize uğratar. Açığa çıkan hücre yapısı antijen olarak algılanır. Enflamatuar komponentler tarafından skar dokusu kalacak şekilde

ortadan kaldırılırlar. Apoptoza uğrayan hücreler ise travmadan sonra fizyolojik membran potansiyeli yeterli ATP üretimi ile morfolojik olarak sağlam durumdadırlar. Travmadan saatler ve ya günler sonra apoptoz görülebilir hale gelir. Fosfatidilserin translokasyonu nükleer membranların parçalanması, kromatin kondansasyonu ve DNA parçalanması ile beraber membran bütünlüğünün bozulması başlar. Yoğunlaşmış intrasellüler materyalden türeyen apoptotik cisimler eksitotoksik mekanizmalar ile küçülen hücreden temizlenir. Apoptozun en önemli mediyatörlerinin kaspazların ardışık aktivasyon ve deaktivasyonu olduğu gösterilmiştir (53).

2.1.3. SEREBRAL KAN AKIMI ve SEREBRAL KAN BASINCI

100 gram beyin dokusundan 1 dakikada geçen mililitre cinsinden kan miktarı SKA'dır. SPB ise ortalama arteryel kan basıncı (OAKB) ve KİB arasındaki farktan oluşur ($SPB = OAKB - KİB$). Kanı beyine iten güçtür. Serebral vasküler direnç (SVD) de kanın serebral arterlerden venlere doğru akımına karşı koyan kuvvettir. Kanın vizkozitesi ve vasküler faktörlerden etkilenir. $SKA = SPB / SVD$ şeklinde formüle edilebilir (22, 33).

SKA çoğunlukla arteryal damar değişiklikleri ile düzenlenir. Bunun yanında kapasiteli damarlar olarak bilinen serebral kapillerler, venüller ve venler de SKA değişikliklerinde rol sahibidirler. SKA SVD ile ters orantılı olarak değişir. Direnci arttıran faktörler serebral vazokonstriksiyon yaparak SKA' nı azaltır. Direnci azaltan faktörler ise serebral vazodilatasyon yaparak SKA' nı artırır. Kan pH düşmesi, serebral metabolizma artması, pO_2 ' nin 50 mmHg' nin altına inmesi, pCO_2 ' nin artması direnci azaltır. Kan pH yükselmesi, serebral metabolizma azalması ve pCO_2 ' nin azalması ise direnci artırır (33). SKA beyinde bölgesel olarak değişmektedir. Ortalama 50 ml/100g/dk'dır. Bu değer 18 ml/100g/dk' nin altına düşerse irreversibl nöronal hasar ortaya çıkar. Serebral kan akımının ölçülmesi zor olduğundan bunu değerlendirmek için SPB kullanılır (22).

Kanın beyine ulaşması akut kafa travmasında yeterli değildir. KİB' nin artması SKA' nın azalmasına neden olur (54). Sonrasında ise arcus aorta ve karotid arterden beyine giden kan miktarı azalır. Arkus aorta ve karotid sinüste bulunan baroreseptörlerden oluşan impulslar bulbusta vazomotor refleksi uyarak kalpten pompalanan kanı artırır. Böylece sistemik arteryal kan basıncı ve SKA artar. Beyin

dokusunun beslenmesi için gerekli olan perfüzyon basıncı oluşturulur. Bu mekanizma cushing refleksi olarak bilinir. Klinikte ani tansiyon yükselmesi ile karakterizedir (55). Kan basıncındaki bu artışla SPB korunmaya çalışılır. Serebral dokuların kanlanması için gerekli olan perfüzyon basıncı akut kafa travmalı olgularda 70 mmHg üzerinde olmalıdır (22, 56). SPB 50 mmHg' nin altına indiğinde hipoksi, 40 mmHg' nin altına indiğinde iskemi oluşur. Beyinde otoregülasyon bozulur ve irreversibl değişiklikler başlar. Hipoksi nedeniyle arteryal kanda pCO₂ miktarı artar, pO₂ miktarı ise azalır. Serebral damarlarda vazodilatasyon gelişir. Artan intrakranial kan akımına bağlı KİB artar (22).

2.1.4. KİB ARTIŞINA BAĞLI BEYİN HASARI

Kafa travmasında prognozu etkileyen faktörlerin başında KİB' ı gelir. KİB arttığında önce kan, sonra da BOS kafa içi boşluğunu terk eder. Bunların terk ettiği yeri beyin doldurur. Bu yer değiştirme sonucunda herniasyonlar meydana gelir. Normal KİB erişkinlerde 0-10 mmHg' dir. Erişkinlerde 20 mmHg üzeri basıncın 5 dakikadan uzun sürmesi patolojik olarak kabul edilir. Kafa travmalı olgularda KİB' in normal değerlerde tutulması, mortalite ve morbiditeyi önemli ölçüde düşürmektedir. Bu nedenle akut kafa travmasında KİB' i azaltmak amaçlanmalıdır (22).

2.1.5. İSKEMİK VE HIPOKSİK BEYİN HASARI

Akut kafa travmalı hastaların bazılarında, arteryal hipotansiyona ya da KİB artışı nedeniyle SPB düşüklüğüne bağlı iskemik/hipoksik beyin hasarı gelişmektedir (33). Komadaki hastaların %65' inde hipoksi, %16' sında hipovolemik şok tespit edilmiştir. Kafa travmalı hastaların beyin görüntülemelerinde subaraknoid kanama görülmesiyle vazospazm gelişmesi arasında önemli ilişki saptanmıştır. Post travmatik serebral vazospazm iskemik nörolojik defisitlere neden olabilmektedir. Kafa travması sonrası gelişen vazospazm değişik çalışmalarda %5-41 arasında bildirilmiştir. İnsidansının da travmanın şiddetine bağlı olarak arttığı saptanmıştır (57).

2.2. BEYİN ÖDEMI

Beyin tümörü, travma, toksik, anoksik, enfeksiyon ya da metabolik kaynaklı olabilen beyin ödemi, mortalite ve morbiditeyi önemli derecede etkiler. Kafa içindeki sıvı hacminin artışı, KİB artışıyla beraber perfüzyon ve oksijenizasyonun bozulmasına

neden olur. Beyin su içeriğinin artışına diğer organlardan farklı olarak çok daha hassastır. Beyin ödemi ciddi anlamda hayati tehlike oluşturan bir durumdur (58).

Beyin ödemi sınıflandırması ilk kez 1967 de yapılmıştır. Bu sınıflandırmaya göre sitotoksik ve vazojenik olmak üzere iki tip ödem mevcuttur. Hidrosefalik hastalarda görülen intertisyel ödem ve ozmotik dengenin bozulmasından kaynaklanan ozmotik ödem 1975' te bu sınıflamaya katılmıştır (59). Ozmotik ödemde özellikle sodyum (Na^+) gibi elektrolitlerin dengesindeki bozulmaya bağlı hücre içine su girişinde artış meydana gelir. Hidrosefalik/ intertisyel ödemde beyin-omurilik sıvısının akışında sorun vardır. Sitotoksik ve vazojenik ödemde ise birçok faktörün rolü vardır. Glutamat, NO, araşidonik asit ve metabolitleri, histamin, kininler, interlökinler, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), laktat, serbest oksijen radikalleri, potasyum (K^+), hidrojen (H^+) ve kalsiyum (Ca^{+2}) bunlardan bazılarıdır (60). Yapılan son çalışmalarda TBH' de hakim olan ödem tipinin hücrel ödem olduğu saptanmıştır. Başka araştırmalar bu sonuçları doğrulamıştır. Travmatik beyin yaralanmalarında iyonik disfonksiyon geliştiği ve mekanik zarar ile beraber olarak gelişen depolarizasyon sonucu ekstrasellüler K^+ un geçici süre ile arttığı gösterilmiştir. Bu iyonik denge durumuna sodyum hareketi de eşlik eder (59).

Travmatik beyin hasarının mekanik deformasyon, nörotransmitter salınımı, mitokondri disfonksiyonu ve membran depolarizasyonu normal iyon gradiyentinde değişiklikler oluşturabilecek olaylar kaskadını aktive ettiği düşünülmektedir. Mekanik deformasyon sonrasında eksitatuvar aminoasitler salınır. Membran depolarizasyonu iyonların elektrokimyasal gradiyentlerinden aşağıya doğru hareketine izin veren ligand kapılı iyon kanalları açılır. İyon akımıyla beraber travma sonucu membran depolarizasyonu voltaja duyarlı iyon kanallarını tetikleyebilir ve iyon hareketine başka yollar sağlar. Bu iyonik bozukluklar ekstrasellüler K^+ da artış, beraberinde ekstrasellüler Na^+ , Ca^{+} ve Cl^{-} da azalma ile belirlenir.

Beyin yaralanmasındaki iyonik hareketteki net dengenin ekstrasellüler boşluklardan hücrelerin içine katyon hareketine neden olduğu düşünülmektedir. Na^+ ve Ca^{+} hareketini elektronötraliteyi korumak için pasif olarak Cl^{-} ve su takip eder. Bu iyonik bozuklukların devam etmesi durumunda KİB artışının esas sebeplerinden olan hücre şişmesi ve sitotoksik ödem gelişebilir (61).

2.3. KAN BEYİN BARIYERİ

Kan beyin bariyeri (KBB) beyindeki vasküler endotel hücrelerin yaptığı bir oluşumdur. Endotel, perisit hücreleri, astroglia ve bazal laminanın oluşturduğu bu yapıda dolaşımdaki maddelerin beyine geçmesi sınırlandırılır. Astrositlerin glial ayakları ve endotel hücrelerinin büyümesini kontrol eden kontraktıl hücreler olan perisitler bazal laminaya tutunan serebral endotel hücrelerini sıkıca tutarlar. Aynı zamanda sıkı bağlantıları olan tek sıra hücreler KBB' ni oluştururlar. Pencere bulunmaması ve pinositik veziküllerin eksikliği de geçişi sınırlamaktadır (62). Sıkı bağlantılar paraselüler geçişi sınırlar. Lipofilik bileşikler çözünerek ya da difüzyonla geçebilirken polar bileşikler özel taşıyıcılarla taşınır. KBB'nde 20' den fazla spesifik taşıyıcı pompa bulunmuştur. Beyinde KBB' nin bulunmadığı sadece %1' lik bir kısım vardır. Medyan eminens, area postrema , subfornikal organ, subkommissural organ, hipofiz bezi, nörohipofiz ve organum vasculosumda KBB yoktur (63).

2.4. OKSİDAN ve ANTİOKSİDAN SİSTEMLER

2.4.1. SERBEST OKSİJEN RADİKALLERİ

Atomlar ve moleküllerin yapısında bulunan elektronlar çiftler halindedirler. Her çift nükleus etrafındaki boşlukta hareket eder. Bir ya da daha fazla çiftleşmemiş elektron bulunduran yapılar serbest radikal olarak adlandırılır. Çiftleşmemiş elektronlar atom veya moleküllerin kimyasal reaktivitesini değiştirerek onu daha reaktif bir hale dönüştürürler (64, 65).

Reaktif serbest radikaller, radikal olmayan birçok molekülle de reaksiyon oluşturabilir. Bunun neticesinde serbest radikal zincir reaksiyonu yoluyla yeni radikaller oluşur (66). Normal şartlar altında serbest oksijen radikal (SOR) üretimi ve yıkımı dengeli olarak sürdürülür. Ödem, damar hasarı ve damar oklüzyonu gibi iskemi yaratan olaylarda SOR' ların üretiminde artış olur. Süperoksit (O_2^-), NO, Hidrojen Peroksit (H_2O_2) ve Hidroksil Radikali (OH^-) serebral iskemide rol oynayan SOR arasındadırlar (4).

2.4.2. KAFA TRAVMASINDA OKSİDATİF STRES

Eliminasyondan çok daha yüksek miktarda serbest radikal oluşumu oksidatif stres olarak tanımlanabilir (4). Oksidatif stres, ani ve gecikmiş hücre ölümüne sebep

olur. Beyin dokusu çok fazla oranda oksijen tükettiğinden oksidatif strese duyarlıdır. Travma sonrasında kan-beyin bariyeri bozulur, serebral iskemi ve ödem meydana gelir. Metaloproteinlerden metaller mobilize olmakta ve serbest radikallerin oluşumunu katalize etmektedirler. Kafa travması sonrası ödemli beyin hücrelerinde intrasellüler kalsiyum (Ca^{+2}) artışının bir sonucu olarak SOR oluşur. Bununla beraber hücre içi Ca^{+2} ' un artışı nitrik oksit sentaz (NOS) ve ksantin oksidaz enzimlerini aktive etmekte ve serbest radikal ve NO üretimini arttırmaktadır. NO' nun oksijen radikalleriyle birleşmesi sonucu toksik bir madde olan peroksinitrit meydana gelir. Ayrıca aşırı Ca^{+2} birikimi nörotoksisite ile sonuçlanan membran, stoplazma ve nükleer olayın başlamasına yardımcı olur ancak Ca^{+2} tek başına bu olayları başlatıcı bir unsur değildir. Hücre içerisine Ca^{+2} girişi birçok enzimi harekete geçirerek nöron hasarlanmasını gerçekleştirir. Protein kinaz C, fosfolipazlar, proteazlar ve NOS Ca^{+2} ' un harekete geçirdiği enzimlerdir. Serbest radikaller Sodyum Potasyum Adenin Trifosfat (Na-K-ATPaz) aktivitesini baskılayarak da nekroz yapabilirler (4, 67, 68).

Serbest yağ asitleri oksidasyonu ile de eksitotoksisite ya da inflamatuvar reaksiyonlarda mediyatör olarak görev alan serbest radikallerin oluşumu gerçekleşir ve nöronal hasarlanma meydana gelir. Serbest radikaller, serbest demirin varlığında hücre membranlarında peroksidasyonu gerçekleştirmektedir. Bu durum devam ederse nöronların sinaptik fonksiyonlarında ve membranlarında değişiklikler oluşur. Bu olayların bir süreci olarak post travmatik epilepsi görülebilir (68).

İnme ve travma glutamatın beyindeki ekstrasellüler konsantrasyonunda artışa neden olur. Glutamat eksitator bir aminoasit olup şişmiş ve hasar görmüş nöron ve astrositlerden ekstrasellüler sıvıya salınmaktadır. Membran proteinlerindeki oksidatif hasar ve sellüler enerji depoların azalması osmotik hücre ölümüne neden olur. Hücre hacmindeki artış membranlardaki kanalları aktive eder ve sitozolik glutamatın hücre dışına çıkmasını hızlandırır. İnsanlarda kafa travması sonrasında ekstrasellüler glutamatın arttığı saptanmıştır. Sekonder iskemik beyin hasarı, intrakranial basınç artışı ve kötü prognoz bu yüksek glutamat düzeyine bağlı geliştiği düşünülmektedir. O_2^- ve NO oksidatif stres sırasında esas olarak ortaya çıkan serbest radikallerdir (67).

İnsanlarda NO, L-arjinin başta olmak üzere çeşitli kaynaklardan endojen olarak sentezlenir. L-arjinin aminoasidinden NOS enzimleriyle NO üretilir. Sentez

edilen NO hedef hücrede solubl guanilat siklazın yapısında bulunan iki değerlikli demir ile reaksiyona girerek bileşiği aktif hale getirir ve hücre içinde siklik guanosin monofosfatın (cGMP) artmasına sebep olur. Bu tepkimeler sırasında Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat (NADPH), kalsiyum ve kalmodulin NOS üzerine katalizör etkilidir (69, 70).

Santral sinir sisteminde L-arjinin nitrik oksit yolu gösterilmiştir. Sıçanların serebellar hücrelerinin bir glutamat reseptör antagonisti olan N-metil-D-aspartat (NMDA) tarafından uyarılmasıyla endotelden derive olan bir relaksasyon faktörü salınır (71). İnsan ve hayvan beyinlerinin büyük bir bölümünde NO sentez olmaktadır. Aynı zamanda NO sinir sisteminde bir nörotansmitter olarak görev alır. Eksitator aminoasitlerin uyarılması NOS aktivasyonuna neden olur. Çok fazla NO sentezi serebral iskemi oluşturur. Hayvanlarda serebral infarkt ve epilepside bu teori destekleyen çalışmalar olamakla beraber bu konuyla ilgili tartışmalar devam etmektedir. Yapılan çalışmalarda NOS'un bloke edilmesinin fokal serebral iskemi modellerinde kortikal infarkt alanında belirgin azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (72).

Serbest radikaller ve oluşturdukları zararın etkileri çok değişik yollarla değerlendirilebilir. Ekstrasellüler süperoksid anyon konsantrasyonu sitokrom C ile kaplanmış implante elektrotlar aracılığıyla ölçülebilir. Başka bir yöntem beyin dokusunda ya da vücut sıvılarında serbest radikallerin eksojen salisilat ile reaksiyona girmesi ile oluşan dihidroksi benzoik asit ölçümüdür. Lipit peroksidasyonu da ölçülebilir. Peroksidasyondan sonra ansatüre yağ asitleri direkt olarak ölçülebilen malondialdehit ya da 4-hidroksinonenal gibi aldehit derivelerine dönüşür (4). MDA, organik hidroperoksit ve pentan gibi ürünlerin seviyeleri kantitatif olarak ölçülebilmektedir. Hayvanlarda travmatik beyin hasarından sonra MDA konsantrasyonunun arttığı saptanmıştır (73, 74).

2.4.3. SERBEST OKSİJEN RADİKALLERİNE KARŞI KORUYUCU MEKANİZMALAR

Okside edilebilir bir madde ile karşılaştığında, düşük konsantrasyonlarda dahi o maddenin oksidasyonunu önleyen ya da geciktiren bileşikler antioksidanlardır (75).

Antioksidanlar , singlet oksijenin temizlenmesi ya da bastırılmasını sağlarlar. Süreci başlatan zincirin kırılmasına neden olurlar. Peroksil (RO_2^-) ve alkoksil (RO^-) gibi zinciri sürdürücü radikallerle reaksiyona girerek, yağ asidi yan zincirlerinden hidrojen çıkarılmasını önlerler. OH^- , alkoksil radikalleri ve peroksil radikalleri gibi peroksidasyonun başlatılmasına sebep olan radikallerin temizlenmesini sağlarlar. O_2^- ve H_2O_2 gibi reaktif oksijen türlerini, non- radikal ürünlere dönüştürerek ortamdan uzaklaştırılmasını kolaylaştırırlar. Katalitik metal iyonlarının ortamda uzaklaştırılmasını sağlarlar. Lokal oksijen konsantrasyonunun azalması ya da ortamdan uzaklaştırılmasını sağlarlar.

Antioksidanlar radikal oluşumuna engel olarak hasarın herhangi bir yerinde hücreyi etkileyebilirler.

Süperoksit dismutaz (SOD) ve katalaz (CAT), sırasıyla O_2^- ve H_2O_2 ' in hücre içinde detoksifiye edilmesini sağlayan enzimlerdir. Bu enzimler normal aerobik metabolizma sırasında uyum içerisinde çalışarak toksik oksijen ürünlerini uzaklaştırırlar. Bu sayede demir bağlayan proteinlerin ve deoksiribonükleik asit (DNA) sentezi için gerekli düşük moleküler ağırlıklı demirin zararsız bir biçimde ortamda bulunmasına izin verirler (76).

SOD bakır (Cu^{+2}), çinko (Zn^{+2}), mangan (Mn^{+2}) ve demir (Fe^{+2}) içeren alt tipleri bulunan bir antioksidandır. Cu^{+2} - Zn^{+2} SOD enzimi O_2^- detoksifikasyonunda çok önemli bir yere sahiptir. O_2^- ni H_2O_2 ' ye dönüştürür ($2\text{O}_2^- + 2\text{H}^+ \rightarrow \text{H}_2\text{O}_2 + \text{O}_2$). Mn^{+2} -SOD enzimi özellikle mitokondri matriksinde bulunur. Dismutasyon reaksiyonunu Fe^{+2} -SOD yürütür ancak diğer SOD' lara göre daha yavaş gerçekleşir (67).

CAT ise başka bir antioksidan enzimdir. H_2O_2 biyolojik sistemler için zararlı olup aynı zamanda HO^- oluşumunu hızlandırmaktadır. Bunun için H_2O_2 ' nin ortamdan uzaklaştırılması gerekmektedir. Bunu yapan enzim ise CAT' dır. H_2O_2 ' yi yıkar ($2\text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow 2\text{H}_2\text{O} + \text{O}_2$). CAT glikoprotein yapısında bulunan bir hemoproteindir. Dokular arasında CAT aktiviteleri çok çeşitlilik göstermekte olup karaciğer ve böbrek en yüksek aktivitenin olduğu organlardır (67, 77).

Oksidatif stres geliştiğinde hücre membranının hidrofobik lipit katmanında fazla miktarda lipofilik radikaller oluşur. Bu radikallerin temizlenmesi için farklı antioksidanlar görev alırlar.

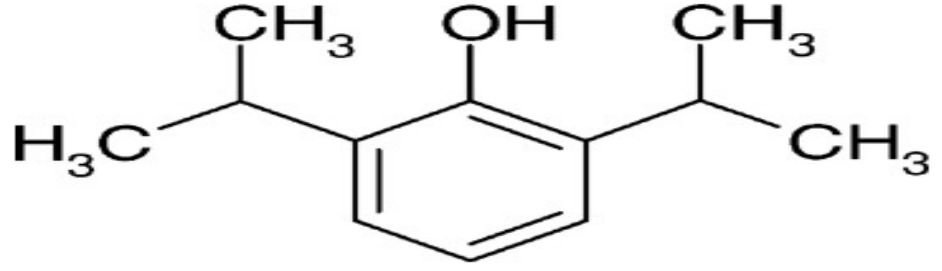
Alfa-tokoferol (Vitamin E) zincir reaksiyonunun kırılmasında rolü olan ve hücre membranına bağlanabilen bir antioksidandır. Lipit peroksidasyonu başlayınca peroksil radikalleri yağ asitleri yerine alfa tokoferolle reaksiyona girerek oksidatif süreci sonlandırırlar. Nöroprotektif özelliği çok yüksek olmasına rağmen beyin dokusuna olan geçişi yavaştır. Bu durum beyinde etkinliğinin azalmasına neden olur (77).

Glukokortikoid yapısında olmayan, 21- aminosteroid olan lazteroidlerin santral sinir sistemi travmaları ve iskemilerinde klinik etkinlikleri gösterilmiştir. Tirilazad mesylate bu grubun bir üyesi olup kafa travması ve spinal kord travmalarında kullanılmaktadırlar (75, 78).

Melatonin bilinen en potent antioksidan olup $HO^{\cdot}$ temizler. Lipofilik olması sayesinde kan-beyin bariyeri dahil olmak üzere bir çok kompartmana geçiş gösterir. Bu diğer antioksidanlarda olmayan bir özelliktir (79).

C Vitamini, Ferri demiri (Fe^{+3}) Ferro demire (Fe^{+2}) indirgeyen $O_2^{\cdot-}$ dışındaki tek antioksidandır. Tüm kronik inflamatuvar hastalıklar ve lipit peroksidasyonunun arttığı durumlarda askorbik asit düzeyinin düşüklüğü önemli bir etken oluşturur. Diyetle alınan C vitamininin akut sigara içimi ile oluşan düşük dansiteli lipoprotein (LDL) oksidasyonunu azalttığı saptanmıştır (79).

2.5. PROPOFOL



Şekil 1. Propofolün yapısal formülü

Propofol kimyasal olarak bir 2,6 diizopropil fenol bileşiğidir (Şekil 1)(80).

2.5.1. FİZİKSEL ÖZELLİKLERİ

Propofol alkifenol grubundandır. Hipnotik özellikleri vardır. Oda ısısında alkifenoller yağdırlar, sıvı solüsyonlarda erimezler. %1 ve %2' lik preparatları sunulmaktadır. %1' lik preparatlarda %10 soya yağı, %2,25 gliserol ve %1,2 yumurta fosfatidi içerir (80, 81). pH' ısı 7,0'dır. Hafif visküz ve süt beyazı rengindedir. Işığa duyarlı değildir ve oda havasında stabildir. %0,005 disodyum edetat veya %0,025 sodyum metabisülfite formülasyonlarına katılmıştır. Bu sayede mikroorganizmaların büyüme hızları azaltılmış olur (80).

2.5.2. FARMAKOKİNETİK ÖZELLİKLERİ

2,5 mg/kg dozdaki bolus enjeksiyonundan sonra propofolün kan seviyesi redistribüsyon ve eliminasyon sonucu hızla düşer. Birincil distribüsyon yarı ömrü propofolün 2-3 dakikadır. Terminal yarılanma ömrü 3,6-63 saat, klirensi 870-2140 ml/dk' dır. Dağılım volümü 180-1730 litredir. Belirlenen bu klirens, karaciğer kan akımından yüksektir. Bu yüzden ekstra hepatik metabolizmanın varlığı düşünülmektedir. Yüksek klirens sahip oluşu ve kan konsantrasyonunun hızlı düşüşü, propofölü tek başına, N₂O (Azot Protoksit) veya opiyoidler ile beraber kullanıldığında ideal bir ajan haline getirmektedir (11, 80).

Farmakokinetiği yaş, genetik yapı, yandaş hastalılar, vücut ağırlığı ve birlikte kullanılan ilaçlar gibi değişik faktörlerden etkilenir. Kadınlar erkeklerden daha fazla dağılım hacmine ve klirens hızına sahiptir ancak eliminasyon yarı ömrü kadın ve

erkeklerde benzerdir. Klirens ve santral kompartman volümü yaşlılarda azalmıştır. Çocuklarda ise santral kompartman volümü yüksek, klirens hızlıdır. Aktif kısım ve santral kompartman volümü karaciğer hastalıklarında artar (11, 80).

Yüksek yağ çözünürlülüğü propofolün etki başlangıcının tiyopental kadar hızlı olmasını sağlar. Tek bir bolus dozundan sonra uyanma çok hızlı olur (2-8 dakika). Araştırmacıların çoğu propofolden derlenmenin çok hızlı olduğunu söyler. Tiyopental, metohexital ve etomidattan daha az artık etki oluşturduklarını belirtirler. Dağılım hacmi düşük olduğu için yaşlı hastalarda daha düşük indüksiyon dozu önerilir (11).

Propofolün metabolizması glukuronid ve sülfatlarla konjugasyonla olur. Propofol glukuronid, 1 ve 4-guinol glukoronidler ve 4-guinol sülfat metabolitleridir. Ekstrahepatik metabolizma karaciğer transplantasyonu geçirecek hastaların anhepatik fazında doğrulanmaktadır. Bu anhepatik metabolizmanın yeri olarak akciğerler gözükmemektedir. Sadece %2' si feçesle atılır. Böbrekten %1' den azı değişmemiş metabolitler şeklinde atılır (11).

2.5.3. KARDİYOVASKÜLER SİSTEM ÜZERİNE ETKİLERİ

Kan basıncını düşürmesi propofolün kardiyovasküler sistem üzerine en önemli etkisidir. Sempatik sinir sisteminin vazokonstriktör aktivitesinin inhibe olmasıyla kardiyak kontraktilite ve preload düşüşüyle bu etki gözlenir. Hipovolemik hastalarda çok şiddetli kan basıncı düşüşleri görülebilir. Yüksek dozlar, yaşlılık ve hızlı enjeksiyon hipotansiyonu daha da şiddetlendirir (82). Bununla beraber propofol hipotansiyona normal arteriyel barorefleks cevabı bozar. Bu sebeple indüksiyonu takiben kalp kızı anlamlı derecede değişmez. Nadiren, vagal aracılı refleks bradikardi nedeniyle preloadda belirgin bir düşüş olur. Kardiyak debi ve kalp hızındaki değişiklikler kardiyak problemi olmayan hastalarda çoğunlukla geçici ve anlamsızdır. Ancak özellikle yaşlı hastalarda, negatif kronotropik ilaç kullanan hastalarda ve okülokardiyak refleksle ilişkili cerrahilerde yeterince şiddetli olursa asistoliye yol açabilir. Pediatrik hastalarda propofolle anestezi indüksiyonu sonrası, kalp hızı ve ortalama arter basıncında %10-20 düşüş bildirilmiştir (82, 83).

2.5.4. SOLUNUM SİSTEMİ ÜZERİNE ETKİLERİ

Propofol solunum sistemini belirgin bir biçimde etkiler. Doza bağlı olarak solunum depresyonu ve apneye neden olur. Bilinçli sedasyon amacıyla subanestezi olarak propofol kullanıldığı durumlarda dahi hipoksiye solunumsal yanıtı ve hiperkarbiye normal yanıtı baskılar. Enjeksiyon hızı, premedikasyon ve doza bağımlı olarak apne süresi ve insidansı değişir. 2,5 mg/kg'lık propofol indüksiyon dozu sonrasında solunum sayısı iki dakika süreyle azalır. Tidal volüm ise dört dakika boyunca azalmış olarak devam eder. 100 ug/kg'lık propofol idame dozunda tidal volümde %40 düşüş ve solunum sayısında %20 artış olur. İnfüzyon hızı iki kat artırıldığında tidal volümdeki düşüş artarken, solunum sayısı daha fazla artmaz. Propofol idamesi süresince karbondioksit artışına solunumsal yanıt azalır. Hipoksiye solunumsal yanıtı 50-120 ug/kg/dk propofol infüzyonu baskılar. Propofol kronik obstrüktif akciğer hastalığı olanlarda bronkodilatasyon yapar. Fakat bu etki halotanın etkisi kadar belirgin değildir. Propofol histamin salınımına neden olabilir. Ama barbitürat ve etomidatla kıyaslandığında astımı olan ve olmayan hastalarda wheezing insidansı daha düşüktür. Ayrıca astımlı hastalarda kontrendike değildir. Propofol üst hava yolu reflekslerini tiyopentalden daha iyi bir şekilde baskılar. Bu özelliği sayesinde laringeal maske yerleştirilmesi ve kas gevşetici olmadan yapılan trakeal entübasyon için kolaylık sağlar (12, 82).

2.5.5. SANTRAL SİNİR SİSTEMİ ÜZERİNE ETKİLERİ

Propofol, anestezi ve yoğun bakımda yaygın olarak kullanılan bir ajan olup serebral iskemi modellerindeki nöroprotektif etkisi araştırılmıştır (7, 8). Yapılan in vivo ve in vitro çalışmalarda çok değişik sonuçlar bildirilmiştir. Geçici fokal iskemilerde postiskemik hasarı azalttığı saptanmıştır (6, 9, 10). Bu etkiyi nasıl oluşturduğuna dair birçok mekanizma ileri sürülmüştür. Bu mekanizmalardan bazıları şöyledir: oksijenin serebral metabolizma hızının azaltılması (13, 84), hidrofilik ve lipofilik radikaller üzerine antioksidan aktivite gösterilmesi (7). Sodyum (Na) kanallarına bağlı glutamat salınımını azaltarak ekstrasellüler glutamat konsantrasyonunu düşürmesi ya da glutamat uptake 'ini artırması (7, 85), GABA tip A reseptörlerinin inhibisyonu sayılabilir (86).

Nikotinik asetilkolin reseptörlerinin kanal açılma zamanını propofolün azalttığı saptanmıştır. 2,5 mg/kg dozu takiben hipnoz hızla başlar. Hipnoz süresi doza bağımlıdır ve 5-10 dakika sürer. Propofol sedasyon ve amneziyi subhipnotik dozlarda oluşturur. 2 mg/kg/saat propofol infüzyonu uyarı uygulanmayan gönüllülerde bu amaç için yeterli dozdur. Operasyon sırasında daha yüksek infüzyon dozlarına rağmen farkında olma bildirilmiştir. Opustotonus ve halüsinasyonlar propofol anestezisinden sonra bildirilmektedir (12).

Propofol serebral kan akımını azaltarak kafa içi basıncı normal ya da artmış hastalarda kafa içi basıncını düşürür (11). Serebral oksijen tüketimini de azaltarak beynin iskemik hasarını önlemeye katkıda bulunur (13).

Propofol doza bağlı olarak Elektroensefali (EEG) de doza bağlı değişiklikler yapar. Sedasyon amacıyla düşük dozda verildiğinde EEG’ de beta aktivitesini artırır, delta aktivitesi bilinç kaybı oluştuğunda artar. Daha yüksek infüzyon hızlarında EEG’ de burst supresyona neden olur. Propofolün belirgin antikonvülzan özelliği vardır, status epileptikus tedavisinde etkindir ve güvenilirdir (82, 83).

Propofol indüksiyonundan sonra kas seyirmesi, spontan hareketler, opustotonus ya da hıçkırık gibi subkortikal glisin antagonizmasından kaynaklandığı düşünülen reaksiyonlar görülebilir. Tonik- klonik nöbetlere benzer ve karışabilirler. Göz içi basıncı propofol indüksiyonu ve idamesi boyunca düşüş gösterir (11, 12).

2.5.6. DİĞER ETKİLERİ

Propofolün yeni formülasyonları depolarizan ve nondepolarizan kas gevşeticilerle oluşturulan nöromüsküler blokajın etkisini potansiyalize etmez (11, 12).

Propofol malign hipertermiye neden olmaz. Bu nedenle malign hipertermi gelişme riski olan hastalarda güvenle kullanılabilir. Porfirialı hastalarda rahatlıkla kullanılabilir (12).

Doğrudan propofole karşı bazı hastalarda immün yanıt geliştiği durumlar bildirilmiştir. Propofol emülsiyonlarındaki koruyucu maddelere karşı da anaflaktoid reaksiyonlar gelişebilmektedir (82). Anaflaktoid reaksiyon gelişen hastaların büyük bir kısmında allerji hikayesi vardır. Propofol ilaç allerji öyküsü olanlarda dikkatle kullanılmalıdır (12).

Propofol enjeksiyonun ardından hastaların %28-90' ında ağrı görülür. Sedasyon amacıyla düşük dozlarda verilen propofolde bile %33-50 oranında ağrı görülmektedir. Görülen bu venöz ağrının mekanizması bilinmeyip, kinin kaskadının aktivasyonunun sorumlu olduğu düşünülmektedir (12).

Propofolün göz ardı edilemeyecek derecede antiemetik özelliği vardır. Antiemetik etkinin süresi, etki dozu ve etki mekanizması henüz bilinmemektedir (82).

Bilinen antioksidanlar olan butilhidroksitoluen ve alfa tokoferol (Vit-E) kimyasal yapı olarak propofole benzerlik gösterir. Propofolün antioksidan özelliği burdan kaynaklanır (7, 87). Propofol lipit peroksidasyonunu engeller. Bunun yanında bir antioksidan olan glutatyonun etkisini artırır. Bunu glutatyon ile ilgili enzimler üzerine etkisyle gerçekleştirir. Glutatyon redüktaz (GSHrd) ve glutatyon transferaz (GSHtf) aktivitesini artırarak okside glutatyondan redükte glutatyona dönüşümü indükler. GSHrd ve GSHtf aktivasyonunu diğer proteinlerdeki sülfidril grupları aracılığıyla yapar (88).

Trombosit membranında lipit peroksidaz üretimini azaltması ve glutatyon antioksidan sisteminde değişiklik yapmasıyla propofolün antioksidan etkisinin varlığı gösterilmiştir. Hayvan dokularındaki propofolün lipit peroksit üretimini azaltıcı etkisinin derecesi özellikle karaciğer ve serebral mikrozomlar, linoleik asit ve araşidonik asitten zengin kimyasal ortam, Vit E eksikliği olan rat karaciğer dokusu, iskemi-reperfüzyon uygulanmış rat beyin dokusu gibi deney ortamlarındaki farklılıklara bağlı olduğu gösterilmiştir (88).

Propofol ve diğer lipofilik antioksidanlar beyin korunmasına intrasellüler pH' ın regülasyonu sağlayarak katkıda bulunurlar (89).

Propofolün H_2O_2 , O_2^- , OH^- ve Hipoklorid (HOCl) radikallerini direkt temizleyici etkisini göstermeyi amaçlayan bir çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada insan plazması, rat karaciğer mitokondrisi, mikrozomları ve beyin sinaptozomları üzerinde çalışılmıştır. Propofolün MDA üretimi üzerine etkisi incelenmiş ve antiperoksidatif etkisinin, butilat hidroksi tolue ile kıyaslanabilir olduğu saptanmıştır. Bununla beraber propofol H_2O_2 ya da OH^- , ferril ve oxo-ferril radikalleri ile başlatılan lipit peroksidasyonunu inhibe eder. İnvitro ortamda propofol zincir kırıcı olarak etki

gösterir ve daha stabil olan propofol fenoksil radikallerinden H⁺ çıkmasıyla oluşan lipid peroksit radikallerini temizler (90).

Propofol klinikte uygulanan dozlarda; nötrofil polarizasyonunu, fagositozu ve polimorfonükleer lökositlerde bakteri öldürme işlemini baskılar. Bu bakteri öldürme işlemi oksidatif öldürme şeklinde olduğu için bu işlemi antioksidan maddeler baskılayabilir. Propofolün içerdiği lipid komponente bağlı olarak respiratuar burst (oksidatif öldürme) üzerindeki bu etkinin olduğu düşünülmektedir. Propofolün anesteziik dozlarında, nötrofil polarizasyonu %50 inhibe olurken daha yüksek konsantrasyonlarda tam inhibisyon olur (90).

Nöronlar ve astrositlerde yüksek afiniteli glutamat transporterleri plazma membranında lokalizedir. Travma, inme ve oksidatif stresle karakterize diğer durumlarda ekstrasellüler glutamat konsantrasyonu artar. Serbest radikallerin aşırı üretimi dendiğinde, üretim hızının, eliminasyon hızından fazla olması anlaşılır. Glutamat transporterleri redoks ajanlara duyarlıdır. Okside hidrojen peroksit, astrosit hücre kültürlerinde glutamat uptake 'ni engellerken bu işlem thiol- spesifik redüktan dithiothreitol tarafından geri çevrilir. Propofolün faydalı etkileri eksitotoksik reseptörlere direkt etkisiyle olmaz. Çünkü, nöronal glutamat NMDA reseptör aktivasyonu ile oluşan, nöronal hasarın daha fazla artmasına neden olur. Reaktif oksijen ürünleri glutamatın nöronal ve astrositik uptake' inden sorumlu olan, yüksek afiniteli Na⁺ bağımlı glutamat transporterlerinin yapı ve fonksiyonunu etkiler (7).

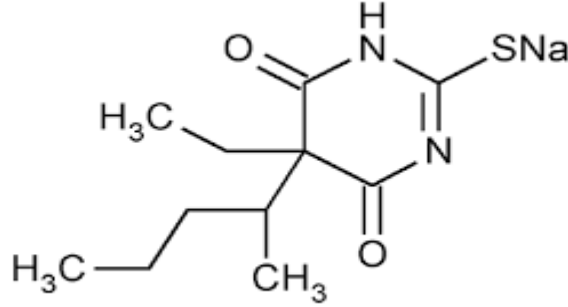
Propofolün rat karaciğer, mitokondri, mikrozom ve beyin sinaptozomlarında oksidatif strese bağlı indüklenebilen lipid peroksidasyonunu önlediği, izole organeller kullanılarak yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (7).

Başka bir çalışmada insanlarda izofluran verilenlerde kas ve plazma MDA konsantrasyonlarında anlamlı bir yükseliş varken, propofol grubunda hafif bir artış sadece plazma konsantrasyonunda gözlenmiştir (91).

Propofolün anesteziik dozlardaki tekrarlayan uygulamaları, yüksek afiniteli glutamat uptake' ini önlemiş, D-aspartat salınımı ile laktat dehidrojenaz salınımını uyarmıştır. Oksidatif stresten sonra propofol, orta derecede strese maruz kalmış astrositlerde volüm sensitif organik anyon kanalları aktivasyonunu inhibe eder.

Böylece çok sayıda hasar görmüş hücrede, membran lizisini önleyerek eksitatuvar aminoasitlerin salınımını azaltır. Hem propofolün hem de hipotermiinin oksidatif metabolizmayı baskılayarak serebral korumaya katkıda bulunduğu gösterilmiştir (92).

2.6. TİYOPENTAL SODYUM



Şekil 2. Thiyopental sodyumun yapısal formülü

Tiyopental barbitüratlar türünden olup, tiyopental sodyum pentobarbitalin' in sülfür analogudur (Şekil 2)(11).

Thiyopental sodyum en fazla deneyim elde edilmiş intravenöz anestezi amacıyla kullanılan ilaç olarak bilinir. 60 yıldan uzun süredir anestezik olarak kullanılmaktadır. Daha sonra keşfedilen anestezikleri karşılaştırmak için kullanılan bir indüksiyon ajanı görevi görmüştür. Lundy ve Tovell tarafından ilk kez 1934' te kullanılmıştır. 1934' ten beri yaygın şekilde kullanılan tiyopental modern intravenöz anesteziklerin ilki olarak kabul edilir (11, 93).

2.6.1. FİZİKSEL ÖZELLİKLERİ

Tiyopentalin rengi açık sarı, tadı acıdır. Hafif kükürt şeklinde bir kokusu olan higroskopik bir tozdur. Pentobarbitalin sülfür analogudur. Suda kolaylıkla çözünür. Stabilitesi kısadır ve yaklaşık 24 saattir. Bu nedenle kullanmadan önce taze olarak hazırlanmalıdır. %6 NaHCO₃ atmosferik CO₂ varlığında solüsyonun niteliklerini koruyabilmesi için eklenir. %2,5 ' luk olarak preparatı hazırlanır. Solüsyonun pH' sı 10,5-10,6' dır (11, 93, 94).

2.6.2. FARMAKOKİNETİK ÖZELLİKLERİ

Kısa etkili bir santral sinir sistemi depresanı olan tiyopental intravenöz enjeksiyonundan sonra 30- 40 saniye içinde hipnoz meydana gelir. Uyanış ufak bir dozdan sonra somnolans ve retrograd amnezi ile birlikte olur ve çabuktur. Barbitüratların genel anesteziyi hangi mekanizmayla oluşturdıkları henüz tam olarak bilinmemektedir. Gamma-amino butirik asit (GABA) yanıtlarını arttırıp, glutamat yanıtlarını azaltıp, hücre membran iletkenliğini arttırıp, eksitabiliteyi baskıladığı düşünülmektedir. Böylece nöronal eksitabilitede net bir azalma oluşturarak etki gösterdikleri varsayılmaktadır. Barbitüratlar retiküler formasyondaki çıkan kondüksiyonu deprese ederek talamus seviyesinde etki gösterir. Bu şekilde kortekse giden uyarılara engel olurlar. Plazma konsantrasyonunun 6-12 katı tiyopental sodyum yağ dokularında birikir ve sonrasında yavaşça salınır. Bu sebepten dolayı anestezi sonrası uzun süreli sersemliğe neden olur. Eliminasyon yarılanma ömrü 3-8 saatir. Dağılım ve eliminasyon derecesini etkileyen başlıca etmenler lipid çözünürlülüğü, proteinlere bağlanma oranı ve iyonizasyon derecesidir. Kandaki ilacın yaklaşık %80' i plazma proteinlerine bağlı taşınır. Tiyopental başlıca karaciğerde, daha az olarak da böbrek ve beyinde degradasyona uğrar. Spinal sıvıda plazmadakinden daha düşük konsantrasyonda bulunur. Tiyopentalin biyotransformasyon ürünleri farmakolojik olarak inaktiftirler ve büyük oranda idrarla atılırlar. Tiyopental plasenta bariyerini kolaylıkla geçer ve yüksek dozlarda kullanıldığında anne sütüne ufak miktarlarda geçebilir (11, 95).

2.6.3. KARDİOVASKÜLER SİSTEM ÜZERİNE ETKİLERİ

Tiyopental, vazomotor merkezi deprese ederken, arteriollerde vazospazm ve total periferik damar direncinde artış oluşturarak kardiyovasküler sistem üzerindeki etkilerini gösterir. Kalp kontraktilitesi ve kalp debisini azaltarak taşikardiye neden olabilir. Doza bağlı olarak tiyopentalin myokard üzerine direkt depresan etkisi olduğu bildirilmektedir. Koroner kan akımını ve kalp hızını arttırır. Aynı zamanda myokardın oksijen tüketimi artar. Myokard üzerindeki depresan etkiden dolayı kan basıncında geçici düşme olur. Bu düşüş hipertansif hastalarda daha belirgin seyreder. Ayrıca tiyopentalin total periferik direnç üzerine çok az etkisi olduğu, venöz tonus da azalmaya bağlı olarak venöz dönüşte azalmaya neden olduğu bildirilmiştir. Hem

merkezi sinir sistemi hemde venöz düz kaslar üzerine olan direkt etkiyle damarlar üzerine olan bu etki oluşur. Santral venöz basınç, pulmoner arter basıncı, pulmoner kapiller wedge basıncı ve kardiyak indekste hafif düşme görülür (11, 96).

Baroreseptörler çoğunlukla etkilenmez ama sempatik sistem aktivitesi azalabilir. Katekolaminlerin plazma konsantrasyonunda artma olmaz ve kalbi adrenaline karşı duyarlı hale getirmez (97).

Anestezi indüksiyonunda laringoskopi ve trakeal entübasyona kardiyovasküler cevabı engelleyememektedir. Trakeal entübasyon sonrası kalp hızı ve kan basıncında belirgin bir artış görülmektedir (97, 98).

Tiyopental damar düz kaslarında kontraksiyon oluşturur. Bu kontraksiyona sarkoplazmik retikulumdan Ca^{+2} salınımı ile neden olmaktadır. Tiyopentalin yüksek dozda intraselüler inhibitör etki ile vazodilatasyon oluşturabileceği değişik çalışmalarda gösterilmiştir.

İlacın hızlı enjeksiyonu şiddetli hipotansiyon, dolaşım kollapsı ve kardiyak arreste yol açabilir. Bu sebeple enjeksiyon çok yavaş yapılmalıdır.

Serebral kan akımını azaltarak kafa içi basıncını azaltır (11).

Gebelikte anne dolaşımından plasentaya geçerek fetüste depresyon oluşturabilir. Bununla birlikte indüksiyon dozlarında (4-7 mg/kg) kullanıldığında fetüsteki depresyon çok hafif seyreder. Bu duruma ilacın umbilikal venöz kandan hepatik atılımı ve fetal dolaşımdaki geniş şantlar ve hızlı redistribüsyon sebep olur.

İlaç yanlılıkla ven dışına veya arter içine uygulanırsa irritasyon, nekroz, arteriel spazm, tromboz ve kalıcı sinir hasarı gibi komplikasyonlara neden olabilir (11, 97).

2.6.4. SOLUNUM SİSTEMİ ÜZERİNE ETKİLERİ

Solunum sayısını ve derinliğini doza bağlı olarak medüller merkezlere direkt depresan etki ile tiyopentalin azalttığı gösterilmiştir. İndüksiyon dozlarında apne gelişebilir. Solunum merkezi üzerinde güçlü depresan etkiye sahiptir. CO_2 'nin uyarıcı etkisine karşı bu merkezin duyarlılığını azaltır. Doza bağımlı olarak çeşitli etkileri olur. Solunum frekansında ve derinliğinde azalma ve hatta solunum depresyonuna neden

olur. Derin anestezi altında solunum merkezinin CO₂' de duyarlılığı azaldığı için solunum hipoksinin karotid cisme etkisi ile devam ettirilmeye çalışılır. Cerrahi uyarı depresan etkiyi azaltır (11, 97, 99).

Öksürük, laringospazm ve bronkospazma eğilim yüzeysel anestezide artar. Bu durum kronik bronşiti ve astımı olan hastalarda daha belirgin görülür. Tiyopental anestezisi derin düzeylere indiğinde ancak larinks refleksleri deprese olur. Bu sebeple larinkse yapılan uyarılar yüzeysel anestezide larinks spazmına yol açabilir. Astım ve kronik bronşiti olan hastalarda tiyopental laringospazm ya da bronkospazmı tetikleyebilir. Tiyopentalin havayolu irritabilitesini arttığı düşünülür. Bunun sebebinin de ilacın parasempatik sistem üzerine etkisinin sempatik sistem üzerine etkisinden fazla olmasından kaynaklandığı varsayılmaktadır (11, 99, 100).

2.6.5. SANTRAL SİSTEMİ ÜZERİNE ETKİLERİ

Tiyopentalin anestezik dozda intravenöz olarak verilmesinin ardından 30-40 saniye içinde bilinç kaybı gelişir. Barbitüratların santral sinir sistemine geçişleri yağda eriyebilirlik derecesiyle korelasyon gösterir. Lipit- kan eriyirlik katsayısının yüksek olduğu saptanmıştır. Tiyopentalin etkisi beyin sapındaki retiküloaktivatör sistemin depresyonu sonucu gelişir. Etki iki şekilde meydana gelir. İnhibitör nörotransmitterlerin sinaptik etkilerinin hızlandırılması ya da eksitatör nörotransmitterlerin sinaptik etkilerinin blokajı şeklinde olur (11, 101).

Küçük dozlarda tiyopental uygulandıktan sonra görülen eksitasyon, ufak dozlarda ilk önce inhibitör merkezin deprese edilmesi ile hastanın daha yüksek kontrol mekanizmalarının baskısından kurtulması sonucu oluşur. Tiyopental etkisinde pupiller küçük ya da normal çapta iken, göz küresi sabit ve santral konumdadır, kirpik ve tendon refleksleri depresedir (97).

Beynin oksijen tüketimi hipnotik dozlarda tiyopental uygulandığında yaklaşık olarak %21 oranında azalır. Klinik dozlarda uygulandığında ise kafa içi basıncını azaltır. Beyin metabolizmasındaki azalmaya bağlı olarak oksijen tüketimi azalır. Bunun sonucu olarak da beyin damarlarında vazokonstriksiyon meydana gelir. Beyin kan akımındaki azalma neticesinde beyin kan volümü ve kafa içi basıncı azalır. Tiyopental serebral metabolizma hızını, serebral kan akımını ve intrakranial basıncı

düşürür. Serebral metabolizmanın azalmasıyla beraber serebral oksijen tüketimi de azalır. Bu durum tüm serebral koruyucu etkilerde rol alır. Beyin kan akımındaki azalma neticesinde beyin perfüzyon basıncını artırmasından dolayı kafa içi basıncı artmış hastalarda kullanılması önerilir (99, 102).

Tiyopentalin analjezik etkisi yoktur. Subanestezik dozlarda ya da büyük dozlardan sonraki ayılma döneminde ağrıya olan duyarlılığı artırır. Bu duruma antianaljezi veya hiperanaljezi denir. Yapılan çalışmalarda deneysel olarak oluşturulan ağrı üzerine subanestezik dozlarda hiperanaljezik etkili olduğu gösterilmiştir (103). Küçük dozlarda azotprotoksit veya dolantın gereksinimini ortadan kaldırdığı saptanmıştır (104). Anestezi idamesi için verilen ek doz tiyopental cerrahi uyarı kesildikten sonra ciddi anlamda solunum depresyonuna ve anesteziden uyanmanın gecikmesine sebep olur. Bundan dolayı doz tekrarı yapmak yerine analjezikler ya da N₂O verilmesi anesteziden derlenmeyi hızlandıracaktır (102, 104).

Tiyopentalin belirgin antikonvülsan etkisi vardır. Bu özelliğinden dolayı tedaviye cevap vermeyen status epileptikusun tedavisinde kullanıldığı bildirilmiştir (93, 104).

2.6.6. DİĞER ETKİLERİ

İndüksiyon dozlarında karaciğer üzerine belirgin bir etkisi olmaz. Uzun süreli ve aşırı dozlarda kullanımlarında bile hepatik fonksiyonlar üzerine anlamlı bir etkisi saptanamamıştır. Tiopentalin detoksifikasyonunda karaciğer görev alır. Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda normal dozlarda ilacın etkisinin belirgin olarak uzadığı saptanmıştır. Atopik bireylerde histamin deşarjı gelişmesine neden olabilir (97, 99).

Renal kan akımında kardiyovasküler depresyona bağlı olarak azalma görülebilir. Bunun neticesinde renal fonksiyonlarda bozulma gelişebilir. Barbitüratlara duyarlılık üremi, anemi ve dolaşım yetmezliğinde artar. Standart dozlarda bile böbrek kan akımında ve glomerüler filtrasyon hızında azalma görülebilmektedir. Antidiüretik hormon salınımını artırır. Bu nedenle tiyopental anestezisi boyunca idrar oluşumunu azalttığı düşünülmektedir (97, 99).

Tiyopentalin uterus fonksiyonlarını etkilemediği fakat, plasentayı geçerek fetüsde depresyon yapabileceği bildirilmiştir. Anneye verilen doz, anestezinin başlamasıyla bebeğin doğması arasında geçen süre ve bebeğin matüritesi depresyon derecesini belirler. Tekrarlanan dozlarda depresyonun belirgin olduğu görülmüştür (105).

Tiyopental indüksiyonunun başında iskelet kasında geçici olan hafif gevşeme görüldüğü saptanmıştır (104).

İndüksiyondan 2-3 dakika sonra görülen, 10. dakikada kaybolan plazma potasyum düzeyinde görülen düşme süksinilkolin kullanımında bir avantaj oluşturur (106).

Göz içi basıncını düşürmekle birlikte entübasyon sırasındaki göz içi basınç artışını engelleyememektedir (107).

İn vitro çalışmalarda yüksek dozda tiyopentalin ACTH' ya kortizol cevabını baskıladığı bildirilmiştir (108).

%2,5' dan daha yoğun solüsyonlarının damar dışına yanlış uygulanması şiddetli ağrı ve doku nekrozuna yol açabilir. İntraarteriyel yanlış uygulamada ise koldan omuza vuran çok şiddetli ağrılar görülür. Arteriyel spazm, kolun renginde solukluk, radial nabzın alınamaması gelişebilir (98, 104).

Hıçkırık, öksürük, istemsiz kas hareketleri, bulantı-kusma, ve post anestezik titreme tiyopental anestezisinde görülebilmektedir (109).

2.7. BİYOKİMYASAL İNCELEMEDE ÇALIŞILACAK BELİRTEÇLER

2.7.1. S100B

En iyi şekilde çalışılmış olan beyin hasarı belirtecidir. Travmaya bağlı hasar sonrası S100B düzeyi, Glaskow Koma Skalası (GKS) skoru ile değerlendirilen travmanın ciddiyeti ve BT ile değerlendirilen intrakranial hasarın varlığı ile korelasyon gösterir. Bunun yanında yüksek S100B düşük GKS skoru gelişeceğini gösterir. 60

dakikalık yarı ömrü ile, TBH sonrası hızlı ve geçici bir artış gösterir. Bu nedenle tanı için uygundur (110).

Ayrıca IL-1, AFP ve S100B' yi arttırarak Alzheimer hastalığına neden olabilir (111). Şizofrenide de kan S100B düzeyleri yüksek bulunmuştur (112). Beyin ölümü ile dolaşıma geçen S100B, organ nakli başarısını düşürür. İskemi sonrası infarkt boyutunun artışı ile reaktif astroglioz ve S100B arasında ilişki saptanmıştır (113). Gebelikte fetüsün sinir sistemi izlemi için ve yenidoğan ile pediatrik yoğun bakımlarda sinir sistemi izleminde kullanımı önerilmektedir (113). Kardiyak cerrahi sonrası serum S100B düzeyleri, beyin hasarı ve infarkta uğramış beyin dokusunun genişliği ile koreledir (114).

2.7.2. NÖRON SPESİFİK ENOLAZ (NSE)

Akciğer kanseri, nöroblastom, melanom ve seminomda klinik olarak değeri olan bir belirteçtir. BOS ve serum NSE düzeyleri, SSS' nin çeşitli hastalıklarının tanısında kullanılabilir (115). NSE' nin akut iskemik strokta yararlı bir belirteç olup olmadığı araştırılmıştır. Stroklu hastalarda NSE düzeyleri yükselmektedir ve bu yükseklik infarkt dokusunun büyüklüğü ile korelidir. Bunun yanında NSE düzeyiyle strok ciddiyeti arasında bir ilişki saptanamamıştır. NSE'nin akut dönemden ziyade 24 saat sonra pik yaptığına ilişkin çalışmalar vardır (115).

2.7.3. GLİAL FİBRİLER ASİDİK PROTEİN (GFAP)

Astrositlerin temel ara filament proteinidir (116). Vücut sıvılarındaki düzeyi astrogliozisi saptamada önemli bir araçtır. Astroglioz; TBH, inflamatuvar demyelinizan hastalıklar ve Alzheimer gibi nörodejeneratif hastalıklarda gözlenir. SSS hasarında reaktif astrogliozisin oynadığı rol tartışmalıdır. Bunun yanında reaktif astrogliozun ardından GFAP' nin arttığı gösterilmiştir (117).

2.7.4. TAU PROTEİN

Alzheimer hastalığında belirli bir beyin bölgesinde seçilmiş bazı nöronların içinde bulunan lif demetlerinden oluşan birikintilere nörofibriler yumak denir. Yumağı oluşturan liflerin her birinin iki ince liften oluşan bir sarmal olduğu görülür. Bu sarmal yapıdaki filamentlerin ana bileşeni aksonun mikrotübülünde yapısal olarak bulunan tau proteinidir (118).

Yapılan bir çalışmada tau protein düzeyi multiple skleroz, normal basınçlı hidrocefali, herhangi bir başka nörolojik hastalığı olanlar veya nörolojik hastalığı olmayan hastalarda karşılaştırıldığında, kafa travması olanlarda yüksek bulunmuştur. Kafa travmasındaki klinik iyileşme ile BOS tau protein düzeyindeki azalma arasında doğrudan bir ilişki olduğu gözlenmiştir. Bu bulgular BOS tau düzeylerinin kafa travması ile ilişkili aksonal hasarın derecesini belirlemede ve nöroprotektif ajanların etkinliğini izlemede kullanışlı olduğunu kanıtlamıştır. Yine bu çalışmada hastaların klinik durumu ile BOS tau düzeyleri arasında korelasyon olduğu, BOS tau düzeylerinin kafa travmasının şiddeti ve hastanın prognozunu belirlemede iyi bir belirteç olduğu, komalı hastalarda aksonal hasarı ölçmede tau düzeylerinin BT' den daha duyarlı olduğu belirtilmiştir (119).

2.7.5. TOTAL OKSİDATİF STRES (TOS) ve TOTAL ANTİOKSİDAN KAPASİTE (TAS)

Antioksidanların plazma konsantrasyonları laboratuvar şartlarında ayrı ayrı ölçülebilir. Ama bu iş hem zaman alıcı hem de maliyetli olmaktadır. Bu sebepten dolayı TAS ve TOS kitleri geliştirilmiştir.

TAS ölçümü için çeşitli yöntemler geliştirilmiştir. Bu yöntemlerde bir radikal oluşturularak bu radikale karşı örneğin antioksidan aktivitesi ölçülür. En sık kullanılan yöntemler 2,2- azino-bis (3-etilbenzotiazolin-6-sülfonat) (ABTS) kullanan yöntemlerdir. Renksiz indirgenmiş ABTS molekülü, mavi- yeşil renkli ABTS radikaline okside edilir. Renkli ABTS radikali herhangi bir okside olabilecek molekül ile karşılaşarsa yeniden orjinal renksiz ABTS formuna döner, reaksiyona giren madde ise okside olur. Bu özellik ABTS kullanan yöntemlerin ana kaynağını oluşturur (120-122).

TOS, total peroksid (TP), serum oksidan aktivite (SOD) veya reaktif oksijen metabolitleri (ROM) gibi isimlerle de anılmaktadır (123-125). Çeşitli yöntemler TOS ölçümü için de bulunmaktadır. Olukça kolay, dayanıklı, güvenilir ve ekonomik yöntemler geliştirilmiştir (126, 127).

TOS değerinin TAS değrine oranına oksidatif stres indeksi denir. TAS' ın birimi $\mu\text{mol Trolox Ekvivalent/L}$ ' ye çevrildikten sonra oksidatif stres indeksi hesaplanır (124).

2.7.6. ASPARTAT AMİNOTRANSFERAZ (AST)

Klinik amaçlarla serumda sıkça bakıldığından dolayı daha önceleri serum glutamic oxalacetic – transaminase (SGOT) olarak ifade edilen aspartat aminotransferaz (AST), organ spesifiği olmayan bir enzimdir. Hepatositlerde, kalp kasında , iskelet kaslarında, böbrek dokusunda ve plesentada bulunur. Bu dokularda nekroz geliştiğinde konsantrasyonunda artış görülür. Hepatositlerin içinde bulunan aspartat aminotransferazın %60-80'i mitokondri içinde bulunurken diğer bölümü çözünür formda sitoplazma içinde bulunur. AST'nin mitokondriyal formunun salınımı için membran permeabilitesinde değışime neden olan harabiyetten daha şiddetli bir bozukluğun olması gereklidir. AST konsantrasyonundaki artış en yaygın olarak hepatoselüler hastalıklarda görülür (128, 129).

2.7.7. ALANİN AMİNOTRANSFERAZ (ALT)

Karaciğer hücrelerinin önemli bir bölümünü teşkil eden hepatositler, enzim açısından zengin hücrelerdir. Organizmanın en aktif ve çeşitlilik gösteren enzimatik aktivitesine sahiptirler. Hepatositlerin herhangi bir nedenle yaralanması ve nekroza uğrası halinde bu enzimlerin sirkülasyonundaki düzeyleri de artmaktadır. Yüksek serum alanin aminotransferaz seviyesi hepatoselüler hasarın şiddetli olduğunu gösterir. Albümin metabolizmasında aspartat aminotransferaz ile birlikte görev alır (128, 129).

2.7.8. TROPONİN

Troponinler, iskelet ve kalp kasında kalsiyuma bağımlı, aktin ve myozin arasındaki ilişkiyi düzenleyen yapısal proteinlerdir. Troponinlerin üç alt grubu vardır: Troponin I, Troponin T ve Troponin C. Troponinler kana T, I, C kompleksleri şeklinde ve serbest alt gruplar halinde salınırlar. Çizgili kaslarda troponin kompleksi benzer şekilde yer alsa da, troponin T ve I' nın izoformları kardiyak kasta farklıdır. Çünkü farklı genler tarafından kodlanırlar. Kardiyak izoformlara karşı oluşturulan spesifik antikorlar, hassas troponin T ve I testleri için esas oluştururlar (130, 131).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. DENEYİN YAPILIŞI

Bu deneysel çalışma için Abant İzzet Baysal Üniversitesi Hayvan Araştırmaları Yerel Etik Kurulu'ndan 10.01.2017 tarih ve 2017/04 karar no ile etik kurul onayı alınmıştır. Aynı zamanda Abant İzzet Baysal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından 2017.08.08.1170 proje numarası ile de desteklenmiştir. Bu çalışma Abant İzzet Baysal Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi' nde yapılmıştır.

Deneyde 250-300 gr ağırlığında, erkek, 2-4 aylık Sprague- Dawley ratlar kullanıldı.

Yapılan power analiz ile $ss=2$, güç 0.80 hesap edilerek denek sayısı $n=10$ olarak hesaplandı.

Bu çalışmada toplam 30 adet rat çalışmaya dahil edildi. Her grupta 10' ar adet rat olacak biçimde ratlar rastgele 3 gruba ayrıldı.

Marmarou ve ark.nın 1994 yılında geliştirdiği kafa travma modeli modifiye edildi ve ratlarda kafa travması oluşturulurken bu model kullanıldı.

Travma aleti: Travma aletinin ana prensibi metalden yapılmış 200 gr ağırlığın yer çekiminin etkisi ile 50 cm yükseklikten serbest düşme ile ratların kafasındaki metal diske düşürülmesi şeklindedir.



Resim 1. Travma aleti

Ratlar ketamin 90 mg/kg ve ksilazin 10 mg/kg dozda im olarak uygulanıp sedatize edildi. 5 dakikalık sürenin ardından ratlar sedatize olunca trakea ve kuyruk bölgeleri traşlandı. Öncelikle kuyruk veninden 24 g intraket ile damar yolu açıldı ve tespit edildi. Daha sonra ratlar travma modeline yerleştirildi. Düşen ağırlığın diffüz kranial hasar oluşturması ve daha geniş bir kranial temas alanı sağlamak amacıyla ratın verteksine paslanmaz çelikten metal bir disk konuldu ve kaymaması için yapıştırıldı.



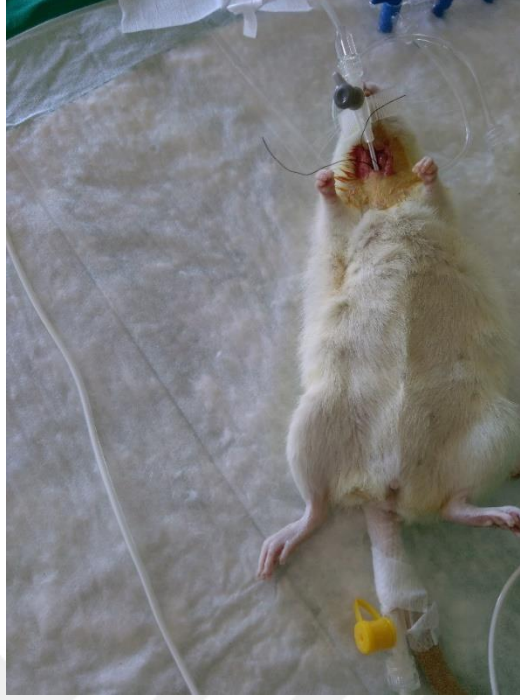
Resim 2. Ratların travma aletine yerleştirilmesi

Ratlar platforma yerleştirildikten sonra travma aletinin yukarı kısmında çekildiğinde ağırlığın serbest bırakıldığı mekanizma çekilerek 200 gr ağırlığın ratın verteksine yerleştirilen metal diske düşmesi sağlandı.



Resim 3. Kafa travması oluşturulması

Ardından ratlar sırt üstü yatar pozisyona alındı ve trakea bölgesindeki deri ensize edilerek trakea serbestleştirilerek 4. kıkırdak halkadan 16 G intraket kullanılarak entübe edildi. Havayolu güvenliği sağlandı ve ardından mekanik ventilatöre bağlandı. Daha önceden infüzyon pompalarına hazırlanmış olan propofol ve tiyopental infüzyonları açılan damar yoluna bağlandı ve infüzyon dozları başlatıldı.



Resim 4. Ratlara trakeostomi açılması ve mekanik ventilatöre bağlanması

Deney grupları:

Kontrol Grubu (Grup K) (n=10) : Kafa travması yapıldıktan sonra 4. saatte kan örneği alındı.

Propofol Grubu (Grup P) (n=10) : Kafa travması yapıldıktan hemen sonra 0,5mg/kg/dk dozda propofol infüzyonu başlandı, 4. saatte kan örneği alındı.

Tiyopental grubu (Grup T) (n=10) : Kafa travması yapıldıktan hemen sonra 140 mcg/kg/h dozda tiyopental infüzyonu başlandı, 4. saatte kan örneği alındı.

Ratlar 4. saat sonunda intrakardiyak olarak 5 cc kan alınarak sakrifiye edildiler. Daha sonra kraniyotomi yapılarak beyin dikkatli bir şekilde dokulara zarar vermeden çıkartıldı. Formol solüsyonuna konulan beyinler histopatolojik inceleme amacıyla histoloji departmanına götürüldü. Alınan kan örnekleri ise santifürüj edildikten sonra çalışılana kadar soğuk zincirde saklandı.



Resim 5. Kan örneği alınarak ratların sakrifiye edilmesi

3.2. BİYOKİMYASAL İNCELEME

Kan örnekleri pıhtılaşma aktivatörü içeren tüplere alındı. Örnekler 1500g'de 10 dk santrifüj edildi ve serumlar ayrıldı. Alikotlanan serumlar biyokimyasal analize kadar -80°C'de saklandı. Örnekler analizden önce kademeli olarak çözündürüldü. Alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) aktiviteleri Architect c8000 (Abbott, Chicago, IL, ABD) otoanalizöründe, troponin-I düzeyleri Architect i2000SR (Abbott, Chicago, IL, ABD) cihazında üreticinin talimatları doğrultusunda ölçüldü. Serum Total Antioksidan Seviyesi (TAS) ve Total Oksidan Seviyesi (TOS) düzeyleri, Rel Assay ticari kiti (Rel Assay Diagnostics, Gaziantep, Türkiye) kullanılarak Architect c8000 (Abbott, Chicago, IL, ABD) otoanalizöründe üreticinin talimatları doğrultusunda ölçüldü. Oksidatif stres indeksi (OSİ) $[TOS/TAS \times 100]$ formülü kullanılarak hesaplandı. Fosfo tau protein ($p\tau$), glial fibriler asidik protein (GFAP), nöron spesifik enolaz (NSE) ve S100 kalsiyum bağlayıcı protein B (S100B) üreticinin talimatları doğrultusunda ticari enzyme-linked immunosorbent ölçüm kitleri (Elabscience Biotech, Wuhan, Çin) kullanılarak ölçüldü.

3.3. HİSTOLOJİK İNCELEME

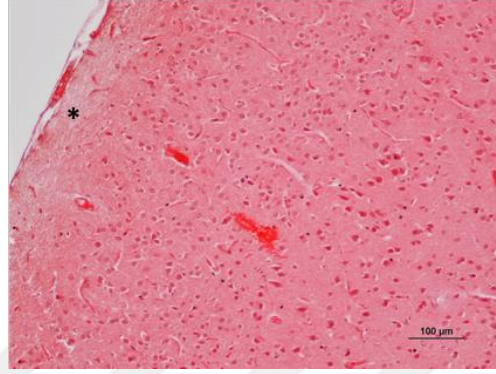
Alınan beyin dokuları bozulmanın engellenmesi için formol içeren kaplara üç grup olarak konuldu. Histoloji departmanına götürülen beyin doku örnekleri %10 'luk nötral formalinde tespit edildi. Rutin histolojik takip işlemlerinden geçirildi, parafin bloklar hazırlandı. Doku örneklerinden 5 µm kalınlığında alınan kesitler hematoxilen eozin ile boyandı ve ışık mikroskopunda değerlendirildi. Apoptotik hücreleri değerlendirmek için terminal deoxynucleotidyl transferase dUTP nick-end-labeling (TUNEL) (Roche Cat. No: 11684817910, Germany) immünohistokimyasal boyaması yapıldı. X40 objektif büyütmesi ile her deneğe ait doku kesitinde korteks ve hipokampus bölgelerinin 5 farklı alanında TUNEL pozitif hücreler sayıldı.

3.4. İSTATİKSEL ANALİZ

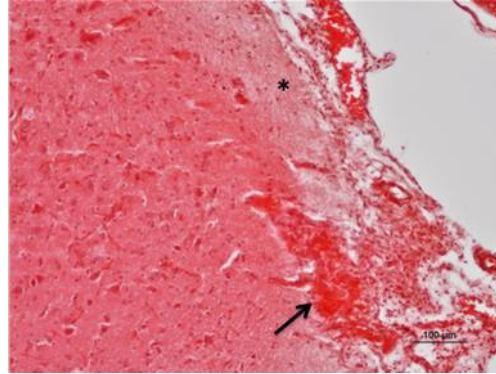
Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 21.0 programı kullanıldı. Veriler ortalama $\pm$ standart sapma olarak belirtildi. Verilerin normal dağılım gösterip göstermediği Levene Statistic testi ile incelendi. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin üç grup arası karşılaştırmasında One-Way ANOVA testi ve Post Hoc Test olarak Games-Howell testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup içi karşılaştırmalarında independent sample t testi kullanıldı. $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

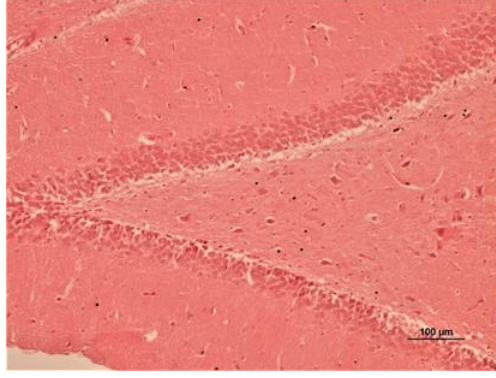
Doku örneklerinden 5 µm kalınlığında alınan ve hematoksilin eozin ile boyanan kesitler ışık mikroskopunda değerlendirildi. Yapılan değerlendirmede kontrol grubundaki mikroskopik görüntülerde konjesyon ve ödemin propofol ve tiyopental grubundaki görüntülere göre belirgin artış gösterdiği saptanmıştır.



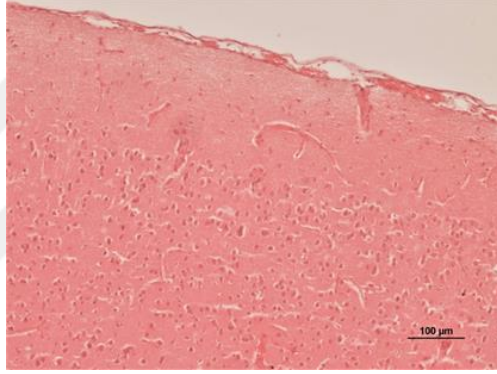
Resim 6. Kontrol grubuna ait beyin dokusunda kapillerlerde dolgunluk (konjesyon), piamater altı moleküler tabakada ödem (*) görülmektedir. HE boyaması. Bar 100µm.



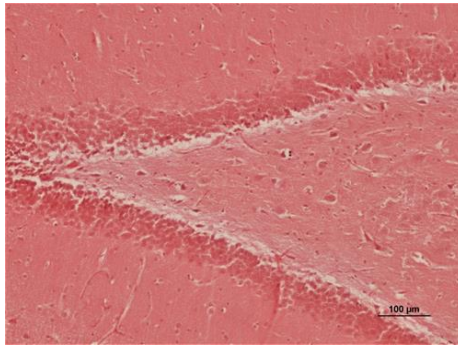
Resim 7. Kontrol grubuna ait travma alanında konjesyon, hemoraji (→) ve ödem (*) görülmektedir. HE boyaması. Bar 100 µm.



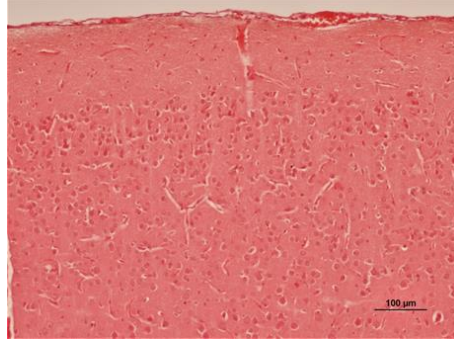
Resim 8. Kontrol grubuna ait hipokampus bölgesi görülmektedir. HE boyaması. Bar 100 µm



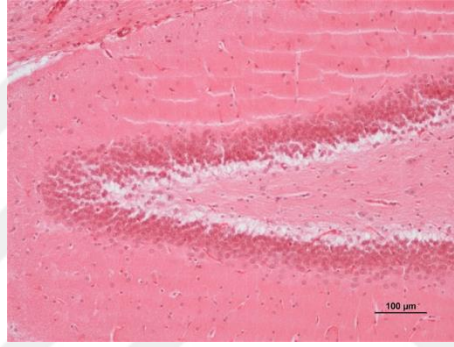
Resim 9. Propofol grubuna ait beyin korteks bölgesinde konjesyonun ve ödemin azalmış olduğu görülmektedir. HE boyaması. Bar 100 µm.



Resim 10. Propofol grubuna ait hipokampus bölgesi görülmektedir. HE boyaması. Bar 100µm.

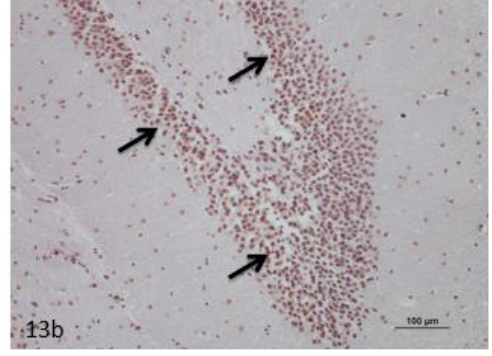
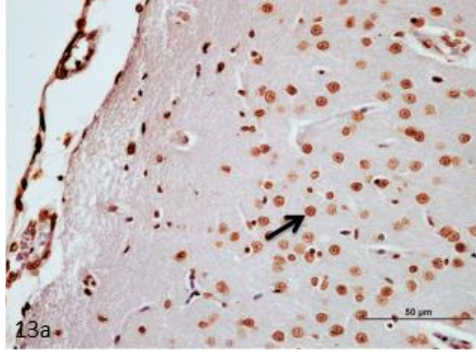


Resim 11. Tiypental grubuna ait beyin dokusu propofol grubuna benzemektedir. HE boyaması. Bar 100μm

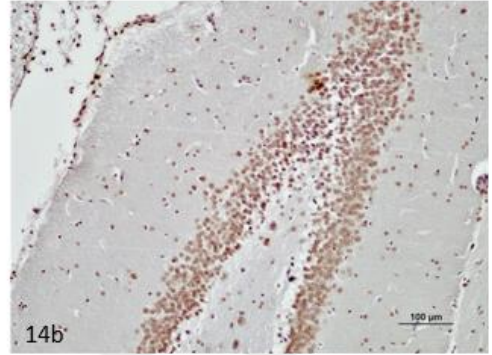
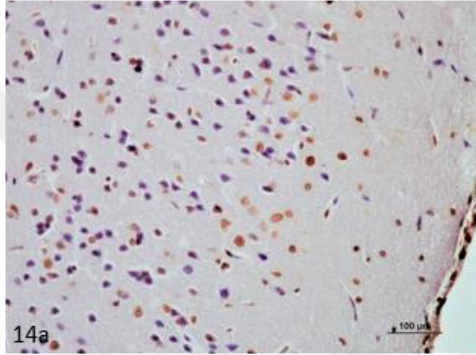


Resim 12. Tiypental grubuna ait hipokampus bölgesi görülmektedir. HE boyaması. Bar 100μm.

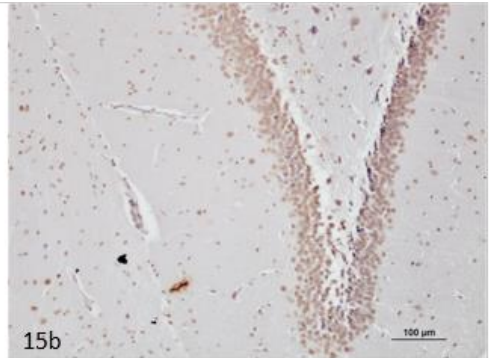
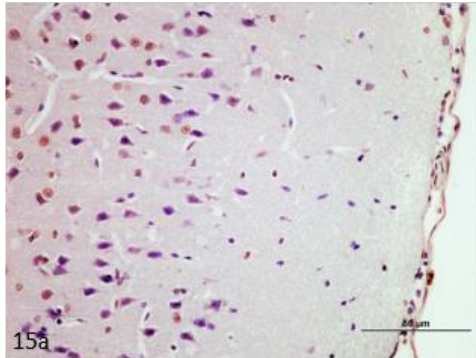
Apoptotik hücreleri değerlendirmek için yapılan TUNEL immünohistokimyasal boyamada X40 objektif büyütmesi ile her deneğe ait doku kesitinde korteks ve hipokampus bölgelerinin 5 farklı alanında apoptotik hücreler sayıldı.



Resim 13. Kontrol grubuna ait TUNEL boyama. Beyin korteksi (13a) ve hipokampus (13b) bölgesinde çok sayıda TUNEL (+) boyanan hücreler görülmektedir (→).



Resim 14. Propofol grubuna ait TUNEL boyama. Beyin korteksi (14a) ve hipokampus (14b) bölgesinde kontrole göre boyanan hücrelerin daha az olduğu görülmektedir.



Resim 15. Tiyopental grubuna ait TUNEL boyaması. Beyin korteksi (15a) ve hipokampus (15b) bölgesi propofol grubuna benzemektedir.

Tablo 1. Hem korteks hem de hipokampusta 5 ayrı alanda sayılan apoptotik hücre sayıları

TUNEL (+) hücre sayısı her kesitte 5 ayrı alanda sayım yapıldı	korteks	hipokampus
Kontrol	19,18,16,19,14 32,25,23,23,29 20, 26, 25,22,19 25,27,23,29,20 27,16,14,18,25 16,14,17,20,19 19,25,23,18,27 25,23,20,19,30 21,25,26,22,18 19,21,26,29,21	21,22,15,11,9 19,18,13,10,9 20,21,19,12,9 22,17,13,11,9 17,20,15,9,7 17,18,25,9,10 18,21,19,23,20 22,21,25,18,23 19,17,23,28,27 22,25,26,22,19
Propofol	6,5,7,5,3 8,3,5,7,6 3,6,6,5,7, 9,7,13,7,6 4,8,9,3,4 2,3,2,8,7 4,3,3,5,4 5,2,3,4,7 4,5,7,3,3 4,2,6,3,5	12,15,6,8,9 9,6,9,7,4 15,11,14,9,7 13,17,12,9,7 8,9,15,12,9 6,11,5,6,7 4,5,7,5,3 8,6,5,7,9 9,6,8,7,6 6,8,7,6,4
Tiyopental	11,9,9,4,7 7,5,6,10,9 11,9,9,4,7 7,9,8,9,6 7,3,9,10,7 7,8,7,6,5 8,5,6,4,3 7,6,6,4,5 5,3,6,4,8 7,3,4,5,7	12,13,8,9,9 6,8,3,6,6 9,11,6,8,7 6,9,9,11,10 7,9,6,11,7 6,3,6,3,12 6,5,7,3,5 8,6,4,5,6 9,6,7,8,6 8,6,4,9,5

Her kesitte 10 inceleme alanı vardır. Her grupta 100' er inceleme alanı üzerinden analiz yapıldı.

Tablo 2. TUNEL pozitif boyanan hücre sayısı ortalamaları ve standart sapma değerleri (N: inceleme alanı sayısı)

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean	
					Lower Bound	Upper Bound
KONTROL	100	19,78	5,488	,549	18,69	20,87
PROPOFOL	100	6,82	3,063	,306	6,21	7,43
TİYOPENTAL	100	6,95	2,231	,223	6,51	7,39
Total	300	11,18	7,197	,416	10,37	12,00

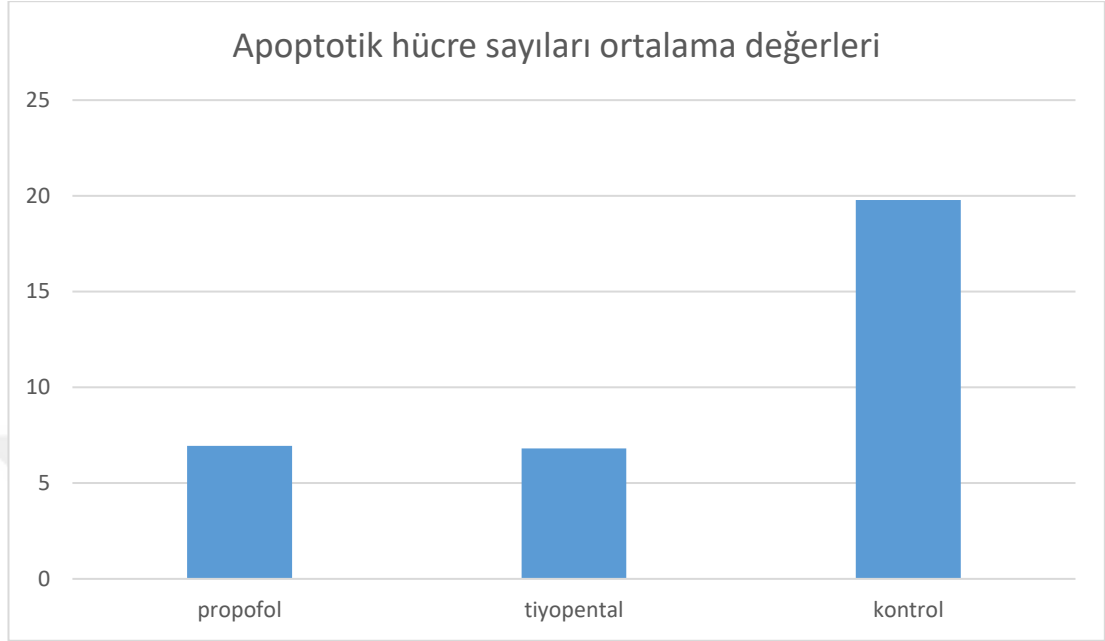
Levene testinde $p < 0,05$ bulunmuştur. Varyanslar arasında homojenite olmadığından dolayı One-Way ANOVA testinin post hoc testi olan Games- Howell testi yapılmıştır.

Tablo 3. Games-Howell test analizi.

(I) GRUPLAR	(J) GRUPLAR	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
KONTROL	PROPOFOL	12,960*	,628	,000	11,47	14,45
	TİYOPENTAL	12,830*	,592	,000	11,43	14,23
PROPOFOL	KONTROL	-12,960*	,628	,000	-14,45	-11,47
	TİYOPENTAL	-,130	,379	,937	-1,03	,77
TİYOPENTAL	KONTROL	-12,830*	,592	,000	-14,23	-11,43
	PROPOFOL	,130	,379	,937	-,77	1,03

Games Howell testinin verdiği sonuçlara göre kontrol grubuyla tiyopental ve propofol grubu arasında anlamlı bir farklılık vardır ($p < 0,05$). Kontrol grubundaki apoptotik hücre sayısı propofol ve tiyopental grubundaki apoptotik hücre sayısından anlamlı olarak fazladır.

Propofol ve tiyopental grupları arasında ise apoptotik hücre sayıları bakımından anlamlı bir fark saptanamamıştır.($p:0,937$)



Şekil 3. Apoptotik hücre sayısı ortalamalarının gösterimi

Tablo 4. Korteks ve hipokampusta bulunan apoptotik hücre sayıları ve ortalamaları

	BÖLGE	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
APOPTOTİK HÜCRE SAYISI	KORTEKS	150	11,33	8,139	,665
	HİPOKAMPUS	150	11,03	6,138	,501

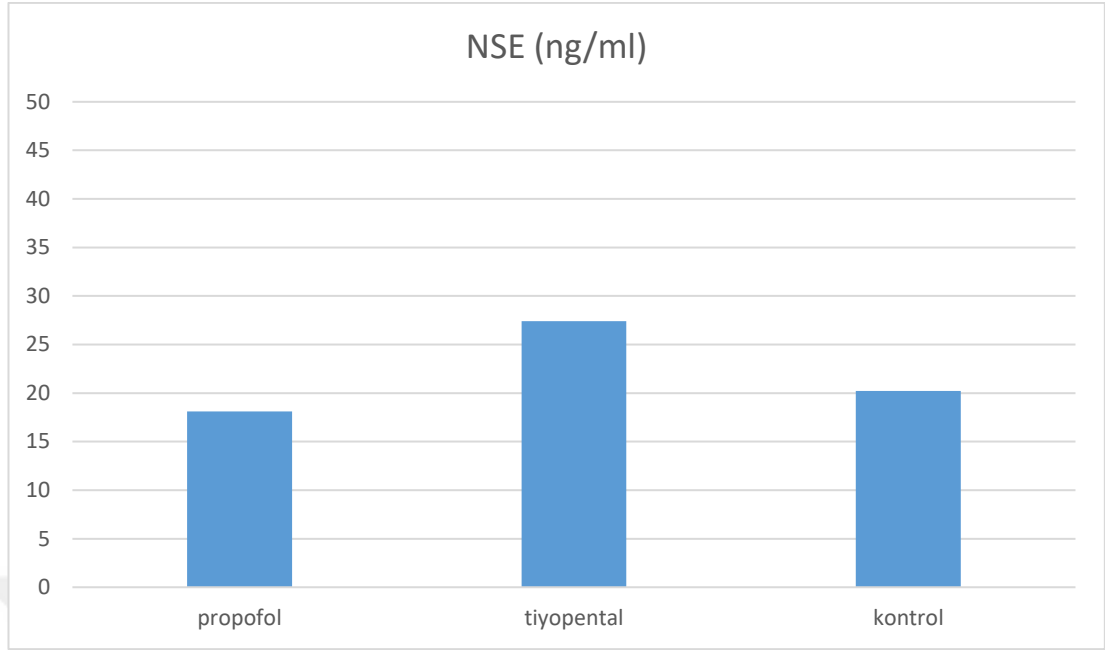
Tablo 5. Independent Samples T Testi. Eşit dağılmayan varyanslar için hesaplanan p değeri 0,719’ dur.($p>0,05$)

		t-test for Equality of Means		
		df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference
APOPTOTİK HÜCRE SAYISI	Equal variances assumed	298	,719	,300
	Equal variances not assumed	277,058	,719	,300

Yapılan bu analize göre korteks ve hipokampus bölgelerinde bakılan apoptotik hücre sayıları arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır.($p>0,05$)

Tablo 6. Gruplardaki NSE test sonuçları ve ortalamaları

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
propofol	10	18,10890	8,564724	2,708404	11,98	24,23	7,476	36,459
tiyopental	10	27,41400	14,977708	4,736367	16,69	38,12	9,783	51,330
kontrol	10	20,22090	10,970124	3,469058	12,37	28,06	9,579	44,628
Total	30	21,91460	12,089069	2,207152	17,40	26,42	7,476	51,330



Şekil 4. NSE değerlerinin gruptaki ortalamaları

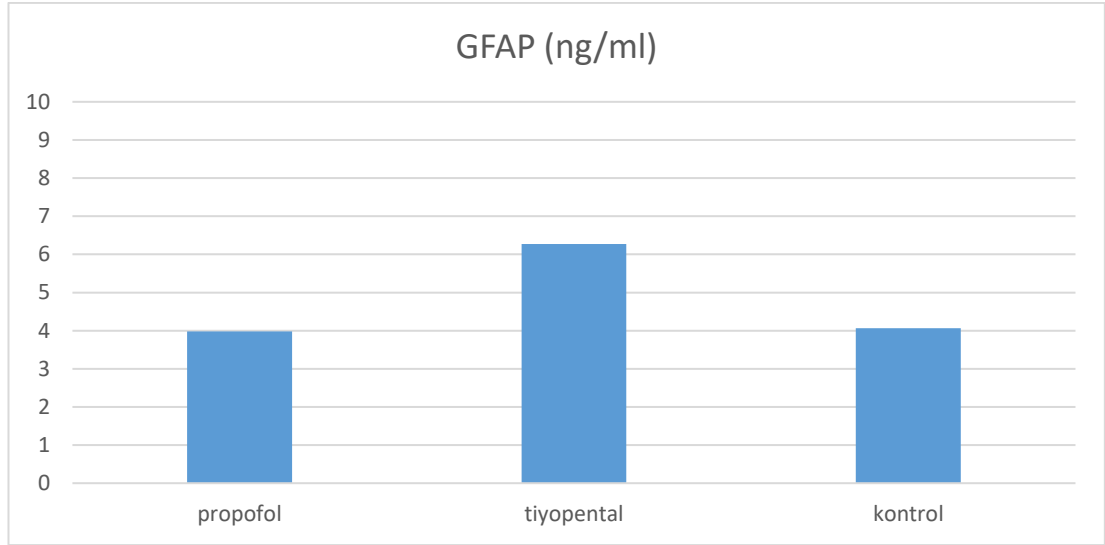
Tablo 7. NSE için Anova testi sonucu. Hesaplanan p değeri 0,2

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	475,954	2	237,977	1,708	,200
Within Groups	3762,269	27	139,343		
Total	4238,222	29			

Yapılan bu analizde $p > 0,05$ olup gruplar arası NSE değerleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Tablo 8. Gruplardaki GFAP test sonuçları ve ortalamaları

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
propofol	10	3,98400	1,392601	,440379	2,98779	4,98021	1,874	5,747
tiyopental	10	6,26960	3,534318	1,117649	3,74130	8,79790	2,911	15,388
kontrol	10	4,06380	1,349129	,426632	3,09869	5,02891	2,603	6,694
Total	30	4,77247	2,490748	,454746	3,84241	5,70253	1,874	15,388



Şekil 5. GFAP değerlerinin gruptaki ortalamaları

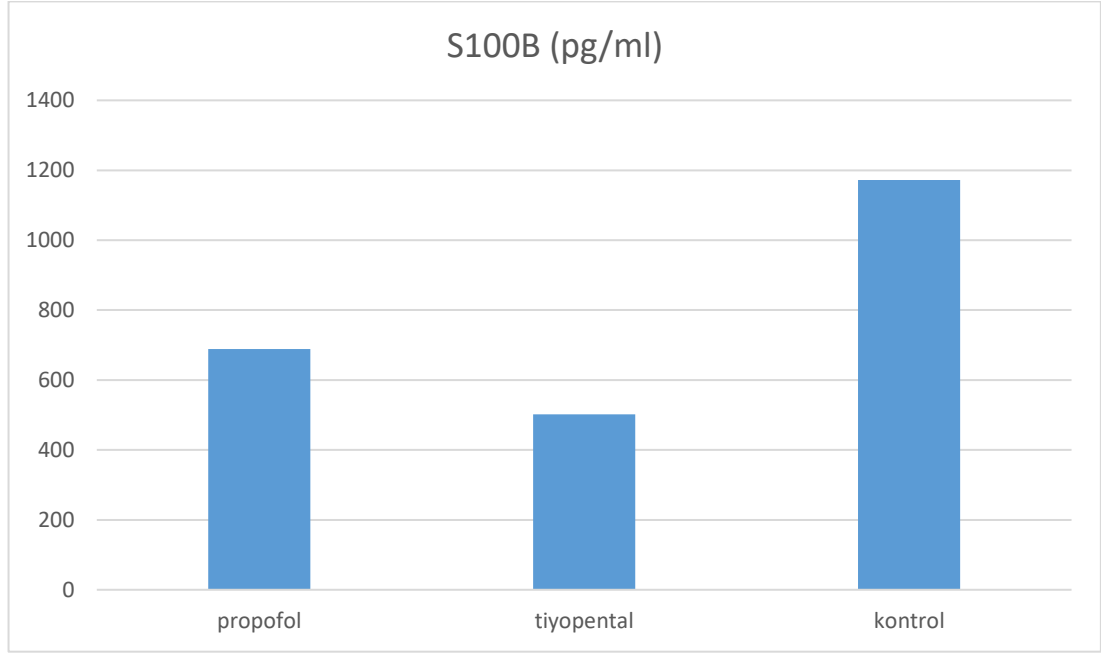
Tablo 9. GFAP için Anova testi sonucu. Hesaplanan p değeri 0,061

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	33,653	2	16,826	3,106	,061
Within Groups	146,258	27	5,417		
Total	179,911	29			

Yapılan bu analizde $p > 0,05$ olup gruplar arası GFAP değerleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Tablo 10. Gruptaki S100B test sonuçları ve ortalamaları

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
propofol	10	688,34	282,329	89,280	486,38	890,31	333,01	1229,20
kontrol	10	1171,78	759,386	240,139	628,55	1715,01	520,71	3051,26
tiyopental	10	501,55	331,416	104,803	264,47	738,63	246,72	1372,58
Total	30	787,22	565,947	103,327	575,90	998,55	246,72	3051,26



Şekil 6. S100B değerlerinin gruptaki ortalamaları

Tablo 11. Anova testi sonucu. Hesaplanan p değeri 0,018

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	2392676,238	2	1196338,119	4,684	,018
Within Groups	6895932,922	27	255404,923		
Total	9288609,160	29			

Yapılan bu analizde $p < 0,05$ olup gruplar arası S100B değerleri arasında anlamlı bir fark bulunmuştur. Hangi gruplar arasında fark bulunduğunu saptamak için post hoc testlerinden Tukey testi yapılmıştır.

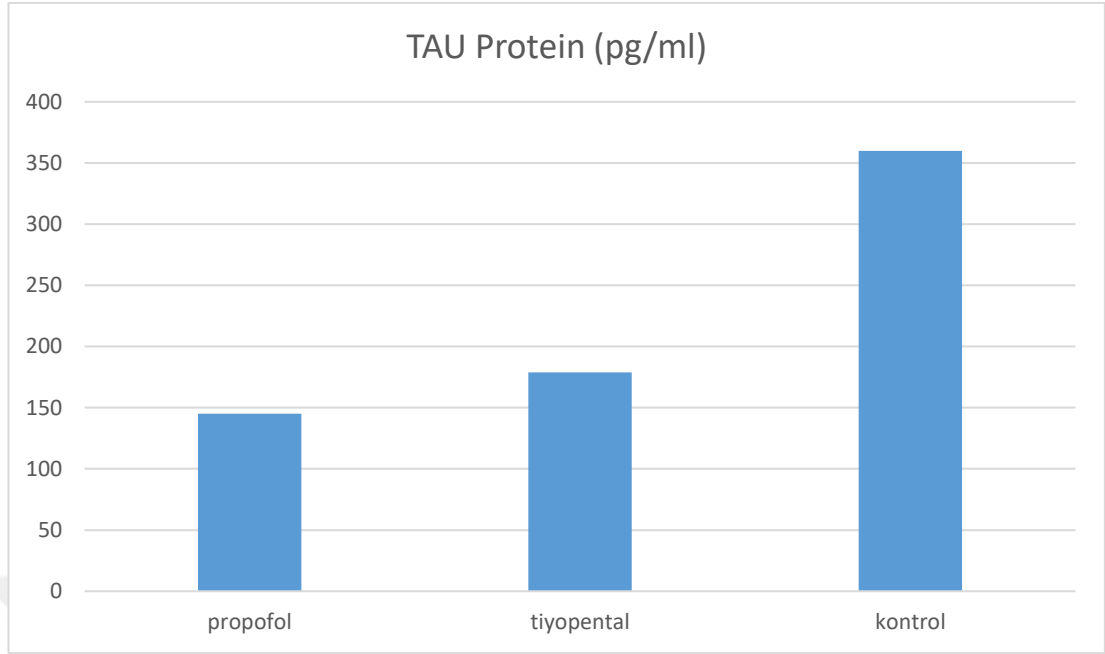
Tablo 12. S100B için Tukey testi sonucu

(I) GRUP	(J) GRUP	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
propofol	tiyopental	-483,434500	226,011028	,101	-1043,81024	76,94124
	kontrol	186,791500	226,011028	,690	-373,58424	747,16724
tiyopental	propofol	483,434500	226,011028	,101	-76,94124	1043,81024
	kontrol	670,226000*	226,011028	,017	109,85026	1230,60174
kontrol	propofol	-186,791500	226,011028	,690	-747,16724	373,58424
	tiyopental	-670,226000*	226,011028	,017	-1230,60174	-109,85026

Tukey testine göre yapılan analizde tiyopental ve kontrol grubu karşılaştırmasında p değeri 0,017 saptanmıştır. $p < 0,05$ olup, sadece tiyopental ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark saptanmıştır. S100B tiyopental grubunda anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur.

Tablo 13. Gruplardaki TAU protein test sonuçları ve ortalamaları

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
propofol	10	145,05160	54,816	17,334	105,83	184,26	69,995	259,055
kontrol	10	359,80030	208,232	65,848	210,83	508,76	167,360	745,114
tiyopental	10	178,98280	143,309	45,318	76,46	281,50	51,498	501,741
Total	30	227,94490	173,072760	31,598618	163,31	292,57	51,498	745,114



Şekil 7. TAU Protein değerlerinin gruptaki ortalamaları

Tablo 14. TAU Protein için Anova testi sonucu. Hesaplanan p değeri 0,007

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	266544,329	2	133272,165	5,976	,007
Within Groups	602126,900	27	22300,996		
Total	868671,229	29			

Yapılan bu analizde $p < 0,05$ olup gruplar arası TAU protein değerleri arasında anlamlı bir fark bulunmuştur. Hangi gruplar arasında fark bulunduğunu saptamak için post hoc testlerinden Games-Howell testi yapılmıştır.

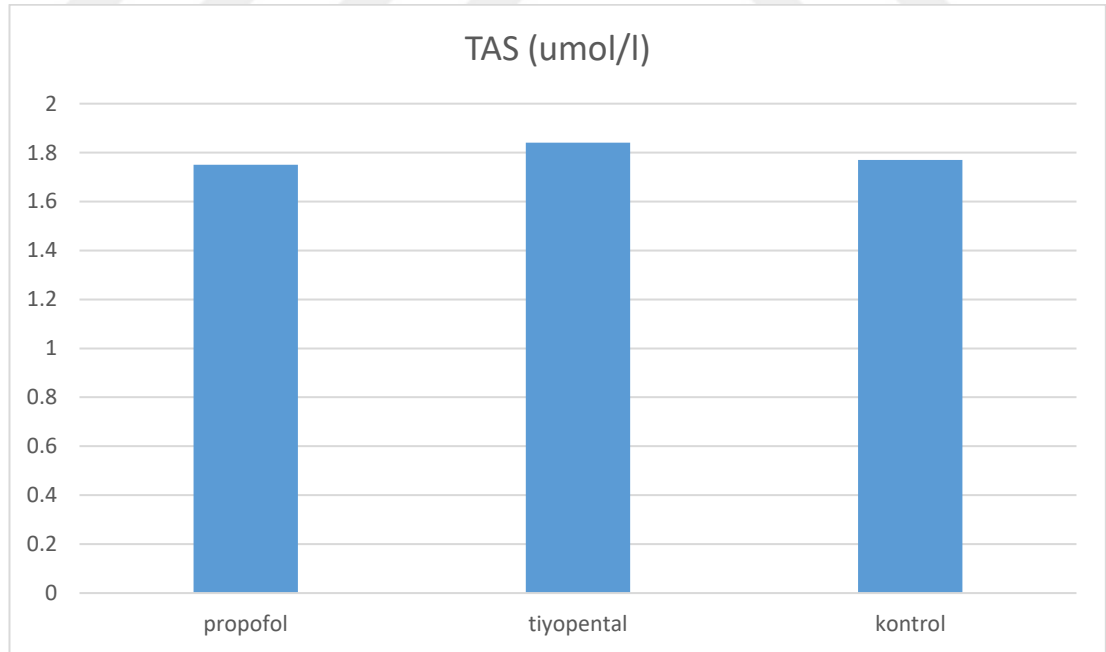
Tablo 15. TAU Protein için Games-Howell testi sonucu

(I) GRUP	(J) GRUP	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
propofol	tiyopental	-33,931200	48,520439	,769	-164,01469	96,15229
	kontrol	-214,748700*	68,092194	,025	-400,68943	-28,80797
tiyopental	propofol	33,931200	48,520439	,769	-96,15229	164,01469
	kontrol	-180,817500	79,936337	,091	-387,12654	25,49154
kontrol	propofol	214,748700*	68,092194	,025	28,80797	400,68943
	tiyopental	180,817500	79,936337	,091	-25,49154	387,12654

Games-Howell testine göre yapılan analizde kontrol ve propofol grubu karşılaştırmasında p değeri 0,025 saptanmıştır. $p < 0,05$ olup, sadece kontrol ve propofol grupları arasında anlamlı bir fark saptanmıştır. TAU protein propofol grubunda anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur.

Tablo 16. Gruplardaki TAS test sonuçları ve ortalamaları

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
propofol	10	1,75160	,182448	,057695	1,62108	1,88212	1,466	2,057
tiyopental	10	1,84540	,239501	,075737	1,67407	2,01673	1,520	2,337
kontrol	10	1,77790	,211851	,066993	1,62635	1,92945	1,548	2,321
Total	30	1,79163	,208986	,038156	1,71360	1,86967	1,466	2,337



Şekil 8. TAS değerlerinin gruplardaki ortalamaları

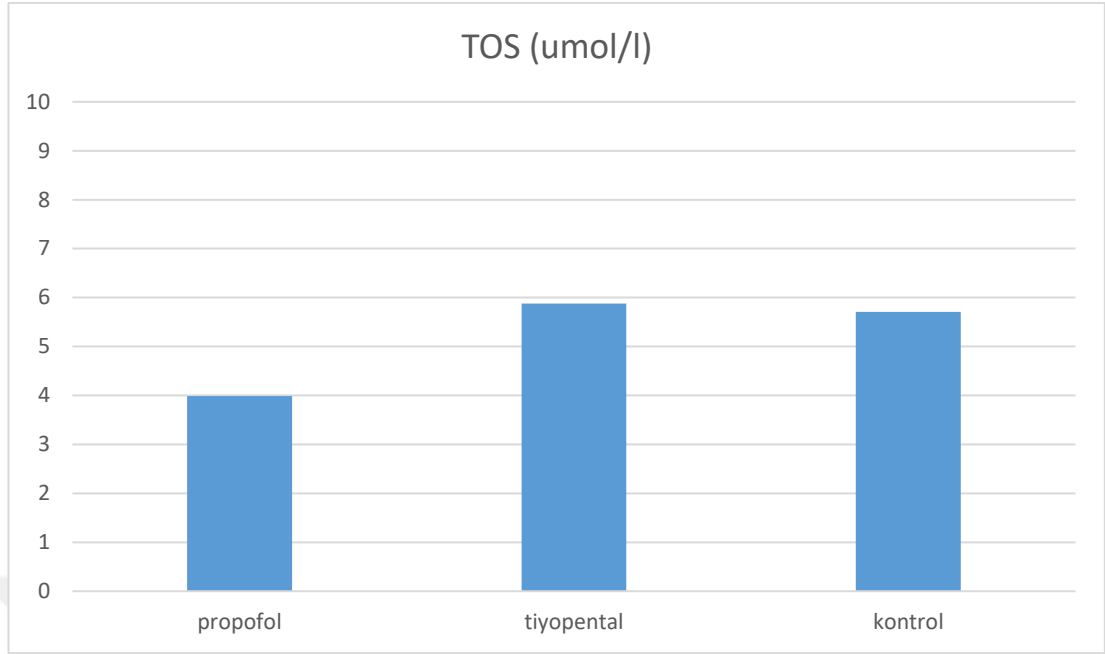
Tablo 17. TAS için Anova testi sonucu. Hesaplanan p değeri 0,601

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	,047	2	,023	,518	,601
Within Groups	1,220	27	,045		
Total	1,267	29			

Yapılan bu analizde $p > 0,05$ olup gruplar arası TAS değerleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Tablo 18. Gruplardaki TOS test sonuçları ve ortalamaları

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
propofol	10	3,99990	2,640004	,834842	2,11136	5,88844	1,037	9,798
tiyopental	10	5,88440	5,353162	1,692818	2,05498	9,71382	,863	19,954
kontrol	10	5,71270	5,326795	1,684480	1,90214	9,52326	,299	19,631
Total	30	5,19900	4,539943	,828876	3,50376	6,89424	,299	19,954



Şekil 9. TOS değerlerinin gruptaki ortalamaları

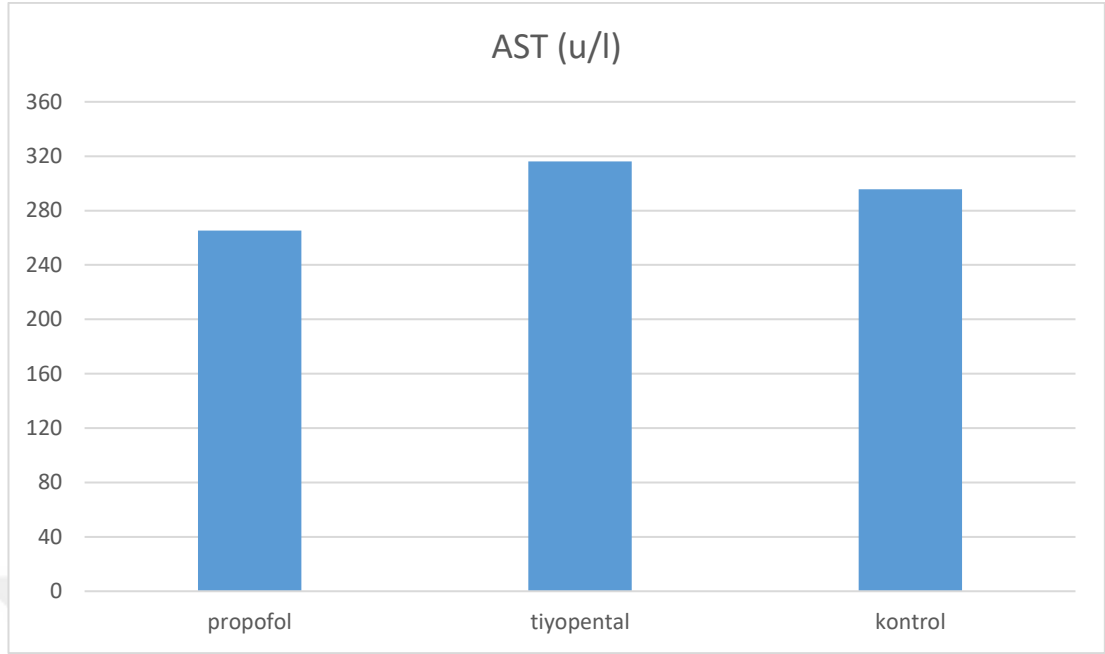
Tablo 19. TOS için Anova testi sonucu. Hesaplanan p değeri 0,607

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	21,715	2	10,858	,509	,607
Within Groups	576,006	27	21,334		
Total	597,721	29			

Yapılan bu analizde $p > 0,05$ olup gruplar arası TOS değerleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Tablo 20. Gruptaki AST test sonuçları ve ortalamaları

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
propofol	10	265,4	84,016	26,56	205,2985	325,5015	182,00	479,00
tiyopental	10	316,1	86,208	27,26	254,4303	377,7697	167,00	430,00
kontrol	10	295,6	145,135	45,89	191,7764	399,4236	206,00	696,00
Total	30	292,3	107,158	19,56	252,3532	332,3802	167,00	696,00



Şekil 10. AST değerlerinin gruptaki ortalamaları

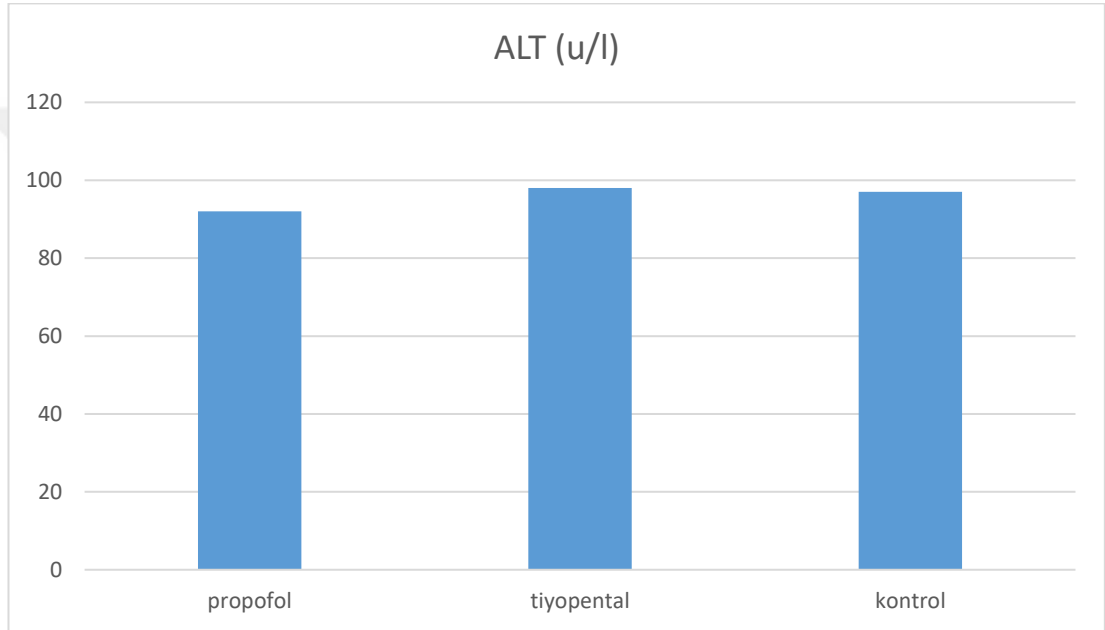
Tablo 21. AST için Anova testi sonucu. Hesaplanan p değeri 0,584

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	13009,267	2	6504,633	,549	,584
Within Groups	319993,700	27	11851,619		
Total	333002,967	29			

Yapılan bu analizde $p > 0,05$ olup gruplar arası AST değerleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Tablo 22. Gruplardaki ALT test sonuçları ve ortalamaları

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
propofol	10	92,2000	46,43227	14,683	58,9844	125,4156	64,00	218,00
tiyopental	10	98,1000	32,31254	10,218	74,9850	121,2150	68,00	176,00
kontrol	10	97,0000	83,11839	26,284	37,5407	156,4593	60,00	333,00
Total	30	95,7667	56,07119	10,237	74,8293	116,7040	60,00	333,00

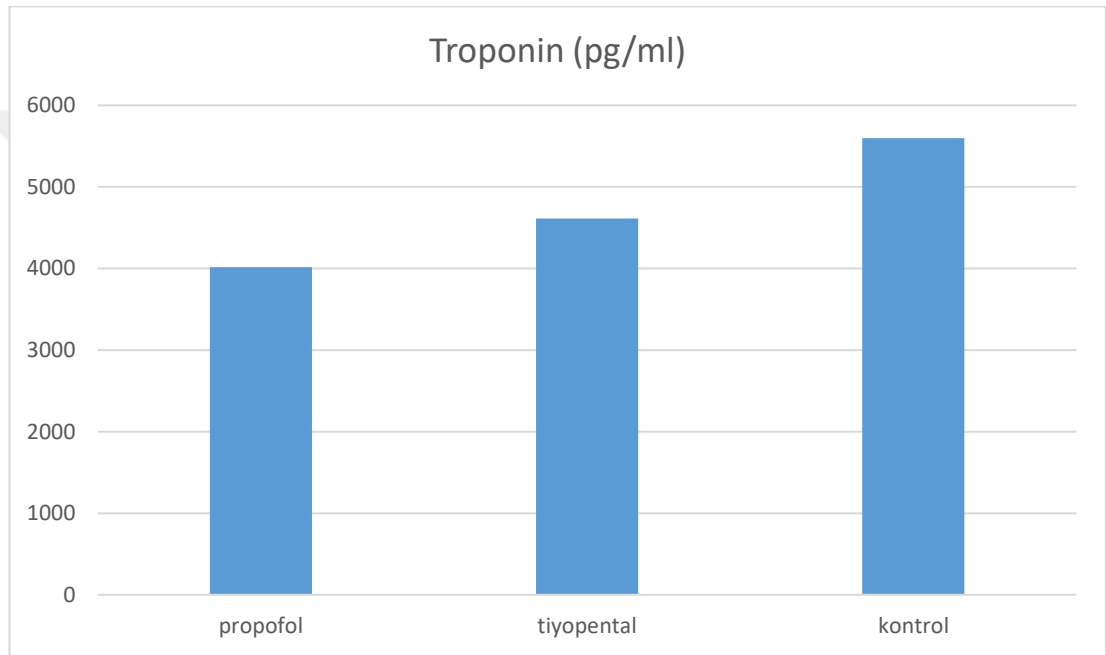
**Şekil 11.** ALT değerlerinin gruplardaki ortalamaları**Tablo 23.** ALT için Anova testi sonucu. Hesaplanan p değeri 0,971

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	196,867	2	98,433	,029	,971
Within Groups	90978,500	27	3369,574		
Total	91175,367	29			

Yapılan bu analizde $p > 0,05$ olup gruplar arası ALT değerleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Tablo 24. Gruplardaki Troponin test sonuçları ve ortalamaları

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
propofol	10	2718,51	3296,795	1042,53	360,1244	5076,8956	385,80	9680,90
tiyopental	10	4612,67	4391,782	1388,80	1470,9778	7754,3622	954,80	13107,00
kontrol	10	5597,90	5201,996	1645,01	1876,6161	9319,1839	269,10	16014,30
Total	30	4309,69	4385,665	800,70	2672,0589	5947,3278	269,10	16014,30

**Şekil 12.** Troponin değerlerinin gruplardaki ortalamaları**Tablo 25.** Troponin için Anova testi sonucu. Hesaplanan p değeri 0,340

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	42831356,769	2	21415678,384	1,123	,340
Within Groups	514956454,090	27	19072461,263		
Total	557787810,859	29			

Yapılan bu analizde $p > 0,05$ olup gruplar arası Troponin değerleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

5. TARTIŞMA

Travmatik beyin yaralanmalarının farmakolojik tedavisinde antienflamatuarlar, glutamat antagonistleri, katyon homeostazı modölatörleri, endokannabinoidler, serbest radikal temizleyicileri, immünsupresanlar, apoptoz ve kaspaz inhibitörlerinin yeri vardır (132).

Propofolün serebral iskemi modellerindeki nöroprotektif etkisi araştırılmıştır (7, 8). Yapılan in vivo ve in vitro çalışmalarda çok değişik sonuçlar bildirilmiştir. Geçici fokal iskemilerde postiskemik hasarı azalttığı saptanmıştır (6, 9, 10). Bu etkiyi nasıl oluşturduğuna dair birçok mekanizma ileri sürülmüştür. Bu mekanizmalardan bazıları şöyledir: oksijenin serebral metabolizma hızının azaltılması (13, 84), hidrofilik ve lipofilik radikaller üzerine antioksidan aktivite gösterilmesi (7), sodyum (Na) kanallarına bağlı glutamat salınımını azaltarak ekstrasellüler glutamat konsantrasyonunu düşürmesi ya da glutamat uptake ' ini artırması (7, 85), GABA tip A reseptörlerinin inhibisyonu sayılabilir (86). Propofol serebral kan akımını azaltarak kafa içi basıncı normal ya da artmış hastalarda kafa içi basıncını düşürür (11). Serebral oksijen tüketimini de azaltarak beyin iskemik hasarını önlemeye katkıda bulunur (13).

Marmarou ve ark.(133), kafa travması oluşturulan ratlarda beyin hasarını incelemek amacıyla 1994 yılında bir kafa travma modeli oluşturmuşlardır. Bu modelde 2 metre yükseklikten 450 gr pirinçten bir ağırlık metal bir boru içinden ratın kafasına travma oluşturacak biçimde gönderilmiştir. Ratları solunum desteği verilen ve verilmeyenler olarak gruplandırmışlardır. Solunum desteği verilen ratlarda hayatta kalma insidansının yüksek olduğunu gözlemlemişlerdir.

Bizde çalışmamızda bu modeli modifiye ederek kullandık. Ratların hayatta kalabilmeleri için yükseliği 50 cm ve ağırlığı 200 gr olarak belirledik. Bu değerlerde belirgin beyin hasarı oluşturacak bir kafa travması oluşturduk.

Zhang ve ark.(134), kafa travması oluşturulan ratlarda progesteronun etkinliğini araştırmışlardır. Beyin doku kesitlerinde TUNEL pozitif boyanan hücreler

değerlendirilmiştir. Progesteron verilen ratlarda TUNEL pozitif hücre sayısının anlamlı düşük olduğu gösterilmiştir.

Wang ve ark.(135) da kafa travması oluşturulan ratlarda eritropoetin'in yararlı etkilerine bakmışlardır. Beyin kesitlerinde TUNEL pozitif hücreler değerlendirilmiştir. Eritropoetin verilen ratlarda TUNEL pozitif boyanan hücre sayısında azalma görülmüştür.

Bizim çalışmamızda da histolojik kesitlerde apoptotik hücreleri saptamak için TUNEL boyama yapıldı. Propofol ve tiyopental grubunda apoptotik hücre sayısını anlamlı düzeyde düşük bulduk.

Kaptanoğlu ve ark.(136) deneysel omurilik travmasında propofol ve tiyopentalin antioksidan etkilerini araştırmışlardır. Kontüzyon injürisi uygulanan ratlarda lipid peroksidasyonunun göstergesi olarak malondialdehit düzeylerinin arttığını bulmuşlardır. Tiyopental ve propofolün lipid peroksidasyonunu azalttığını ancak propofolün mikro yapıyı düzeltmediğini göstermişlerdir.

Çanakçı ve ark.(137), ratlarda fokal serebral iske mi modeli oluşturarak tiyopental ve deksmedetomidin'in serebral koruyucu etkilerini araştırmışlardır. Tiyopental ve deksmedetomidin'in serebral olarak koruyucu olduklarını ama aralarında anlamlı bir fark bulamadıklarını belirtmişlerdir.

Biz de çalışmamızda tiyopental ve propofolün apoptotik hücre sayısını azalttığını saptadık ve beyin koruyucu olduğunu gösterdik.

Sezer ve ark.(138) çocuk ve erişkin minör kafa travması sonrasında S100B ve laktat değerlerini BBT ile karşılaştırmışlardır. Hastaların acil servis başvurusunun ilk 1 saati içerisinde kan örnekleri alınmıştır. S100B ve laktat açısından anlamlı farklılık bulunamamıştır. Minör kafa travmalarında S100B ve laktat kullanımının klinik muayene ve BTT' nin yerini alamayacağı düşünülmüştür.

Avcı ve ark.(139) kafa travması nedeniyle acil servise getirilen çocuk hastalarda S-100B ve prognoz arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Travma sonrası ilk 6 saatteki S100B değerlerine bakmışlar ve GKS skorları kötü hastaların S100B değerlerinin anlamlı olarak yüksek olduğunu bildirmişlerdir.

Biz çalışmamızda 4. saat sonunda S100B' yi tiyopental grubunda anlamlı olarak düşük saptadık. S100B' nin travmada erken dönemde beyin hasarını gösterdiğini düşünmekteyiz.

Pelinka ve ark.(140) travmatik beyin hasarı oluşan hastalarda 12 saatlik süre içinde GFAP ve S100B' ye bakmışlardır. GKS skorlarıyla karşılaştırmışlardır. Bu belirteçlerde anlamlı farklılıklar sapmamışlar ve prognoz takibinde kullanılabileceğini belirtmişlerdir.

Çalışmamızda 4. saatin sonunda bakılan GFAP değerlerinde anlamlı bir fark saptayamadık. S100B' yi ise tiyopental verilen ratlarda anlamlı düzeyde düşük saptadık.

Göçmez ve ark.(141) yoğun bakımda yatan kafa travma hastaların 0., 24. ve 72. saatlerde NSE ve S100B değerlerine bakmışlardır. Hastaların GKS değerleriyle karşılaştırmışlardır. S100B de anlamlı farklılık saptamışlardır.

NSE ve S100B' yi bizde kafa travması oluşturulan ratlarda 4. saatin sonunda değerlendirdik. S100B'yi tiyopental grubunda anlamlı olarak düşük saptadık.

Olczak ve ark.(142) postmortem hastalarda kafa travması sonrası ölen ve travmasız ölen hastalarda 24. saatte TAU proteini değerlendirmişlerdir. Kafa travmasına bağlı ölümlerde TAU protein düzeyleri anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Bu durumun aksonal hasarlanmaya bağlı olduğunu düşünmüşlerdir.

Bizim çalışmamızda da TAU protein propofol grubunda anlamlı düzeyde düşük saptandı. Biz de bunu propofolün beyin beyin koruyucu etkisi olarak değerlendirdik.

Çevik ve ark.(143) da intraserebral kanama hastalarında MDA, TAS ve TOS değerlerini incelemişlerdir. Çalışmalarında intrasebral kanama ile yatışı yapılan hastaların ilk 24 saatteki kan değerleri bakılmıştır. Özgeçmişinde inme ve sistemik hastalığı olmayan hastalarla karşılaştırılmıştır. MDA, TAS ve TOS seviyelerinde anlamlı artış saptamışlar ve oksidatif stresin arttığını göstermişlerdir.

Öztürk ve ark.(144), ratlarda kapalı kafa travması sonrası propofol ve eritropoetinin antioksidan özelliklerini araştırmışlar. Bu amaçla, kafa travmasına

maruz bırakılan ratların serumunda oksidatif strese ilişkin endojen endeks değişimlerini değerlendirmişler ve propofol ile eritropoetin tedavisinin oksidatif stresin endojen endeks seviyesini değiştirip değiştirmediğini tespit etmişlerdir. Çalışmanın sonucuna göre akut dönemde propofol ve eritropoetin uygulanmasının, travma sonrası oluşan oksidatif stres metabolitlerinde anlamlı azalmalara neden olduğu belirtilmiştir.

Biz de çalışmamızda tiyopental ve propofol infüzyonu sonrası oksidatif stresi değerlendirdik. TAS ve TOS değerlerini karşılaştırdık. Anlamlı fark saptayamadık.

Çalışmamızda deneysel kafa travması oluşturulan ratlara tiyopental ve propofolü iv infüzyon şeklinde vererek beyin koruyucu etkilerini ve kafa travmasında kullanılan belirteçler üzerine etkilerini karşılaştırdık. İnfüzyon süresini travma markerlarının serumda saptanabilmelerini ve ratların canlılıklarını sürdürebilmelerini göz önüne alarak 4 saat olarak belirledik (115, 117, 145, 146). Ratların beyin dokuları ve kanları incelendi. Beyin dokusu örneklerinde apoptotik hücreler korteks ve hipokampus bölgelerinden sayıldı. Propofol ve tiyopental verilen ratlarda apoptotik hücre sayısı anlamlı olarak az saptandı. Korteks ve hipokampüste saptanan apoptotik hücre sayıları bakımından farklılık saptanmadı. Kanda bakılan NSE, GFAP, TAS, TOS, AST, ALT, Troponin parametrelerinde anlamlı bir fark saptanamadı. S100B değeri tiyopentalda anlamlı olarak düşük bulunurken, TAU protein propofol grubunda anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Yapılan değerlendirmede propofol ve tiyopentalin nöroprotektif etkisi olduğu gösterilmiştir. Ama aralarında bir fark saptanamamıştır.

6. SONUÇ

Kafa travmaları günümüzün en ciddi sağlık problemlerinden biridir ve epidemiyolojisi ve tedavisi daha fazla incelemeyi gerektirir. Travmatik beyin hasarı sonrasında tanı konulması ve prognoz tahmini; tedavi protokolü ve rehabilitasyon servislerinin hazırlığı için önemlidir. Bu konuda biyobelirteçler, yalnız başlarına ve tek ölçümle yeterince hassas olmamakla beraber destekleyici olarak kullanılmaları avantaj sağlar.

Biz yaptığımız çalışma sonunda kafa travması sonrası tiyopental ve propofol infüzyonunun apopitotik hücre ölümünü azalttığını ve travma markırlarında anlamlı bir düşmeye yol açtığını düşünmekteyiz. Çalışmada ratların canlı kalabilmeleri için infüzyon süremizi 4 saatle sınırladık. Tiyopental ve propofolün beyin travması ve belirteçler üzerine etkilerini daha iyi anlayabilmek için daha geniş serilerde, değişik infüzyon süreleri ve infüzyon dozlarında çalışmalar yapılması faydalı olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Baldo V, Marcolongo A, Floreani A, Majori S, Cristofolletti M, Dal Zotto A, et al. Epidemiological aspect of traumatic brain injury in Northeast Italy. *European Journal of Epidemiology*. 2003;18(11):1059-63.
2. Dohi K, Satoh K, Nakamachi T, Yofu S, Hiratsuka K, Nakamura S, et al. Does edaravone (MCI-186) act as an antioxidant and a neuroprotector in experimental traumatic brain injury? *Antioxidants & redox signaling*. 2007;9(2):281-7.
3. Miller JD, Butterworth JF, Gudeman SK, Faulkner JE, Choi SC, Selhorst JB, et al. Further experience in the management of severe head injury. *Journal of neurosurgery*. 1981;54(3):289-99.
4. Wilson JX, Gelb AW. Free radicals, antioxidants, and neurologic injury: possible relationship to cerebral protection by anesthetics. *Journal of neurosurgical anesthesiology*. 2002;14(1):66-79.
5. Huh PW, Belayev L, Zhao W, Clemens JA, Panetta JA, Busto R, et al. Neuroprotection by LY341122, a novel inhibitor of lipid peroxidation, against focal ischemic brain damage in rats. *European journal of pharmacology*. 2000;389(1):79-88.
6. Gelb AW, Bayona NA, Wilson JX, Cechetto DF. Propofol anesthesia compared to awake reduces infarct size in rats. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 2002;96(5):1183-90.
7. Sitar SM, Hanifi-Moghaddam P, Gelb A, Cechetto DF, Siushansian R, Wilson JX. Propofol prevents peroxide-induced inhibition of glutamate transport in cultured astrocytes. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 1999;90(5):1446-53.
8. Zhu H, Cottrell JE, Kass IS. The effect of thiopental and propofol on NMDA-and AMPA-mediated glutamate excitotoxicity. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 1997;87(4):944-51.
9. Bayona NA, Gelb AW, Jiang Z, Wilson JX, Urquhart BL, Cechetto DF. Propofol neuroprotection in cerebral ischemia and its effects on low-molecular-weight antioxidants and skilled motor tasks. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 2004;100(5):1151-9.
10. Pittman JE, Sheng H, Pearlstein R, Brinkhouse A, Dexter F, Warner DS. Comparison of the effects of propofol and pentobarbital on neurologic outcome and cerebral infarct size after temporary focal ischemia in the rat. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 1997;87(5):1139-44.
11. Morgan GE MM, Murray MJ. *Clinical Anesthesiology* (3rd ed)McGraw Hill, USA 2001. 151-77 p.
12. Reves JG, Glass PS, Lubarsky DA. Nonbarbiturate intravenous anesthetics. *Anesthesia*. 2000;1:228-72.
13. Adembri C, Venturi L, Tani A, Chiarugi A, Gramigni E, Cozzi A, et al. Neuroprotective Effects of Propofol in Models of Cerebral IschemiaInhibition of Mitochondrial Swelling as a Possible Mechanism. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 2006;104(1):80-9.
14. Archer DP, Samanani N, Roth SH. Pentobarbital induces nocifensive hyperreflexia, not hyperalgesia in rats. *Canadian journal of anaesthesia*. 2000;47(7):687.
15. Ellenhorn MJ, Schonwald S, Ordog G, Wasserberger J. *Ellenhorn's medical toxicology: diagnosis and treatment of human poisoning*: Williams & Wilkins; 1997.
16. Sear J. Toxicity of iv anaesthetics. *British journal of anaesthesia*. 1987;59(1):24-45.

17. Trevor AJ MR. Basic GA, Ed. aCPEKBt, editors1998.
18. Kushikata T, Hirota K, Yoshida H, Kubota T, Ishihara H, Matsuki A. Alpha-2 adrenoceptor activity affects propofol-induced sleep time. *Anesthesia & Analgesia*. 2002;94(5):1201-6.
19. Jennett B. Historical perspective on head injury. *Neurotrauma* New York: Mc-Graw-Hill Companies. 1996:3-11.
20. Pace M, Cicciarella G, Barbato E, Maisto M, Passavanti M, Gazzerro G, et al. Severe traumatic brain injury: management and prognosis. *Minerva anesthesiologica*. 2006;72(4):235-42.
21. Jennett B, Bond M. Assessment of outcome after severe brain damage: a practical scale. *The Lancet*. 1975;305(7905):480-4.
22. Marik PE, Varon J, Trask T. Management of head trauma. *CHEST Journal*. 2002;122(2):699-711.
23. Denny-Brown D, Russell WR. Experimental cerebral concussion. *Brain*. 1941;64(2-3):93-164.
24. Cernak I. Animal models of head trauma. *NeuroRx*. 2005;2(3):410-22.
25. Jennett B LKTNÇÖÖ, Turgut M,, B. A. 1994. 229-32. p.
26. Graham D, Ford I, Adams JH, Doyle D, Teasdale G, Lawrence A, et al. Ischaemic brain damage is still common in fatal non-missile head injury. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1989;52(3):346-50.
27. Ergüngör M. Kafa travmalarında patofizyoloji, Temel Nöroşirürji. *Türk Nöroşirürji Derneği Yayınları* Ankara. 2005;27:298-305.
28. Miller JD. Pathophysiology of head injury. *Neurotrauma* Chapter 5. 1996:61-9.
29. Schmidt OI, Heyde CE, Ertel W, Stahel PF. Closed head injury—an inflammatory disease? *Brain Research Reviews*. 2005;48(2):388-99.
30. Werner C, Engelhard K. Pathophysiology of traumatic brain injury. *British journal of anaesthesia*. 2007;99(1):4-9.
31. Overgaard J, Tweed WA. Cerebral circulation after head injury: Part 4: Functional anatomy and boundary-zone flow deprivation in the first week of traumatic coma. *Journal of neurosurgery*. 1983;59(3):439-46.
32. Inoue Y, Shiozaki T, Tasaki O, Hayakata T, Ikegawa H, Yoshiya K, et al. Changes in cerebral blood flow from the acute to the chronic phase of severe head injury. *Journal of neurotrauma*. 2005;22(12):1411-8.
33. Bouma GJ, Muizelaar JP. Cerebral blood flow, cerebral blood volume, and cerebrovascular reactivity after severe head injury. *J Neurotrauma*. 1992;9(Suppl 1):S333-S48.
34. Coles JP, Fryer TD, Smielewski P, Rice K, Clark JC, Pickard JD, et al. Defining ischemic burden after traumatic brain injury using 15O PET imaging of cerebral physiology. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2004;24(2):191-201.
35. Cunningham A, Salvador R, Coles J, Chatfield D, Bradley P, Johnston A, et al. Physiological thresholds for irreversible tissue damage in contusional regions following traumatic brain injury. *Brain*. 2005;128(8):1931-42.
36. Bramlett HM, Dietrich WD. Pathophysiology of cerebral ischemia and brain trauma: similarities and differences. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2004;24(2):133-50.
37. DeWitt DS, Prough DS. Traumatic cerebral vascular injury: the effects of concussive brain injury on the cerebral vasculature. *Journal of neurotrauma*. 2003;20(9):795-825.
38. Rodríguez-Baeza A, Reina-de la Torre F, Poca A, Martí M, Garnacho A. Morphological features in human cortical brain microvessels after head injury: a three-dimensional and immunocytochemical study. *The Anatomical Record*. 2003;273(1):583-93.

39. Armstead WM. Differential activation of ERK, p38, and JNK MAPK by nociceptin/orphanin FQ in the potentiation of prostaglandin cerebrovasoconstriction after brain injury. *European journal of pharmacology*. 2006;529(1):129-35.
40. Kelly DF, Martin NA, Kordestani R, Counelis G, Hovda DA, Bergsneider M, et al. Cerebral blood flow as a predictor of outcome following traumatic brain injury. *Journal of neurosurgery*. 1997;86(4):633-41.
41. Kelly DF, Kordestani RK, Martin NA, Nguyen T, Hovda DA, Bergsneider M, et al. Hyperemia following traumatic brain injury: relationship to intracranial hypertension and outcome. *Journal of neurosurgery*. 1996;85(5):762-71.
42. Allan SM, Rothwell NJ. Inflammation in central nervous system injury. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B: Biological Sciences*. 2003;358(1438):1669-77.
43. Lee JH, Kelly DF, Oertel M, McArthur DL, Glenn TC, Vespa P, et al. Carbon dioxide reactivity, pressure autoregulation, and metabolic suppression reactivity after head injury: a transcranial Doppler study. *Journal of neurosurgery*. 2001;95(2):222-32.
44. Glenn TC, Kelly DF, Boscardin WJ, McArthur DL, Vespa P, Oertel M, et al. Energy dysfunction as a predictor of outcome after moderate or severe head injury: indices of oxygen, glucose, and lactate metabolism. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2003;23(10):1239-50.
45. Tavazzi B, Signoretti S, Lazzarino G, Amorini AM, Delfini R, Cimatti M, et al. Cerebral oxidative stress and depression of energy metabolism correlate with severity of diffuse brain injury in rats. *Neurosurgery*. 2005;56(3):582-9.
46. Verweij BH, Muizelaar JP, Vinas FC, Peterson PL, Xiong Y, Lee CP. Impaired cerebral mitochondrial function after traumatic brain injury in humans. *Journal of neurosurgery*. 2000;93(5):815-20.
47. Magnoni S, Ghisoni L, Locatelli M, Caimi M, Colombo A, Valeriani V, et al. Lack of improvement in cerebral metabolism after hyperoxia in severe head injury: a microdialysis study. *Journal of neurosurgery*. 2003;98(5):952-8.
48. Johnston AJ, Steiner LA, Coles JP, Chatfield DA, Fryer TD, Smielewski P, et al. Effect of cerebral perfusion pressure augmentation on regional oxygenation and metabolism after head injury. *Critical care medicine*. 2005;33(1):189-95.
49. Stiefel MF, Udoetuk JD, Spiotta AM, Gracias VH, Goldberg A, Maloney-Wilensky E, et al. Conventional neurocritical care and cerebral oxygenation after traumatic brain injury. *Journal of neurosurgery*. 2006;105(4):568-75.
50. Lucas SM, Rothwell NJ, Gibson RM. The role of inflammation in CNS injury and disease. *British journal of pharmacology*. 2006;147(S1).
51. Potts MB, Koh S-E, Whetstone WD, Walker BA, Yoneyama T, Claus CP, et al. Traumatic injury to the immature brain: inflammation, oxidative injury, and iron-mediated damage as potential therapeutic targets. *NeuroRx*. 2006;3(2):143-53.
52. Zhang Z, Artelt M, Burnet M, Trautmann K, Schluesener H. Early infiltration of CD8+ macrophages/microglia to lesions of rat traumatic brain injury. *Neuroscience*. 2006;141(2):637-44.
53. ELDADAH BA, FADEN AI. Caspase pathways, neuronal apoptosis, and CNS injury. *Journal of neurotrauma*. 2000;17(10):811-29.
54. Brian JE. Carbon dioxide and the cerebral circulation. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 1998;88(5):1365-86.
55. Kocsis B, Fedina L, Pasztor E. Effect of preexisting brain ischemia on sympathetic nerve response to intracranial hypertension. *Journal of Applied Physiology*. 1991;70(5):2181-7.
56. Miller JD. Head injury and brain ischaemia-implications for therapy. *BJA: British Journal of Anaesthesia*. 1985;57(1):120-9.

57. Weber M, Grolimund P, Seiler RW. Evaluation of posttraumatic cerebral blood flow velocities by transcranial Doppler ultrasonography. *Neurosurgery*. 1990;27(1):106-12.
58. Methia N, André P, Hafezi-Moghadam A, Economopoulos M, Thomas KL, Wagner DD. ApoE deficiency compromises the blood brain barrier especially after injury. *Molecular medicine*. 2001;7(12):810.
59. Unterberg A, Stover J, Kress B, Kiening K. Edema and brain trauma. *Neuroscience*. 2004;129(4):1019-27.
60. Stover JF, Schöning B, Beyer TF, Woiciechowsky C, Unterberg AW. Temporal profile of cerebrospinal fluid glutamate, interleukin-6, and tumor necrosis factor- α in relation to brain edema and contusion following controlled cortical impact injury in rats. *Neuroscience letters*. 2000;288(1):25-8.
61. Marmarou A. A review of progress in understanding the pathophysiology and treatment of brain edema. *Neurosurgical focus*. 2007;22(5):1-10.
62. de Vries HE, Kuiper J, de Boer AG, Van Berkel TJ, Breimer DD. The blood-brain barrier in neuroinflammatory diseases. *Pharmacological reviews*. 1997;49(2):143-56.
63. Smith QR. Transport of glutamate and other amino acids at the blood-brain barrier. *The Journal of nutrition*. 2000;130(4):1016S-22S.
64. Cross CE, Halliwell B, Borish ET, Pryor WA, Ames BN, Saul RL, et al. Oxygen radicals and human disease. *Annals of internal medicine*. 1987;107(4):526-45.
65. McCord JM. Oxygen-derived free radicals in postischemic tissue injury. *New England Journal of Medicine*. 1985;312(3):159-63.
66. Halliwell B. Free radicals, antioxidants, and human disease: curiosity, cause, or consequence? *The lancet*. 1994;344(8924):721-4.
67. Warner DS, Sheng H, Batinić-Haberle I. Oxidants, antioxidants and the ischemic brain. *Journal of experimental biology*. 2004;207(18):3221-31.
68. Stelmasiak Z, Tarach JS, Nowicka-Tarach BM, Mitosek-Szewczyk K, Drop A. Idiopathic hypoparathyroidism with intracranial calcifications and dominant skin manifestations. *Medical Science Monitor*. 2000;6(1):CS145-CS50.
69. Änggård E. Nitric oxide: mediator, murderer, and medicine. *The Lancet*. 1994;343(8907):1199-206.
70. Moncada S, Higgs A. The L-arginine-nitric oxide pathway. *New England Journal of Medicine*. 1993;329(27):2002-12.
71. Roseth S, Fykse EM, Fonnum F. Uptake of l-glutamate into rat brain synaptic vesicles: Effect of inhibitors that bind specifically to the glutamate transporter. *Journal of neurochemistry*. 1995;65(1):96-103.
72. Buisson A, Plotkine M, Boulu R. The neuroprotective effect of a nitric oxide inhibitor in a rat model of focal cerebral ischaemia. *British journal of pharmacology*. 1992;106(4):766-7.
73. Gutteridge J, Halliwell B. Free radicals and antioxidants in the year 2000: a historical look to the future. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2000;899(1):136-47.
74. Özsüer H, Görgülü A, Kırış T, Çobanoğlu S. The effects of memantine on lipid peroxidation following closed-head trauma in rats. *Neurosurgical review*. 2005;28(2):143-7.
75. Gutteridge JM. Biological origin of free radicals, and mechanisms of antioxidant protection. *Chemico-biological interactions*. 1994;91(2-3):133-40.
76. Halliwell B, Gutteridge JM. The antioxidants of human extracellular fluids. *Archives of biochemistry and biophysics*. 1990;280(1):1-8.
77. Miller JD, Sweet RC, Narayan R, Becker DP. Early insults to the injured brain. *Jama*. 1978;240(5):439-42.
78. Halliwell B. Free radicals and antioxidants: a personal view. *Nutrition reviews*. 1994;52(8):253-65.

79. Wakatsuki A, Okatani Y, Lzumiya C, Lkenoue N. Melatonin protects against ischemia and reperfusion-induced oxidative lipid and DNA damage in fetal rat brain. *Journal of pineal research*. 1999;26(3):147-52.
 80. Aun C. New iv agents. *British journal of anaesthesia*. 1999;83(1):29-41.
 81. Sear J. Continuous infusions of hypnotic agents for maintenance of anaesthesia. *Monographs in anaesthesiology*. 1991;21:15-55.
 82. Moos DD. Propofol. *Gastroenterology Nursing*. 2006;29(2):176-8.
 83. Smith I, White P, Nathanson M, Gouldson R. Propofol: an update on its clinical use. *Anesthesia Progress*. 1995;2(42):63.
 84. Kochs E, Hoffman WE, Werner C, Thomas C, Albrecht RF, Schulte aEJ. The effects of propofol on brain electrical activity, neurologic outcome, and neuronal damage following incomplete ischemia in rats. *Anesthesiology*. 1992;76(2):245-52.
 85. Lingamaneni R, Birch ML, Hemmings HC. Widespread inhibition of sodium channel-dependent glutamate release from isolated nerve terminals by isoflurane and propofol. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 2001;95(6):1460-6.
 86. Buggy DJ, Nicol B, Rowbotham DJ, Lambert DG. Effects of Intravenous Anesthetic Agents on Glutamate ReleaseA Role for GABAAR Receptor-Mediated Inhibition. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 2000;92(4):1067-73.
 87. Allaouchiche B, Debon R, Goudable J, Chassard D, Duflo F. Oxidative stress status during exposure to propofol, sevoflurane and desflurane. *Anesthesia & Analgesia*. 2001;93(4):981-5.
 88. De La Cruz J, Zanca A, Carmona J, de la Cuesta FS. The effect of propofol on oxidative stress in platelets from surgical patients. *Anesthesia & Analgesia*. 1999;89(4):1050.
 89. Daskalopoulos R, Korcok J, Farhangkhgoee P, Karmazyn M, Gelb AW, Wilson JX. Propofol protection of sodium-hydrogen exchange activity sustains glutamate uptake during oxidative stress. *Anesthesia & Analgesia*. 2001;93(5):1199-204.
 90. Demiryürek A, Cinel I, Kahraman S, Tecder-Unal M, Gögüş N, Aypar U, et al. Propofol and intralipid interact with reactive oxygen species: a chemiluminescence study. *British journal of anaesthesia*. 1998;80(5):649-54.
 91. Kahraman S, Kilinc K, Dal D, Erdem K. Propofol attenuates formation of lipid peroxides in tourniquet-induced ischaemia-reperfusion injury. *British Journal of Anaesthesia*. 1997;78(3):279-81.
 92. Peters CE, Korcok J, Gelb AW, Wilson JX. Anesthetic Concentrations of Propofol Protect against Oxidative Stress in Primary Astrocyte CulturesComparison with Hypothermia. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 2001;94(2):313-21.
 93. Smith CM. The pharmacology of sedative/hypnotics, alcohol, and anesthetics: Sites and mechanisms of action. *Drug addiction I: Springer*; 1977. p. 413-587.
 94. Dundee J. Intravenous anaesthesia and the need for new agents. *Postgraduate medical journal*. 1984;61:3-6.
 95. Cravero JP, Blike GT. Review of pediatric sedation. *Anesthesia & Analgesia*. 2004;99(5):1355-64.
 96. Lippmann M, Paicius R, Gingerich S, Owens R, Mok M, Appel P. A controlled study of the hemodynamic effects of propofol vs thiopental during anesthesia induction. *Anesth Analg*. 1986;65:S89.
 97. Wylie WD C-DH. Sedatif ve hipnotik ilaçlar. *Akyön*
- G (çev): Anestezi Uygulaması. Türkiye Organ Nakli ve Yanık Tedavi Vakfı, Ankara. 1984:1154-212.

98. Nauta J, Stanley TH, de Lange S, Koopman D, Spierdijk J, van Kleef J. Anaesthetic induction with alfentanil: comparison with thiopental, midazolam, and etomidate. *Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien d'anesthésie*. 1983;30(1):53-60.
99. Marshall BE LD. General Anesthetics. in Gilman AG, Rall TW, Nies AS, Taylor P (ed). *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. Pergamon Press Inc, New York,. 1990:285-310.
100. RM J. Inhalational and intravenous anaesthetic agents. in Nimmo WS, Smith G (ed): *Anaesthesia*, Blackell Scientific Publications, London. 1989:34-59.
101. Forster A, Juge O, Morel D. Effects of midazolam on cerebral blood flow in human volunteers. *Anesthesiology*. 1982;56(6):453-5.
102. Fragen R, Avram M. *Barbiturates*. Anesthesia 5th ed Philadelphia: Churchill Livingstone. 2000:209-27.
103. Anker-Møller E, Spangsberg N, Arendt-Nielsen L, Schultz P, Kristensen M, Bjerring P. Subhypnotic doses of thiopentone and propofol cause analgesia to experimentally induced acute pain. *BJA: British Journal of Anaesthesia*. 1991;66(2):185-8.
104. Z E. Klinik anestezi. Logos Yayıncılık, istanbul. 1991:67-86,177-92.
105. Moore J, Bill K, Flynn R, McKeating K, Howard P. A comparison between propofol and thiopentone as induction agents in obstetric anaesthesia. *Anaesthesia*. 1989;44(9):753-7.
106. Joshi C, Bruce DL. Thiopental and succinylcholine: Action on intraocular pressure. *Anesthesia & Analgesia*. 1975;54(4):471&hyphen.
107. Forbes AM, Dally F. Acute hypertension during induction of anaesthesia and endotracheal intubation in normotensive man. *BJA: British Journal of Anaesthesia*. 1970;42(7):618-24.
108. Fragen RJ VH, Molteni A. Adrenocortical effects of propofol, etomidate and thiopental. *Semin Anesth VII*,. 1988:108-11.
109. Sung YF, Weinstein M, Biddle M. Comparison of Diprivan (propofol) and thiopental as intravenous induction agents: cardiovascular effects, respiratory change, recovery, and postoperative venous sequelae. *Semin Anesth*. 1988;7:52-6.
110. Berger RP. The use of serum biomarkers to predict outcome after traumatic brain injury in adults and children. *The Journal of head trauma rehabilitation*. 2006;21(4):315-33.
111. Mrak RE, Griffinb WST. The role of activated astrocytes and of the neurotrophic cytokine S100B in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Neurobiology of aging*. 2001;22(6):915-22.
112. van Beveren NJ, van der Spelt J-J, de Haan L, Fekkes D. Schizophrenia-associated neural growth factors in peripheral blood. A review. *European neuropsychopharmacology*. 2006;16(7):469-80.
113. Asano T, Mori T, Shimoda T, Shinagawa R, Satoh S, Yada N, et al. Arundic acid (ONO-2506) ameliorates delayed ischemic brain damage by preventing astrocytic overproduction of S100B. *Current drug targets CNS and neurological disorders*. 2005;4(2):127-42.
114. Jönsson H. S100B and cardiac surgery: possibilities and limitations. *Restorative neurology and neuroscience*. 2003;21(3, 4):151-7.
115. Anand N, Stead LG. Neuron-specific enolase as a marker for acute ischemic stroke: a systematic review. *Cerebrovascular Diseases*. 2005;20(4):213-9.
116. Pekny M, Pekna M. Astrocyte intermediate filaments in CNS pathologies and regeneration. *The Journal of pathology*. 2004;204(4):428-37.

117. Eng LF, Ghirnikar RS. GFAP and astrogliosis. *Brain pathology*. 1994;4(3):229-37.
118. Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM, Siegelbaum SA, Hudspeth AJ. *Principles of neural science*: McGraw-hill New York; 2000.
119. Zemlan F, Rosenberg WS, Luebbe PA, Campbell TA, Dean GE, Weiner NE, et al. Quantification of axonal damage in traumatic brain injury. *Journal of neurochemistry*. 1999;72(2):741-50.
120. Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clinical biochemistry*. 2004;37(4):277-85.
121. Janaszewska A, Bartosz G. Assay of total antioxidant capacity: comparison of four methods as applied to human blood plasma. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*. 2002;62(3):231-6.
122. Laight DW, Gunnarsson P, Kaw AV, Änggård EE, Carrier MJ. Physiological microassay of plasma total antioxidant status in a model of endothelial dysfunction in the rat following experimental oxidant stress in vivo. *Environmental Toxicology and Pharmacology*. 1999;7(1):27-31.
123. Yeni E, Gulum M, Selek S, Erel O, Unal D, Verit A, et al. Comparison of oxidative/antioxidative status of penile corpus cavernosum blood and peripheral venous blood. *International journal of impotence research*. 2005;17(1):19.
124. Kosecik M, Erel O, Sevinc E, Selek S. Increased oxidative stress in children exposed to passive smoking. *International journal of cardiology*. 2005;100(1):61-4.
125. Harma M, Harma M, Erel O. Increased oxidative stress in patients with hydatidiform mole. *Swiss medical weekly*. 2003;133(41-42):563-6.
126. Nakamura K, Endo H, Kashiwazaki S. Serum oxidation activities and rheumatoid arthritis. *International journal of tissue reactions*. 1986;9(4):307-16.
127. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clinical biochemistry*. 2005;38(12):1103-11.
128. Reedy DW, Loo AT, Levine RA. AST/ALT ratio ≥ 1 is not diagnostic of cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Digestive diseases and sciences*. 1998;43(9):2156-9.
129. Giannini E, Botta F, Fasoli A, Ceppa P, Risso D, Lantieri PB, et al. Progressive liver functional impairment is associated with an increase in AST/ALT ratio. *Digestive diseases and sciences*. 1999;44(6):1249-53.
130. Christenson RH, Apple FS, Morgan DL, Alonsozana GL, Mascotti K, Olson M, et al. Cardiac troponin I measurement with the ACCESS[®] immunoassay system: analytical and clinical performance characteristics. *Clinical Chemistry*. 1998;44(1):52-60.
131. Leszyk J, Dumaswala R, Potter JD, Collins JH. Amino acid sequence of bovine cardiac troponin I. *Biochemistry*. 1988;27(8):2821-7.
132. Royo N, Shimizu S, Schouten J, Stover J, McIntosh T. Pharmacology of traumatic brain injury. *Current opinion in pharmacology*. 2003;3(1):27-32.
133. Marmarou A, Foda MAA-E, Brink Wvd, Campbell J, Kita H, Demetriadou K. A new model of diffuse brain injury in rats: Part I: Pathophysiology and biomechanics. *Journal of neurosurgery*. 1994;80(2):291-300.
134. Zhang M, Wu J, Ding H, Wu W, Xiao G. Progesterone provides the pleiotropic neuroprotective effect on traumatic brain injury through the Nrf2/ARE signaling pathway. *Neurocritical care*. 2017;26(2):292-300.
135. Wang B, Kang M, Marchese M, Rodriguez E, Lu W, Li X, et al. Beneficial effect of erythropoietin short peptide on acute traumatic brain injury. *Neurotherapeutics*. 2016;13(2):418-27.

136. Kaptanoglu E, Sen S, Beskonakli E, Surucu HS, Tuncel M, Kilinc K, et al. Antioxidant actions and early ultrastructural findings of thiopental and propofol in experimental spinal cord injury. *Journal of neurosurgical anesthesiology*. 2002;14(2):114-22.
137. Çanakçı E, Özmen SA, Çolak MF, Kürşad H. Histopathologic comparison of dexmedetomidine's and thiopental's cerebral protective effects on focal cerebral ischemia in rats. *Brazilian Journal of Anesthesiology (English Edition)*. 2016;66(6):583-93.
138. Sezer AA, Akıncı E, Oztürk M, Coşkun F, Yılmaz G, Karakaş A, et al. The role of blood S100B and lactate levels in minor head traumas in children and adults and correlation with brain computerized tomography. *Ulusal travma ve acil cerrahi dergisi= Turkish journal of trauma & emergency surgery: TJTES*. 2012;18(5):411-6.
139. Avcı A, Yılmaz HL, Satar S, Sertdemir Y, İnal TC, İçme F, et al. Kafa Travmalı Çocuklarda S-100B Protein Düzeyi ile Prognoz Arasındaki İlişki. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*. 2013;33(1):149-58.
140. Pelinka LE, Kroepfl A, Leixnering M, Buchinger W, Raabe A, Redl H. GFAP versus S100B in serum after traumatic brain injury: relationship to brain damage and outcome. *Journal of neurotrauma*. 2004;21(11):1553-61.
141. Gocmez C. Ağır Kafa Travmalarında Serumda Protein S100B ve Nöron Spesifik Enolaz'ın Prognostik Değeri.
142. Olczak M, Niderla-Bielińska J, Kwiatkowska M, Samojłowiec D, Tarka S, Wierzb-Bobrowicz T. Tau protein (MAPT) as a possible biochemical marker of traumatic brain injury in postmortem examination. *Forensic science international*. 2017;280:1-7.
143. Çevik MU, Acar A, Yücel Y, Varol S, Akıl E, Arıkanoglu A, et al. İntraserebral Kanamalı Hastaların Kanında Total Oksidan/Antioksidan Durumunun Araştırılması.
144. Ozturk E, Demirbilek S, But AK, Saricicek V, Gulec M, Akyol O, et al. Antioxidant properties of propofol and erythropoietin after closed head injury in rats. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2005;29(6):922-7.
145. Rothermundt M, Peters M, Prehn JH, Arolt V. S100B in brain damage and neurodegeneration. *Microscopy research and technique*. 2003;60(6):614-32.
146. Cotman CW, Poon WW, Rissman RA, Blurton-Jones M. The role of caspase cleavage of tau in Alzheimer disease neuropathology. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*. 2005;64(2):104-12.