



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA ETLİK ŞEHİR HASTANESİ

BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ KLİNİĞİ

DEXMEDETOMİDİN MADDESİNİN RATLARDA
OLUŞTURULAN KAFA TRAVMASI MODELİNDE
NÖROPROTEKTİF ETKİSİ

Dr. Seda AKYILDIZ ALTUN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2023



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA ETLİK ŞEHİR HASTANESİ

BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ KLİNİĞİ

DEXMEDETOMİDİN MADDESİNİN RATLARDA
OLUŞTURULAN KAFA TRAVMASI MODELİNDE
NÖROPROTEKTİF ETKİSİ

Dr. Seda AKYILDIZ ALTUN

Tez Danışmanı:
Doç. Dr. Rafet ÖZAY

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2023

TEŞEKKÜR

Bu zorlu uzmanlık yolculuğunda mesleğimi öğrenmem ve en iyi şekilde uygulayabilmem için tüm bilgi ve deneyimlerini paylaşan, bana yol gösteren ve her konuda destek olan saygıdeğer hocalarım, başta tez danışmanım Doç. Dr. Rafet Özay, eğitim sorumlumuz Doç. Dr. Habibullah Dolgun, idari sorumlumuz Prof. Dr. Mehmet Erhan Türkoğlu ve tezimi yazmamda büyük emekleri olan Prof. Dr. Hüseyin Hayri Kertmen ve Prof. Dr. Bora Gürer olmak üzere; kıymetli hocalarım Prof. Dr. Zeki Şekerci, Op. Dr. Teoman Dönmez, Op. Dr. Nezih Oral, Prof. Dr. Behzat Rüçhan Ergün, Op. Dr. Levent Gürses, Prof. Dr. Ahmet Metin Şanlı, Op. Dr. Ahmet Günaydın, Doç. Dr. Erdal Reşit Yılmaz, Op. Dr. Mehmet Kalan, Doç. Dr. Mehmet Sorar, Doç. Dr. Cem Atabey, Op. Dr. Barış Yaşar, Doç. Dr. Hüseyin Bozkurt, Op. Dr. Şahin Hanalioğlu, Op. Dr. İnan Uzunoğlu, Op. Dr. Göktuğ Ülkü, Op. Dr. Engin Kayıkçı, Op. Dr. Bilal Abbasoğlu, Op. Dr. Süleyman Çağrı Akpınar ve Op. Dr. Münibe Büşra Erdem'e çok teşekkür ederim. Ayrıca asistanlık sırasında Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesinde rotasyonda bulunduğum 13 aylık süre boyunca eğitimime her türlü katkıyı ve desteği sağlayan hocalarım Prof. Dr. Abdurrahman Bakır, Prof. Dr. Aşkın Esen Hastürk, Doç. Dr. Emre Cemal Gökçe, Op. Dr. Serhat Fuat Erten, Op. Dr. Mustafa Öztürk, Op. Dr. Eylem Eren Eyüpoğlu, Op. Dr. Özgür Öcal ve Op. Dr. Ali Erhan Kayalar'a da çok teşekkür ediyorum. Bu çalışmada emeklerini esirgemeyen, çalışmamızın biyokimyasal analizlerini yapan Prof. Dr. Berrin İmge Ergüder, histopatolojik değerlendirmelerini yapan Prof. Dr. Oya Evirgen ve Dr. Öğr. Üyesi Emine Nazlı Hayırlı Özyol'a da teşekkürlerimi sunuyorum.

Uzun ve yorucu bu asistanlık sürecimde bana ikinci bir aile olan ve birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum sevgili ekip arkadaşlarım; Op. Dr. Muhammed Taha Eser, Op. Dr. Mehmet Ziya Çetiner, Op. Dr. Betül Yaman, Op. Dr. Ömer Selçuk Şahin, Op. Dr. Samet Dinç, Op. Dr. Ahmet Gülmez, Op. Dr. Çağhan Tönge, Dr. Öğr. Üyesi Çağrı Elbir, Op. Dr. Atakan Besnek, Op. Dr. Gülce Gel, Op. Dr. Caner Ünlüer, Op. Dr. Muhammed Erkan Emrahoğlu, Dr. Emre Çavuş, Dr.

Yunus Emre Yılmaz, Dr. Ahmet Yaprak, Dr. Aziz Kaan Erçandırılı, Dr. Halit Özcan, Dr. Musa Sezer, Dr. Aysu İyigün Kabakcı, Dr. Ömür Cemal Kazaz, Dr. Ahmet Yücel, Dr. Bekir Ay, Dr. Burak Kalkan, Dr. Muhammed Mustafa Onuş, Dr. Oğuz Kaan Üre, Dr. Tarık Kaya, Dr. Semih Bal, Dr. Gökhan Buyruk, Dr. Soner Zamir, Dr. Serhat Güzel, Dr. Burak Şener, Dr. Kamil Alp Akay, Dr. Mert Aka, Dr. Taha Soylu, Dr. Mustafa Kavcar, Dr. Halil İbrahim Aslan, Dr. Kerem Can Akay, Dr. Fatma Hediye Erzurumlu, Dr. Ömer Faruk Usta, Dr. Mevlüde Güneş, Dr. Seyfullah Taha İnan hepinize ayrıca çok teşekkür ederim.

Hem klinikte hem de ameliyathanede her zaman yanımızda ve her zaman destekçimiz olan tüm hemşire, sekreter ve personel arkadaşlarımıza; ama hepsinden önce sevgili abim Zeynal Öcal'a da teşekkürü borç bilirim.

En büyük teşekkürü ise beni bugünlere getiren ve her zaman koşulsuz destekleriyle yanımda olan canım annem Suzan Akyıldız'a, canım babam Zafer Akyıldız'a, her tökezlediğimde elimden tutup her adımında bana güç veren hayat arkadaşım Miraç'a ve son olarak da beni varlığıyla tamamlayan, bana hayattaki en güzel ünvanı veren canım kızım Defne'ye borçluyum; iyi ki varsınız ve iyi ki yanınıdasınız.

Dr. Seda AKYILDIZ ALTUN

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR	vi
TABLO LİSTESİ.....	viii
RESİM LİSTESİ.....	ix
ŞEKİL LİSTESİ.....	xi
ÖZET.....	xii
ABSTRACT.....	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. TRAVMATİK BEYİN HASARININ EPİDEMİYOLOJİSİ.....	3
2.2. TRAVMATİK BEYİN HASARININ SINIFLANDIRILMASI.....	4
2.3. TRAVMATİK BEYİN HASARININ TÜRLERİ.....	7
2.3.1. Fokal Beyin Hasarı.....	7
2.3.1.1. Kontüzyon.....	7
2.3.1.2. Travmatik İntrakraniyal Hematomlar	8
2.3.1.2.1. Epidural Hematom	8
2.3.1.2.2. Subdural Hematom.....	9
2.3.1.2.3. İntraserebral Hematom	11
2.3.2. Diffüz Beyin Hasarı	12
2.3.2.1. Konküzyon	12
2.3.2.2. Diffüz Aksonal Hasar.....	13
2.4. TRAVMATİK BEYİN HASARI OLUŞ MEKANİZMALARI	14
2.4.1. Primer (Birincil) Hasar.....	14

2.4.2.	Sekonder (İkincil) Hasar	15
2.5.	TRAVMATİK BEYİN HASARINDA SPESİFİK MEKANİZMALAR ...	16
2.5.1.	Serebral Kan Akımında Meydana Gelen Değişiklikler	16
2.5.2.	Serebral Kan Akımının Düzenlenmesi.....	18
2.5.3.	Serebral Oksijenasyon.....	19
2.5.4.	Oksidatif Stres ve Serebral Eksitotoksisite	20
2.5.5.	Ödem.....	21
2.5.6.	Nöroinflamasyon.....	22
2.5.7.	Nekroz ve Apoptoz	23
2.6.	TRAVMATİK BEYİN HASARINDA TEDAVİ STRATEJİLERİ	24
2.6.1.	Barbitürat Koması	25
2.6.2.	Hiperozmolar Tedavi	25
2.6.3.	Kortikosteroidler	26
2.6.4.	Progesteron.....	26
2.6.5.	Traneksamik Asit	26
2.6.6.	Terapötik Hipotermi.....	26
2.6.7.	Dekompresif Kraniektomi.....	27
2.7.	DEKSMEDETOMİDİN	27
3.	GEREÇ VE YÖNTEM.....	28
3.1.	DENEY HAYVANLARI VE BARINMA KOŞULLARI.....	28
3.2.	DENEY GRUPLARI VE PROTOKOL.....	28
3.3.	ÇALIŞMA PROSEDÜRLERİ	29
3.3.1.	Anestezi.....	29
3.3.2.	Cerrahi Teknik ve Kafa Travması Modeli	29
3.3.3.	Sakrifikasyon ve Beyinlerin Çıkarılması	29
3.4.	BİYOKİMYASAL ÖLÇÜMLER	30

3.4.1.	Doku Kaspaz-3 Analizi	30
3.4.2.	Doku Malondialdehit (MDA) Analizi.....	30
3.4.3.	Doku Süperoksitdismutaz (SOD) Analizi.....	31
3.5.	HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME İÇİN KESİTLERİN	31
3.5.1.	Doku Takibi	31
3.5.2.	Histomorfolojik Analiz	32
3.5.3.	Histomorfometrik Analiz	33
3.6.	İSTATİKSEL DEĞERLENDİRME	34
4.	BULGULAR.....	35
4.1.	BİYOKİMYASAL DEĞERLENDİRME	35
4.2.	HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME.....	38
5.	TARTIŞMA.....	51
6.	SONUÇ.....	57
7.	KAYNAKLAR	58
8.	ÖZGEÇMİŞ VE İLETİŞİM BİLGİLERİ.....	66
9.	EKLER.....	68

KISALTMALAR

AMPA	: α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-isoxazolpropionate
ATP	: Adenosin Tri-Phosphate
BAX	: Bcl-2 Associated Protein X
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CDC	: Center for Disease Control (Amerikan Hastalık Kontrol ve Koruma Merkezi)
DEX	: Dexmedetomidin
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
GKS	: Glasgow Koma Skoru
HMGB-1	: High-Mobility Group Box-1 Protein
HSP	: Heat Shock Protein
IL	: İnterlökin
MDA	: Malondialdehit
MMP	: Matriks Metalloproteinaz
MP	: Metilprednizolon
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NF-κB	: Nükleer Faktör Kappa B
NLRP	: Nod-Like Receptor Protein
NMDA	: <i>N</i> -metil-D-aspartat
PET	: Pozitron Emisyon Tomografi

PTA	: Post Travmatik Amnezi
ROS	: Reactive Oxygen Species
SF	: Serum Fizyolojik
SKA	: Serebral Kan Akımı
SOD	: Süperoksitdismutaz
SPB	: Serebral Perfüzyon Basıncı
SPECT	: Single-Photon Emission Computed Tomography
SPSS	: Statistical Package for Social Sciences
TBH	: Travmatik Beyin Hasarı
TGF	: Transforming Growth Factor
TNF-α	: Tumor Necrosis Factor – α

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Glasgow Koma Skoru	5
Tablo 2. Marshall Bilgisayarlı Tomografi (BT) Sınıflandırması	6
Tablo 3. Rotterdam BT Skorlama Sistemi	7
Tablo 4. Beyin Hasarı Histomorfolojik Skorlama Tablosu.....	33
Tablo 5. Sham ve deney gruplarına ait travmatik beyin hasarı akut belirtileri laboratuvar sonuçları (Ortalama \pm SS).....	35
Tablo 6. Sham ve Deney Gruplarına ait Beyin Hasarı Histomorfolojik Skorlama Sonuçları	48
Tablo 7. Sham ve Deney Gruplarına Ait Normal ve Dejenere Nöron Sayıları.....	49

RESİM LİSTESİ

- Resim 1.** Sham grubuna ait ışık mikrografta serebral korteks genel görünümü.
Boya: Hematoksilin-Eozin, Büyütme: x10, Bar: 100µm38
- Resim 2.** Sham grubuna ait ışık mikrografta nöropil (yıldızlar) normal görünüme sahipti. Boya: Hematoksilin-Eozin, Büyütme: x20, Bar: 100µm38
- Resim 3.** Sham grubuna ait ışık mikrografta nöronlar (ok başları) ökromatin çekirdekleri ile normal görünüme sahipti. Boya: Hematoksilin-Eozin, Büyütme: x40, Bar: 50µm39
- Resim 4.** Sham grubuna ait ışık mikrografta kapillerler (kalın oklar) ve nöropil (yıldızlar) normal görünüme sahipti. Boya: Hematoksilin-Eozin, Büyütme: x40, Bar: 50µm39
- Resim 5.** Serum Fizyolojik grubuna ait ışık mikrografta nöropilde yaygın spongiyozis (yıldızlar) ve perivasküler ödem (kalın oklar) mevcuttu, PM (Piamater). Boya: Hematoksilin-Eozin, Büyütme: x10, Bar: 100µm40
- Resim 6.** Serum Fizyolojik grubuna ait ışık mikrografta dejenere eozinofilik nöronlar (oklar), Perivasküler ödem (kalın ok). Boya: Hematoksilin-Eozin, Büyütme: x20, Bar: 100µm40
- Resim 7.** Serum Fizyolojik grubuna ait ışık mikrografta dejenere eozinofilik nöronlar (oklar), perinöral ödem (kalın ok), spongiyozis (yıldızlar). Boya: Hematoksilin-Eozin, Büyütme: x40, Bar: 50µm41
- Resim 8.** Serum Fizyolojik grubuna ait ışık mikrografta dejenere eozinofilik nöronlarda satelitozis (oklar), perivasküler ödem (kalın oklar). Boya: Hematoksilin-Eozin, Büyütme: x40, Bar: 50µm41
- Resim 9.** Serum Fizyolojik grubuna ait ışık mikrografta dejenere eozinofilik nöronlarda satelitozis (oklar), perivasküler ödem (kalın oklar). Boya: Hematoksilin-Eozin, Büyütme: x60, Bar: 20µm42
- Resim 10.** Serum Fizyolojik grubuna ait ışık mikrografta dejenere eozinofilik nöronlar (oklar) ve normal görünüme sahip nöron (ok başı). Boya: Hematoksilin-Eozin, Büyütme: x40, Bar: 50µm42

- Resim 11.** Metilprednizolon grubuna ait ışık mikrografta sağlıklı nöronlar (ok başı), perivasküler ödem (kalın oklar), nöropilde spongiyozis (yıldızlar). Boya: Hematoksilin-Eozin, Büyütme: x10, Bar: 100µm.....43
- Resim 12.** Metilprednizolon grubuna ait ışık mikrografta sağlıklı nöronlar (ok başı) ve dejenere nöronlar (oklar), perivasküler ödem ve piamaterde damar konjesyonu ve eritrosit stazı (kalın oklar), nöropil (yıldızlar). Boya: Hematoksilin-Eozin, Büyütme: x20, Bar: 100µm.....43
- Resim 13.** Metilprednizolon grubuna ait ışık mikrografta sağlıklı nöronlar (ok başı) ve dejenere nöronlar (oklar), perivasküler ödem (kalın oklar), nöropil (yıldızlar). Boya: Hematoksilin-Eozin, Büyütme: x40, Bar: 50µm44
- Resim 14.** Metilprednizolon grubuna ait ışık mikrografta sağlıklı nöronlar (ok başı) ve dejenere nöronlar (oklar), perivasküler ödem (kalın oklar), nöropil (yıldızlar). Boya: Hematoksilin-Eozin, Büyütme: x20, Bar: 100µm44
- Resim 15.** Metilprednizolon grubuna ait ışık mikrografta dejenere nöronlar (oklar), perivasküler ödem (kalın oklar), nöropil (yıldızlar). Boya: Hematoksilin-Eozin, Büyütme: x40, Bar: 50µm45
- Resim 16.** Dexmedetomidin grubuna ait ışık mikrografta perivasküler ödem (kalın oklar) ve nöropil (yıldızlar). Boya: Hematoksilin-Eozin, Büyütme: x10, Bar: 100µm.....45
- Resim 17.** Dexmedetomidin grubuna ait ışık mikrografta nöropilde spongiyozis (yıldızlar), sağlıklı nöronlar (ok başları) ve dejenere nöronlar (oklar). Boya: Hematoksilin-Eozin, Büyütme: x20, Bar: 100µm46
- Resim 18.** Dexmedetomidin grubuna ait ışık mikrografta sağlıklı nöronlar (ok başı) ve dejenere nöronlar (oklar), perivasküler ödem (kalın oklar). Boya: Hematoksilin-Eozin, Büyütme: x20, Bar: 100µm.....46
- Resim 19.** Dexmedetomidin grubuna ait ışık mikrografta ökromatin çekirdek ve belirgin çekirdekçik içeren sağlıklı nöronlar (ok başları) ve dejenere nöronlar (oklar). Boya: Hematoksilin-Eozin, Büyütme: x40, Bar: 50µm.....47
- Resim 20.** Dexmedetomidin grubuna ait ışık mikrografta sağlıklı nöronlar (ok başları) ve dejenere nöronlar (ok) ile nöropil ödemi ve yaygın vakuolizasyon (yıldızlar). Boya: Hematoksilin-Eozin, Büyütme: x40, Bar: 50µm.....47

ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil 1.** Kaspaz-3 değerlerinin sham ve deney gruplarındaki dağılımı 36
- Şekil 2.** MDA değerlerinin sham ve deney gruplarındaki dağılımı 37
- Şekil 3.** SOD değerlerinin sham ve deney gruplarındaki dağılımı 37



DEXMEDETOMİDİN MADDESİNİN RATLARDA OLUŞTURULAN KAFA TRAVMASI MODELİNDE NÖROPROTEKTİF ETKİSİ

ÖZET

Amaç: Travmatik beyin hasarı (TBH), bir dış güç etkisiyle beyin fonksiyonlarında meydana gelen yapısal ve/veya fizyolojik bozulma olarak tanımlanır. Her yıl çok sayıda insan TBH'ye maruz kalmakta ve bunların önemli bir kısmında da kalıcı nöronal hasar meydana gelmektedir. Travma sonrası gelişen primer beyin hasarını önlemek çoğunlukla mümkün olmadığından TBH üzerine yapılan pek çok çalışma sekonder beyin hasarını önlemeyi ve/veya onu en aza indirmeyi amaçlamıştır. Bu çalışmada da dexmedetomidin maddesinin ratlarda oluşturulan kafa travması modelinde TBH üzerindeki nöroprotektif etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır. Ratlardan elde edilen beyin kesitlerinde histopatolojik olarak nörotravma bulguları incelenmiş ve ratlardan alınan doku örneklerinde kaspaz-3, malondialdehit ile süperoksitdismutaz değerleri ölçülerek dexmedetomidinin antiapoptotik ve antioksidan etkinliği araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmada 24 adet 250-300 gram ağırlığında Wistar albino cinsi yetişkin erkek rat kullanılmış, rastgele seçilen 6'şar hayvandan oluşan 4 eşit gruba ayrılmıştır. Sham grubu haricindeki tüm ratlara genel anestezi altında 70 cm yükseklikten 450 gr ağırlığındaki bir kurşun top düşürülerek kafa travması modeli uygulanmıştır. Sham grubunda herhangi bir kafa travması veya ilaca maruz kalmadan sadece kraniyal orta hat cilt insizyonu uygulanmıştır. SF grubunda travma sonrası 2 ml intraperitoneal serum fizyolojik, Metilprednizolon grubunda 30 mg/kg intraperitoneal metilprednizolon ve Dexmedetomidin grubunda ise 100 mcg/kg intraperitoneal dexmedetomidin enjekte edilmiştir. Tüm ratlar 24. saatin sonunda kraniyektomi işleminin ardından sakrifiye edilmiştir. Sol frontoparietal lob interhemisferik fissür sınırına kadar olacak şekilde biyokimyasal analizler için ayrılmış, geri kalan beyin dokuları ise histopatolojik incelemeler için formaldehit solüsyonu içerisine konulmuştur. Biyokimyasal analizlerde doku kaspaz-3, malondialdehit ve süperoksitdismutaz değerleri ölçülmüş, histopatoloji için alınan

örnekler ise normal ve dejenere hücreler ile intraserebral hemoraji, satelitetizosis, spongiozis, perinöral ödem ve perivasküler ödem açısından değerlendirilmiştir.

Bulgular: Ortalama doku Kaspaz-3, malondialdehit ve süperoksitdismutaz değerleri açısından SF grubunun tüm değerleri diğer gruplar ile tek tek karşılaştırıldığında anlamlı fark saptandı ($p<0,01$); ancak diğer gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında anlamlı bir fark izlenmedi ($p>0,05$). Satellitosis ve spongiosis açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Grupların hiçbirinde intraserebral hemoraji gözlemlenmedi. Perinöral ödem açısından sadece Sham ve Dexmedetomidin grupları arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p:0,269$). Diğer tüm ikili grup karşılaştırmalarında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttur ($p<0,05$). Deksmetomidin ve Sham gruplarında en düşük ödem değerleri saptandı. Perivasküler ödem açısından Sham grubunun ödem değerleri diğer üç gruptan anlamlı olarak düşüktür ($p<0,05$). Sham grubu dışındaki grupların ikili karşılaştırılmasında ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Normal hücre sayısına bakıldığında SF grubunun normal hücre sayısı değerleri diğer üç gruptan anlamlı olarak düşüktür ($p<0,001$). SF grubu dışındaki grupların ikili karşılaştırılmasında ise sadece Metilprednizolon ve Deksmetomidin grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p:0,006$). SF grubunun dejenere hücre sayısı değerleri diğer üç gruptan anlamlı olarak yüksektir ($p<0,001$). SF grubu dışındaki grupların ikili karşılaştırılmasında ise sadece Metilprednizolon ve Deksmetomidin grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p:0,028$). Toplam hücre sayıları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Deksmetomidin grubu, Sham grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı; normal hücre için $p:0,215$, dejenere hücre için $p:0,068$ bulundu.

Sonuç: Bu çalışmada ratlarda oluşturulan travmatik beyin hasarı modelinde Dexmedetomidin maddesinin hem biyokimyasal hem de histopatolojik değerlendirmeler ışığında antiapoptotik ve antioksidan özellik gösteren nöroprotektif bir ajan olduğu ortaya konmuştur.

Anahtar Kelimeler: Apoptozis, Dexmedetomidin, Nöroprotektivite, Oksidatif Stres, Travmatik Beyin Hasarı

NEUROPROTECTIVE EFFECT OF DEXMEDETOMIDINE IN A MURINE TRAUMATIC BRAIN INJURY MODEL

ABSTRACT

Aim: Traumatic brain injury is defined as structural and/or physiological disruption in brain functions as a result of an external force. Each year a significant number of people is subjected to traumatic brain injury and an important number of them suffer from permanent neuronal injury. As it is mostly impossible to prevent primary brain injury due to trauma, most of the research conducted on traumatic brain injury focuses on preventing and/or alleviating the effects of secondary brain injury. In this study we aimed to research the neuroprotective effects of dexmedetomidine in a murine traumatic brain injury model. In order to evaluate the anti-apoptotic and antioxidant efficacy of dexmedetomidine, histopathologic neurotrauma findings were examined in the rat brain sections and tissue caspase-3, malondialdehyde and super-oxide dismutase levels were measured.

Materials and Method: 24 Wistar albino type adult male rats weighing between 250-300 grams were used in the study. Randomly selected subjects were divided into 4 equal groups of 6. A head trauma model was carried out by dropping a 450 grams lead ball from a height of 70 cm and all 3 groups, except the sham group, were subjected to this trauma under general anesthesia. Animals in the sham group undergone a simple skin incision without any trauma or administration of a drug. The animals in the SF group were administered 2 ml serum physiologic intraperitoneally after the trauma. The methylprednisolone group animals received 30 mg/kg methylprednisolone intraperitoneally and the dexmedetomidine group received 100 mcg/kg dexmedetomidine intraperitoneally following the trauma. After 24 hours all subjects were sacrificed following a craniectomy. Left parietal lobe until the inter hemispheric fissure border was left for biochemical analyses and the remaining brain tissues were put into formaldehyde solution for histopathological analyses. Tissue caspase-3, malondialdehyde and super-oxide dismutase levels were measured in the biochemical analyses and the histopathological samples were assessed for normal

and degenerated cells with evaluation of intracerebral hemorrhage, satellitosis, spongiosis, perineural edema and perivascular edema.

Results: When the mean tissue caspase-3, malondialdehyde and super-oxide dismutase levels of the SF group were compared with the other groups statistically significant difference was found ($p < 0,01$); however, the comparison of the other groups with each other was statistically insignificant ($p > 0,05$). There was no statistically significant difference between the groups for satellitosis and spongiosis ($p > 0,05$). Intracerebral hemorrhage was absent in all the groups. For the perineural edema, only the comparison of sham and dexmedetomidine groups was statistically insignificant ($p: 0,269$). The other group comparisons were statistically significant ($p < 0,05$). The lowest edema levels were found in the sham and dexmedetomidine groups. The perivascular edema levels of the sham group were significantly lower than that of the other groups ($p < 0,05$), but when the other groups were compared with each other there was no statistically significant difference ($p > 0,05$). The number of normal cells in the SF group was significantly lower than that of the other three groups ($p < 0,001$). When the other groups were compared for the number of normal cells, the only statistically significant difference was found between the methylprednisolone and the dexmedetomidine groups ($p: 0,006$). The number of degenerated cells in the SF group was significantly higher than that of the other three groups ($p < 0,001$) and when the other groups were compared with each other, the only statistically significant difference was found between the methylprednisolone and the dexmedetomidine groups ($p: 0,028$). There was no statistically significant difference between the groups for the total number cells. When the dexmedetomidine group was compared with the sham group, no significant difference was found; for normal cells $p: 0,215$, for degenerated cells $p: 0,068$.

Conclusion: In this study we have shown that dexmedetomidine is a neuroprotective agent with anti-apoptotic and antioxidant properties in a murine traumatic brain injury model after conducting series of biochemical and histopathological evaluations.

Keywords: Apoptosis, Dexmedetomidine, Neuroprotectivity, Oxidative Stress, Traumatic Brain Injury

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Travmatik beyin hasarı (TBH), bir dış güç etkisiyle beyin fonksiyonlarında meydana gelen yapısal ve/veya fizyolojik bozulma olarak tanımlanır; bu dış güç bir darbe, patlayıcı madde etkisi, penetran yaralanma veya sadece ivmelenme ile oluşan bir sarsıntı olabilir (1). TBH sonrası hayatta kalanlar; gelişen fiziksel, psikiyatrik, duygusal ve kognitif engellere bağlı olarak büyük bir yük altında kalır ve sadece onların değil ailelerinin de hayatını etkileyen bu durum topluma büyük bir maddi yük getirir (2). Her yıl yaklaşık olarak 50 ila 60 milyon kişi TBH'den etkilenmekte ve dünya nüfusunun yaklaşık olarak %50'sinin hayatları boyunca TBH'ye maruz kalacakları öngörülmektedir (2).

TBH'nin uluslararası kaba insidansı, yılda her 100,000 kişide 349 olarak görülmüş ve cinsiyete göre bakıldığında kadınlarda 195 erkeklerde ise bu sayı 388 olarak izlenmiştir (3). TBH ağırlığına göre bakıldığında çoğunlukla hafif düzeydedir ve hafif düzey TBH'lerin insidansı yılda her 100,000 kişide 224'tür; bu da orta düzeydeki TBH'lerin yaklaşık 10 katı ve ağır düzeydeki TBH'lerin yaklaşık 17 katı anlamına gelmektedir (3).

TBH pek çok farklı şekilde sınıflandırılabilir; başlıca sınıflandırmalar oluşma mekanizması (kapalı ya da penetran yaralanma), klinik şiddeti (Glasgow koma skoru) ve nörogörüntüleme yöntemleriyle ortaya konulan yapısal hasara göre yapılmaktadır (4). Glasgow koma skoru (GKS) 3 temel fonksiyonu (göz, motor ve verbal yanıt) 3 ila 15 puan arasında değerlendirir ve GKS sınıflamasına göre; GKS 14-15 hafif şiddette kafa travması, GKS 9-13 orta şiddette kafa travması ve GKS 3-8 ise ağır şiddette kafa travması olarak değerlendirilir (5).

TBH'nin patofizyolojisine baktığımızda öncelikle primer ve sekonder beyin hasarı olmak üzere iki çeşit hasar mekanizması olduğunu görmekteyiz. Primer beyin hasarında, yaralanmanın mekanizmasına göre ortaya çıkan hasar değişmekle birlikte fokal ve diffüz hasarlar çoğunlukla birlikte bulunur ve dış güç ile yaralanma sonrasında direkt olarak oluşur (6). Sekonder beyin hasarı ise serebral kan akımında

değişiklik, metabolik disfonksiyon, immün aktivasyon sonrası eksitatör ve inhibitör nörotransmitterlerin, inflamatuvar sitokinlerin salınımı gibi kompleks olaylar kaskadı ile oluşmaktadır (6). Travma sonrası gelişen primer beyin hasarını önlemek çoğunlukla mümkün olmadığından TBH üzerine yapılan pek çok çalışma sekonder beyin hasarını önlemeyi ve/veya onu en aza indirmeyi amaçlamıştır. Sekonder beyin hasarında nöbet profilaksisi, terapötik hipotermi, dekompresif kraniyektomi gibi uygulamaların yanı sıra kortikosteroidler, mannitol, hipertonic salin, barbitüratlar, non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar, progesteron, eritropoetin, amantadin, traneksamik asit, vb. farmakolojik ajanlar da tedavi modalitesi olarak çeşitli çalışmalarda denenmiştir (7).

Yirmi yıldan fazladır α -2 reseptör agonistlerinin nöroprotektif etkisi araştırılmaktadır; serebral nöronlarda klonidin ve diğer α -2 agonistlerinin nöroprotektif yollarda fosforilasyonu desteklediği gösterilmiştir (8). Dexmedetomidin (DEX) ise daha yeni ve daha spesifik bir α -2 agonisti olup ameliyathane ve yoğun bakım ünitelerinde sıklıkla hafif sedatif etkileri için kullanılmaktadır. Son zamanlarda ise beyin üzerindeki nöroprotektif etkileri nedeniyle dikkatleri üzerine çekmiştir (9). Kawasaki T. ve ark. *in vitro* yaptıkları bir çalışmada DEX'in lipopolisakkaritler ile indüklenen tumor necrosis factor (TNF)- α , interlökin (IL)-6, IL-8 ve high-mobility group box-1 protein (HMGB-1) pro-inflamatuvar sitokinlerinin üretimini doz bağımlı olarak önemli ölçüde azalttığını göstermiştir (10).

Bu çalışmada DEX maddesinin ratlarda oluşturulan kafa travması modelinde travmatik beyin hasarı üzerindeki nöroprotektif etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır. Ratlardan elde edilen beyin kesitlerinde histopatolojik olarak nörotravma bulguları incelenmiş ve ratlardan alınan doku örneklerinde kaspaz-3, malondialdehit (MDA) ile süperoksitdismutaz (SOD) değerleri ölçülerek DEX'in antiapoptotik ve antioksidan etkinliği araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TRAVMATİK BEYİN HASARININ EPİDEMİYOLOJİSİ

TBH 45 yaş altı yaş grubundaki en sık mortalite ve morbidite nedeni olarak bildirilmiştir (11). Düşme ve motorlu taşıt kazaları TBH'nin başta gelen sebepleri olarak görülmektedir (12). Amerikan Hastalık Kontrol ve Koruma Merkezi (CDC) verilerine göre; Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda 1.7 milyon TBH meydana gelmekte, bunların 52,000'i ölüm, 275,000'i hastaneye yatış, 1,365,000'u acil servislerden taburculuk ile sonuçlanmakta ve TBH, ABD'de tüm yaralanma sonucu oluşan ölümlerin %30.5'ini oluşturmaktadır (13). 2010 yılında ABD'de TBH'nin direkt ve indirekt ekonomik yüküne bakıldığında, bunun yaklaşık 76.5 milyar dolar olduğu hesaplanmıştır (13).

TBH'nin oluşma mekanizması ve hastaların yaş grubu arasında net bir korelasyon olduğu görülmüştür; düşmeler özellikle 0-4 yaş ve 75 yaş üstü yaş gruplarında TBH nedeni olarak ön planda iken motorlu taşıt kazalarının 20-24 yaş genç erişkin yaş grubunda ön planda olduğu izlenmiştir (12, 14). TBH oranları, tüm yaş gruplarında erkeklerde kadınlardan daha yüksek olarak izlenmiştir (12). Yıllık tahmin edilen TBH oranı, 0-14 yaş arası çocuklardaki acil başvuruları içerisinde %92.7 olarak görülürken, 65 yaş ve üzeri erişkin başvurularında bu oran %59.7 olarak görülmüştür (12). TBH ilişkili acil servis başvurularının en sık görüldüğü üç yaş grubuna bakıldığında; 0-4 yaş arası küçük çocukların en yüksek orana sahip olduğu (her 100,000'de 1,256), bunu 15-19 yaş arası ergen grubunun takip ettiği (her 100,000'de 757) görülürken 75 yaş ve üzeri grubun TBH nedenli hastaneye yatış (her 100,000'de 339) ve ölüm (her 100,000'de 57) oranlarının tüm gruplardan yüksek olduğu bildirilmiştir (12). Çocuklar gelişimsel olarak fizyolojik yatkınlıklarından ötürü TBH'na karşı artmış riske sahiptir; kafa kemiklerinin daha yumuşak olması, vücutlarına oranla kafalarının daha büyük olması, güçsüz boyun kasları, artmış servikal ligaman laksitesi, beynin su içeriğinin daha fazla olması, daha az myeline sahip olmaları, inhibisyona oranla eksitasyon oranının yüksek olması, artmış serebral

kan akımı ve yüksek serebral metabolik hıza sahip olmaları bu fizyolojik yatkınlıkların başında gelmektedir (15).

TBH'nin uluslararası kaba insidansı yılda her 100,000 kişide 349 olarak görülmüş ve cinsiyete göre bakıldığında kadınlarda 195 erkeklerde ise bu sayı 388 olarak görülmüştür (3). TBH ağırlığına göre bakıldığında çoğunluğu hafif düzeydedir ve hafif düzey TBH'lerin insidansı yılda her 100,000 kişide 224'tür; bu da orta düzeydeki TBH'lerin yaklaşık 10 katı ve ağır düzeydeki TBH'lerin yaklaşık 17 katı anlamına gelmektedir (3). 2015 yılında Avrupa'da TBH'nin epidemiyolojisi üzerine yapılan bir meta-analizde ortalama insidans hızları hesaplanmış İspanya ile İsveç'teki atipik sapma gösteren hızlar hesaplama dışında tutulduğunda, TBH'nin ortalama insidans hızı yılda her 100,000 kişide 326 ve mortalite hızı 100,000'de 10.53 olarak bulunmuştur (14). Aynı şekilde 2006 yılında Avrupa'da yapılan bir başka çalışmada ise TBH'nin ortalama insidans hızı her 100,000 kişide 235 iken mortalite hızı 100,000'de 15 olarak gösterilmiştir (16). Bu iki çalışmayı kıyasladığımızda insidans hızındaki artışın yüksek gelirli ülkelerde TBH'nin daha doğru tanınarak bildirimindeki artışa bağlı olduğu yönünde yorumlanabilirken orta ve düşük gelirli ülkelerde TBH insidansında gerçek bir artış olduğundan bahsetmek daha doğru olacaktır (4).

2.2. TRAVMATİK BEYİN HASARININ SINIFLANDIRILMASI

TBH pek çok farklı şekilde sınıflandırılabilir; başlıca sınıflandırmalar oluşma mekanizması (kapalı ya da penetran yaralanma), klinik şiddeti (Glasgow koma skoru) ve nörogörüntüleme yöntemleriyle ortaya koyulan yapısal hasara göre yapılmaktadır (4). TBH'nin prognozunu öngörmeye ise en sık kullanılan göstergeler GKS ve post travmatik amnezi süresidir (5, 17). Glasgow koma skoru (Tablo 1) 3 temel fonksiyonu (göz, motor ve verbal yanıt) 3 ila 15 puan arasında değerlendirilerek kafa travmalarını hafif, orta ve ağır olarak sınıflar (5). GKS sınıflamasına göre; GKS 14-15 hafif şiddette kafa travması, GKS 9-13 orta şiddette kafa travması ve GKS 3-8 ise ağır şiddette kafa travması olarak değerlendirilir (5). Her ne kadar bilinç durumunu değerlendirmede birinci sırada tercih edilse de GKS; sedasyon, paralizi, entübasyon, mekanik ventilasyon ve en çok da çocuk yaş grubundaki iletişim eksikliği nedeniyle TBH prognozunu belirlemede tek başına yeterli değildir (18).

Bu nedenle kullanılan bir başka skorlamada ise bilinç kaybının süresi ile post travmatik amnezi (PTA) süresine bakılır; bilinç kaybı 1 saatten kısa süreli ve PTA 24 saatten kısa süreliyse hafif şiddette beyin hasarı, bilinç kaybı 24 saatten kısa süreli ve PTA 1 ila 7 gün arasında sürüyorsa orta şiddette beyin hasarı, bilinç kaybı 24 saatten uzun süreli ve PTA 7 günden uzun süreliyse de ağır şiddette beyin hasarı olarak sınıflandırılır (17, 19).

TBH patoanatomik olarak sınıflandırıldığında ise fokal ve diffüz beyin hasarı olarak iki ana başlıkta incelenir (20). Patoanatomik hasarlar, dıştan içe olacak şekilde sıralandığında, skalp laserasyon ve kontüzyonu, kafa tası kırıkları, epidural hematoma, subdural hematoma, subaraknoid hemoraji, beyin parankiminde kontüzyon ve laserasyon, intaparankimal kanama, intraventriküler kanama ile aksonal hasarın fokal ve diffüz paternleri olarak sınıflanabilir (21).

Tablo 1. Glasgow Koma Skoru

DEĞERLENDİRİLEN PARAMETRE	PUAN
GÖZ AÇMA (E): Spontan Sözel uyarı ile Ağrılı uyarı ile Yok	4 3 2 1
MOTOR YANIT (V): Emirleri yerine getiriyor Ağrıyı lokalize ediyor Ağrılı uyarıdan kaçınıyor – ekstremitelerde fleksiyon Dekortike postür – Fleksör yanıt Deserebre postür - Ekstansör yanıt Yok	6 5 4 3 2 1
SÖZEL YANIT (V)*: Oryante, anlamlı konuşma Dezoryante, konfüze, anlamsız konuşma Uygunsuz kelimeler Anlamsız sesler Yok	5 4 3 2 1
TOPLAM PUAN: 15 13-14 8-13 3-8 3	Oryante Konfüze Stupor Perikoma Koma
*Entübe edilmiş hastalar verbal skorlamadan puan almayarak 3T-11T arasında değerlendirilir.	

Görüntüleme yöntemlerindeki gelişmelerle birlikte, patoanatomik sınıflandırmaları TBH prognozu ile ilişkilendirmek için bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) teknikleri kullanılarak detaylandırılan farklı skorlamalar geliştirilmiştir; bunların en başında ise BT bulgularını intrakraniyal basınç ve prognoz ile ilişkilendiren Marshall skorlaması (Tablo 2) gelmektedir (20). Bu skorlama 1991’de yayınlandığı tarihten itibaren TBH’ye ilişkin genel sağkalım, artmış intrakraniyal basınç ve nöropsikolojik çıktılar gibi prognoz çıktılarını tahmin etmede oldukça sık kullanılmıştır (18). Marshall BT sınıflandırması ile mortalite ve artmış intrakraniyal basınç arasında oldukça güçlü bir ilişki olduğu gösterilmiştir (22). Her ne kadar bu skorlama sistemi oldukça yaygın kullanılsa da intrakraniyal lezyonların alt tiplerini ayırmada yetersiz kalmakta olduğundan bunu da içine alan Rotterdam skorlama sistemi (Tablo 3) geliştirilmiştir (23). Bu yeni sistem travmatik subaraknoid kanama veya epidural hematoma gibi spesifik patoanatomik özelliklerin prognostik önemini de göz önünde bulundurmaktadır (20).

Tablo 2. Marshall Bilgisayarlı Tomografi (BT) Sınıflandırması

KATEGORİ	AÇIKLAMA
Diffüz hasarlanma I (görünür patoloji yok)	BT’de görünür intrakraniyal patoloji yok
Diffüz hasarlanma II	Sisternler belirgin ve 0-5 mm orta hat şifti ve/veya lezyon dansiteleri mevcut; 25 cm ³ ’ten büyük yüksek veya mikst dansiteli lezyon yok; kemik fragmanları ve yabancı cisim içerebilir
Diffüz hasarlanma III (şişme)	Sisternler basılanmış veya yok ve 0-5 mm orta hat şifti mevcut; 25 cm ³ ’ten büyük yüksek veya mikst dansiteli lezyon yok
Diffüz hasarlanma IV (orta hat şifti)	5 mm’den fazla orta hat şifti mevcut; 25 cm ³ ’ten büyük yüksek veya mikst dansiteli lezyon yok
Boşaltılmış kitle lezyonu (V)	Cerrahi olarak boşaltılan herhangi bir lezyon
Boşaltılmamış kitle lezyonu (VI)	Cerrahi olarak boşaltılmamış 25 cm ³ ’ten büyük yüksek veya mikst dansiteli lezyon mevcut

Tablo 3. Rotterdam BT Skorlama Sistemi

BT BULGULARI	SKORLAMA
<i>Bazal Sistemler</i>	
Normal	0
Basılanmış	1
Silik	2
<i>Orta Hat Şifti</i>	
Yok veya 5 mm'den az	0
5 mm'den fazla	1
<i>Epidural Kitle Lezyonu</i>	
Var	0
Yok	1
<i>İntraventriküler Kanama veya Travmatik Subaraknoid Kanama</i>	
Yok	0
Var	1
<i>Toplama Skoru</i>	+1

2.3. TRAVMATİK BEYİN HASARININ TÜRLERİ

TBH'yi anatomik olarak sınıflandırdığımızda fokal ve diffüz beyin hasarı olarak iki ana başlıkta inceleyebiliriz.

2.3.1. Fokal Beyin Hasarı

Fokal hasarlanmalar, çoğu orta ve ağır şiddetteki yaralanmalarda intraaksiyal ve ekstraaksiyal kompartmanlar içerisindeki değişiklikleri takiben oluşan travmatik beyin hasarlarıdır (24). Bunlar beyin parankiminde gelişen kontüzyonlar ve farklı kompartmanlar içerisinde gelişen loküler hematomlar olarak karşımıza çıkmaktadır.

2.3.1.1. Kontüzyon

Serebral kontüzyonlar, tipik olarak korteks içerisinde başlayarak sıklıkla girusların tepelerinde izlenen ve daha ciddi yaralanmalarda subkortikal beyaz cevhere kadar uzanabilen hemorajik lezyonlardır. Kontüzyon içerisinde mevcut olan kan, lokal ödem ve iskemik hasara neden olarak doku tahribatına, nöronal nekroza ve en sonunda da çevresel reaktif gliosis ile kavitasyona yol açar (24). Pek çok durumda

ilk kontüzyon alanını çevreleyen dokularda hemorajik komponentlerin progresyonu ve ekspansiyonu %63-%70 sıklıkta görülmüş olup genellikle TBH'den sonraki ilk 12 saat içerisinde gelişmektedir (25).

Kontüzyonlar çoğunlukla kraniyumun yakın temas ettiği temporal ve frontal loblarda görülür; ancak darbenin geldiği yöne bağlı olarak coup (darbenin geldiği yerin altında) veya countercoup (darbenin geldiği yerin tam tersinde) olacak şekilde farklı noktalarda da izlenebilmektedir (26). Countercoup lezyonlar çoğunlukla hareket halindeki kafa duran bir cisme çarptığında gelişirken coup lezyonlar daha çok hareket halindeki bir cismin duran bir kafaya çarpması sonucu ortaya çıkmaktadır (27).

Hollanda'da yapılan bir çalışmada ağır TBH olan hastaların %50'den fazlasında serebral kontüzyonun geliştiği, trafik kazalarında ise kontüzyon insidansının bisikletlilerde %46.6 iken motosikletlilerde %74.2 olduğu bulunmuştur (28). Başka bir çalışmada ise 60 yaş üstü erişkinlerde tüm TBH geçirenlerin yaklaşık %18'inde kontüzyon görüldüğü saptanmıştır (29).

2.3.1.2. Travmatik İntrakraniyal Hematomlar

TBH sonrası gelişen fokal lezyonların bir türü olan travmatik intrakraniyal hematomlar epidural, subdural ve intraserebral hematomlar olarak üç temel başlıkta incelenebilir.

2.3.1.2.1. Epidural Hematom

Epidural hematom, kafa tasının iç tabulası ile dura materin dış tabakası arasında kalan potansiyel boşlukta (ekstraaksiyal mesafede) kan birikmesi ile oluşur. Duranın tutunduğu lateral sütürler (özellikle koronal sütür) ile sınırlanır. Hayati tehlike barındıran bir durum olup cerrahi girişim gerektirebilir, tedavi edilmediğinde ise önemli ölçüde morbidite ve mortalite ile de ilişkili olduğu görülür (30). TBH gelişen hastaların %2,7 ila 4'ünde epidural hematomlar görülmekteyken epidural hematom nedeniyle cerrahi uygulanan hastalarda mortalite yaklaşık %10 olarak görülmektedir. Epidural hematomların pik insidansı 20 ila 30 yaş arasındaki ikinci dekatta görülmekte ve ilerleyen yaşlarda duranın dış tabakası kafa tasının iç

tabulasına yapışıklık göstermeye başladığından 50-60 yaşlarından sonra oldukça nadir olarak izlenmektedir (31).

Epidural hematomlar çoğunlukla kafa tası kırıkları nedeniyle gelişen meningeal arter kanamalarına bağlı görülürken en sık nedeni orta meningeal arter yaralanmasıdır. Daha az sıklıkla venöz yaralanmalara da bağlı gelişebilen bu kanamalara örnek olarak posterior fossada rüptüre bir sinüs kanaması olması veya kafa tası içerisindeki venöz kanalların hasarlanması gösterilebilir. Kafa travması sonrasında kısa süreli bilinç kaybının ardından lucid interval adı verilen, hastanın klinik durumu gerilemeden hemen önce bilinç durumunun tamamen açık olduğu bir süreç de epidural hematoma özgü olarak görülmektedir. Eğer eşlik eden başka bir intrakraniyal patoloji yoksa, zamanında müdahale edilen epidural hematomlar oldukça iyi bir prognoza sahiptir. Küçük çaptaki kanamalar cerrahi girişim gerektirmese de progresyon riski taşıdıklarından mutlaka yakın takip ve kontrol görüntüleme yapılmalıdır (32). Beyin Travma Vakfı'nın yayınladığı guidelinelere göre fokal defisiti olmayan, GKS 8'den yüksek olan hastalarda epidural hematoma hacminin 30 cm³'ten küçük, kalınlığının 15 mm'den ince ve orta hat şiftinin 5 mm'den az olduğu durumlarda cerrahi yapılmadan yakın BT ve bilinç takibi ile konservatif tedavi uygulanabilmektedir (33).

Epidural hematomları BT yardımıyla radyolojik olarak oluşma zamanlarına göre üç grupta incelemek mümkündür. Tip I; akut/hiperakut fazdır, ilk günde görülür ve pıhtılaşmamış kan içerir, %58'i bu fazdadır. Tip II; subakut fazdır, 2. ila 4. günler arasında görülür ve %31'i bu fazda izlenir. Tip III ise kronik faz olarak adlandırılır, 7. ila 20. günler arasında izlenir ve başvurularda epidural hematomların %11'i bu fazda görülür (34).

2.3.1.2.2. Subdural Hematom

Akut subdural hematomlar dura ve beyin parankimi arasında oluşan ekstrakraniyal, hiperdens ve hilal görünümlü kanama lezyonlarıdır (31). Akut travmatik subdural hematomlar ağır kafa travmaları hastalarda önemli bir ölüm sebebi olarak görülmektedir. Oluşumunda üç farklı mekanizmadan bahsedilebilir; beyin laserasyonuna sebep olan penetran yaralanmalar sonrasında kortikal arter ve

venlerin direkt laserasyonu, büyük kontüzyonlara sebep olan kapalı yaralanmalar sonrasında komşu subdural boşluğa açılan kanamalar ve en sık olarak da subdural aralıktaki beyin yüzeyinden çeşitli dural sinüslere uzanan köprü venlerin yırtılması (35).

Çeşitli yayımların sonuçları derlendiğinde ağır TBH ile başvuran hastalarda subdural hematom insidansı %12 ila 29 olarak görülmüştür. Hafif, orta ve ağır olarak tüm kafa travmaları dikkate alındığında ise hastaların %11'inde subdural hematom saptanmıştır. Bu hastaların ortalama yaşı 31 ila 47 iken çoğunluğu erkek cinsiyette olarak izlenmiştir. Cerrahi uygulanan tüm yaş gruplarına bakıldığında mortalite hızları %40-60 arasında görülmüşken hastaneye başvurularında komada olan ve sonrasında cerrahiye alınan hastalardaki mortalite hızı %57-68 olarak bulunmuştur (36).

2012 yılında yapılan bir retrospektif kohort çalışmasında ise TBH sonrası subdural hematom tespit edilen hastaların %17'sinin cerrahiye alındığı, %83'ünün konservatif tedavi edildiği görülmüştür. Travmatik akut subdural hematom ile hastaneye yatırılan erişkin hastalarda mortalite hızı %14 olarak hesaplanmış ve cerrahi yapılan ile yapılmayan gruplar arasında istatistiksel olarak bir fark bulunmamıştır. Daha önceki yıllarda yapılan çalışmalarda mortalite hızından bu kadar farklı bir sonuç bulunmasını ise multifaktoriyal olarak açıklamışlardır. En önemlisi BT'nin yaygın ve erken dönemde kullanılmaya başlanması hastaların erken tanı ve tedavisini mümkün kılmıştır. Ayrıca önceki çalışmalar sadece cerrahiye alınan hastalar üzerinde yoğunlaşmışken burada tüm subdural hematumlu hastalar göz önüne alınmıştır. Son olarak da zamanla gelişen cerrahi teknikler ve travma merkezlerindeki özelleşmiş bakım üniteleri mortaliteyi azaltmada oldukça etkili görülmüştür (37).

Zamanında müdahale edilmiş olsa bile subdural hematomlar epidural hematomlara göre daha kötü bir prognoza sahiptir. Bunun birinci nedeni subdural hematomlara çoğunlukla kontüzyonların ve diffüz aksonal hasarın eşlik etmesidir. İkinci olarak, subdural hematomların tekrar kanama riskinin daha yüksek olmasıdır. Üçüncü olarak, subdural hematomların sıklıkla altta yatan beyin dokusunda iskemi ve metabolik bozukluklara sebep olmasıdır. Son olarak da subdural hematomlardan

sonra sıklıkla beyin ödeminin gelişmesi ve bununda intrakraniyal basıncı artırarak serebral iskemiye neden olmasıdır. Epidural hematomlarda olduğu gibi subdural hematomlar da bazı durumlarda cerrahi yapılmadan konservatif olarak yakın takip edilebilir ve bir süre sonra spontan olarak rezorpsiyon gösterebilir (32).

Subdural hematomları BT bulgularına göre kabaca sınıflandıracak olursak dört kategoriye ayırmak mümkündür. Hiperakut aşamada (3 saatten kısa) BT’de izodens bir görünüm varken akut aşamada (birkaç saat ile 7-10 gün arası) hipodens görünüm mevcuttur. Subakut aşamada (2-3 hafta) ise izodens izlenen kanama, kronik aşamada (3 haftadan sonra) artık hipodens olarak izlenir (38).

2.3.1.2.3. İntraserebral Hematom

Parankimal kitle lezyonu oluşturan travmatik intraserebral hematomlar tüm TBH’lerin %8.2’sinde, ağır TBH’lerin ise %13-35’inde görülen ve cerrahi gerektiren intrakraniyal lezyonların %20’sini oluşturan sekellerdir. Çoğu küçük parankimal lezyonlar cerrahi gerektirmezken kitle etkisi oluşturan daha büyük lezyonlar sekonder beyin hasarına neden olarak hastaların nörolojik gerileme, herniasyon ve ölüm riskini artırdığından cerrahi ihtiyacı doğurur (31).

İntraserebral hematomlar beyin parankimi içerisindeki yerleşimlerine göre isimlendirilirler. Derin intraserebral hematomlar bazal ganglia, internal kapsül, beyin sapı ve serebellumda yerleşim gösterirken lobar intraserebral hematomlar kortikal-subkortikal alanlarda bulunan ve beynin bir ya da birden fazla farklı lobları içerisinde yerleşmiştir (39).

Travmatik intraserebral hematomlar travmayı takip eden birkaç saat içerisinde büyüme eğilimindedirler. Bu hematomların progresyon gösterme eğilimlerinin önceden tahmin edilmesi ve cerrahi tedavide erken davranılması hastaların sağkalımında ve prognozunda önemli bir noktadır. Travmatik intraserebral hematomların progresyonu ile ilk kanama hacmi, sisternlerin basılanmış olması, dekompresif kraniyektomi yapılmış olması, yaş, düşme, multipl lezyonlar ve hipoksi arasında anlamlı bir ilişki olduğu ortaya konmuştur (40). Başka bir çalışmada travmayı takip eden 3 gün içerisinde hematomların %60’ında progresyon görülmediği, hatta küçük bir kısmında azalma olduğu; ancak %40’a yakınında daha

büyük lezyonların geliştiği görülmüştür. Bu büyümeye sebep olarak da başlıca üç bağımsız faktör ortaya konmuştur; kanamaya eşlik eden travmatik subaraknoid kanama bulunması, subdural hematoma bulunması ve mevcut intraparaknoid kanamanın boyutu. Perikontüzyonal ve perihematoma alanların sekonder iskemik hasarlar için bir risk oluşturduğu, zaman içerisinde bu bölgelerde kan akımının düzeldiği; ancak hemorajinin merkezinde bu düzelmelerin izlenmediği de görülmüştür (41).

2.3.2. Diffüz Beyin Hasarı

Sıklıkla kafanın ani hareketlerine bağlı gelişen diffüz beyin hasarlanmaları, klasik olarak kısa süreli serebral konküzyonlar ile sonuçlanabileceği gibi diffüz aksonal hasara bağlı olarak uzun süreli komaya kadar pek çok klinik prezantasyon ile seyredabilmektedir (42).

2.3.2.1. Konküzyon

Konküzyon, bir kafa travması sonrasında yaşanan ve amnezinin takip ettiği ani ve geçici bilinç kaybıdır (43). Amerikan Nöroloji Akademisi 2013 yılında konküzyonu “beyin fonksiyonlarının biyomekanik olarak değişikliğe uğraması sonucu gelişen, hafıza ve oryantasyonu etkileyen, bilinç kaybının da eşlik edebileceği bir klinik sendrom” olarak tanımlanmıştır (44). Oldukça sık karşılaşılan bu durum Amerika’da yıllık yaklaşık her 100,000 kişiden 128’ini etkilemektedir (45).

Konküzyon direkt bir travma sonucu, whiplash yaralanmaları gibi hızlı akselerasyon – deselerasyon sonucu ya da savaş alanlarındaki askeri personelde sık görülen patlama yaralanmaları sonucu oluşabilir. Yaralanmanın şiddetine göre amnezinin eşlik ettiği kısa süreli bilinç kaybı görülebilir; ancak bu durum konküzyon yaşayanların %10’undan azında ortaya çıkmaktadır. Orta beyin ve talamus bileşkesine etki eden rotasyonel kuvvetlerin retiküler aktive edici sistem üzerindeki geçici hasarına bağlı olarak bilinç kaybı görülür (43).

TBH sonrasında gelişen konküzyonun patofizyolojisi; ani eksitatör nörotransmitter salınımı ile hücre içine kalsiyum geçişi olurken ekstraselüler alana

potasyum çıkışı olması ve buna bağlı olarak da geçici hipermetabolik glikolitik durumun ortaya çıkması olarak açıklanmaktadır (46).

Post konküzyon sendromu hastaların %30-80'inde görülürken %20'sinde kalıcı olarak izlenmektedir (46). Postkonküzyon sendromu travmayı takip eden gün ve haftalarda temel olarak baş ağrısı, baş dönmesi ve konsantrasyonda bozulma olarak izlenir (43).

2.3.2.2. Diffüz Aksonal Hasar

Diffüz aksonal hasar, akut veya tekrarlayan TBH sonrasında gelişen yaygın aksonal hasar olarak tanımlanır ve serebral bağlantılarda zamanla düzelen ya da düzelmeyen defisitlere neden olur. TBH ile hastaneye başvuruların yaklaşık %40 ila 50'sinde görülürken tüm kapalı kafa travmalarında en sık karşılaşılan patolojilerden birisidir. Diffüz aksonal hasar tipik olarak fokal lezyon olmadan gelişen koma durumu ile prezante olur. Patolojik olarak beyin parankiminde çoklu bölgelerde aksonal hasarlanma ile tanımlanır ve nöronal bağlantıların bozulmasıyla sıklıkla bilişsel, otonomik motor ve duyuşsal fonksiyonlarda kayıplara sebep olur. Çoğunlukla etkilenen bölgeler; beyinsapı, serebral korteks yakınındaki parasagittal beyaz cevher ve korpus kallozumda bulunan aksonları içerir (47).

Yaşanan akselerasyon – deselerasyon eylemsizlik kuvvetlerinin etkilerine bağlı olarak zaman içerisinde aksonal hücre iskeletindeki nörofilaman alt ünitelerindeki bozulmalar, bu hastalarda izlenen defisitlerin kaynağıdır. Akson parçalandıkça ortaya çıkan mikroskobik değişiklikler Wallerian tip aksonal dejenerasyonu gösterir. Bu durum, iç organellerdeki hasara bağlı gelişen metabolik disfonksiyon ve membran bütünlüğünün bozulması ile ilişkilidir. Hasarın mekanizması mikroskobiktir; diffüz aksonal hasara sahip TBH hastalarının BT ve MR görüntülemelerinde minimal değişiklikler izlenir. Hipotalamustan geçen yolların hasarı ve/ veya hipofiz bezine ya da sapına direkt hasar, TBH sonrası sık görülen medikal komplikasyonlara sebep olur. Bu komplikasyonlara örnek olarak disotonomi, hormonal değişiklikler, tuz ve su metabolizmasındaki bozukluklar ve bozulmuş termoregülasyon verilebilir (48).

Diffüz aksonal hasar gibi beyaz cevher yolaklarındaki moleküler bozulmaları noninvaziv olarak görüntülemek için diffüzyon ağırlıklı görüntüleme ve manyetizasyon transfer görüntüleme gibi yeni MRG teknikleri denenmektedir. Ayrıca standart MR spektroskopisi teknikleri de diffüz aksonal patolojileri göstermede faydalı bulunmuştur (49).

Diffüz aksonal hasarın derecesini sınıflandırmak için Adams sınıflandırması kullanılmaktadır. Hafif (Grade I) hasar; serebral korteks, korpus kallozum, beyin sapı ve serebellumdaki mikroskobik değişiklikler ile karakterizedir. Orta (Grade II) hasar; korpus kallozumdaki izole, gross olarak izlenebilen fokal lezyonların varlığıyla tanımlanır. Ağır (Grade III) hasarda ise rostral beyin sapında (çoğunlukla superior serebellar pedikül) ek fokal lezyonlar mevcuttur (50).

2.4. TRAVMATİK BEYİN HASARI OLUŞ MEKANİZMALARI

TBH'nin temel mekanizmaları temas yaralanması ile gelişen fokal hasarlanma veya akselerasyon – deselerasyon yaralanmaları ile gelişen diffüz hasarlanmalardır. Fokal hasarlar; kontüzyon, lacerasyon ve intrakraniyal hemorajiler olarak karşımıza çıkarken diffüz hasarlanmalar diffüz aksonal hasar ya da beyin ödemi ile sonuçlanır. Kafa travmalarındaki sonuçlar temel olarak iki farklı aşamada gerçekleşir; primer ve sekonder hasar. Primer hasar darbe anında meydana gelen ilk etki, mekanik hasardır, tedavi açısından bakıldığında terapötik yaklaşımlardansa koruyucu ve engelleyici yaklaşımlar ile önlenmektedir. Sekonder hasar, gelişen ikincil non-mekanik hasar olup yaralanma sonrasında başlayan, birbirini takip eden ve geç klinik prezentasyon gösteren patolojik aşamalardan oluşur. Serebral iskemi ve intrakraniyal hipertansiyon sekonder hasara başlıca örnekler olup terapötik yaklaşımlar ile önlenilmekte ya da bir miktar da olsa düzeltilebilmektedir (51).

2.4.1. Primer (Birincil) Hasar

TBH farklı şekillerde prezante olabilen heterojen bir bozukluktur. Hepsinin ortak noktası beyin hasarının eksternal kuvvetlere bağlı olarak gelişmesidir; bu kuvvetler direkt darbe olabileceği gibi hızlı akselerasyon – deselerasyon, penetran bir obje (örn: ateşli silah yaralanması) veya bir patlama sonrası yayılan dalgalar da

olabilir. Bu kuvvetlerin doğası, şiddeti, yönü ve süresi gelişen hasarın biçimini ve boyutunu belirler (4). Farklı tiplerdeki primer hasar mekanizmaları bağımsız olaylar olarak görülmemelidir; direkt darbe ve deselerasyonun eş zamanlı aynı olay içerisinde gelişmesi oldukça sıktır (32).

Mikroskopik düzeyde bakıldığında bu hasar; beyaz cevher yolaklarının kesilmesi, fokal kontüzyonlar, hematomlar (intra ve ekstraserebral) ve diffüz şişme olarak izlenir. Hücresel düzeyde erken nörotravmatik olaylar (ilk travmadan dakikalar ile saatler içerisinde) membranların mikroporasyonu, geçirgenleşen iyon kanalları ve proteinlerdeki steirik konformasyonel değişiklikler şeklinde ortaya çıkar. Daha şiddetli kesme hızlarında ise kan damarları yırtılarak mikro veya makro kanamalara neden olur (4).

Primer hasarlar ekstraparankimal veya intraparankimal olarak görülebilir. Ekstraparankimal yaralanmalar; epidural hematomlar, subdural hematomlar ve travmatik subaraknoid kanamalardır. İntraparankimal lezyonlar ise travmatik intraserebral hemorajiler, kontüzyonlar ve travmatik aksonal yaralanmalardır. Travmatik aksonal yaralanma genellikle yaygın ve diffüzdür ve klinik olarak diffüz aksonal hasar olarak bilinir. Çoğunlukla bu hasarlanmalar aynı yaralanmada bir arada gözlemlenir; örneğin ağır TBH vakalarında subdural hematom, travmatik subaraknoid kanama, kontüzyonlar ve diffüz aksonal hasar sıklıkla eş zamanlı görülebilmektedir. Belirli bir tip primer hasarın varlığı TBH'nin şiddeti ile direkt olarak bağlantılı olmamakla birlikte hem hafif hem de ağır vakalarda görülebilir (32).

2.4.2. Sekonder (İkincil) Hasar

Sekonder beyin hasarı farklı olayların karmaşık bir kaskadı sonucu meydana gelir. Serebral kan akımındaki değişiklikler ve metabolik disfonksiyon kötü çıktılar ile ilişkilidir. Bunlara ek olarak TBH eksitatör nörotransmitterlerin ve inflamatuvar sitokinlerin salınımı ile immün aktivasyona neden olur (6).

Sekonder hasar, primer hasar ile tetiklenebildiği gibi başka yaralanmaların veya komplikasyonların sonucu olarak da ortaya çıkabilir. Geleneksel olarak sekonder hasarlar sistemik ve intrakraniyal olarak ikiye ayrılabilir. Sistemik sekonder hasarlar oksijen kaynağının veya hücresel homeostazisin bozulmasıyla gelişir. En

önemli ve en sık görülen sistemik sekonder hasarlar hipotansiyon ve hipoksidir. Diğer önemli sistemik sekonder hasarlar ise hipoglisemi, hiperglisemi, hipertermi, elektrolit dengesizliği, koagülasyon bozuklukları ve enfeksiyonlardır. İntrakraniyal sekonder hasarlar sıklıkla primer hasarın bir sonucudur; ancak bunlar sistemik sekonder hasarlarla da ilişkilidir. İntrakraniyal sekonder hasarların en önemlileri artmış intrakraniyal basınç, beyin ödemi, serebral iskemi, konvülziyon, nöbet ve gecikmiş intrakraniyal kanamalardır (32).

Bu iskemi benzeri biçim anaerobik glikolize, artmış membran geçirgenliğine ve ödem gelişimine neden olurken bunların sonucunda da laktik asit birikimi görülür. Anaerobik metabolizma hücrel enerji gereksinimlerini karşılayamadığından ATP kaynakları tükenir ve enerji bağımlı membran iyon pompalarında bozulmalar başlar. Bu patofizyolojik kaskatın ikinci aşaması ise membran depolarizasyonu sonucu glutamat ve aspartat gibi eksitatör nörotransmitterlerin salınımı, *N*-metil-D-aspartat (NMDA) aktivasyonu, α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-isoxazolpropionate (AMPA) aktivasyonu ve voltaj bağımlı Ca^{2+} ile Na^+ kanallarının aktivasyonu ile karakterizedir. Hücre içine olan bu sürekli Ca^{2+} ve Na^+ geçişi katabolik intraselüler süreçleri başlatır. Ca^{2+} lipid peroksidazları, proteazları ve fosfolipazları aktive ederek hücre içindeki serbest yağ asitlerini ve serbest radikalleri artırır. Ayrıca; kaspazların, translokazların ve endonükleazların aktivasyonu biyolojik membranlarda ve nükleozomal DNA'da (DNA fragmentasyonu ve DNA tamirinin inhibisyonu) yapısal değişikliklere neden olur. Tüm bu mekanizmalar vasküler ve hücrel membran bozulmasına yol açarak en sonunda hücreleri nekroz veya apoptoza sürükler (51).

2.5. TRAVMATİK BEYİN HASARINDA SPESİFİK MEKANİZMALAR

2.5.1. Serebral Kan Akımında Meydana Gelen Değişiklikler

Serebral kan akımındaki (SKA) değişiklikler TBH sonrasında sıklıkla izlenmektedir. Yetersiz SKA iskemiye ve dolayısıyla da morbidite ve mortaliteyi arttırarak daha kötü prognoza yol açar. Bu değişiklikler; sistemik hipotansiyonun, bozulmuş otagülasyonun, artmış intrakraniyal basıncın ve vazospazmın karmaşık etkileşimleri sonucu meydana gelir (6).

Normal şartlarda beyin, vücut ağırlığının yaklaşık %2'sini oluştursa da toplam kan hacminin %15'ini alır, oksijenin %20'sini ve glikozun ise %25'ini harcar. Hasarlanmanın olmadığı koşullarda; SKA 50-54 ml/100 g beyin dokusu/dk olarak ölçülmüştür. Kritik seviye 18-20 ml/ 100 g beyin dokusu/dk olup bu değer 10 ml altına düştüğünde ani hücre ölümü gerçekleşmektedir. Fizyolojik olarak istirahat durumundaki enerji gereksinimi çok büyük oranda aerobik fosforilasyon ile sağlanır. TBH sonrasında beyinin enerji gereksinimi önemli ölçüde artış gösterir ve SKA ile enerji metabolizması uyumsuzluğu ortaya çıkar. Ağır TBH'de tipik olarak SKA ve nöronal metabolizma arasındaki sıkı ikili ilişki ortadan kalkar. TBH'deki bozulmuş enerji metabolizması sadece SKA'ya bağlı değildir; ayrıca beyinin artmış enerji ihtiyacına ve enerji için kullanılacak olan substratların bulunma ve kullanımındaki bozukluklara da bağlıdır. Hem pozitron emisyon tomografisi (PET) hem de mikrodializ verileri sıklıkla mitokondriyal bozukluğa bağlı olarak bir metabolik depresyon geliştiğini göstermiştir (32).

Günümüzde hasarlanmış bir beyinde SKA'yı belirlemek için pek çok farklı görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır. Bu yöntemlerin başlıcaları; PET, single-photon emisyon bilgisayarlı tomografi (SPECT), Xenon-BT, perfüzyon ağırlıklı MRG ve BT perfüzyon taramasıdır. İdeal bir görüntüleme yönteminin sürekli olarak noninvaziv bir şekilde tüm beyindeki kan akımını ve metabolizmayı ölçmesi gerekmektedir; ancak henüz bunu tam olarak gerçekleştiren bir yöntem bulunmamıştır (52).

Her ne kadar TBH sonrasında SKA düzeyleri oldukça heterojen ve pek çok farklı faktöre bağımlı olsa da belli başlı özellikleri 3 farklı aşamada tanımlanabilmektedir (32). SKA'daki zamana bağımlı olarak gelişen süreçleri üç farklı fazda incelemek mümkündür; Hipoperfüzyon fazı (Faz I), Hiperperfüzyon/Hiperemi fazı (Faz II) ve Vazospazm fazı (Faz III).

Hiperperfüzyon fazı travma sonrası ilk 24 saat (0. gün) içerisinde gelişen SKA'nın belirgin olarak azaldığı fazdır. Her ne kadar SKA azalmış olsa da yapılan çalışmalarda ilk 24 saat içerisinde transkranial doppler ile ölçülen internal karotid arter ve proksimal orta serebral arter kan akımları normal olarak bulunmuş ve arteriyovenöz oksijen farkında belirgin bir değişiklik olmadığı izlenmiştir. Bu durum

da SKA'daki azalmanın düşük serebral perfüzyon basıncı, hiperventilasyon veya vazospazm ile açıklanamayacağını, serebral mikro dolaşımdaki artmış direncin erken posttravmatik hipoperfüzyonun sebebi olduğunu göstermiştir (53).

Hiperperfüzyon/hiperemi fazı ise TBH sonrası 1.-3. günler arasında gelişen SKA'daki progresif artış ile karakterize fazdır. SKA'da travma sonrası 48. ila 72. saatler arasında tepe noktasına ulaşan bu artış internal karotid arterin ekstrakraniyal segmentindeki akım hızının artışıyla da desteklenir. Hiperperfüzyon sonrası meydana gelen hipereminin patofizyolojik mekanizması halen belirsiz ve tartışmalı olmakla birlikte hiperemiye bağlı gelişen intrakraniyal hipertansiyonun orta ve ağır TBH sonrası hastaların yaklaşık %15'inde görüldüğü ve bunun da kötü prognoz ile ilişkili olduğu çalışmalarda gösterilmiştir. TBH sonrası 1. günde distal serebrovasküler direncin düştüğü ve iskemik hasar sonrası ortaya çıkan laktik asit, nöropeptidler, adenosin gibi vazodilatör metabolitlerin salınımının posttravmatik hiperemi gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir (53).

Vazospazm fazı ise posttravmatik 4.-14. günler arasında izlenen orta serebral arterin proksimal segmentinden itibaren daralma ve SKA'da düşme ile karakterize son fazdır. Vazospazm TBH olan hastaların üçte birinden fazlasında görülmekte, ağır beyin hasarı ve kötü prognoza işaret etmektedir (53). Vazospazmın oluşum mekanizmasında; azalmış potasyum kanal aktivitesine bağlı vasküler düz kaslarda gelişen kronik depolarizasyon, azalmış nitrik oksit miktarı ile endotelin salınımının olması, vasküler düz kaslarda siklik GMP'nin tükenmesi, prostaglandin bağımlı vazokonstriksiyonun başlaması ve serbest radikallerin oluşumu yer alır (51).

2.5.2. Serebral Kan Akımının Düzenlenmesi

Serebral kan akımının düzenlenmesinde ve yeterli SKA sağlanmasında rol oynayan en önemli faktörler serebral otonöregülasyon ve CO₂ reaktivitesidir. Aynı şekilde bu iki mekanizma serebral perfüzyon basıncı (SPB) ve intrakraniyal basıncın da düzenlenmesinin temelinde yer almaktadır (51). Bu otonöregülasyon mekanizması, sistemik arteriyel basınç değişiklikleri karşısında sabit bir SKA sağlamayı amaçlar. Bu homeostatik mekanizma, alt ve üst limitler olarak yaklaşık 50 ila 150 mmHg sistemik arteriyel basınç arasında etkili olmaktadır. SPB düştüğünde serebral

damarlar maksimum limit erişilene karar dilatasyon gösterir ve bu limitin ötesinde (otoregülasyonun alt sınırı) SKA da pasif olarak düşüş gösterir. Aynı şekilde SPB arttığında serebral vazokonstriksiyon ile otoregülasyonun üst sınırına erişilene kadar SKA stabil kalırken bu limitin aşılmasıyla SKA da artış gösterir. Bu üst ve alt limitler; sempatik aktivite, vasküler renin-anjiyotensin sistemi ve CO₂ basıncındaki değişiklikler ile düzenlenebilmektedir (54).

TBH sonrasında bu SKA otoregülasyon mekanizması çoğu hastada bozulmuş ya da ortadan kalkmıştır. Defektif SKA otoregülasyonu travmadan hemen sonra bozulabileceği gibi zaman içinde de gelişim gösterebilir ve hasarın şiddetinden bağımsız olarak kalıcı veya geçici olabilir. SKA otoregülasyonu ile karşılaştırıldığında serebrovasküler CO₂ reaktivitesi (hipokapni veya hiperkapniye yanıt olarak gelişen serebrovasküler konstriksiyon veya dilatasyon) daha dirençli bir durumdur. Ağır beyin hasarı ve kötü prognozu olan hastalarda CO₂ reaktivitesi travmanın erken aşamalarında bozulmuş olarak görülür (55).

Parsiyel CO₂ basıncındaki (Pa CO₂) düşüş, SKA ve serebral kan hacmindeki düşüş ile orantılıdır. Bu durum yükselmiş intrakraniyal basıncı düşürmede geçici olarak etkili olsa da uzamış agresif hiperventilasyonun (Pa CO₂ < 25-30 mmHg) TBH olan hastalarda SKA'yı iskemik eşğin altına düşürdüğünden zararlı olduğu da unutulmamalıdır. Pa CO₂'nin düzenli arteriyal kan gazı ölçümleriyle takibi ve end-tidal CO₂ değerinin sürekli monitorizasyonu SKA'daki değişikliklerini gözlemleyebilmek için tüm TBH hastalarında uygulanmalıdır (56).

2.5.3. Serebral Oksijenasyon

SKA beyindeki oksijen iletiminin en önemli belirleyicilerinden birisidir. Sistemik arteriyal kan basıncı ve SPB ise beyin oksijenasyonundaki majör düzenlenebilen değişkenlerdir. Kan basıncını veya SPB'yi manüple etmek; hasarlı beyin dokusundaki SKA'yı ve oksijen sunumunu optimize etmek için sıklıkla başvurulan ilk basamak ve en etkili yöntemlerdir. İkinci basamakta yer alan girişimler ise sistemik oksijenasyonu optimize etmek (akciğer koruyucu ventilasyon ve normoksinin korunması) ve hemoglobin değeri 9 g/dl altındaysa eritrosit transfüzyonu yapmaktır (56).

Serebral oksijen sunumu ve tüketimi arasındaki dengesizlik TBH'nin karakteristik bir özelliğidir. Her ne kadar bu dengesizlik pek çok farklı vasküler ve hemodinamik mekanizmalar ile oluşuyorsa da tümünde ortak son nokta beyin dokusunda gelişen hipoksidir. TBH sonrası hastalarda yapılan ölçümlerde beyin doku oksijen basıncının kritik eşik değeri 15-10 mmHg olarak bulunmuş ve bu değer altında nöronal dokuda enfarkt geliştiği izlenmiştir (57). Doku hipoksisinin insidansı, süresi ve yaygınlığı kötü prognoz ile ilintilidir (51).

2.5.4. Oksidatif Stres ve Serebral Eksitotoksisite

Oksidatif stres TBH sonrasında reaktif oksijen radikallerinin (oksijen serbest radikalleri ve buna benzer süperoksitler, hidrojen peroksit, nitrik oksit ve peroksinitrit gibi ilişkili moleküller) ortaya çıkması ile gelişir (51). Reaktif oksijen ürünlerinin eksitotoksiteye ve endojen antioksidan sisteminin (örneğin; süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz ve katalaz) bozulmasına bağlı ortaya çıkması; hücresel ve vasküler yapılarda peroksidasyona, protein oksidasyonuna, DNA klivajına ve mitokondriyal elektron taşıma sisteminin inhibisyonuna neden olur. Bu mekanizmalar kendi başlarına ani hücre ölümüne katkıda bulunurken aynı zamanda da oksidatif strese bağlı olarak inflamatuvar yolaklar ile erken veya geç apoptotik programları da indükler (58).

Serbest radikallerin proliferasyonu, hidroksil radikallerini artırarak ve matriks metalloproteinazlarını (MMP) aktive ederek doku hasarına yol açar. MMP'ler kan beyin bariyerinde ekstraselüler matriksin yıkımından sorumludur ve bunların uygunsuz aktivasyonu artmış kan beyin bariyeri geçirgenliği ile sonuçlanır (6). Oksijen serbest radikalleri aynı zamanda nükleer faktör kappa B (NF- κ B) aktivasyonuna da yol açar. NF- κ B, tümör nekrozis faktör – α (TNF- α) ve interlökin – 6 (IL-6) gibi proinflamatuvar sitokinlerin transkripsiyonunu artırır. Her ne kadar bu mediatörler normal doku iyileşmesi ile ilişkili olsalar da uygunsuz aktivasyonları sekonder beyin hasarı ile de ilişkilidir (59).

TBH sonrası gelişen patofizyolojik olaylar kaskatında, eksitatör amino asitlerin aşırı salınımı önemli bir faktördür; özellikle de glutamat hem primer hem de sekonder TBH ile ilişkilidir. Ekstraselüler glutamatın bu fazla sunumu nöronları ve

astrositleri etkileyerek iyonotropik ve metabotropik glutamat reseptörlerinin aşırı uyarılmasına ve bunun sonucunda da ortamdaki Ca^{2+} , Na^+ ve K^+ akımlarında artışa neden olur. Her ne kadar bu durum kan beyin bariyeri yıkımı gibi katabolik olayları tetiklese de, bu iyonik gradientler ile baş edebilmek için hücresel düzeyde $Na^+ / K^+ - ATPaz$ aktivitesi artar ve dolayısıyla metabolik talep de artarak kan akımı ile metabolizma dengesini bozan bir kısır döngü yaratır (51).

Akut interstisyel glutamat akımı özellikle NMDA reseptörü gibi artmış ve düzenlenemeyen glutamat reseptörlerinin uyarımına neden olur. Bu uyarım, glutamat reseptörü kontrollü iyon kanalları aracılığıyla ekstraselüler K^+ birikimine ve Ca^{2+} ve Na^+ iyonlarının da hücre içine geçmesine neden olur (24). Ayrıca intraselüler depolardan Ca^{2+} salınımı ve voltaj kontrollü Ca^{2+} kanallarının aktivasyonu da hücre içi serbest Ca^{2+} iyonlarının daha da artmasına yol açar. Bu iyonik akım bir metabolik kriz durumu yaratarak enerji yetmezliği ile sonuçlanır. Artmış intraselüler Ca^{2+} konsantrasyonları çeşitli mekanizmalar ile hücre hasarı da tetikler. Bu mekanizmaların en önemlilerinden ilki kalsiyum bağımlı yıkıcı proteazların aktivasyonu (kalpainler ve kaspazlar), ikincisi zararlı reaktif oksijen ve nitrojen ürünlerinin oluşması, üçüncüsü ise Ca^{2+} yüküne bağlı olarak gelişen mitokondriyal bozulma ve apoptotik olaylar ile sonuçlanan mitokondriyal membran geçirgenliğindeki artıştır (60).

2.5.5. Ödem

TBH sonrasında serebral ödem sıklıkla karşılaşılan bir sekonder hasardır. Ağır TBH sonrası hemorajilere ve gelişen serebral ödeme bağlı olarak intrakraniyal basınçta kaçınılmaz bir yükselme izlenir. Biriken ödem artmış kitle etkisine, artmış intrakraniyal basınç ve bunların sonucunda da herniasyonlara yol açabilir. Şişmeye bağlı olarak doku basıncı arttığında kapiller lümen daralması gelişir ve bu da serebral iskemiyi, sonrasında da serebral ödemde artışa neden olur. TBH sonrasında gelişen serebral ödem ve beyin şişmesi hasta mortalitesinin yaklaşık %50'sinde neden olarak gösterilmektedir (61).

Serebral ödem, beyin interstisyel dokusundaki su içeriğinde patolojik bir artış olarak tanımlanabilir. Günümüzde, TBH sonrası gelişen ödem oluşum mekanizması,

ilk olarak ortaya çıkan sitotoksik ödemin ardından iyonik ve vazojenik ödem gelişimi olarak tanımlanmıştır (62).

Sitotoksik ödem TBH sonrası akut olarak hücre içine Na^+ , Cl^- ve interstisyel alandan su girişi ile oluşur ve beyinde en baskın olarak astrositlerde izlenir. Transvasküler (iyonik ve vazojenik) ödem tiplerinden önemli bir farkı sitotoksik ödemin sadece beyin içerisindeki su dağılımını değiştirdiğinden dokuda şişme oluşturmamasıdır. İyonik ödem sitotoksik ödemin ardından gelişir, ekstraselüler alandadır ve bozulmamış kan beyin bariyeri ile karakterizedir. Sitotoksik ödem ile oluşan Na^+ gradienti nedeniyle ortaya çıkar ve temelinde Na^+ ile suyun ekstrasvazasyonu sonrası beyin dokusunda birikimi yatar. Vazojenik ödem ise travmadan saatler sonra ekstraselüler alanda meydana gelir ve iyonik ödemden farklı olarak plazma proteinlerinin interstisyel alana ekstrasvazasyonu ve kan beyin bariyerinin yıkımı ile karakterizedir. Serebral ödem, parsiyel ve kısa süreli bile olsa, hipertonic salin ve mannitol gibi antiödem tedaviler ile müdahale edilebildiğinden TBH’de tedavi planlamasında önemli yeri olan bir hasar mekanizmasıdır (32).

2.5.6. Nöroinflamasyon

TBH’nin yıkıcı etkileri beyin dokusunu immünolojik kaskatlara maruz bırakır; bunu da hücre ölümü ve nekrozis gibi başlıca iki mekanizma ile gerçekleştirir. Hücrelerden proinflamatuvar sitokinler, prostaglandinler, serbest radikaller, komplemanlar salınır ve kan beyin bariyeri bozularak dolaşımdaki immün hücreler beyin içine girer. Bu süreçler kemokinleri ve adhezyon moleküllerini indükleyerek immün ve glial hücreleri sinerjistik bir biçimde mobilize eder. TBH ile indüklenen immün reaksiyonların bazı yönleri hasarı kısıtladığı ve hasar ile oluşan zararlı ürünleri ortadan kaldırdığı için faydalı olarak görülürken bazı yönleri ise immün yanıtı uzatarak kronik inflamasyona ve ilerleyici hasara neden olduğundan zararlıdır (32, 51). TBH tarafından tetiklenen immünolojik reaksiyonlar nötrofiller, makrofajlar, mikroglialar, T-hücreleri ve çok sayıda sitokinler gibi çeşitli immünolojik hücre ve mediatörler aracılığıyla ortaya çıkar (63).

TBH sonrasında oluşan hızlı immünolojik olaylar koruma amaçlı reaksiyonlar olup zararlı mediatörleri, hücre içeriklerini ve diğer potansiyel zararlı maddeleri

nötralize etmeyi amaçlamaktadır. Bu karmaşık akut immünolojik reaksiyon geçtikçe daha yavaş olan reaktif inflamatuvar aşamalar aktive olur. Bunların amacı ise patofizyolojik kaskatları stabilize ederek skar oluşumunu ve diğer iyileşme mekanizmalarını başlatmaktır. Bu fizyolojik mekanizmaların uzamış ve abartılmış bir inflamatuvar reaksiyona dönüşerek kontrol mekanizmalarından sıyrılması ile kronik nöroinflamasyona ve sekonder beyin hasarına neden olabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır (64).

TBH'ye karşı gelişen bu hücrel yanıt az da olsa primer hasarın fokal veya diffüz oluşuna göre bir değişiklik göstermektedir. Fokal hasarda nötrofillerin erken infiltrasyonu ve bunu takiben de mikroglia, astrosit, makrofaj ve lenfositlerin hasarlı alana göçü izlenmektedir. Çalışmalarda mikroglia sayılarının periferel makrofajlara göre 10-20 kat daha yüksek olduğu gösterilmiş olup bu yanıtın baskın olarak santral kaynaklı olduğu düşünülmüştür. Diffüz hasarda ise çok az ya da hiç nötrofil infiltrasyonu görülürken erken yanıt olarak ak madde yolaklarında mikroglial birikim ve astrositozis daha belirgindir (65, 66).

Mikroglialar fenotiplerine göre hem proinflamatuvar hem de antiinflamatuvar özellikler taşımaktadır. M1 fenotipine sahip mikroglialar, ortamda lipopolisakkarit ve interferon- γ varlığında oluşur ve proinflamatuvar sitokinlerin salınımını destekleyerek antiinflamatuvar sitokinleri azaltır. Ancak; ortamdaki IL-4 veya IL-13 sitokinleriyle temastan sonra mikroglialar M2 fenotipini geliştirir ve bu da proinflamatuvar sitokinleri azaltarak IL-10, transforming growth factor (TGF) 1- β ve sitokin sinyali baskılayıcı moleküller gibi antiinflamatuvar moleküllerin yapımını destekler (67, 68).

2.5.7. Nekroz ve Apoptoz

Beyinde hipoksi - iskemi, nöbet veya travma gibi akut nörolojik hasarlar sonrasında gelişen hücre ölümü; mitokondriyal şişme, nükleer piknozis ve plazma membranının bozulması gibi morfolojik kriterler göz önünde bulundurulduğunda öncelikli olarak nekroz ile uyumludur. Son on yıllar içerisinde yapılan çalışmalarda nörodejeneratif hastalıklar veya eksitotoksik, iskemik ve travmatik hasarlar sonrasında erişkin santral sinir sistemindeki hücre ölümlerinde apoptozun da yeri olduğu gösterilmiştir. Ancak; SSS üzerindeki bu patolojik uyarıların sinir sistemi

gelişiminde rol oynayan klasik apoptozdan farklı bir yol izleyebildiği de kaydedilmiştir (69).

Nekroz ağır mekanik veya hipoksik – iskemik hücre hasarı sonrasında eksitator aminoasit nörotransmitterlerin normalden fazla salınımları ve metabolik yetmezlik sonucunda gelişir. Fosfolipazlar, proteazlar ve lipidperoksidazlar biyolojik membranları parçalar ve ortaya çıkan yıkım ürünleri de inflamatuvar yollarla ortadan kaldırılır. Apoptozda ise erken posttravmatik dönemde nöronlar morfolojik olarak intakt yapıda olup yeterli düzeyde ATP üretimi ile fizyolojik membran potansiyeli korunmuştur (51).

Primer hasardan saatler ile günler içinde apoptoz belirgin hale gelir ve oluşmasında kaspaz bağımlı ve bağımsız olmak üzere iki farklı yolak rol oynar. Kaspazlar proteolitik klivaj ile aktive olan sistein aspartik asit proteazlardır. Apoptozun belirleyicisi olan hücrel morfolojik değişiklikler, spesifik substratların kaspaz bağımlı klivajı ile oluşur. Kaspaz 3, efektör kaspazlar grubunun majör üyesi olarak görünmektedir ve TBH sonrası gelişen nöronal kayıpta önemli bir rol oynamaktadır. Kaspaz 3 aktivasyonu; TNF ve Fas reseptörleri aracılığıyla ekstrinsik yolak ile oluşabileceği gibi mitokondriden sitozole sitokrom c salınmasını takiben mitokondri dış membran geçirgenliğinin artması aracılığıyla intrinsik yolak ile de oluşabilir (70). Kaspaz bağımsız apoptozda ise belirli mitokondriyal proteinler rol oynar. Apoptoz indükleyici faktör (AIF), evrimsel olarak korunmuş bir mitokondriyal flavoprotein olup çekirdek içine transloke olduğunda büyük parçalı DNA fragmentasyonuna neden olur. Nöronlarda AIF aracılı apoptoz; oksidatif stres, deneysel TBH ve serebral iskemide gösterilmiştir. Endonükleaz G, Htr2A/Omi ve Smac/Diablo da diğer apoptoz ile ilişkili mitokondriyal proteinlerdir (71). Hem kaspaz bağımlı hem de kaspaz bağımsız apoptoz, B-hücreli lenfoma – 2 (Bcl-2) protein ailesi tarafından düzenlenir; bu protein ailesi hem hücre ölümüne götüren hem de hücre sağ kalımını sağlayan üyelere sahiptir (72).

2.6. TRAVMATİK BEYİN HASARINDA TEDAVİ STRATEJİLERİ

Primer beyin hasarının önlenmesi veya geri alınması mümkün olmadığından tedavi stratejileri sekonder beyin hasarını önlemek üzerinde yoğunlaşmıştır.

Hipotansiyonun ve hipoksinin önlenmesi, uygun serebral perfüzyon basıncının ve serebral kan akımının sağlanması bu tedavilerde başlıca hedeflenen noktalar (73). Her ne kadar yıllardır nöroprotektif terapiler için pek çok umut vadeden prelinik çalışmalar yapılmış olsa da hiçbiri klinik aşamaya geçememiştir. Ne yazık ki halen orta ve ağır TBH için kesin olarak etkisi kanıtlanmış küratif bir farmakoterapi yöntemi bulunmamaktadır (7).

2.6.1. Barbitürat Koması

Girişimsel olarak boşaltılacak bir kitle lezyonu bulunmayan ve diğer tedavi yöntemlerine dirençli olarak intrakraniyal basıncı 20 mmHg üzerinde olan hastalarda barbitüratlar ile koma denenebilmektedir. Ancak 2016 yılında yayınlanan Beyin Travma Vakfı guidelinelerinde barbitüratlar, hipotansiyon gibi sistemik etkilerinden dolayı intrakraniyal hipertansiyonun önlenmesinde profilaktik olarak ilk basamakta önerilmemekte ve kullanıldığında da hemodinamik instabiliteden kaçınılması özellikle vurgulanmaktadır (73).

2.6.2. Hiperozmolar Tedavi

Hiperozmolar tedavi, yüksek intrakraniyal basıncı düşürerek serebral kan akımını korumak amaçlı kullanılmaktadır. Bu amaçla en sık kullanılan iki hiperozmolar farmakolojik ajan mannitol ve hipertonic salindir. Mannitol, plazma volümünü artırır, eritrositleri deforme ederek kan viskozitesini azaltır ve ozmotik diürece neden olur. Hipertonik salin ise kan beyin bariyerinden suyun mobilizasyonunu artırır ve plazma volümünü genişleterek kan akımını artırır (74). 2018'de yayınlanan bir meta-analizde hipertonic salin ve mannitol artmış intrakraniyal basınç üzerindeki etkileri açısından karşılaştırılmış; ancak birinci basamak tedavi olarak kullanılmalarında birbirlerine üstünlükleri gösterilememiştir. Mannitolün refraktör intrakraniyal hipertansiyona sebep olabilmesi nedeniyle hipertonic salin görece daha tercih edilir sayılmıştır (75).

2.6.3. Kortikosteroidler

Orta ve ağır düzeydeki TBH hastalarında 1999-2004 yılları arasında yapılan çok merkezli, randomize kontrollü CRASH çalışmasında 10,008 hasta üzerinde kortikosteroidlerin etkisi araştırılmış ve hem kısa dönem hem de uzun dönem sonuçlarında kortikosteroid grubundaki mortalitenin plasebo grubundan istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek olduğu saptanmıştır (76).

2.6.4. Progesteron

TBH'de kortikosteroidlerin başarısızlığından sonra prelinik hayvan çalışmaları progesteron üzerine yoğunlaşmıştır. Progesteronun santral sinir sisteminde üretilen güçlü bir nörosteroid olarak hayvan deneylerinde nöronal kaybı, serebral ödemi ve davranışsal bozuklukları azalttığı gösterilmiştir. Ancak yapılan büyük çaptaki çift kör çok merkezli faz 3 çalışmalarında hasta mortalitesi ve fonksiyonel çıktılarında herhangi bir faydası gösterilememiştir (7).

2.6.5. Traneksamik Asit

İntrakraniyal kanamanın olmadığı travma durumlarında traneksamik asit uygulanmasının, özellikle de erken kullanımda, hasta mortalitesini azalttığı 20,211 hastanın yer aldığı CRASH-2 çalışmasında ortaya konmuştur (77). 2012 ve 2019 yılları arasında TBH geçiren 12,737 hasta ile yapılan çok merkezli randomize kontrollü CRASH-3 çalışmasında ise hafif ve orta seviyede TBH geçiren hastalarda ilk 3 saat içerisinde uygulanan traneksamik asidin kafa travmasına bağlı mortaliteyi azalttığı; ancak ağır TBH geçirenlerde bir üstünlük sağlamadığı gösterilmiştir (78).

2.6.6. Terapötik Hipotermi

Terapötik hipotermi; intrakraniyal basıncı azaltması, inflamatuvar cevabı baskılaması ve serebral metabolik hızı yavaşlatması gibi çeşitli mekanizmaları ile TBH'nin etkilerini azaltabileceği düşünülmektedir. Ancak beraberinde getirdiği koagülopati, immünsüpresyon, hipotansiyon, pnömoni, renal bozukluk ve azalmış katekolamin cevabı gibi riskler de göz önünde bulundurulmalıdır. Bugüne kadar

yürütülen TBH’de terapötik hipotermi kullanımı çalışmalarında çıkan sonuçlar çelişki yarattığından guidelinelerde halen kullanımı önerilmemektedir (7).

2.6.7. Dekompresif Kraniyektomi

Dekompresif kraniyektominin intrakraniyal basıncı düşürdüğü gösterilmiş olup diğer yöntemlere rağmen devam eden refrakter intrakraniyal basınç yüksekliğinde tedavide kullanılabilir. 2011 yılında yayınlanan DECRA randomize klinik çalışmasında refrakter intrakraniyal hipertansiyonu olan diffüz TBH hastalarında uygulanan bifrontotemporoparietal dekompresif kraniyektominin intrakraniyal basıncı düşürdüğü ve yoğun bakımda kalış süresini kısalttığı gösterilmiş; ancak dekompresif kraniyektomi uygulanmayan diğer hastalara göre uzun dönem nörolojik fonksiyonlar açısından daha kötü çıktılarının olduğu ve 6 aylık mortalitenin ise benzer olduğu görülmüştür (79).

2.7. DEKSMEDETOMİDİN

Bir imidazol bileşiği olan deksmedetomidin, medetomidin molekülünün farmakolojik olarak aktif dekstroizomeridir. Spesifik ve selektif α_2 -adrenoseptör agonizmi gösterir ve α_2 -adrenoseptörleri için klonidinden 8 kat daha spesifiktir. Deksmetomidinin çalışmasının; postsinaptik α_2 -adrenoseptörlerin transmembran G-proteinlerini aktive etmesi ve böylece potasyum iyon kanallarında iletimi artırmasıyla olduğu öne sürülmektedir. Deksmetomidinin sedatif, analjezik ve anksiyolitik etkileri sağlıklı gönüllüler ve cerrahi sonrası hastalar üzerinde gösterilmiştir (80). Deksmetomidin; 1980’lerde ve 1990’larda veterinerlikte sedasyon ve analjezi sağlanması amacıyla üretilmiş ve araştırılmış olup ilk olarak 1999 yılında Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi tarafından yoğun bakım ünitelerindeki hastalarda 24 saatten kısa süreli olarak ve entübe olmayan hastalarda cerrahi sürecinde sedasyon amaçlı kullanımına izin verilmiştir (81).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Gazi Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma ve Geliştirme Laboratuvarı'nda, Gazi Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu onayı alındıktan sonra European Communities Council Directive'in 24.11.1986 tarihli deneysel çalışmalarda hayvanları koruma yönergelerine uygun şekilde gerçekleştirilmiştir.

Çalışmanın histopatolojik analizleri Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji Anabilim dalı tarafından, biyokimyasal analizleri ise yine Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim dalı tarafından kendi laboratuvarlarında gerçekleştirilmiştir.

3.1. DENEY HAYVANLARI VE BARINMA KOŞULLARI

Çalışmada 24 adet 250-300 gram ağırlığında Wistar albino cinsi yetişkin erkek rat kullanılmıştır. Tüm hayvanlar 22-25°C sıcaklıkta, uygun nemde, yeterli miktarda gıda ve suya erişimleri olacak şekilde, 12'şer saatlik aydınlık ve karanlık döngüsü olan bir odada tutulmuştur.

3.2. DENEY GRUPLARI VE PROTOKOL

Denekler rastgele seçilen 6'şar hayvandan oluşan 4 eşit gruba ayrılmıştır: Sham grubu, Serum Fizyolojik (SF) Grubu, Metilprednizolon Grubu ve Dexmedetomidin Grubu.

Grup 1 (Sham Grubu): Herhangi bir kafa travması veya ilaca maruz kalmadan sadece kraniyal orta hat cilt insizyonu uygulanmıştır.

Grup 2 (SF Grubu): Kraniyal orta hat cilt insizyonu ile tariflenen kafa travması modeli uygulandıktan sonra intraperitoneal olarak 2 ml serum fizyolojik (%0,9 NaCl) enjekte edilmiştir.

Grup 3 (Metilprednizolon Grubu): Kraniyal orta hat cilt insizyonu ile tariflenen kafa travması modeli uygulandıktan sonra intraperitoneal olarak 30 mg/kg metilprednizolon (Prednol-L, Mustafa Nevzat, Türkiye) enjekte edilmiştir.

Grup 4 (Dexmedetomidin Grubu): Kraniyal orta hat cilt insizyonu ile tariflenen kafa travması modeli uygulandıktan sonra intraperitoneal olarak 100 mcg/kg dexmedetomidin (Precedex, Meditera Group, Türkiye) enjekte edilmiştir.

3.3. ÇALIŞMA PROSEDÜRLERİ

3.3.1. Anestezi

Çalışmadaki tüm ratlara cerrahi işlem ve kafa travması uygulanmadan önce genel anestezi sağlamak amacıyla işlem öncesi 50 mg/kg Ketamin (Ketalar, Parke – Davis Eczacıbaşı, İstanbul/Türkiye) ve 5 mg/kg Xylazine (Rompun, Bayer, İstanbul/Türkiye) intramüsküler olarak uygulanmıştır. Genel anestezi süresince tüm deneklerin spontan solunumu takip edilmiş ve solunum desteği gerekmemiştir.

3.3.2. Cerrahi Teknik ve Kafa Travması Modeli

Genel anestezi sağlandıktan sonra tüm ratlara prone pozisyonda uygun cerrahi antisepsinin ardından kraniyal orta hat cilt insizyonu uygulandı ve skalp açılarak kranyum ortaya konuldu; koronal ve lambdoid süturlar belirlendi. Ekspozisyonun ardından sham grubu dışındaki diğer ratlar serbest ağırlık düşürme düzeneğine alındı, travmanın etkisini azaltmak amacıyla 10 cm kalınlığındaki köpük bir yatağa yatırıldı. Ortaya konulan rat kranyumlarının verteks noktası belirlenerek 10 mm çapında ve 3mm kalınlığında metal bir disk yerleştirilmiştir. Ardından 70 cm yükseklikten bakır bir boru içerisinden 450 gr. ağırlığındaki kurşun bir obje bu metal disk üzerine bırakılmıştır. Travmanın ardından tüm ratların skalp kesisi 3.0 ipek sütür ile anatomik planda primer kapatılmış ve muayeneleri yapılmıştır. Sonrasında ise 2. gruptaki ratlara 2 ml intraperitoneal SF, 3. gruptakilere 30 mg/kg intraperitoneal metilprednizolon ve 4. gruptakilere 100 mcg/kg intraperitoneal dexmedetomidin uygulanarak kafeslerinde takibe alınmıştır.

3.3.3. Sakrifikasyon ve Beyinlerin Çıkartılması

Tüm ratlar 24. saatin sonunda yeniden 50 mg/kg Ketamin (Ketalar, Parke – Davis Eczacıbaşı, İstanbul/Türkiye) ve 5 mg/kg Xylazine (Rompun, Bayer, İstanbul/Türkiye) uygulanarak genel anestezi verilmesinin ardından kraniyektomi işlemine alınmıştır. Prone pozisyonda önceki cerrahi kesi yeniden açılarak kranyum ortaya konulmuş, uygun cerrahi aletler ile nöral dokulara zarar verilmeden

kraniyektomi uygulanmıştır. Sol frontoparietal lob interhemisferik fissür sınırına kadar olacak şekilde biyokimyasal analizler için ayrılmış, geri kalan beyin dokuları ise histopatolojik incelemeler için formaldehit solüsyonu içerisine konulmuştur. Örneklerin alınmasının ardından tüm ratlar uygun şekilde sakrifiye edilmiştir.

3.4. BİYOKİMYASAL ÖLÇÜMLER

Ratlardan eksize edilen sol frontoparietal lob dokuları serum fizyolojik içerisinde homojenize edilerek (5 ml'de 1gr) 4000g/20dk periyotta santrifüj edildi. Şeffaf süpernatantın üst tabakası analiz edilmek üzere ayrıldı. Süpernatant örnekleri analiz öncesi ayarlanarak her birinin eşit miktarda protein konsantrasyonu içermesi sağlandı. Süpernatantların protein konsantrasyonları Lowry metodu kullanılarak ölçüldü. Lowry metodu; alkali ortamda peptidlerdeki nitrojenin bakır iyonları ile reaksiyonuna ve bunu takiben aromatik aminoasitlerin bakır ile katalize olan oksidasyonu sonrası Folin-Ciocalteu fosfomolibdik-fosfotungstik asidin heteromolibdenum mavisine indirgenmesine dayanır. Absorbans ölçümleri spektrofotometre ile 700 nm'de yapılmıştır. Örneklerin protein konsantrasyonu protein kalibratörü kullanılarak ölçülmüştür (82, 83).

3.4.1. Doku Kaspaz-3 Analizi

Ölçümlerde Kaspaz-3 Kolorimetrik Tespit Kiti (907-013 [Assay Designs, Ann Arbor, Michigan, USA]) kullanılmıştır. Bu kit, kaspaz-3 için spesifik bir kromojenik substratın konversiyonunu (asetil-Asp-Glu-Val-Asp-p-nitroanilid) ve son ürün olan p-nitroanilin'in 405 nm'de kolorimetrik ölçümünü temel alır. Kaspaz-3 aktivitesinin kesin değeri, p-nitroanilin kalibratörünün verdiği sinyal ile karşılaştırma yapılarak elde edilir. Aktivite ölçümleri, p-nitroanilin kalibratörünün elde edilen optik dansiteleri standart değerler ile karşılaştırması sonucu kuantifiye edilmiştir. Kaspaz-3 aktivitesinin bir ünitesi, 30°C sıcaklıkta 1 dakikada 1pmol substratı dönüştürmek için gerekli olan enzim miktarı olarak tanımlanmıştır. Sonuçlar U/mg protein olarak belirtilmiştir (83, 84).

3.4.2. Doku Malondialdehit (MDA) Analizi

Malondialdehit (MDA) çoklu doymamış yağ asitlerinin yıkımıyla açığa çıkarak peroksidasyon reaksiyonlarının derecesini belirlemede önemli ve güvenli bir

belirteç görevi görür (82, 83). Bu çalışmada, MDA düzeylerinin ölçümünde tiyobarbitürik asitle reaksiyonuna dayanan bir metod kullandık. MDA konsantrasyonları mmol/mg ıslak doku ağırlığı olarak belirtilmiştir.

3.4.3. Doku Süperoksitdismutaz (SOD) Analizi

Tüm (Cu, Zn ve Mn) süperoksitdismutaz (SOD) (EC 1.15.1.1) aktivitesi Sun ve ark. tarafından önerilen bir metod ile ölçülmüştür (85). Bu metodun çalışma prensibi; nitroblue tetrazolyumun indirgenmesinin bir süperoksit jeneratörü olarak ksantin-ksantin oksidaz sistemiyle inhibe edilmesidir. Bu aktivite, 1.0 ml etanol/kloroform karışımının (5/3, v/v) aynı hacimdeki örneğe eklenerek santrifüj edilmesinden sonra elde edilen süpernatantın etanol fazında ölçülmüştür. Bir ünite SOD, nitroblue tetrazolyum indirgenme hızında %50 oranda inhibisyonu sağlayan enzim miktarı olarak tanımlanmıştır. SOD aktivitesi IU/mg protein olarak belirtilmiştir.

3.5. HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME İÇİN KESİTLERİN HAZIRLANMASI VE ANALİZİ

3.5.1. Doku Takibi

Dokular %10 tamponlu formalin içerisinde immersiyon fiksasyon için 24 saat bekletildikten sonra parafin blok hazırlığı için sırasıyla aşağıdaki işlemler gerçekleştirildi.

- 1) Akar su altında yıkanarak formalinin uzaklaştırılması sağlandı.
- 2) Derecesi artan alkol serilerinde belirtilen sürelerde bekletilerek dehidrate edildi: %70 etanolde 15 dakika, %90 etanolde 15 dakika, %100 etanolde 15 dakika, %100 etanolde 15 dakika, %100 etanolde 30 dakika ve %100 etanolde 45 dakika.
- 3) Üç değişim ksilolden (20 dk., 20 dk. ve 45 dk.) geçirilerek dokuların şeffaflaşması sağlandı.
- 4) 60°C etüvde 3 saat parafin infiltrasyonuna bırakıldı.
- 5) Parafin bloklara gömüldü.

Hazırlanan parafin bloklar oda sıcaklığında tamamen sertleştikten sonra ilk olarak buzdolabında +4°C bölmesinde daha sonra da -20°C'de bekletilerek kesit

alımı için uygun hale getirildi. Her bir bloktan 3-4 µm kalınlığında kesitler Leica RM 2010R model mikrotom ile jelatinli su banyosu kullanılarak alındı. Kesitler alındıktan sonra lamlara iyice yapışmaları ve parafinin uzaklaştırılması için 60°C etüvde bir gece bekletildi. Kesitler genel değerlendirme ve skorlamanın yapılması ve sayımların gerçekleştirilmesi amacıyla hematoksilin-eozin ile protokole uygun olarak boyandı. Hematoksilin-Eozin (H-E) Boyama Protokolü aşağıdaki gibidir:

- Ksilen ile 2 değişim 20'şer dakika deparafinizasyon
- %100, %96 ve %75 etanol serisinden geçirilerek hidrasyon
- Suda yıkama
- Hematoksilin solüsyonunda 1 dakika bekleme
- Suda yıkama
- %1 Asit Alkol solüsyonunda diferansiyasyon
- Suda yıkama
- %1 amonyaklı su solüsyonunda diferansiyasyon
- Suda yıkama
- Eozin solüsyonunda 1 dakika bekleme
- Suda yıkama
- %75, %96 ve %100'lük etanol serisinden geçirilerek dehidrasyon
- Ksilen ile şeffaflandırma
- Entellan ile kapatma

3.5.2. Histomorfolojik Analiz

Literatürde [Mena H. ve ark., (86)] beyin iskemik hasarı sonrası incelenen akut faz mikroskopik bulguları modifiye edilerek oluşturulan histomorfolojik skorlama sistemi kullanılarak değerlendirildi. Modifiye histomorfolojik skorlama sistemine göre beyin hasarı parametreleri; perinöral ödem, perivasküler ödem, satellitozis, spongiyozis (nöropil ödemi) ve intraserebral hemaraji tüm gruplarda her bir hayvan için ayrı ayrı değerlendirildi (Tablo 4). Bütün değerlendirmeler çalışma gruplarına kör iki histolog tarafından bağımsız olarak gerçekleştirildi. Beyin dokuları

Nikon Ni Eclipse model fotoğraf ataçmanlı ışık mikroskobu kullanılarak incelendi ve fotoğraflandı.

Tablo 4. Beyin Hasarı Histomorfolojik Skorlama Tablosu

Parametre	Tanımlama	Skorlama
Perinöral Ödem	Nöron çevresinde ödem yok	0
	Çok az sayıda nöron çevresinde ödem var	1
	Az sayıda nöron çevresinde ödem var	2
	Çok sayıda nöron çevresinde ödem var	3
Perivasküler ödem	Damar çevresinde açılma yok	0
	Damar çevresinde hafif açılma var	1
	Damar çevresinde orta derecede açılma var	2
	Damar çevresinde belirgin açılma var	3
Satellitosis	Nöron çevresinde oligodendroglia artışı yok	0
	Nöron çevresinde çok az oligodendroglia artışı var	1
	Nöron çevresinde az oligodendroglia artışı var	2
	Nöron çevresinde belirgin oligodendroglia artışı var	3
Spongiyozis	Nöropilde ödem ve vakuolizasyon yok	0
	Nöropilde hafif ödem ve vakuolizasyon var	1
	Nöropilde orta derecede ödem ve vakuolizasyon var	2
	Nöropilde belirgin ödem ve vakuolizasyon var	3
İntraserebral hemoraji	Parankimada hemoraji yok	0
	Parankimada fokal hemoraji odakları var	1
	Parankimada çoklu hemoraji odakları var	2
	Parankimada yaygın hemoraji var	3

3.5.3. Histomorfometrik Analiz

Serebral kortekste normal ve hasarlı nöron sayılarının belirlenmesi için her hayvana ait hematoksilin-eozin ile boyanmış kesitler seçildi. Işık mikroskobuna (Nikon, Ni Eclipse) bağlı LCD kamera yardımıyla X40 objektif büyütmesinde elde edilen histolojik görüntülerde her biri 100x100 µm² olarak belirlenen sayım alanları her kesitte serebral kortekste rastgele seçilen 15 alana yerleştirildi. Büyük ökromatin çekirdek ve belirgin çekirdekçikleri olan nöronlar normal hücreler olarak sayıldı. Sitoplazması büzüşmüş ve yoğun bazofilik olan, çekirdekçiği gözlenemeyen ve piknotik çekirdeklere sahip olanlar ise hasarlanmış nöronlar olarak tanımlandı. Nöron hücresi dışındaki glia hücreleri (hücre boyutu, çekirdek şekli, sitoplazma,

kromatin yerleşimi ve karakteristik boyanma özelliğine göre nöronlardan ayırt edilen), perisitler ve vasküler endotelial hücreler sayım dışı bırakıldı. Histolojik olarak dejenere ve ölmekte olan nöronları ifade etmesine karşın; koyu boyanmış, büzüşmüş ve bazofilik sitoplazmalı nöronların literatürde post-mortem, iskemik ve doku eldesindeki teknik hatalar sonucu oluşabileceğinin bildirilmesi nedeniyle çalışmamızda kafa travması sonrası uygulanan ilaçların etkinliğini araştırmak amacıyla normal görünümüne sahip, çekirdeği ve çekirdekçisi belirgin, etrafında astrosit ayakçığı vakuolizasyonu olmayan nöronlar değerlendirilmiştir. Bütün sayımlar çalışma gruplarına kör iki histolog tarafından bağımsız olarak gerçekleştirildi. Beyin dokuları Nikon Ni Eclipse model fotoğraf ataçmanlı ışık mikroskobu kullanılarak incelendi ve fotoğraflandı.

3.6. İSTATİKSEL DEĞERLENDİRME

İstatistiksel değerlendirme Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 22.0 (IBM SPSS Inc., Chicago, IL) programı kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/ Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak incelendi. Tanımlayıcı analizler; normal dağılım gösteren sürekli değişkenler için ortalama ve standart sapma (mean±SD) kullanılarak, normal dağılmayan sürekli değişkenler için ortanca ve minimum-maksimum değerleri (median/min-max) kullanılarak sunuldu. Normal dağılım gösteren değişkenlerin iki grup arası karşılaştırılmasında t testi, normal dağılım göstermeyen değişkenlerin iki grup arası karşılaştırılmasında ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Üç ve daha fazla sayıda grubun karşılaştırılmasında varyans analizi kullanıldı. Tüm analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi olarak $p<0,05$ kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. BİYOKİMYASAL DEĞERLENDİRME

Tablo 5. Sham ve deney gruplarına ait travmatik beyin hasarı akut belirtileri laboratuvar sonuçları (Ortalama \pm SS)

	Kaspaz-3	MDA	SOD
Sham	0,86 \pm 0,10	10,61 \pm 0,84	26,75 \pm 2,84
Serum Fizyolojik	1,60 \pm 0,36	15,52 \pm 2,50	8,09 \pm 2,21
Metilprednizolon	0,83 \pm 0,09	12,02 \pm 1,53	24,71 \pm 3,50
Deksmedetomidin	0,79 \pm 0,06	11,56 \pm 1,18	23,25 \pm 2,12
p değeri	0,005*	0,003*	0,002*

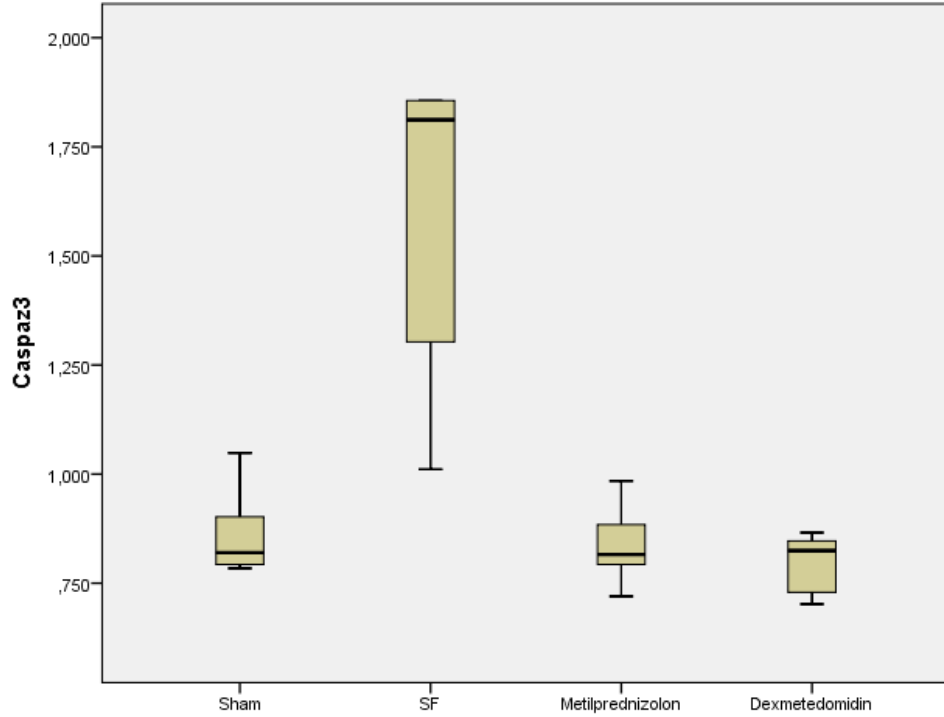
*Laboratuvar sonuçları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark “serum fizyolojik grubundan” kaynaklanmaktadır. Bu grubun tüm değerleri diğer üç grup ile tek tek karşılaştırıldığında; $p < 0,01$ saptandı. Serum fizyolojik grubu dışındaki grupların ikili karşılaştırılmasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$).

Doku Kaspaz-3 analizi: Ortalama doku Kaspaz-3 değerleri sham ve SF grupları arasında anlamlı olarak farklı bulunmuştur; buna göre TBH sonrası hasarlı dokuda Kaspaz-3 değerlerinin yükseldiği sonucuna varılmıştır. Ayrıca hem dexmedetomidin hem de metilprednizolon grupları SF grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görülmüştür. Buna göre her iki farmakolojik ajanın da TBH sonrası hasarlı beyin dokusunda apoptotik hücre ölümünü ve yüksek Kaspaz-3 aktivitesini engellediği sonucuna varılmıştır. (Şekil 1)

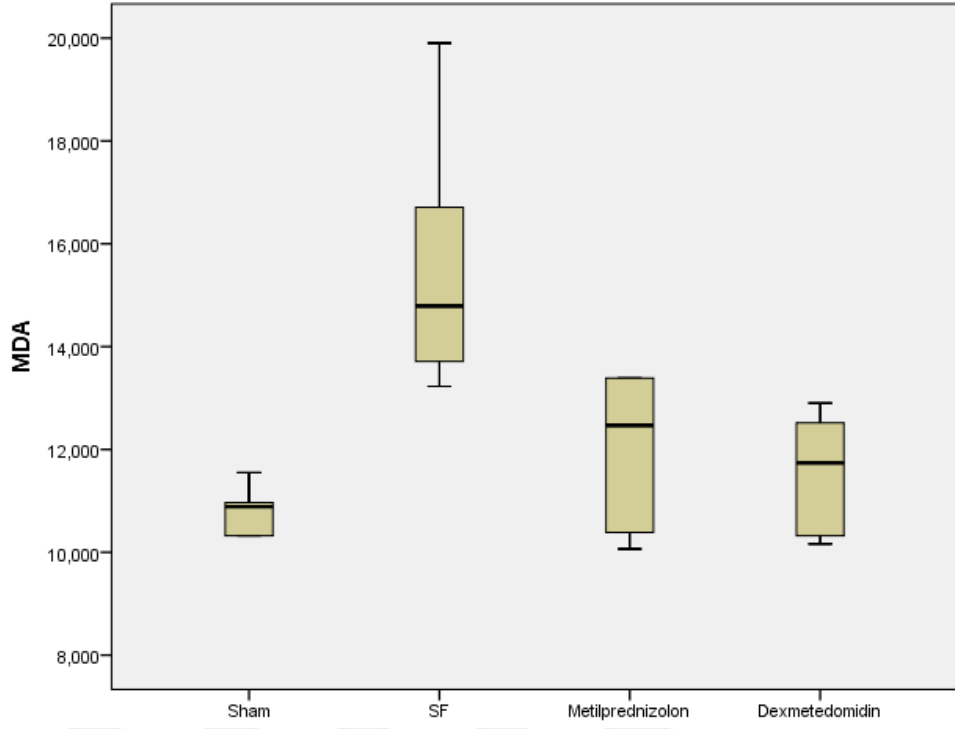
Doku MDA analizi: Ortalama doku MDA değerleri sham ve SF grupları arasında anlamlı olarak farklı bulunmuştur; buna göre TBH sonrası lipid peroksidasyonun artması sonucu doku MDA değerlerinin yükseldiği sonucuna

varılmıştır. Ayrıca hem dexmedetomidin hem de metilprednizolon grupları SF grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görülmüştür. Buna göre her iki farmakolojik ajanın da TBH sonrası beyin dokusunda MDA yükselmesine karşı korucu etkinlik gösterdiği sonucuna varılmıştır. (Şekil 2)

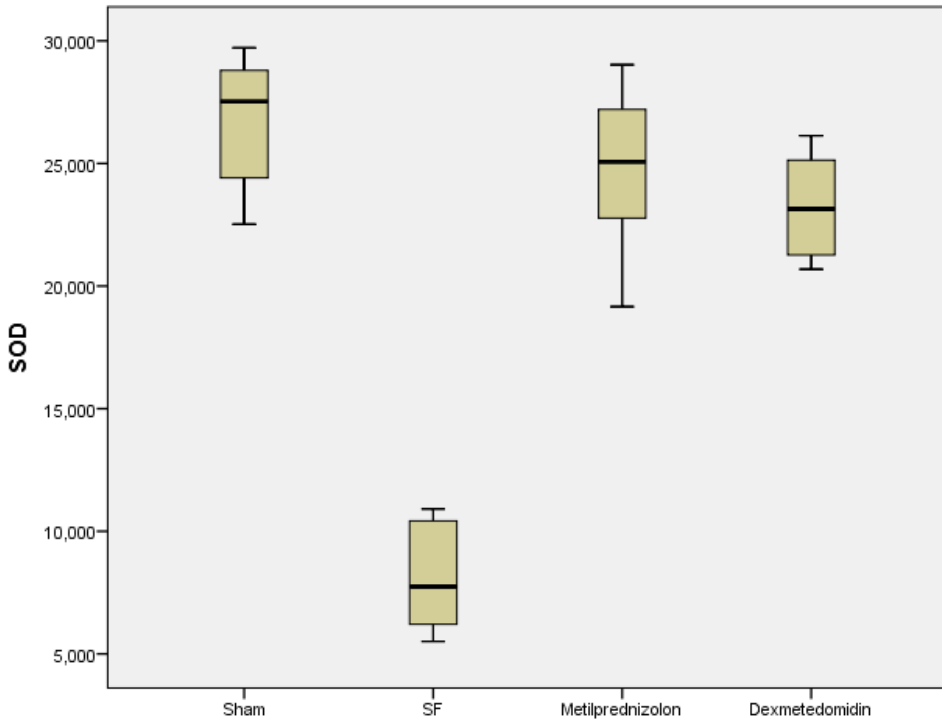
Doku SOD analizi: Ortalama doku SOD değerleri sham ve SF grupları arasında anlamlı olarak farklı bulunmuştur; TBH sonrası hasarlı dokuda oksidatif strese bağlı olarak SOD değerlerinin düştüğü anlaşılmaktadır. Buna ek olarak SOD değerleri açısından SF grubu, MP ve DEX gruplarıyla karşılaştırıldığında değerlerin yine anlamlı olarak düşük olduğu görülmüştür. Bu da hem metilprednizolonun hem de dexmedetomidinin travma sonrası SOD aktivitesini artırarak beyni oksidatif stresten koruduğunu göstermektedir. (Şekil 3)



Şekil 1. Caspaz-3 değerlerinin sham ve deney gruplarındaki dağılımı



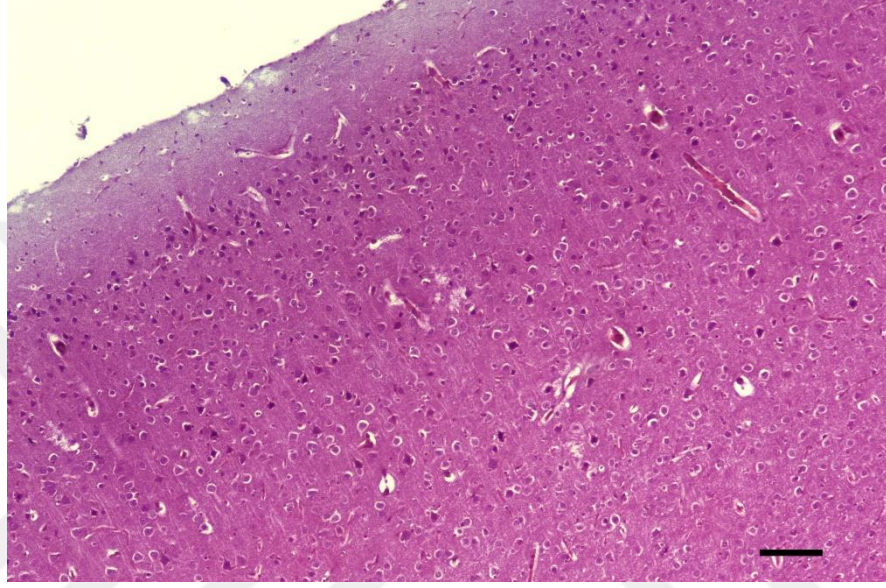
Şekil 2. MDA değerlerinin sham ve deney gruplarındaki dağılımı



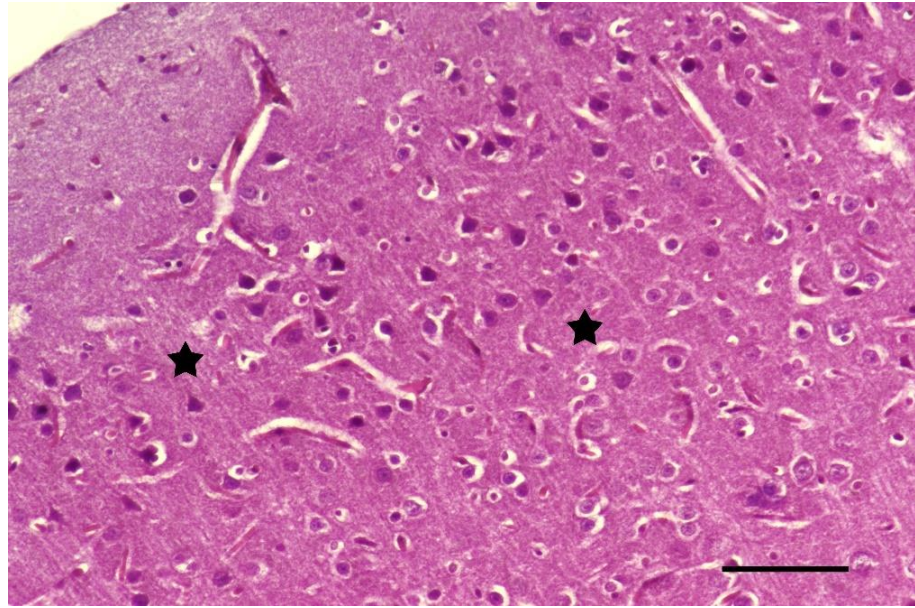
Şekil 3. SOD değerlerinin sham ve deney gruplarındaki dağılımı

4.2. HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME

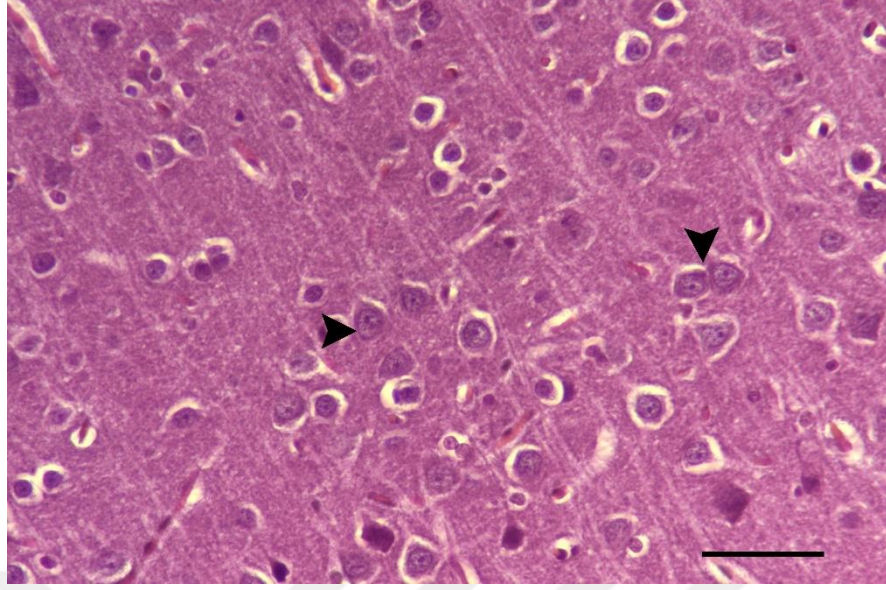
Sham grubuna ait hematoksilin-eozin boyalı kesitlerde kortekste nöronlar ve nöropil normal görünümüne sahipti (Resim 1). Nöropilde spongiyozis bulgusuna rastlanmadı (Resim 2). Nöronların ökromatin çekirdeklerinin sınırları düzenli, kromatin dağılımı normal ve çekirdekçik belirgin olarak izlendi (Resim 3).



Resim 1. Sham grubuna ait ışık mikrografta serebral korteks genel görünümü. Boya: Hematoksilin-Eozin, Büyütme: x10, Bar: 100µm

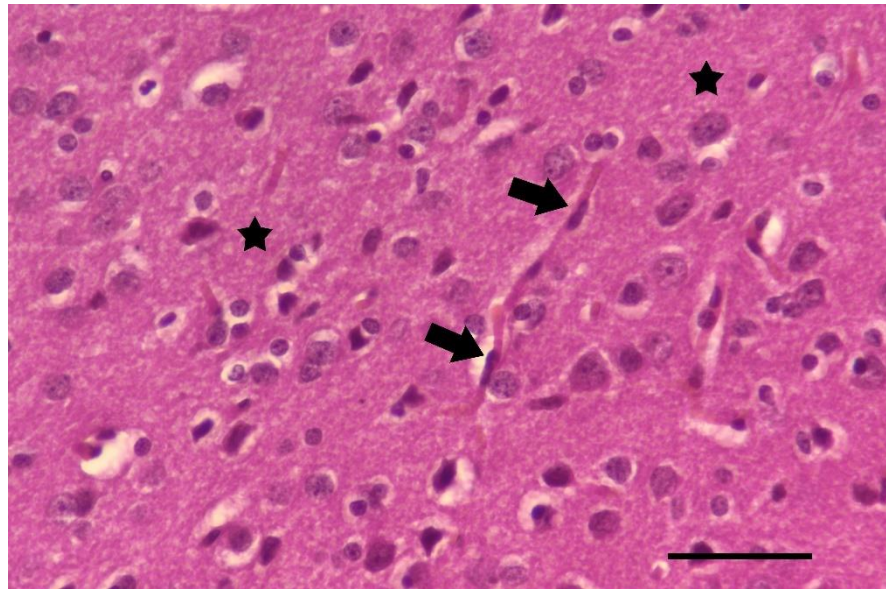


Resim 2. Sham grubuna ait ışık mikrografta nöropil (yıldızlar) normal görünümüne sahipti. Boya: Hematoksilin-Eozin, Büyütme: x20, Bar: 100µm



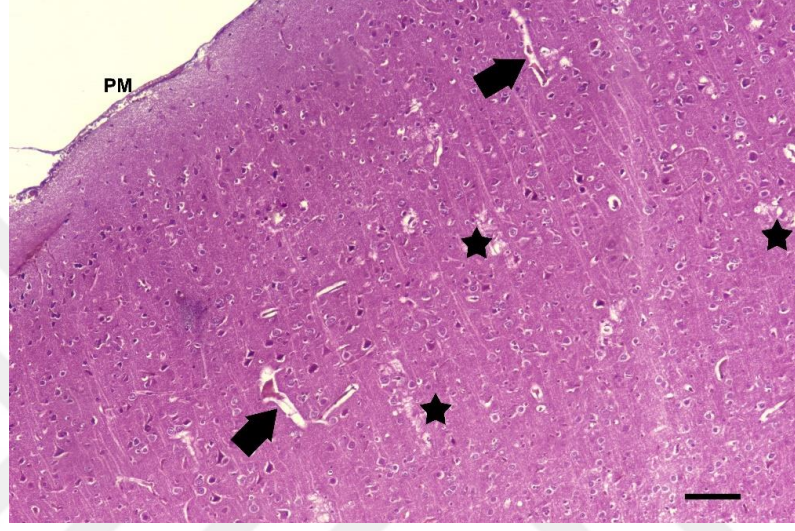
Resim 3. Sham grubuna ait ışık mikrografta nöronlar (ok başları) ökromatin çekirdekleri ile normal görünümüne sahipti. Boya: Hematoksilin-Eozin, Büyütme: x40, Bar: 50 μ m

Sham grubunda beyin kapiller endotel bütünlüğü normaldi, perivasküler ödem yoktu, intraserebral hemoraji bulgusuna rastlanmadı. Glial hücre sayısı ve görünümleri normal olarak izlendi (Resim 4).

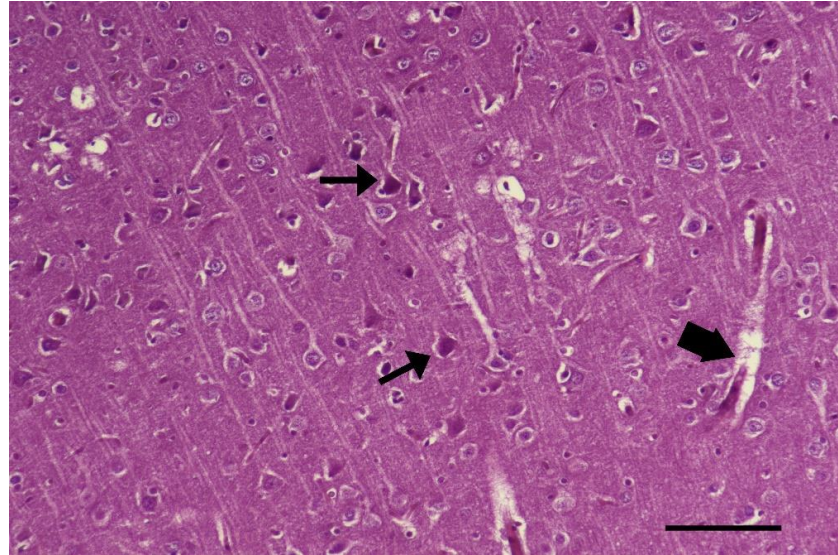


Resim 4. Sham grubuna ait ışık mikrografta kapillerler (kalın oklar) ve nöropil (yıldızlar) normal görünümüne sahipti. Boya: Hematoksilin-Eozin, Büyütme: x40, Bar: 50 μ m

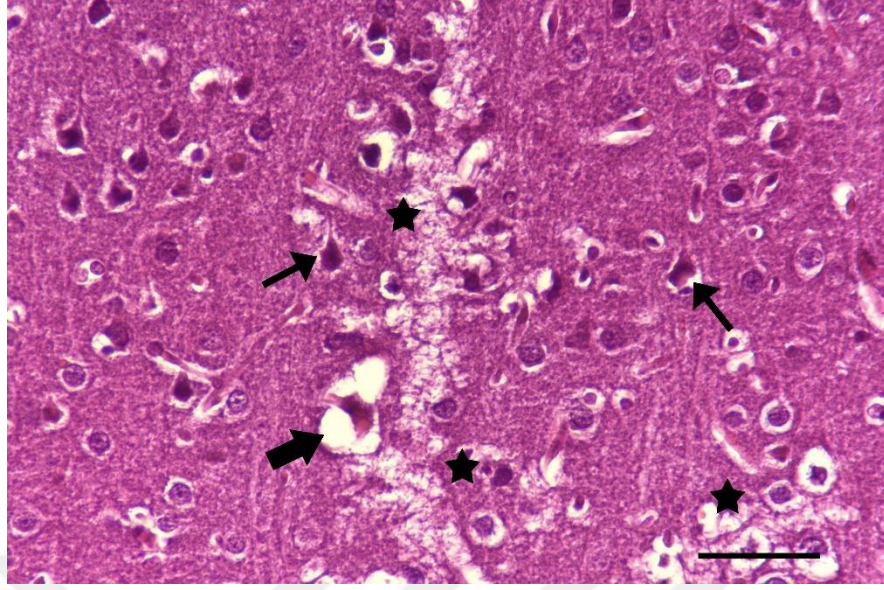
Serum Fizyolojik grubunda nöropilde belirgin ödem ve vakuolizasyon (spongiozis) ile perivasküler ödem görülmekteydi (Resim 5,7). Nöronlarda; çekirdeklerinde hiperkromazi ve piknozis, sitoplazmada mitokondriyal metabolizma disfonksiyonunun belirtisi olan eozinofilik dejenerasyon (= red nöron) izlendi. Eozinofilik nöronlarda çekirdek koyu bazofilik, kondanse kromatinli ve büzüşmüş olarak görüldü (Resim 6-10).



Resim 5. Serum Fizyolojik grubuna ait ışık mikrografta nöropilde yaygın spongiyozis (yıldızlar) ve perivasküler ödem (kalın oklar) mevcuttu, PM (Piamater). Boya: Hematoksilin-Eozin, Büyütme: x10, Bar: 100µm

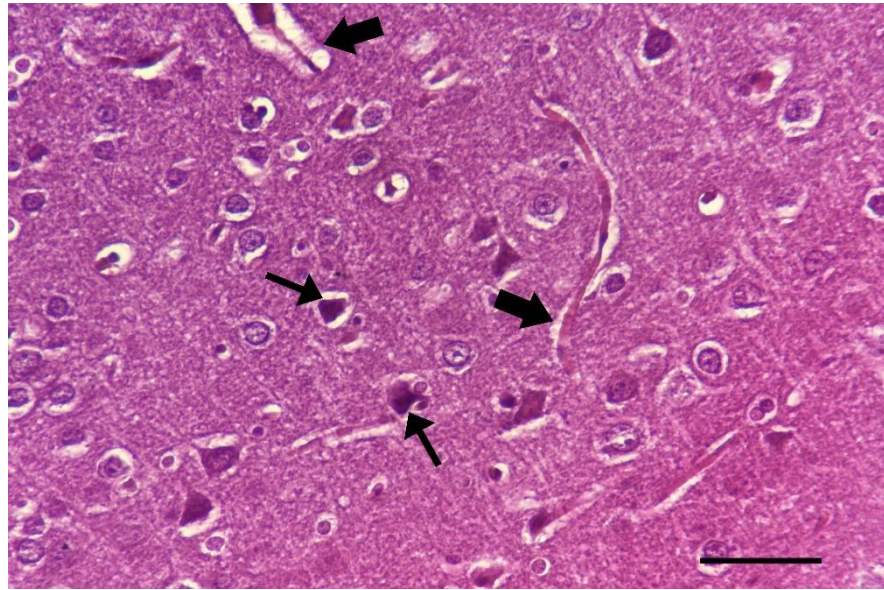


Resim 6. Serum Fizyolojik grubuna ait ışık mikrografta dejenere eozinofilik nöronlar (oklar), Perivasküler ödem (kalın ok). Boya: Hematoksilin-Eozin, Büyütme: x20, Bar: 100µm

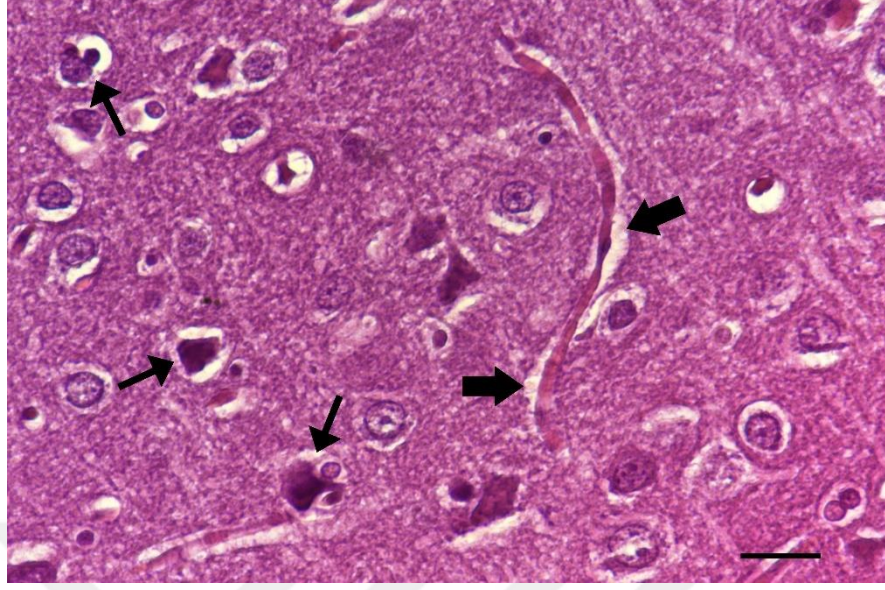


Resim 7. Serum Fizyolojik grubuna ait ışık mikrografta dejenere eozinofilik nöronlar (oklar), perinöral ödem (kalın ok), spongiyozis (yıldızlar). Boya: Hematoksilin-Eozin, Büyütme: x40, Bar: 50 μ m

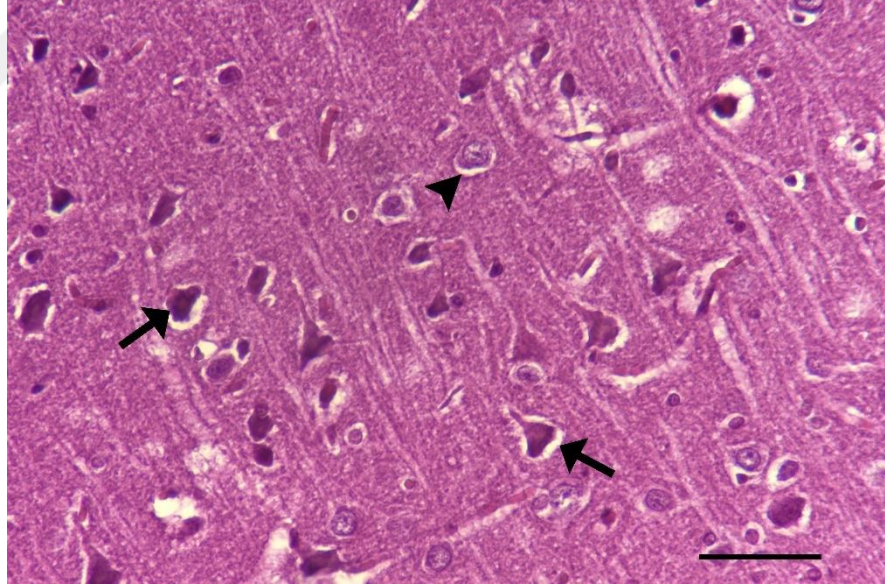
Serum Fizyolojik grubunda hasarlı nöronların etrafını birden fazla sayıda oligodendroglia hücrelerinin çevrelediği (satellitosis) göze çarpmaktaydı (Resim 8-9). Ayrıca damar çevresinde astrosit ayakçıklarındaki açılmalar nedeniyle belirgin perivasküler ödem vardı (Resim 8-10).



Resim 8. Serum Fizyolojik grubuna ait ışık mikrografta dejenere eozinofilik nöronlarda satellitosis (oklar), perivasküler ödem (kalın oklar). Boya: Hematoksilin-Eozin, Büyütme: x40, Bar: 50 μ m

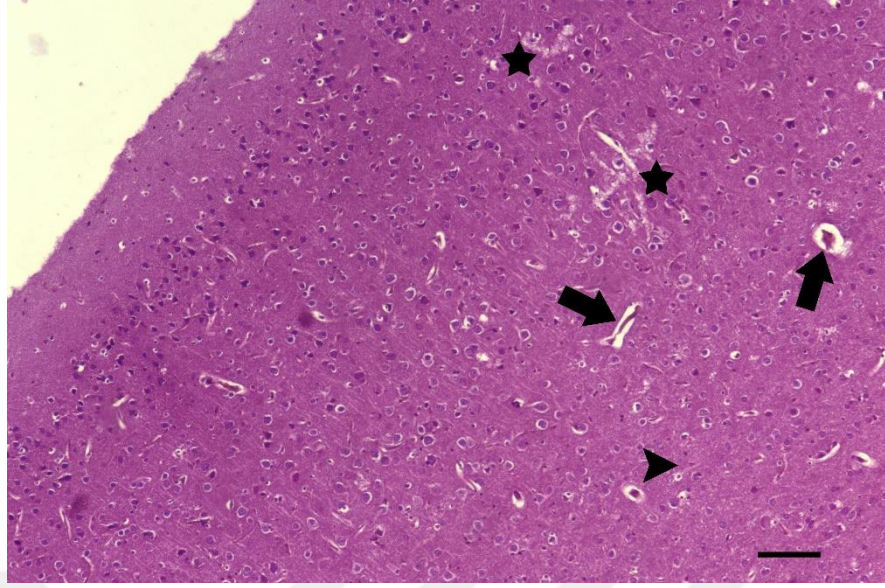


Resim 9. Serum Fizyolojik grubuna ait ışık mikrografta dejenere eozinofilik nöronlarda satellitosis (oklar), perivasküler ödem (kalın oklar). Boya: Hematoksilin-Eozin, Büyütme: x60, Bar: 20 μ m

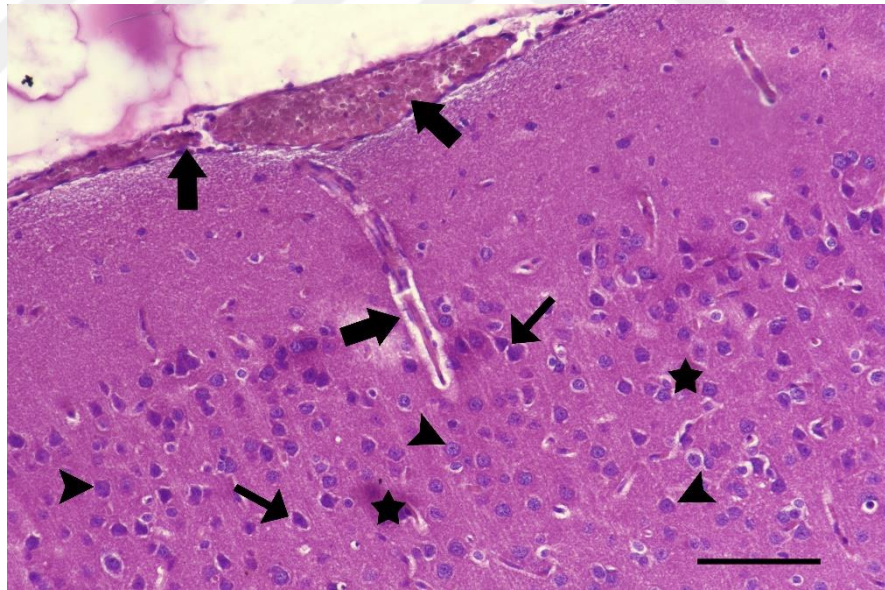


Resim 10. Serum Fizyolojik grubuna ait ışık mikrografta dejenere eozinofilik nöronlar (oklar) ve normal görünümüne sahip nöron (ok başı). Boya: Hematoksilin-Eozin, Büyütme: x40, Bar: 50 μ m

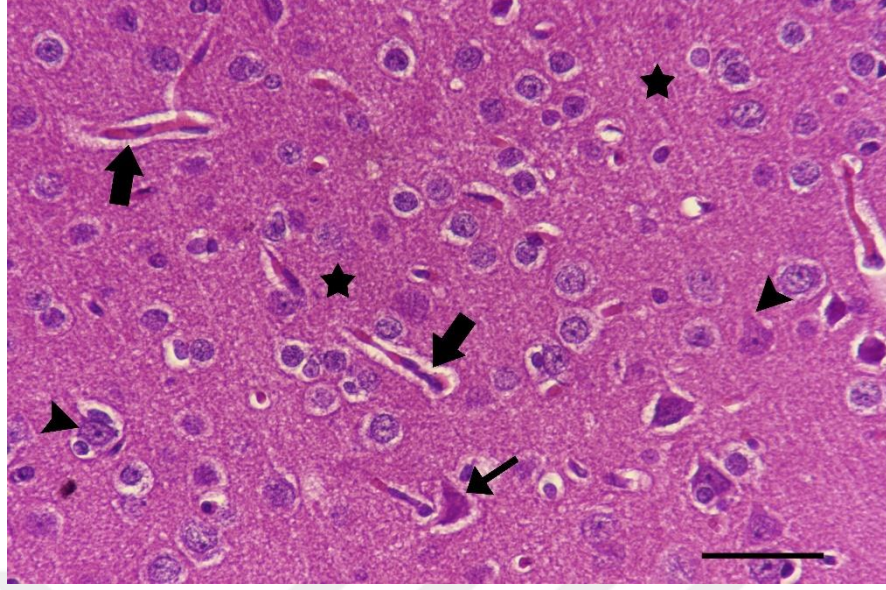
Metilprednizolon uygulanan grupta piamaterde damarlarda konjesyon ve staz vardı. Serebral kortekste perivasküler ödem izlendi. Nöropil ödemi serum fizyolojik grubuna göre daha hafifti. Kortekste hasarlı red nöronların yanı sıra normal ökromatin çekirdek içeren nöronlar da izlendi (Resim 11-15).



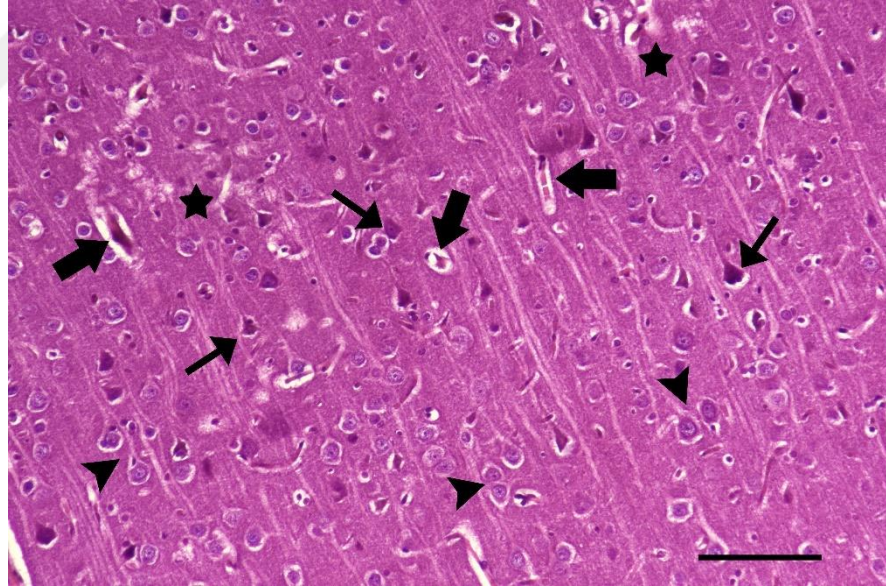
Resim 11. Metilprednizolon grubuna ait ışık mikrografta sağlıklı nöronlar (ok başı), perivasküler ödem (kalın oklar), nöropilde spongiyozis (yıldızlar). Boya: Hematoksilin-Eozin, Büyütme: x10, Bar: 100µm



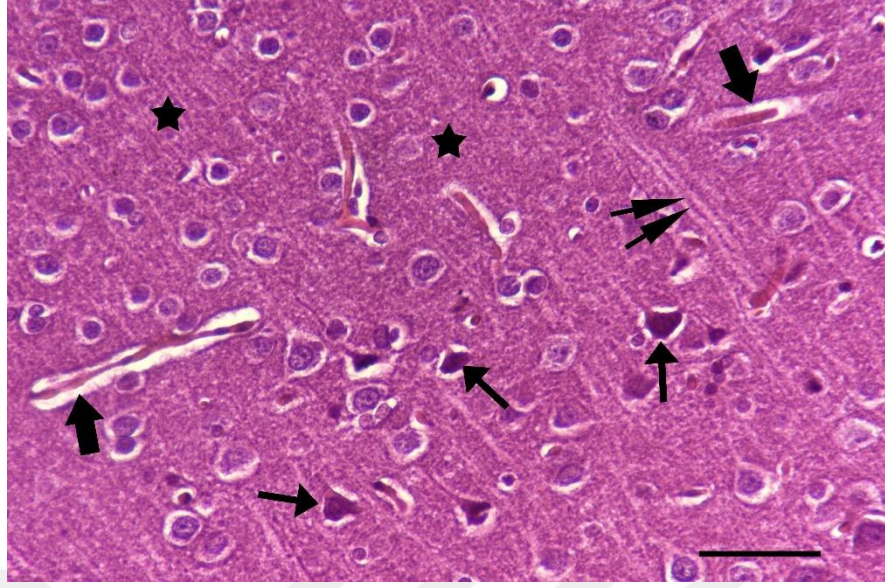
Resim 12. Metilprednizolon grubuna ait ışık mikrografta sağlıklı nöronlar (ok başı) ve dejenere nöronlar (oklar), perivasküler ödem ve piamaterde damar konjesyonu ve eritrosit stazı (kalın oklar), nöropil (yıldızlar). Boya: Hematoksilin-Eozin, Büyütme: x20, Bar: 100µm



Resim 13. Metilprednizolon grubuna ait ışık mikroyrafta sağlıklı nöronlar (ok başı) ve dejenere nöronlar (oklar), perivasküler ödem (kalın oklar), nöropil (yıldızlar). Boya: Hematoksilin-Eozin, Büyütme: x40, Bar: 50 μ m

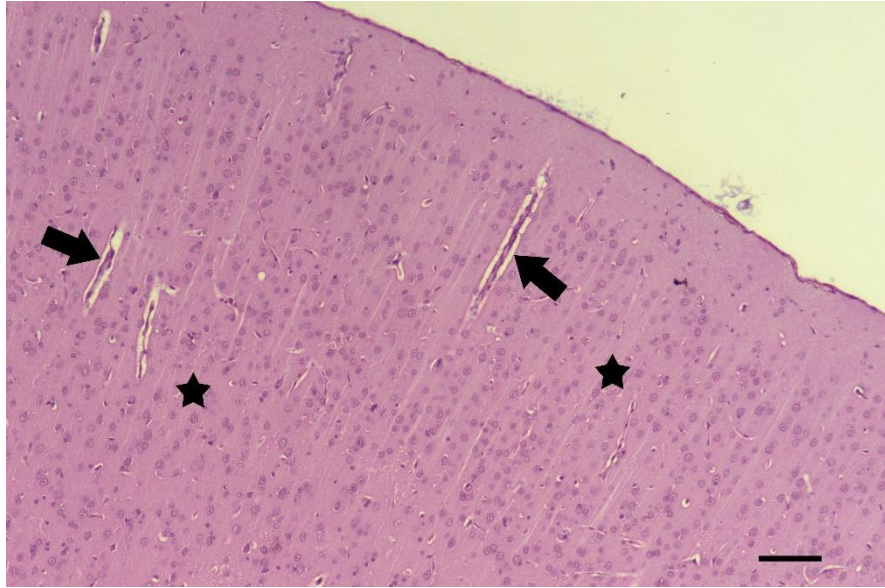


Resim 14. Metilprednizolon grubuna ait ışık mikroyrafta sağlıklı nöronlar (ok başı) ve dejenere nöronlar (oklar), perivasküler ödem (kalın oklar), nöropil (yıldızlar). Boya: Hematoksilin-Eozin, Büyütme: x20, Bar: 100 μ m

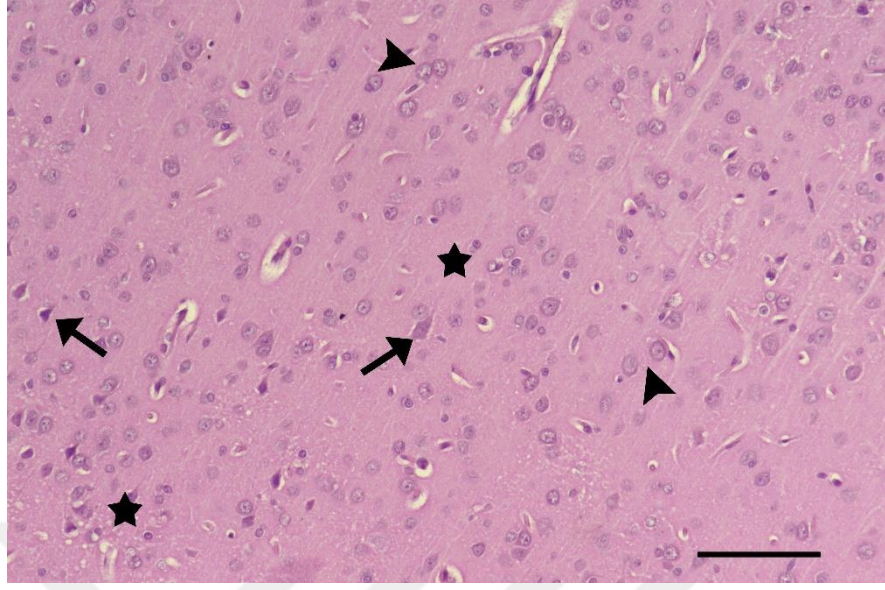


Resim 15. Metilprednizolon grubuna ait ışık mikrografta dejenere nöronlar (oklar), perivasküler ödem (kalın oklar), nöropil (yıldızlar). Boya: Hematoksilin-Eozin, Büyütme: x40, Bar: 50 μ m

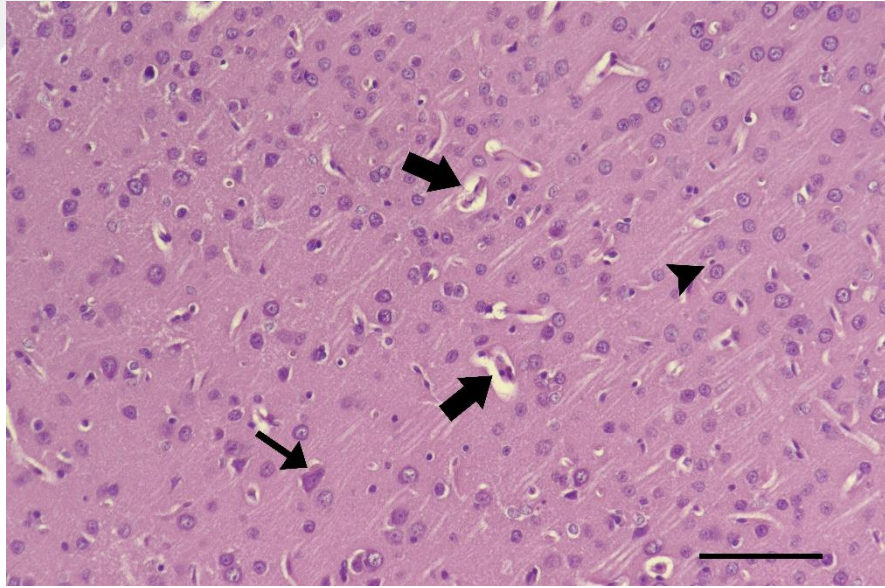
Dexmedetomidin uygulanan grupta perivasküler ödem metilprednizolon uygulanan gruba benzer düzeyde izlendi (Resim 16, 18). Kortekste hem normal hem de dejenere (red) nöronların sayısının sham grubuna yakın olduğu görüldü (Resim 17-20).



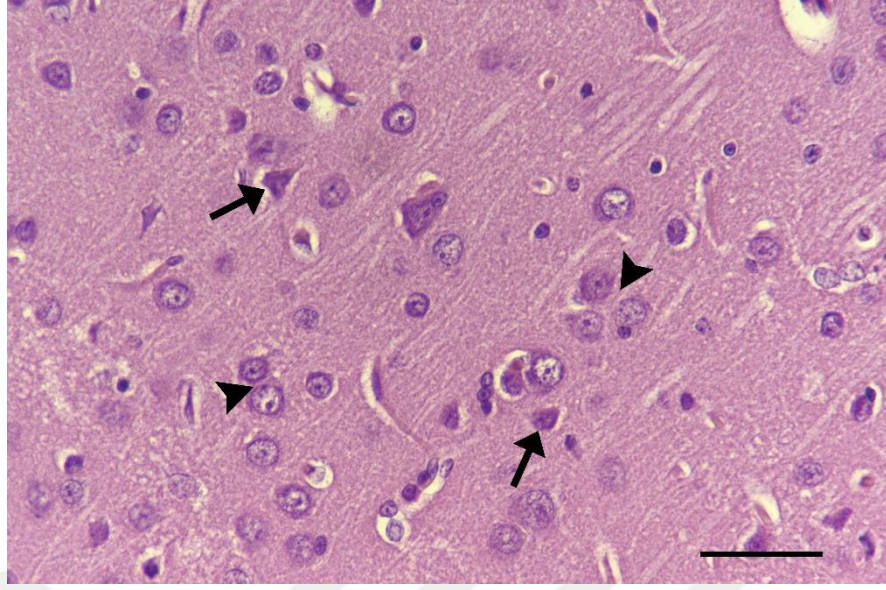
Resim 16. Dexmedetomidin grubuna ait ışık mikrografta perivasküler ödem (kalın oklar) ve nöropil (yıldızlar). Boya: Hematoksilin-Eozin, Büyütme: x10, Bar: 100 μ m



Resim 17. Dexmedetomidin grubuna ait ışık mikroyrafta nöropilde spongiyozis (yıldızlar), sağlıklı nöronlar (ok başları) ve dejenere nöronlar (oklar). Boya: Hematoksilin-Eozin, Büyütme: x20, Bar: 100µm

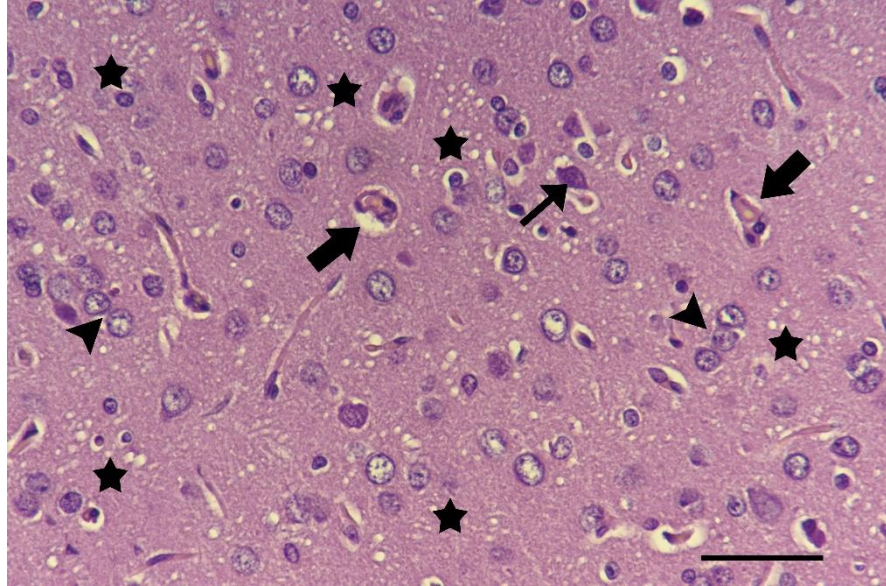


Resim 18. Dexmedetomidin grubuna ait ışık mikroyrafta sağlıklı nöronlar (ok başı) ve dejenere nöronlar (oklar), perivasküler ödem (kalın oklar). Boya: Hematoksilin-Eozin, Büyütme: x20, Bar: 100µm



Resim 19. Dexmedetomidin grubuna ait ışık mikrografta ökromatin çekirdek ve belirgin çekirdekçik içeren sağlıklı nöronlar (ok başları) ve dejenere nöronlar (oklar). Boya: Hematoksilin-Éozin, Büyütme: x40, Bar: 50µm

Nöropil ödemi ve yaygın vakuolizasyon bazı deneklere ait kesitlerde belirgindi, nöropilde soluk boyanma ve hücreler arası mesafenin arttığı izlendi (Resim 20).



Resim 20. Dexmedetomidin grubuna ait ışık mikrografta sağlıklı nöronlar (ok başları) ve dejenere nöronlar (ok) ile nöropil ödemi ve yaygın vakuolizasyon (yıldızlar). Boya: Hematoksilin-Éozin, Büyütme: x40, Bar: 50µm

Sham ve deney gruplarında histomorfolojik beyin hasarı parametre skorlarının ortancaları (minimum-maksimum) alınarak istatistiksel olarak değerlendirildi (Tablo 6).

Tablo 6. Sham ve Deney Gruplarına ait Beyin Hasarı Histomorfolojik Skorlama Sonuçları

min-max (0-3)	Perinöral Ödem (0-3)	Perivasküler Ödem (0-3)	Satellitosis (0-3)	Spongiosis (0-3)	İntraserebral hemoraji (0-3)
Sham	0 (0-1)	1 (0-1)	0 (0-1)	0 (0-1)	0
Serum Fizyolojik	2 (2-3)	2,5 (2-3)	1,5 (0-2)	1,5 (1-2)	0
Metilprednizolon	1,5 (1-2)	2 (2-3)	1 (0-2)	1 (0-2)	0
Dexmedetomidin	1 (0-1)	1,5 (1-3)	0,5 (0-1)	1,5 (0-3)	0
p değeri	0,001	0,003	0,074	0,075	-

Satellitosis ve Spongiosis: Satellitosis ve Spongiosis açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). TBH sonrası uygulanan SF, MP ve DEX'in kafa travması sonrası gelişen satellitozis ve spongiozis üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığı görülmüştür.

İntraserebral Hemoraji: Grupların hiçbirinde intraserebral hemoraji gözlemlenmedi.

Perinöral Ödem: Perinöral ödem açısından sadece Sham ve Dexmedetomidin grupları arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p:0,269$). Diğer tüm ikili grup karşılaştırmalarında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttur ($p<0,05$). Deksmetomidin ve Sham gruplarında en düşük ödem değerleri saptandı. Bu da TBH sonrası hasarlı dokuda perinöral ödem geliştiğini ve dexmedetomidinin kafa travması sonrası gelişen bu perinöral ödem üzerinde anlamlı iyileşme sağladığını göstermektedir.

Perivasküler Ödem: Perivasküler ödem açısından istatistiksel olarak anlamlı fark “sham grubundan” kaynaklanmaktadır. Bu grubun ödem değerleri diğer üç gruptan düşüktür ve sham grubu diğer gruplar ile karşılaştırıldığında $p<0,05$ saptandı. Sham grubu dışındaki grupların ikili karşılaştırılmasında ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Burada da TBH sonrası uygulanan SF, MP ve DEX’in kafa travması sonrası gelişen perivasküler ödem üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığı görülmüştür.

Tablo 7. Sham ve Deneş Grublarına Ait Normal ve Dejenere Nöron Sayıları

	Normal (Ort±SD)	Dejenere (Ort±SD)	Toplam (Ort±SD)
Sham	5,3 ± 2,4	2,4 ± 2,0	7,7 ± 2,7
Serum Fizyolojik	2,1 ± 2,0	6,3 ± 3,7	8,4 ± 3,5
Metilprednizolon	4,6 ± 3,3	2,8 ± 2,6	7,4 ± 3,3
Deksmedetomidin	6,1 ± 3,4	1,8 ± 1,6	8,0 ± 3,4
p değeri	<0,001	<0,001	0,332

Sham ve deneş gruplarında normal ve dejenere nöron sayıları ortalamaları (\pm standart sapma) alınarak değerlendirildi.

Normal Hücre Sayısı: Normal hücre sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark SF grubundan kaynaklanmaktadır. Bu grubun normal hücre sayısı değerleri diğer üç gruptan düşüktür ve serum fizyolojik grubu diğer gruplar ile karşılaştırıldığında; $p<0,001$ saptandı. Serum fizyolojik grubu dışındaki grupların ikili karşılaştırılmasında ise sadece Metilprednizolon ve Deksmedetomidin grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p:0,006$). Bu değerlere göre kafa travması sonrası dexmedetomidin uygulamasının hasarlı beyin dokusundaki normal hücrelerin sayısının korunmasında anlamlı etkisi olduğu görülmüştür; ancak metilprednizolon uygulaması normal hücrelerin korunmasına katkıda bulunmamıştır.

Dejenere Hücre Sayısı: Dejenere hücre sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark SF grubundan kaynaklanmaktadır. Bu grubun dejenere hücre sayısı değerleri diğer üç gruptan yüksektir ve SF grubu diğer gruplar ile karşılaştırıldığında

$p < 0,001$ saptandı. SF grubu dışındaki grupların ikili karşılaştırılmasında ise sadece Metilprednizolon ve Deksmetomidin grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p:0,028$). Buna göre, kafa travması sonrası dexmedetomidin uygulanan ratlarda dejenere hücre sayısının anlamlı olarak düşük bulunduğu, ancak metilprednizolonun dejenere hücre sayısını azaltmakta etkili olmadığı anlaşılmıştır.

Toplam Hücre Sayısı: Toplam hücre sayıları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Sonuç olarak; Deksmetomidin grubunda normal hücre sayısı en fazla / dejenere hücre sayısı en az olarak saptanmıştır. Deksmetomidin grubu istatistiksel olarak metilprednizolon ve serum fizyolojik gruplarından farklıdır. (Deksmetomidin grubu, sham grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı; normal hücre için p değeri:0,215 , dejenere hücre için p değeri:0,068). Normal ve dejenere hücre sayıları açısından travma uygulanmayan sham grubu ve travma sonrası dexmedetomidin uygulanan grup arasında belirgin bir fark görülmemiş olması de dexmedetomidinin buradaki etkinliğini göstermiştir.

5. TARTIŞMA

TBH, akut hasar periyodunda beyin disfonksiyonuna dair semptom ve bulgu yaratan bir dış fiziksel kuvvet sonrası beyin fonksiyonlarında ve/veya yapılarında bozulma olarak tanımlanır (87). TBH primer ve sekonder hasar olarak iki gruba ayrılmıştır. Primer hasar mekanik kuvvetlerin beyin dokusunda yarattığı hasar olarak belirtilirken, sekonder hasar ise bu mekanik hasarı takip eden biyomoleküler ve biyofizik değişikliklerdir (88). İlk gelişen hasar sadece direkt travma sonucunda değil aynı zamanda bu travmaya bağlı olarak ya da olmaksızın ortaya çıkan akselerasyon, deselerasyon veya rotasyonel kuvvetler sonucu da gelişebilir. Biyomekanik teoriler lineer akselerasyon ve rotasyonel kafa hareketi olmak üzere iki eylemsizlik teorisinden bahseder. Temel olarak lineer akselerasyon kuvvetlerinin yüzeysel beyin lezyonlarına yol açtığı ve rotasyonel hareketlerin ise derin serebral lezyonlara ve konküzyonlara yol açtığı kabul edilmiştir (89).

Günümüzde intrakraniyal basıncı kontrol edebilmek için farmakolojik sedasyon uygulanması ağır TBH’de ilk aşama tedavi olarak uygulanmaktadır. TBH hastasında kullanılacak ideal sedatif ajanın; hızlı etkili olması, kısa eliminasyon yarı ömürlü olması, seri klinik muayenelere olanak sağlayabilmesi, doz bağımlı olarak yeterli sedasyona ulaştırabilmesi, nöroprotektif olması, anti-epileptik-analjezik etkilerinin olması ve diğer majör organ sistemleri üzerinde yan etki yaratmaması gerekmektedir. Ancak sıklıkla kullanılan propofol ve benzodiazepinler gibi ajanlar; seri nörolojik muayenelere olanak vermemekte, ciddi solunum depresyonu ve hipotansiyona sebep olmakta ve yoğun bakım ünitelerinde entübasyonda geçirilen süreyi uzatmaktadır (90). GABA_A reseptörü üzerinden etkinlik gösteren propofol ve benzodiazepinlerin aksine DEX yüksek etkinlikte bir α_2 -adrenerjik reseptör agonisti olup eliminasyon yarı ömrü 2 saattir. Sedatif, analjezik ve anti-anksiyolitik etkileri ile yoğun bakım ünitelerinde ve klinik anestezide kullanılmaktadır. Buna ek olarak DEX’in inflamasyonu baskılayarak, anti-apoptotik sinyal yollarını aktive ederek ve nöronal otofajiyi inhibe ederek serebral iskemi/reperfüzyon hasarını azalttığı gösterilmiştir (91-93). DEX; inflamatuvar yollar, gen ekspresyonu, oksidatif stres

reaksiyonları, transmitter salınımı ve kanal aktivasyonu üzerindeki modülasyon etkileri gibi geniş etki mekanizması nedeniyle yaygın olarak araştırmalara konu olmaktadır (94). Biz de yaptığımız bu çalışmada TBH modellenen bir hayvan grubunda DEX'in nöroprotektif etkilerini hem biyokimyasal hem de histopatolojik belirli parametreleri göz önüne alarak inceledik.

Ratlarda serebral iskemi reperfüzyon hasarı üzerinde yapılan bir çalışmada, iskemiden kısa süre sonra verilen deksmedetomidinin beyin ödemi ile hipokampal nöron hasarını azalttığı ve fokal iskemi reperfüzyon hasarına bağlı fonksiyon kayıplarında iyileşme sağladığı gösterilmiştir. Burada deksmedetomidinin nöroprotektif etkisinin NF- κ B sinyal yolağının inhibe olarak serebral inflamasyonun azalması ile sağlandığı öne sürülmüştür (93). TBH üzerine ratlarda yapılan bir başka çalışmada ise deksmedetomidinin PI3K/Akt/mTOR sinyal yolağının aktivasyonu aracılığıyla dokudaki inflamatuvar ajanları baskılayarak nöroprotektif etki sağladığı gösterilmiştir (95).

Bir başka iskemi reperfüzyon hasarı üzerine yapılan rat çalışması da reperfüzyon başlangıcında uygulanan deksmedetomidinin, hypoxia-inducible factor -1 α (HIF-1 α) ekspresyonunu artırarak nöronal otofajiyi inhibe ettiğini ve böylece akut iskemik hasarda nöroprotektif etki gösterdiğini sunmuştur (92). Serebral iskemi üzerine yürütülen bir başka rat çalışmasında ise deksmedetomidinin rat hipokampusunda ve dorsal kök ganglion hücrelerinde TRPM2 ve TRPV1 kanallarını kapatarak hücre içine aşırı Ca²⁺ girişini önlediği, bu sayede de ROS üretimini azaltarak antioksidan ve nöroprotektif etki sağladığı gösterilmiştir (91).

Orta derece TBH'nin modellendiği bir başka hayvan çalışmasında DEX'in kortekste ve hipokampal dentat girusta nöronal hücre ölümünü engellediği, kortekste aksonal hasarı engellediği, hasarlı alanda sinaptik dejenerasyonu engellediği ve davranışsal çıktıları iyileştirdiği gösterilmiştir (96). Farklı bir hayvan çalışmasında ise DEX'in TBH'de erken nörolojik defisitleri düzelttiği, nötrofil infiltrasyonunu, mikroglyal aktivasyonu ve proinflamatuvar mediyatör ekspresyonunu azalttığı, kan beyin bariyerindeki bozukluğu giderdiği, hücrel apoptozisi azalttığı ve NF- κ B ile NLRP3 inflamazom aktivasyonunu inhibe ettiği kanıtlanmıştır (97).

Hücre döngülerinin ve apoptozisin regülasyonu TBH'nin hem patogenezinde hem de korunma mekanizmalarında önemli rol oynamaktadır. Hücre ölümü, hücre yapısı veya fonksiyonu üzerinde direkt bir hasar ile gerçekleşebildiği gibi apoptozis ile programlı hücre ölümü şeklinde de gerçekleşebilir. Bu nedenle hücre döngülerinin regülasyonu üzerinde yoğun çalışmalar yapılmaktadır Apoptotik yolların inhibitörlerinin bazı deneylerde TBH'de iyileşmede etkili olduğu gösterilmiştir (98). TBH sonrası orta şiddetli serebral kontüzyon hasarı, ilk 24 saat içerisinde fizyolojik prosesleri beklemeden nöronal apoptozise yol açmaktadır. IL dönüştürücü enzim ve efektör kaspaz olan kaspaz-3 apoptotik hücre ölümünün güvenilir bir belirteci olarak kullanılmaktadır (83). Bizim çalışmamızda travma sonrası SF uygulanan grupta Sham grubuna kıyasla doku kaspaz-3 aktivitesinin yüksek olduğu ve dolayısıyla da artmış apoptozis olduğu görülmüştür. Dexmedetomidin, ve benzer olarak da Metilprednizolon, doku kaspaz-3 aktivitesini düşürmüş ve beyni apoptozisin etkilerinden korumuştur. Yapılan bir çalışmada TBH sonrası DEX uygulamasının beyin ödemi azalttığı, nörolojik fonksiyonları iyileştirdiği ve bunu da bazı antiapoptotik mekanizmalar üzerinden sağladığı gösterilmiştir. Apoptozis ile ilişkili proteinler olan Bax, Bcl-2 ve HSP70'in ekspresyon düzeylerinin modülasyonunu sağladığı gözlenmiştir, bu da dexmedetomidinin antiapoptotik olarak gösterdiği etkinin temeli olarak düşünülebilir (99).

İlk travma sonrası hayatta kalan hastalarda mortalite ve morbiditenin belirleyicisi sekonder hasar sürecidir. Bir teoriye göre ekstraselüler alana eksitatör aminoasit salınımı sonrası gelişen hücre içi kalsiyum geçişi TBH'deki temel olaydır. Bu hücre içi kalsiyumdaki artış serbest oksijen radikallerinin reaksiyonlarını tetikler. Bu yüksek kalsiyum miktarı ve serbest radikallerin bulunuşu hücrede oldukça instabil bir çevre yaratarak nitrik oksit ve glutamat gibi eksitatör aminoasitlerin üretilip salınmasına neden olur. Nitrik oksit ise oksijen radikallerinin tepkimelerinde ve çevre hücrelerde lipid peroksidasyonunda yer alır (88).

Reaktif oksijen türleri (ROS) fizyolojik fonksiyonlarda önemli rol oynar. Bu ürünlerin gereğinden fazla üretimi ve buna ek olarak metabolizmanın antioksidan sistemlerinin bu artmış üretimi dengeleyememesi hücresel yapıların, lipidlerin, proteinlerin ve DNA, RNA gibi genetik materyallerin yıkımına neden olur. Oksidatif stres sonucu gelişen süreçte ortaya çıkan en yıkıcı basamaklardan biri lipid

peroksidasyonu olup bunu yenmede en etkili metodun lipid ve alkoksil radikallerinin hedef hücre membranında bulunan çoklu doymamış yağ asitleri ile etkileşimini önlemek olduğu bildirilmiştir (100). Lipid peroksidasyonu tepkimelerinin primer sonucu olarak ortaya hidroperoksitler çıkarken ikincil olarak başta malondialdehit (MDA) olmak üzere pek çok aldehit yan ürün ortaya çıkar. MDA bu tepkimelerin en mutajenik ürünü olmakla birlikte bu tepkimeleri ölçmek için de en sık kullanılan belirteçtir (101). Lipid peroksidasyonunu önlemek amacıyla kullanılan en iyi tedavi ajanlarından birisi yüksek doz metilprednizolondur. MP tedavisinin lipid peroksidasyonu üzerindeki faydaları klinik çalışmalarda ve deneysel spinal kord hasarı modellerinde gösterilmiştir (100, 102). İlk başlarda yapılan çalışmalarda MP'nin antioksidan aktivitesinin lipofilik etkinliğine bağlı olduğu düşünülmekteydi. Ancak daha sonra yapılan çalışmalarda nöroprotektif aktivitenin sadece lipofiliteye bağlı olmadığı, aynı zamanda MP'nin spinal kord hasarında aerobik metabolizma üzerinde de destekleyici etkileri olduğu gösterilmiştir. Buna ek olarak MP hücre içi Ca^{++} düzeylerini azaltmakta ve nörofilaman kaybına karşı da koruyucu etkinlik göstermektedir (103, 104). Deneysel ve klinik çalışmalarda MP'nin bu nöroprotektif etkilerinin yalnızca yüksek dozlarda ortaya çıktığı ve steroid reseptörleri aracılığıyla olan antiinflamatuvar etkilerinden bağımsız olduğu da gösterilmiştir (104, 105). Bizim çalışmamızda da önceki çalışmalara benzer olarak travma sonrası oksidatif strese bağlı olarak beyin dokusunda lipid peroksidasyonunun ve doku MDA düzeyinin arttığı görülmüştür. Ancak travma sonrası hem MP hem de DEX uygulanan gruplarda serum MDA düzeylerinin anlamlı ölçüde düştüğü izlenmiş, buna bağlı olarak da bu iki ajanın lipid peroksidasyonuna karşı TBH'de etkili rol oynadığı kanısına varılmıştır.

Vücuttaki gelişen oksidatif reaksiyonlara karşılık olarak başta süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz ve katalaz olmak üzere pek çok endojen antioksidan molekül de mevcuttur. SOD O_2^- radikalini düşük pH ortamında Cu^+ , Mn^{++} , Fe^{++} ve Ni^{++} gibi elementlerin varlığında H_2O_2 ve O_2 'ye dönüştürür. Sonrasında da bu süperoksit radikalinin dismutasyonu ile oluşan H_2O_2 de glutatyon peroksidaz ile H_2O 'ya dönüştürülerek detoksifiye edilir. Daha önceki çalışmalarda oksidatif stres sonucu gelişen moleküler hasarda antioksidan enzim aktivitesinin de azaldığı gösterilmiştir (102). TBH modellenen en eski hayvan çalışmalarında Cu/Zn

SOD üzerine çalışılmış ve posttravmatik mikrovasküler disfonksiyonun TBH ile tetiklenen araşidonik asit kaskadı sonucu açığa çıkan serbest O_2^- radikali tarafından başlatıldığı ortaya konulmuştur. Aynı zamanda bu çalışmalarda SOD uygulamasının bu posttravmatik mikrovasküler disfonksiyonu önlediği de gösterilmiştir (106). Ayrıca Cu/Zn SOD'yi fazla eksprese eden transgenik farelerle yapılan deneysel çalışmalarda bu farelerin TBH patofizyolojisine ve nörodejenerasyona karşı anlamlı ölçüde korunmakta olduğu gösterilmiştir. Kan beyin bariyeri geçirgenliği ve beyin ödemi gibi akut hasarlanmalar belirgin olarak azalmış ve kronik nörolojik defisitler açısından da anlamlı iyileşme görülmüştür (107-109). Bizim çalışmamızda da Sham grubundan farklı olarak travma sonrası SF uygulanan grupta oksidatif stres sonrası doku SOD düzeylerinde belirgin azalma görülürken travma sonrası MP ve DEX uygulanan iki grupta da SOD düzeylerinin SF grubuna göre anlamlı yüksek olduğu, bu iki ajanın da antioksidan etkinlik gösterdiği belirlenmiştir.

TBH sonrası gelişen biyokimyasal değişimlerin yanı sıra çalışmamızda histopatolojik olarak beyin dokularındaki değişimleri de araştırdık. Işık mikroskopisinde hemotoksilin-eozin boyama sonrası gerçekleştirilen değerlendirmede dokulardaki normal ve dejenere nöron sayılarına ek olarak perinöral ödem, perivasküler ödem, satellitozis, spongiosis ve intraserebral hemoraji açısından da değerlendirme yapıldı. İncelemelerde astrosit ayakçıklarındaki açılmalar nedeniyle ortaya çıkan damar çevresindeki geniş beyaz alanlar perivasküler ödem göstergesi olarak kan beyin bariyerinin hasar gördüğüne işaret edebilir. Red (dejenere) nöron sayısı artışı, spongiosis (nöropil ödemi ve yaygın vakuolizasyon), satellitozis şiddeti ve varlığı travmatik beyin hasarının bulgusu olarak değerlendirilebilir. Hiçbir grupta intraserebral hemorajiye rastlanmazken gruplar arasında satellitozis ve spongiosis açısından da anlamlı fark saptanmadı. Sham grubu ile karşılaştırıldığında travma sonrası SF ve MP uygulanan grupta perinöral ödem açısından anlamlı fark saptanmazken, DEX uygulanan grupta anlamlı fark izlenmesi DEX'in perinöral ödemin düzeltilmesinde faydalı olduğunu; ancak MP'nin bu noktada bir etkisinin olmadığını da bizlere göstermiştir. Perivasküler ödem açısından değerlendirildiğinde ise Sham grubu dışındaki gruplarda anlamlı bir fark görülmemiş; bu da MP ve DEX uygulamalarının perivasküler ödem üzerinde bir etkisi olmadığını göstermiştir. Toplam dejenere ve normal hücre sayıları açısından

değerlendirildiğinde ise yine Sham grubu ile yapılan karşılaştırmalarda yalnızca DEX grubu ile arasında anlamlı bir fark saptanmaması DEX'in nöroprotektif etki gösterdiğini; ancak MP'nin dejenere hücre sayısını azaltmada ya da normal hücre sayısını korumada herhangi bir etkisinin bulunmadığını da ortaya koymuştur.

Bu çalışmada hem biyokimyasal hem de histopatolojik sonuçlardan yola çıkarak Dexmedetomidin maddesinin ratlarda oluşturulan travmatik beyin hasarı modelinde antiapoptotik ve antioksidan özellik göstererek nöroprotektif bir ajan olduğu ortaya konmuştur. Ancak her çalışmada olduğu gibi bizim çalışmamızın da bazı kısıtlamaları mevcuttur. Denek sayısının artırılması, örneklerin kısa dönemde toplanmayarak deneklerin uzun dönem takiplerinin yapılması, daha farklı biyokimyasal ve histopatolojik parametrelerin de değerlendirilmesi ve farklı dozlarda DEX etkinliğinin araştırılması daha detaylı ve kesin sonuçlar alınmasında faydalı olacaktır. Ayrıca bu çalışmanın klinik bir çalışma ile desteklenerek hastalar üzerinde de yürütülmesi DEX'in nöroprotektif etkilerini değerlendirmede çok daha yol gösterici olacaktır.

6. SONUÇ

Dexmedetomidin maddesi keşfinden bu yana pek çok çalışmada ve klinik ortamda hem sedasyon etkileri hem de nöroprotektif etkileri açısından araştırılmıştır. Bu çalışmada ise farklı biyokimyasal ve histopatolojik parametreler araştırılarak travmatik beyin hasarı üzerinde antiapoptotik ve antioksidan özellikleriyle nöroprotektif etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Bu verilerin ışığında dexmedetomidinin travmatik beyin hasarı hastalarında nörolojik kötüleşmeyi engellemek, nörolojik iyileşmeyi hızlandırmak ve nörolojik sekellerin düzelmesini sağlamak amacıyla kullanılabilir bir ajan olduğu kanısındayız. Çalışmamızın ileride daha farklı ve kapsamlı araştırmalara yol gösterici olmasını umut ediyoruz.

7. KAYNAKLAR

1. Menon DK, Schwab K, Wright DW, Maas AI, Demographics, Clinical Assessment Working Group of the I, et al. Position statement: definition of traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil.* 2010;91(11):1637-40. doi: 10.1016/j.apmr.2010.05.017. PubMed PMID: 21044706.
2. Maas AI, Menon DK, Adelson PD, Andelic N, Bell MJ, Belli A, et al. Traumatic brain injury: integrated approaches to improve prevention, clinical care, and research. *The Lancet Neurology.* 2017;16(12):987-1048.
3. Nguyen R, Fiest KM, McChesney J, Kwon CS, Jette N, Frolkis AD, et al. The International Incidence of Traumatic Brain Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Can J Neurol Sci.* 2016;43(6):774-85. Epub 20160927. doi: 10.1017/cjn.2016.290. PubMed PMID: 27670907.
4. Maas AI, Stocchetti N, Bullock R. Moderate and severe traumatic brain injury in adults. *Lancet Neurol.* 2008;7(8):728-41. doi: 10.1016/S1474-4422(08)70164-9. PubMed PMID: 18635021.
5. Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness: a practical scale. *The Lancet.* 1974;304(7872):81-4.
6. O'Leary R A, Nichol AD. Pathophysiology of severe traumatic brain injury. *J Neurosurg Sci.* 2018;62(5):542-8. Epub 20180522. doi: 10.23736/S0390-5616.18.04501-0. PubMed PMID: 29790727.
7. Khellaf A, Khan DZ, Helmy A. Recent advances in traumatic brain injury. *Journal of neurology.* 2019;266(11):2878-89.
8. Zhu Y-M, Wang C-C, Chen L, Qian L-B, Ma L-L, Yu J, et al. Both PI3K/Akt and ERK1/2 pathways participate in the protection by dexmedetomidine against transient focal cerebral ischemia/reperfusion injury in rats. *Brain research.* 2013;1494:1-8.
9. Ma D, Hossain M, Rajakumaraswamy N, Arshad M, Sanders RD, Franks NP, et al. Dexmedetomidine produces its neuroprotective effect via the α 2A-adrenoceptor subtype. *European journal of pharmacology.* 2004;502(1-2):87-97.
10. Kawasaki T, Kawasaki C, Ueki M, Hamada K, Habe K, Sata T. Dexmedetomidine suppresses proinflammatory mediator production in human whole blood in vitro. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery.* 2013;74(5):1370-5.
11. Langlois JA, Rutland-Brown W, Wald MM. The epidemiology and impact of traumatic brain injury: a brief overview. *The Journal of head trauma rehabilitation.* 2006;21(5):375-8.
12. Faul M, Wald MM, Xu L, Coronado VG. Traumatic brain injury in the United States; emergency department visits, hospitalizations, and deaths, 2002-2006. 2010.
13. Finkelstein E, Corso PS, Miller TR. The incidence and economic burden of injuries in the United States: Oxford University Press, USA; 2006.

14. Peeters W, van den Brande R, Polinder S, Brazinova A, Steyerberg EW, Lingsma HF, et al. Epidemiology of traumatic brain injury in Europe. *Acta Neurochir (Wien)*. 2015;157(10):1683-96. Epub 20150814. doi: 10.1007/s00701-015-2512-7. PubMed PMID: 26269030; PubMed Central PMCID: PMC4569652.
15. Morrison G, Fraser DD, Cepinskas G. Mechanisms and consequences of acquired brain injury during development. *Pathophysiology*. 2013;20(1):49-57.
16. Tagliaferri F, Compagnone C, Korsic M, Servadei F, Kraus J. A systematic review of brain injury epidemiology in Europe. *Acta neurochirurgica*. 2006;148(3):255-68.
17. Nakase-Richardson R, Sherer M, Seel R, Hart T, Hanks R, Arango-Lasprilla J, et al. Utility of post-traumatic amnesia in predicting 1-year productivity following traumatic brain injury: comparison of the Russell and Mississippi PTA classification intervals. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2011;82(5):494-9.
18. Zhu G, Wang F, Liu W. Classification and prediction of outcome in traumatic brain injury based on computed tomographic imaging. *Journal of international medical research*. 2009;37(4):983-95.
19. Sherer M, Struchen M, Yablon S, Wang Y, Nick T. Comparison of indices of traumatic brain injury severity: Glasgow Coma Scale, length of coma and post-traumatic amnesia. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2008;79(6):678-85.
20. Hawryluk GW, Manley GT. Classification of traumatic brain injury: past, present, and future. *Handbook of clinical neurology*. 2015;127:15-21.
21. Saatman KE, Duhaime A-C, Bullock R, Maas AI, Valadka A, Manley GT. Classification of traumatic brain injury for targeted therapies. *Journal of neurotrauma*. 2008;25(7):719-38.
22. Marshall LF, Marshall SB, Klauber MR, van Berkum Clark M, Eisenberg HM, Jane JA, et al. A new classification of head injury based on computerized tomography. *Journal of neurosurgery*. 1991;75(Supplement):S14-S20.
23. Maas AI, Hukkelhoven CW, Marshall LF, Steyerberg EW. Prediction of outcome in traumatic brain injury with computed tomographic characteristics: a comparison between the computed tomographic classification and combinations of computed tomographic predictors. *Neurosurgery*. 2005;57(6):1173-82.
24. McGinn MJ, Povlishock JT. Pathophysiology of traumatic brain injury. *Neurosurgery Clinics*. 2016;27(4):397-407.
25. Kurland D, Hong C, Aarabi B, Gerzanich V, Simard JM. Hemorrhagic progression of a contusion after traumatic brain injury: a review. *Journal of neurotrauma*. 2012;29(1):19-31.
26. Pellot JE, De Jesus O. Cerebral Contusion. *StatPearls [Internet]*. 2021.
27. Ratnaik TE, Hastie H, Gregson B, Mitchell P. The geometry of brain contusion: relationship between site of contusion and direction of injury. *British journal of neurosurgery*. 2011;25(3):410-3.

28. Leijdesdorff HA, van Dijk JT, Krijnen P, Vleggeert-Lankamp CL, Schipper IB, Group RTCW-NR. Injury pattern, hospital triage, and mortality of 1250 patients with severe traumatic brain injury caused by road traffic accidents. *Journal of neurotrauma*. 2014;31(5):459-65.
29. Fernández-Abinader JA, González-Colón K, Feliciano CE, Mosquera-Soler AM. Traumatic brain injury profile of an elderly population in Puerto Rico. *Puerto Rico health sciences journal*. 2017;36(4):237-9.
30. Khairat A, Waseem M. Epidural hematoma. *StatPearls [Internet]*. 2021.
31. Bullock M, Chesnut R, Ghajar J, Gordon D, Hartl R, Newell DW, et al. Surgical management of traumatic brain injury. *Neurosurgery*. 2006;58(3):16-24.
32. Marklund N, Tenovuo O. *Pathophysiology of Severe Traumatic Brain Injury. Management of Severe Traumatic Brain Injury*: Springer; 2020. p. 35-50.
33. Van den Brink W, Zwienenberg M, Zandee S, Van der Meer L, Maas A, Avezaat C. The prognostic importance of the volume of traumatic epidural and subdural haematomas revisited. *Acta neurochirurgica*. 1999;141(5):509-14.
34. Zimmerman R, Bilaniuk L. Computed tomographic staging of traumatic epidural bleeding. *Radiology*. 1982;144(4):809-12.
35. Gennarelli TA, Thibault LE. Biomechanics of acute subdural hematoma. *The Journal of trauma*. 1982;22(8):680-6.
36. Bullock MR, Chesnut R, Ghajar J, Gordon D, Hartl R, Newell DW, et al. Surgical management of acute subdural hematomas. *Neurosurgery*. 2006;58(suppl_3):S2-16-S2-24.
37. Ryan CG, Thompson RE, Temkin NR, Crane PK, Ellenbogen RG, Elmore JG. Acute traumatic subdural hematoma: current mortality and functional outcomes in adult patients at a Level I trauma center. *The journal of trauma and acute care surgery*. 2012;73(5):1348.
38. Vezina G. Assessment of the nature and age of subdural collections in nonaccidental head injury with CT and MRI. *Pediatric radiology*. 2009;39(6):586-90.
39. Aguilar MI, Brott TG. Update in intracerebral hemorrhage. *The Neurohospitalist*. 2011;1(3):148-59.
40. Cepeda S, Gómez PA, Castaño-Leon AM, Martínez-Pérez R, Munarriz PM, Lagares A. Traumatic intracerebral hemorrhage: risk factors associated with progression. *Journal of neurotrauma*. 2015;32(16):1246-53.
41. Chang EF, Meeker M, Holland MC. Acute traumatic intraparenchymal hemorrhage: risk factors for progression in the early post-injury period. *Neurosurgery*. 2006;58(4):647-56.
42. Gennarelli TA. Mechanisms of brain injury. *J Emerg Med*. 1993;11 Suppl 1:5-11. PubMed PMID: 8445204.
43. Ropper AH, Gorson KC. Concussion. *New England Journal of Medicine*. 2007;356(2):166-72.

44. Giza CC, Kutcher JS, Ashwal S, Barth J, Getchius TS, Gioia GA, et al. Summary of evidence-based guideline update: evaluation and management of concussion in sports: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2013;80(24):2250-7.
45. Bazarian JJ, Mcclung J, Shah MN, Ting Cheng Y, Flesher W, Kraus J. Mild traumatic brain injury in the United States, 1998–2000. *Brain injury*. 2005;19(2):85-91.
46. Mullally WJ. Concussion. *The American journal of medicine*. 2017;130(8):885-92.
47. Su E, Bell M. Diffuse axonal injury. *Translational research in traumatic brain injury*. 2016;57:41.
48. Meythaler JM, Peduzzi JD, Eleftheriou E, Novack TA. Current concepts: diffuse axonal injury–associated traumatic brain injury. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 2001;82(10):1461-71.
49. Smith DH, Meaney DF, Shull WH. Diffuse axonal injury in head trauma. *The Journal of head trauma rehabilitation*. 2003;18(4):307-16.
50. Adams JH, Doyle D, Ford I, Gennarelli T, Graham D, McLellan D. Diffuse axonal injury in head injury: definition, diagnosis and grading. *Histopathology*. 1989;15(1):49-59.
51. Werner C, Engelhard K. Pathophysiology of traumatic brain injury. *BJA: British Journal of Anaesthesia*. 2007;99(1):4-9. doi: 10.1093/bja/aem131.
52. Rostami E, Engquist H, Enblad P. Imaging of cerebral blood flow in patients with severe traumatic brain injury in the neurointensive care. *Frontiers in neurology*. 2014;5:114.
53. Martin NA, Patwardhan RV, Alexander MJ, Africk CZ, Lee JH, Shalmon E, et al. Characterization of cerebral hemodynamic phases following severe head trauma: hypoperfusion, hyperemia, and vasospasm. *Journal of neurosurgery*. 1997;87(1):9-19.
54. Golding EM, Robertson CS, Bryan RM. The consequences of traumatic brain injury on cerebral blood flow and autoregulation: a review. *Clinical and experimental hypertension*. 1999;21(4):299-332.
55. Enevoldsen EM, Jensen FT. Autoregulation and CO2 responses of cerebral blood flow in patients with acute severe head injury. *Journal of neurosurgery*. 1978;48(5):689-703.
56. Bouzat P, Sala N, Payen J-F, Oddo M. Beyond intracranial pressure: optimization of cerebral blood flow, oxygen, and substrate delivery after traumatic brain injury. *Annals of intensive care*. 2013;3(1):1-9.
57. Johnston AJ, Steiner LA, Coles JP, Chatfield DA, Fryer TD, Smielewski P, et al. Effect of cerebral perfusion pressure augmentation on regional oxygenation and metabolism after head injury. *Critical care medicine*. 2005;33(1):189-95; discussion 255.
58. Chong ZZ, Li F, Maiese K. Oxidative stress in the brain: novel cellular targets that govern survival during neurodegenerative disease. *Progress in neurobiology*. 2005;75(3):207-46.

59. Yang L, Tao L-Y, Chen X-P. Roles of NF- κ B in central nervous system damage and repair. *Neuroscience bulletin*. 2007;23(5):307-13.
60. Weber JT. Altered calcium signaling following traumatic brain injury. *Frontiers in pharmacology*. 2012;3:60.
61. Donkin JJ, Vink R. Mechanisms of cerebral edema in traumatic brain injury: therapeutic developments. *Current opinion in neurology*. 2010;23(3):293-9.
62. Stokum JA, Gerzanich V, Simard JM. Molecular pathophysiology of cerebral edema. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2016;36(3):513-38.
63. McKee CA, Lukens JR. Emerging roles for the immune system in traumatic brain injury. *Frontiers in immunology*. 2016;7:556.
64. Simon DW, McGeachy MJ, Bayır H, Clark RS, Loane DJ, Kochanek PM. The far-reaching scope of neuroinflammation after traumatic brain injury. *Nature Reviews Neurology*. 2017;13(3):171-91.
65. Corrigan F, Mander KA, Leonard AV, Vink R. Neurogenic inflammation after traumatic brain injury and its potentiation of classical inflammation. *Journal of neuroinflammation*. 2016;13(1):1-12.
66. Gyoneva S, Ransohoff RM. Inflammatory reaction after traumatic brain injury: therapeutic potential of targeting cell–cell communication by chemokines. *Trends in pharmacological sciences*. 2015;36(7):471-80.
67. Kumar A, Loane DJ. Neuroinflammation after traumatic brain injury: opportunities for therapeutic intervention. *Brain, behavior, and immunity*. 2012;26(8):1191-201.
68. Schimmel SJ, Acosta S, Lozano D. Neuroinflammation in traumatic brain injury: A chronic response to an acute injury. *Brain circulation*. 2017;3(3):135.
69. Roy M, Sapolsky R. Neuronal apoptosis in acute necrotic insults: why is this subject such a mess? *Trends in neurosciences*. 1999;22(10):419-22.
70. Stoica BA, Faden AI. Cell death mechanisms and modulation in traumatic brain injury. *Neurotherapeutics*. 2010;7(1):3-12.
71. Zhang X, Chen Y, Jenkins LW, Kochanek PM, Clark RS. Bench-to-bedside review: Apoptosis/programmed cell death triggered by traumatic brain injury. *Critical care*. 2004;9(1):1-10.
72. GRAHAM SH, CHEN J, CLARK RS. Bcl-2 family gene products in cerebral ischemia and traumatic brain injury. *Journal of neurotrauma*. 2000;17(10):831-41.
73. Vella MA, Crandall ML, Patel MB. Acute management of traumatic brain injury. *Surgical Clinics*. 2017;97(5):1015-30.
74. Stein DM, Feather CB, Napolitano LM. Traumatic brain injury advances. *Critical care clinics*. 2017;33(1):1-13.

75. Gu J, Huang H, Huang Y, Sun H, Xu H. Hypertonic saline or mannitol for treating elevated intracranial pressure in traumatic brain injury: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Neurosurgical Review*. 2019;42(2):499-509.
76. Collaborators CT. Effect of intravenous corticosteroids on death within 14 days in 10 008 adults with clinically significant head injury (MRC CRASH trial): randomised placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2004;364(9442):1321-8.
77. Shakur H, Roberts I, Bautista R, Caballero J, Coats T, Dewan Y, et al. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2010;376(9734).
78. CRASH T. Effects of tranexamic acid on death, disability, vascular occlusive events and other morbidities in patients with acute traumatic brain injury (CRASH-3): a randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2019;394(10210):1713-23.
79. Cooper DJ, Rosenfeld JV, Murray L, Arabi YM, Davies AR, D'Urso P, et al. Decompressive craniectomy in diffuse traumatic brain injury. *New England Journal of Medicine*. 2011;364(16):1493-502.
80. Bhana N, Goa KL, McClellan KJ. Dexmedetomidine. *Drugs*. 2000;59(2):263-8.
81. Schoeler M, Loetscher PD, Rossaint R, Fahlenkamp AV, Eberhardt G, Rex S, et al. Dexmedetomidine is neuroprotective in an in vitro model for traumatic brain injury. *BMC neurology*. 2012;12(1):1-7.
82. Lewén A, Skoglösa Y, Clausen F, Marklund N, Chan PH, Lindholm D, et al. Paradoxical increase in neuronal DNA fragmentation after neuroprotective free radical scavenger treatment in experimental traumatic brain injury. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2001;21(4):344-50.
83. Springer JE. Apoptotic cell death following traumatic injury to the central nervous system. *BMB Reports*. 2002;35(1):94-105.
84. Yilmaz ER, Kertmen H, Gürer B, Kanat MA, Arikok AT, Ergüder BI, et al. The protective effect of 2-mercaptoethane sulfonate (MESNA) against traumatic brain injury in rats. *Acta neurochirurgica*. 2013;155:141-9.
85. Sun Y, Oberley LW, Li Y. A simple method for clinical assay of superoxide dismutase. *Clinical chemistry*. 1988;34(3):497-500.
86. Mena H, Cadavid D, Rushing EJ. Human cerebral infarct: a proposed histopathologic classification based on 137 cases. *Acta neuropathologica*. 2004;108:524-30.
87. Silver JM, McAllister TW, Arciniegas DB. *Textbook of traumatic brain injury: American Psychiatric Pub*; 2018.
88. Greve MW, Zink BJ. Pathophysiology of traumatic brain injury. *Mount Sinai Journal of Medicine: A Journal of Translational and Personalized Medicine: A Journal of Translational and Personalized Medicine*. 2009;76(2):97-104.

89. McLEAN AJ. Brain injury without head impact? *Journal of neurotrauma*. 1995;12(4):621-5.
90. Flower O, Hellings S. Sedation in traumatic brain injury. *Emergency medicine international*. 2012;2012.
91. Akpınar H, Nazıroğlu M, Övey İS, Çiğ B, Akpınar O. The neuroprotective action of dexmedetomidine on apoptosis, calcium entry and oxidative stress in cerebral ischemia-induced rats: Contribution of TRPM2 and TRPV1 channels. *Scientific reports*. 2016;6(1):1-13.
92. Luo C, Ouyang M-W, Fang Y-Y, Li S-J, Zhou Q, Fan J, et al. Dexmedetomidine protects mouse brain from ischemia-reperfusion injury via inhibiting neuronal autophagy through up-regulating HIF-1 α . *Frontiers in cellular neuroscience*. 2017;11:197.
93. Wang L, Liu H, Zhang L, Wang G, Zhang M, Yu Y. Neuroprotection of dexmedetomidine against cerebral ischemia-reperfusion injury in rats: involved in inhibition of NF- κ B and inflammation response. *Biomolecules & therapeutics*. 2017;25(4):383.
94. Cai Y, Xu H, Yan J, Zhang L, Lu Y. Molecular targets and mechanism of action of dexmedetomidine in treatment of ischemia/reperfusion injury. *Molecular medicine reports*. 2014;9(5):1542-50.
95. Shen M, Wang S, Wen X, Han X-R, Wang Y-J, Zhou X-M, et al. Dexmedetomidine exerts neuroprotective effect via the activation of the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway in rats with traumatic brain injury. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2017;95:885-93.
96. Wu J, Vogel T, Gao X, Lin B, Kulwin C, Chen J. Neuroprotective effect of dexmedetomidine in a murine model of traumatic brain injury. *Scientific Reports*. 2018;8(1):4935.
97. Wang D, Xu X, Wu Y-G, Lyu L, Zhou Z-W, Zhang J-N. Dexmedetomidine attenuates traumatic brain injury: action pathway and mechanisms. *Neural Regeneration Research*. 2018;13(5):819.
98. Di Giovanni S, Movsesyan V, Ahmed F, Cernak I, Schinelli S, Stoica B, et al. Cell cycle inhibition provides neuroprotection and reduces glial proliferation and scar formation after traumatic brain injury. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2005;102(23):8333-8.
99. Zhang MH, Zhou XM, Cui JZ, Wang KJ, Feng Y, Zhang HA. Neuroprotective effects of dexmedetomidine on traumatic brain injury: Involvement of neuronal apoptosis and HSP70 expression. *Molecular Medicine Reports*. 2018;17(6):8079-86.
100. Hall ED, Vaishnav RA, Mustafa AG. Antioxidant therapies for traumatic brain injury. *Neurotherapeutics*. 2010;7:51-61.
101. Ayala A, Muñoz MF, Argüelles S. Lipid peroxidation: production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2014;2014.
102. Bains M, Hall ED. Antioxidant therapies in traumatic brain and spinal cord injury. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*. 2012;1822(5):675-84.

103. Anderson DK, Means ED, Waters TR, Green ES. Microvascular perfusion and metabolism in injured spinal cord after methylprednisolone treatment. *Journal of neurosurgery*. 1982;56(1):106-13.
104. Bracken MB, Shepard MJ, Holford TR, Leo-Summers L, Aldrich EF, Fazl M, et al. Administration of methylprednisolone for 24 or 48 hours or tirilazad mesylate for 48 hours in the treatment of acute spinal cord injury: results of the third national acute spinal cord injury randomized controlled trial. *Jama*. 1997;277(20):1597-604.
105. Nichols NR, Agolley D, Zieba M, Bye N. Glucocorticoid regulation of glial responses during hippocampal neurodegeneration and regeneration. *Brain research reviews*. 2005;48(2):287-301.
106. Kontos HA, Wei EP. Superoxide production in experimental brain injury. *Journal of neurosurgery*. 1986;64(5):803-7.
107. Chan P, Epstein C, Li Y, Huang T, Carlson E, Kinouchi H, et al. Transgenic mice and knockout mutants in the study of oxidative stress in brain injury. *Journal of neurotrauma*. 1995;12(5):815-24.
108. Mikawa S, Kinouchi H, Kamii H, Gobbel GT, Chen SF, Carlson E, et al. Attenuation of acute and chronic damage following traumatic brain injury in copper, zinc—superoxide dismutase transgenic mice. *Journal of neurosurgery*. 1996;85(5):885-91.
109. Xiong Y, Shie FS, Zhang J, Lee CP, Ho YS. Prevention of mitochondrial dysfunction in post-traumatic mouse brain by superoxide dismutase. *Journal of neurochemistry*. 2005;95(3):732-44.

8. ÖZGEÇMİŞ VE İLETİŞİM BİLGİLERİ

I- Bireysel Bilgiler

Adı - Soyadı : Seda Akyıldız Altun

Doğum yeri ve tarihi :

Yuruđu : Türkiye Cumhuriyeti

Medeni durumu : Evli

E-posta adresi :

Yabancı dili : İngilizce, Almanca

II- Eğitimi

Uzmanlık:

2023-halen T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etlik Şehir Hastanesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği

2017-2023 T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Sağlık Araştırma ve Uygulama Hastanesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği

Üniversite:

2009-2015 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi (İngilizce Tıp)

Lise:

2005-2009 TED Ankara Koleji Vakfı Özel Lisesi

İlköğretim:

2001-2005 TED Ankara Koleji Vakfı Özel İlköğretim Okulu

1997.2001 Sivas Anadolu Selçuk İlköğretim Okulu

III- Ünvanları

2015 – Pratisyen Hekim

2017 – Asistan Hekim

IV- Mesleki Deneyimi

2023-halen T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etlik Şehir Hastanesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği

2017-2023 T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Sağlık Araştırma ve Uygulama Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği

2015-2016 Sivas Numune Hastanesi, Acil Servis

2015-2015 Sivas Devlet Hastanesi, Acil Servis

V- Bilimsel İlgi Alanları

Yayımlar:

1. Hasturk AE, Yilmaz ER, Hayirli N, et al. Stereologic and ultrastructural comparison of human and rat amniotic membrane wrapping for rat sciatic nerve repair. *J Clin Neurosci*. 2018;57:157-161. doi:10.1016/j.jocn.2018.08.007
2. Kayalar AE, Eyupoglu EE, Akyildiz S, Hasturk AE, Bakir A. Thyroid Carcinoma Presenting as a Dural and Calvarial Metastasis Mimicking a Lipoma With Difficult Diagnosis of the Primary Lesion. *J Craniofac Surg*. 2018;29(7):e684-e686. doi:10.1097/SCS.0000000000004910


VI- Bilimsel Etkinlikler

1. Türk Nöroşirürji Derneği 32. Bilimsel Kongresi, Antalya 2018
2. T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Nörotravmatoloji Toplantısı, İstanbul 2018
3. SBÜ Gülhane METÜM Günleri, Ankara 2019
4. Türk Nöroşirürji Derneği 33. Bilimsel Kongresi, Online 2020
5. Türk Nöroşirürji Derneği Temel Nöroşirürji Kursu 1. Dönem, Online 2020
6. Türk Nöroşirürji Derneği 34. Bilimsel Kongresi, Online 2021
7. Türk Nöroşirürji Derneği Temel Nöroşirürji Kursu 2. Dönem, Online 2021
8. Türk Nöroşirürji Derneği Temel Nöroşirürji Kursu 3. Dönem, Antalya 2022
9. Türk Nöroşirürji Derneği 36. Bilimsel Kongresi, Antalya 2023

9. EKLER

EK-1. ETİK KURUL ONAY FORMU

* B E N N 4 F S 6 *


T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu

Sayı : 66332047-604.01.02-2273
Konu : Değerlendirme ve Onay

29/01/2014


Sayın Prof.Dr.Zeki ŞEKERCİ
Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve
Araştırma Hastanesi
Nöroşirurji Kliniği
Klinik İdari ve Eğitim Sorumlusu

Araştırmacı grubu Zeki ŞEKERCİ, Rafet ÖZAY, Gözde BUMİN AYDIN, Oya EVİRGEN ve Berrin İmge ERGÜDER'den oluşan, G.Ü.ET-14.005 kod numaralı ve "*Dexmedetomidine'in Ratlarda Oluşturulan Travmatik Beyin Hasarında Koruyucu Etkisinin Araştırılması*" başlıklı araştırma öneriniz incelenmiş ve Gazi Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Yönergesindeki ilkelere uygun olduğu saptanarak onaylanmasına oybirliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinizi saygılarımla rica ederim.

It is unanimously approved that the research project numbered G.Ü.ET-14.005 and entitled "*The Protective Effect Investigate of Dexmedetomidine Against Traumatic Brain Injury in Rats*" is in compliance with Gazi University Animal Experiments Local Ethics Committee regulations.

With my best regards.


Prof.Dr. Leyla AÇIK
Kurul Başkanı

EK :
1 Liste

Ankara
Tel:0 (312) 202 20 57 Faks:0 (312) 202 20 63
E-Posta :hadyek@gazi.edu.tr Web Adresi :http://dhek.gazi.edu.tr