



T.C.  
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

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

Dr. Osman AKGÜL  
BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ UZMANLIK TEZİ  
**Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ferruh GEZEN**

**DÜZCE-2012**

T.C.  
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**DENEYSEL KAFA TRAVMASINDA KARNİTİN'İN  
AKUT DÖNEMDEKİ ANTİÖDEM,  
ANTİENFLAMATUAR VE KORUYUCU ETKİSİ**

Dr. Osman AKGÜL  
BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ UZMANLIK TEZİ  
Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ferruh GEZEN

**DÜZCE-2012**

## TEŞEKKÜR

Düzce Üniversitesi Tıp Fakóltesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı'nda hazırlamış olduğum tıpta uzmanlık tezimin tüm aşamalarında ve uzmanlık eğitimim süresince her türlü yardım ve desteğinden dolayı tez danışmanım ve Anabilim Dalı Başkanımız sayın Prof. Dr. Ferruh GEZEN başta olmak üzere, sayın Prof. Dr. Murat DÖŐOĐLU, Doç. Dr. Merih İŞ, Doç. Dr. Soner DURU, Yrd. Doç. Dr. Çađatay ÇALIKOĐLU ve Yrd. Doç. Dr. Erhan TÜRKOĐLU'na teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Tez çalışmam sırasında yardım ve desteklerini esirgemeyen sayın Dr. Mehmet H. AKGÜL ve Dr. Hikmet AYTEKİN'e, histopatolojik incelemeleri büyük bir titizlikle sonuçlandıran sayın Yrd. Doç. Dr. Havva ERDEM'e, istatistiki çalışmalarımı yapan sayın Yrd. Doç. Dr. Handan ANKARALI'ya teşekkür ederim. Ayrıca huzurlu bir çalışma ortamı sağlayan kliniğimiz hemőire ve personeline de teşekkür ederim.

Asistanlığım boyunca her türlü zorlukta yardımını ve őefkatini esirgemeyen eşim Nezahat AKGÜL ve kızım Elif AKGÜL'e, her zaman desteğini gördüğüm ve benim bu günlere gelmemde büyük emek veren annem ve rahmetle andığım babama da teşekkürü bir borç bilirim.

# İÇİNDEKİLER

	<b>Sayfa</b>
<b>TEŞEKKÜR</b>	I
<b>İÇİNDEKİLER</b>	II
<b>ÖZET</b>	IV
<b>SUMMARY</b>	VI
<b>SİMGE VE KISALTMALAR</b>	VIII
<b>RESİMLEMELER LİSTESİ</b>	IX
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b>	1
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	3
2.1. Kafa travması	3
2.2. Kafa Travmasının Epidemiyolojisi	5
2.3. Kafa travmalarının sınıflandırılması	6
2.3.1. Hafif Kafa Travmaları	6
2.3.2. Orta Kafa Travması	6
2.3.3. Ağır Kafa Travması	7
2.4. Kafa Travmasının Fizyopatolojisi	7
2.4.1. Primer Beyin Hasarı	7
2.4.2. Sekonder Beyin Hasarı	8
2.5. Sekonder Hücre Hasarında Temel Biyolojik Mekanizmalar	10
2.5.1. Beyin Ödemi	12
2.5.2. Kan Beyin Bariyeri (KBB)	13
2.5.3. Eksitotoksisite ve Kalsiyuma Bağımlı Hücre Hasarı	14
2.5.4. Metabolik Disfonksiyon ve Laktat	16
2.5.5. Enflamasyon	16
2.5.6. Oksidatif Hasar	18
2.5.7. Apoptozis	19
2.6. Kafa Travmalarında Tanı	19
2.7. Kafa Travmalarında Tedavi	21
2.7.1. Enzimatik olan antioksidan sistemler	22

2.7.2. Non-Enzimatik antioksidan sistemler	22
2.8. L-karnitin	23
2.8.1. L-Karnitinin Kimyası	24
2.8.2. Biyosentez	24
2.8.3. Farmakokinetik Özellikleri	25
2.8.4. Etki Mekanizması	25
2.8.5. Karnitinin Antioksidan, Antiapoptotik ve İmmünomodulator Özellikleri	26
2.8.6. Karnitinin Primer ve Sekonder Eksiklikleri, Kullanım Alanları :	28
<b>3. TRAVMA MODELİ</b>	31
<b>4. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	34
4.1. Anestezi ve Gruplar	34
4.2. Travmanın Oluşturulması	35
4.3. İntraperitoneal L-karnitin Uygulanması	37
4.4. Fizyolojik Ölçümler	38
4.5. Histopatolojik Değerlendirme	40
4.6. İstatistikî Yöntem	41
<b>5. HİSTOPATOLOJİK BULGULAR</b>	41
<b>6. TARTIŞMA</b>	45
<b>7. SONUÇ</b>	51
<b>9. KAYNAKLAR</b>	57
<b>10. ÖZGEÇMİŞ</b>	69
<b>11. EKLER</b>	70

## ÖZET

### DENEYSEL KAFA TRAVMASINDA L-KARNİTİNİN (LCAR) AKUT DÖNEMDEKİ ANTIÖDEM VE KORUYUCU ETKİSİ

**Amaç:** Travmatik beyin hasarı, primer ve sekonder hasar mekanizmalarını içerir. Sekonder hasar, saatler veya günler sonra ortaya çıkmakta ve birçok karmaşık fizyopatolojik mekanizmaya bağlı olarak oluşmaktadır. L-karnitin vücutta enerji üretimi ve yağ metabolizmasında önemli bir rol oynamaktadır. Yağ asitlerinin mitokondri içine taşınması, hücre membranının korunması ve ayarlanması, serbest KoA için gerekli ortamın sağlanması ve ATP'nin elde edilmesini optimize etmek gibi etkileri bulunmaktadır. L-karnitin hücre iyon konsantrasyonunun korunması için kullanılan Na/K ATPaz için ATP sağlamakta ve böylece hücre çeperinin onarımı için süreç sağlamaktadır. Çalışmamızda amacımız karaciğer, böbrek ve çeşitli nörolojik hastalıklar gibi birçok alanda faydası kanıtlanmış olan L-karnitinin travmatik beyin yaralanmasında nöroprotektif etkisini ve beyin ödemi üzerine tedavi etkinliğinin olup-olmadığını değerlendirmektir.

**Metod:** Bu deneysel hayvan çalışmasında ağırlıkları 300- 350 g arasında değişen 40 (kırk) adet erkek erişkin Spraque- Dawley sıçanı kullanıldı. Denekler her grupta 10 (on) sıçan olacak şekilde Kontrol (S); Travma (T); Travma sonrası L-Karnitin (T + K) ve L-Karnitin (K) gruplarına ayrıldı. Çalışmada 100 mg/kg L-karnitin 3. ve 4. grublara (T+K ve K gruplarına) intraperitoneal olarak verildi. Travma + medikasyon sonrası 72. saatte sıçanlar dekapite edilerek örnekler histopatolojik olarak incelendi.

**Bulgular:** Travma grubu ile travma sonrası L-karnitin verilen grup arasında ödem açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu (p:0.0001), nöronal hasar açısından anlamlı bir fark olduğu (p:003), enflamasyon açısından da anlamlı farkın (p:003) olduğu görülmüştür. Travma grubunda 10 denekte, travma sonrası L-karnitin verilen grupta 4 denekte ödem görülürken, 6 denekte ödem görülmemiştir. Travma grubunda 10 denekte enflamasyon gözlenirken, travma sonrası L-karnitin verilen grupta 3 denekte enflamasyon görülmüş, 7 denekte enflamasyon görülmemiştir. Travma grubunda 5 denekte hafif nöronal hasar ve 5 denekte orta şiddetli nöronal hasar gözlenirken, travma sonrası L-karnitin verilen grupta 7 denekte hafif nöronal hasar gözlenmiş, 3 denekte nöronal hasar görülmemiştir.

**Sonuç:** Çalışmamızın sonuçları akut travmatik beyin hasarında, L- karnitin tedavisinin ödem, enflamasyon ve nöronal hasarı azaltarak sekonder travmatik beyin hasarına karşı koruyucu olabileceğini göstermiştir. Sonuç olarak L-karnitin insanlarda akut travmatik beyin hasarının tedavisinde yararlı bir seçenek olabilmekle beraber farklı dozlar ve sürelerde uygulanarak L-karnitinin antiödem, enflamasyon ve nöroprotektif etkinliğinin ispatlanması için daha kapsamlı çalışmalar gerekmektedir.

**Anahtar sözcükler:** Beyin ödemi, L-karnitin, nöroprotektif etki, sekonder hasar, travmatik beyin hasarı,

## SUMMARY

### **The Anti-Edema and Neuroprotective Effect of L-carnitin (LCAR) on Experimental Acute Head Trauma**

**Objective:** Traumatic brain injury includes primary and secondary damage mechanisms of injury. Secondary damage emerges after hours or even days and is composed of many complex pathophysiological mechanism. L-carnitine plays an important role in lipid metabolism and energy production in the body. It has effects such as transport of fatty acids into the mitochondria, cell membrane protection and setting the required environment for the provision of free CoA and optimizing ATP being obtained. L-carnitine provides ATP that is used for the protection of the cell ion concentration of Na / K-ATPase and thus provides ATP for the process for the repair of the cell wall. The aim of our study is to evaluate the neuroprotective effect of L-carnitine on traumatic brain injury and the the effectiveness of L-carnitine on brain edema considering that the benefits of L-carnitine on many areas such as liver, kidney and neurological diseases has been proven.

**Methods:** In this experimental animal study, 40 (forty) adult male Sprague-Dawley rats ,their weights ranging between 300 and 350 g, were used. These experimental animals were grouped as Control (S); trauma (T), after trauma L-Carnitine (T + K) and L-carnitine (K) group and each group consisted of 10 (ten) rats. In the study, 100 mg / kg L-carnitine were given to 3rd and 4th groups (T + K and K groups) intraperitoneally. On the 72nd hour after medication + trauma, rats were decapitated and samples were examined histopathologically.

**Results:** It has been seen that there is statistically significant difference between the trauma group and the group of L-carnitine in post-traumatic edema (p:), there is no difference in terms of neuronal damage (p:), while there is significant difference in terms of inflammation (p). Edema was observed on 10 rats in trauma group, on 4 rats in the group of L-carnitine in post-trauma. 6 rats didn't show any signs of edema. Inflammation was observed on 10 rats in taruma group, on 3 rats in the group of L-carnitine in post-trauma. 7 rats didn't show any inflammation. Mild and bland neuronal

damage was observed on 5 rats in trauma group while mild neuronal damage was observed on 7 rats in the group of L-carnitine in post-trauma and no neuronal damage was observed on 3 subjects in the same group.

**Conclusion:** The results of our study has shown that L-carnitine therapy in acute traumatic brain injury may be protective for secondary traumatic brain as it reduces edema and inflammation. As a result, L-carnitine in the treatment of human acute traumatic brain injury has been considered to be a useful choice. It has been thought that extensive studies in terms of neuroprotective and edema efficacy of L-carnitine by applying different doses and on different durations can be done.

**Key words:** Brain edema, L-carnitine, neuroprotective effect, traumatic brain injury.

## SİMGE VE KISALTMALAR

AK:	Açilkarnitin
ATP:	Adenozin trifosfat
BOS:	Beyin omurilik sıvısı
CRP:	C-reaktif protein
DAH:	Diffüz aksonal hasar
GABA:	3-isobutil Gamma-aminobutirik asit
GKS:	Glasgow Koma Skoru
İKB:	İntrakraniyal basınç
İP:	İntraperitoneal
KBB:	Kan-beyin bariyeri
KİBAS:	Kafa içi basınç artışı sendromu
KoA:	Koenzim A
LK:	L-karnitin
MED:	Minimum etkili doz
NMDA:	N-metil-D-aspartik asit
NO:	Nitrik oksid
ROT:	Reaktif oksijen türleri
SKA:	Serebral kan akımı
SKY:	Spinal kord yaralanması
SSS:	Santral Sinir Sistemi
TBH:	Travmatik Beyin Hasarı
TNF- $\alpha$ :	Tümör Nekroz Faktör- $\alpha$
VGCC:	Voltaja Duyarlı Kalsiyum Kanalları

## RESİMLEMELER LİSTESİ

	Sayfa No
<b>Tablo 1:</b> Trafik kazası başına ortalama ölü ve yaralı sayısı, Türkiye 2001-2010 (12)	4
<b>Şekil 1:</b> Sekonder hücre hasarında gelişen hücresel mekanizmalar (38).	11
<b>Tablo 2:</b> Glasgow Koma Skalası (Teasdale ve Jennet;1974)	20
<b>Şekil 2:</b> Karnitinin yapısal formülü	24
<b>Şekil 3:</b> Uzun zincir yağ asit metabolizmasında karnitinin rolünün şematik gösterimi.	26
<b>Resim 1:</b> Marmarou ve arkadaşları tarafından tarif edilen akselerasyon (yüksekten ağırlık düşürme) travma modeli.	36
<b>Resim 2:</b> Orta hatta koronal ve lambdoid sutürler arasına 10 mm çapında 3 mm kalınlığında çelik disk konulması	37
<b>Resim 3:</b> Deneklerin dekapitasyon ile beyin ve beyin sapının bir bütün halinde çıkarılması sonrası elde edilen doku örneği (K grubundan)	38
<b>Tablo 3:</b> Deneklerin travma öncesi (0. saat) ölçülen fizyolojik parametrelerinin gruplar arası dağılımı.	38
<b>Tablo 4:</b> Deneklerin travma sonrası (12. saat) ölçülen fizyolojik parametrelerinin gruplar arası dağılımı.	39
<b>Tablo 5:</b> Deneklerin travma sonrası (24. saat) ölçülen fizyolojik parametrelerinin gruplar arası dağılımı.	39
<b>Tablo 6:</b> Deneklerin travma sonrası (36. saat) ölçülen fizyolojik parametrelerinin gruplar arası dağılımı.	39
<b>Tablo 7:</b> Deneklerin travma sonrası (48. saat) ölçülen fizyolojik parametrelerinin gruplar arası dağılımı.	40
<b>Resim 4:</b> İatrojenik subpial kanamanın görüldüğü kontrol grubu.	41
<b>Resim 5:</b> Travma grubu; ödem, ventriküler ve parankimal kanama görülüyor.	42
<b>Resim 6:</b> Travma sonrası L-karnitin verilen grup; ödem, enflamasyon ve nöronal hasar düzeyi azalmıştır.	43
<b>Resim 7:</b> İatrojenik subpial kanamanın görüldüğü ancak, ödem ve enflamasyonun hafif düzeyde izlendiği L-Karnitin grubu.	43
<b>Tablo 8:</b> Patoloji sonuçlarının tablo özeti.	44

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

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

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

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

Kafa travmasına bağlı oluşan ikincil biyokimyasal hasarı ve hücre ölümünü sınırlandırabilmede farmakolojik ajanlar birçok hayvan modelinde çalışılmıştır. Fakat

hayvan modellerinde ümit veren nöroprotektif tedavi protokolleri insanlara uygulandığında yeterince başarılı sonuçlar elde edilememiştir (4).

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

L-karnitin vücutta enerji üretimi ve yağ metabolizmasında önemli rol oynamaktadır. Yağ asitlerinin mitokondri içine taşınması, hücre membranının korunması ve ayarlanması, serbest koenzim-A (KoA) için gerekli ortamın sağlanması ve ATP'nin elde edilmesini optimize etmek gibi etkileri bulunmaktadır. L-karnitin hücre iyon konsantrasyonunun korunması için kullanılan Na/K ATPaz için ATP sağlamak ve böylece hücre çeperinin onarımı için süreç sağlamaktadır (7-9).

Bu çalışmada amaç; karaciğer, böbrek ve çeşitli nörolojik hastalıklar gibi birçok alanda faydası kanıtlanmış olan L-karnitinin travmatik beyin yaralanmasında nöroprotektif etkisini, antienflamatuar etki ve beyin ödemi üzerine tedavi etkinliğini araştırmaktır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Kafa Travması

Kafa travmaları toplumda oldukça sık görülmekte, önemli sağlık ve sosyo-ekonomik sorunlara neden olmaktadır. Ayrıca adli, tıbbi ve cerrahi yönleriyle de önemli sorunlarla dolu bir konudur. Kafa travmaları öldürücü, sakat bırakıcı, uzun süre tedavi ve bakım gerektiren patolojik bir durumdur. Her gün biraz daha hızlanan yaşam koşullarında kafa travmalarının insidansı ve buna bağlı mortalite ve morbidite riski giderek artmaktadır. Mekanik kafa travmasının etkileri kontüzyondan ağır koma ve ölüme kadar değişmektedir. Eğer hasta koma halinde Glaskow koma skoru (GKS)  $\leq 8$  ise ağır kafa travması olarak nitelenmektedir. Bu hastalardaki mortalite oranı (yaşlı hastalarda daha yüksek olmak üzere) %30-50 arasında değişmektedir. TBH'a bağlı gelişen ölümlerin yaklaşık %90'ı ilk 48 saat içinde gerçekleşmekte ve bunun genellikle beyin sapı herniasyonuna ve kontrolsüz kafaiçi basınç artışı sendromuna (KİBAS) bağlı olduğu düşünülmektedir (10,11).

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

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

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

**Tablo 1. Trafik kazası başına ortalama ölü ve yaralı sayısı, Türkiye 2001-2010 (12)**

	<b>Trafik kaza sayısı</b>	<b><u>Ölü</u></b>		<b><u>Yaralı</u></b>	
		<b>Sayısı</b>	<b>(%)</b>	<b>Sayısı</b>	<b>(%)</b>
<b>2001</b>	66 243	4 386	66,21	116 203	1 754,19
<b>2002</b>	65 748	4 093	62,25	116 412	1 770,58
<b>2003</b>	67 031	3 946	58,87	118 214	1 763,57
<b>2004</b>	77 008	4 427	57,49	136 437	1 771,73
<b>2005</b>	87 273	4 505	51,62	154 086	1 765,56
<b>2006</b>	96 128	4 633	48,20	169 080	1 758,90
<b>2007</b>	106 994	5 007	46,80	189 057	1 766,99
<b>2008</b>	104 212	4 236	40,65	184 468	1 770,12
<b>2009</b>	111 121	4 324	38,91	201 380	1 812,26
<b>2010</b>	116 804	4 045	34,63	211 496	1 810,69

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

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

Ülkemizde yapılan bir çalışmada, 2006 yılı boyunca acil polikliniğine kafa travması nedeniyle başvuran 1787 olgudan kliniğe yatırılan 430 olgu değerlendirilmiş,

TBH'nın en sık iki nedeninin yüksekten düşme (%40) ve motorlu taşıt kazaları (%37) olduğu gözlenmiştir (17).

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

## **2.2. Kafa Travmasının Epidemiyolojisi**

Kafa travmaları, hem gelişmiş ülkelerde hem de ülkemizde görülen çocuk ve genç eriskin ölümlerinin en önemli sebebinin oluşturmaktadır. Trafik kazaları ve yüksekten düşmeler kafa travmalarının en sık görülen nedenleridir. Sonra darp, iş, ev ve spor kazaları gelmektedir. Alkol, çoğunda hazırlayıcı faktördür ve kafa travması geçirenlerin %56'sının alkollü olduğu görülmüştür. Kırsal kesimlerde ve sosyoekonomik seviyesi düşük toplumlarda ise ateşli silah yaralanmaları daha sık görülür (19). Çocukluk çağındaki birçok yaralanma bisiklete binen grupta görülmekte olup, karayolu kazalarından ziyade bisikletten veya yüksekten düşme şeklinde karşımıza çıkmaktadır. Ev içinde ya da ev çevresinde meydana gelen hafif şiddetteki yaralanmalar da genellikle yüksekten düşmelere bağlıdır. Ayrıca düşmeler yaşlı populasyonda da sıklıktır. Bütün çalışmalar 15 ile 25 yaş grubunun yüksek risk altında olduğunu göstermektedir (20).

Cinsiyete göre travmaya daha çok erkeklerin maruz kaldığı anlaşılmaktadır. Kadın erkek oranının 1/3 olduğu bildirilmektedir (19). Spor yaralanmalarına ise daha çok genç populasyonda rastlanmakta ve bunlarda daha az ciddi komplikasyonlar gelişmektedir. Hokey, binicilik, dağcılık ve motor sporlarında ciddi kafa travması

oluşma şansı fazladır (21). Genel travmaya bağlı ölümlerin yarısından kafa travması sorumludur. Amerika Birlesik Devletleri'nde her yıl yaklaşık 2 milyon kafa travması meydana gelmekte ve her 100 bin kiseden 175-200'ünde akut kafa travması (AKT) görülmektedir. Her yıl en az 75 bin kişi bu nedenle hayatını kaybetmektedir. Yapılan çalışmalarda genç yaş populasyonundaki ölümlerde travma birinci neden olarak gösterilmiştir. Tüm yaş gruplarında ise kardiovasküler hastalıklar ve kanserden sonra kafa travmaları üçüncü sırada yer almaktadır (22,23).

Ülkemizde yapılan araştırmalarda AKT sonucu her yıl 100.000'de 300 kişi hastaneye yatmakta ve bunların 9'u ölmektedir (24). Kafa travmasına bağlı ölümlerin %50'si hastaneye ulaşmadan gelişmektedir. Hastanedeki ölümlerin 2/3'ü ise ilk 24 saatte gerçekleşmektedir. Bu ölümlerin 1/3'ü birincil beyin hasarına bağlı iken, 2/3'ü ikincil beyin hasarına bağlıdır. İkincil beyin hasarına bağlı ölümlerin %90'ı kontrol edilemeyen KİBA ile ilgilidir. Son yıllarda, kafa travmalarının fizyopatolojisi hakkındaki bilgilerde artış, yoğun bakımdaki hasta izleme ve bakım tekniklerindeki gelişmelere bağlı olarak mortalite oranı %20'lere kadar azalmış ve prognoz belirgin olarak düzelmiştir (23).

### **2.3. Kafa Travmalarının Sınıflandırılması**

Genel olarak kafa travmaları Glaskow Koma Skoru (GKS) esas alınarak hafif, orta ve şiddetli olarak sınıflandırılır (25,26).

#### **2.3.1. Hafif (Minör) Kafa Travmaları**

Hafif kafa travmalarının tanısında tüm diğer tip travmalarda olduğu gibi önemli olan kliniklerdir. Klinik bulgular; hastanın giriş GKS ölçümü 14 ile 15 olmaktadır. Geçici hafıza kayıpları olabilir. Travma anında sommolans, konfüzyon ve oryantasyon bozukluğu görülebilir. Hemiparezi gibi fokal nörolojik defisitler görülmez (25,26).

#### **2.3.2. Orta Kafa Travması**

Hastanın giriş GKS 9 ile 13 olduğu zaman orta kafa travması olarak tanımlanmaktadır. Bu hastalar komatöz değildir. Ancak göz açmada, kelimeleri

konuşmada veya komutları izlemede yetersizlik tanımlanmıştır. Orta şiddetli kafa travmalı hastalar kafatası kırıkları, beyin parankiminde kontüzyon ve laserasyonları ve bazen diffüz aksonal hasarı (DAH) içerirler. İntrakranyal basınç artışı, epidural ve subdural hematomlar gibi daha sonra gelişebilecek komplikasyonlar için artmış risk içerirler. Sonuçta bu hastalar başlangıçta dikkatli araştırmayı gerektirirler ve sonraki takipleri ara yoğun bakım ünitesinde olmalıdır. Yaşam prognozları genellikle iyidir, fakat iyileşme sıklıkla tanımlanan sekeller ile komplikedir (25,26).

### **2.3.3. Ciddi (Ağır) Kafa Travması**

Ciddi kafa travması giriş GKS 8 ve daha düşük olan hastalardır. Bu hastalar komatöz olarak kabul edilirler. Başlangıçta hastanın gözü açık olabilir, kelimeleri konuşabilir, komutları izleyebilir ancak süratle bilinçleri kapanır. GKS 3 ve 4 olan hastalar kritik yaralanmalı hastalar olarak tanımlanmıştır, bunlar GKS 5 ve 8 olanlara göre daha kötü prognoza sahiptir. Motor komponent GKS tanımlamada diğer iki komponente göre daha önemlidir. Fleksör veya ekstansör postürde olan hastalar ağrıyı lokalize edenlere göre daha kötü prognozludur (25,26).

## **2.4. Kafa Travmasının Fizyopatolojisi**

Kafa travması sonucu meydana gelen yaralanmalar **Primer Beyin Hasarı** (birincil yaralanma) ve **Sekonder Beyin Hasarı** (ikincil yaralanma) şeklinde iki grupta sınıflandırılmaktadır (25,26).

### **2.4.1. Primer Beyin Hasarı**

Kranyum; beyin, kan ve BOS gibi oluşumları saran sert bir kemik yapıdır. Kafaiçi hacim sabit olduğundan, bir kitle gelişirken sırası ile önce beyin omurilik sıvısı ve daha sonra venöz kan azalarak denge sağlanmaya çalışılır. Bu mekanizmaya, kranyum içindeki hacim- basınç ilişkisini, ilk kez ortaya koyan araştırmacıların adına ithafen “Monro- Kellie doktrini” denilmiştir (27). Kafaiçi basıncını normal fizyolojik sınırlar içinde tutabilmek için BOS foramen magnumdan spinal ve serebral subaraknoid boşluklara geçer ve sagittal sinüs yoluyla emilir. Kan ise venöz sistemde toplanarak juguler venler aracılığıyla kranyum dışına çıkışı ve kalbe dönüşü sağlanır (28).

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

Kontüzyon, beynin derin yapılarının hasarı olup komaya kadar varabilen, bilinç kaybı ile seyreden yaygın nörolojik hasara yol açar. DAH'ın daha hafif bir formu olarak kabul edilir. DAH beyin ve beyin sapı boyunca aksonlarda morfolojik ve fonksiyonel hasarla karakterizedir ve beyaz cevherde diffüz dejenerasyona yol açar (32).

“Kup” veya ”kontrkup” kontüzyonlar vasküler harabiyet ile doku harabiyetinin kombinasyonu ile oluşur. Kup kontüzyon, kafatasına direk olarak gelen darbeye bağlı bir kuvvetin etkili olduğu bölgede, kontrkup kontüzyon ise darbeye bağlı kuvvetin etkili olduğu bölgenin karşı tarafında, beynin deforme olup tekrar eski şeklini alması sürecinde meydana gelen negatif basınç sonucu oluşur (29).

Primer beyin hasarı travma sırasında oluşur ve şiddeti hastanın başvuru sırasındaki klinik tablosunu belirler. Subaraknoid kanama, subdural, epidural, intraserebral hematomlar, kontüzyonlar, diffüz aksonal hasar travma sırasında oluşan primer beyin hasarlarıdır (30).

Travmatik intrakraniyal kanamalar ağır TBH bulunan hastaların %25 - 35' inde, orta TBH olan hastaların %5-10'unda görülebilmektedir (1). Epidural hematomlar, daha az sıklıkta görülmekte ve genellikle düşük hızlı künt travmalara bağlı olmaktadır. Epidural hematomun yarısından fazlası kafatasında arteria meningea media ve dallarının kırık ile yaralanma sonucu görülür. Subdural hematom, kanın duramater ile araknoid membran arasındaki subdural mesafede toplanmasıdır ve büyük çoğunluğu venöz kökenlidir. Orta veya ağır kafa travmalarından sonra oluşan intraserebral hematom, genellikle kitle lezyon oluşturur ve çoğu travmadan sonra ancak 24 saatte görünür hale gelir. Kurşun yaralanmaları, perfore yaralanmalar ve depresyon fraktürleri gibi darbenin, kafanın nispeten küçük bir bölgesine isabet ettiği vakalarda da intraserebral hematom görülebilir (31).

#### 2.4.2. Sekonder Beyin Hasarı

İkincil beyin hasarı sistemik ve intrakraniyal olmak üzere ikiye ayrılabilir. Sistemik bulgular; hipoksi, hipotansiyon, hiperkapni, hipertermi, anemi ve elektrolit dengesizlikleri iken, intrakranial ikincil patolojik süreçler ise beyin ödemi, yüksek intrakranial basınç ve felçlerdir. Beyin parenkimindeki birincil hasarın bir tedavisi yoktur. Son yıllarda, ikincil beyin hasarına dair yapılan klinik ve laboratuvar araştırmalar daha önce bilinmeyen ve kafa travmasını takip eden metabolik düzensizlikleri açıklamıştır. Bunlar, daha yeni anlaşılmaya başlanan travmatik beyin hasarının bazı moleküler ve biyokimyasal mekanizmaları ve eksitatör aminoasitlerin rolü; beyindeki serbest radikallerin biyolojisi; sitokinler; nöroendorfinler ve nitrik oksidin etkilerini içermektedir. (25,26,74,75).

Kafa travmalarından sonraki fizyopatolojik süreç bir takım intrakranial dinamiklere bağlı olarak değişirler. Bu dinamikler: 1) İntrakranial hipertansiyon 2) Serebral kan akımı ve metabolizma değişimleri 3) Serebral ödem ve 4) BOS dinamiği değişimleridir. Serebral kan akımı (SKA) 100 gram beyin dokusuna dakikada mililitre olarak gelen kan akımıdır. Ortalama SKA; mikst kortikal akım için 53 ml/100gr/dk, beyaz cevher için 100 ml/100gr/dk ve gri cevher için 80 ml/100gr/dk'dır (33).

SKA 18 ml/100gr/dk'nın altına düştüğünde beyin elektriksel aktivitesi bozulur. Bu seviyede sinaptik ileti durmakla birlikte hücre membranına bağlı iyon pompaları görevlerini sürdürürler. Akım 10 ml/dak /100 g doku'nun altına düştüğünde ise transmembran iyon değişimi durur; ekstrasellüler sıvıdaki potasyum konstrasyonu, intrasellüler sodyum ve kalsiyum miktarı artar ve hücre ölür. 10 - 18 ml/dak /100 g doku arasındaki serebral kan akımı değerleri "penumbra" olarak isimlendirilen bölgeyi ifade eder ve kısa sürede reperfüzyon sağlandığında kalıcı hasar olmadan düzelme olur (34).

Serebral perfüzyon basıncı, ortalama arteriyel kan basıncı ile kafaiçi basınç arasındaki farktır. Bu fark sıfır olduğunda serebral kan akımı durur. Akut kafa travmalı hastalarda, serebral dokuların kanlanması için gerekli olan perfüzyon basıncı 70 mmHg'nın üzerinde olmalıdır. 50 mmHg'nın altına indiğinde hipoksi, 40 mmHg'nın

altına indiğinde iskemi oluşur ve beyinde otoregülasyon bozularak irreversibl değişiklikler başlar. (35)

Kafa travmasında prognozu etkileyen faktörlerden birisi de intrakranial basınçtır (İKB). İKB'in normal değerleri erişkinlerde 0–10 mmHg (1 mmHg = 136 mmH<sub>2</sub>O)' dır. Pratikte normalin üst sınırı yeni doğan döneminde 3 mmHg, 5 yaşına kadar 5 mmHg, erişkinde ise 15 mmHg' dir (36). İKB' nin 15 - 22,5 mmHg' ya kadar yükselmesi hafif artış olarak kabul edilir ve tedavi gerektirmez. Ancak İKB 'nin 30 mmHg üzerinde olması orta derecede kafaiçi basınç artışı kabul edilir ve tedavi gerektirir. 37.5 mmHg üzerindeki basınçlar ağır kafaiçi basınç artışı bulgusudur. Hemen daima serebral elektriksel aktivite azalması ve serebral iskemi bulguları görülür. İKB'nin, 60 mmHg üzerinde seyretmesi halinde beyin ölümü gelişir (27). İKB arttığında önce kan, sonra da BOS kafa içi boşluğunu terk eder ve bunların terk ettiği yeri sıkışmış beyin dokusu doldurur ve herniyasyon tabloları oluşur. Kafa travmalarının tüm tedavilerinde amaç İKB'i azaltmak olmalıdır (31). Kafa travmalarında İKB'in normal sınırlarda tutulması, mortalite ve morbiditeyi düşürmektedir.

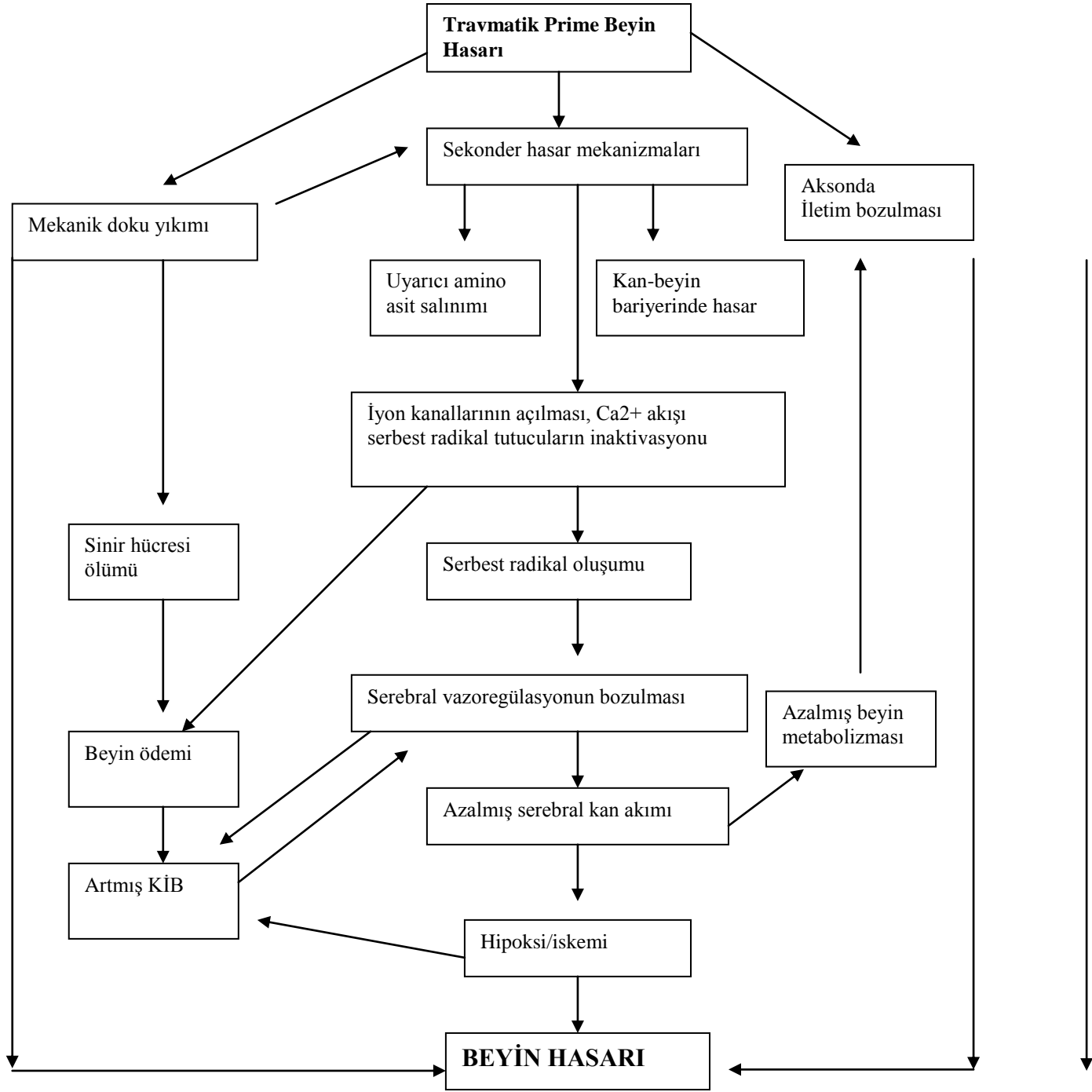
Serebral otoregülasyon sistemik arteriyel basınç değişikliklerine karşı beyin kendi gereksinimlerine göre kan akımını düzenlemesi olarak tanımlanabilir. Ağır kafa travmasından dolayı kaybedilen hastaların %90'dan fazlasında beyinde iskemik hasarlar oluşur. Serebral iskemi, sekonder beyin hasarlarının en çok bilinen ve önlenabilir bir nedenidir. Posttravmatik serebral iskemiden sorumlu faktörlerin başında ise yüksek İKB, sistemik arteriyel hipotansiyon ve serebral ödem gelmektedir (33).

Hipoksi ve hipotansiyon sekonder beyin hasarının oluşmasında temel rol oynamaktadır. Travmadan sonraki ilk 24 saat içinde serebral kan akımı normal bireylerdekinin yarısına kadar inmekte ve iskemik sınırlara varmaktadır. Yapılan otopsilerde %80 oranında posttravmatik iskemik lezyonlara rastlanmıştır (26,30,31). Beyin perfüzyon basıncındaki düşüş, intrakraniyal basıncın artması veya sistemik arteriyel basıncın azalmasına bağlıdır. Sonuçta serebral dolaşım zarar görebilmektedir. Eğer sistemik hipoksi mevcutsa beyin oksijenasyonunun daha fazla tehlike altında olduğu söylenebilir (37)

## **2.5. Sekonder Hücre Hasarında Temel Biyolojik Mekanizmalar**

TBH sonrası iyon kanallarının açılması, hücre içine kalsiyum akışı, serbest radikal bağlayıcılarının inaktivasyonu, beyin ödemi ve serbest radikal oluşumu beyin hasarına neden olur (38).

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



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

### 2.5.1. Beyin Ödemi

Ağır kafa travması serebrovasküler dolaşımdaki otoregülasyonu bozarak ödem gelişmesine yol açar. Beyin ödemi, ödem oluşumunun nedenine ve yerine göre (intraseellüler veya ekstrasellüler) farklı birçok alt gruba ayrılabilir.

**Vazojenik ödem:** Travmaya sekonder kan-beyin bariyerinin (KBB) bütünlüğünün bozulması ve damar içi hidrostatik basınç etkisiyle serum proteinleri hücreler arası boşluğa sürüklenir. Bu geçiş suyu da beraberinde taşır. Birikim daha çok beyaz cevherde olur. Vazojenik ödem 6. saatten sonra gelişir ve 12-24'üncü saatler arasında en yüksek seviyeye çıkar. Kontüzyonların çevresindeki perifokal ödem vazojenik tiptedir (39).

**Sitotoksik (sellüler) ödem:** Sellüler ödem olarak da adlandırılan sitotoksik ödem hücrel metabolizmanın bozulması ile meydana gelir (40, 41, 42, 43). Başlıca nedenleri serebral iskemi, travma ve toksinlerdir. Enerji yetmezliği hücre membranındaki Na/K pompasının çalışmaması ile sonuçlanır. Hücre içinde sodyum ve su birikmeye başlar (42). İskemi neticesinde eksitör amino asit reseptörleri, glutamatın sinaptik aralıkta birikmesi sonucu aşırı uyarılırlar. Böylece önce sodyum ardından da kalsiyum yüksek miktarlarda hücre içine girer. Sodyum ile birlikte suyun hücre içine sürüklenmesi sonucu hücre şişer. Kalsiyumun fosfolipazları uyarmasıyla hücre membranı parçalanır. Membranı oluşturan yağ asitlerinin metabolize olmasıyla ortaya çıkan serbest radikaller ve lipid peroksidleri kısır bir döngüyle membran hasarını artırır (43). Geri dönüşümü olmayan hücre hasarı meydana gelmeden enerji yeniden sağlanabilirse sitotoksik ödem kendiliğinden çözülebilir. Hücrel Adenozin trifosfat (ATP) düzeyi normalin %10'unda iken bile sodyum/potasyum pompası %50 kapasite ile çalışabilir. Reperfüzyon gerçekleşmezse geri dönüşümsüz

hasar oluşur (44). Vazojenik ödem başlıca beyaz cevheri tutarken, sitotoksik ödem gri cevheri tutar (40, 41, 42, 44). Deneysel olarak uygulanan trimetil-kalay ve heksaklorofen gibi toksinlerde sellüler ödeme neden olurlar. Klinikte fulminan hepatik hasar ve ilerleyici ensefalopati ile Reye sendromunda sitotoksik ödem gelişir (40, 43).

**İnterstisyel ödem:** Hidrosefalide olduğu gibi ventrikül içi basınç, doku basıncından yüksek olduğunda BOS, ependimden periventriküler beyaz cevherdeki hücrelerarası alana geçer. Vazojenik ödemden ödem sıvısının BOS özelliğinde olması ve KBB'nin sağlam olmasıyla ayrılır (43, 44).

**Hidrostatik ödem:** Akut olarak gelişen hipertansiyon olgularında damar yatağındaki yüksek basıncın kapillerlere yansması sonucunda vazodilatasyon gelişir. Hidrostatik ödem kapiller yatakta gelişen vazodilatasyon neticesinde transüda mahiyetindeki proteinden fakir sıvının hücrelerarası alanda toplanması ile meydana gelir (17, 18). Bu tip ödemde vazojenik ödemden farklı olarak ekstrasellüler alana sızan ödem sıvısı proteinden zengin değildir (40, 41, 43). Arteriyovenöz malformasyon ameliyatlarından sonra çevre dokuda görülebilen normal perfüzyon basıncının geri dönmesi tablosu bu ödem tipine örnektir (43). Starling (40, 43), yaklaşık yüzyıl kadar önce, normal koşullarda, arteriyel kapillerden filtre olan sıvı miktarına eşit sıvının kapillerlerin venöz ucundan geri emildiğine işaret etmiştir. Buna göre, plazma hidrostatik basınç ve doku kolloid osmotik basıncı'nın toplamı, doku hidrostatik basıncı ve plazma kolloid osmotik basıncının toplamına eşittir. Kapiller hidrostatik basıncındaki artış hidrostatik ödem ile sonuçlanır (40, 41).

**Osmotik ödem:** Beyin dokusu osmotik basıncının plazma osmotik basıncından yüksek olması durumunda suyun hücre içinde ve hücrelerarası alanda birikmesi ile hipoosmotik ödem gelişir. Hipoosmotik ödem gri ve beyaz cevheri birlikte tutar (40, 41). Deneysel olarak peritoneal kaviteye distile su enjeksiyonu ile klinikte ise uygunsuz ADH sendromu, serebral tuz kaybı sendromu, üremik hastalarda hemodiyaliz sonrası aşırı sodyum kaybı sonucu hipoosmotik ödem gelişebilir (41, 43, 44).

Kafa travmasında oluşan beyin ödemi, vazojenik ve sitotoksik ödemdir. Son zamanlarda, in vitro araştırmalar, eksitator aminoasitler, araşidonik asit, asidozis ve potasyum iyonlarındaki değişiklikler ile hem vazojenik hem de sitotoksik ödemin ikincil beyin hasarına yol açtığı ortaya çıkmıştır (45).

### 2.5.2. Kan Beyin Bariyeri (KBB)

KBB, beyinin ekstrasellüler ortamının kontrol altında olmasını sağlayan bir yapıdır. Nöronların elektrofizyolojik özelliklerini sürdürebilmeleri için elektrolit dengesinin sağlanması gerekmektedir. Beyinin özel yapıdaki bu endoteli, iyon transportunu ve beyin fonksiyonları için gerekli metabolitlerin iki yönlü hareketini yönetir. Dolaşım ile beyin dokusu arasındaki iyon, metabolik maddeler ve sıvı değişimi esas olarak kapiller boyunca yapılmaktadır (46). KBB'nin ultrastrüktürel yapısı incelendiğinde; endotel hücrelerin pentalaminar sıkı bağlantılar ile birbirine kenetlendikleri, kapiller bazal membranın kesintisiz devam ettiği ve astroglial

uzantılarla desteklenmiş olduğu, endotelial hücrelerin bol miktarda mitokondri içerdiği, mikropinositik aktivitelerinin kısıtlandığı ve fenestrasyonlarının olmadığı gözlenmektedir (47). Serebrovasküler endotelin geçirgenliğinin çok düşük olduğunu gösteren en önemli özellik hücreler arası sıkı bağlantı ve vezikül sayısının az olmasıdır. Yarı geçirgen bir lipid membran olarak işlev gören beyin kapiller endotel membranı, yağda eriyen moleküllerin ve O<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub> gibi gazların geçişine izin verir. Buna karşın polar ve büyük maddeler geçemezler. Maddelerin beyine pasif difüzyonla geçişi, maddelerin moleküler boyutları, elektrik yükleri, yağda eriyebilme gibi kimyasal özelliklerine bağlıdır. Bir maddenin yağda eriyebilir olması onun KBB'den geçmesini sağlayan en önemli kimyasal özelliğidir. Aminoasitler, glikoz, biyolojik aminler ve diğer esansiyel besinler membran taşıyıcıları ile KBB'den geçebilirler. Kapiller endoteldeki transportta görevli taşıyıcı moleküllerin ve membrana bağlı enzimlerin dağılımında, belirgin bir şekilde apikal-bazal fark vardır. Son çalışmalar beyin endotelindeki porların açık olmadığını, fakat bu porların c-AMP, c-GMP, protein kinaz C ve araşidonik asit gibi ikincil haberci sistemler aracılığı ile uyarılarak açıldığını göstermiştir (48). Kafa travmasından sonra ortaya çıkan serebro-vasküler permeabilitenin artışı şu mekanizmalarla açıklanabilir:

- Endotel hücreler arasındaki sıkı bağlantıların ayrılması,
- Veziküler transportun artması,
- Transendotelial kanalların veya porların genişlemesi,
- Endotel hücre membranlarının biyokimyasal veya yapısal değişikliği (47).

### **2.5.3. Eksitotoksisite ve Kalsiyuma Bağımlı Hücre Hasarı**

Travma sonucu gelişen birincil beyin hasarına bağlı yaygın nöronal depolarizasyon, ekstrasellüler glutamat artışı ve glikoliz meydana gelir (49, 50). İkincil iskemi sonucu ise ATP üretimi azalır, bunun sonucunda homeostazis işlevinden sorumlu transmembran Na/K pompasının çalışması engellenir. Sonuçta ekstrasellüler sodyum seviyesi düşer, Na/glutamat kotansportu tersine döner ve ekstrasellüler glutamat artar. Membran geçirgenliği ve fosfolipaz aktivitelerin artması sonucu hücrelerden glutamat sızar. İntrasellüler sodyum yoğunluğunun artması sonucu sodyum hücre yüzeyindeki reseptörlere bağlanarak kalsiyum kanallarının açılmasına ve difüzyonuna neden olur. Bu da hücre içine su girişini artırır. Sonuçta sensitif reseptörler

aktive olarak glutamat salınımına neden olur. Bu kör döngü hücre ölümüne neden olur (51, 52).

Travmanın mekanik etkisi elektrolit dengesi değişikliklerine, enerji yetersizliğine, nöronlarda depolarizasyona neden olur. Ekstrasellüler kalsiyum artar. Merkezi sinir sistem eksitatörleri glutamat ve aspartatı da içeren anormal nörotransmitter salınımı başlar. Sürece eklenen biyokimyasal ve nörokimyasal olaylar sonucu hızla lipoliz, proteoliz, hücre membranı bozulması, hücre iskeletinde bozulma ve fosforilasyon meydana gelir. Her ne kadar travmadan geniş ölçekte nöronlar ve fonksiyonel bağlantıları etkilenmekteyse de, glial doku ve serebral damarların da etkilenmesi söz konusudur. Bu nedenle primer serebral travma ile tabloya geç dönemde eklenen hücresel apoptoz, sekonder aksotomi, Wallerian dejenerasyonu, global ve rejijonal hücresel iskemi birbiriyle bağlantılıdır. Travmatik ve iskemik mekanizmalar arasındaki etkileşim, hasarlanma sürecinin çok erken döneminde oluşur (53).

Beyaz ve gri cevherdeki sekonder hasarın ilerlemesinde, anormal kalsiyum dengesi önemli rol oynamaktadır. Sinir hücre hasarında eksitotoksik hücre ölümü, programlanmış hücre ölümünün başlaması ve postsinaptik reseptör modifikasyonları ile ilişkilidir. Aksonal hasarda kalsiyum, aksonlar arasındaki bağlantının kesilmesi ile sonuçlanan olaylar kaskadını başlatır. Hem sinir hem de aksonal hasarda hücreye fazla kalsiyum girişi erken mitokondriyal şişme ile ilişkilidir (54). Mitokondri de fazla kalsiyum birikmesi kendi membranında depolarizasyona, membran permeabilite geçiş porlarının açılmasına ve programlanmış hücre ölümü faktörlerinin salınımına başlamasına neden olur (55). Mitokondriyal fonksiyonun kaybolması yalnız kalsiyum tamponlama kapasitesini elimine etmez, aynı zamanda ATP bağımlı iyon pompalarının bozulması ile sonuçlanan kalsiyum akışına katkıda bulunur (56).

Beyin travmasını takiben uyarıcı bir nörotransmitter olan glutamatın hücre dışı konsantrasyonu artar (5). Presinaptik membrana bağlı iyon pompalarının bozulması ve kalsiyum aracılı ekzositoz, nöronlardan depolarizasyona bağlı glutamat salınımına neden olur (6). Bu fazla nörotransmisyonun hücre içi kalsiyum konsantrasyonunun toksik düzeyde artışına katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Glutamat reseptörleri kimyasal agonistlerine duyarlılıklarına göre AMPA ( $\alpha$ -amino-3-hidroksi-5-metil-4-isoksazolepropionik asit) veya NMDA (N-metil-D-aspartik asit) reseptörleri olarak

sınıflandırılır. Kortikal nöronlara travmatik hasar AMPA reseptör agonistlerine artmış iletim cevabına yol açar. Hasarlı nöronlarda daha fazla AMPA reseptör iyon iletimi, güçlü hipereksitabilite, hücre içi serbest kalsiyum konsantrasyonlarında artış görülür ve diğer toksik olmayan konsantrasyonlardaki sentetik glutamat reseptör analoglarına duyarlılık gösterirler (57).

AMPA reseptör duyarsızlaşmasında azalma veya fazla duyarlılık olduğunda, travmadan sonra sinaptik glutamatın kısa süreli artışına bağlı nörotoksisite hipereksitabiliteye, epileptik aktiviteye veya kalsiyuma bağlı hücre şişmesine, hücre hasarı ve ölümüne yol açabilir (58). Sinaptik glutamat ile birleştiğinde, hasarlı glia ve enflamatuar hücrelerden salınan TNF- $\alpha$  tarafından kompozisyonu yeniden düzenlenen AMPA reseptörleri, hasar sonrası kalsiyumun aşırı yüklenmesine yol açar. Bir enflamatuar mediatör ve glutamaterjik sinir iletimi arasındaki bu ilişki, AMPA reseptörlerine bağlı gecikmiş eksitotoksisite için yeni bir ışık tutmaktadır (59).

Unterberg ve ark. (60) 2004 yılında yaptıkları çalışmalarda travmatik hasarlı dokuda vazojenik ve sitotoksik beyin ödemi artırarak maddeler gösterilmiştir. Glutamat, hidrojen iyonları, potasyum iyonları, kalsiyum iyonları, araşidonik asit ve metabolitleri, serbest oksijen radikalleri, histamin ve kininler bu maddeler arasındadır.

#### **2.5.4. Metabolik Disfonksiyon ve Laktat**

Travmatik beyin hasarından sonra bazı hücreler mekanik olarak hasar görür ve bu nedenle bozulmanın değişik basamaklarına maruz kalır. Direkt olarak hasar görmeyen diğer hücreler intrasellüler ve ekstrasellüler çevrede travma sonrası değişikliklere maruz bırakılırlar. Bu durumun bir sonucu iyonik homeostazis kaybıdır ve bu hücreler üzerinde büyük bir enerji gereksinimi ortaya çıkararak normal iyonik dengeyi tekrar sağlamak için pompalama mekanizmalarını aktive eder. Bu ekstra enerjiyi kazanmada kullanılan temel yakıt glikozdur (61). Travma sonrası hiperglikoz ve laktat birikimi görülür. İntrasellüler laktik asit meydana gelir. Fazla laktik asit hücre ölümüne yol açabilir (62).

### 2.5.5. Enflamasyon

SSS'nin dış uyarılara karşı enflamatuvar yanıt verebildiği son 20 yıldır düşünülmektedir. Bu zamana kadar beyin dokusu, lenfatik sistemi olmadığı ve kan beyin bariyerinin (KBB), hücreler ve çözülmüş maddelere karşı geçirgen olmadığı için immünolojik açıdan ayrıcalıklı olarak değerlendirilmekteydi (63). Yapılan çalışmalar, TBH'dan sonra KBB'den immün hücrelerin özellikle de lökositlerin göç ettiğini göstermiştir (64). İmmünolojik açıdan ayrıcalıklı olma teorisinin temelinde olan KBB'nin kontrollü geçişinin bozulması, travmadan sonraki immünolojik olaylarda kolaylaştırıcı faktör olarak düşünülmektedir. Günümüzde iç doku bileşenleri ile devam eden nöroenflamasyon olarak anlatılmaktadır (65).

TBH, son zamanlarda SSS'nin nöroinflamatuvar bir hastalığı olarak değerlendirilmektedir. Beyinde erken enflamasyonun göstergesi aktive mikrogliaların, nötrofillerin ve ödemin bulunmasıdır. Mikroglia, immün reaktif denetleyici bir hücre gibi davranır ve patojenlerin tutulması, konakçı savunması ve doku onarımı için gereklidir (66).

Travmayı takiben mikroglia, periferik makrofajdan morfolojik ve immunolojik olarak ayırt edilemez hale gelir (67). Sık kullanılan nöroenflamasyon modellerinde mikroglianın interlökinler ve reaktif oksijen türleri (ROT) gibi proenflamatuvar moleküllerin ana kaynağı olduğu bildirilmiştir (68).

Deneyel fokal serebral hasarda immün sistemin serebral cevabı tanımlanmışsa da, TBH sonrası ilk 24 saatte nötrofilik enfiltrasyon ve 3–5 günde makrofajlarla takviye edilen enflamatuvar sürecin gerçekleşmesi beyin kontüzyonuna bağlıdır (69). Buna karşılık deneyel diffüz aksonal hasarda, sistemik dolaşımdan akut nötrofil cevabı olmadan astrosit ve mikroglianın immünaktivasyonu ve periferik makrofajların enfiltrasyonu gösterilmiştir. Bu immün reaksiyonlardaki farklılık KBB'deki değişik derecelerdeki bozulmalardan ya da kişinin gösterdiği immün yanıtta kaynaklanabilir. Birçok deneyel TBH araştırması fokal hasar modellerine odaklanmakla birlikte, DAH'daki immün yanıt son yıllarda aydınlanmaya başlamıştır (70).

Çeşitli immün ve immün olmayan hücrelerden sistemik ve intratekal üretilen sitokinler, periferden hematojen hücrelerin takviyesi, serebrovasküler geçirgenliğin

artması ve SSS'deki kalıcı hücrelerin aktivasyonunun devam etmesi ile nöroenflamasyona aracılık ederler (71). Bu mediatörler, yalnızca nöroenflamatuvar yanıtın yayılmasından sorumlu değil aynı zamanda onun varlığının bir göstergesidir. Daima hasarla eş anlamlı olmayan sitakinlerin nöroprotektif ve nörotrofik etkileri gösterilmiş olmakla beraber sinir gelişimi ve normal SSS fonksiyonlarının sürdürülmesi içinde gerekli oldukları iyi bilinmektedir (63).

İnterlökin-10 (IL-10) ve transforme edici (dönüştürücü) büyüme faktörü beta (TGF- $\beta$ ), immünsüpresif etkileri olan antiinflamatuvar sitokinlerdir. TNF- $\alpha$ , IL-1 ve interferon- $\gamma$  gibi proinflamatuvar sitokinleri baskılayarak etkilerini gösterirler (72). IL-10, santral nöroenflamasyonu azaltırken politravmalı hastalarda periferik olarak immünsüpresyona yol açar. Multitravmalı hastalarda bu etki çok önemlidir, çünkü sistemik antiinflamatuvar yanıtlar klinik olarak enfeksiyona yatkınlığı arttırmak gibi sekonder beyin hasarına katkı sağlayabilir. Bunun yanında antiinflamatuvar sitokinin kendisi nöroinflamasyona bağlı sekonder beyin hasarını azaltabilir. Beyin dokusunda sitakinlerin üretiminin artması lokal sonucu iyileştirirken, sistemik olarak üretilmesi genel sonucu kötü etkileyebilmektedir. Bu da intraserebral ve periferik immunolojik olaylar arasındaki ilişkinin dikkat çekici bir özelliğidir. Lökosit iletişimi ve göçündeki rolleri ile bilinen kemokinler, TBH'dan sonra periferik lökositlerin göçünü başlatırlar. Yapılan çalışmalarda kemokinlerin intraserebral üretimi gösterilmiştir (73).

#### **2.5.6. Oksidatif Hasar**

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

bu kadar aşırı oluşması travma sonrası nöronal dejenerasyon ve ölümden önemli bir rol oynar (74, 75).

Serbest oksijen radikalleri TBH'dan sonra radikal zararın oluşumu ve artmasında belirli bir öneme sahiptir. Beyin geniş lipid içeriği ve yüksek oranlı okside edici metabolizmasıyla birlikte, oksijen radikal aracılı hücresel yıkım için mantıksal bir hedefdir. Oksijen serbest moleküllerin üretimine ilişkin çeşitli yollar bulunmaktadır. Bunlar araşidonik asit metabolizması, mitokondriden kalsiyum nedenli çıkış, katekolaminin oto-oksidasyonu, ekstrasöz hemogloblin bozukluğu ve ksantin oksidaz aktivasyonudur. Oksijen radikallerini yan ürün olarak üreten araşidonik asit yolu, travmatik hasarı takip eden serbest radikallerin tahminen en etkin kaynağıdır. Eksitator aminoasit çıkışının neden olduğu kalsiyumun hücre içine akışı çok sayıda zararlı proteazları ve lipazları aktive eder (örneğin fosfolipaz A<sub>2</sub>, lipooksijenaz ve siklooksijenaz). Sonuç olarak, bu enzimler araşidonik asidi; tromboksan A<sub>2</sub>, prostaglandinler, lökotrienler ve serbest aminoasitlere dönüştürür. Bu bozulma ürünleri serbest oksijen radikalleri üretir (76).

Hücre zarları oksidasyona duyarlı ve doymamış yağ asitlerince zengin olan fosfolipidleri içerirler. Serbest radikaller, oksijen varlığında doymamış yağ asitlerinin çift bağlarını kırarak zincirleme bir reaksiyon meydana getirirler. Yeni oluşmuş kimyasal radikaller tükenene kadar bu reaksiyon devam eder. Hücre membran stabilizasyonu bozulur, permeabilite etkilenir, membran potansiyeli oluşturabilme yeteneği zarar görür. Hücre içinde aşırı kalsiyum birikir ve hücre ölümü olur (77).

### **2.5.7. Apoptozis**

Beyin hasarından sonra iskemi ve hücre ölümünün %50'sinden ve her durumda da bu süreci başlatan hücre içi ve hücre dışı sinyallerden apoptozis sorumlu olabilir. Memeli hücrelerinde başlıca iki apoptozis yolu tanımlanmıştır; 1) Fas/TNF-R reseptör yolu ve 2) Mitokondriyal yol. TBH'daki apoptotik süreç için kesin mekanizmalar tam belli değildir. Aksonlarda mitokondriyal sitokrom C salınımı Büki ve ark. (54) tarafından tanımlanmıştır. Genel olarak, mitokondri içi zarından sitozole salınan sitokrom c, mitokondriye bağlı apoptozis yolunu başlatır. Sitozolda sitokrom c, apoptozis aktive edici faktör-1, kaspaz-9 ve deoksiadenozintrifosfata bağlanır ve ardı

sıra meydana gelen; kaspaz-3 aktivasyonuna, daha sonra (poliADP-riboz) polimeraz gibi substratından ayrılmasına, endonükleazların aktivasyonuna ve son olarak DNA'nın yıkılmasına yol açar. Bu nedenle mitokondriden sitokrom c salınımına yol açan mekanizmaların aydınlatılması akut kafa travmasında apoptozisin anlaşılmasında önemlidir (78).

## 2.6. Kafa Travmalarında Tanı

Acil servise getirilen AKT'li hastaların %45'inde arteriyel pO<sub>2</sub> 65 mmHg'dan düşük, %35'inde sistolik kan basıncı 85 mmHg'dan az ve %12'sinde anemi tesbit edilmiştir (79). Bu hastalarda hipoksi, hipotansiyon ve aneminin bulunması ikincil beyin hasarı yönünden büyük risk taşımaktadır. Kardiopulmoner fonksiyonlar kontrol altına alındıktan sonra hızla nörolojik muayene yapılmalıdır.

**Nörolojik Muayene:** Halen kafa travmalı hastaların takibinde en önemli değerlendirme yöntemidir. Hastalardan veya hasta yakınlarından iyi bir anemnez alınmalı, kan basıncı, nabız, solunum ve kan gazı takibi yapılmalıdır. Şuur seviyesi, pupiller, motor fonksiyonlar ve göz hareketleri incelenir. Kafa travması ile birlikte olabilen metabolik patolojiler şuur baskılayabileceğinden hatırd tutulmalıdır (80).

Bugün pek çok nöroşirurji kliniğinde beyin hasarının şiddetini pratik olarak en iyi gösterdiği kabul edilen Glasgow Koma Skalası (GKS) kullanılmaktadır. GKS, şuur, travmanın şiddeti ve beyin korteksinin fonksiyonları hakkında önemli bilgiler verir. İlk olarak Teasdale ve Jennett'in (81) tanımladığı GKS, nörolojik takibi göstermek için yaygın olarak kullanılmaktadır (Tablo 2). Göz açma, motor ve konuşma fonksiyonlarının basitçe değerlendirilmesi esasına dayanır ve AKT'lerinde prognostik değeri vardır. GKS skoru kabaca 8 ve altında ise ağır kafa travması, 9 ve 12 arasında ise orta kafa travması, 13 ve üstünde ise hafif kafa travması olarak kabul edilir (82).

**Tablo 2:** Glasgow Koma Skalası (Teasdale ve Jennet;1974)

Göz açma (G)	Skor	Motor cevap (M)	Skor	Sözel cevap (S)	Skor
Kendiliğinden	4	Emirlere uyar	6	Oryante	5
Sesli uyarıyla	3	Ağrıyı lokalize eder	5	Konfüze	4
Ağrılı uyarıyla	2	Ağrı ile çeker	4	Uygunsuz cevap	3
Cevap yok	1	Fleksör cevap	3	Anlaşılmaz ses	2
		Ekstensör cevap	2	Cevap yok	1
		Cevap yok	1		

G+ M+S = 15 (Sağlıklı Birey)

**Radyolojik çalışmalar:** Endikasyona göre şu tetkikler yapılmaktadır (82).

- Direkt kafa grafileri
- Bilgisayarlı beyin tomografisi
- Manyetik rezonans görüntüleme
- Transkraniyal Doppler
- Anjiyografi
- Elektroensefolografi
- Pozitron Emisyon Tomografi
- Beyin sapı uyarılma potansiyelleri
- Kraniyal ultrasonografi

## 2.7. Kafa Travmalarında Tedavi

Kafa travmalı hastaların takip ve tedavisinde iki temel amaç vardır. Birincisi, nörolojik ve sistemik dengenin sağlanması, diğeri ise nörolojik bozulmanın erken tespitidir. Bunun için üzerinde durulması gereken noktalar; yeterli SPB'nin temini ve KİB'in düşürülmesi, hipoksi, hipotansiyon, epilepsi, elektrolit dengesizliği, koagülasyon bozuklukları ve infeksiyon gibi sebeplerden kaynaklanan sekonder beyin hasarının önlenmesi veya azaltılmasıdır (83, 84).

Nörolojik muayene, halen kafa travmalı hastaların takibinde en önemli değerlendirme yöntemidir. Ayrıca hastalardan veya hasta yakınlarından iyi bir anemnez

alınmalı, kan basıncı, nabız, solunum, kan gazı ve ates takibi yapılmalıdır (85). Genel olarak;

- a- Dolaşımın düzenlenmesi ve ortalama arteriyel kan basıncının (OAB) artırılması,
- b- Solunumun düzenlenmesi ve arteriyel oksijenizasyonun sağlanması,
- c- Basın 30-35 derece kaldırılması (semifowler pozisyonuna getirilmesi),
- d- Epilepsi profilaksisi,
- e- KİB monitörizasyonu ve gerekirse BOS drenajı,
- f- Osmotik tedavi (mannitol 0.25-2mg/kg),
- g- Diüretikler: Bunlar negatif su balansına yol açarak dehidratasyon sağlarlar. Aynı yolla, aynı zamanda hemokonsantrasyona da neden olurlar. Diüretikler ayrıca BOS sekresyon oranını azaltırlar.
- h- Barbitüratlar
- i) Hipotermi: BKA ve oksijenin serebral metabolizma hızını azaltarak KİB’i düşürür.
- J) Hiperventilasyon: Arteryel PaCO<sub>2</sub> 30-35 mmHg civarında tutularak serebral damarlarda vazokonstriksiyon ile kan konjesyonu ve KİBA kısmen önlenir.
- k) Steroidler : Kafa travmalı olguların tedavisinde deksametazon kullanılmaktadır.

Steroidlerin plazmadaki yarılanma ömrü 3 saat kadardır. Plazma proteinlerine en az bağlanan glukokortikoiddir. BOS yapımını azalttığı, endotelial hücre fonksiyonunu doğrudan etkileyerek kapiller permeabiliteyi düzelttiği, membran stabilizasyonu yaparak serbest radikal yapımını azalttığı, poliansatüre yağ asitlerini inhibe ettiği, lizozomal aktiviteyi baskıladığı, BOS absorpsiyonunu subaraknoid mesafede veya araknoid villilerde enflamasyonu azaltarak kolaylaştırdığı ileri sürülmektedir. Özellikle vazojenik tipte ödeme etkilidir. Deksametazon, 8-16 mg hücum dozundan sonra 6 saat arayla 4-6 mg uygulanır (86, 87).

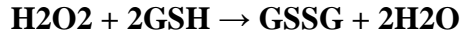
l) Antioksidanlar: Organizmalar, serbest radikallerin oluşumu ve bunların meydana getirdiği hücre hasarını önlemek için birçok savunma mekanizması geliştirmişlerdir. Bunlar “**antioksidan savunma sistemleri**” veya kısaca “**antioksidanlar**” olarak adlandırılırlar (88). Antioksidanlar hücrenin sitozolik ya da membran kısımlarında veya ekstrasellüler ortamda bulunabilirler (89).

Antioksidanlar, endojen (doğal) ve ekzojen kaynaklı olmak üzere iki ana gruba ayrılabilir gibi, enzim ve enzim olmayanlar şeklinde de sınıflandırılabilirler (90, 91).

### 2.7.1. Enzimatik olan antioksidan sistemler

**a- Süperoksit dismutaz (SOD):** Süperoksit dismutaz; süperoksit radikallerinin oksijene ve hidrojen peroksite dismutasyonunu katalizleyen bir metalloproteindir (92, 93). Bir antioksidan olarak SOD'nin önemi, Mc Cord ve Fridovich'in (94) 1968'de yaptığı araştırmalarında ortaya konulmuştur. Organizma, geçirmiş olduğu travma neticesinde biriken süperoksit radikallerini antioksidanlar vasıtasıyla ortadan kaldırmaya ve bu yolla travmaya cevap vermeye çalışır. SOD bir antioksidan enzimdir ve organizmanın travmaya cevabı olarak artış göstermesi beklenir. Dokudaki miktarı travmanın şiddetiyle orantılıdır.

**b- Selenyum Bağımlı Glutasyon Peroksidaz (Se-GPx):** Prostetik grup olarak Se taşımaktadır. Bu nedenle metalloenzim grubunda değerlendirilir. Aşırı H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> varlığında indirgenmiş (redükte) glutasyonun (GSH) okside glutatyona (GSSG) oksidasyonunu katalize eder ve bu arada H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> de suya dönüştürülerek detoksifiye edilmiş olur (95).



**c- Glutasyon Redüktaz (GSHrd)**

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

### 2.7.2. Non-Enzimatik antioksidan sistemler

**a- C Vitamini (Askorbik asit)**

**b- E Vitamini:**  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  ve  $\delta$  olarak dört tokoferolün karışımıdır.  $\alpha$ -tokoferol doğada en fazla bulunan ve biyolojik etkisi en fazla olan tokoferoldür. Antioksidan etkisi en fazla olan  $\alpha$ -tokoferoldür. Yapısındaki hidroksil gruplu aromatik halka vitaminin kimyasal olarak aktif kısmını oluşturur. En yüksek E vitamini konsantrasyonu, mitokondri ve mikrozom gibi membrandan zengin hücre kısımlarında bulunur. Miyokard membranındaki miktarı da fazladır. Hücre membranındaki fosfolipitlerde bulunan çoklu doymamış yağ asitlerini serbest radikal etkisinden koruyan ilk savunma elemanı E vitamindir. Bir molekül E vitamini 100 molekül yağ asiti peroksidasyonunu engelleyebilir. E vitamini O<sub>2</sub><sup>-</sup>, HO<sup>-</sup>, singlet O<sub>2</sub>, lipid peroksit radikallerini ve diğer radikalleri temizler.  $\alpha$ -tokoferol; etanol, karbon tetraklorür, parasetamol, kalsiyum desarji ve diğer uyarıcılarla oluşan hepatosit peroksidasyonunu inhibe eder. Deneysel olarak oluşturulan beyin iskemisinde E vitamini seviyesinin azaldığı, reperfüzyonda ise

dışardan verilen E vitamininin peroksidatif hasarı önlemede yardımcı olduğu gösterilmiştir (96).

c- Karotenoidler, Ürik Asit, Desferoksamin (DFO), Melatonin, L-Karnitin, Sistein, Albümin, Serüloplazmin, Haptoglobülinler, Selenyum, Bakır, Çinko Transferrin ve Laktoferrin, Bilirübin, Ferritin, Mannitol, Oksipurinol, Probukol.

## **2.8. L-Karnitin :**

L-karnitin bütün memeli türlerinde endojen olarak bulunan ve yağ asitlerinin mitokondriyal oksidasyonunda yaşamsal önemi olan bir kuaterner amonyum bileşiğidir. L-karnitin vücutta esas olarak serbest karnitin şeklinde bulunur. Fakat asetil-L-karnitin, propionil-L-karnitin ve palmiotil-L-karnitin esterleri vardır (97). Vücudun L-karnitin gereksiniminin %75'i dışarıdan besinlerle, %25'i endojen biyosenteziyle sağlanır (97, 98). Dışarıdan besinlerle alınan karnitin'in en önemli kaynağı 100 gramı genellikle 200-800 µmol karnitin içeren kırmızı ettir.

Karnitin barsaklardan aktif transportla absorbe olur. Eriskinlerde besinlerle günde 10 mg alınması yeterlidir. Serbest karnitin'in plazma konsantrasyonu 30-70 µmol/L arasındadır (98). Kalp, iskelet kasları, yağ dokuları, epididimis ve seminal sıvı karnitinden zengindir.

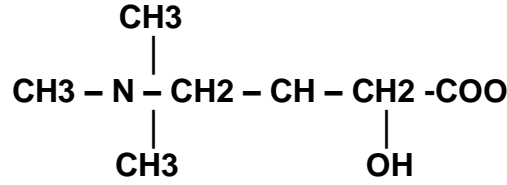
Karnitin hücrenin enerji üretimi için beta oksidasyona gidebilmek üzere uzun zincirli yağ asitlerinin mitokondri matriksine geçişinde görev alan, asetillenmiş Koenzim A (KoA) miktarını düzenleyen ve diğer hücresel metabolik olaylarda yer alan, antioksidan özelliği kanıtlanmış vitamin benzeri bir bileşiktir. Vücutta L izoformunda bulunan karnitinin L-karnitin, asetil L-karnitin ve propiyonil L-karnitin türevleri bulunmaktadır.

### **2.8.1. L-Karnitinin Kimyası :**

Karnitinin (3-karboksi- 2- hidroksipropi) kimyasal adı Trimetilamonyum Hidroksittir (Şekil 2).

Serbest karnitin 161,2 moleküler ağırlığa sahip zwitteriyonik (çift kutuplu) bir moleküdür. Karnitin hidroklorid olarak sentezlenir. Sadece L-karnitin biyolojik olarak aktiftir. Levokarnitinhidroklorid kristal yapıda, beyaz renkli bir maddedir ve

kokusuzdur. Sudaki çözünürlüğü yüksektir, metanol, etanol ve glacial asetik asitte çok az çözünür, aseton ve eterde hiç çözünmez (99).



Şekil 2: Karnitinin yapısal formülü

### 2.8.2. Biyosentez :

Karnitin (4-*N*-trimetilamonyum-3-hidroksibütirik asit) 20. yüzyıl başlarında kas dokusunda keşfedilen esansiyel olmayan bir amin türevidir. Önceleri esansiyel bir vitamin olduğu düşünülmüş ancak daha sonraları karaciğer böbrek ve beyinde aminoasit öncüllerinden sentezlendiği gösterilmiştir (100, 101).

Karnitin sentezinde iki esansiyel aminoasit görev alır; lizin ve metiyonin. Sentez, L-lizin aminoasidinin S-adenozilmetiyonin (SAM) ile metilasyonu ile başlar. Magnezyum, C-vitamini, demir, B3 ve B6 vitaminleri, alfa ketoglutarat ve SAM sentezi için gerekli olan diğer kofaktörler ( metiyonin, folik asit, B12 vitamini, betain) endojen karnitin sentezinde görev almaktadır (100). İnsanda iskelet kası, kalp, karaciğer, böbrek ve beyinde karnitinin bir öncülü olan gamma-bütirobetain sentezlenir ancak sadece karaciğer böbrek ve beyinde bu madde karnitine dönüştürülebilir. Bu reaksiyon gamma-bütirobetain hidroksilaz enzimi tarafından gerçekleştirilir. Bu enzimin aktivitesi fetus ve yenidoğanlarda çok düşüktür (101). İnsanlarda karnitinin %75'i diyetten sağlanır, geri kalan %25'i ise endojen olarak sentezlenir (102). Karnitin kaynakları çoğunlukla et, süt gibi hayvansal ürünler olmakla birlikte pişirilmeye ve hazırlamaya bağlı diyetdeki karnitin içeriği değişebilir (100,101).

Dışardan alınan ve endojen olarak sentezlenen karnitin L- izoformundadır (101). L-karnitin aktif transport ve pasif difüzyon yolları ile barsaklardan emilir. Maksimum kan konsantrasyonuna oral alımdan üç buçuk saat sonra ulaşılır ve 15 saatlik bir yarı ömrü vardır (100). Plazmada ve dokularda serbest ya da yağ asitlerine bağlı açil-karnitin türevi olarak bulunabilir (102). Kalp, iskelet kası, karaciğer, böbrekler ve epididimiste

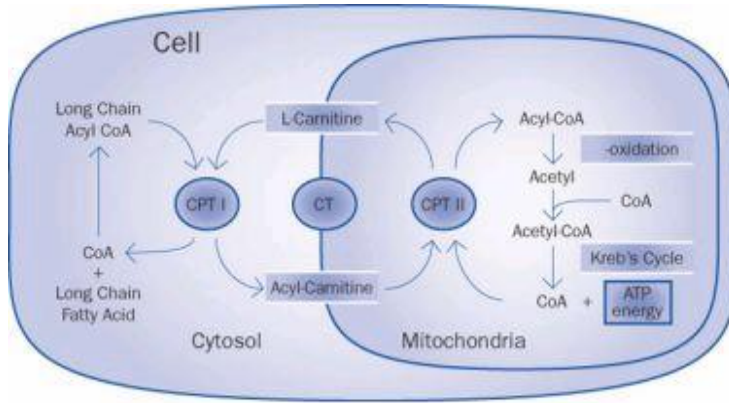
spesifik transport sistemleri bulunan karnitin bu dokular içinde yoğunlaşır. Kan yoluyla taşınan karnitin ağırlıklı olarak kalp ve iskelet kasında depolanır. Karnitinin vücuttan atılımı esasen böbrekler yolu ile olur (100). Glomerüler filtrasyondan sonra karnitinin proksimal tübüllerde bulunan spesifik bir transport sistemi tarafından etkin şekilde (filtre edilen karnitin %90'ı) reabsorpsiyonu yapılır. Böbrek karnitin transportunun sodyum- bağımlı olduğu ve açıl karnitin gibi karnitin türevleri ile engellenebildiği gösterilmiştir (103,104).

### **2.8.3. Farmakokinetik Özellikleri :**

L-Karnitin barsaklardan aktif transport ve pasif difüzyon ikilisi yoluyla absorbe edilir (105). Oral doz alımından sonra biyoyararlanımı çeşitlilik göstermektedir. En düşük %16-18 ve en yüksek %54-87 olarak bildirilmiştir. L-karnitin 2 gr'dan fazla alınmasının bir anlamı yoktur. Çünkü karnitin'in mukozal absorpsiyonu yaklaşık 2 gr civarında doygunluk gösterir. Oral alımından yaklaşık 3.5 saat sonra maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşılır. Yarılanma ömrü 15 saattir. Karnitin'in eliminasyonu esas olarak böbrekler yoluyla olmaktadır (100). L-karnitin plazma proteinlerine ya da albumine bağlanmaz (106).

### **2.8.4. Etki Mekanizması :**

Karnitin hücresel enerji metabolizmasında önemli bir rol oynamaktadır. Serbest uzun zincirli yağ asitlerinin hücre enerji üretimi için beta oksidasyona gidebilmek üzere mitokondri iç membranından mitokondri matriksine geçişinde esansiyel bir kofaktör olarak rol alır. L-karnitin beta oksidasyonu hızlandırarak asetil KoA miktarını artırır, potansiyel toksik asetil KoA metabolitlerini tamponlar ve asetil KoA/KoA oranını düzenler. Bu oran sitrik asit siklusu, glukoneogenez, üre siklusu ve yağ asit oksidasyonunda görev alan bir çok mitokondriyal enzim aktivitesinin düzenlenmesinde önemlidir (100, 108, 109).



**Şekil 3: Uzun zincir yağ asit metabolizmasında karnitinin rolünün şematik gösterimi.**

Karnitin sayılan bu önemli görevlerinin yanı sıra bir çok hücre içi metabolik olayda da görev alır. Bunlar;

- 1- Dallı zincirli aminoasit (valin, lösin, izolösin) metabolizması,
- 2- Keton cisimlerinin kullanımı,
- 3- Peroksizomal beta oksidasyonu,
- 4- Eritrosit membranda yağ asiti-fosfolipid dönüşümü,
- 5- Yağ asit zincir kısaltma işlemlerinin yan ürünlerinin peroksizomlardan dışarı çıkarılması,
- 6- Antioksidan etki, serbest radikal çöpçülüğüdür (109, 110).

Asetil L-karnitin, L-karnitinin kısa zincirli ester türevi olup vücutta en çok bulunan aşılkarnitin türüdür. Bu karnitin türevi, L-karnitinin fizyolojik özelliklerini taşımasının yanı sıra içerdiği asetil grubu nedeni ile, yüksek enerji metabolizması ve anabolik reaksiyonlar sırasında önemli bir asetil grubu donörü olarak görev alır ve normal mitokondriyal fonksiyonda stratejik bir rol üstlenir (102). Asetil L-karnitin, yağ asidi oksidasyonu sırasında asetil Ko-A'nın mitokondriye geçişini hızlandırır, asetilkolin üretimine katkıda bulunur ve protein ve fosfolipid sentezini uyarır (101).

### **2.8.5. Karnitinin Antioksidan, Antiapoptotik ve İmmünmodulator Özellikleri**

L-karnitin ve türevlerinin güçlü antioksidan özelliklere sahip olduğu, in vitro ve in vivo çalışmalarda kanıtlanmıştır. L-karnitin serbest uzun zincirli yağ asitlerinin beta

oksidasyona gidebilmek üzere mitokondri matriksine geçişinde rol alır. Beta oksidasyon sonucu oluşan asetil KoA çok miktarda oksijenin tüketilip ATP üretildiği trikarboksilik asit siklüsüne girer. Böylelikle bu siklus sonunda H<sub>2</sub>O'ya indirgenen oksijenin konsantrasyonu azalır ve reaktif oksijen türlerinin oluşumu azalmış olur (111).

Hücre içi oksidatif hasar lipid peroksidasyonuna, fosfolipid yıkımına ve bu yolla serbest yağ asidi miktarının artışına neden olur (112, 113). Serbest uzun zincirli yağ asitleri hidrofobik anyonlar olup anyonik deterjanlarla benzer özellikler taşırlar ve doku düzeylerindeki artışları mitokondri de dahil olmak üzere hücre membran yapılarında ve fonksiyonlarında değişikliğe yol açar (114, 115). Bu uzun zincirli serbest yağ asitleri mitokondrilerdeki voltaj bağımlı kanallarla etkileşimde bulunup membran geçirgenliğinde değişikliğe ve sitokrom-c salınımına ve apoptoza yol açarlar (115, 116, 117). Serbest yağ asitlerinin neden olduğu mitokondriyal disfonksiyonun karnitin tarafından engellendiği gösterilmiştir (115). Farklı hücre tiplerinde yapılan çalışmalar karnitin hücre membran geçirgenliğindeki değişiklikleri, apoptozu, mitokondriyal disfonksiyonu ve lipid peroksidasyonunu güçlü bir şekilde engellediğini göstermiştir (115, 118, 119).

L-karnitin oksidatif stresi engeller, nitrik oksidi ve oksidatif hasardan korunmaya yönelik enzimlerin aktivitesini düzenler, bir çok mitokondriyal toksik ajana karşı koruyucu etki sağlar (120-122). Süksinat dehidrogenaz gibi mitokondriyal enzimlerin yanı sıra katalaz ve süperoksit dismutaz gibi antioksidan enzimlerin aktivitelerinde koruyucu rol oynar (123). L-karnitin bir antioksidan olarak antioksidatif savunma mekanizmasındaki üç enzimin "glutasyon peroksidaz, katalaz, süperoksit dismutaz" peroksidatif hasardan korunmasında ve esasen serbest radikallerin neden olduğu yaşla meydana gelen değişikliklerin normal hale getirilmesinde önemli bir ajandır (124). Bir çalışmada yaşlı ratlara verilen L-karnitin güçlü bir antioksidan ve serbest radikal çöpçüsü olduğu, askorbik asit, glutasyon ve E vitamini gibi antioksidanların etkisini arttırdığı ve nöronlarda peroksidatif hasarın göstergesi olan lipofuksin birikimini azalttığı gösterilmiştir (125). L-karnitin propiyonil ester türü olan propiyonil-L-karnitin ile yapılan başka bir çalışmada ise bu maddenin etkin bir antioksidan olduğu süperoksit çöpçülüğü yaptığı ve DNA'yı kısmen koruyucu etkisi olduğu ortaya çıkarılmıştır (126). Yakın zamanda ülkemizden bildirilen bir çalışmada L-karnitin,  $\alpha$ -tokoferol ve troloks gibi referans antioksidanlarla karşılaştırılmış, lipid

peroksidasyonunu önleyici etkisi ve antiradikal özellikleri bir kez daha kanıtlanmıştır (124).

Son zamanlardaki çalışmalar L-karnitinin antioksidatif özellikleri yanında immünmodulator özellikleri de olduğunu göstermektedir. Karnitin tedavisinin yaşlı inflamatuvar hücrelerde kemotaktik ve fagositik aktiviteleri iyileştirdiği, astrositleri oksidatif stres ve inflamatuvar sitokin maruziyetinden koruduğu, vitamin E ve folatla birlikte Alzheimer hastalığını önlemede faydalı olabileceği bildirilmiştir (127-129).

Son dönemlerde karnitinin antiinflamatuvar etkinliğini kanıtlamaya yönelik bir çok çalışma yapılmıştır. L-karnitinin kardiyoprotektif etkisinde inflamatuvar sitokinlerin rolünün çalışıldığı bir hayvan deneyinde L-karnitin uygulamasının interlökin-1a, interlökin 6 ve TNF- $\alpha$  seviyelerini önemli oranda azaltarak inflamatuvar süreci zayıflattığı gösterilmiştir (130). Başka bir çalışmada ise ratlarda oluşturulan artrit modellerinde L-karnitin ile beraber  $\alpha$ -lipoik asit uygulamasının TNF- $\alpha$  seviyelerini anlamlı oranda düşürdüğü gösterilmiştir (131). Kronik hemodiyaliz hastalarında yapılan başka bir çalışmada da intravenöz L-karnitin uygulamasının inflamatuvar süreçlerde artan bir belirteç olan serum C-reaktif protein (CRP) düzeyini anlamlı oranda azalttığı gösterilmiştir (132). Yakın zamanda yapılan başka bir çalışmada ise sıçanlarda karnitinin inaktif bir izomeri olan D-karnitin verilerek karnitin eksikliği oluşturulmuş ve beraberinde karboplatin verilerek karnitin eksikliğin karboplatin nefropatisi üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Çalışma sonucunda ise karnitin eksikliğin oksidatif hasarı ve TNF- $\alpha$  ve NO gibi inflamatuvar sitokinleri arttırarak karboplatin nefropatisini daha da arttırdığı gösterilmiştir (133).

Karnitin ve türevlerinin kanıtlanmış bu etkilerine ek olarak asetil L-karnitinin güçlü nöroprotektif ve antiapoptotik özellikleri kanıtlanmıştır. Nöroprotektif özelliklerini antioksidan, antiapoptotik aktivite, intraselüler membranların stabilizasyonu ve kolinerjik nörotransmisyon yolu ile sağlamaktadır (101). Son yıllardaki çalışmalarda asetil L-karnitinin apoptotik yollarda kaspaz 3 ve 9'u engelleyerek apoptozu etkin bir şekilde önlediği gösterilmiştir (134-136).

### 2.8.6. Karnitinin Primer ve Sekonder Eksiklikleri, Kullanım Alanları :

Karnitin her ne kadar diyetle alınabiliyor ve endojen olarak sentezleniyor olsa da insanda primer ve sekonder karnitin eksiklikleri görülebilir (100). Prematürel ve yenidoğanlarda karnitin sentezinde yer alan gamma-bütirobetain hidroksilaz enzim aktivitesi düşük olduğundan primer karnitin eksikliği görülebilir. Organik asidüri gibi bazı metabolik hastalıklarda da primer karnitin eksikliği görülebilir. Her ne kadar karnitin %99 oranında intraselüler bulunsa da serum açilkarnitin (AK) ve serbest karnitin (SK) arasındaki ilişki intramitokondriyal metabolik değişikliklere oldukça duyarlıdır. Açlık, yaşlılık ve hamilelikte serumda serbest karnitin oranı azalmaktadır. AK/SK oranının değiştiği ve karnitin eksikliğinin görüldüğü diğer durumlar siroz, kronik böbrek yetmezliği, ciddi enfeksiyon, barsak rezeksiyonu, valproik asit tedavisi, diyabet, kalp yetmezliği, Alzheimer Hastalığı ve kanserdir (100,101).

Anoreksi, kronik yorgunluk, kardiyovasküler hastalık, difteri, hipoglisemi, erkek infertilitesi, kas myopati, Rett sendromu gibi durumlarda eksojen karnitin tedavisinin faydası gösterilmiştir. Karnitin tedavisinin hemodiyaliz ve kanser hastalarında kronik inflamasyon ve oksidatif hasarı azalttığı gösterilmiştir (137,138). Ayrıca preterm infantlar, diyaliz hastaları ve HIV pozitif bireylerde de L-karnitin eksikliği görülebileceğinden bu grup hastalar L-karnitin tedavisinden fayda görebilirler (100,101). Yapılan bir çalışmada hemodiyalize giren hastalarda karnitin uygulamasının BUN, kreatinin ve fosfor gibi protein katabolizma ürünlerinin serum değerlerini anlamlı oranda düşürdüğünü saptanarak son dönem böbrek hastalığında karnitin kritik bir role sahip olduğu gösterilmiştir (139).

Karnitin eksikliğinin en önemli etkilerinin santral sinir sistemi üzerine olduğu bilinmektedir. L-karnitin ve esterleri nöroprotektif, nöromodulator ve nörotrofik özelliklere sahiptir. Nörodejeneratif hastalıkların temelinde bozulmuş mitokondriyal fonksiyon yüzünden artmış metabolik stres ve oluşan reaktif oksijen ürünleri vardır. Mitokondriyal superoksitlerin artmasıyla, solunum zincirindeki elektron transferi ve solunum zinciri Kompleks I, II, III, IV ve V aktiviteleri bozulur. Pek çok çalışma solunum zinciri komplekslerindeki bozulmanın Alzheimer, Parkinson ve Huntington hastalığı gibi ciddi nörolojik hastalıklara yol açtığını göstermiştir. Parkinson ve Alzheimer hastalıklarında Kompleks I'in fonksiyonunun bozulduğu gösterilmiştir. L-

karnitin tedavisi mitokondriyal fonksiyonları iyileştirerek, solunum zinciri komplekslerinin aktivitelerini düzenleyerek etki gösterir (97).

L-karnitin antioksidan özelliğiyle lipid oksidasyonunun son ürünlerinin birikimini engeller (140). L-karnitin ve Asetil-L-karnitin'in (ALC) Alzheimer hastalığında biriken amiloyid plakların neden olduğu toksisiteyi vitamin-E ve katalaz gibi mutlak antioksidanlar kadar azalttığı rat kortikal nöronlarında yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Nörodejeneratif hastalıklarda L-karnitin (LC) ve ALC'nin hafıza, öğrenme ve dikkat üzerine yararlı etkileri olduğu bildirilmiştir (97).

L-karnitin'in en önemli nöromodülatör rolü, Asetil kolin sentezi için asetil grubunu taşıması ve aynı zamanda sinyal iletiminin takip ettiği yol ve gen ekspresyonunu etkilemesidir (97,140). L-karnitin'in bilirübine bağlı nöronal hücre ölümüne karşı koruyucu bir etki yaptığı gösterilmiştir (141). L-karnitin'in nöronal hücre kültürlerinde, Glutamat / Kainik aside bağlı nörotoksisiteyi önlediğini gösteren çalışmalar vardır. Aynı zamanda invitro çalışmalarda N-metil-D-aspartat (NMDA) toksisitesini de önlediği öne sürülmüştür (141).

Karnitin amfifilik yapıda olduğundan hücre membranının yüzeyindeki yüklerle etkileşime geçerek membran akışkanlığını direkt olarak etkileyebilir. Membran akışkanlığının değişmesi de nöron etkinliğini değiştirebilir. Bildirilen nöroendokrin ve nöroprotektif özellikleri bu yeteneğine bağlı olabilir. ALC'nin ratlarda hormonal seviyeyi ve kortizolun sirkadiyen ritmini değiştirdiği gösterilmiştir (97).

### 3. TRAVMA MODELİ

Deneysel kafa travması ile TBH oluşturulmasının amacı, klinik travmadaki fazların veya patolojik olayların aynısının patoloji ve/veya tedaviyi gösterecek şekilde oluşturulmasıdır (144). Özel bir modelin seçilmesi çalışmanın hedefine göre belirlenmelidir. Hedefe bakmaksızın, seçilen model aşağıdaki kriterleri karşılamalıdır:

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

Küçük boyutları ve maliyetinin daha az olması nedeniyle ve tekrarlanan ölçümler sağladığı için insan TBH modelinin oluşturulmasında daha çok farklı düşünceler olmasına karşın sıçanlar tercih edilmiştir (32). Ancak tekrarlanabilir ve standart hale getirilmiş deneysel çalışmalarda yapılan travmalarda; gerçek hayatta rastlanılan trafik kazası veya yüksekten düşmede oluşan kafa travması dışı omurga, batin, toraks travması gibi birlikte olan diğer travmalar ve kan kaybı gibi etmenler deneye katılamamakta, bu durum da deneyin gerçeklerle olan benzerliğini tartışılır hale getirmektedir. Bu nedenle birçok travma modeli tanımlanmış ve gerçeğe yakın olanı saptanmaya çalışılmıştır. Tanımlanan bu travma modelleri arasında santral ve lateral sıvı çarpma, sert cisimle yaralama, yüksekten ağırlık düşürme (akselerasyon), enjeksiyon, lokal gerilim, soğuk hasar ve penetran yaralanmalar sayılabilir (4).

Akselerasyon modelinde, anestezi altında bir süngerin üstüne yerleştirilip tespit edilen deneğin parietal bölgesinde orta hat üzerine yapılan insizyon sonrası, skalp üzerine konan bir çelik disk üzerine bilinen sabit yükseklikten, bilinen sabit bir ağırlık düşürülür (Resim 3.1 ve 3.2). İki çeşit akselerasyon modeli vardır. Birinde kranyum açılarak travma doğrudan beyine uygulanır, diğerinde kranyum sağlam bırakılarak travma sağlam kafatası üzerine uygulanır. Kafaya ağırlık düşürerek (akselerasyon)

travma oluşturma modeli ilk defa 1981 yılında Feeney ve ark. (143) tarafından uygulanmıştır. Bu modelde insanda kafa travması sonrası sıklıkla gözlenen serebral ödem, intrakraniyal hipertansiyon ve serebral kan akımı değişiklikleri gerçeğe daha yakın oluşturulmaktadır. Ayrıca bu modelde belirgin beyin sapı hasarı oluşturulmadan ağır kafa travması düzeyine ulaşılır (143).

Santral ve lateral sıvı çarpma modelinde genellikle bregma ve lambda arasında sol parietal kemik veya temporal kemik üzerinde 4 mm kraniektomi yapılır. Doğrudan dura üzerine, alttaki beyin dokusunda deformasyon oluşturacak basınçta enjektörle steril izotonik salin enjekte edilir. Serebral kan akımı ve KBB'i değişiklikleri yanında metabolik değişiklikler ve koma ile karakterizedir. Santral sıvı çarpma modelinde özellikle beyin sapında aksonal hasar, lateral sıvı çarpma modelinde ise hipokampal hasar oluştuğu gösterilmiştir (145).

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

Lokal gerilim modelinde, yük veya vakum etkisi doğrudan kortekse veya duraya uygulanarak kontüzyon oluşturulur (144).

Soğuk hasar modelinde yapılan çalışmalarda ise hasar bölgesinin merkezinde, küçük bir alanda nekroz, etrafında ise vazojenik ödem geliştiği ve ödemin gelişme süresinin insanda görülen kafa travmasıyla uyumlu olduğu gösterilmiştir (145).

Penetran yaralanmada kesici aletlerle beyinde defekt oluşturulur (145, 146).

Bu çalışmada; insanda kafa travması sonrası sıklıkla gözlenen serebral ödem, intrakraniyal hipertansiyon ve serebral kan akımı değişikliklerinin izlenebilmesi, belirgin beyin sapı hasarı oluşturulmadan ağır diffüz beyin hasarı düzeyine ulaşılabilmesi nedeniyle 1994 yılında Marmarou ve arkadaşları (147) tarafından tanımlanan akselerasyon travma modeli kullanılmıştır. Bu yöntemde anestezi altında bir süngerin üstüne yerleştirilip tespit edilen sıçanın lambda ve bregma arasında ortahat insizyonu

sonrası 3 mm yüksekliğinde 10 mm çapında çelik disk yerleştirilir. 450 g ağırlık 2 m yüksekten çelik diskin üzerine bırakılarak travma oluşturulur. Yöntemin diffüz beyin ödemeine yol açtığı gösterilmiştir (84).

Kafa travması modellerinin çeşitli özelliklerini değerlendiren ve karşılaştıran Gennarelli, akselerasyon modelinin, kranium açılarak beyin üzerine basınçlı sıvı sıkarak oluşturuluran sıvı-çarpma modeliyle birlikte insanda oluşan serebral kontüzyonu en iyi taklit eden modeller olduğunu, yaygın hasar açısından bakıldığında ise en iyi yöntemin akselerasyon modeli olduğunu belirtmiştir (145).

#### 4. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada ağırlıkları 300- 350 g arasında değişen, daha önce herhangi bir deneyde kullanılmamış sağlıklı toplam 40 adet erkek erişkin Spraque- Dawley sıçanı kullanıldı. Sıçanlar Düzce Üniversitesi, Deneysel Araştırma ve Uygulama laboratuvarından sağlandı. Deneysel aşamasına kadar standart sıçan yemi ve çeşme suyuyla serbest beslendiler. Gün ışığı alan bir odada normal gece-gündüz biyoritmine uygun olacak şekilde kafes ortamında tutuldular. Deneysel gerçekteştirilmesinde 15 Ekim 1978'de Paris UNESCO evinde ilan edilen Hayvan hakları Evrensel Bildirisinin ortaya koyduğu esaslara uyuldu. Çalışmanın yapılabilmesi için gerekli olan etik kurul onayı Düzce Üniversitesi Hayvan Deneysel Yerele Etik Kurulundan 15.09.2011 tarih ve 2011/008 sayı numarası ile alınmıştır. Tüm gruplarda travma oluşturulması ve deneysel yapılması, Düzce Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Deneysel Hayvan Araştırma Üretim Laboratuvarında gerçekteştirildi.

##### 4. 1. Anestezi ve Gruplar

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

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

**Grup 1 (Kontrol grubu, S):** Bu gruptaki denekler kafa travması oluşturulmadan ve tedavi verilmeden, fizyolojik parametreleri kaydedildikten 72 saat sonra ketamin anestezi altında 5-6 cc intrakardiyak kan alınarak sakrifiye edilen denekler dekapite edilerek beyin doku örnekleri alındı.

**GRUP 2 (Travma grubu, T):** Bu gruptaki deneklere kafa travması oluşturuldu ve travmadan 72 saat sonra ketamin anestezisi altında intrakardiyak kan alınarak sakrifiye edilen denekler dekapite edilerek beyin doku örnekleri alındı.

**GRUP 3 (Travma + Karnitin grubu, TK):** Kafa travması oluşturulduktan 30 dakika sonra, 6. saat, 12. saat, 24 saat, 36. saat ve 48. saatlerinde toplam 6 kez L-Karnitin 100 mg/kg dozunda intraperitoneal (ip) olarak verildi. Travma sonrası 72. saatte ketamin anestezisi altında intrakardiyak kan alınarak sakrifiye edilen denekler dekapite edilerek beyin doku örnekleri alındı.

**GRUP 4 (Karnitin grubu, K):** Kafa travması oluşturulmadan TK grubundaki gibi eş zamanlı L-Karnitin verildi. 72 saat sonra ketamin anestezisi altında intrakardiyak kan alınarak sakrifiye edilen denekler dekapite edilerek beyin doku örnekleri alındı.

#### 4.2. Travmanın Oluşturulması

Travma oluşturulacak gruplarda denekler yüzüstü yatırıldı. Orta hatta bregma ve lambdoid suture görülecek şekilde bir cilt insizyonu yapıldı. Kranial sutürler önde ve arkada tümü ile ortaya konacak şekilde periost yanlara sıyrıldı. Orta hatta koronal ve lambdoid sutürler arasına 10 mm çapında 3 mm kalınlığında çelik disk kondu (Resim 2). Takiben sıçanlar 12x12x43 cm boyutlarındaki sünger bir zemin üzerine yüzüstü pozisyonda yerleştirildi. Marmarou'nun tarif ettiği gibi yüksekte ağırlık düşürme travma aleti pozisyonlandı (Resim 1). İç çapı 19 mm, dış çapı 25 mm olan bir tüpün içinden 450 g ağırlığındaki çelik çubuk 2 metre yükseklikten bırakılarak deneğin kafasına çarpması sağlandı. Travmadan hemen sonra solunumu kaybolan, pupillaları genişleyen ve bazılarında da nöbet görülen denekler (toplam 7 sıçanda solunum durması, 4 sıçanda nöbet görüldü.) hemen solunum yolu açılarak ve kalp masajı yapılarak resüsitasyon uygulandı, yeterli düzeyde solunumları gelene kadar desteğe devam edildi. Açılan cilt kesileri 2/0 ipek ile suture edildi. Solunumları düzelen denekler kafeslerine alındı. Travma sırasında ölen 5 sıçan yerine yeniden travma yapılarak grupların sayısı eşit hale getirildi.



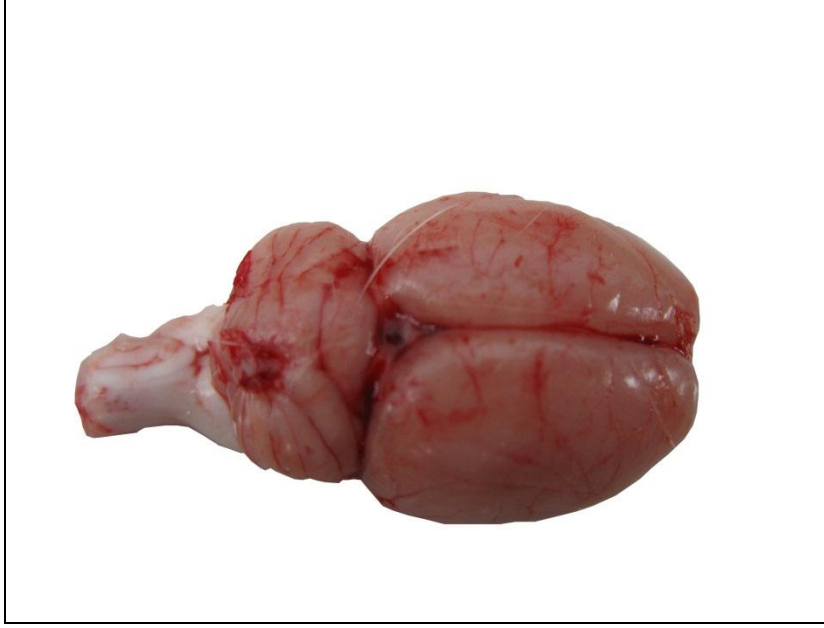
**Resim 1:** Marmarou ve arkadaşları tarafından tarif edilen akselerasyon (yüksekten ağırlık düşürme) travma modeli.



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

### **4.3. İntraperitoneal L-Karnitin uygulanması**

Denekler buldukları grupta uygulanacak tedavi protololüne göre travmayı izleyen yeniden canlandırmadan sonraki 30. dakikada, 6. saat, 12. saat, 24 saat, 36. saat ve 48. saatde toplam 6 kez L-Karnitin (Carnitene, Santa Farma, İtalya) 100 mg/kg intraperitoneal (ip) olarak uygulandı. 72. saatte tüm denekler intraperitoneal yolla verilen 60 mg/kg ketaminhidroklorür ile sedasyon altında dekapite edilerek beyin ve beyin sapı bir bütün halinde çıkarıldı (Resim 3). Beyinler %10 formole konularak fikse edildi.



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

#### 4.4. Fizyolojik Ölçümler

Sıçanların travma öncesi (0. saat) ve travma sonrası (12, 24, 36. ve 48. saat) ağırlık, rektal ısı, solunum sayısı ve kalp atım hızı gibi fizyolojik parametreleri kaydedildi. Grupların ortalama değerleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 3-7). Deneysel olarak oluşturulan travmanın ve sonrasında verilen intraperitoneal L-Karnitin tedavisinin fizyolojik parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı bir değişikliğe neden olmadığı gözlemlendi ( $p>0,05$ ).

**Tablo 3:** Deneklerin travma öncesi (0. saat) ölçülen fizyolojik parametrelerinin gruplar arası dağılımı. Değerler ortalama,  $\pm$  Standart sapma olarak verilmiştir.

	Kontrol (n=8)	Travma (n=8)	Travma+ Karnitin (n=8)	Karnitin (n=8)
<b>Ağırlık (g)</b>	305,4 $\pm$ 10,1	308,4 $\pm$ 7,1	304,1 $\pm$ 11,2	307,8 $\pm$ 8,7
<b>Rektal Isı (°C)</b>	36,4 $\pm$ 0,2	36,2 $\pm$ 0,2	36,3 $\pm$ 0,2	36,3 $\pm$ 0,2
<b>Solunum Sayısı</b>	132,9 $\pm$ 0,8	133,8 $\pm$ 0,7	133,7 $\pm$ 1,2	132,8 $\pm$ 1,6
<b>Kalp Atım Hızı</b>	238,3 $\pm$ 5,4	235,5 $\pm$ 6,4	233,0 $\pm$ 2,7	234,5 $\pm$ 5,8

**Tablo 4:** Deneklerin travma sonrası (12. saat) ölçülen fizyolojik parametrelerinin gruplar arası dağılımı. Değerler ortalama,  $\pm$  Standart sapma olarak verilmiştir.

	Kontrol (n=8)	Travma (n=8)	Travma+ Karnitin (n=8)	Karnitin (n=8)
<b>Ağırlık (g)</b>	308,9 $\pm$ 10,6	306,1 $\pm$ 10,0	308,5 $\pm$ 7,2	303,3 $\pm$ 6,4
<b>Rektal Isı (°C)</b>	36,4 $\pm$ 0,2	36,2 $\pm$ 0,3	36,5 $\pm$ 0,1	36,3 $\pm$ 0,4
<b>Solunum Sayısı</b>	134,8 $\pm$ 0,9	133,1 $\pm$ 0,8	132,5 $\pm$ 1,2	133,9 $\pm$ 1,1
<b>Kalp Atım Hızı</b>	238 $\pm$ 5,7	240,3 $\pm$ 3,9	239,1 $\pm$ 3,4	235,6 $\pm$ 5,6

**Tablo 5:** Deneklerin travma sonrası (24. saat) ölçülen fizyolojik parametrelerinin gruplar arası dağılımı. Değerler ortalama,  $\pm$  Standart sapma olarak verilmiştir.

	Kontrol (n=8)	Travma (n=8)	Travma+ Karnitin (n=8)	Karnitin (n=8)
<b>Ağırlık (g)</b>	307,9 $\pm$ 10,6	305,1 $\pm$ 10,0	309,5 $\pm$ 7,2	304,3 $\pm$ 6,4
<b>Rektal Isı (°C)</b>	36,0 $\pm$ 0,2	37,1 $\pm$ 0,3	36,9 $\pm$ 0,1	36,0 $\pm$ 0,4
<b>Solunum Sayısı</b>	134,8 $\pm$ 0,9	133,1 $\pm$ 0,8	132,5 $\pm$ 1,2	133,9 $\pm$ 1,1
<b>Kalp Atım Hızı</b>	238,3 $\pm$ 5	242 $\pm$ 3,9	235,1 $\pm$ 3,4	236,3 $\pm$ 4,6

**Tablo 6:** Deneklerin travma sonrası (36. saat) ölçülen fizyolojik parametrelerinin gruplar arası dağılımı. Değerler ortalama,  $\pm$  Standart sapma olarak verilmiştir.

	Kontrol (n=8)	Travma (n=8)	Travma+ Karnitin (n=8)	Karnitin (n=8)
<b>Ağırlık (g)</b>	308,0 $\pm$ 10,5	306,1 $\pm$ 10,2	308,0 $\pm$ 7,2	305,3 $\pm$ 6,0
<b>Rektal Isı (°C)</b>	36,4 $\pm$ 0,2	36,2 $\pm$ 0,3	37,1 $\pm$ 0,1	36,5 $\pm$ 0,4
<b>Solunum Sayısı</b>	134,0 $\pm$ 0,9	132,0 $\pm$ 0,8	133,6 $\pm$ 1,2	134,0 $\pm$ 1,1
<b>Kalp Atım Hızı</b>	235,6 $\pm$ 5,7	241,3 $\pm$ 1,2	239,1 $\pm$ 3,2	234,7 $\pm$ 6,6

**Tablo 7:** Deneklerin travma sonrası (48. saat) ölçülen fizyolojik parametrelerinin gruplar arası dağılımı. Değerler ortalama,  $\pm$  Standart sapma olarak verilmiştir.

	Kontrol (n=8)	Travma (n=8)	Travma+ Karnitin (n=8)	Karnitin (n=8)
<b>Ağırlık (g)</b>	308,9 $\pm$ 10,6	307,1 $\pm$ 10,0	308,5 $\pm$ 8,2	304,3 $\pm$ 6,5
<b>Rektal Isı (°C)</b>	36,7 $\pm$ 0,5	36,5 $\pm$ 0,3	36,9 $\pm$ 0,1	36,4 $\pm$ 0,5
<b>Solunum Sayısı</b>	135,8 $\pm$ 0,9	134,1 $\pm$ 0,8	135,5 $\pm$ 1,2	134,9 $\pm$ 1,1
<b>Kalp Atım Hızı</b>	238,3 $\pm$ 5,7	239,3 $\pm$ 3,9	237,1 $\pm$ 3,4	236,6 $\pm$ 5,6

#### 4.5. Histopatolojik Değerlendirme

%10'luk tamponlu formalin ile tespit edilen dokulardan hipokampal ve pons-serebellum seviyelerinden alınan örneklerden hazırlanan aksiyel kesitler, hematoksilin-eozin yöntemiyle boyandı. Histopatolojik değerlendirmede kanama varlığı ve şiddeti, ödem varlığı ve şiddeti; enflamasyon ve miyelinoliz varlığı, şiddeti ve yerleşimleri; nöronal hasar (pembe iskemik nöronlar-perinöral vakuolizasyon), retraksiyon ball-diffüz aksonal hasar, vasküler konjesyon varlığı ve yaygınlığı değişken olarak alındı.

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

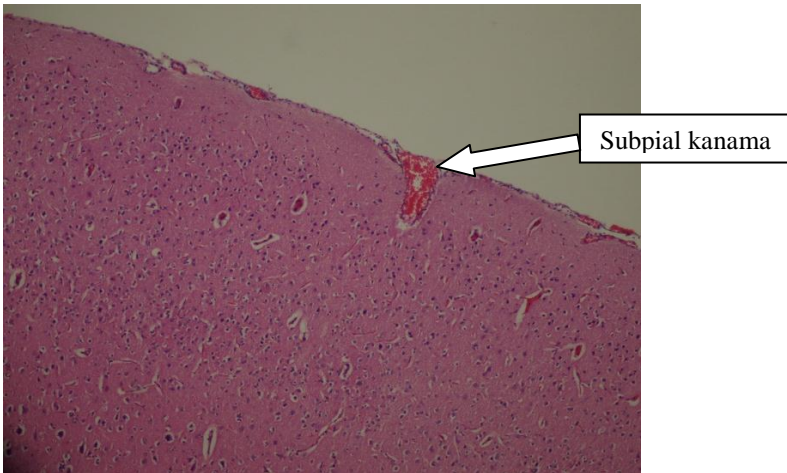
#### 4.6. İstatistik Yöntem

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

### 5. HİSTOPATOLOJİK BULGULAR

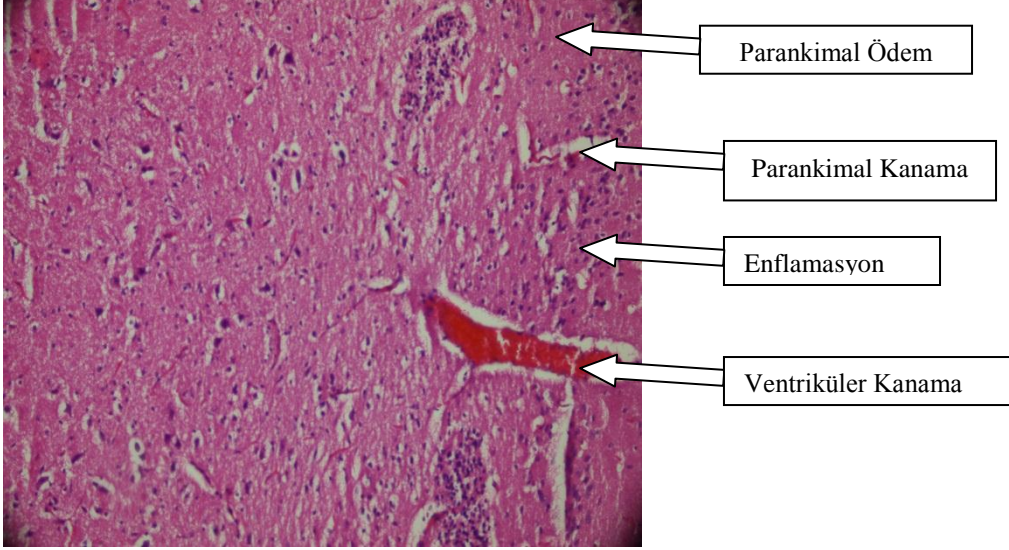
Olgularda ödem varlığı daha çok periventriküler yerleşimli izlenirken kanamalar daha çok subpial olmak üzere parankimal ve ventriküler yerleşimli olarak izlendi. Travmalı olgularda ödemin görülmesi dikkati çekti. Hiçbir olguda miyelinoz bulgusu gözlenmedi. Gruplara göre patolojilerin değerlendirilmesi Tablo 5' de görülmektedir.

**Kontrol (S)** grubunda 5 denekte +1 seviyesinde ödem tespit edilmiştir. Kanama 2 denekte subpial, parankimal ve ventriküler, 2 denekte subpial ve parankimal, 1 denekte subpial ve ventriküler olarak tespit edildi. Enflamasyon 2 denekte tespit edildi. Kontrol grubundaki kanamaların varlığı dekapitasyon işlemi sırasında (iatrojenik) nöral dokunun minimal travmatize olduğunu düşündürdü (Resim 4).



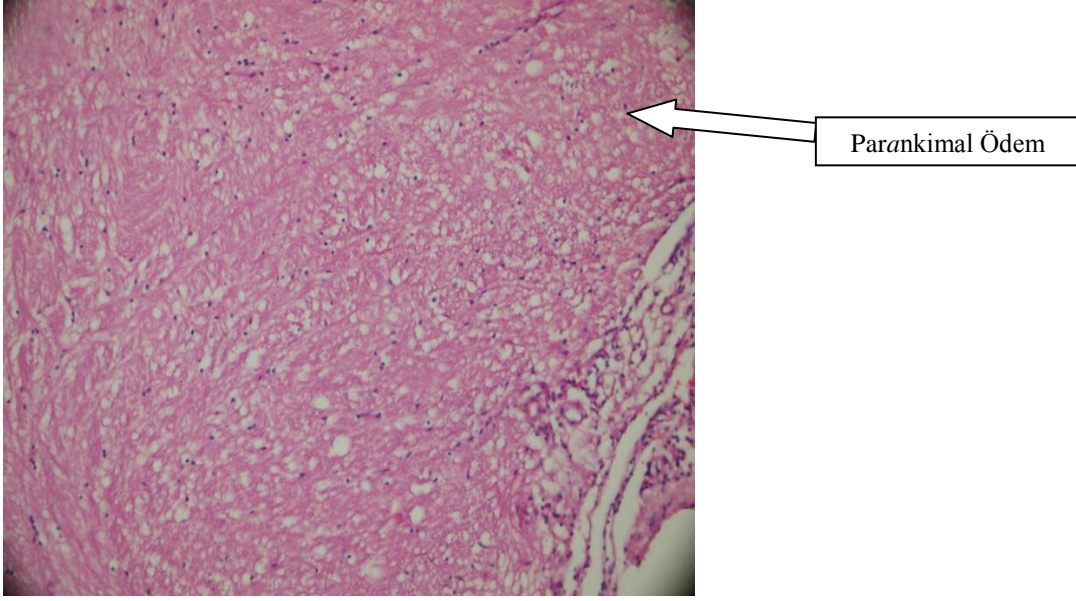
**Resim 4:** İatrojenik subpial kanamanın görüldüğü kontrol grubu.

**Travma (T)** grubunda 10 denekte de +2 seviyesinde ödem tespit edilmiştir. Kanama 1 denekte parankimal; 9 denekte subpial, parankimal ve ventriküler olarak tespit edildi (Resim 5). 10 denekte de enflamasyon tespit edildi. Nöronal hasar 5 denekte +1 seviyesinde ve 5 denekte de +2 seviyesinde tespit edildi.



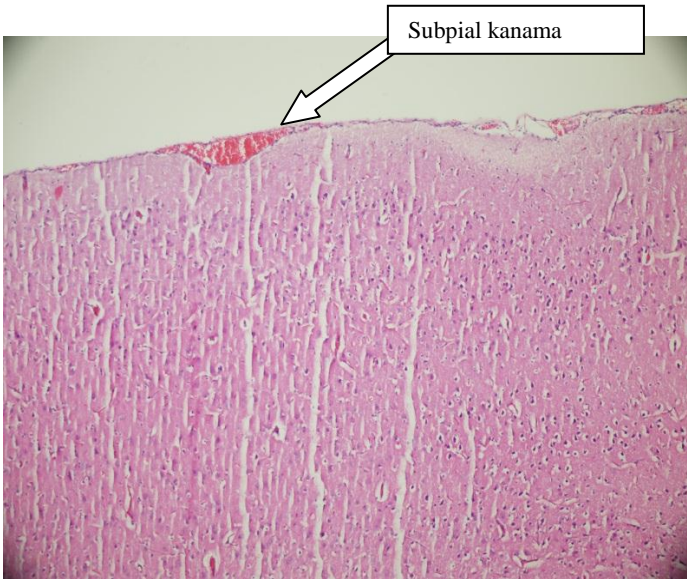
**Resim 5:** Travma grubu; ödem, ventriküler ve parankimal kanama görülüyor.

**Travma + Karnitin (T+K)** grubunda 4 denekte 1+ seviyesinde beyin ödemi tespit edilmiştir. 6 denekte ödem tespit edilmemiştir. Kanama 4 denekte subpial ve parankimal; 3 denekte subpial, parankimal, ventriküler, 1 denekte subpial olarak tespit edildi. Enflamasyon 3 denekte tespit edilirken, 7 denekte izlenmedi (Resim 6). Nöronal hasar 7 denekte +1 seviyesinde izlenirken 3 denekte nöronal hasar izlenmemiştir.



**Resim 6:** Travma sonrası L-karnitin verilen grup; ödem, enflamasyon ve nöronal hasar düzeyi azalmıştır.

**L- karnitin (K)** grubunda 6 denekte 1+ seviyesinde ödem tespit edilmiştir. Enflamasyon 4 denekte tespi edilmiştir. Kanama 2 denekte subpial; 2 denekte subpial ve parankimal olarak tespit edildi (Resim 7). Kanamaların varlığı dekapitasyon işlemi sırasında (iatrojenik) nöral dokunun minimal travmatize olduğunu düşündürdü.



**Resim 7:** İatrojenik subpial kanamanın görüldüğü ancak, ödem ve enflamasyonun hafif düzeyde izlendiği L-Karnitin grubu.

Gruplar	Ödem	Enflamasyon	Nöronal Hasar	Kanama	Kanama Yeri
S-1	+	-	-	+	Subpial, ventriküler
S-2	+	-	+	+	Subpial, Parankimal, Ventriküler
S-3	+	+	-	-	-
S-4	+	-	-	+	Subpial, Parankimal, Ventriküler
S-5	+	+	-	+	Subpial, Parankimal
S-6	-	-	-	+	Subpial, Parankimal
S-7	-	-	-	-	-
S-8	-	-	-	-	-
S-9	-	-	-	-	-
S-10	-	-	-	-	-
T-1	++	+	+	+	Subpial, Parankimal, Ventriküler
T-2	++	+	+	+	Subpial, Parankimal, Ventriküler
T-3	++	+	+	+	Subpial, Parankimal, Ventriküler
T-4	++	+	+	+	Parankimal
T-5	++	+	++	+	Subpial, Parankimal, Ventriküler
T-6	++	+	++	+	Subpial, Parankimal, Ventriküler
T-7	++	+	++	+	Subpial, Parankimal, Ventriküler
T-8	++	+	++	+	Subpial, Parankimal, Ventriküler
T-9	++	+	++	+	Subpial, Parankimal, Ventriküler
T-10	++	+	+	+	Subpial, Parankimal, Ventriküler
K-1	-	-	+	+	Subpial
K-2	+	-	-	-	-
K-3	-	+	-	+	Subpial
K-4	+	-	-	+	Subpial, Parankimal
K-5	+	+	+	-	-
K-6	+	-	-	-	-
K-7	+	-	-	-	-
K-8	-	+	-	-	-
K-9	+	+	+	+	Subpial, Parankimal
K-10	-	-	-	-	-
T+K-1	+	+	+	+	Subpial, Parankimal, Ventriküler
T+K-2	-	-	+	-	-
T+K-3	-	-	+	-	-
T+K-4	+	-	-	+	Subpial
T+K-5	+	-	+	+	Subpial, Parankimal
T+K-6	-	-	-	+	Subpial, Parankimal
T+K-7	-	+	+	+	Subpial, Parankimal
T+K-8	-	-	+	+	Subpial, Parankimal
T+K-9	+	-	+	+	Subpial, Parankimal, Ventriküler
T+K-10	-	+	-	+	Subpial, Parankimal, Ventriküler

**Tablo 8:** Patoloji sonuçlarının tablo özeti (S: Kontrol, T: Travma, K: L-Karnitin, T+K: Travma + L-Karnitin)

## 6. TARTIŞMA

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

TBH'da prognozu önemli ölçüde olumsuz etkilediği gösterilen sekonder beyin hasarına neden olan faktörlerin bir kısmı tedaviyle ortadan kaldırılarak mortalite ve morbiditenin azaltılması sağlanabilir (148).

Glutamat, TBH'ından sonra eksitotoksik etkisi ile ikincil yaralanma gelişmesinde ve yaralanma toplam hacminin genişlemesine önemli katkı da bulunmaktadır. Glutamat beyinde en fazla uyarıcı özelliği olan nörotransmitterdir. Kafa travması sonrası hücre dışı glutamat artışı, glutamat reseptörlerinin aşırı uyarılmasına; bu durum da hücre ölümüne yol açan ikincil olaylara neden olabilir. Ağır kafa travması sonrası intrakranial basınç (İKB) artışı, vasküler kompresyon ve beyin herniasyonu gibi ölümcül komplikasyonlar görülebilir. ATP azalması, uzamış depolarizasyon ve sonraki iyonik dengesizlik hücre içi serbest kalsiyum seviyelerinde yükselmeye sonuçta da beyin ödemiye neden olur. Bu nedenle artmış interstisyel glutamat düzeyleri ve sonuçlarının temel mekanizmalarının anlaşılması önemlidir (76).

TBH sonrası iyon kanallarının açılması, hücre içine kalsiyum akışı, serbest radikal tutucularının inaktivasyonu, beyin ödemi ve serbest radikal oluşumu beyin hasarına neden olur (38).

Unterberg ve ark. (60) yaptıkları çalışmada TBH sonrası yaralı dokuda hem vazojenik, hemde sitotoksik beyin ödemi artıran maddeler gösterilmiştir. Bu

maddeler glutamat, hidrojen iyonları, potasyum iyonları, kalsiyum iyonları, araşidonik asit ve metabolitleri, serbest oksijen radikalleri, histamin ve kininlerdir.

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

Eksitator aminoasitlerin neden olduğu hücre içi kalsiyum artışı çok sayıda zararlı proteazları ve lipazları (fosfolipaz A2, lipooksijenaz ve siklooksijenaz gibi) aktive eder. Bu enzimler, arşidonik asidi tromboksan A2, prostaglandinler, lökotrienler ve serbest aminoasitlere dönüştürür. Bu bozulma ürünleri oksijen serbest radikallerini üretir. Süperoksit, hidroperoksil, hidroksil ve diğer pek çok radikal ile başlatılan lipid peroksidasyon süreci hücre membranını okside ederek membran bütünlüğünün kaybolmasına neden olur. Bu ilerleyici sürece iskemik kaskad, lipid peroksidasyonu veya programlanmış hücre ölümü isimleri verilmektedir(149).

Travmadan sonra beyin dinorfin seviyelerinde belirgin artış dikkat çekmiş ve bu endojen opioidin artış bölgelerinin fokal histopatolojik doku hasarı ve serebral kan akışı ile ilgili olduğu bulunmuştur (150).

Glutamat ve aspartat eksitator aminoasitleri hücre içinde aşırı kalsiyum birikimine neden olmakta bu da serbest radikallerin oluşumu ve lipid peroksidasyonu ile sonuçlanan süreci tetiklemekte aynı zamanda da mitokondriyal solunumu engelleyen ve toksik hidroksil radikallerini oluşturan kalmodulin bağlantılı nitrik oksit sentezinin aktivasyonuna neden olmaktadır (151).

Hücre içi kalsiyumun yükselmesi oksidatif fosforilasyonun bozulmasına, toksik serbest radikallerin oluşumuna, hücresel enzimlerin artmasına ve hücre metabolizmasının çözülerek ölümüne neden olur (152).

Karnitin eksikliğinin en önemli etkilerinin santral sinir sistemi üzerine olduğu bilinmektedir. L-karnitin ve esterleri nöroprotektif, nöromodulator ve nörotrofik özelliklere sahiptir. Nörodejeneratif hastalıkların temelinde bozulmuş mitokondriyal

fonksiyon yüzünden artmış metabolik stres ve oluşan reaktif oksijen ürünleri vardır. Mitokondriyal superoksitlerin artmasıyla, solunum zincirindeki elektron transferi ve solunum zinciri Kompleks I, II, III, IV ve V aktiviteleri bozulur. Pek çok çalışma solunum zinciri komplekslerindeki bozulmanın Alzheimer, Parkinson ve Huntington hastalığı gibi ciddi nörolojik hastalıklara yol açtığını göstermiştir. Parkinson ve Alzheimer hastalıklarında Kompleks I'in fonksiyonunun bozulduğu gösterilmiştir. L-karnitin tedavisi mitokondriyal fonksiyonları iyileştirerek, solunum zinciri komplekslerinin aktivitelerini düzenleyerek etki gösterir (97).

L-karnitin antioksidan özelliğiyle lipid oksidasyonunun son ürünlerinin birikimini engeller (140). L-karnitin ve Asetil-L-karnitin'in (ALC) Alzheimer hastalığında biriken amiloyid plakların neden olduğu toksisiteyi vitamin E ve katalaz gibi mutlak antioksidanlar kadar azalttığı rat kortikal nöronlarında yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Nörodejeneratif hastalıklarda L-karnitin (LC) ve ALC'nin hafıza, öğrenme ve dikkat üzerine yararlı etkileri olduğu bildirilmiştir (97).

L-karnitin'in en önemli nöromodulatör rolü, Asetil kolin sentezi için asetil grubunu taşıması ve aynı zamanda sinyal iletiminin takip ettiği yol ve gen ekspresyonunu etkilemesidir (97,140).

L-karnitin ve türevlerinin güçlü antioksidan özelliklere de sahip olduğu, in vitro ve in vivo çalışmalarda kanıtlanmıştır (120-122).

L-karnitin'nin nöronal hücre kültürlerinde, glutamat/Kainik aside bağlı nörotoksisiteyi önlediğini gösteren çalışmalar vardır. Aynı zamanda invitro çalışmalarda N-metil-D-sspartat (NMDA) toksisitesini de önlediği öne sürülmüştür (141).

Kemoterapiye bağlı periferik nörotoksistede karnitin kullanımı ile ilgili umut verici çalışmalar mevcuttur (153).

L-karnitin serbest uzun zincirli yağ asitlerinin beta oksidasyona gidebilmek üzere mitokondri matriksine geçişinde rol alır. Beta oksidasyon sonucu oluşan asetil KoA çok miktarda oksijenin tüketilip ATP üretildiği trikarboksilik asit siklüsüne girer. Böylelikle

bu siklus sonunda H<sub>2</sub>O'ya indirgenen oksijenin konsantrasyonu azalır ve reaktif oksijen türlerinin oluşumu azalmış olur (111).

Hücre içi oksidatif hasar lipid peroksidasyonuna, fosfolipid yıkımına ve bu yolla serbest yağ asidi miktarının artışına neden olur (112, 113). Serbest uzun zincirli yağ asitleri hidrofobik anyonlar olup anyonik deterjanlarla benzer özellikler taşırlar ve doku düzeylerindeki artışları mitokondri de dahil olmak üzere hücre membran yapılarında ve fonksiyonlarında değişikliğe yol açar (114, 115). Bu uzun zincirli serbest yağ asitleri mitokondrilerdeki voltaj bağımlı kanallarla etkileşimde bulunup membran geçirgenliğinde değişikliğe ve sitokrom *c* salınımına ve apoptoza yol açarlar (115-117).

Serbest yağ asitlerinin neden olduğu mitokondriyal disfonksiyonun karnitin tarafından engellendiği gösterilmiştir (115). Farklı hücre tiplerinde yapılan çalışmalar karnitin hücre membran geçirgenliğindeki değişiklikleri, apoptozu, mitokondriyal disfonksiyonu ve lipid peroksidasyonunu güçlü bir şekilde engellediğini göstermiştir (115, 118, 119).

L-karnitin oksidatif stresi engeller, nitrik oksidi ve oksidatif hasardan korunmaya yönelik enzimlerin aktivitesini düzenler, bir çok mitokondriyal toksik ajana karşı koruyucu etki sağlar (120-122). Süksinat dehidrogenaz gibi mitokondriyal enzimlerin yanı sıra katalaz ve süperoksit dismutaz gibi antioksidan enzimlerin aktivitelerinde koruyucu rol oynar (123). L-karnitin bir antioksidan olarak antioksidatif savunma mekanizmasındaki üç enzimin-glutatyon peroksidaz, katalaz, süperoksit dismutaz-peroksidatif hasardan korunmasında ve esasen serbest radikallerin neden olduğu yaşla meydana gelen değişikliklerin normal hale getirilmesinde önemli bir ajandır (124).

Bir çalışmada yaşlı ratlara verilen L-karnitin güçlü bir antioksidan ve serbest radikal çöpçüsü olduğu, askorbik asit, glutatyon ve E vitamini gibi antioksidanların etkisini arttırdığı ve nöronlarda peroksidatif hasarın göstergesi olan lipofuksin birikimini azalttığı gösterilmiştir (125). L-karnitin propiyonil ester türü olan propiyonil-L-karnitin ile yapılan başka bir çalışmada ise bu maddenin etkin bir antioksidan olduğu süperoksit çöpçülüğü yaptığı ve DNA'yı kısmen koruyucu etkisi olduğu ortaya çıkarılmıştır (126).

Yakın zamanda ülkemizden bildirilen bir çalışmada L-karnitin, á-tokoferol ve troloks gibi referans antioksidanlarla karşılaştırılmış, lipid peroksidasyonunu önleyici etkisi ve antiradikal özellikleri bir kez daha kanıtlanmıştır (124).

Son zamanlardaki çalışmalar L-karnitinin antioksidatif özellikleri yanında immünmodulator özellikleri de olduğunu göstermektedir. Karnitin tedavisinin yaşlı inflamatuvar hücrelerde kemotaktik ve fagositik aktiviteleri iyileştirdiği, astrositleri oksidatif stres ve inflamatuvar sitokin maruziyetinden koruduğu ve vitamin E ve folatla birlikte Alzheimer hastalığını önlemede faydalı olabileceği bildirilmiştir (127-129).

Son dönemlerde karnitinin antiinflamatuvar etkinliğini kanıtlamaya yönelik bir çok çalışma yapılmıştır. L-karnitinin kardiyoprotektif etkisinde infalamatuvar sitokinlerin rolünün çalışıldığı bir hayvan deneyinde L-karnitin uygulamasının interlökin-1 $\beta$ , interlökin 6 ve TNF- $\alpha$  seviyelerini önemli oranda azaltarak inflamatuvar süreci zayıflattığı gösterilmiştir (130).

Başka bir çalışmada da ratlarda oluşturulan artrit modellerinde L-karnitin ile beraber  $\alpha$ -lipoik asit uygulamasının TNF- $\alpha$  seviyelerini anlamlı oranda düşürdüğü gösterilmiştir (131).

Kronik hemodiyaliz hastalarında yapılan başka bir çalışmada da intravenöz L-karnitin uygulamasının inflamatuvar süreçlerde artan bir belirteç olan serum C-reaktif protein (CRP) düzeyini anlamlı oranda azalttığı gösterilmiştir (132).

Yakın zamanda yapılan başka bir çalışmada ise sıçanlarda karnitinin inaktif bir izomeri olan D-karnitin verilerek karnitin eksikliği oluşturulmuş ve beraberinde karboplatin verilerek karnitin eksikliğinin karboplatin nefropatisi üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Çalışma sonucunda ise karnitin eksikliğinin oksidatif hasarı ve TNF- $\alpha$  ve NO gibi inflamatuvar sitokinleri arttırarak karboplatin nefropatisini daha da arttırdığı gösterilmiştir (133).

Karnitin ve türevlerinin kanıtlanmış bu etkilerine ek olarak asetil L-karnitinin güçlü nöroprotektif ve antiapoptotik özellikleri kanıtlanmıştır. Nöroprotektif özelliklerini antioksidan, antiapoptotik aktivite, intraselüler membranların

stabilizasyonu ve kolinerjik nörotransmisyon yolu ile sağlamaktadır (101). Son yıllardaki çalışmalarda asetil L-karnitinin apoptotik yollarda kaspaz-3 ve 9'u engelleyerek apoptozu etkin bir şekilde önlediği gösterilmiştir (134-136).

Asetil-L-karnitin, nöroprotektif etkisini glutasyonu arttırarak, malondialdehit (MDA) konsantrasyonunu azaltarak (159); sinir büyüme faktör reseptör sentezini uyararak ve özellikle hipokampusta seviyelerini attırarak yaptığı yönünde çalışmalar bulunmaktadır (160).

Ayrıca, L-karnitin, spinal kord iskemi-reperfüzyon hasarında nöroprotektif etkisi de vardır (161).

Travmayı izleyen çeşitli nöropatolojik süreçlerle ilişkili olan sitokinler interlökinleri (interlökin-1, interlökin-6 ve interlökin-8) ve tümör nekrotizan faktörünü içerir (62).

Travma sonrası hiperglikoliz ve laktat birikimi görülür ve hücre içi laktik asit meydana gelir. Fazla laktik asit hücre ölümüne yol açabilir (62).

Yaptığımız çalışmada deney hayvanı olarak beyin morfolojik yapısının büyük oranda insana benzemesi, dış ortamda direncinin yüksek olması, ucuz ve kolay sağlanabilir olması nedeniyle sıçan seçilmiştir (146,154, 155).

Travmatik beyin ödeminde kan-beyin bariyerinin (KBB) yıkılması sonucu gelişen vazojenik ödemin klinik kötüleşmede tek başına bir neden olmadığı, buna iskemiyile ilişkili sellüler ödemin de katıldığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (156).

Serbest radikaller ve eksitatör aminoasitlerin fazla salınımı da sodyum ve kalsiyum dengesinin bozulmasına neden olarak iskemik (ya da nörotoksik) ödemin oluşmasına yol açar (157, 158).

Asetil karnitin; fizyolojik konsantrasyonların üzerinde kullanıldığında bir çok (hayvan deneyi modellerinde) fokal ve global serebral iskemide nöroprotektif etkiler yaptığı gösterilmiştir. Bu etki mekanizması Asetil-L-karnitin, asetil komponentinin oksidatif metabolizma üzerindeki metabolik etkilerine dayandırılmaktadır. Bu etki, ilaç

uygulanımı ile iskemi sonrası beyin laktat seviyesinin düşmesinin ve ATP'nin yükselmesinin basit olarak bir açıklamasıdır.

Yine beyin dokusu ve BOS'da oksidatif stres markerlarının, örneğin; protein oksidasyonunun azalması, antioksidan mekanizmayı desteklemektedir (120-122). Bizim çalışmamızda da travma ve travma + karnitin grupları arasında serebral ödem değişkenine göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardı.

Relatif olarak karakteristik olmayan eksitotoksitenin inhibisyonu, akut beyin yaralanmaları ve kronik nörodejeneratif hastalıklarda oldukça önemlidir (97).

Yeni deneysel çalışmalarda (rat beyin kortikal nöronlarının kültürlerinde) Asetil-L-karnitinin akut ve bir eksitotoksik Glutamat antagonisti olan N-metil-D-aspartat (NMDA)'nın ortaya çıkışını izleyerek gelişen akut ve kronik hücre ölümünü önemli oranda inhibe ettiği gösterilmiştir (141). Bizim çalışmamızda da travma ve travma + karnitin grupları arasında nöronal hasar değişkenine göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardı. Karnitin tedavisi uygulanan gruplarda posttravmatik beyin hasarının önemli oranda azaldığı görülmüştür.

Ratlarda, lipopolisakkaritlerle oluşturulmuş sistemik inflamatuvar cevapta, karnitin ve karnitin esterleri ile tedavi sonucu TNF- $\alpha$  ve interlökinlerin dolaşımdaki düzeylerinin önemli oranda düşürüldüğü gösterilmiştir (162). ALCAR ile tedavi sonucu, akut beyin injurisi sonucu oluşan inflamatuvar reaksiyonların azaltılması mümkündür. Bizim çalışmamızda da enflamasyon değişkenine göre travma ve travma + karnitin grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır ( $p=0,003$ ). Travma grubunda 7 denekte, travma + karnitin grubunda 1 denekte enflamasyon vardır. Yaptığımız çalışma sonucunda, karnitin tedavisinin belirgin antienflamatuvar etkisinin olduğu görülmüştür.

Yine aynı şekilde karnitin, serebral iskemi ve travma esnasında kalsiyuma bağımlı fosfolipaz-2 gibi enzimlerden salınan toksik intaselüler serbest yağ asitlerini tamponlayabilir. Serbest yağ asitlerinin bu düşüşü, fatty acyl esterleri formasyonlarının mitekondrial permeabilite geçişinin inhibisyonu yoluyla olabilir (163).

Mitokondrilerde sellüler enerji substratlarının artışına dair insan çalışmaları, asetil-L-karnitin (ALC) sifingomyelin seviyelerinin regülasyonu yoluyla hücre membran akışkanlığını stabilize edebildiğini ve hücreler enerji üretimi için bir substrat rezervuarı sağladığı, böylelikle yaygın nöronal hücre ölümünü azalttığı gösterilmiştir (164). ALC, beyin dokusu ve BOS’da oksidatif stres ve eksitotoksisiteyi inhibe ederek iskeminin indüklediği nöronal hasar ve hücre ölümünü önlemektedir. Ayrıca kan Glutamat düzeyini düşürerek nörotoksisiteyi de azalttığı gösterilmiştir (165). Bizim çalışmamızda Bizim çalışmamızda travma ve travma + karnitin grupları arasında nöronal hasar ve hücre ölümü yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır.

ALCAR’ın nöroprotektif etkisini açıklamak için muhtelif mekanizmaların varlığı ileri sürülmüştür. Bunlardan en çok ileri sürülenleri; TBI’yi izleyen sekonder injurinin biyokimyasal mekanizmasını esas alan bilgilere dayandırılmaktadır. Sözgelimi ALCAR, serebral enerji metabolizmasını düzeltmekte ve böylece metabolik yetmezliğe bağlı hücre ölümü ihtimalini azaltmaktadır (166).

Ayrıca ALCAR, beyin enerji metabolizmasının bir substratı olan asetil-CoA’yı destekleyerek TBI sonrası beyin ATP seviyelerinde iyileşme ve beyin laktat seviyelerinde azalma sağlayarak hücre ölümünü azaltmaktadır (167, 168). Bizim çalışmamızda travma ve travma + karnitin grupları arasında nöronal hasar ve hücre ölümü yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olması bu yöndeki literatür çalışmalarını desteklemektedir.

ALCAR’ın diğer muhtemel nöroprotectif etki mekanizmaları ise, inhibitör nörotransmitter GABA’nın sentezi için asetil moiety’nin kullanımı (169), genel antienflamatuar etkileri, oksidatif stresin redüksiyonu ve ALCAR’ın Nrf2 yoluyla antioksidan gen ekspresyonu yeteneği olarak açıklanabilir (170, 171).

ALCAR, beyinde sentezlenen ve nöronal aktivitenin bir çok yönünü (metabolizma, nöronal membran formasyonu ve bütünlüğü gibi) kapsayan bir endojenöz suda çözünen bir moleküldür. ALCAR, fokal serebral iskemi modelinde (MCA oklüzyon öncesi, pretreatment 0-400 mg/kg/gün, 5 gün süreyle) nöroprotektif

etki yapmakta iken, akut postiskemik dozlarda veya kronik düşük dozlarda etkili olmamaktadır (172). Ayrıca MCA oklüzyonu sonrası Glutamat düzeyi yükselmeleri üzerine hafifletici etkileri bulunmaktadır.

ALCAR, serebral iskemiye izleyen reaktif oksidatif radikallerin formasyonuna katkıda bulunan doku laktik asidozunu azaltarak beyin dokusunun oksidatif streslerden korunmasına yardım eder. Yaptığımız çalışma da ödem değişkenine göre travma ve travma + karnitin grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardı ( $p=0,131$ ). Travma grubunda 8 denekte, travma+karnitin grubunda 6 denekte beyin ödemi saptanmıştır.

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

## 6. SONUÇ

Çalışmamızda deneysel kafa travması sonrasında oluşan diffüz beyin hasarını sınırlayabilmek amacıyla, akut dönemde verilen L-karnitin tedavisinin antiödem, antiinflamatuvar ve nöroprotektif rolü araştırıldı. Kafa travması oluşturulduktan 30 dakika sonra 100 mg/kg ip. verildi. Bu doz 12 saatte bir tekrarlanarak 72. saate kadar uygulandı ve 72. saatte denekler dekapite edildi. L-karnitin'in antiödem, nöroprotektif ve antiinflamatuvar etkinliğinin olduğu histopatolojik inceleme ile ortaya kondu. Ancak travma grubunda 5 denekte hafif nöronal hasar ve 5 denekte orta şiddetli nöronal hasar gözlenirken, travma sonrası L-karnitin verilen grupta 7 denekte hafif nöronal hasar dışında herhangi bir patoloji saptanmadı.

Çalışmamızın sonuçları; akut travmatik beyin hasarında L-karnitin'in antiödem ve antiinflamatuvar etkisinin olduğu, travmatik beyin hasarına karşı nöroprotektif etkisinin olabileceği söylenebilir. Nöroprotektif etkinliğinin araştırılması için bundan sonraki çalışmalarda L-karnitin tedavisi farklı doz ve sürelerde denenebilir. Sonuç olarak L-karnitin'in insanlarda akut travmatik beyin hasarına bağlı gelişen beyin ödem ve enflamasyon tedavisinde yararlı bir seçenek olabileceğini düşünmekteyiz.

## 9. KAYNAKLAR

1. Maas AIR, Stocchetti N, Bullock R. Moderate and severe traumatic brain injury in adults. *Lancet Neurol* 2008;7:728–741.
- 2- Hariri RJ. Cerebral edema. *Neurosurg Clin N Am* 1994 Oct;5(4):687-706.
3. Wang H, Lynch JR, Song P, Yang HJ, Yates RB, Mace B et al. Simvastatin and atorvastatin improve behavioral outcome, reduce hippocampal degeneration, and improve cerebral blood flow after experimental traumatic brain injury. *Exp Neurol* 2007;206:59–69.
4. Smith DH, Chen XH, Xu BN, McIntosh TK, Gennarelli TA, Meaney DF. Characterization of diffuse axonal pathology and selective hippocampal damage following inertial brain trauma in the pig. *J Neuropathol Exp Neurol* 1997;56:822–834.
5. Yi JH, Hazell AS. Excitotoxic mechanisms and the role of astrocytic glutamate transporters in traumatic brain injury. *Neurochem Int* 2006;48:394–403
6. Dirnagl U, Iadecola C, Moskowitz MA. Pathobiology of ischaemic stroke: an integrated view. *Trends Neurosci* 1999;22:391–397.
7. Zanelli SA, Solenski NJ, Rosenthal RE, Fiskum G: Mechanisms of ischemic neuroprotection by acetyl- L -carnitine. *Ann NY Acad Sci* 2005; 1053: 153–161.
8. Jones LL, McDonald DA, Borum PR: Acylcarnitines: role in brain. *Prog Lipid Res* 2010; 49: 61–75.
9. Virmani MA, Caso V, Spadoni A, Rossi S, Russo F, Gaetani F: The action of acetyl- L -carnitine on the neurotoxicity evoked by amyloid fragments and peroxide on primary rat cortical neurones. *Ann NY Acad Sci* 2001; 939: 162–178.
10. Eugene P, Bell JD, Baker AJ. Traumatic brain injury: Can the consequences be stopped. *CMAJ* 2008;178:1163–1170.
11. Gentry LR. Imaging of Closed Head Injury. *Radiology* 1994;1:1–17.
12. TÜİK, Trafik Kaza İstatistikleri (Karayolu), 2009 sayfa 3.
13. Adekoya N, Majumder R. Fatal traumatic brain injury, West Virginia, 1989–1998. Public Health Rep 2004;119:486–492.
14. Peden M, McGee K, Sharma G. The injury chart book: a graphical overview of the global burden of injuries. Geneva, World Health Organization. 2002.
15. The World Report on Traffic Injury Prevention 2004. The Fundamentals, Chapter One, Geneva, 2004.

16. WHO World Report 2003, Chapter Six, Neglected Global Epidemics: Three Growing Threats, 2003.
17. Karasu A, Sabancı P, Cansever T, Hepgül K, Imer M, Dolaş İ ve ark. Epidemiological study in head injury patients. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2009;15:159–163.
18. Watts DD, Hanfling D, Waller MA, Gilmore C Fakhry SM, Trask AL. An evaluation of the use of guidelines in prehospital management of brain injury. *Prehosp Emerg Care* 8: 254-261.
19. Jenneth B. Epidemiology of head injury. *J Neurosurg Psychiatry* 1996; 60:362-9.
20. Jennet B, Lindsay KW. Kafa Travması Sıklığı, Nedenleri ve Sonuçları. Özcan OE, Turgut M, Açıkğöz M (Çev) *Temel Nörosirürji* 5. Baskı. Ankara, Günes Kitabevi 1995: 229-40.
21. Kraus JF, Mc Arthur DL, Silberman TA. Epidemiology of mild brain injury. *Semin In Neurol* 1994: 14:1-7.
22. Kraus JF, Mc Arthur DL. Epidemiologic aspects of brain injury. *Neurol Clin* 1996; 14:435-50.
23. Iacoangeli M, Roselli R, Pompucci A, et al. Acute management of head injury. *Contemp Neurosurg* 2000; 22:1-8.
24. Saveren M. Kafanın Travmatik Hasarları. Altınörs N, Baykaner K, Sekerci Z, Özyurt E, Caner H (Ed.) *Temel Nörosirürji I*, Ankara, Türk Nörosirürji Derneği Yayını 1997: 909-17.
25. *Textbook of Neurological Surgery*. Batjer HH, Loftus CM (eds). Volume 3, X. Cranial and Cerebral Trauma Section. 2795- 2803, 2003.
26. Liao LM, Bergsneider M, Becker DP. Volume 3, Chapter 67, Pathology and Pathophysiology of Head Injury. *Neurological Surgery Youmans* 1998.
27. Miller JD, Ironsld J. Raised intracranial pressure, edema and hydrocephalus, tn: Graham DI, Lantos PL(Eds) : *Greenfield's Neuropathology*, Arnold, Avon, 1998; 157- 95.
28. Dunbar HS, Guthrie TC, Karpell B. A study of the cerebrospinal fluid pulse wave. *Arch Neurol* 1966 Jun;14(6):624-30.
29. Ergüngör MF. Kafa travmalarında patofizyoloji. Aksoy K, Palaoğlu S, Pamir N, Tuncer N. *Temel Nöroşirürji*. Türk Nöroşirürji Derneği Yayınları. 2005:298–305.
30. Marion DW: Pathophysiology of cranial trauma. In Batjer HH, Loftus CM, eds. *Textbook of Neurological Surgery*. Philadelphia: Lippincott William&Wilkins 2003, pp 2798-2803
31. Marik PE, Varon J, Trask T. Management of head trauma. *Chest* 2002;122:699–711.

32. Cernak I. Animal models of head trauma. *NeuroRx* 2005;2:410–422.
33. Uçar T. Ağır kafa travmalı olgularda ideal tedavi yöntemi TND Nörotravma bülteni Sayı:3, Kasım 2008.
34. Pellegrini-Giampietro DE, Cherici G, Alesiani M, Carla V, Moroni F. Excitatory amino acid release and free radical formation may cooperate in the genesis of ischemia-induced neuronal damage. *J Neurosci* 1990 Mar;10(3):1035-41.
35. Marmarou A, Eisberg HM, Foulkes MA, Marshall LF, Jane JA. Impact of ICP instability and hypotension on outcome in patients with severe head trauma. *J Neurosurg* 1991;75:59–66.
36. Welch K. The intracranial pressure in infants. *J Neurosurg* 1980 May;52(5):693-9.
37. Hatton J. Pharmacological Treatment of Traumatic Brain Injury: A Review of Agents in Development. *CNS Drugs* 2001;15:553–581.
38. Jain K.K. Neuroprotection in traumatic brain injury. *Drug Discovery Today* 2006;13:1082–1089.
39. Bauma GJ, Muizelar JP, Chol SC, et al. Cerebral circulation and metabolism after severe traumatic brain injury: the elusive role of ischemia. *J Neurosurg* 1991; 75:685-93.
40. Marmarou A. (2004): The pathophysiology of brain edema and elevated intracranial pressure, *Cleveland Clinic Journal Of Medicine*. Volume 71 Supplement 1
41. M. Pollay (1994): Blood-brain barrier, cerebral edema, Rengachary SS, Wilkins RH (edt), in *Neurosurgery* second edition, Mc Graw Hill p340-342
42. Rabinstein (2006): Treatment of cerebral edema, *The neurologist*, volume 12,(2)
43. Kırış T.(2004): Kafa içi basınç artması sendromu. Emre Öge (editör), *Noroloji*, s179-191
44. Bobek M. , Hoff J. T. (2004): Brain edema and tumor host reactions. Winn R.(edt), *Youmans Neurological Surgery*. V.th. edition, pp791-805
45. Murr R, Berger S, Schurer L. Relationship of cerebral blood flow disturbances with brain edema formation. *Acta Neurochir* 59: 11-7, 1993.
46. Weed LH, Mc Kibben PS. Pressure changes in the cerebrospinal fluid following intravenous injection of solutions of various concentrations. *Am J Physiol* 1919; 48:512-30.
47. Alp H. Beyin Ödemi. *Temel Nörosirurji* 1. Ankara 1997: 1-15.
48. Whal M, Utenberg A, Baetmann A, et al. Mediators of blood-brain barrier disfunction and formation of vasogenic brain edema. *J Cereb Blood Flow Metab* 1988; 8:621-634.

49. Koura SS, Doppenberg EM, Marmarou A, Choi S, Young HF. Relationship between excitatory amino acid release and outcome after severe human head injury. *Acta Neurochir Suppl* 1998; 71: 244–46.
50. Nicholls D, Attwell D. The release and uptake of excitatory amino acids. *Trends Pharmacol Sci* 1990; 11(11): 462–68.
51. Alessandri B, Doppenberg E, Zauner A, Woodward J, Choi S, Bullock R. Evidence for time-dependent glutamate-mediated glycolysis in head-injured patients: a microdialysis study. *Acta Neurochir Suppl* 1999; 75: 25–28.
52. Johnson Jr EM, Deckwerth TL. Molecular mechanisms of developmental neuronal death. *Annu Rev Neurosci* 1993; 16: 31–46.
53. Andrews BT; *Intensive Care in Neurosurgery*, New York, Thieme, 2003.
54. Buki A, Povlishock JT. All roads lead to disconnection Traumatic axonal injury revisited. *Acta Neurochir (Wien)* 2006;148:181–194.
55. Saelens X, Festjens N, Vande Walle L, van Gurp M, van Loo G, Vandenabeele P. Toxic proteins released from mitochondria in cell death. *Oncogene* 2004; 23:2861–2874.
56. Buki A, Okonkwo DO, Povlishock JT. Postinjury cyclosporin A administration limits axonal damage and disconnection in traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 1999; 16:511-521.
57. Goforth PB, Ellis EF, Satin LS. Enhancement of AMPA-mediated current after traumatic injury in cortical neurons. *J Neurosci* 1999; 19: 7367–7374.
58. Isaac JT, Ashby M, McBain CJ. The role of the GluR2 subunit in AMPA receptor function and synaptic plasticity. *Neuron* 2007; 54: 859–871.
59. Sensi SL, Jeng JM. Rethinking the excitotoxic ionic milieu: the emerging role of Zn(2+) in ischemic neuronal injury. *Curr Mol Med* 2004; 4:87–111.
60. A. W. Unterberg, J. Stover, B. Kress, K.L. Kiening. Edema and brain trauma. *Neuroscience* 129 (2004); 1021–1029.
61. Hovda DA, Becker DP, Katayama Y. Secondary injury and acidosis. *J. Neurotrauma* 9: 47-60, 1991.
62. Marmarou A, Anderson RL, Ward JD. Traumatic brain tissue acidosis: Experimental and clinical studies. *Acta Neurochir* 57: 60-4, 1993.
63. Benveniste EN. Cytokine actions in the central nervous system. *Cytokine Growth Factor*. 1998; 9: 259–275.

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

78. Lewén A, Fujimura M, Sugawara T, Matz P, Copin JC, Chan PH. Oxidative Stress–Dependent Release of Mitochondrial Cytochrome c After Traumatic Brain Injury. *J Cereb Blood Flow Metab* 2001; 21:914–920.
79. Miller JD, Sweet RC, Narayan R, et al. Early insults to the injured brain. *JAMA* 1978; 240:439-42.
80. Valadka AB, Narayan RK. Emergency Room Management of The Head Injured Patient. In: Narayan RK (Eds), *Neurotrauma*. Mc Graw Hill Company, New York 1996: 119-35.
81. Teasdale G, Jennet B. Assesment of Coma and Impaired Consciousness: A Practical Scale. *Lancet* 1974; 2:81-4.
82. Marion DW, Carlier PM. Problems with initial glasgow coma scale assessment by prehospital treatment of patients with head injury: Results of a National Survey. 1994; 36:89-95.
83. Chesnut RM, Marshall LF, Klauber MR, et al. The role of secondary brain injury in determining outcome from severe head injury. *J Trauma* 1993; 34: 216-222.
84. Miller JD, Piper IR, Jone PA. Pathophysiology of head injury. Narayan RK, Wilberger JE, Povjishock JT (eds). *Neurotrauma*. McGraw Hill Company, New York 1996, pp 61-70.
85. Mapstone TB, et al. Evaluation & treatment of acute pediatric head injuries. *Contemp Neurosurg* 1996; 18(1): 1-6.
86. Baethmann A, Maier-Hauf K, Kempfski O. Mediators of brain edema and secondary brain damage. *Crit Care Med* 1988; 16: 972.
87. Kayaalp O. Kortikosteroidler, kortikosteroid antagonistleri ve ACTH. *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji'den.*, 3.Baskı. Ankara, Ulucan Matbaası. 1986; 2248-2296.
88. Bast A, Haenen GR, Doelman CJA. Oxidants and antioxidants: state of the art. *Am J Med* 1991; 30; 91 (Suppl 3 C): 2S – 13S.
89. Mariotto S, Cuzzolin L, Adami A, DelSoldato P, Suzuki H, Benoni G: Effect of A New Non-Steroidal Anti-İnflammatory Drug, Nitroflurbiprofen on The Expression of Inducible Nitric Oxide Syntase in Rat Neutrophils. *B J Pharmacol* 1995;115: 225-226.
90. Bast A, Haenen GR, Doelman CJA. Oxidants and antioxidants: state of the art. *Am J Med* 1991; 30; 91 (Suppl 3 C): 2S – 13S.
91. Sun Y. Free Radicals. Antioxidant enzymes and carcinogenesis. *Free radic Biol Med* 1990; 8: 583 – 599.
92. Halliwell B. Drug antioxidant effects. A basis for drug selection? *Drugs* 1991; 42: 569–605.

93. Issa Noumohammadi, Ladan Gohari, Mehdi Moddares, Abbas Ghayoumi – Javinani. Evaluation of erythrocyte glutathione peroxidase, superoxide dismutase and total antioxidants in cataract patients. *Arch Irn Med* 2001, July; 4(3): 123 –126.
94. McCord JM, Fridovich I. Superoxide dismutase: the first twenty years (1968-1988) Department of Biochemistry, College of Medicine, University of South Alabama. *Free Radic Biol Med.* 1988;5(5-6):363-9.
95. Chada S, Whitney C, Newburger PE: Post-Transcriptional Regulation of Glutathione Peroxidase Gene Expression by Selenium in The HL-60 Human Myeloid Cell Line. *Blood* 1989; 74: 2535-2541.
96. Vinson J, Hsu C, Possanza C, Draek A, Pane D, Davis RA, et al: Lipid Peroxidation and Diabetic Complications Effect of Antioxidant Vitamins C and E. *Advances Experimental Medicine and Biology.* 1994; 366: 430-432.
97. Virmani A, Binienda Z. Role of carnitine esters in brain neuropathology. *Molecular Aspects of Medicine* 2004.
98. Dökmeci İ. *Farmakoloji Temel Kavramlar, Nobel Tıp Kitabevleri Lts*, 2000. s.817-8.
99. Tanphaichitr V, Leelahagul P. Carnitine Metabolism and Human Carnitine Deficiency. *Nutrition* 1993; 9. 246–254.
100. Monograph. L-carnitine. *Altern Med Rev* 2005;10: 42-50
101. Calabrese V, Giuffrida Stella AM, Calvani M, et al. Acetylcarnitine and cellular stress response: roles in nutritional redox homeostasis and regulation of longevity genes. *J Nutr Biochem* 2006;17: 73-88
102. Bremer J. Carnitine-metabolism and functions. *Physiol Rev* 1983; 63: 1420-1480
103. Stieger B, O'Neill B, Krähenbühl S. Characterization of L-carnitine transport by rat kidney brush-border-membrane vesicles. *Biochem J* 1995; 309: 643-647
104. Rebouche CJ, Mack DL. Sodium gradient-stimulated transport of L-carnitine into renal brush border membrane vesicles: kinetics, specificity, and regulation by dietary carnitine. *Arch Biochem Biophys* 1984; 235: 393-402
105. Gregory SK. L-carnitine: Therapeutic Applications of a Conditionally-Essential Amino Acid. *Altern Med Rev* 1998;3:345-60.
106. L-carnitine. [http://www.pdrhealth.com/drug\\_info/nmdrugprofiles/nutsupdrugs/lca\\_0060.shtml](http://www.pdrhealth.com/drug_info/nmdrugprofiles/nutsupdrugs/lca_0060.shtml).
107. Tanphaichitr V, Lerdvuthisophon N, Dhanamitta S. Carnitine Status in Thai Adults. *Am J Clin Nutr.* 1980; 33; 876–880.
108. Lehninger AL, Nelson DL, Cox MM. *Principles of biochemistry.* 2nd ed. New York; Worth Publishers; 1993

109. Chen W, Huang YC, Shultz TD, et al. Urinary, plasma, and erythrocyte carnitine concentrations during transition to a lactoovo vegetarian diet with vitamin B-6 depletion and repletion in young adult women. *Am J Clin Nutr* 1998; 67: 221-230
110. Arockia Rani PJ, Panneerselvam C. Carnitine as a free radical scavenger in aging. *Exp Gerontol* 2001; 36: 1713-1726
111. Mayes, PA. Lipids of physiologic significance. In: Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW, editors. *Harper's Biochemistry*. 25th ed. Stamford: Appleton and Lange; 2000. pp. 160-171
112. Pacifici EH, McLeod LL, Sevanian A. Lipid hydroperoxide-induced peroxidation and turnover of endothelial cell phospholipids. *Free Radic Biol Med* 1994; 17: 297-309
113. Madesh M, Balasubramanian KA. Activation of liver mitochondrial phospholipase A2 by superoxide. *Arch Biochem Biophys* 1997; 15: 187-192
114. Sultan A, Sokolove PM. Free fatty acid effects on mitochondrial permeability: an overview. *Arch Biochem Biophys* 2001; 386: 52-61
115. Furuno T, Kanno T, Arita K, Asami M, et al. Roles of long chain fatty acids and carnitine in mitochondrial membrane permeability transition. *Biochem Pharmacol* 2001; 62: 1037-1046
116. Schönfeld P, Bohnensack R. Fatty acid-promoted mitochondrial permeability transition by membrane depolarization and binding to the ADP/ATP carrier. *FEBS Lett* 1997; 420: 167-70
117. Green DR, Reed JC. Mitochondria and apoptosis. *Science* 1998; 281: 1309-1312
118. Pastorino JG, Snyder JW, Serroni A, Hoek JB, et al. Cyclosporin and carnitine prevent the anoxic death of cultured hepatocytes by inhibiting the mitochondrial permeability transition. *J Biol Chem*. 1993; 268: 13791-13798
119. Chang B, Nishikawa M, Sato E, et al. L-Carnitine inhibits cisplatin-induced injury of the kidney and small intestine. *Arch Biochem Biophys* 2002; 405: 55-64
120. Brown GC. Nitric oxide and mitochondrial respiration. *Biochim Biophys Acta* 1999; 1411: 351-369
121. Kremser K, Stangl H, Pahan K, et al. Nitric oxide regulates peroxisomal enzyme activities. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1995; 33: 763-774
122. Arrigoni-Martelli E, Caso V. Carnitine protects mitochondria and removes toxic acyls from xenobiotics. *Drugs Exp Clin Res* 2001; 27: 27-49
123. Binienda ZK, Ali SF. Neuroprotective role of L-carnitine in the 3-nitropropionic acid induced neurotoxicity. *Toxicol Lett* 2001; 125: 67-73

124. Gülçin I. Antioxidant activity of caffeic acid (3,4-dihydroxycinnamic acid). *Toxicology* 2006; 217: 213-220
125. Arockia Rani PJ, Panneerselvam C. Carnitine as a free radical scavenger in aging. *Exp Gerontol* 2001; 36: 1713-1726
126. Vanella A, Russo A, Acquaviva R, et al. L -propionyl-carnitine as superoxide scavenger, antioxidant, and DNA cleavage protector. *Cell Biol Toxicol* 2000; 16: 99-104
127. Izgüt-Uysal VN, Ağaç A, Derin N. Effect of L-carnitine on carrageenan-induced inflammation in aged rats. *Gerontology* 2003; 49: 287-292
128. Calabrese V, Ravagna A, Colombrita C, Scapagnini G, et al. Acetylcarnitine induces heme oxygenase in rat astrocytes and protects against oxidative stress: involvement of the transcription factor Nrf2. *J Neurosci Res* 2005; 79: 509-521
129. Dhitavat S, Ortiz D, Rogers E et al. Folate, vitamin E, and acetyl-L-carnitine provide synergistic protection against oxidative stress resulting from exposure of human neuroblastoma cells to amyloid-beta. *Brain Res* 2005; 1061: 114-117
130. Miguel-Carrasco JL, Mate A, Monserrat MT, Arias JL, et al. The role of inflammatory markers in the cardioprotective effect of L-carnitine in L-NAME- induced hypertension. *Am J Hypertens* 2008; 21: 1231-1237
131. Tastekin N, Aydogdu N, Dokmeci D, et al. Protective effects of L-carnitine and alfa-lipoic acid in rats with adjuvant arthritis. *Pharmacol Res* 2007; 5: 303-310
132. Savica V, Santoro D, Mazzaglia G, et al. L-carnitine infusions may suppress serum C-reactive protein and improve nutritional status in maintenance hemodialysis patients. *J Ren Nutr* 2005; 15: 225-230
133. Arafa HM. Carnitine deficiency aggravates carboplatin nephropathy through deterioration of energy status, oxidant/anti-oxidant balance, and inflammatory endocoids. *Toxicology* 2008; 254: 51-60
134. Di Cesare Mannelli L, Ghelardini C, et al. Protective effect of acetyl-L-carnitine on the apoptotic pathway of peripheral neuropathy. *Eur J Neurosci* 2007; 26: 820-827
135. Di Cesare Mannelli L, Ghelardini C, Calvani M, et al. Neuroprotective effects of acetyl-L-carnitine on neuropathic pain and apoptosis: a role for the nicotinic receptor. *J Neurosci Res* 2009; 87: 200-207
136. Zhu X, Sato EF, Wang Y, et al. Acetyl-L-carnitine suppresses apoptosis of thioredoxin 2-deficient DT40 cells. *Arch Biochem Biophys* 2008; 15; 478: 154-160
137. Ahmad S. L-carnitine in dialysis patients. *Semin Dial* 2000; 14: 209-217

138. Calvani M, Benatti P, Mancinelli A, D'Iddio S, et al. Carnitine replacement in endstage renal disease and hemodialysis. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1033: 52-66
139. Ahmad S, Thomas Robertson H, Golper TA, et al. Multicenter trial of L-carnitine in maintenance hemodialysis patients. II. Clinical and biochemical effects. *Kidney Int.* 1990; 38: 912-918
140. Gülçin İ. Antioxidant and antiradical activities of L-carnitine. *Life Sciences* 2006;78: 803-11.
141. Tastekin A, Gepdiremen A, Ors R, Büyükkokuroglu ME, Halıcı Z. Protective effect of carnitine against bilirubin-induced neuronal cell death. *Brain & Development* 2006. p.1-4.
142. Field MJ, Oles RJ, Singh L. Pregabalin may represent a novel class of anxiolytic agents with a broad spectrum of activity. *Br J Pharmacol* 2001;132(1):1-4.
143. Feeney DM, Boyeson MG, Linn RT, Murray HM, Dail WG. Responses to cortical injury: I. Methodology and local effects of contusions in the rat. *Brain Res* 1981; 211:67–77.
144. Gennarelli TA. Animate models of human head injury *J Neurotrauma* 1994 Aug;11(4):357-68.
145. Clasen RA, Cooke PM, Pandolfis, Boyd D, Raimondi AJ. Experimental cerebral edema produced by focal freezing. 1. An anatomic study utilizing vital dye techniques. *J Neuropathol Exp Neurol* 1962 Oct; 21:579-96.
146. Klatzo I. Presidential address. Neuropathological aspects of brain edema. *J Neuropathol Exp Neurol* 1967 Jan;26(1):1-14
147. Marmarou A, Foda MA, van den Brink W, Campbell J, Kita H, Demetriadou K. A new model of diffuse brain injury in rats. Part I: Pathophysiology and biomechanics. *J Neurosurg* 1994; 80:291–300.
148. Jae-Hyuk Yi, Alan S. Hazell. Excitotoxic mechanisms and the role of astrocytic glutamate transporters in traumatic brain injury. *Neurochemistry International*, Volume 48, Issue 5, April 2006, Pages 394-403
149. Zuccarello M, Anderson DK. Interaction between free radicals and excitatory amino acids in the blood-brain barrier disruption after iron injury in the rat. *J. Neurotrauma* 10(4): 394-403, 1993.
150. Teasdale G. A randomized trial of nimodipine in severe head injury. *J. Neurotrauma* 9 (2): 545-50, 1992.

151. McIntosh TK. Novel pharmacologic therapies in the treatment of experimental traumatic brain injury: A review. *J. Neurotrauma* 10(3): 215-61, 1993.
152. Feuerstein GZ, Liu T, Barone FC. Cytokines, inflammation, and brain injury: Role of tumor necrosis factor- $\alpha$ . *Cerebrovasc. Brain Metab. Rev* 6: 341-60, 1993.
153. Malik B, Stillman M. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Curr Pain Headache Rep* 2008;12: 165-174
154. Matsui T, Sinyama H, Asano T. Beneficial effect of prolonged administration of albumin on ischemic cerebral edema and infarction after occlusion of middle cerebral artery in rats. *Neurosurgery* 1993 Aug;33(2):293-300.
155. Menzies SA, Betz AL, Hoff JT. Contributions of ions and albumin to the formation and resolution of ischemic brain edema. *J Neurosurg* 1993 Feb;78(2):257-66.
156. Faden AI, Demediuk P, Panter SS, Vink R. The role of excitatory amino acids and NMDA receptors in traumatic brain injury. *Science* 1989 May 19;244(4906):798-800.
157. Katayama Y, Becker DP, Tamura T, Hovda DA. Massive increases in extracellular potassium and the indiscriminate release of glutamate following concussive brain injury. *J Neurosurg* 1990 Dec;73(6):889-900.
158. Kontos HA. Oxygen radicals in CNS damage. *Chem Biol Interact* 1989;72(3):229-55.
159. Fariello RG, Ghirardi O, Pescechera A, Ramacci MT, Angelucci L. Transient nigral ubiquinone depletion after single MPTP administration in mice. *Neuropharmacology* 1987; 26(12):1799-802.
160. Tagliabue G, Angelucci L, Ramacci MT, Werrbach-Perez K, Jackson GR, Perez-Polo JR. Acetyl-L-carnitine enhances the response of PC12 cells to nerve growth factor. *Brain Res Dev Brain Res.* 1991; 24;59(2):221-30.
161. Darcin OT, Baktiroglu L, Ozkul Y, Ozardali I, Andac MH. Prevention of postischemic spinal cord injury by means of regional infusion of adenosine and L-carnitine dissolved in normothermic saline. *Ann Vasc Surg.* 2004 May;18(3):343-8
162. Winter, B.K., G. Fiskum & L.L. Gallo. 1995. Effects of L-carnitine on serum triglyceride and cytokine levels in rat models of cachexia and septic shock. *Br. J. Cancer* 72(5):1173–1179.
163. Starkov, A.A., O.V. Markova, E.N. Mokhova *et al.* 1994. Fatty acid-induced Ca<sup>2+</sup>-dependent uncoupling and activation of external pathway of NADH oxidation are coupled to cyclosporin A-sensitive mitochondrial permeability transition. *Biochem. Mol. Biol. Int.* 32(6): 1147–1155.

164. Kwon OS, Chung YB. HPLC determination and pharmacokinetics of endogenous acetyl-L-carnitine (ALC) in human volunteers orally administered a single dose of ALC. *Arch Pharm Res* 2004;27:676
165. Montgomery SA, Thal LJ, Amrein R. Meta-analysis of double blind randomized controlled clinical trials of acetyl-L-carnitine versus placebo in the treatment of mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease. *Int clin Psychopharmacol* 2003;18:61
166. Patel SP, Sullivan PG, Lyttle TS, Rabchevsky AG: Acetyl- L -carnitine ameliorates mitochondrial dysfunction following contusion spinal cord injury. *J Neurochem* 2010; 114: 291–301.
167. Rosenthal RE, Williams R, Bogaert YE, Getson PR, Fiskum G: Prevention of postischemic canine neurological injury through potentiation of brain energy metabolism by acetyl- L -carnitine. *Stroke* 1992; 23: 1312–1317.
168. Al-Majed AA, Sayed-Ahmed MM, Al-Omar FA, Al-Yahya AA, Aleisa AM, Al-Shabanah OA: Carnitine esters prevent oxidative stress damage and energy depletion following transient forebrain ischaemia in the rat hippocampus. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2006; 33: 725–733.
169. Scafidi S, Fiskum G, Lindauer SL, Bamford P, Shi D, Hopkins I, McKenna MC: Metabolism of acetyl- L -carnitine for energy and neurotransmitter synthesis in the immature rat brain. *J Neurochem* 2010; 114: 820–831.
170. Calabrese V, Ravagna A, Colombrita C, Scapagnini G, Guagliano E, Calvani M, Butterfield DA, Guiffrida Stella AM: Acetylcarnitine induces heme oxygenase in rat astrocytes and protects against oxidative stress: involvement of the transcription factor Nrf2. *J Neurosci Res* 2005; 79: 509–521.
171. Calabrese V, Mancuso C, Pennisi G, Calafato S, Bellia F, Guiffrida Stella AM, Schapira T, Dinkova Kostova AT, Rizzarelli E: Cellular stress response: a novel target for chemoprevention and nutritional neuroprotection in aging, neurodegenerative disorders and longevity. *Neurochem Res* 2008; 33: 2444–2471.
172. Lolic, M.M., G. Fiskum, R.E. Rosenthal. 1997. Neuroprotective effects of acetyl-L-carnitine after stroke in rats. *Ann. Emerg. Med.* 29:758-765

## 10. ÖZGEÇMİŞ

07.10.1975 tarihinde Kırşehir’de doğdum. İlköğrenimimi Namık Kemal İlk Öğretim Okulu’nda; Orta öğrenimimi Erol Güngör ilköğretim okulunda ve lise öğrenimimi Mehmet Akif Ersoy Lisesi’nde tamamladım. 1996 yılında başladığım Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi’nden 2003 yılında mezun oldum. Yozgat, Çekerek Verem Savaş Dispanserinde 2003- 2004 yıllarında; Konya, Hüyük Devlet Hastanesi Acil servisinde 2004-2005 yıllarında çalıştım. Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı’nda 23.05.2007 tarihinde tıpta uzmanlık eğitimime başladım. Orta derecede İngilizce bilmekteyim. Eğitim sürem boyunca çeşitli ulusal kongre ve kurslara katıldım ve 14 adet yurt içi kongrelerde sunulan bildiride; 2 adet yurt dışı ve 3 adet yurt içi dergide makale olarak yayınlanan bilimsel çalışmada yer aldım.

## **11. EKLER:**

1. Etik Kurul Onayı