



TC
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**DENEYSEL KAFA TRAVMASINDA
ETANERCEPT'İN AKUT DÖNEMDEKİ
ANTİENFLAMATUAR, ANTİÖDEM VE
NÖROPROTEKTİF ETKİSİ**

Dr. Ömer AYKANAT
BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ UZMANLIK TEZİ
Tez Danışmanı: Yrd. Doç. Dr. Cem DİNÇ

DÜZCE-2014

TC
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**DENEYSEL KAFA TRAVMASINDA
ETANERCEPT'İN AKUT DÖNEMDEKİ
ANTIENFLAMATUAR, ANTİÖDEM VE
NÖROPROTEKTİF ETKİSİ**

Dr. Ömer AYKANAT
BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ UZMANLIK TEZİ
Tez Danışmanı: Yrd. Doç. Dr. Cem DİNÇ

DÜZCE-2014

TEŞEKKÜR

Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı'nda hazırlamış olduğum tıpta uzmanlık tezimin tüm aşamalarında ve uzmanlık eğitimim süresince her türlü yardım ve desteğinden dolayı tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. C. DİNÇ ve Anabilim Dalı Başkanımız sayın Prof. Dr. Zeki ŞEKERCİ başta olmak üzere, sayın Doç. Dr. Soner DURU, sayın Yrd. Doç. Dr. Cengiz TUNCER, sayın Prof. Dr. Murat DÖŞOĞLU, sayın Doç. Dr. Merih İŞ ve sayın Yrd. Doç. Dr. M. Erhan TÜRKOĞLU'na teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Tez çalışmam sırasında yardım ve desteklerini esirgemeyen sayın Dr. Çiğdem ERDİN, sayın Dr. K. Canan SUBAŞI'na, histopatolojik incelemeleri büyük bir titizlikle sonuçlandıran sayın Yrd. Doç. Dr. Murat OKTAY'a, istatistiki çalışmalarımı yapan sevgili eşim Sevil AYKANAT'a teşekkür ederim. Ayrıca huzurlu bir çalışma ortamı sağlayan kliniğimiz hemşire ve personeline de teşekkür ederim.

Asistanlığım boyunca her türlü zorlukta yardımını ve şefkatini esirgemeyen eşim Sevil AYKANAT'a, her zaman desteğini gördüğüm ve benim bu günlere gelmemde en büyük emek sahibi olan annem ve babama da teşekkürü bir borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
SİMGE VE KISALTMALAR	III
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Kafa travması	2
2.2 Kafa travmalarının sınıflandırılması	5
2.2.1. Hafif (Minör) Kapalı Kafa Travmaları	5
2.2.2. Orta Kafa Travması	5
2.2.3. Ciddi Kafa Travması	6
2.3. Kafa Travmasının Fizyopatolojisi	6
2.3.1. Primer Beyin Hasarı	7
2.3.2. Sekonder Beyin Hasarı	8
2.4. Sekonder Hücre Hasarında Temel Biyolojik Mekanizmalar	10
2.4.1. Beyin Ödemi	12
2.4.2. Eksitotoksisite ve KalsiyumaBağımlı Hücre Hasarı	12
2.4.3. Enflamasyon	14
2.4.4. Oksidatif Hasar	18
2.4.5. Apoptozis	20
2.5. Dexametazon	20
2.6. Etanercept	21
2.6.1. Farmakolojik Özellikleri	22
2.6.2. Kullanım Alanları	23
2.6.3. Etki Mekanizması	23
3. TRAVMA MODELİ	25
4. GEREÇ VE YÖNTEM	29
4.1. Anestezi, Gruplar ve TravmanınOluşturulması	29

4.2. İntraperitoneal Etanercept Uygulanması	30
4.3. Fizyolojik Ölçümler	31
4.4. Histopatolojik Değerlendirme	32
4.5. İmmünohistokimyasal Değerlendirme	33
4.6. İstatistikî Yöntem	34
5. HİSTOPATOLOJİK ve İMMÜNOHİSTOKİMYASAL BULGULAR	34
6. SONUÇLAR	40
7. TARTIŞMA	40
8. SONUÇ	44
9. ÖZET	45
10.SUMMARY	47
11.KAYNAKLAR	49
12.RESİMLEMELER LİSTESİ	59
13.ÖZGEÇMİŞ	60
14.EKLER	61

BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
DAH	: Diffüz Aksonal Hasar
GKS	: Glasgow Koma Skoru
İKB	: İntrakraniyal Basınç
İ.P.	: İntraperitoneal
KBB	: Kan-Beyin Bariyeri
KİBAS	: Kafa İçi Basınç Artışı Sendromu
MED	: Minimum Etkili Doz
ROT	: Reaktif Oksijen Türleri
S. C.	: Subkutan
SKA	: Serebral Kan Akımı
SKY	: Spinal Kord Yaralanması
SSS	: Santral Sinir Sistemi
TBH	: Travmatik Beyin Hasarı
TNF-alfa	: Tümör Nekrozis Faktör-alfa
TNFR	: Tümör Nekrozis Faktör Reseptörü
VGCC	: Voltaja Duyarlı Kalsiyum Kanalları

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Kafa travması, nöroşirürji acillerinde en sık karşılaşılan problemlerin başında gelmektedir. Kafa travmasından sonra oluşan Travmatik Beyin Hasarı (TBH) modern tıptaki tüm gelişmelere rağmen hala önemli bir sağlık problemi olmaya devam etmektedir. Travma sonucu Santral Sinir Sisteminde (SSS) ilk olarak primer beyin hasarı meydana gelmektedir. Primer beyin hasarı subdural hematom, epidural hematom, intraserebral hematom gibi kafa içi kanamaları, kafatası kırıkları, skalp yaralanması, beyin kontüzyonu ve laserasyonunu içermektedir. Kafa travması sonrası beyinde gelişen hasardan primer hasarla beraber sekonder hasar da sorumlu tutulmaktadır. Sekonder hasar, primer beyin hasarından saatler ve ya günler sonra ortaya çıkabilen, birçok farklı fizyopatolojik olaylara bağlı bir durumdur. Sekonder hasarın, TBH olan hastalarda prognozu olumsuz yönde etkilediği ispatlanmıştır. Sekonder hasarda rol alan mekanizmalar arasında nörotransmitter salınımı, serbest radikal oluşumu, kalsiyum bağımlı hücre hasarı, gen aktivasyonu, mitokondrial disfonksiyon ve enflamasyon yer almaktadır (1). Ayrıca eksitatuvar reseptörlerin aktivasyonu, hipermetabolizma, iskemi, membran iyon pompalarının yetersizliği, araşidonik asit metabolizmasında artma, serebral ödem ve akut beyin şişmesi de sekonder hasara neden olmaktadır (2).

Sekonder beyin yaralanmaları nörokimyasal araçlarla yayılırlar (3). Glutamat ve aspartat gibi eksitatuvar aminoasitler TBH sonrasında yükselirler. Hücrelerde şişme, vakualizasyon ve nöron ölümüne yol açarlar. Klor ve sodyumun hücre içine girmesine ve dolayısıyla akut nöronal şişmeye neden oldukları gibi, kalsiyumun da hücre içine girişine bağlı olarak gecikmiş hücre harabiyetine neden olurlar. Travmatize beyinde artan metabolik gereksinim ve travma sonucu sempato-adrenomedüller aksis ve seratonerjik sistemin uyarılmasının indüklemesi ile meydana gelen glukoz kullanımındaki yetersizlik beyindeki zararı daha da artırır. Yaralanmanın şiddetini artıran diğer biyokimyasal işlemler arasında kalsiyumun hücre içine girişine olumsuz katkıda bulunan, azalan intraselüler magnezyum sayılabilir. Darbeyi takiben beyin harabiyetinin oluşumundan sorumlu patofizyolojik mekanizmaların nasıl çalıştığı özetlenecek olursa, darbeyi takiben hemen yoğun nörotransmitter salınımı meydana gelir (4). Bunlar asetilkolin, katekolaminler ve glutamattır.

Sekonder hasardan sorumlu faktörlerden olan enflamasyon, eksitotoksisite ve beyin ödemi kafa içi basıncı yükseltmekte ve etkili tedavi edilmezse morbidite ve mortaliteyi artırmaktadır. Tedavide en sık mannitol, hipertonic salin, hipotermi, barbitürat koması ve birtakım anti-enflamatuar ilaçlar (TNF-alfa antagonistleri) kullanılmaktadır. Kafa travma tedavisinin cerrahi tedavi yöntemlerinden biri olan Beyin Omurilik Sıvısının (BOS) boşaltılması, etkin bir basınç azalması oluştururken travma sonrası oluşan ve ikincil hasara neden olabilen metabolitleri de ortamdaki uzaklaştırır (5).

TBH sonrası ortaya çıkan bir takım proinflatuar sitokinler mikrogial ve astrositik aktivasyona sebep olmakta bu aktivasyon da hasarın şiddetini artırmaktadır. Bu proinflatuar sitokinlerin başında TNF-alfa, IL-1 ve IL-6 gelmektedir. Bu sitokinler serebral ödeme, kan beyin bariyerinin bozulmasına ve sekonder nöronal hasara yol açarak hasarın şiddetini artırır (6, 7).

Etanercept, IgG'ye bağlanarak etki gösteren rekombinant TNF-alfa reseptör protein dimeridir. TNF-alfa antagonisti olması sebebiyle kuvvetli anti-enflamatuar etki gösterir (Francis et al. 2004).

Yapılan çalışmalarda; TBH olan hastalarda Etanercept kullanımının kan beyin bariyeri disfonksiyonunu, intrakranial nötrofil infiltrasyonunu ve nöronal hücre ölümünü azalttığı, tüm bunların sonucu olarak da hastaların nörolojik son durumunda ciddi iyileşmelere yol açtığı gösterilmiştir (8).

Bu çalışmadaki amacımız ciddi kafa travması geçiren şıçanlarda Etanercept'in akut dönemde antiödem, anti-enflamatuar ve nöroprotektif etkilerini incelemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2. 1. Kafa Travması

Kafa travması, gelişmekte olan ülkelerde ve büyük kentlerde özellikle genç nüfusta ölüm ve sakatlıklara neden olan en önemli halk sağlığı sorunlarından biridir. Aynı zamanda hastanelerin acil birimlerinde tedavi edilmeye çalışılan, ölüm ve sakatlık oranları yüksek olan bir travma grubudur (9,10). Yaklaşık 300 milyon kişinin yaşadığı ABD'de her yıl yaklaşık 1,4 milyon insan TBH geçirmekte, bunların 1,1 milyonu hastanelerin acil polikliniklerine başvurmakta, 235,000 hasta yatırılmakta ve de

50,000 hasta kaybedilmektedir (9). Dünyada ise her yıl 10 milyon insan TBH nedeniyle hastaneye yatırılmaktadır. Günümüzde dünyada 57 milyon insanın özgeçmişinde bir veya daha fazla kez TBH nedeniyle hastaneye yattığı belirtilmektedir (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. Bu hastaların bir kısmı ve bunların aileleri hayat boyu devam eden bilişsel, ruhsal, duygusal, motor ve diğer bazı eksikliklerle karşılaşmaktadır. Bütün bu verdiği zararlara rağmen TBH, toplumun büyük bir kesimi bundan habersiz olduğundan "Sessiz Salgın" olarak da adlandırılır (9). Maddi açıdan da ciddi sonuçlar ortaya çıkaran TBH'nın yüksek oranda tıbbi giderlere ve iş gücü kaybına yol açtığı bilinmektedir (11) Hastane kayıtlarının incelenmesi ile yapılan epidemiyolojik çalışmaların sonucunda elde edilen bilgiler, risk faktörlerinin belirlenmesine, koruyucu çalışmaların planlanmasına, ilk girişim ve tedavi düzenlemelerinin geliştirilmesine fayda sağlar.

Mekanik kafa travmasının etkileri kontüzyondan ağır koma ve ölüme kadar 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 (13,14).

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

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

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

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 (15).

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

kanıtlanmış bilgiler ışığında ilk saatlerin önemi tartışmasızdır ve buradan yola çıkarak ikincil hasarın önlenabilir olduğu da söylenebilir (16).

2.2. Kafa Travmalarının Sınıflandırılması

Kafa travmaları Glaskow Koma Skoru (GKS) esas alınarak hafif, orta ve şiddetli olarak sınıflandırılır (17,18).

2.2.1. Hafif (Minör) Kafa Travmaları

Hafif kafa travması tanımı, ilk kez Rimel ve ark. tarafından, 1981 yılında yayınlanan bir makalede kullanılmıştır (19). Bu makalede, GKS skoru 14 ile 15 arasında olan, bilinç kaybı 20 dakikadan kısa sürmüş ve hastanede yatış süresi 48 saatten daha kısa kafa travması olguları hafif kafa travması olarak adlandırılmıştır. Günümüzde kafa travması nedeniyle acil servislere başvuran hastaların %80'inden fazlası, bu gruba girmektedir (20). Bilgisayarlı Tomografinin (BT) yaygın olarak kullanılmaya başlanması ile birlikte, bu hastalara yaklaşımla ilgili çeşitli tartışmalar ortaya çıkmıştır. Sayıca çok fazla hasta olması ve bu hastaların sadece çok küçük bir kısmında intrakranyal patoloji bulunması nedeniyle, gerek ekonomik gerekse tıbbi açıdan, bu hastaların hepsine BT çekmek mümkün değildir. Bu nedenle birçok ülkeden, hafif kafa travmalı hastaların hangilerine BT çekmek gerektiği konusunda çalışmalar yayınlanmış ve protokoller önerilmiştir (21, 22, 23, 24). Her ne kadar yayınlanan protokollerde, GKS skoru 13 ve 14 olan hastalara yaklaşımla ilgili öneriler birbirine yakın olsa da, GKS skoru 15 olan hastalar konusunda, halen net bir tavır söz konusu değildir (25).

2.2.2. Orta Kafa Travması

Hastanın giriş GKS 9 ile 13 olduğu zaman orta kafa travması olarak tanımlanmaktadır. Bu hastalar komatöz değildir. Ancak göz açmada, kelimeleri konuşmada veya komutları izlemede yetersizlik tanımlanmıştır. Orta şiddetli kafa travmalı hastalar kafatası kırıkları, beyin parankiminde kontüzyon ve laserasyonları ve ayrıca Diffüz Aksonal Hasarı (DAH) içerirler. 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 yoğun bakım ünitesinde olmalıdır. Yaşam prognozları genellikle iyidir, fakat iyileşme sıklıkla tanımlanan sekeller ile komplikedir (17, 18).

2.2.3. Ciddi (Ağır) Kafa Travması

Ağır kafa travması GKS 8 ve daha düşük olan hastalar için kullanılır. Bu hastalar komatöz olarak kabul edilirler. GKS 3 ve 4 olan hastalar kritik yaralanmalı hastalar olarak tanımlanmıştır, bunlar GKS 5 ve 8 olanlara göre daha kötü prognoza sahiptir. Ağır Kafa Travmasında sekonder hasar gelişmesini önlemeye yönelik ilk müdahale olay yerinde başlanmalıdır. İlk tetkik ve genel değerlendirme sonrası tüm hastaların takip ve tedavileri yoğun bakımda yapılmalıdır. Bası ve kitle etkisi oluşturan kanama veya kontüzyonu olan ve dekompreyon gerektiren hastalar vakit geçirmeden opere edilmelidir. Tedavideki ana prensip sekonder beyin hasarı oluşumunu önlemektir. Hipotansiyon, hipoksi ve intrakraniyal hipertansiyon ile mücadele edilerek serebral perfüzyon ve oksijenasyonun normal düzeylerde tutulması sağlanmalıdır. Serebral homeostazı düzenleyerek iskemi oluşumunu önlemek tedavinin temelini oluşturur. Tedavide günümüzdeki gelişmeler doğrultusunda, entubasyonun ve intrakraniyal basınç monitorizasyonunun tüm ağır kafa travmalı hastalara uygulanması önerilmekte, steroid tedavisi ve profilaktik hiperventilasyon uygulamaları ise artık önerilmemektedir (17, 18).

2.3. Kafa Travmasının Fizyopatolojisi

Kafa travması sonucu meydana gelen yaralanmalar Primer Beyin Hasarı (birincil yaralanma) ve Sekonder Beyin Hasarı (ikincil yaralanma) şeklinde iki grupta sınıflandırılmaktadır (17, 18).

2.3.1. Primer Beyin Hasarı

Primer Beyin Hasarı serebral kontüzyon, intrakranial hematom (epidural, subdural, subaraknoid), diffüz aksonal yaralanma ve akselerasyon- deselerasyon sonucu meydana gelir. Kortikal kontüzyonlar kafa kaidesinde kemik yapının özelliklerine bağlı olarak belirli bölgelerde ortaya çıkar. Orbitofrontal ve anterotemporal bölgeler sıklıkla etkilenir. Kontüzyonlar, subaraknoid kanama ve izleyen epileptik ataklarla ilişkilidir. İntrakranial basınç artışı ve fokal sensorimotor defisitler görülür (26). İntrakranial hematomlar travmadan sonra belirli bir sessiz

periodu olanlarda klinik bozulma ve ölüm için en önemli nedendir. Epidural hematomlar orta meningeal arter yaralanması ve temporal kemik skuamöz bölge kırıkları ile beraberdir. Epidural hematomlarda; orta meningeal arter kafa kemiklerini beslediği için beyin hasarı iskemiye değil basınca bağlı olarak gelişir. Subdural hematom, kanın duramater ile araknoid membran arasındaki subdural mesafede toplanmasıdır ve büyük çoğunluğu venöz kökenlidir. Beynin hareketi ile bağlantılı lezyonlardır. Orta veya ağır kafa travmalarından sonra oluşan intraserebral hematom, genellikle kitle lezyon oluşturur ve çoğu travmadan sonra ancak 24 saatte görünür hale gelir. Kurşun yaralanmaları, perfore yaralanmalar ve depresyon fraktürleri gibi darbenin, kafanın nispeten küçük bir bölgesine isabet ettiği vakalarda da intraserebral hematom görülebilir (27). Karakteristik bölgelerde peteşiyel kanamalar DAH belirtisi olarak kabul edilir (26). DAH, TBH nedenlerinin %40-50'sidir. Travmadan sonra şuur kaybının en önemli nedenidir. Akselerasyon-deselerasyon ve rotasyonel travmalar en önemli nedendir. Aksonal gerilme yaralanmaları orta hat dokularda, serebral korteks parasagittal beyaz cevherde, korpus kallosum, superior serebral pedinkül yanında ve pontin-mezensefalik bileşkede görülür (28, 29). DAH, ancak mikroskopik olarak tanınır. DAH; aynı zamanda "sallanan bebek sendromu (shaken baby syndrome)" ve yüksek hızlı çarpışmalarda görülebilir. DAH, spor yaralanmaları ile ulaşım ilişkili yaralanmalardan kaynaklanan TBH'nın tutarlı bir özelliğidir (30, 31). Warner ve ark. tarafından DAH, ağırlıklı olarak beyaz madde hasarı ile karakterize TBH tipi olarak tanımlanmıştır. Travmatik DAH, serebral atrofi ile ilişkilendirilse de beyaz madde hacmi ile afferent ve efferent aksonal yolların travmatik aksonal yaralanma ile ilişkisi bilinmemektedir (29). Bunun yanında, bilişsel eksikliğin belirli bölgelerdeki posttravmatik beyin hacmi ile ilişkisi belirsizdir. Yapılan çalışmada travmatik aksonal yaralanma belirteçleri ile kortikal ve subkortikal yapıların hacmi arasındaki ilişki ve aynı zamanda bilişsel sonuçların bölgesel beyin hacmi arasındaki ilişkisi incelenmiştir. Çalışma sonuçları, travmatik aksonal yaralanmanın post travmatik atrofinin birincil mekanizması olabileceğini göstermektedir (29).

2.3.2. Sekonder Beyin Hasarı

Sekonder beyin hasarında beyin ödemi, yüksek intrakranial basınç ve felç benzeri intrakranial bulgular olabildiği gibi, hipoksi, hipotansiyon, hiperkapni,

hipertermi, anemi ve elektrolit dengesizlikleri gibi sistemik bulgular da olabilmektedir. Beyin parenkimindeki birincil hasarın bir tedavisi yoktur. Ancak yukarıda sayılan intrakranial ve sistemik bulgular kontrol altına alındığında sekonder hasar ciddi oranda azaltılabilmektedir. Son yıllarda, ikincil beyin hasarına dair yapılan klinik ve laboratuvar araştırmalar daha önce bilinmeyen ve kafa travmasını takip eden metabolik düzensizlikleri açıklamıştır. Bunlar, daha yeni anlaşılmaya başlanan travmatik beyin hasarının bazı moleküler ve biyokimyasal mekanizmaları ve eksitator aminoasitlerin rolü; beyindeki serbest radikallerin biyolojisi; sitokinler; nöroendorfinler ve nitrik oksidin etkilerini içermektedir. (17, 18). Kısacası, sekonder hasarın oluşumu, hastanın primer yaralanmaya yanıtı ve yapılan medikal tedaviye bağlıdır (26).

Travmanın hemen ardından hipotansiyon (sistolik kan basıncı <90 mmHg) veya arteriyel oksijen basıncı <60 mmHg olması ile morbidite ve mortalite artar. İntrakranial hipertansiyon prognozu kötüleştirir. İntrakranial Basınç (İKB) takibi şiddetli kafa yaralanmalarında GKS'nın 3-8 olması durumunda, anormal BT veya normal BT'ye karşın 40 yaş üstü olan, şiddetli travma geçiren, sistolik kan basıncı 90 mmHg altında olanlarda yapılır (26). Yeterli serebral perfüzyon basıncının sağlanması hipoksik, hipotansif sekonder etkileri azaltır. Serebral perfüzyon basıncı = ortalama arter basıncı- intrakranial basınçtır. Bu fark sıfır olduğunda serebral kan akımı durur. Serebral Kan Akımı (SKA) 100 gram beyin dokusundan 1 dakikada geçen mililitre cinsinden kan miktarıdır ve beyinde bölgesel olarak değişiklik gösterir. 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 (32).

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 kontrasyonu, intrasellüler sodyum ve kalsiyum miktarı artar ve hücre ölür. 10 - 18 ml/dak /100 g doku arasındaki serebral kan akımı değerleri "penumbral zon= iskemik penumbra" olarak isimlendirilen bölgeyi ifade eder ve kısa sürede reperfüzyon sağlandığında kalıcı hasar olmadan düzelme olur (33). Genç erişkinlerde serebral perfüzyon basıncının 70mmHg olması, çocukta 50mmHg olması yeterlidir.

Sekonder hasar da prognozu etkileyen en önemli faktörlerden olan İKB arttığında önce kan, sonra da BOS kafa içi boşluğunu terk eder ve bunların terk ettiği yeri sıkışmış beyin dokusu doldurur ve herniyasyon tabloları oluşur. Kafa travmalarında İKB'nın normal sınırlarda tutulması, mortalite ve morbiditeyi düşürmektedir. Tüm tedavilerde İKB'ı azaltmak amaçlanmalıdır (27). İKB azaltılması, hematoma boşaltılması veya serebral ödemde mannitol kullanılması şeklindedir. Mannitol beyinden sıvı atılmasını sağlar. Eksternal ventriküler direnç intrakranial hipertansiyon tedavisinde erken dönemde intrakranial volümü azaltır. Ancak hiperventilasyonla arteriyel CO₂ nin 30 mmHg altına inmesi serebral kan akımını azaltarak sekonder iskemiye yol açabileceğinden yükselmiş İKB tedavisinde etkisi kısıtlıdır. Hiperventilasyon, akut nörolojik bozulma ve refrakter İKB artışında önerilir. Aynı durum barbitürat koma tedavisi için de geçerlidir. Ciddi kafa travmalı hastalarda mevcut kanıtların büyük çoğunluğu steroidlerin iyileşmeyi arttırmadığı, İKB'ı azaltmadığı yönündedir (26).

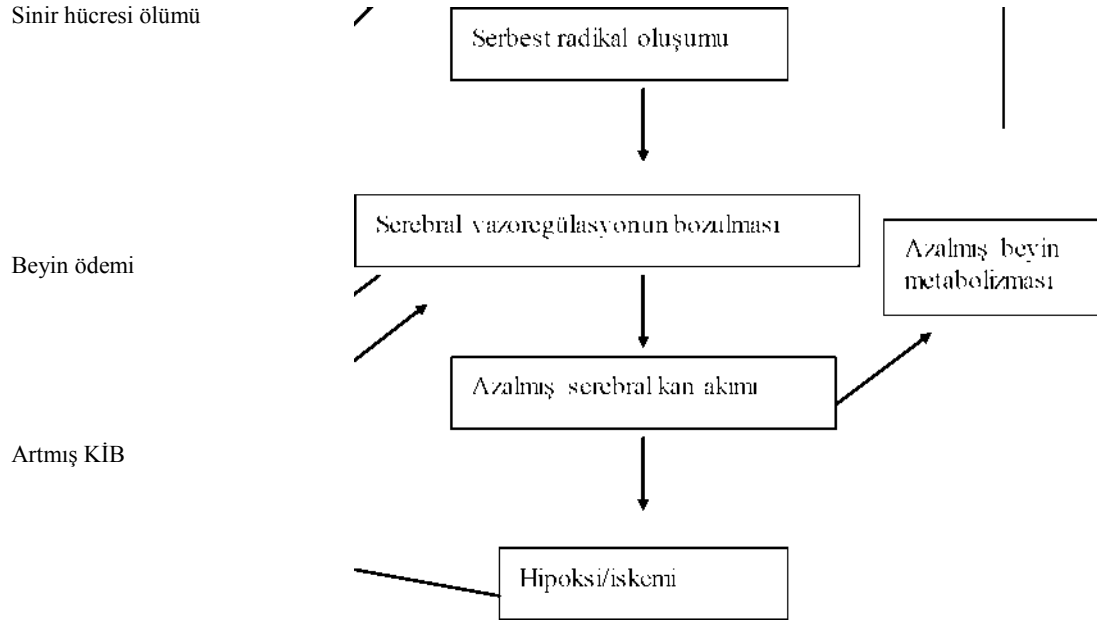
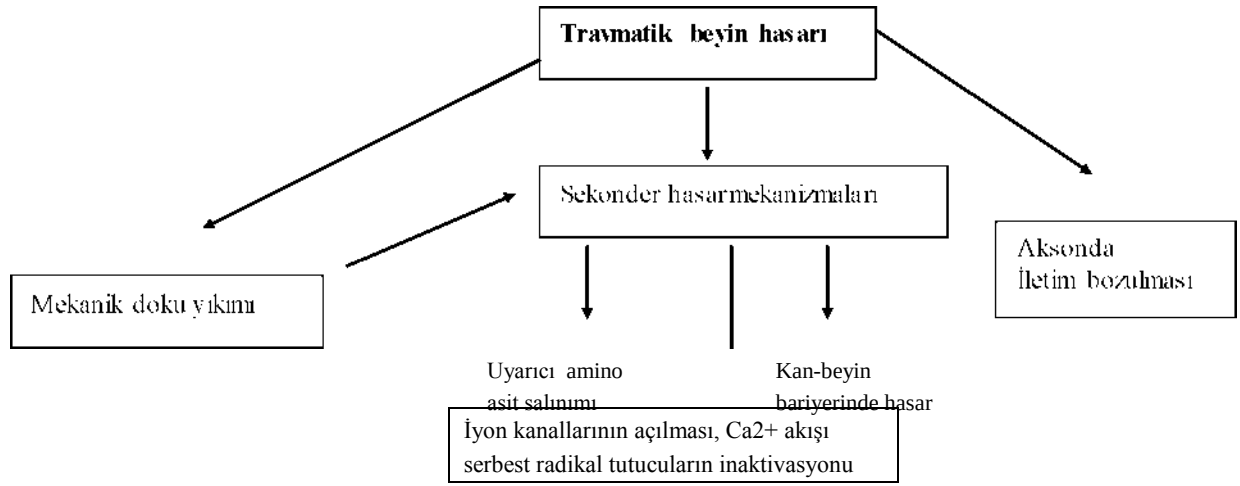
TBH'nda yaralanmaya yanıt olarak hücresel düzeyde glutamat salgılanması AMPA ve NMDA reseptörlerini aktive ederek kalsiyum ve sodyum nöronal geçişini artırır. Sodyum/potasyum oranını sağlayabilmek için nöronal enerji depoları boşalır, nöronal hücre membranının harabiyeti ile serbest radikaller ve oksidanlar çıkar ve bunlar glutamatın artışına, döngünün devamına yol açar. İntrasellüler kalsiyum artışı ile caspase (proteolitik enzim) gibi enzimler nöronal apoptozise yol açar ve bu durum TBH'nda devam eden engellilik nedenidir (30, 31).

Serebral otonöregülasyon sistemik arteriyel basınç değişikliklerine karşı beyin kendi gereksinimlerine göre kan akımını düzenlemesi olarak tanımlanabilir. Ağır kafa travmasından dolayı kaybedilen hastaların %90'dan fazlasında beyinde iskemik hasarlar oluşur. İskemi, sekonder beyin hasarlarının en çok bilinen ve önlenemez bir nedenidir. Posttravmatik serebral iskemiden sorumlu faktörlerin başında ise yüksek İKB, sistemik arteriyel hipotansiyon ve serebral ödem gelmektedir (32).

2.4. Sekonder Hücre Hasarında Temel Biyolojik Mekanizmalar

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

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



BEYİN HASARI

Şekil-1. Sekonder hücre hasarında gelişen hücresel mekanizmalar (34).

2.4.1. Beyin Ödemi

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

2.4.2. Eksitotoksisite ve Kalsiyuma Bağımlı Hücre Hasarı

Travma sonucu gelişen birincil beyin hasarına bağlı yaygın nöronal depolarizasyon, ekstrasellüler glutamat artışı ve glikoliz meydana gelir (36,37). İkincil iskemi sonucu ise ATP   retimi azalır, bunun sonucunda homeostazis işlevinden sorumlu transmembran Na/K pompasının çalışması engellenir. Sonuçta ekstrasellüler sodyum seviyesi d   er, Na/glutamat kotansportu tersine döner ve ekstrasellüler glutamat artar. Membran geçirgenliği ve fosfolipaz aktivitelerin artması sonucu hücrelerden glutamat sızar. İntrase   ler sodyum yoğunluğunun artması sonucu sodyum hücre yüzeyindeki reseptörlere ba  lanarak kalsiyum kanallarının a  ılmasına ve difüzyonuna neden olur. Bu da hücre içine su girişini artırır. Sonuçta sensitif reseptörler aktive olarak glutamat salınımına neden olur. Bu k  r döngü hücre   l  m  ne neden olur (38,39).

Travmanın mekanik etkisi elektrolit dengesi değişikliklerine, enerji yetersizliğine, nöronlarda depolarizasyona neden olur. Ekstrasellüler kalsiyum artar. Merkezi sinir sistem eksitat  rleri glutamat ve aspartatı da içeren anormal nörotransmitter salınımı ba  lar. 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 aksototomi, Wallerian dejenerasyonu, global ve rejijonal hücresel iskemi birbiriyle bağlantılıdır. Travmatik ve iskemik mekanizmalar arasındaki etkileşim, hasarlanma sürecinin çok erken döneminde oluşur (40).

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

Beyin travmasını takiben uyarıcı bir nörotransmitter olan glutamatın hücre dışı konsantrasyonu artar (44). Presinaptik membrana bağlı iyon pompalarının bozulması ve kalsiyum aracılı ekzositoz, nöronlardan depolarizasyona bağlı glutamat salınımına neden olur (45). Bu fazla nörotransmisyonun hücre içi kalsiyum konsantrasyonunun toksik düzeyde artışına katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Glutamat reseptörleri kimyasal agonistlerine duyarlılıklarına göre AMPA (a-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 (46).

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 (47). Sinaptik glutamat ile birleştğinde, hasarlı glia ve

enflamatuar hücrelerden salınan TNF-a 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 eksitotoksikite için yeni bir ışık tutmaktadır (48).

Unterberg ve ark. (49) 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.

2.4.3. Enflamasyon

SSS'nin dış uyarılara karşı yanıt verebildiği son 20 yıldır düşünülmektedir. Bu zamana kadar beyin dokusu, lenfatik sistemi olmadığı ve Kan Beyin Bariyeri (KBB) hücreler ve çözünmüş maddelere karşı geçirgen olmadığı için "immünolojik açıdan ayrıcalıklı" olarak değerlendirilmekteydi (50). Yapılan çalışmalar, TBH'dan sonra KBB'den immün hücrelerin özellikle de lökositlerin göçü olduğunu göstermiştir (51). "Immünolojik açıdan ayrıcalıklı" olma teorisinin temelinde olan KBB'nin geçirimsizliğinin bozulması, artık travmadan sonraki immünolojik olaylarda kolaylaştırıcı faktör olarak düşünülmekte ve günümüzde iç doku bileşenleri ile devam eden nöroinflamasyon olarak adlandırılmaktadır (52). SSS'nin kalıcı hücreleri olan astrosit ve mikroglia, düşük düzeyde klas 1 ve 2 majör histokompatibilite kompleksleri eksprese etmenin yanında sitokin, kemokin ve onların reseptörlerini de sentezleyebilir (50). TBH, son zamanlarda SSS'nin nöroinflamatuvar bir hastalığı olarak değerlendirilmektedir. Beyinde erken inflamasyonun göstergesi aktive mikrogliaların, nötrofillerin ve ödemin bulunmasıdır. Mikroglia, immün reaktif denetleyici bir hücre gibi davranır ve patojenlerin tutulması, konakçı savunması ve doku onarımı için gereklidir (53). Travmayı takiben mikroglia periferik makrofajdan morfolojik ve immünolojik olarak ayırt edilemez hale gelir (54). Sık kullanılan nöroinflamasyon modellerinde mikrogliaların interlökinler ve ROT gibi proinflamatuvar moleküllerin ana kaynağı olduğu bildirilmiştir (55). Buna karşılık astrositlerin, anjiogeneze yardım eden büyüme faktörlerini salgılayarak, enerji kaynağı azalmış nörona glutamin ve laktat gibi alternatif enerji kaynakları sağlayarak ve yeni oluşan nöronların farklılaşmasını destekleyerek

yardımcı rolü olduğu kabul edilmiştir (56). Ne tamamıyla nörotrofik ne de nörotoksik bir hücre olan mikroglianin sinir büyüme faktörü ailesinin nörotrofinlerinin de kaynağı olduğu gösterilmiştir (57). Aynı zamanda astrositlerin glial skar oluşumunda rolü olduğu bilinmektedir ve nöronların canlılığı ve aksonal rejenerasyonda tartışmalı bir faktördür (58). Deneysel fokal hasarda immün sistemin serebral cevabı tanımlanmışsa da, TBH sonrası ilk 24 saatte nötrofilik infiltrasyon ve 3-5 günde makrofajlarla takviye edilen inflamatuvar sürecin gerçekleşmesi aslında beyin kontüzyonuna bağlıdır (59). Buna karşılık deneysel diffüz aksonal hasarda, sistemik dolaşımdan akut nötrofil cevabı olmadan astrosit ve mikroglianin immünaktivasyonu ve periferik makrofajların infiltrasyonu gösterilmiştir. Bu immün reaksiyonlardaki farklılık KBB'deki değişik derecelerdeki bozulmalardan ya da kişinin gösterdiği immün yanıtta kaynaklanabilir. Birçok deneysel TBH araştırması fokal hasar modellerine odaklanmakla birlikte DAH'daki immün yanıt son yıllarda aydınlanmaya başlamıştır (60). 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 nöroinflamasyona aracılık ederler (61). Bu mediatörler yalnızca

nöroinflamatuvar yanıtın yayılmasından sorumlu değil aynı zamanda onun varlığının bir göstergesidir. Sitokinler hasarla eş anlamlı değildir. Nöroprotektif ve nörotrofik etkileri gösterilmiş olmakla beraber sinir gelişimi ve normal SSS fonksiyonlarının sürdürülmesi için gerekli oldukları da iyi bilinmektedir (50). İnterlökin 1 (IL—1)'in zararlı etkileri, fokal hasarda

mikroglialardan, diffüz hasarda nöronlar ve travmanın erken dönemlerinde açığa çıkan reaktif astrositlerden eksprese edilen IL-1 reseptörü (IL-1R) aracılığı ile (60, 62). IL-1'den kaynaklanan hasar, yalnız sitokinin kendisine bağlı değil daha çok TNF-a, siklooksijenaz-2, fosfolipaz A2 ve prostaglandinleri içeren diğer proinflamatuvar sitokinleri aktive etmesi, onlarla sinerjistik etki göstermesi ve glutamat aracılı eksitotoksisiteyi artırmasına bağlıdır. TBH'da IL-1 başlıca proinflamatuvar ve nörotoksik molekül olsa da astrositlerdeki nöron büyüme faktörünü uyarması ile nöroprotektif özelliğe de sahiptir (63). IL-1 ile devam eden nöroinflamasyonun kötü prognoz ile ilişkili olduğu deneysel olarak gösterilmiştir. TBH olan hastalardan serebrospinal sıvılarında yüksek IL-1 düzeylerine sahip olanlarda Glaskow Koma Skalası daha

düşük bulunmuştur (64). TNF-a, IL-1 gibi, TBH çalışmalarında sadece proinflamatuvar bir sitokin olarak düşünülürken, son yıllarda olası nöroprotektif özellikleri ortaya çıkmaya başlamıştır. TNF-a'nın mikrogliaların üretimini ve hipertrofiye olmalarını arttırdığı, bu hücrel kaynaklardan parakrin etki ile kendi üretimini attırdığı bilinmektedir. Ayrıca özellikle diffüz hasarda önemli olan periferik dolaşımdan lökosit toplanmasını, KBB'nin bozulmasına yol açan proteolitik enzimlerin salınımını ve astrositik yeniden yapılanmanın ve nöronal rejenerasyonun inhibisyonunu destekler (65). Fokal hasar modelleri, TNF-a'nın etkilerinin yayılan özelliğini göstermektedir. Örneğin TNF-a ekspresyonu fokal hasarlı farede kontralateral korteks ve hipokampusta artmış olarak bulunmuştur; kontrollü kortikal çarpma modellerinde ise pik serebral ödem olmadan önce en yüksek düzeyde saptanmıştır (66). Buna karşılık diffüz hasar modelleri beyin dokusunda ekspresyon olmadan 24 saat içinde serum TNF-a düzeylerinin arttığını göstermiştir. Bu da diffüz hasarın çok farklı immün yanıtlara neden olduğu tartışmasına yol açmıştır (67) İnterlökin-6, nöroinflamasyonda sitokinlerin "dual rolü"ne prototiptir. Periferik ve santral olarak akut faz reaksiyonundaki rolü iyi bilinmektedir ve endotelden nöronlara kadar geniş bir kaynağa sahiptir (68). Spesifik antiinflamatuvar özellikleri, TNF-a'nın baskılanması ve IL-1RA'nın indüksiyonunu içerir. Fakat nöroprotektif özellikleri nöron büyüme faktörünün üretiminin uyarılmasına, oksidatif stres ve glutamat aracılı toksisiteye karşı savunmayı ve revaskülarizasyonu arttırmasına bağlıdır (69). Nöronlardan, astrositlerden ve mikroglialardan IL-6 üretimi SSS'de akut faz reaktanlarının ana kaynağıdır ve astrositlerin aktivasyonları IL-6'ya bağımlıdır (70). Reaktif astrogliosis, glial fibriler asidik protein eksprese eden astrositlerle belirlenir ve TBH'nın hücrel yanıtında tartışmalı bir konudur. Literatürde glial skar oluşumunu ve proinflamatuvar sitokin salınımını sürdürdüğü veya bozulmuş KBB'nin onarımına yardım ettiği kabul edilmektedir (71). DAH modelinde reaktif astrogliosis, IL-6 mRNA upregülasyonu ile birlikte ilk 2 saat içinde baş lar ve travmadan sonra 2 hafta devam eder (72). İnterlökin-10 (IL-10) ve transforme edici (dönüştürücü) büyüme faktörü beta (TGF- P), immünsüpresif etkileri olan antiinflamatuvar sitokinlerdir ve etkilerini TNF-a, IL-1 ve interferon-Y gibi proinflamatuvar sitokinleri inhibe ederek gösterirler (72, 52). IL-10, santral nöroinflamasyonu azaltırken politravmalı hastalarda periferik olarak immunosüpresyona yol açar. Multitravmalı hastalarda bu çok önemlidir, çünkü

sistemik antiinflamatuvar yanıtlar klinik olarak enfeksiyona yatkınlığı arttırmak gibi sekonder beyin hasarına katkı sağlayabilir. Bunun dışında antiinflamatuvar sitokinin kendisi nöroinflamasyona bağlı sekonder beyin hasarını azaltabilir. Sitokinlerin üretiminin beyin dokusunda artması lokal sonucu iyileştirirken, sistemik olarak üretilmesi genel sonucu kötü etkileyebilmektedir. Bu da intraserebral ve periferik immunolojik olaylar arasındaki ilişkinin dikkat çekici bir özelliğidir. Lökosit iletişimi ve göçündeki rolleri ile bilinen kemokinler, TBH'dan sonra periferik lökositlerin göçünü başlatırlar. Yapılan çalışmalarda kemokinlerin intraserebral üretimi gösterilmiştir (73). Kemirgenlerde makrofaj inflamatuvar protein-2 olarak bilinen IL-8, nötrofiller için güçlü bir kemotaktik faktördür ve proteazları indükleyerek sekonder hasara aracılık ettiği bildirilmiştir (74). Şiddetli kafa travması geçiren hastalarda ilk 6 saat içinde serebrospinal sıvıda IL-8'in üretiminin arttığı gösterilmiştir. IL-8'in, kemotaksis dışında, KBB disfonksiyonunu ve nöron büyüme faktörünün üretimini uyarmak gibi etkileri de vardır (75). Monosit kemoatraktan protein-1 kan kaynaklı monositlerin göçü için çok önemlidir (76). Diffüz hasar modelinde monosit kemoatraktan protein-1 proteininin artışı, hasardan sonra 4-16 saat içinde gösterilmiş, ancak immünohistokimyasal inceleme ile monosit/makrofajların perivasküler görünümüne benzer olarak makrofaj inflamatuvar protein-2 ve akut nötrofilik infiltrasyon görülmemiştir (60). Bu nedenle kemokin salınım şekli nöroinflamasyonun bir yönüdür ve farklı tip primer beyin hasarı ile ilgili hücresel yanıtları düzenlediği düşünülmektedir. Günümüzde artık SSS'nin periferik immün infiltrasyona reaktif bir yapı olmadığı ve santral immünoaktivasyonun periferik immünolojik olayları etkilediği düşünülmektedir.

2.4.4. Oksidatif Hasar

Oksidatif hasar TBH'da gelişen sekonder hasarın önemli bir bileşenidir.

Beyin dokusu aşağıda sıralanan birçok özelliği nedeni ile oksidatif hasara daha duyarlıdır.

- 1) Beyin dokusunu oluşturan hücrelerin membranları lipid bakımından diğer organların hücrelerinden daha zengindir.
- 2) Nöronların membran/sitoplazma oranları diğer hücrelere göre daha büyüktür, yani oran membran yönüne doğru kaymıştır.

- 3) Oksidatif metabolik aktivite oldukça yüksektir.
- 4) Oksidan stresten koruyucu enzimler olan antioksidan enzim aktiviteleri düşüktür.
- 5) Spesifik nörokimyasal reaksiyonlarla endojen olarak fazla miktarda ROT üretilmektedir. Bunun en iyi örneği dopamin oksidasyonudur.
- 6) Periferel hasara yatkın olan uzamış akson morfolojisi ile uyumlu nöronlara özgü özellikleri vardır.
- 7) Nöronların son bölünmesini tamamlamış olması ve dolayısıyla bölünememesi hasara uğrayan hücrenin yerine yenisinin gelememesi sonucunu doğurmaktadır, bu da dokunun hasara daha yatkın hale gelmesine neden olmaktadır.

Bütün bu özellikleri dolayısıyla oksidatif strese diğer doku ve organlardan daha yatkın olan beyin dokusunun korunma ihtiyacı diğer dokulardan daha fazladır (76).

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 hedeftir. Oksijen serbest moleküllerin üretimine ilişkin çeşitli yollar bulunmaktadır. Bunlar araşidonik asit metabolizması, mitokondriden kalsiyum nedenli çıkış, katekolaminin oto-oksidasyonu, ekstrasvaze hemoglobin bozukluğu ve ksantin oksidaz aktivasyonudur. Oksijen radikallerini yan ürün olarak üreten araşidonik asit yolu, travmatik hasarı takip eden serbest radikallerin tahminen en etkin kaynağıdır. Eksitator aminoasit çıkışının neden olduğu kalsiyumun hücre içine akışı çok sayıda zararlı proteazları ve lipazları aktive eder (örneğin fosfolipaz A2, lipooksigenaz ve siklooksigenaz). Sonuç olarak, bu enzimler araşidonik asidi; tromboksan A2, prostaglandinler, lökotrienler ve serbest aminoasitlere dönüştürür. Bu bozulma ürünleri serbest oksijen radikalleri üretir (77).

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 (78).

2. 4. S. Apoptozis

Beyin hasarından sonra iskemi ve hücrel ölümün %50'sinden ve her durumda da bu süreci başlatan hücre içi ve hücre dışı sinyallerden apoptozis sorumlu olabilir. Memeli hücrelerinde başlıca iki apoptozis yolu tanımlanmıştır; 1) Fas/TNF-R reseptör yolu ve 2) Mitokondriyal yol. TBH'daki apoptotik süreç için kesin mekanizmalar tam belli değildir. Aksonlarda mitokondriyal sitokrom C salınımı Büki ve ark. tarafından tanımlanmıştır (41). Genel olarak, mitokondri iç zarından sitozole salınan sitokrom c, mitokondriye bağlı apoptozis yolunu başlatır. Sitozolda sitokrom c, apoptozis aktive edici faktör-1, kaspaz-9 ve deoksiadenozintrifosfata bağlanır ve ardı sıra meydana gelen; kaspaz-3 aktivasyonuna, daha sonra (poliADP-riboz) polimeraz gibi substratından ayrılmasına, endonükleazların aktivasyonuna ve son olarak DNA'nın yıkılmasına yol açar. Bu nedenle mitokondriden sitokrom c salınımına yol açan mekanizmaların aydınlatılması akut kafa travmasında apoptozisin anlaşılmasında önemlidir (79).

2.S. Deksametazon

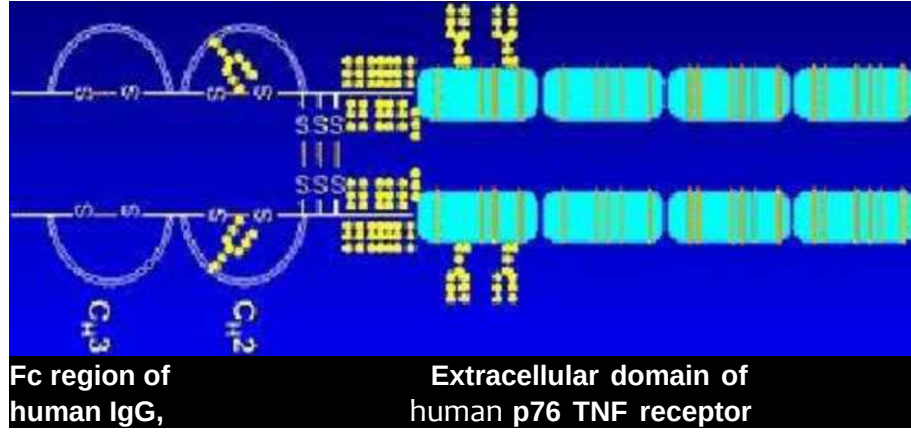
Deksametazon glukokortikoid etkisi kuvvetli sentetik bir adrenokortikal steroiddir. Etkisi çabuk başlar ve kısa sürer. Bundan ötürü glukokortikoidlere cevap veren akut hastalıkların tedavisi ve kısa süreli steroid tedavisi için elverişlidir. Deksametazon sitoplazmadaki steroid reseptörlerine bağlanarak onları aktive eder. Nükleer kromatindeki DNA ile birleşen bu kompleksler hormonlarla kontrol edilen enzimlerin sentezini sağlayan mRNA yapımını stimüle eder. Deksametazonun kafa travmasına bağlı beyin ödemi tedavisinde kullanılışı ilk defa 1960'lı yıllarda olmuştur. İleri sürülen etki mekanizmaları; BOS yapımını azaltması, serbest radikal oluşumunu azaltması ve vasküler permeabiliteyi düzenlemesi şeklindedir (80, 81).

Deksametazonun antiödem etkinliğinin yanı sıra antienflamatuar etkisi de mevcuttur. Antienflamatuar etkisini, travma sonrası oluşan lipid peroksidasyonunu inhibe ederek göstermektedir (82, 83).

2.6. Etanercept

Etanercept, rekombinan DNA teknolojisi ile üretilmiş, insan tümör nekrozis faktör reseptör p75 (TNFR2/p75) ve insan IgG1 -Fc proteininin birleştirilmesi ile elde edilen bir insan tümör nekrozis faktör reseptör p75 -Fc füzyon proteinidir. (Şekil 2) (84).

Etanercept: Structure



Şekil 2. Eanercept'in kimyasal yapısı (80)

Bir rekombinant dimerik füzyon proteini olan etanercept; iki solubl molekülden oluşmaktadır. Etanercept serumda dolaşan membrana bağlı her iki TNF-alfa'yı da bağlayarak biyolojik aktivitesini bloke etmektedir. TNF -alfa makrofajlar başta olmak üzere diğer bazı hücrelerde enflamatuvar, immün, enfeksiyöz ve diğer zararlı stimuluslara cevap olarak salınan proinflamatuvar bir sitokindir. TNF-alfa'nın travma etkin bir rol oynadığı düşünülmektedir (84, 85).

Farmakodinamik özellikler; Tümör Nekrozis Faktör (TNF), enflamasyonda dominant sitokin işlevini görür. Etanercept, TNF'in kompetitif inhibitörü olarak hücre yüzeyi reseptörlerine bağlanmasını engeller ve biyolojik aktivitesini önler. TNF ve lenfotoksin iki ayrı hücre yüzeyi reseptörlerine bağlanan pro-enflamatuvar sitokinlerdir: 55 kilodalton (p55) ve 75 kilodalton (p75) Tümör Nekrozis Faktör Reseptörleri (TNFR).

2.6.1. Etanercept'in Farmakolojik Özellikleri

İki TNFR de, doğal olarak membrana bağlı ve çözünen formdadır. TNF ve lenfotoksinlerin biyolojik aktiviteleri hücre yüzeyindeki TNFR'lere çapraz biçimde bağlanmaları esasına dayanır. Etanercept gibi çözülen dimerik reseptörler, monomerik reseptörlere kıyasla TNF'ye daha yüksek bir afinite gösterirler ve kendi hücre reseptörlerine bağlanan TNF'nin çok daha güçlü kompetitif inhibitörleridir. Bunlara ilaveten, dimerik reseptör yapısında immunoglobulinlerin Fc bölgesinin füzyon yapıları olarak kullanılması, etanercept'in serum yarılanma ömrünü uzatmaktadır. Etanercept etkisini, TNF'nin hücre yüzeyindeki TNFR'lere bağlanmasını kompetitif olarak inhibe ederek, biyolojik aktivitelerini yokedip, TNF'e bağlı gelişen hücresel yanıtlarını önleyerek göstermektedir. Ayrıca etanercept, TNF'nin düzenlediği veya diğer moleküllerin (örneğin, sitokinler, adhezyon molekülleri veya proteinazlar) kontrol ettiği biyolojik yanıtları da değiştirebilmektedir.

Farmakokinetik özellikleri; Etanercept, subkutan (s.c) enjeksiyonundan sonra yavaş absorbe olur, tek dozda 48 saat içinde maksimum konsantrasyona ulaşır. Mutlak biyoyararlanımı % 76 dır. Haftada iki defa alınan dozda beklenen sabit konsantrasyonları tek doz alımında gözlenenden iki kat fazla olur. 25'mg lık tek doz Etanercept, sağlıklı gönüllülere s.c. olarak uygulandığında, ortalama maksimum serum konsantrasyonları 1.65 ± 0.66 Mg/ml ve eğri altındaki alan da 235 ± 96.6 ^g saat/ml olarak saptanmıştır. Etanercept vücuttan yavaş yavaş itrah edilir. Yarılanma ömrü, yaklaşık 70 saat gibi uzun bir süredir. Hastalara ve gönüllülere radyoaktif işaretli etanercept uygulandığında idrardan radyoaktivitenin itrah olduğu saptanmasına rağmen akut böbrek ve karaciğer yetersizliklerinde etanercept

dozunda bir birikme olduğu saptanmamıştır. Karaciğer ve böbrek yetersizliklerinde özel bir doz ayarı yapılmasına gerek yoktur. Farmakokinetik açıdan kadın ve erkek arasında bir fark yoktur.

2.6.2. Etanercept'in Kullanım Alanları

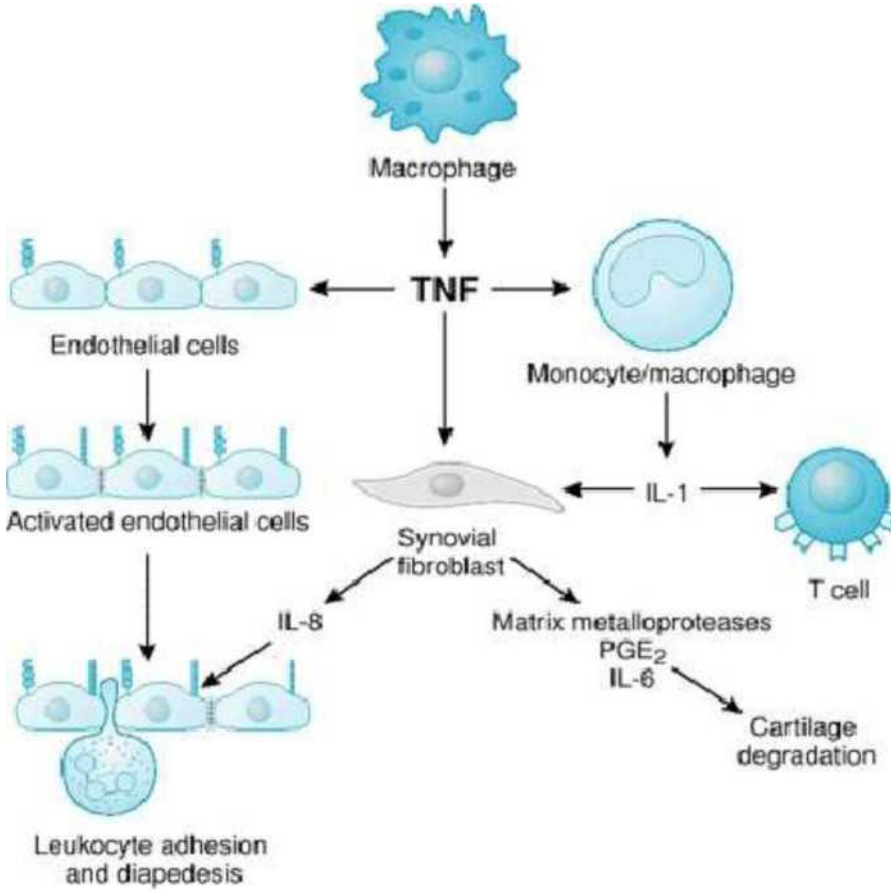
Etanercept, yetişkinlerde metotreksat dahil (kontrendike değil ise), hastalığı modifiye edici antiromatizmal ilaçlara yeterli cevap alınamayan durumlarda tek başına veya metotreksat ile birlikte aktif romatoid artrit kontrolünde, önceden metotreksat ile tedavi edilmemiş yetişkinlerde ciddi, aktif ve ilerleyen romatoid artrit kontrolünde, metotreksata yeterli cevap alınamayan veya metotreksatı tolere edemeyen 4-17 yaş arası çocuklarda aktif poliartiküler tip juvenil kronik artrit tedavisinde, yetişkinlerde hastalığı modifiye edici antiromatizmal ilaçlara yeterli cevap alınamayan durumlarda aktif ve ilerleyen psöriatik artrit tedavisinde kullanılır. Etanercept'in psöriatik artritli hastalarda fiziksel fonksiyonu iyileştirdiği ve hastalığın poliartiküler simetrik alt tipinde radyolojik hasarın ilerleme hızını azalttığı gösterilmiştir. Etanercept, erişkinlerde konvansiyel tedaviye yeterli cevap alınamayan ağır aktif ankilozan spondilitin tedavisinde de endikedir. Ayrıca Etanercept, yetişkinlerde siklosporin, metotreksat veya PUVA gibi sistemik tedaviler ile cevap alınamayan, bu ilaçların kontrendike olduğu veya bu tedavileri tolere edemeyen hastalarda, orta şiddette veya şiddetli psöriazis vulgaris tedavisinde kullanılır. Ratlarda yapılan bazı çalışmalarda Etanercept'in anti- ödem ve nöroprotektif etkilerinin olabileceği gösterilmiştir (84-88).

2.6.3. Etki Mekanizması

TNF-alfa adezyon moleküllerinin ekspresyonunu regüle eder, kandan sinovyuma lökosit hareketini düzenler. Prostoglandin ve nitrik oksit gibi proinflamatuvar sitokin ekspresyonunu artırır, sinovial fibroblast ve kondrositlerden kartilaj niteliğini bozan matriks metalloproteinaz ve diğer enzimlerin salınımını stimüle eder, apoptoz regülasyonuna katkıda bulunur.

Osteoklastların aktivasyon ve diferansiyasyonunu stimüle ederek kemik rezorbsiyonunda rol alır (Şekil-3). TNF-alfa antiinflamatuvar ve

immünregülatör sitokinlerin dengeli durumda kalmasına etkileri olan bir mediatördür (89). Etanercept, TNF-alfa'yı bağlayıp biyolojik aktivitesini bloke ederek antiinflamatuvar ve immünregülatör etki gösterir. Ayrıca yapılan son çalışmalarda, Etanercept'in beyin enflamatuvar cevabını engelleyerek lökosit infiltrasyonu sonucu oluşan sekonder beyin ve spinal kord hasarını engellediği gösterilmiştir (85)



Şekil-3. TNF-alfa'nın etki mekanizması

3. TRAVMA MODELİ

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

- 1) Hasarı oluşturacak mekanik etki kontrol edilebilir, tekrarlanabilir ve ölçülebilir olmalıdır;
- 2) Oluşturulan hasar kontrol edilebilir, tekrarlanabilir ve insanda oluşan hasara

benzer olmalıdır;

3) Hasarın sonuçları mekanik kuvvetle ilişkili olarak morfolojik, fizyolojik ve biyokimyasal olarak veya davranış parametreleri ile ölçülebilmelidir,

4) Hasarı oluşturan mekanik kuvvetin yoğunluğu ile sonucun şiddeti tahmin edilebilmelidir.

Farklı düşünceler olmasına karşın, küçük boyutları ve maliyetinin daha az olması nedeniyle tekrarlanan ölçümler sağladığı için insan TBH modelinin oluşturulmasında daha çok sıçanlar tercih edilmiştir (90). Ancak tekrarlanabilir ve standart hale getirilmiş deneysel çalışmalarda yapılan travmalarda, örneğin gerçek hayatta rastladığımız araç içi trafik kazasında veya yüksekten düşmede oluşan kafa travması dışı omurga, batin, toraks travması gibi 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 konan bir çelik disk üzerine bilinen yükseklikten, bilinen bir ağırlık düşürülür (Resim 1 ve 2). İki çeşit akselerasyon modeli vardır. Birinde kranyum açılarak travma direk olarak beyine uygulanır, diğerinde kranyum sağlam bırakılarak travma sağlam kafatası üzerine uygulanır. Kafaya ağırlık düşürerek (akselerasyon) travma oluşturma modeli ilk defa 1981 yılında Feenay ve ark. tarafından uygulanmıştır. Bu modelde insanda kafa travması sonrası sıklıkla gözlenen serebral ödem, intrakraniyal hipertansiyon ve serebral kan akımı değişiklikleri daha iyi oluşturulmaktadır. Ayrıca bu modelde ağır kafa travması düzeyine belirgin beyin sapı hasarı oluşturulmadan ulaşılır (91).

Santral ve lateral sıvı çarpma modelinde genellikle bregma ve lambda arasında sol parietal kemik veya temporal kemik üzerinde 4 mm kraniektomi yapılır. Direk olarak dura üzerine, alttaki beyin dokusunda deformasyon oluşturacak basınçta enjektörle steril izotonik salin enjekte edilir. Serebral kan akımı ve KBB'i değişiklikleri yanında metabolik değişiklikler ve koma ile karakterizedir. Santral sıvı çarpma

modelinde özellikle beyin sapında aksonal hasar, lateral sıvı çarpma modelinde ise hipokampal hasar gösterilmiştir (92).

Sert cisimle yaralama modelinde, çeşitli derecelerde koma ile beraber çarpma yerinin altında parasagital 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 emme doğrudan kortekse veya duraya uygulanarak kontüzyon oluşturulur. Soğuk hasar modelinde yapılan çalışmalarda ise hasar bölgesinin merkezinde, küçük bir alanda nekroz, etrafında ise vazojenik ödem geliştiği ve ödemin gelişme süresinin insanda görülen kafa travmasıyla uyumlu olduğu gösterilmiştir. Penetran yaralanmada kesici aletlerle beyinde defekt oluşturulur (93,94).

Bu çalışmada, insanda kafa travması sonrası sıklıkla gözlenen serebral ödem, intrakraniyal hipertansiyon ve serebral kan akımı değişikliklerinin izlenmesi, ağır diffüz beyin hasarı düzeyine belirgin beyin sapı hasarı oluşturulmadan ulaşılması nedeniyle 1994 yılında Marmarou ve ark. 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 ve 2 m yüksekten 450 g ağırlık çelik diskin üzerine bırakılarak travma oluşturulur. Yöntemin diffüz beyin ödemine yol açtığı gösterilmiştir (95).

Kafa travması modellerinin çeşitli özelliklerini değerlendiren ve karşılaştıran Gennarelli, akselerasyon modelinin, sıvı-çarpma modeliyle (kranium açılarak beyin üzerine basınçlı sıvı sıkarak oluşturulur) birlikte insanda oluşan serebral kontüzyonu en iyi taklit eden modeller olduğunu, yaygın hasar açısından bakıldığında ise en iyi yöntemin akselerasyon modeli olduğunu belirtmiştir (92).



Resim-1: Orta hatta koronal ve lambdoid srler arasına 10 mm çapında 3 mm kalınlığında elik disk konulması



Resim-2: Marmarou ve ark. tarafından tarif edilen akselerasyon (yüksekten ağırlık düşürme) travma modeli.

4. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmada ağırlıkları 250- 350 g arasında değişen, daha önce herhangi bir deneyde kullanılmamış toplam 40 adet erkek erişkin Spraque - Dawley sıçanı kullanıldı. Sıçanlar Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Deneysel Hayvan Araştırma ve Üretim Laboratuvarından sağlandı. Deney aşamasına kadar standart sıçan yemi ve çeşme suyuyla beslendiler ve 12 saat gece, 12 saat gündüz olacak şekilde kafes ortamında tutuldular. Deneylerin gerçekleştirilmesinde Amerika Birleşik Devletleri, Ulusal Sağlık Enstitüsü'nün ortaya koyduğu esaslara uyuldu. Tüm gruplarda travma oluşturulması ve deneyin devamı Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Deneysel Hayvan Araştırma ve Üretim Laboratuvarında gerçekleştirildi. Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi deney hayvanları etik kurul alt kurulundan 13.02.2013 tarih ve 2012/62 sayı numarası ile etik kurul komite onayı alınmıştır.

4. 1. Anestezi, Gruplar ve Travmanın Oluşturulması

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

Deney hayvanları rastgele olarak her grupta 10 denek bulunan 4 gruba ayrıldı:

Grup 1 (Kontrol grubu, K): Bu gruptaki deneklere kafa travması oluşturulmadan ve tedavi verilmeden, fizyolojik parametreleri kaydedildikten 90 saat sonra ketamin anestezi altında intrakardiyak kan alınarak sakrifiye edildi. Dekapite edilerek beyin doku örnekleri alındı.

Grup 2 (Travma+SF grubu, TS): Kafa travması oluşturulduktan 30 dakika sonra Serum Fizyolojik 2 ml/kg dozunda İP olarak 12 saatte bir verildi. 90 saat sonra ketamin anestezisi altında intrakardiyak kan alınarak sakrifiye edildi. Dekapite edilerek beyin doku örnekleri alındı.

GRUP 3 (Travma+Dexametazon grubu, TD):Kafatravması oluşturulduktan 30dakika sonra Dexametazon 2 mg/kg dozunda İP olarak 12 saatte bir verildi. 90 saat sonra ketamin anestezisi altında intrakardiyak kan alınarak sakrifiye edildi. Dekapite edilerek beyin doku örnekleri alındı.

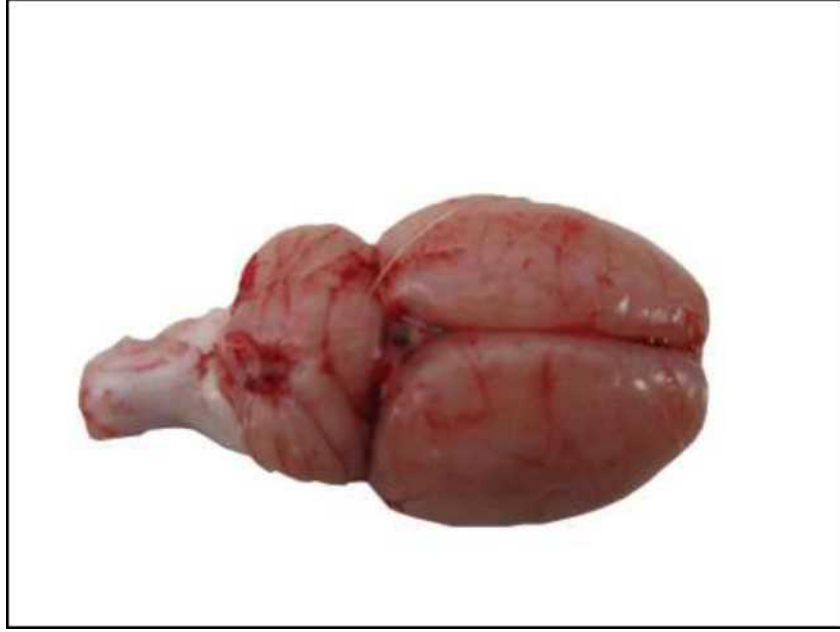
GRUP 4 (Travma+Etanercept grubu, TE):Kafatravması
oluşturulduktan 30 dakika sonra Etanercept 5 mg/kgdozunda İP olarak 12

saatte bir verildi. 90 saat sonra ketamin anestezisi altında intrakardiyak kan alınarak sakrifiye edildi. Dekapite edilerek beyin doku örnekleri alındı.

Travma oluşturulacak gruplarda denekler yüz üstü yatırıldı. Orta hatta bregma ve lambdoid sütür görülecek şekilde bir cilt insizyonu yapıldı. Periost, sütürler önde ve arkada tümü ile ortaya konacak şekilde yana sıyrıldı. Orta hatta koronal ve lambdoid sütürler arasına 10 mm çapında 3 mm kalınlığında çelik disk kondu (Resim 3.1 ve 4.1). Takiben sıçanlar 12x12x43 cm boyutlarındaki sünger bir zemin üzerine prone pozisyonda yerleştirildi ve Marmarou'nun tarif ettiği travma aleti pozisyonlandı. İç çapı 19 mm, dış çapı 25 mm olan bir tüpün içinden 450 g ağırlığındaki çelik çubuk 2 metre yükseklikten bırakılarak deneğin kafasına çarpması sağlandı. Travmadan hemen sonra solunumu kaybolan, pupillaları genişleyen ve bazılarında da nöbet görülen denekler (toplam 5 sıçanda solunum durması, 3 sıçanda nöbet görüldü.) hemen solunum yolu açılarak ve kalp masajı yapılarak resüsitasyon uygulandı, yeterli düzeyde solunumları gelene kadar desteğe devam edildi. Açılan cilt kesileri 2/0 ipek ile sütüre edildi. Solunumları düzelen denekler kafeslerine alındı. Travma sırasında kaybedilen 2 sıçan yerine yeniden travma yapılarak grupların sayısı eşit hale getirildi.

4. 2. İntraperitoneal Etanercept uygulanması

Etanercept 5mg/kg (10mg/kg/gün) İP olarak uygulandı. 72. saate kadar 12 saatte bir dozlar tekrar uygulandı. 90. saatte tüm denekler dekapite edilerek beyin ve beyin sapı bir bütün halinde çıkarıldı (Resim-3). Beyinler %10 formole konularak fikse edildi.



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

4.3. Fizyolojik Ölçümler

Ratların travma öncesi (0. saat) ve travma sonrası (24. saat) ağırlık, rektal ısı, solunum sayısı ve kalp atım hızı gibi fizyolojik parametreleri kaydedildi. Grupların ortalama değerleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo-2 ve Tablo-3). Deneysel olarak oluşturulan travmanın ve sonrasında verilen Etanercept'in tedavisinin fizyolojik parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı bir değişikliğe neden olmadığı gözlemlendi ($p>0,05$).

Tablo-2: Deneklerin travma öncesi (0. Saat) ölçülen fizyolojik parametrelerinin gruplar arası dağılımı.

Değerler ortalama, $\pm$ Standart sapma olarak verilmiştir.

	Kontrol (n=10)	Travma+SF (n=10)	Travma+ Dexametazon (n=10)	Travma+ Pregabalin (n=10)
Ağırlık (g)	303,8 $\pm$ 10,1	307,5 $\pm$ 8,1	303,2 $\pm$ 10,1	302,4 $\pm$ 7.9
Rektal Isı (oC)	36,2 $\pm$ 0,2	36,2 $\pm$ 0,2	36,4 $\pm$ 0,2	36,3 $\pm$ 0,2
Solunum Sayısı	130,8 $\pm$ 0,9	132,5 $\pm$ 1,0	134,3 $\pm$ 1,1	133,5 $\pm$ 1,4
Kalp Atım Hızı	231,2 $\pm$ 4,9	233,4 $\pm$ 6,1	233,9 $\pm$ 3,8	235,4 $\pm$ 5,2

Tablo-3: Deneklerin travma sonrası (24. Saat) ölçülen fizyolojik parametrelerinin gruplar arası dağılımı.

Değerler ortalama, $\pm$ Standart sapma olarak verilmiştir.

	Kontrol (n=10)	Travma+SF (n=10)	Travma+ Dexametazon (n=10)	Travma+ Etanercept (n=10)
Ağırlık (g)	301,3 $\pm$ 9.9	306,2 $\pm$ 7,3	302,8 $\pm$ 5,9	303,1 $\pm$ 7,1
Rektal Isı (oC)	36.7 $\pm$ 0.2	36,1 $\pm$ 0,2	36,8 $\pm$ 0,3	36,3 $\pm$ 0,1
Solunum Sayısı	136,7 $\pm$ 0,8	134,3 $\pm$ 0,7	138,5 $\pm$ 1,1	137,7 $\pm$ 1,2
Kalp Atım Hızı	240,4 $\pm$ 6,1	239,6 $\pm$ 7,3	242,1 $\pm$ 4,3	237,5 $\pm$ 6,6

4. 4. Histopatolojik Değerlendirme

Beyin materyalleri %10 tamponlu formalin ile 48 saat fikse edildikten sonra koronal ekseninde dilimlenerek önden arkaya ikiye dilim örneklenip doku takip işlemine alındı. Sırayla formalin, alkol ve ksilen aşamalarında dehidrate edildikten sonra parafin blokları hazırlandı. Parafin bloklardan alınan 5 mikrometrelik kesitlere, deparafinizasyon ve hidrasyon işleminden sonra hematoksilin eosin boyama ile, anti caspase-3, anti İBA-1, anti GFAP ve anti Neu N immunhistokimyasal boyamaları, üreticilerinin belirttiği şekilde uygulandı. Nikon Eclipse 80i model (Japan) ışık

mikroskop ile incelenen preparatlar, Nikon DS-Fi1 model fotoğraf makinesi ataşmanı ile digital ortama aktarıldı. Histopatolojik değerlendirmede ödem varlığı ve şiddeti, enflamasyon varlığı ve şiddeti değişken olarak alındı.

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.

4.5 İmmunhistokimyasal değerlendirme

İmmunhistokimyasal olarak elde edilen preparatlar, küçük büyütmede hücre zedelenmesi yönünden etkilenen alanlar tespit edildikten sonra, en çok etkilenen bölgelerden büyük büyütmede (x200) üçer görüntü alınıp dijital ortama alındı. GFAP, İBA ve Caspase 3 ile sitoplazmik, Neun N ile nükleer pozitif boyalı hücre sayısı, dijital program vasıtası ile counterda sayıldı. İmmün histokimyasal değerlendirmede Astrositler, mikroglial hücreler ve nöronlarda oluşan hasar varlığı ve şiddeti, glial apoptozis varlığı ve şiddeti değişken olarak alındı. Glial apoptozis varlığı anti Caspase 3 ile sitoplazmik pozitiflik gösteren glial hücre varlığı araştırılarak, Astrositlerde oluşan hasar anti GFAP (Glial Fibriler Asidik Protein) ile sitoplazmik pozitiflik gösteren hücre varlığı araştırılarak, mikroglial hücrelerde oluşan hasar anti Iba-1 (kalsiyum bağlayıcı adaptör protein 1) ile sitoplazmik pozitiflik gösteren hücre varlığı araştırılarak, nöronlarda oluşan hasar anti NeuN (Nöron Spesifik Nükleer Protein) ile nükleer pozitiflik gösteren hücre varlığı araştırılarak yapıldı. Oluşan hücre hasarının şiddeti ise sitoplazmik ve nükleer pozitiflik gösteren hücre sayısı %10'un altında olması 1+, %10-50 arasında olması 2+, %50'nin üzerinde olması 3+ olarak değerlendirildi.

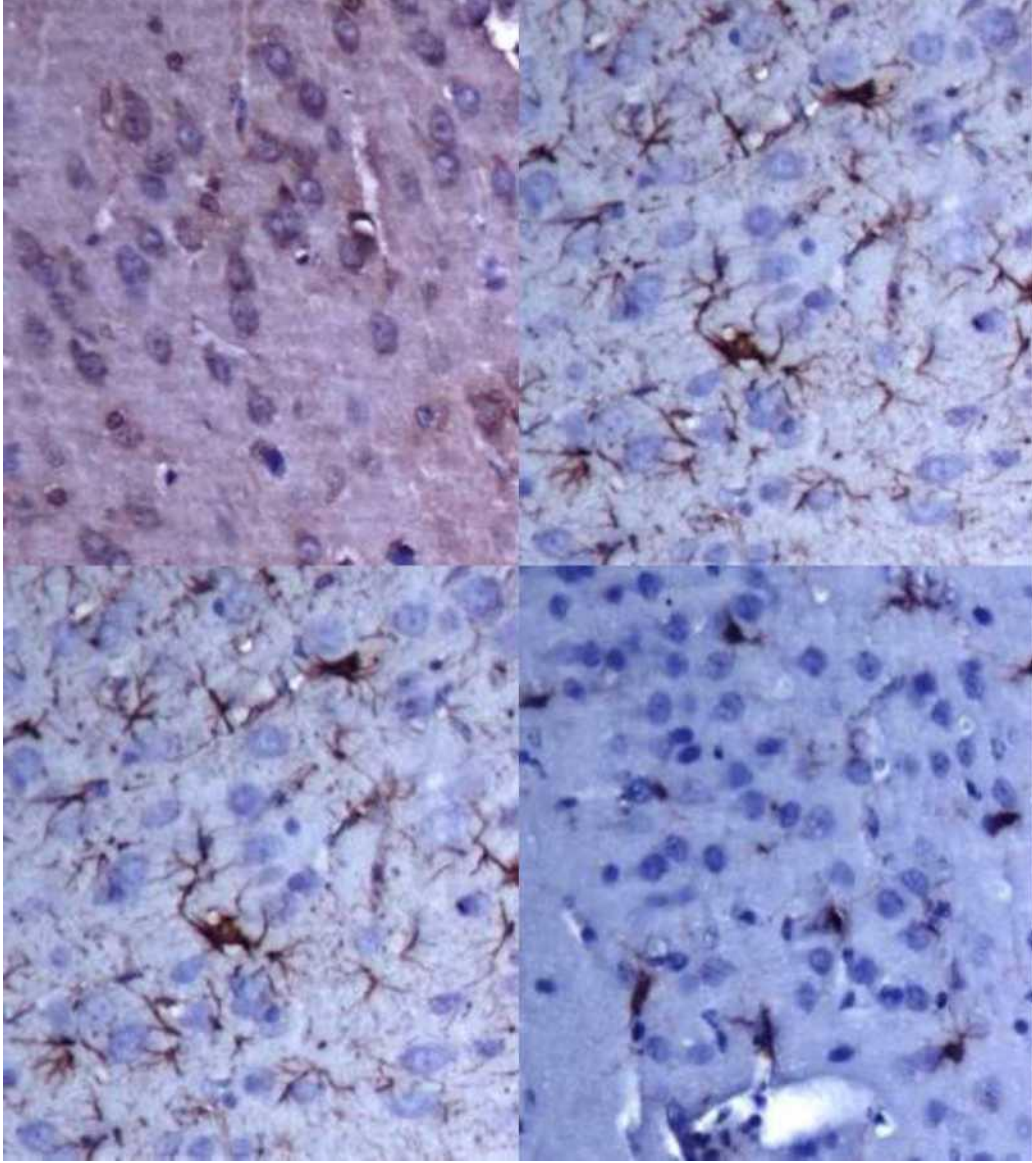
4. 6. İstatistiki Yöntem

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 ve İMMÜNOHİSTOKİMYASAL BULGULAR

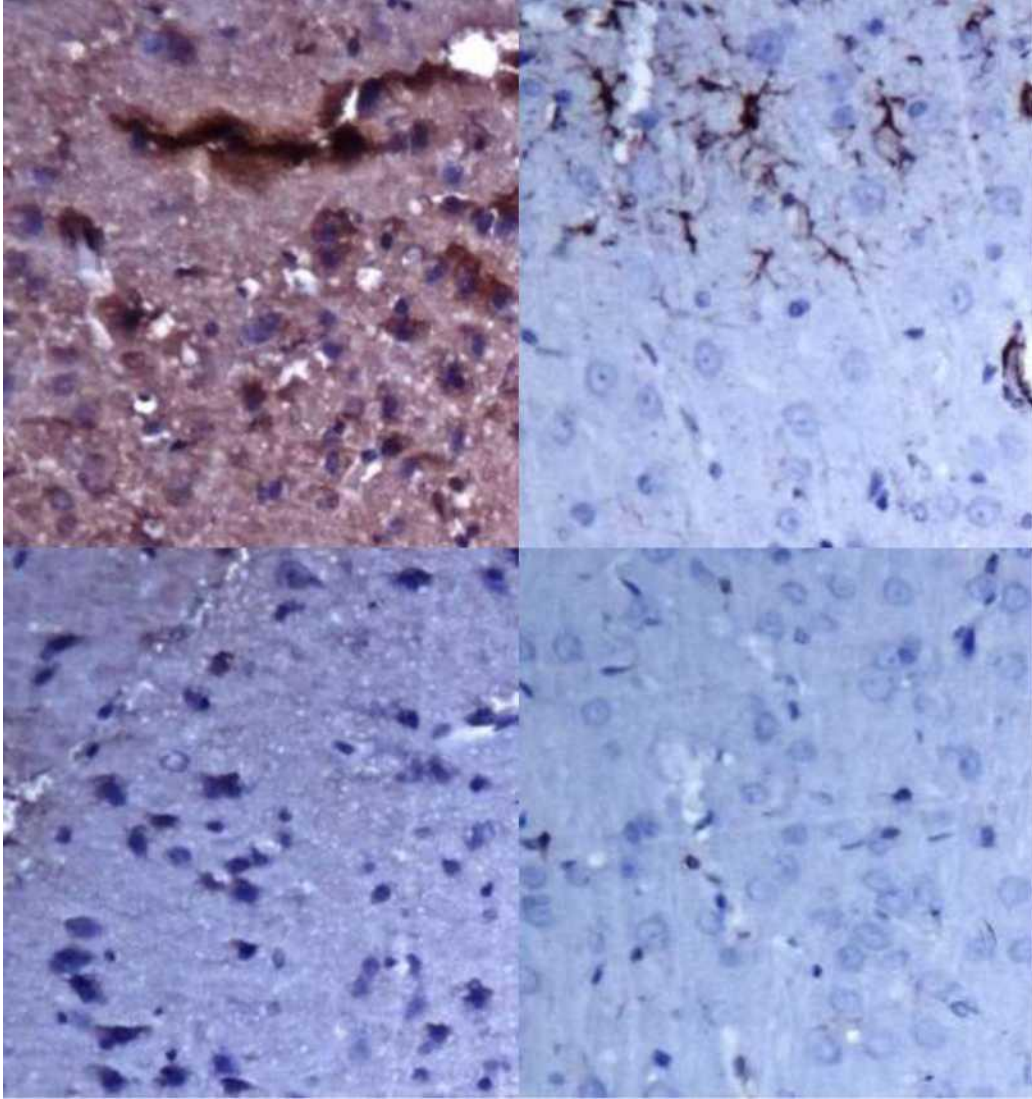
Travmalı olgularda ödem ve enflamasyonla birlikte nöronal, mikrogial, astrositik hasar ve glial apoptozis izlendiği, deksametazon verilen grupta ödem ve enflamasyonda, etanercept verilen grupta ise tüm değişkenlerin belirgin derecede azaldığı dikkati çekti. Gruplara göre patolojilerin değerlendirilmesi Tablo 4'de görülmektedir.

Kontrol grubunda 10 denekte de ödem, enflamasyon, mikrogial hücre hasarı, nöronal hasar, astrositik hücre hasarı ve glial apoptizis tespit edilmemiştir (Resim-4).



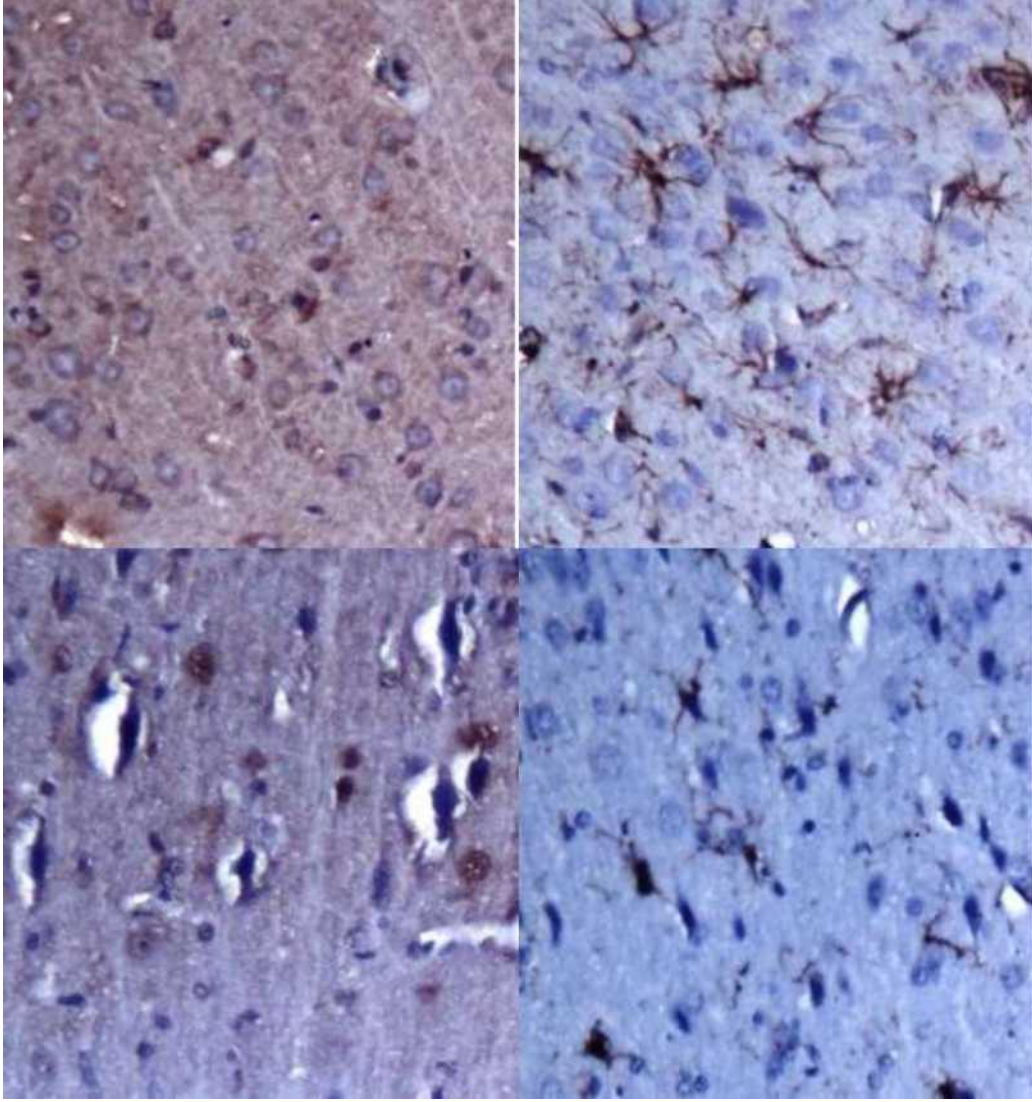
Resim-4: ödem, enflamasyon, mikroglial hücre hasarı, nöronal hasar, astrositik hücre hasarı ve glial apoptizisin tespit edilmediği kontrol grubu.

T + SF grubunda 10 denekte de 1+ seviyesinde ödem ve enflamasyon tespit edildi. 8 denekte 2+ mikroglial hücre hasarı, 7 denekte 2+ nöronal ve astrositik hücre hasarı, S denekte de 2+ glial apoptozis tespit edildi. (Resim- 5).



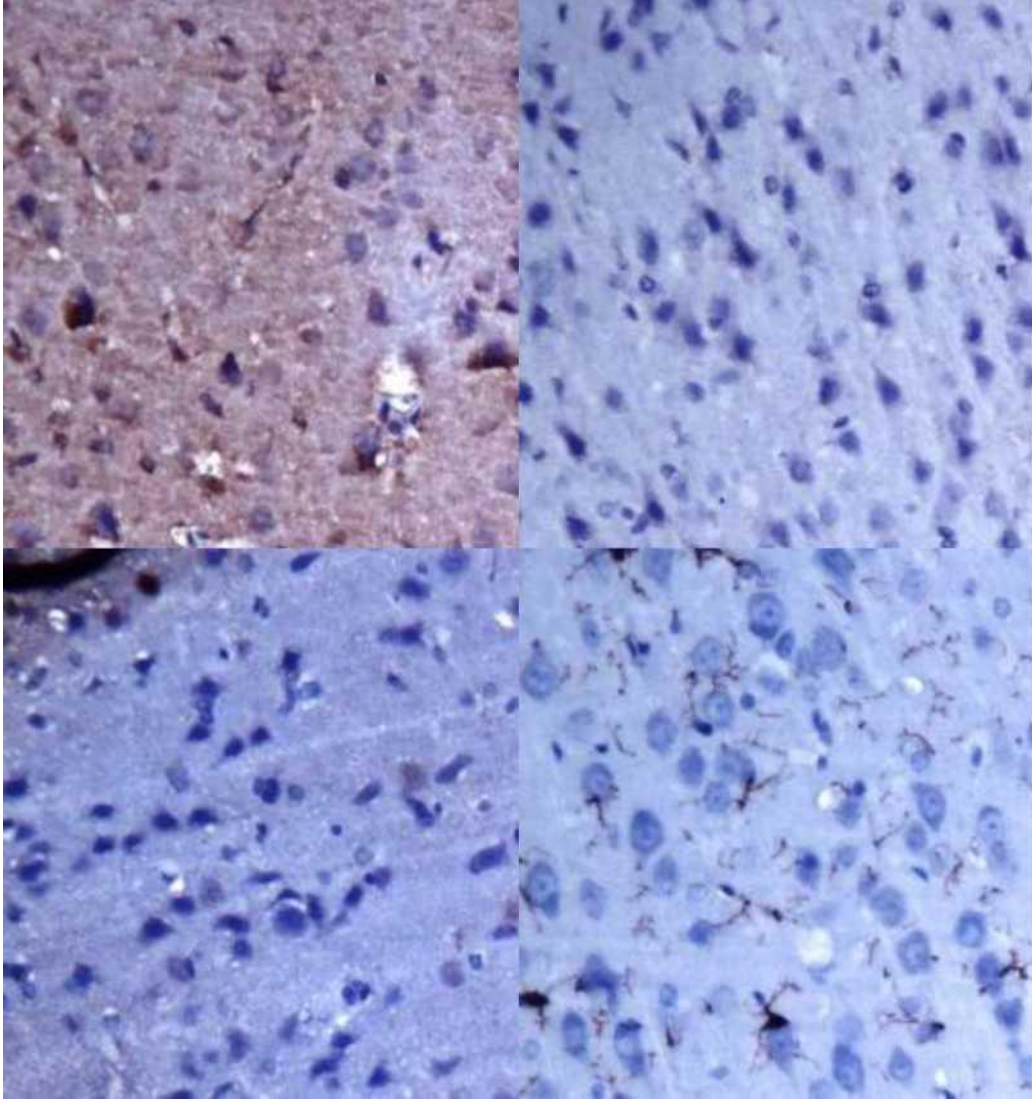
Resim-5: Travma + SF grubu; Ödem, enflamasyon, mikroglial hücre hasarı, nöronal hasar, astrositik hücre hasarı ve glial apoptizisin görülmekte olduğu grup.

T + D grubunda 5 denekte 1+ seviyesinde ödem ve enflamasyon tespit edildi. 5 denekte ödem ve enflamasyon tespit edilmedi. 7 denekte 2+ mikroglial hücre hasarı, 8 denekte 2+ nöronal hasar, 7 denekte 2+ astrositik hücre hasarı, 4 denekte de 2+ glial apoptozis tespit edildi (Resim -6).



Resim-6: Travma sonrası dexametazon verilen grup; Ödem ve enflamasyon görülmekle birlikte kontrol ve T + SF grubuna göre belirgin oranda azalmış olduğu izleniyor. Ancak mikrogliyal hücre hasarı, nöronal hasar, astrositik hücre hasarı ve glial apoptoziste belirgin bir değişiklik olmadığı izlenmekte.

T + E grubunda 1 denekte 1+ seviyesinde ödem ve enflamasyon tespit edildi. 9 denekte ödem ve enflamasyon tespit edilmedi. 3 denekte 1 + mikrogliyal hücre hasarı, 2 denekte 1+ nöronal hasar, 3 denekte 1+ astrositik hücre hasarı, 2 denekte de 1 + glial apoptozis tespit edildi (Resim -7).



Resim-7: Travma sonrası etanercept verilen grup; Ödem ve enflamasyonun izlenmediği, mikrogliyal hücre hasarı, nöronal hasar, astrositik hücre hasarı ve glial apoptizisin ise belirgin derecede azaldığı görülmekte.

Gruplar	Ödem	Enflamasyon	Mikroglial hasar	Astrositik hasar	Nöronal hasara	Glial apoptoz
K-1	-	-	-	-	-	-
K-2	-	-	-	-	-	-
K-3	-	-	-	-	-	-
K-4	-	-	-	-	-	-
K-5	-	-	-	-	-	-
K-6	-	-	-	-	-	-
K-7	-	-	-	-	-	-
K-8	-	-	-	-	-	-
K-9	-	-	-	-	-	-
K-10	-	-	-	-	-	-
T+SF-1	+	+	++	++	++	-
T+SF-2	+	+	-	++	++	++
T+SF-3	+	+	++	-	-	-
T+SF-4	+	+	++	++	++	-
T+SF-5	+	+	++	-	-	-
T+SF-6	+	+	-	++	++	++
T+SF-7	+	+	++	++	++	-
T+SF-8	+	+	++	++	++	-
T+SF-9	+	+	++	-	-	-
T+SF-10	+	+	++	++	++	++
T+D-1	-	-	-	-	++	-
T+D-2	+	+	++	++	++	-
T+D-3	+	+	++	++	++	-
T+D-4	-	-	++	++	++	++
T+D-5	-	-	-	-	-	-
T+D-6	-	-	++	++	++	++
T+D-7	+	+	++	++	++	-
T+D-8	-	-	-	-	-	-
T+D-9	+	+	++	++	++	++
T+D-10	+	+	++	++	++	-
T+E-1	-	-	-	-	-	-
T+E-2	-	-	+	+	+	+
T+E-3	-	-	-	-	-	-
T+E-4	+	+	+	+	-	-
T+E-5	-	-	-	-	-	-
T+E-6	-	-	-	-	-	-
T+E-7	-	-	+	+	+	+
T+E-8	-	-	-	-	-	-
T+E-9	-	-	-	-	-	-
T+E-10	-	-	-	-	-	-

Tablo-4: Patoloji sonuçlarının özeti (K: Kontrol, T + SF: Travma + Serum Fizyolojik, T + D: Travma + Dexametazon, T + E: Travma + Etanercept)

Çalışmamızda ödem ve enflamasyon değişkenlerine göre travma+SF ve

6. SONUÇLAR

travma+deksametazon grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiş ($p=0,027$), nöronal hasar, astrositik hasar ve glial apoptoz değişkenlerine göre ise anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir ($p>0,05$). Travma+SF ve travma+etanercept grupları arasında tüm değişkenlere göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık izlenmiştir ($p=0,003$). Travma+deksametazon ve travma+etanercept grupları arasında ise ödem ve enflamasyon değişkenlerine göre ($p=0,032$) ve nöronal hasar, astrositik hasar ve glial apoptoz değişkenlerine göre ($p=0,004$) istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir.

7. TARTIŞMA

Çağımızda sık karşılaşılan travmalardan biri 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 hücresel 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 (44).

TBH'da, sekonder biyokimyasal hasarı ve hücre ölümünü sınırlayabilmek için çeşitli farmakolojik ajanların etkileri birçok hayvan modelinde çalışılmıştır. Ancak hayvan modelinde ümit verici nöroprotektif

tedavi protokolleri insanlarda uygulandığında yeterince başarı elde edilememiştir. Bazı kavramsal ve metodolojik nedenler hayvan deneylerinin kliniğe aktarılmasında zorlukları artırmaktadır (96). Bu nedenler arasında, oluşturulan hasarın insanda oluşan hasar ile benzerliğinin az olması, yetersiz ilaç dağılımı ve hayvan çalışmalarında sürelerin çok kısa olması ya da uygun olmaması sayılabilir. Ayrıca bu çalışmaların yalnız bir mekanizmayı hedef alıyor olması en önemli neden olarak görülmektedir (97).

Bu çalışmada deneysel kafa travması oluşturulan ratlara, travmanın oluşturacağı hasara karşı olası koruyucu etkilerini araştırmak amacı ile akut dönemde bir TNF-alfa blokeri olan etanercept tedavisi verildi.

İnsanlarda sık görülen, en çok motorlu taşıt kazalarına bağlı olarak meydana gelen diffüz kafa travması ile benzerliği nedeniyle, bu çalışmada Marmarou ve ark.'nın tanımladığı kafatasının sağlam kaldığı kapalı kafa travması modeli uygulandı (95).

Tümör Nekrozis Faktör alfa (TNF-alfa), kaşektin olarak da adlandırılır ve birçok normal hücreden, tümör hücresinden ve travmatik hücrelerden viruslar, bakteriler, parazitler, sitokinler ve mitojenler olmak üzere birçok çeşitli stimulus ile üretilir. Solüsyonda, TNF -alfa trimerik bir moleküldür. Hem transmembran hem de eriyebilir, salgılanan TNF -alfa formları biyolojik aktiftir. TNF-alfa, reseptörlerinin aynı zamanda birçok yerde mevcut olma yeteneğine bağlı, multipl sinyal üretim mekanizmalarını aktive etme yeteneği ve çok geniş proinflamatuar sitokinleri aktive etme yeteneğine sahip bir sitokindir. Yapılan birçok çalışmada TNF- alfa'nın TBH'ında önemli rol oynadığı, glial, mikrogial, astrositik ve nöronal hasara yol açtığı gösterilmiştir (98-102).

TBH'ı mikrogial ve astrositik hücre aktivasyonu ve IL-1, TNF-alfa gibi proinflamatuar sitokinlerin salınmasıyla yakından ilişkilidir (58). Travma sonrası salınan ve travmanın majör proinflamatuar sitokinlerinden olan TNF - alfa beyin ödemi ve nöronal hücre hasarının oluşmasında, kan beyin bariyerinin bozulmasında önemli bir role sahiptir. Bu nedenle travma sonrası artmış TNF-alfa düzeyleri ve sonuçlarının temel mekanizmasının anlaşılması önemlidir (7).

TBH sonrası iyon kanallarının açılması, hücre içine kalsiyum akışı, serbest

radikal tutucularının inaktivasyonu, TNF-alfa aktivasyonu, beyin ödemi ve serbest radikal oluşumu beyin hasarına neden olur (34).

Unterberg ve ark. (49) yaptıkları çalışmada TBH sonrası yaralı dokuda hem vazojenik, hemde sitotoksik beyin ödemi artıran maddeler göstermişlerdir. Bu maddeler TNFalfa, IL-1, 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.

TNF-alfanın ayrıca hücre içinde aşırı kalsiyum birikimine neden olduğu bunun 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 olduğu söylenmiştir (102).

Hücre içi kalsiyumun yükselmesi oksidatif fosforilasyonun bozulmasına, toksik serbest radikallerin oluşumuna, hücresel enzimlerin artmasına ve hücre metabolizmasının çözülerek ölümüne neden olur (103).

Etanercept, IgG üzerinde bulunan TNF-alfa reseptör proteinlerine bağlanarak etki gösteren rekombinant bir TNF-alfa antagonistidir. Bu antagonistik etkisinden dolayı kuvvetli bir anti-enflamatuar etki gösterir. Birçok romatizmal hastalıkta primer tedavi olarak tercih edilmektedir. Son zamanlarda yapılan deneysel çalışmalar etanerceptin TBH'nda faydalı olabileceğini göstermiştir. Etanercept, yüksek molekül ağırlığı nedeniyle BOS'a geçemez. Ancak TBH'nda kan beyin bariyeri de bozulduğu için BOS'a geçip nöronlar, glial hücreler ve mikoglia hücreler üzerinde protektif etki, serebral doku üzerine anti-enflamatuar ve anti-ödem etki gösterebilmektedir (104).

Yapılan bazı çalışmalarda etanerceptin beyin ve spinal kordu sekonder hasardan korumak için lökosit infiltrasyonunu engellediği ve böylece beynin enflamatuar cevabını durduğu gösterilmiştir (105, 106).

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 (90, 103, 104).

Travmatik beyin ödeminde KBB'nin yıkılması sonucu gelişen vazojenik ödemin klinik kötüleşmede tek başına bir neden olmadığı, buna iskemiyle ilişkili sellüler ödemin de katıldığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (98).

TNF-alfa gibi pro-enflamatuvar sitokinlerin fazla salınımı da sodyum ve kalsiyum dengesinin bozulmasına neden olarak iskemik (ya da nörotoksik) ödemin oluşmasına yol açar (109-112).

Yoo-kyung Kim ve ark. yaptıkları fokal serebral iskemi/reperfüzyon çalışmasında orta serebral arter oklüzyonu yapılmış ve 24 saat sonra reperfüzyon sağlanmış. Oklüzyondan 20 dakika önce 5 mg/kg ip etanercept verilmiş. Sonuç olarak bütün gruplarda, infarkt hacmi ve beyin ödemi azalttığı ve nöroprotektif etkisinin olduğu gösterilmiştir (102).

Ke-Bing Chen ve ark. sıçanlarda spinal kord yaralanmasında etanerceptin nöroprotektif etkisini araştırdıkları çalışmada etanerceptin antienflamatuvar ve antiapoptotik etkisinin olduğunu, bunun yanında nöronlar ve oligodendroglialar üzerine de nöroprotektif etkisinin olduğunu histopatolojik ve biyokimyasal parametrelerle ortaya koymuşlardır. Spinal kord yaralanmasında etanerceptin nöroprotektif ajan olarak kullanılabileceğini tavsiye etmişlerdir (103,104).

Yaptığımız çalışmada ödem ve enflamasyon değişkenlerine göre travma+SF ve travma+deksametazon grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır ($p=0,027$), nöronal hasar, astrositik hasar ve glial apoptoz değişkenlerine göre ise anlamlı bir farklılık yoktur ($p>0,05$). Travma+SF ve travma+etanercept grupları arasında tüm değişkenlere göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır ($p=0,003$). Travma+deksametazon ve travma+etanercept grupları arasında ise ödem ve enflamasyon değişkenlerine göre ($p=0,032$) ve nöronal hasar, astrositik hasar ve glial apoptoz değişkenlerine göre ($p=0,004$) istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır.

Travma+SF grubunda 10 denekte, travma+deksametazon grubunda 5 denekte, travma+etanercept grubunda ise 1 denekte ödem ve enflamasyon, travma+SF grubunda 1 denekte nöronal ve astrositik hasar, travma+deksametazon

grubunda 8 denekte nöronal, 1 denekte astrositik hasar, travma+etanercept grubunda ise 2 denekte nöronal ve astrositik hasar vardır. Ayrıca travma+SF grubunda 5 denekte 2+ glial apoptoz, travma+deksametazon grubunda 4 denekte 2+ glial apoptoz, travma+etanercept grubunda ise 2 denekte 1+ glial apoptoz izlenmiştir. Bu durum deksametazonun antienflamatuar ve antiödem etkisi olduğunu, etanerceptin ise antienflamatuar, antiödem etkilerinin deksametazondan daha kuvvetli olduğunu, ayrıca etanerceptin nöroprotektif etkisinin de olduğunu göstermektedir.

8. SONUÇ

Çalışmamızda deneysel kafa travması sonrasında oluşan diffüz beyin hasarını sınırlayabilmek amacıyla, akut dönemde verilen etanercept tedavisinin antiödem, antienflamatuar ve nöroprotektif rolü araştırıldı. Kafa travması oluşturulduktan S0 dakika sonra 5 mg/kg ip. Etanercept verildi. Bu doz 12 saatte bir tekrar ip. 12. saate kadar uygulandı ve 90. saatte denekler dekapite edildi. Etanercept'in antienflamatuar, antiödem ve nöroprotektif etkinliğinin olduğu histopatolojik ve immünohistokimyasal inceleme ile ortaya kondu.

Çalışmamızın sonucu olarak, akut travmatik beyin hasarında, etanerceptin antienflamatuar, antiödem ve nöroprotektif etkisinin olduğu ve travmatik beyin hasarına karşı koruyucu olabileceği söylenebilir. Ancak etanerceptin bu etkilerini araştırmak için bundan sonraki çalışmalarda farklı doz ve süreler denenebilir.

Sonuç olarak etanerceptin insanlarda akut travmatik beyin hasarı tedavisinde yararlı bir seçenek olabileceğini düşünmekteyiz.

9. ÖZET

DENEYSEL KAFA TRAVMASINDA ETANERCEPT'in AKUT DÖNEMDEKİ ANTIÖDEM, ANTİENFLAMATUAR VE NÖROPROTEKTİF ETKİSİ

Amaç: Travmatik Beyin Hasarı (TBH), primer ve sekonder hasar mekanizmalarını içerir. Sekonder hasar, saatler veya günler sonra ortaya çıkmakta ve birçok karmaşık fizyopatolojik mekanizmaya bağlı olarak oluşmaktadır. Yapılan

çalışmalarda etanerceptin beyin ve spinal kordu sekonder hasardan korumak için lokosit infiltrasyonunu engellediği ve boylice beynin enflamatuar cevabını durduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda, ağır kapalı diffüz beyin travması oluşturulan sıçanlara, travma oluşturulduktan sonra akut dönemde etanercept tedavisi verilerek antiödem, antienflamatuar ve nöroprotektif etkisinin araştırılması amaçlandı.

Metod: Bu deneysel hayvan çalışmasında ağırlıkları 250-350 g arasında değişen 40 adet erkek erişkin Spraque- Dawley sıçanı kullanıldı. Denekler her grupta on sıçan olacak şekilde Kontrol (K); Travma+Serum Fizyolojik (T+SF); Travma sonrası dexametazon (T+D); Travma sonrası etanercept (T+E) gruplarına ayrıldı. Çalışmada etanercept ve dexametazon izotonik serum ile sulandırılarak intraperitoneal olarak verildi. Travma+medikasyon sonrası 90. saatte sıçanlar dekapite edilerek örnekler histopatolojik ve immünohistokimyasal olarak incelendi.

Bulgular: Ödem ve enflamasyon değişkenlerine göre Travma+SF ve travma+deksametazon grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu ($p=0,027$), nöronal hasar, astrositik hasar ve glial apoptoz değişkenlerine göre ise anlamlı bir farklılık olmadığı tespit edilmiştir ($p>0,05$). Travma+SF ve travma+etanercept grupları arasında tüm değişkenlere göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($p=0,003$). Travma+deksametazon ve travma+etanercept grupları arasında ise dem ve enflamasyon değişkenlerine göre ($p=0,032$) ve nöronal hasar, astrositik hasar ve glial apoptoz değişkenlerine göre ($p=0,004$) istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu tespit edilmiştir.

Sonuç: Çalışmamızın sonuçları; akut travmatik beyin hasarında, etanercept tedavisinin enflamasyonu ve ödemi, glial apoptozisi, nöronal ve astrositik hücre hasarını azaltarak sekonder travmatik beyin hasarına karşı koruyucu olabileceğini göstermiştir. Sonuç olarak etanerceptin insanlarda akut travmatik beyin hasarının tedavisinde yararlı bir seçenek olabileceği dşnld.

Anahtar sözcükler: Travmatik beyin hasarı, nöroprotektif etki, beyin ödemi, enflamasyon, etanercept.

10. SUMMARY

THE NEUROPROTECTIVE, ANTI-EDEMA AND ANTI-INFLAMMATORY EFFECTS OF ETANERCEPT IN THE ACUTE PHASE OF EXPERIMENTAL HEAD TRAUMA

Objective: Traumatic brain injury, includes primary and secondary mechanisms of injury. Secondary damage, after hours or days, depending on the emerging and is composed of many complex pathophysiological mechanism. In the studies that is shown; to protect brain and spinal cord from sekonder injury, etanercept stops brain inflammatory response preventing leukocyte infiltration. In our study, rats were created severe closed diffuse brain injury, trauma after the creation of etanercept in the treatment of acute given anti-edema, anti-inflammatory and neuroprotective effect was investigated.

Methods: This experimental animal study, the weights from 250 to 350 g adult male Sprague-Dawley rats ranging from 40 units were used. Subjects were ten rats in each group so that the control (K), trauma+serum physiological (T+SF); trauma with dexametazon (T+D); trauma with etanercept (T+E) groups. Etanercept and dexametazon studies, diluted with saline intraperitoneally. Medication after trauma 90 h of the rats were decapitated for examples histopathological and immünohistochemical examination.

Results: We observed that, there is statistically significant differences between trauma+SF and trauma+dexametazon groups about edema and inflamatur parameters ($p=0,027$), on the other hand we haven't seen significant differences about neuronal damage, astrositic damage ang glial apoptosis ($p>0.05$). For all parameters statistically meaningful differences have been retrieved between trauma+SF and trauma+etanercept groups ($p=0,003$). Groups of trauma+dexametazon and trauma+etanercept related to edema and inflamatur parameters ($p=0,032$) and neurona damage, astrositic damage and glial apoptosis we obtained statistically significant differences.

11. KAYNAKLAR

Conclusion: The results of our study; in the acute traumatic brain injury and traumatic brain injury secondary to trauma etanercept treatment in reducing inflammation, glial apoptosis, neuronal and astrocytic cell damage may be protective against the show. As a result of etanercept in the treatment of humans with acute traumatic brain injury was thought to be a useful option.

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

1. Maas AIR, Stocchetti N, Bullock R. Moderate and severe traumatic brain injury in adults. *Lancet Neurol* 2008;7:728-741.
2. Greenberg MS: *Handbook of Neurosurgery*. Thieme New York 2001:67779
3. Lloyd DA, Carty H, Patterson M, Butcher CK, Roe D: Predictive value of skull radiography for intracranial injury in children with blunt head injury. *Lancet*. 1997;349:821-4.
4. Meyer P, Legros C, OrliaguetG: Critical care management of neurotrauma in children: new trends and perspectives. *Childs Nerv Syst*. 1999;15:732-9.
5. Hariri RJ.Cerebral edema. *Neurosurg Clin N Am*. 1994;5(4):687-706.
6. Lucas S. M, Rothwell N. J, Gibson R. M: The role of inflammation in CNS injury disease. *Br. J. Pharmacol*. 2006;147:232-240.
7. Hailer N. P, Korf H. W, Dehghani F: interleukin-1 beta exacerbates and interleukin-1 receptor antagonist attenuates neuronal injury and microglial activation after excitotoxic damage in organotypic hippocampal slice cultures. *Eur. J. Neurosci*. 2005;21:2347-2360.
8. Stahel P. F, Shohami E, Yunis F. M et al: Experimental closed head injury: analysis of neurological outcome, blood-brain barrier dysfunction, intracranial neutrophil infiltration and neuronal cell death in mice deficient in genes for proinflammatory cytokines. *J. Cereb. Blood Flow Metab*. 2000;20:369-380.
9. Rutland-Brown W, Langlois JA, Thomas KE, Xi YL. Incidence of traumatic brain injury in the United States, 2003. *J Head Trauma Rehabil*. 2006;21:544- 8.

11. KAYNAKLAR

10. Kay A, Teasdale G. Head injury in the United Kingdom. World J Surg. 2001;25:1210-20.
11. Langlois JA, Rutland-Brown W, Wald MM. The epidemiology and impact of traumatic brain injury: a brief overview. J Head Trauma Rehabil 2006;21:375-8.
12. TUiK, Trafik Kaza istatistikleri (Karayolu), 2009 sayfa 3.

13. Eugene P, Bell JD, Baker AJ. Traumatic brain injury: Can the consequences be stopped? CMAJ 2008;178:1163-1170.
14. Gentry LR. Imaging of Closed Head Injury. Radiology. 1994;1:1-17.
15. 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.
16. 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.
17. Textbook of Neurological Surgery. Batjer HH, Loftus CM (eds). Volume 3, X. Cranial and Cerebral Trauma Section. 2003;2795- 2803.
18. Liao LM, Bergsneider M, Becker DP. Volume 3, Chapter 67, Pathology and Pathophysiology of Head Injury. Neurological Surgery Youmans 1998.
19. Rimel RW, Giordani B, Barth JT, Boll TJ, Jane JA. Disability caused by minor head injury. Neurosurgery. 1981;9:221-228.
20. Stiell IG, Wells GA, Vandemheen K, Laupacis A, Brison R, Eisenhover MA, et al. Variation in ED use of computed tomography for patients with minor head injury. Ann Emerg Med. 1997;30:14-22.
21. Haydel MJ, Preston CA, Mills TJ, Luber S, Blaudeau E, De Blieux PM. Indications for computed tomography in patients with minor head injury. N Engl J Med. 2000;343:100-105.
22. Ingebrigsten T, Romner B, Kock-Jensen C. Scandinavian guide-lines for initial management of minimal, mild, and moderate head injuries. The Scandinavian Neurotrauma Committee. J Trauma. 2000;48:760-766.
23. La Pierre F. Guidelines concernant les traumatismes crâniens légers de l'adulte. Neurochirurgie. 1998;44:55-56.
24. Ibanez J, Arkan F, Pedraza S, Sanchez E, Poca MA, Rodriguez D. Reliability of clinical guidelines in the detection of patients at risk following mild head injury: results of a prospective study. J Neurosurg. 2004;100:825- 834.
25. Jeret SJ, Menachem M, Anziska B, Lipitz M, Vilceus AP, Ware J, et al. Clinical predictors of abnormality disclosed by computed tomography after mild head trauma. Neurosurgery. 1993;32:9-16.

26. Greenwald BD, Burnett DM, Miller MA. Congenital and Acquired Brain Injury. 1. Brain Injury: Epidemiology and Pathophysiology. Arch Phys Med Rehabil. 2003;84 Suppl 1: 3-7.
27. Marik PE, Varon J, Trask T. Management of head trauma. Chest. 2002;122:699-711
28. Sharp DJ, Beckmann CF, Greenwood R, et al. Default mode network functional and structural connectivity after traumatic brain injury. Brain. 2011;134:2233-2247.
29. Warner MA, Marquez de la Plata C, Spence J, et al. Assessing spatial relationships between axonal integrity, regional brain volumes, and neuropsychological outcomes after traumatic axonal injury. J Neurotrauma. 2010;27:2121-2130.
30. Meythaler JM, Peduzzi JD, Eleftheriou E, Novack TA. Current concepts: diffuse axonal injury-associated traumatic brain injury. Arch Phys Med Rehabil. 2001;82:1461-1471.
31. Blumenthal I. Shaken baby syndrome. Postgrad Med J. 2002;78:732-735.
32. UÇAR T. Ağır kafa travmalı olgularda ideal tedavi yöntemi TND Nörotravma bülteni Sayı:3, Kasım 2008.
33. 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;10(3):1035-41.
34. Jain K.K. Neuroprotection in traumatic brain injury. Drug Discovery Today. 2006;13:1082-1089.
35. Murr R, Berger S, Schurer L. Relationship of cerebral blood flow disturbances with brain edema formation. Acta Neurochir. 1993;59:11-7.
36. Koura SS, Doppenberg EM, Marmarou A, Choi S, Young HF. Relationship between excitatory amino acid release and outcome after severe human head injury. Acta Neurochir Suppl. 1998;71:244-46.
37. Nicholls D, Attwell D. The release and uptake of excitatory amino acids. Trends Pharmacol Sci. 1990;11(11):462-68.
38. Alessandri B, Doppenberg E, Zauner A, Woodward J, Choi S, Bullock R. Evidence for time-dependent glutamate- mediated glycolysis in head-injured

patients: a microdialysis study. *Acta Neurochir Suppl.* 1999;75:25-28.

39. Johnson Jr EM, Deckwerth TL. Molecular mechanisms of developmental neuronal death. *Annu Rev Neurosci.* 1993;16:31-46.

40. Andrews BT; intensive Care in Neurosurgery, New York, Thieme, 2003.

41. Buki A, Povlishock JT. All roads lead to disconnection? Traumatic axonal injury revisited. *Acta Neurochir (Wien).* 2006;148:181-194.

42. Saelens X, Festjens N, Vande Walle L, van Gurp M, van Loo G, Vandenabeele P. Toxic proteins released from mitochondria in cell death. *Oncogene.* 2004;23:2861-2874.

43. 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.

44. Yi JH, Hazell AS. Excitotoxic mechanisms and the role of astrocytic glutamate transporters in traumatic brain injury. *Neurochem Int.* 2006;48:394-403

45. Dirnagl U, Iadecola C, Moskowitz MA. Pathobiology of ischaemic stroke: an integrated view. *Trends Neurosci.* 1999;22:391-397.

46. Goforth PB, Ellis EF, Satin LS. Enhancement of AMPA-mediated current after traumatic injury in cortical neurons. *J Neurosci.* 1999;19:7367-7374.

47. Isaac JT, Ashby M, McBain CJ. The role of the GluR2 subunit in AMPA receptor function and synaptic plasticity. *Neuron.* 2007;54:859-871.

48. 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.

49. A. W. Unterberg, J. Stover, B. Kress, K.L. Kiening. Edema and brain trauma. *Neuroscience.* 2004;129:1021-1029.

50. Benveniste EN. Cytokine actions in the central nervous system. *Cytokine Growth Factor.* 1998;9:259-275.

51. Hickey WF, Hsu BL, Kimura H. T-lymphocyte entry into the central nervous system. *J Neurosci Res.* 1991;28:254-260.

52. Morganti-Kossmann MC, Rancan M, Otto VI, Stahel PF, Kossmann T. Role of cerebral inflammation after traumatic brain injury: a revisited concept. *Shock.* 2001;16:165-177.

53. Kreutzberg G. Microglia: a sensor for pathological events in the CNS. *Trends*

Neurosci. 1996;19:312-318.

54. Raivich G, Bohatschek M, Kloss CU, Werner A, Jones LL, Kreutzberg GW. Neuroglial activation repertoire in the injured brain: graded response, molecular mechanisms and cues to physiological function. *Brain Res Rev.* 1999;30:77-105.

55. Nakajima K, Kohsaka S. Microglia: neuroprotective and neurotrophic cells in the central nervous system. *Curr Drug Targets Cardiovasc Haematol Disord.* 2004;4:65-84.

56. Dong Y, Benveniste EN. Immune function of astrocytes. *Glia.* 2001;36:180-190.

57. Elkabes S, DiCicco-Bloom EM, Black IB. Brain microglia/macrophages express neurotrophins that selectively regulate microglial proliferation and function. *J Neurosci.* 1996;16:2508-2521.

58. Rostworowski M, Balasingam V, Chabot S, Owens T, Yong VW. Astrogliosis in the neonatal and adult murine brain post-trauma: elevation of inflammatory cytokines and the lack of requirement for endogenous interferon-gamma. *J Neurosci.* 1997;17:3664-3674.

59. 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.

60. 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.

61. Lucas S, Rothwell NJ, Gibson RM. The role of inflammation in CNS injury and disease. *Br J Pharmacol.* 2006;147:232-240.

62. Lu KT, Wang YW, Yang JT, Yang YL, Chen HI. Effect of interleukin-1 on traumatic brain injury-induced damage to hippocampal neurons. *J Neurotrauma.* 2005;22:885-895.

63. Rothwell N. Interleukin-1 and neuronal injury: mechanisms, modification, and therapeutic potential. *Brain Behav Immun.* 2003;17:152-157.

64. Shiozaki T, Hayakata T, Tasaki O, Hosotubo H, Fujita K, Mouri T, et al. Cerebrospinal fluid concentrations of anti-inflammatory mediators in early phase severe traumatic brain injury. *Shock.* 2005;23:406-410.

65. Shohami E, Ginis I, Hallenbeck JM. Dual role of tumor necrosis factor alpha in brain injury. *Cytokine Growth Factor Rev.* 1999;10:119-130.
66. Kita T, Liu L, Tanaka N, Kinoshita Y. The expression of tumor necrosis factor-alpha in the rat brain after fluid percussive injury. *Int J Legal Med.* 1997;110:305-311.
67. Kamm K, Vanderkolk W, Lawrence C, Jonker M, Davis AT. The effect of traumatic brain injury upon the concentration and expression of interleukin-1beta and interleukin-10 in the rat. *J Trauma.* 2006;60:152-157.
68. Romano M, Sironi M, Toniatti C, Polentarutti N, Fruscella P, Ghezzi P. Role of IL-6 and its soluble receptor in induction of chemokines and leukocyte recruitment. *Immunity.* 1997;6:315-325.
69. Penkowa M, Giralt M, Carrasco J, Hadberg H, Hidalgo J. Impaired inflammatory response and increased oxidative stress and neurodegeneration after brain injury in interleukin-6-deficient mice. *Glia.* 2000;32:271-285.
70. Hans VH, Kossmann T, Joller H, Otto V, Morganti-Kossmann MC. Interleukin-6 and its soluble receptor in serum and cerebrospinal fluid after cerebral trauma. *Neuroreport.* 1999;10:409-412.
71. Herx LM, Yong VW. Interleukin-1 beta is required for the early evolution of reactive astrogliosis following CNS lesion. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2001;60:961-971.
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. Sherwood ER, Prough DS. Interleukin-8, neuroinflammation, and secondary brain injury. *Crit Care Med.* 2000;28:1221-1223.
75. Kossmann T, Stahel PF, Lenzlinger PM, Redl H, Dubs RW, Trentz O. Interleukin-8 released into the cerebrospinal fluid after brain injury is associated with blood-brain barrier dysfunction and nerve growth factor production. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1997;17:280-289.
76. Stamatovic SM, Shaku P, Keep RF, Moore BB, Kunkel SL, Van Rooijen N. Monocyte chemoattractant protein-1 regulation of blood-brain barrier permeability. *J*

Cereb Blood Flow Metab. 2005;25:593-606.

77. Braughler JM, Hall ED. Central nervous system trauma and stroke: I. Biochemical consideration for oxygen free radical formation and lipid peroxidation. Free Radic. Biol Med. 1989;6(3):303-13.

78. Manwaring JD, Csallary AS. Malondialdehyde containing proteins and their relationship to E. Lipids Biochem. Biopharmacol. 1988;23:651-5.

79. Lewen 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.

80. Landy HJ, Lee TT. In: Weiner WJ, Shulman LM, eds. Emergent and urgent neurology. 2 nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams-Wilkins. 1999;255-274.

81. Marion DW. Head and spinal cord injury. Neurol Clin. 1998;16:485-502.

82. Bracken MB, Shepard MJ, Collins WF Jr et al. Randomized, controlled trial of methylprednisolone or naloxone in the treatment of acute spinal cord injury. Results of the Second National Acute Spinal Cord Injury Study. N Engl J Med. 1990; 17 ;322(20): 1405-11

83. Cayli SR, Ates O, Karadag N et al. Neuroprotective effect of etomidate on functional recovery in experimental spinal cord injury. Int J Dev Neurosci. 2006;24(4):233-9.

84. C. Chung-Ching, L. Jia-Wei, C. Ming-Wen, W. Che-Chuan, K. Jinn-Rung, Y. Chung-Zhing, C. Ching-Ping. Therapeutic evaluation etanercept in a model of traumatic brain injury. Journal of Neurochemistry. 2010;115:921 - 929.

85. C. Sandra J, J. Yanyan, D. Andrew, F. Rebecca, H. Joanna, L. David, A. Daniel. Immunomodulatory effects of etanercept in a model of brain injury act through attenuation of the acute-phase response. Journal of Neurochemistry. 2007;103:2245-2255.

86. C. Ke-Bing, U. Kenzo, N. Hideaki, Y Takafumi, H. Takayuki, W. Shuji et al. Tumor Necrosis Factor-alfa Antagonist Reduces Apoptosis of Neurons and Oligodendroglia in Rat Spinal Cord Injury. Spine. 2011;36(17):1350- 1358.

87. K. Gökhan, E. Yüksel, D. Bekir, A. Zuhal, B. Özlem, E. Yasemin. Ankilozan Spondilitli Hastalarda Etanercept Tedavisinin Etkinliği ve Güvenilirliği. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2010;17(2):91-96

88. D. O'Gradaigh, D. Ireland, S. Bord, and J. E. Compston, "Joint erosion in rheumatoid arthritis: interactions between tumour necrosis factor α , interleukin 1, and receptor activator of nuclear factor κB ligand (RANKL) regulate osteoclasts," *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2004;63(4):354- 359.
89. Weaver AL. The impact of new biologicals in the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology Oxford*. 2004;43(3):17-23.
90. Cernak I. Animal models of head trauma. *NeuroRx*. 2005;2:410-422.
91. 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.
92. Gennarelli TA. Animate models of human head injury *J Neurotrauma*. 1994; 11 (4):357-68.
93. Clasen RA, Cooke PM, Pandolfis, Boyd D, Raimondi AJ. Experimental cerebral edema produced by focal freezing. 1. An anatomic study utilizing vital dye techniques. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1962;21:579-96.
94. Klatzo I. Presidential address. Neuropathological aspects of brain edema. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1967;26(1):1-14
95. 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.
96. Faden AI, Stoica B. Neuroprotection Challenges and Opportunities. *Arch Neurol*. 2007;64:794-800.
97. Leker RR, Shohamib E. Cerebral ischemia and trauma-different etiologies yet similar mechanisms: neuroprotective opportunities. *Brain Research Reviews*. 2002;39:55-73.
98. Aden U., Favrais G., Plaisant F., Winerdal M., Felderhoff-Mueser U., Lampa J., Lelievre V. and Gressens P. Systemic inflammation sensitizes the neonatal brain to excitotoxicity through a pro-/anti-inflammatory imbalance: key role of TNFalpha pathway and protection by etanercept. *Brain Behav Immun*. 2010;24:747-758.
99. Ekdahl C. T., Claasen J. H., Bonde S., Kokaia Z. and Lindvall O. Inflammation is detrimental for neurogenesis in adult brain. *Proc. Natl Acad. Sci*. 2003;100:13632-13637.

100. Jiang Y., Deacon R., Anthony D. C. and Campbell S. J. Inhibition of peripheral TNF can block the malaise associated with CNS inflammatory diseases. *Neurobiol. Dis.* 2008;32:125-132.
101. Kato K., Liu H., Kikuchi S., Myers R. R. and Shubayev V. I. Immediate anti-tumor necrosis factor-alpha (etanercept) therapy enhances axonal regeneration after sciatic nerve crush. *J. Neurosci. Res.* 2010;88:360-368.
102. Knoblach S. M., Fan L. and Faden A. I. Early neuronal expression of tumor necrosis factor-alpha after experimental brain injury contributes to neurological impairment. *J. Neuroimmunol.* 1999;95:115-125.
103. Feuerstein GZ, Liu T, Barone FC. Cytokines, inflammation, and brain injury: Role of tumor necrosis factor-alfa. *Cerebrovasc. Brain Metab. Rev.* 1993;6:341-60.
104. Francis J., Chu Y., Johnson A. K., Weiss R. M. and Felder R. B. Acute myocardial infarction induces hypothalamic cytokine synthesis. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2004;286:2264-2271.
105. Campbell S. J., Jiang Y., Davis A. E., Farrands R., Holbrook J., Leppert D. and Anthony D. C. Immunomodulatory effects of etanercept in a model of brain injury act through attenuation of the acute-phase response. *J. Neurochem.* 2007;103:2245-2255.
106. Genovese T., Mazzon E., Crisafulli C., Di Paola R., Muia C., Bramanti P. and Cuzzocrea S. Immunomodulatory effects of etanercept in an experimental model of spinal cord injury. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2006;316:1006-1016.
107. Matsui T, Sinyama H, Asano T. Beneficial effect of prolonged administration of albumin on ischemic cerebral edema and infarction after occlusion of middle cerebral artery in rats. *Neurosurgery.* 1993;33(2):293- 300.
108. Menzies SA, Betz AL, Hoff JT. Contributions of ions and albumin to the formation and resolution of ischemic brain edema. *J Neurosurg.* 1993;78(2):257-66.
109. Katayama Y, Becker DP, Tamura T, Hovda DA. Massive increases in extracellular potassium and the indiscriminate release of glutamate following concussive brain injury. *J Neurosurg.* 1990;73(6):889-900.
110. Kontos HA. Oxygen radicals in CNS damage. *Chem Biol Interact.* 1989;72(3):229-55.
111. Laura D. Errante & Ognen A. C. Petroff. Acute effects of gabapentin and

pregabalin on rat forebrain cellular GABA, glutamate, and glutamine concentrations. *Seizure*. 2003;12: 300-306.

112. C. Ke-Bing, U. Kenzo, N. Hideaki, Y Takafumi, H. Takayuki, W. Shuji et al. Tumor Necrosis Factor- α Antagonist Reduces Apoptosis of Neurons and Oligodendroglia in Rat Spinal Cord Injury. *Spine*. 2011; 36(17):1350-1358.

12. RESİMLEMELER LİSTESİ

Tablo-1. Türkiye İstatistik Kurumunun trafik kazası başına ortalama ölü ve yaralı sayısı, 2000-2009.

Şekil-1. Sekonder hücre hasarında gelişen hücresel mekanizmalar **Şekil-2.**

Etanercept'in kimyasal yapısı **Şekil-3.** TNF-alfa'nın etki mekanizması

Resim-1. Orta hatta koronal ve lambdoid sutürler arasına 10 mm çapında 3 mm kalınlığında çelik disk konulması **Resim-2.** Marmarou ve ark. tarafından tarif edilen akselerasyon travma modeli

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

Tablo-2. Deneklerin travma öncesi (0. saat) ölçülen fizyolojik parametrelerinin gruplar arası dağılımı

Tablo-3. Deneklerin travma sonrası (24. saat) ölçülen fizyolojik parametrelerinin gruplar arası dağılımı

Resim-4. Ödem, enflamasyon, mikrogial hücre hasarı, nöronal hasar, astrositik hücre hasarı ve glial apoptizisin tespit edilmediği kontrol grubu. **Resim-5.** Travma + SF grubu; Ödem, enflamasyon, mikrogial hücre hasarı, nöronal hasar, astrositik hücre hasarı ve glial apoptizisin görülmekte olduğu grup.

Resim-6. Travma sonrası dexametazon verilen grup; Ödem ve enflamasyon görülmekle birlikte kontrol ve T + SF grubuna göre belirgin oranda azalmış olduğu izleniyor. Ancak mikrogial hücre hasarı, nöronal hasar, astrositik hücre hasarı ve glial apoptiziste belirgin bir değişiklik olmadığı izlenmekte. **Resim-7.** Travma sonrası etanercept verilen grup; Ödem ve enflamasyonun izlenmediği, mikrogial hücre hasarı, nöronal hasar, astrositik hücre hasarı ve glial apoptizisin ise belirgin derecede azaldığı görülmekte.

Tablo-4. Patoloji sonuçlarının özeti

(K: Kontrol, T+SF: Travma+Serum Fizyolojik, T+D: Travma+Dexametazon, T+E: Travma+Etanercept)

13. ÖZGEÇMİŞ

14. EKLER

09.01.1982 tarihinde Yerköy'de (Yozgat) doğdum. İlköğrenimimi Erol Güngör İlköğretim Okulu ve İnönü İlköğretim Okulu'nda; orta öğrenimimi Kızılırmak Orta Okulu'nda; lise öğrenimimi ise Mehmet Akif Ersoy Süper Lisesi'nde tamamladım. 1999 yılında başladığım İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nden 2006 yılında mezun oldum. İstanbul Eyüp Alibeyköy 5 nolu AÇSAP'nda 2006-2007 yılları arasında çalıştım. Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı'nda 2007-2008 yılları arasında araştırma görevlisi olarak görev yaptım. Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı'nda 15.12.2008 tarihinde uzmanlık eğitimime başladım. İyi derecede İngilizce bilmekteyim. Eğitim sürem boyunca çeşitli ulusal kongre ve kurslara katıldım ve 40 adet yurt içi kongrelerde sunulan bildiride, 1 adet yurt dışı kongrede sunulan bildiride, 2 adet yurt dışı ve 9 adet yurt içi dergide makale olarak yayınlanan bilimsel çalışmada

yer
1. Etik Kurul Onayı.

aldım.



T.C.
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
Hayvan Araştırmaları Yerel Etik Kurulu

Sayı :B.30.2.ABÜ.0.05.05-050.01.04- 24

13.02.2013

Konu: Kararlar,

Sayın; Yrd. Doç. Dr. M. Erhan TÜRKOĞLU
Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi
Beyin ve Sinir Cerrahi Ana Bilim Dalı Öğretim Üyesi

Hayvan Araştırmaları Yerel Etik Kurulu tarafından 2012/62 no.lu' "Deneysel kafa travmasında etanercept'in anti- enflamatuvar, anti-ödem ve nöroprotektif etkinliğinin araştırılması " isimli çalışmanız etik olarak uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Ayşel KÜKNER
(Başkan)

Prof. Dr. Erol AYAZ
(Üye)

Prof. Dr. Mehmet YAZICI
(Üye)

Prof. Dr. Neriman ŞENGÖL
(Üye)

Doç. Dr. Fatih DEMİRCİOĞLU
(Üye)

Doç. Dr. Alper KARAKAŞ
(Üye)

Doç. Dr. Serkan ÇAKIR
(Üye)

Yrd. Doç. Dr. Emay KEMALİ
(Üye)

Yrd. Doç. Dr. Orhan TOPTAŞ
(Üye)

As. Erol ALTINTAŞ
(Üye)

Orhan BİLUT
(Vezirler Hekim)