

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

**DENEYSEL HAYVAN MODELİNDE KAFA  
TRAVMASI SONRASI SUGAMMADEKS VE  
MANNİTOL ETKİNLİĞİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**DR. ALİ OSMAN MUÇUOĞLU**

**UZMANLIK TEZİ**

**İZMİR-2019**

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

**DENEYSEL HAYVAN MODELİNDE KAFA  
TRAVMASI SONRASI SUGAMMADEKS VE  
MANNİTOL ETKİNLİĞİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR. ALİ OSMAN MUÇUOĞLU**

**Danışman Öğretim Üyesi: DOÇ. DR. ORHAN KALEMCİ**

## İÇİNDEKİLER

|                                                                     |     |
|---------------------------------------------------------------------|-----|
| TEŞEKKÜR.....                                                       | iii |
| TABLO LİSTESİ .....                                                 | iv  |
| ŞEKİL LİSTESİ .....                                                 | v   |
| RESİM LİSTESİ .....                                                 | vi  |
| KISALTMALAR.....                                                    | vii |
| ÖZET .....                                                          | 1   |
| SUMMARY.....                                                        | 3   |
| 1. GİRİŞ.....                                                       | 5   |
| 2. AMAÇ .....                                                       | 5   |
| 3. GENEL BİLGİLER .....                                             | 6   |
| 3.1.Kafa Travması .....                                             | 6   |
| 3.1.1. Tanım, Epidemiyoloji.....                                    | 6   |
| 3.1.2. Tarihçe.....                                                 | 7   |
| 3.1.3. Değerlendirme, Sınıflama .....                               | 7   |
| 3.1.4. Mekanizması .....                                            | 14  |
| 3.1.5. Patofizyolojisi.....                                         | 15  |
| 3.1.6. Travmatik Beyin Hasarında Temel Biyolojik Mekanizmalar ..... | 17  |
| 3.2.Mannitol .....                                                  | 33  |
| 3.3. Sugammadeks .....                                              | 37  |
| 4. GEREÇ VE YÖNTEM .....                                            | 41  |
| 4.1. Deney Hayvanı ve Barındırma Koşulları.....                     | 41  |
| 4.2. Çalışma Grupları.....                                          | 41  |
| 4.3. Anestezi Uygulanması .....                                     | 41  |
| 4.4. Travma Aleti .....                                             | 42  |

|                                                                        |    |
|------------------------------------------------------------------------|----|
| 4.5.Ratların Hazırlanması .....                                        | 43 |
| 4.6. Kafa Travmasının Oluşturulması.....                               | 44 |
| 4.7. Çalışma Gruplarının Oluşturulması ve Çalışmanın Yürütülmesi ..... | 45 |
| 4.8.Değerlendirme Yöntemleri .....                                     | 48 |
| 5. BULGULAR .....                                                      | 51 |
| 5.1.Serebral Kan Akımı Değerlendirilmesi.....                          | 51 |
| 5.2.Histolojik İnceleme.....                                           | 51 |
| 6. TARTIŞMA .....                                                      | 60 |
| 7. SONUÇ .....                                                         | 65 |
| 8. KAYNAKLAR.....                                                      | 66 |
| 9. EKLER.....                                                          | 80 |
| 9.1 Etik Kurul Onayı.....                                              | 80 |

## **TEŞEKKÜR**

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, hekimlik sanatının ve beyin ve sinir cerrahisinin temel ilkelerini öğrendiğim değerli hocalarım, Sayın Prof. Dr. Nuri Arda, Prof. Dr. Serhat Erbayraktar, Prof. Dr. Burak Sade, Prof. Dr. Ercan Özer, Doç. Dr. H. Selim Karabekir, Doç. Dr. Hülagü Kaptan, Doç. Dr. Murat Yılmaz'a, emekli hocalarım Prof. Dr. Emre Metin Güner, Prof. Dr. Kemal Yücesoy ve rahmetli hocamız Prof. Dr. Ümit Acar'a, katkılarından dolayı Prof. Dr. Volkan Hancı, Doç. Dr. Serap Cilaker Mıçılı ve Doç. Dr. Nuri Karabay'a;

Uzmanlık eğitimim boyunca ve tezimin her aşamasında emek ve yardımlarını esirgemeyen, destekleyen, katkı sunan, sabır ve anlayışla ilgilenen değerli hocam, Sayın Doç. Dr. Orhan Kalemci'ye,

Uzmanlık eğitimim süresince ve tezimin hazırlanmasında bilgi ve tecrübelerinden her zaman yararlandığım değerli hocam, Sayın Uzm. Dr. Ceren Kızmazoğlu'na,

Uzmanlık eğitimim boyunca hayatın her anını paylaştığım tüm asistan arkadaşlarıma, birlikte çalıştığım tüm hemşire, personel ve sekreter arkadaşlara,

Hayatımın her aşamasında desteklerini hiç esirgemeyen ve sabır gösteren aileme,

Hayatı benimle paylaşan, her zaman yanımda olan, sevgisini her zaman hissettiğim sevgili eşim Ceren Aygün Muçuoğlu'na

Sevgi ve saygılarımla sonsuz teşekkür ederim...

Dr. Ali Osman Muçuoğlu

## **TABLO LİSTESİ**

|                                                                                          |           |
|------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Tablo 1. Glaskow koma skalası (GKS) (nörolojik duruma göre) .....</b>                 | <b>8</b>  |
| <b>Tablo 2. Travmatik beyin hasarı sınıflaması (klinik) .....</b>                        | <b>8</b>  |
| <b>Tablo 3. Fokal ve diffüz yaralanmalar (anatomik lokalizasyona göre) .....</b>         | <b>9</b>  |
| <b>Tablo 4. Marshall BT skorlaması (yapısal hasara göre).....</b>                        | <b>9</b>  |
| <b>Tablo 5. Rotterdam skorlaması (Beyin BT'ye göre) .....</b>                            | <b>10</b> |
| <b>Tablo 6. Diffüz aksonal hasarın nöropatolojik sınıflaması .....</b>                   | <b>13</b> |
| <b>Tablo 7. Sekonder beyin hasarından sorunlu olaylar .....</b>                          | <b>17</b> |
| <b>Tablo 8. Mannitol tedavisinde monitörizasyon .....</b>                                | <b>37</b> |
| <b>Tablo 9. Travmadan 4 saat sonra sağ karotis doppler sonuçları.....</b>                | <b>51</b> |
| <b>Tablo 10. Prefrontal korteks nöronal dansitesi ve immünohistokimyasal bulgular...</b> | <b>52</b> |
| <b>Tablo 11. Gruplararası anlamlılık değerlendirmesi .....</b>                           | <b>55</b> |
| <b>Tablo 12. İkili grupların Mann-Whitney U testi ile karşılaştırması.....</b>           | <b>56</b> |

## **ŞEKİL LİSTESİ**

|                                                  |           |
|--------------------------------------------------|-----------|
| <b>Şekil 1. Travma aleti.....</b>                | <b>42</b> |
| <b>Şekil 2. Rat verteksinin hazırlanışı.....</b> | <b>44</b> |



## **RESİM LİSTESİ**

|                                                                                                               |           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Resim 1. Travma aleti.....</b>                                                                             | <b>42</b> |
| <b>Resim 2. İntraperitoneal anestezi uygulanması .....</b>                                                    | <b>43</b> |
| <b>Resim 3. Rat verteksinin hazırlanışı ve ratların sabitlenmesi .....</b>                                    | <b>44</b> |
| <b>Resim 4. Kafa travmasının oluşturulması .....</b>                                                          | <b>44</b> |
| <b>Resim 5. Ratların sağ karotis arter akımlarının doppler ile ölçülmesi.....</b>                             | <b>45</b> |
| <b>Resim 6. Ratlara kraniektomi yapılması .....</b>                                                           | <b>46</b> |
| <b>Resim 7. Travma uygulanan ve uygulanmayan rat beyinleri.....</b>                                           | <b>47</b> |
| <b>Resim 8. Prefrontal korteks bölgesinde kresil-viyolet boyaması.....</b>                                    | <b>53</b> |
| <b>Resim 9. Prefrontal korteks bölgesinde NeuN ve aktive kaspaz-3<br/>immunohistokimyasal boyanması .....</b> | <b>54</b> |



## **KISALTMALAR**

|                         |                                                                                |
|-------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
| <b>AKT</b>              | Ağır kafa travması                                                             |
| <b>AMPA</b>             | Alfa-amino-hidroksi-5 metil-4 izoksanol propiyonat                             |
| <b>AVFO<sub>2</sub></b> | Arteriyovenöz oksijen farkı                                                    |
| <b>BOS</b>              | Beyin omurilik sıvısı                                                          |
| <b>BT</b>               | Bilgisayarlı tomografi                                                         |
| <b>CASPASE</b>          | Cistein Aspartat Spesifik ProteASE                                             |
| <b>CLcr</b>             | Kreatinin klirensi                                                             |
| <b>DAH</b>              | Diffüz aksonal hasar                                                           |
| <b>DB</b>               | Diyastolik basınç                                                              |
| <b>DÜTF DHAL</b>        | Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Araştırma Laboratuvarı |
| <b>GKS</b>              | Glaskow koma skalası                                                           |
| <b>GSH-Px</b>           | Glutasyon peroksidaz                                                           |
| <b>HP-CD</b>            | Hidroksipropil-b-siklodekstrin                                                 |
| <b>HSP</b>              | Isı şok proteini                                                               |
| <b>ICE</b>              | İnterlökin dönüştürücü enzim                                                   |
| <b>KBB</b>              | Kan beyin bariyeri                                                             |
| <b>KİB</b>              | Kafa içi basınç                                                                |
| <b>KİBAS</b>            | Kafa içi basınç artış sendromu                                                 |
| <b>M.Ö</b>              | Milattan önce                                                                  |
| <b>M.S</b>              | Milattan sonra                                                                 |
| <b>MCA</b>              | Orta serebral arter                                                            |
| <b>MDA</b>              | Malonil di aldehit                                                             |
| <b>MRG</b>              | Manyetik rezonans görüntüleme                                                  |
| <b>NB</b>               | Nabız basıncı                                                                  |
| <b>NMDA</b>             | N-metil-D-aspartat                                                             |

|                        |                                          |
|------------------------|------------------------------------------|
| <b>OAB</b>             | Ortalama arter basıncı                   |
| <b>PCO<sub>2</sub></b> | Parsiyel karbondioksit basıncı           |
| <b>PO<sub>2</sub></b>  | Parsiyel oksijen basıncı                 |
| <b>PtO<sub>2</sub></b> | Parsiyel doku oksijen basıncı            |
| <b>ROT</b>             | Reaktif oksijen türleri                  |
| <b>SB</b>              | Sistolik basınç                          |
| <b>SGTaz</b>           | Siklodekstrin glikozil transferaz        |
| <b>SjO<sub>2</sub></b> | Juguler bulbus venöz oksijen satürasyonu |
| <b>SPB</b>             | Serebral perfüzyon basıncı               |
| <b>SSS</b>             | Santral sinir sistemi                    |
| <b>TBH</b>             | Travmatik beyin hasarı                   |

## **ÖZET**

### **DENEYSEL HAYVAN MODELİNDE KAFA TRAVMASI SONRASI SUGAMMADEKS VE MANNİTOL ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Ali Osman Muçuoğlu**

**Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, İzmir**  
**E-mail: aliosmanmucuoglu@hotmail.com**

**Amaç:** Kafa travması öldürücü, sakat bırakıcı, uzun süre tedavi ve bakım gerektiren bir patoloji olup, ölüm nedenleri arasında ön sıralarda yer almaktadır. Bu çalışmada kafa travmasında sugammadex etkinliğinin araştırılmasını ve klinik uygulamalarda çoğunlukla kullanılan mannitole etkinliğinin karşılaştırılmasını amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** 35 adet Wistar türü albino suşu erkek ratlar rastgele seçilerek, her biri 7 (yedi) rat içeren beş grup oluşturuldu ve anestezi verilmesini takiben kafa travması uygulandı. Denekler Grup I Sham (n=7), Grup II Kontrol (kafa travması,n=7), Grup III Mannitol (kafa travması, mannitol %20 1gr/kg, n=7), Grup IV Sugammadex (Kafa travması, sugammadex 100mg/kg, n=7), Grup V Mannitol ve Sugammadex (kafa travması, mannitol %20 1gr/kg ve sugammadex 100 mg/kg, n=7) gruplarına ayrıldı. Deneklerde travma öncesi ve sonrası karotid arterden doppler ultrasonografi yapılarak serebral kan akımı ölçüldü. Ardından sakrifikasyon sonrası deneklerin beyinlerine histolojik bakı ve immünohistokimyasal boyama yapıldı.

**Bulgular:** Travmadan 4 saat sonra 35 deneğin 27'sinde doppler ile akım tespit edildi. Gruplar incelendiğinde nöronal dansite ortalaması en yüksek, Neu N ve aktive kaspaz-3 immünohistokimyası en düşük ortalamaya sahip olan grup I'di. Grup III'ün nöronal dansite ortalaması grup IV'e göre daha iyi bulunmasına rağmen grup V'in değerleri her ikisinden de iyiydi. Prefrontal korteksten yapılan nöronal dansite, Neu N ve aktive kaspaz-3 immünohistokimyası sonuçları arasındaki anlamlılık Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi. Grup III'ün grup IV'e göre nöron canlılığını gösteren nöronal dansitesi anlamlı olarak artmış ancak apoptotik nöronları gösteren Neu N immünohistokimyası da anlamlı olarak artmıştı. Grup V'in değerlerinde ise grup III ve grup IV e göre anlamlı bir farklılık gözlenmedi.

**Sonuç:** Nöromusküler blok etkilerini geri eviren bir ajan olan sugammadeksin, nöroprotektif etkilerinin bulunduğunu ve mannitol kadar etkili olduğunu saptadık. Kafa travmasında kullanılan mannitol ve sugammadeks tedavileri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı.

**Anahtar Kelimeler:** kafa travması, mannitol, sugammadeks, doppler, neu N, kaspaz-3



## **SUMMARY**

### **EVALUATION OF SUGAMMADEX AND MANNITOL EFFECTIVENESS AFTER HEAD TRAUMA IN EXPERIMENTAL ANIMAL MODEL**

**Ali Osman Muuoėlu, MD,**

**Dokuz Eylul University Faculty of Medicine, Department of Neurosurgery,**

**İnciraltı, İzmir – TURKEY**

**E-mail: aliosmanmucuoglu@hotmail.com**

**Purpose:** Head trauma, which is a lethal pathology, disabling, needing long-term treatment and care, is one of the leading causes of death. In this study, we aimed to investigate sugammadex activity in head trauma and to compare the efficacy of mannitol in clinical applications

**Material and Method:** Thirty-five male Wistar-type albino rats were randomly selected and divided into five groups, which contain 7 (seven) rats in each group, and head trauma was performed under general anesthesia. The animals were grouped as follows: Group I Sham (n=7), Group II Control (n=7), Group III Mannitol (head trauma, mannitol 20% 1gr/kg, n=7), Group IV Sugammadex (head trauma, sugammadex 100mg/kg, n=7), Group V Mannitol & Sugammadex (head trauma, mannitol 20% 1gr/kg & sugammadex 100mg/kg, n=7). Cerebral blood flow was measured by doppler ultrasonography from the carotid artery before and after trauma. After sacrifice, the rats' brains were collected for histological examination and immunohistochemical staining.

**Results:** Doppler flow was detected in 27 of 35 rats 4 hours after head trauma. The mean neuronal density was the highest in group I, while Neu N and activated caspase-3 immunohistochemistry were lowest. Although the mean neuronal density of group III was higher than group IV, group V values were higher than both groups. Neuronal density, Neu N and activated caspase-3 immunohistochemistry results from prefrontal cortex were evaluated with Mann-Whitney U test. Neuronal density of group III which shows neuron viability was significantly increased compared to group IV but Neu N immunohistochemistry which shows apoptotic neurons was significantly increased in group III than group IV. There was no significant difference in Group V values according to Group III and Group IV.

**Conclusion:** We found that sugammadex, which is an agent that reverses the effects of neuromuscular blockade, has neuroprotective effects and this was effective as mannitol. There was no statistically significant difference between mannitol and sugammadex treatments in head trauma.

**Key words:** head trauma, mannitol, sugammadex, doppler, neu N, caspase-3

## 1. GİRİŞ

Kafa travması öldürücü, sakat bırakıcı, uzun süre tedavi ve bakım gerektiren bir patoloji olup, ölüm nedenleri arasında ön sıralarda yer almaktadır. Her gün biraz daha hızlanan sosyal ve teknolojik yaşam koşullarında kafa travmalarının insidansı ve buna bağlı mortalite ve morbidite riski giderek artmaktadır.<sup>[1]</sup>

Travma sonucu santral sinir sisteminde (SSS) ilk olarak primer beyin hasarı meydana gelmektedir. Primer beyin hasarı skalp yaralanması, kafatası kırığı, kontüzyon, beyin laserasyonu, diffüz aksonal hasar ve intrakranial kanama gibi olayları içermektedir. Ancak kafa travması sonucu oluşan hasardan sadece primer harabiyet sorumlu değildir. Primer beyin hasarını takiben ortaya çıkan bir çok karmaşık fizyopatolojik olaylara bağlı olarak sekonder beyin hasarı oluşmaktadır. Beyin hasarında rol oynayan sekonder doku hasarının prognozu kötü yönde önemli ölçüde etkilediği gösterilmiştir. Bu nedenlerin bir kısmı önlenabilir ve ortaya çıkan hasar azaltılabilir. Böylece mortalite ve morbiditenin azalması mümkün olabilir.<sup>[2]</sup>

Travmatik beyin hasarında nöroloji ve nöroşirürji yoğun bakımlarında serebral ödem ve intrakranial hipertansiyon tedavisinde en çok kullanılan osmotik ajanlardan biri mannitoldür.<sup>[3]</sup>

Sugammadex klinik nöromusküler farmakolojiye yeni girmiş bir modifiye gama siklodekstrin molekülüdür. Nöromusküler blokerleri enkapsüle ederek kas-sinir kavşağından uzaklaştırır, nöromusküler blokajın selektif ve hızlı geri döndürülmesinde kullanılmaktadır.<sup>[4]</sup>

## 2. AMAC

Bu çalışmada kafa travmasında hem sugammadex etkinliğinin araştırılması hem de klinik uygulamalarda çoğunlukla kullanılan mannitolle etkinliğinin karşılaştırılması amaçlandı.

### **3. GENEL BİLGİLER**

#### **3.1.Kafa Travması**

##### **3.1.1. Tanım, Epidemiyoloji**

Travmatik beyin hasarı (TBH); kranyum ve içerisindeki nöral ve vasküler yapılara yönelik harici mekanik bir kuvvetin uygulanmasının sonucu olup geçici ya da kalıcı bozukluklara, fonksiyonel yetersizliklere veya psikolojik davranışlara neden olan durumlar olarak tanımlanır.<sup>[5]</sup> TBH; öldürücü, sakat bırakıcı, uzun süre tedavi ve bakım gerektiren bir patoloji olup, gelişmekte olan ülkelerde ve büyük kentlerde özellikle genç nüfusta önemli bir halk sağlığı sorunudur. Her gün gelişen ve hızlanan yaşam koşullarıyla birlikte kafa travmasının insidansı ve buna bağlı mortalite ve morbidite riski giderek artmaktadır.

Yaklaşık 5,48 milyon insanın her yıl ciddi TBH yaşadığı tahmin edilmektedir (her 100.000 kişi için 73 vaka).<sup>[6]</sup> Dünya Sağlık Örgütü, travmaya bağlı ölümlerin % 90'ının, dünya nüfusunun % 85'inin yaşadığı düşük ve orta gelirli ülkelerde meydana geldiğini tahmin etmektedir. Bu travma ile ilişkili ölümlerden TBH, %33-50 arasında değişen oranlarda ana nedendir ve tüm travma ile ilişkili yaralanmalar arasında dünya çapında en büyük ölüm ve sakatlık nedenidir.<sup>[7-9]</sup> Sosyo-ekonomik seviyesi düşük bu toplumlarda kafa travmasının en sık nedenleri; trafik kazaları, düşme, darp, iş, ev ve spor kazalarıdır. Alkol çoğunda hazırlayıcı faktördür. Kırsal kesimlerde ve sosyoekonomik seviyesi daha düşük toplumlarda ateşli silah yaralanmaları daha sık görülmektedir.<sup>[10-12]</sup>

Ülkemizde yapılan bir çalışmada, 2006 yılı boyunca acil servise kafa travması nedeniyle başvuran 1787 olgudan kliniğe yatırılan 430 olgu değerlendirilmiş, travmatik beyin hasarının en sık iki nedeninin yüksekten düşme (%40) ve motorlu taşıt kazaları (%37) olduğu görülmüştür.<sup>[13]</sup> Kafa travmalarında yüksek risk grupları; yaş, cinsiyet, ırk ve sosyoekonomik duruma göre ayrılabilir. 10 yaş altı, 15-24 yaşları ve 60-65 yaşları arasında çok yüksek oranda görülür. Erkeklerde daha fazla görülür (E/K:2.8/2.0). Sosyoekonomik durumu düşük olanlarda görülme oranı yüksek olarak bildirilmiştir.<sup>[14]</sup>

Nörotravmaların bu kadar sık görülmesi nedeniyle son 20 yılda kafa travmalarının fizyopatolojisi hakkındaki bilgilerin artması, travmatik beyin hasarından sonra gelişen sekonder nöronal hasarın fizyolojisinin anlaşılması ile uygun tedavi yöntemlerinin uygulanması ve yoğun



bakımdaki hasta bakım tekniklerindeki gelişmeler mortalite oranlarını azaltmış, prognozda belirgin iyileşme sağlamıştır.<sup>[15]</sup>

### **3.1.2. Tarihçe**

Kafa travmaları ile ilgili ilk yazılar M.Ö. 2800 yıllarında yaşayan Mısırlı hekim Imhotep'e aittir. Bulunan bu yazılarda anlatılan 48 travma vakasının 15'i kafa travması ile ilgilidir. Imhotep kafa travmalarını tedavi edilir, edilebilir, edilemez olarak üç gruba ayırmıştır. Yüzyıllar sonra bugün de, bu gruplandırma geçerlidir, ancak tedavi edilemez kafa travmaları oranı çok daha azalmıştır.<sup>[16]</sup>

Hipokrat M.Ö. 460 yıllarında yazılan papirüslerinde kafa travmalarını sınıflandırmış ve bazılarında trepanasyonu önermiştir. Hiçbir kafa travmasının önemsenmeyecek kadar önemsiz veya ümitsizlik uyandıracak kadar ciddi olmadığını söylemiştir.<sup>[2]</sup> Zamanında papaların doktoru olan Guy de Chauliac (M.S. 1300-1386) kafatası çökme kırıklarında cerrahi tedavi uygulamıştır. Ambroise Pare, 1510'da Fransa kralı II. Henry'de travmatik orbita üstü kafa içi hematoma ameliyatını yapmıştır. Caprri Jacop, 1518'de kafa travmaları üzerine ilk kitabını yazmıştır. Bu kitap sadece nöroşirürji konuları üzerine yazılmış ilk kitaptır.

Anadolu'da erken bronz çağında Samsun - İkiztepe yöresinde burr hole yapıldığı, bronz çağında Kültepe yöresinde yaşamış Asurların burr hole yaptıkları, arkeolojik çalışmalarda ortaya çıkarılmıştır. Arkeolojik çalışmalardaki en çarpıcı bulgu Urartu dönemine (M.Ö. 800) ait Dilkaya-Van yöresinde bulunan kafatasıdır. Kafa travması geçirmiş, orta meningeal arter dallarını çaprazlayan, frontalden oksipitale uzanan lineer fraktüre sahip bir hastada, muhtemelen epidural bir hematoma boşaltmak için 11x6 cm boyutlarında serbest flep kraniotomi gerçekleştirilmiştir. 13 tane burr hole açılmış ve bunlar bir keski yardımıyla birleştirilerek kemik kaldırılmış ve işlem sonrası tekrar yerine konulmuştur.<sup>[16]</sup>

Nihayetinde 1974'te Teasdale ve Jenneth, travma mekanizmaları ile bilinç seviyesi takip etmede kullanılan Glaskow Koma Skalası'nı (GKS) tanımlayarak bu grup hastaların takibinde önemli bir adım atmışlardır.<sup>[2]</sup>

### **3.1.3. Değerlendirme, Sınıflama**

Travmatik beyin hasarında değerlendirmeler hastanın nörolojik durumuna ve yaralanmanın anatomik dağılımına göre sınıflandırılır.

**Tablo 1: Glaskow Koma Skalası (GKS) (nörolojik duruma göre)**

| Test                         | Puan                                  |
|------------------------------|---------------------------------------|
| <b>Göz açma (G)</b>          | <b>Spontan</b> 4                      |
|                              | <b>Sesli uyarıyla</b> 3               |
|                              | <b>Ağrıyla</b> 2                      |
|                              | <b>Yanıt yok</b> 1                    |
| <b>Motor yanıt (M)</b>       | <b>Emirlere uyar</b> 6                |
|                              | <b>Ağrılı uyararı lokalize eder</b> 5 |
|                              | <b>Ağrılı uyarana fleksör yanıt</b> 4 |
|                              | <b>Dekortike postür(fleksör)</b> 3    |
|                              | <b>Deserebre postür(ekstensör)</b> 2  |
|                              | <b>Yanıt yok</b> 1                    |
| <b>Sözel yanıt (V)</b>       | <b>Oryante</b> 5                      |
|                              | <b>Konfüze/dezoryante</b> 4           |
|                              | <b>Uygunsuz kelime</b> 3              |
|                              | <b>Anlamsız ses</b> 2                 |
|                              | <b>Yanıt yok</b> 1                    |
| <b>Toplam en yüksek skor</b> | <b>G+M+V</b> 15                       |

(Entübe hastalar verbal yanıtı t alırlar)

**Tablo 2: Travmatik Beyin Hasarı Sınıflaması (klinik)**

| Klinik ağırlık | GKS     |
|----------------|---------|
| <b>Ağır</b>    | 3 - 8   |
| <b>Orta</b>    | 9 - 13  |
| <b>Hafif</b>   | 14 - 15 |

**Tablo 3: Fokal ve Diffüz Yaralanmalar (anatomik lokalizasyona göre)**

| <b>Fokal</b>                                                                                                                                                                                                                                                         | <b>Diffüz</b>                                                                                  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Kontüzyonlar</li><li>• Kırık</li><li>• Coup</li><li>• Countercoup</li><li>• Intermediate</li><li>• Gliding</li><li>• Herniasyon</li><li>• Hematomlar</li><li>• Epidural</li><li>• Subdural</li><li>• İntraserebral</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Konküzyon</li><li>• Diffüz aksonal yaralanma</li></ul> |

**Tablo 4: Marshall BT Skorlaması (yapısal hasara göre)**

|                                       |                                                                                                            |
|---------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Diffüz hasarlanma I</b>            | <b>BT’de görünür patoloji yok</b>                                                                          |
| <b>Diffüz hasarlanma II</b>           | Sisternler açık, 5 mm’den daha az orta hat şifti var, yüksek dansiteli veya heterojen dansiteli lezyon yok |
| <b>Diffüz hasarlanma III</b>          | Sisternler kısmen kapanmış, 5 mm’den daha az orta hat şifti var, mikst veya yüksek dansiteli lezyon yok    |
| <b>Diffüz hasarlanma IV</b>           | 5 mm’den daha fazla orta hat şifti var, yüksek veya heterojen dansiteli lezyon yok                         |
| <b>Boşaltılmış kitle lezyonu V</b>    | Cerrahi olarak boşaltılmış, herhangi bir lezyon yok                                                        |
| <b>Boşaltılmamış kitle lezyonu VI</b> | Cerrahi olarak boşaltılmamış, 25 cm <sup>3</sup> ’den daha fazla miktarda lezyon mevcut                    |

**Tablo 5: Rotterdam Skorlaması (Beyin BT ye göre)**

| Bulgu                                           | Skor         |
|-------------------------------------------------|--------------|
| <b>Bazal Sisternler</b>                         |              |
| Normal                                          | 0            |
| Komprese                                        | 1            |
| Silik                                           | 2            |
| <b>Orta Hat Şifti</b>                           |              |
| ≤5 mm                                           | 0            |
| >5 mm                                           | 1            |
| <b>Epidural Kanama</b>                          |              |
| Yok                                             | 0            |
| Var                                             | 1            |
| <b>İntraventriküler veya Subaraknoid Kanama</b> |              |
| Yok                                             | 0            |
| Var                                             | 1            |
| <b>Toplam</b>                                   | <b>1 - 6</b> |

### 3.1.3.1.Şiddetine Göre Sınıflama

#### 3.1.3.1.1. Hafif şiddette travmatik beyin hasarı

Hafif şiddette travmatik beyin hasarı, kafa travması sonrası nörolojik fonksiyonlarda kısa süreli ve geçici bir duraklama ile sonuçlanan, bilinç kaybının da eşlik edebileceği bir durumdur. Travmatik beyin hasarı olan hasta popülasyonunun %80'i bu gruptadır. GKS 14-15 olan hastaları kapsar. Bu grup içerisinde cerrahi müdahale gerektirecek bir intraparaknimal patoloji görülme olasılığı çok düşüktür.<sup>[17]</sup>

#### 3.1.3.1.2. Orta şiddette travmatik beyin hasarı

Hastanın giriş GKS 9 ile 13 olduğu zaman orta şiddette kafa travması olarak tanımlanmaktadır. Bu hastalarda göz açmada, kelimeleri söylemede veya komutları izlemeye yetersizlik tanımlanmıştır. Orta şiddetli kafa travmalı hastalar kafatası kırıkları, beyin parankiminde kontüzyon-laserezyon ve diffüz aksonal hasarı (DAH) içerirler. İntrakranial basınç

artışı, epidural ve subdural hematomlar gibi daha sonra gelişebilecek komplikasyonlar için artmış risk içerirler.<sup>[18, 19]</sup> Kafa travmalı hastaların %10'unda orta şiddette TBH görüldüğü saptanmıştır. Orta şiddette TBH' nin %40 oranında BT bulgusu verdiği, %8'inin operasyon ihtiyacı olduğu saptanmıştır.<sup>[20, 21]</sup>

#### **3.1.3.1.3. Ağır şiddette travmatik beyin hasarı**

Ağır şiddette kafa travması GKS 8 ve daha düşük olan hastalar için kullanılır. Bu grup içerisinde GKS 3 ve 4 olan hastalar kritik yaralanmalı hastalar olarak tanımlanmıştır. Bunlar GKS 5 ve 8 olanlara göre daha kötü prognoza sahiptir. Tedavideki ana prensip sekonder beyin hasarı oluşumunu önlemektir. Hipotansiyon, hipoksi ve intrakraniyal hipertansiyon ile mücadele edilerek serebral perfüzyon ve oksijenasyonun normal düzeylerde tutulması sağlanmalı, serebral homeostaz düzenlenerek iskemi oluşumu önlenmelidir.<sup>[18, 19]</sup> Kafa travması vakalarının %10'u ağır şiddette TBH'dir. Literatürde mortalite yaklaşık olarak %35 oranında olup vakaların %25'i cerrahi girişime ihtiyaç duymuştur.<sup>[20, 21]</sup>

#### **3.1.3.2. Yaralanma Bölgesine Göre Sınıflama**

##### **3.1.3.2.1. Fokal Yaralanmalar**

**Kontüzyon :** Kontüzyo serebri travma sonrası ortaya çıkan ve ağır kafa travmalarının %20-30'u arasında görülen fokal mikrokanamalardır.<sup>[22]</sup> Eğer pia ve araknoid membran hasarlanması da olursa laserasyon adını alır.<sup>[23]</sup> Kontüzyon en sık travma tarafında kortikal doku içerisinde meydana gelir. Bu gruba coup kontüzyon denir. Counter-coup kontüzyonde çarpma tarafının karşısında kontüzyon olur.<sup>[24, 25]</sup>

##### **İntrakranial Hematomlar :**

**a. Epidural hematomlar:** Travma sonrası kafatası kemiği ile dura arasında ortaya çıkan kanamalardır. Kafa travmalarının %1-3'ünde epidural hematom izlenir ve epidural hematomların %15-20'si ölümcül seyreder. Kanama sonrası beyin dokusuna bası yapması ve herniasyona sebep olabilmesinden dolayı mortal seyredebilir. En sık temporoparietal kırıklar ile orta meningeal arter yaralanması sonucu görülür. Venöz kaynaklı epidural hematomlar tüm epidural hematomların ancak %10'unu oluşturur.<sup>[26]</sup>

**b. Subdural hematomlar:** Travma sonrası dura mater ile araknoid mater arasında olan kanamalardır. Bu mesafedeki köprü venlerinin yırtılması ile ortaya çıkar. Kanama beyin parankimine basıya, şifte ve kafa içi basıncının artmasına sebep olur. Akut subdural hematomlar

hayati tehlike yaratan kanamalardır. Kronik subdural hematomlar ise iyi yönetildiğinde iyi prognoza sahip kanamalardır. Subdural hematomlar patolojik olarak 3 alt gruba ayrılır; Kanamanın ilk 48 saatlik sürecine akut subdural hematom denir ve pıhtılaşmış kandan oluşur. 3-14 günler arası subakut dönemdir. Pıhtı ve akışkan kan karışımından oluşur. 14 günden sonraki dönem ise kronik dönem olarak adlandırılır ve sadece akışkan kan ve yıkılmış kan ürünlerinden oluşur Subdural hematomların %60'ı akut subdural hematomlardır ve bunlarında %60'ı mortal seyreder.<sup>[27]</sup>

**c. İntraserebral hematomlar:** Yaklaşık %20'si travmatik beyin yaralanmalarıyla, %80'i ise anevrizmalar, arterio venöz malformasyonlar, arterio venöz fistüller, beyin tümörleri ve hipertansiyona bağlı ortaya çıkabilir. Erişkinlerde daha sık ortaya çıkar ve sıklıkla penetran travmalar, çökme fraktürleri, akselerasyon/deselerasyon travmalarında görülür.<sup>[26]</sup>

#### **Kranium Fraktürleri :**

**a. Lineer fraktürler:** Çarpma sırasında kontakt etkiler sonucunda lineer kırıklar meydana gelir. Kafatası kırıklarının %80'ini meydana getirir. Çarpma bölgesinde veya uzak bir yerde gelişebilir. En önemli komplikasyonu epidural kanamadır.<sup>[28]</sup> Ciddi kafa travmalı hastaların %62'sinde lineer kırık saptanmıştır. En önemli geç komplikasyonu ise leptomeningeal kistlerdir. Diyastatik kırıklar, lineer kırıklar olup sütürler boyunca uzanarak, sütürlerde ayrışmaya neden olurlar.<sup>[29]</sup>

**b. Çökme fraktörü:** Kalvarianın iç tabulasındaki parçalar, en azından diploenin kalınlığı kadar içeriye yer değiştirirse bu kırık çökme kırığı olarak adlandırılır. Hastaların %11'inde görülür. Basit çökme kırıklarında skalp ve dura sağlam, beyin dokusuna kompresyon fazla yoktur. Açık çökme kırıklarında çökme gösteren bölümün üzerindeki skalpte yaralanma vardır, ancak dura sağlamdır. Komplike çökme kırıklarında ise çökme gösteren bölümün üzerindeki skalp yaralanmış, dura zedelenmiş, durayı delerek beyin dokusuna penetre olmuştur.<sup>[29]</sup>

**c. Kaide fraktürleri:** Kaide kırıkları genellikle, kalvarial çatıda oluşan bir kırığın uzanımı sonucunda oluşur. Perinazal sinüsleri ve mastoid hava hücrelerini kapsayan bu kırıklarda dural yırtığının olması hastalarda menenjit ve beyin absesi riski yaratır. Rinore, otere ve travmatik pnömosefali oluşturabilir. Bu kırıklar genellikle 2 grup altında toplanır. Kırık, petröz piramidi yatay geçerse yatay kırık, uzun eksene paralel ise uzunlamasına kırık olarak adlandırılır. Yatay kırıklarda sıklıkla VII. ve VIII. kranial sinirlerde hasar ortaya çıkarken, bu vakalarda hemotimpanyumda sık rastlanır. Ön fossa tabanı ile ilişkili kırıklarda sıklıkla olfaktör sinir

yaralanması görülür. Kırık optik kanalı da kapsıyorsa, optik sinir yaralanması da gelişebilir. Klivustaki kırıklar VI. kranial sinir hasarı yapabilirken, nadiren kaide kırıkları trigeminal ganglion hasarı meydana getirebilirler. Kaide kırıkları, travmatik karotikokavernöz fistül, petröz ve kavernöz karotid arterin travmatik anevrizması ve nadiren kafaiçi karotid arter tıkanması ile ilişkilidir. Önemli bulgulardan biri de BOS fistülleridir.<sup>[29-31]</sup>

### 3.1.3.2.2. Diffüz Yaralanmalar

**Konküzyon:** Beyin BT’de akut patolojinin olmadığı, geçici olarak fiziksel, emosyonel ve kognitif bozukluklardan oluşan hafif kafa travması olarak tanımlanır. Travmatik beyin yaralanmasının en sık görülen formudur.<sup>[32]</sup>

**Diffüz aksonal hasar:** Kuvvetli rotasyonel akselerasyon veya deselerasyon travmaları ile beyaz cevherdeki aksonal liflerin yaralanması ile ortaya çıkan bir klinik tablodur. Ağır kafa travması sonrası ortaya çıkan ve düzelmeyen bilinç kaybı, persistan vejetatif durumun en sık sebebidir. Diffüz aksonal yaralanmaya ait lezyonlar tipik olarak beyaz cevherde ortaya çıkarlar. Lezyonlar özellikle serebral hemisfer beyaz cevherinde, korpus kallosumda ve beyin sapı kruslarında ortaya çıkar. Lezyonlar bu bölgelerde radyolojik ve patolojik olarak görülebilen punktat hemorajilerdir. Diffüz aksonal yaralanmaya bağlı radyolojik bulgular travmadan sonra saatler ve günler içerisinde ortaya çıkar. Yaralanmaya bağlı mikrohemorajiler akselerasyona en çok duyarlı olan korpus kallosum, üçüncü ventrikül çevresi, serebral pedinküller, internal kapsül gibi lokalizasyonlarda ortaya çıkar. Fonksiyonel iyileşmeyi aksonal hasarın yeri ve ciddiyeti belirler. Bu lezyonlar en iyi kranial MRG ile görüntülenebilir.<sup>[33, 34]</sup>

**Tablo 6: Diffüz Aksonal Hasarın Nöropatolojik Sınıflaması**

| DERECE  | LEZYONUN YERİ                                                       |
|---------|---------------------------------------------------------------------|
| Grade 1 | Serebral hemisferlerin parasagittal beyaz cevherinin aksonal hasarı |
| Grade 2 | Grade 1’e ek olarak korpus kallosumda fokal lezyon                  |
| Grade 3 | Grade 2’ye ek olarak serebral pedinkülde fokal lezyon               |

### **3.1.4. Mekanizması**

Kafadaki mekanik etki tipleri statik veya dinamik olarak iki gruba ayrılır. Statik etki, 200 ms'den daha uzun sürede meydana gelen yavaş etkileri kapsar. Genellikle kafa tabanı veya kafatasında meydana gelen kırıklar ile sonuçlanır. Dinamik etkide, 50ms'den daha kısa sürede meydana gelen hızlı etkileri kapsar. Dinamik etkinin itme ve çarpma olmak üzere iki tipi vardır. İtici etki, duran başın hareketlenmesi veya hareket eden başın çarpmadan durması ile meydana gelir. Burada meydana gelen yaygın beyin hasarı ve serebral konküzyon azdır. Çarpma etkisi, dinamik etkinin en sık görülen tipidir ve genellikle bağlantılı, hareketsiz güçlerin bir birleşimi sonucunda olur. Kafa travmasında etkilenen 3 önemli doku; kemik, vasküler doku ve beyin dokusudur. Bu dokular sıkışma, gerilme ve yırtılmaya olan toleranslarına göre etkilenirler. Kafa travmalarının çoğunda iki temel mekanizma vardır,<sup>[35, 36]</sup>

#### **3.1.4.1.Bağlantılı hasarlar**

Başın hareketi veya akselerasyonu olmadan meydana gelirler. Kontakt güçler iki tiptir; çarpmanın hemen yanında meydana gelen lokal etkiler (lineer ve çökme kafatası kırıklarının çoğu, bazı kafatabanı kırıkları, epidural kanamalar ve coup kontüzyonlar), çarpma alanından uzakta meydana gelen etkiler (kafatası kırıkları, kafa tabanı kırığı, counter coup veya ara coup kontüzyonlar). Her iki durumda da kontakt güçler fokal hasara neden olurken, yaygın beyin hasarı oluşturmazlar.<sup>[35, 36]</sup>

#### **3.1.4.2.Hareketsiz (Başın Hareketine Bağlı) Hasarlar**

Sıklıkla akselerasyon ve deselerasyon hasarları olarak adlandırılırlar. Akselerasyonda başın sagittal planda hareketi arkadan öne doğru iken, deselerasyonda önden arkaya doğrudur. Beynin kafatası ve duraya göre daha az hareketi sonucunda beyin yüzeyinde ve özellikle subdural köprü venlerinde gerginlik oluşur. Bu birçok subdural kanamanın mekanizmasıdır. Ayrıca beynin kafatasındaki hareketi counter coup lezyonların oluşmasına neden olur. Başın bu hareketinin ikinci zararı; beyin parankiminde konküzyon, diffüz aksonal hasar ve buna bağlı derin peteşiyal kanamalarının olmasıdır. Bu hasarın şiddeti ve uzanımı travmanın büyüklüğüne, oranına, süresine, yönüne ve tipine bağlıdır. Akselerasyonun üç tipi vardır; translasyonel, rotasyonel, anguler.<sup>[35, 36]</sup>



**Translasyonel akselerasyon:** Beynin ağırlık merkezi düz bir hatta hareket ettiğinde meydana gelir. Counter coup lezyon, intraserebral ve subdural kanama gibi çeşitli fokal hasarlar yapabilir.<sup>[35, 36]</sup>

**Rotasyonel akselerasyon:** Beynin ağırlık merkezi hareket etmeden rotasyonu ile meydana gelir.<sup>[35, 36]</sup>

**Anguler akselerasyon:** Translasyonel ve rotasyonel akselerasyonun birleşiminden meydana gelir. Beynin merkezi anguler olarak hareket eder. En sık anguler akselerasyon görülür. Angulasyon merkezi üst servikal seviyeye çıktıkça rotasyonel komponent çoğunlukta iken, merkez alt servikal seviyelere indikçe translasyonel komponent ön plana geçer. Translasyonel ve rotasyonel hareket mekanizmalarının birleşimi olduğu için, anguler akselerasyon en zararlı beyin hasarı mekanizmasıdır. Kafatası kırığı ve epidural kanama dışında kafa travmasının bilinen her tipi anguler akselerasyon ile meydana gelebilir.<sup>[35-37]</sup>

### **3.1.5. Patofizyolojisi**

Kafa travmalarının patofizyolojisi primer ve sekonder hasar olmak üzere ikiye ayrılır.<sup>[18, 19]</sup>

#### **3.1.5.1. Primer Beyin Hasarı**

Skalp kesileri, kranium fraktürleri, serebral kontüzyon, laserasyon, intrakranial hematoma (epidural, subdural, subaraknoid), diffüz aksonal yaralanma, kranial sinir hasarları ve pituitary stalk yaralanmaları gibi akselerasyon- deselerasyon sonucu meydana gelen hasarlardır. Beynin hareketi ile bağlantılı lezyonlardır.<sup>[38]</sup>

#### **3.1.5.2. Sekonder Beyin Hasarı**

Primer beyin hasarı ile oluşan sürecin sonucunda meydana gelen hasarlardır. Kitle lezyonu, beyin ödemi ve şifti (intrakranial hematomlar, fokal beyin ödemi), iskemik beyin hasarı (azalmış serebral perfüzyon basıncı, arteriyel hipotansiyon-intrakranial hipertansiyon), ateş, hipoksemi, anemi, serebral vazospazm, nöbetler, enfeksiyon, hiponatremi bu hasarların başında gelir.<sup>[31, 39, 40]</sup>

Sekonder beyin hasarı, hücresel düzeyde ortaya çıkan moleküler hasarlarla ilişkilidir. Bunlar;

- Glutamat ve aspartat nörotransmitterleri aracılı NMDA (N-methyl-D-aspartate) reseptör aktivasyonu, hücre membran voltaj değişiklikleri ve nörotoksisite
- Mitokondriyel disfonksiyon,
- Elektrolit dengesizliği

- Vazospazm

- Apoptoz/nekroz<sup>[41]</sup>

Bunların yol açtığı nöronal hücre ölümü, serebral ödem ve artmış kafa içi basıncı beyin hasarını derinleştirebilir. Bu kaskadlar akut iskemik inme kaskadlarıyla büyük ölçüde benzerlik göstermektedir.

Travmatik beyin hasarı sonrası ilk olarak beyin parankiminde doku hasarı, beyin kan akımında ve metabolizmasında bozulma görülür. İskemiye benzeyen bu olay sonucunda ane aerobik glikolizin devreye girmesiyle birlikte dokuda laktat birikir, hücre zarı geçirgenliği bozulur ve ödem meydana gelir. Anaerobik metabolizma neticesinde mevcut ATP depoları tüketilir ve enerji bağımlı iyon pompaları çalışamaz. Patofizyolojik olayların ikinci aşaması ise eksitatuvar nörotransmitterlerde (ör. glutamat, aspartat) aşırı salınım, NMDA,  $\alpha$ -amino-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropionat (AMPA) reseptörlerinin aktivasyonu, voltaj bağımlı kalsiyum ve sodyum kanallarının aktivasyonu sonucu ortaya çıkan terminal membran depolarizasyonu ile karakterizedir. Artan hücre içi kalsiyum ve sodyum akışıyla birlikte hücre içi katabolik süreç tetiklenir. Kalsiyum, lipid peroksidaz, proteaz ve fosfolipazları aktive eder ve serbest yağ asitleri ile hücre içi serbest oksijen radikali artışı görülür. Buna ek olarak kaspazların (interlökin 1 beta dönüştürücü enzim ICE benzeri proteinler), translokazların ve endonükleazların aktivasyonu hücre membranında ve nükleozomal DNA'larda DNA fragmentasyonu ve DNA tamir mekanizmalarında bozulmalar gibi ilerleyici yapısal değişikliklere neden olur. Tüm bunların neticesinde damar ve hücre yapılarında bozulmayla birlikte nekrotik veya programlanmış hücre ölümü (apoptoz) ortaya çıkar. Travma sonrası ortaya çıkan hipotansiyon, hipoksi, ateş, nöbetler ve hiperglisemi bu yollar üzerinden sekonder beyin hasarına katkıda bulunmaktadır.<sup>[42]</sup>

| İntrakranial               | Sistemik                            |
|----------------------------|-------------------------------------|
| Hematom                    | Hipoksemi                           |
| Beyin ödemi                | Arteriyel hipotansiyon              |
| İntrakranial hipertansiyon | Hiperkapni                          |
| Serebral vazospazm         | Şiddetli hipokapni                  |
| İntrakranial hipotansiyon  | Ateş                                |
| Epilepsi/nöbet             | Hiponatremi                         |
| Serebral iskemi            | Anemi                               |
|                            | Dissemine intravasküler koagülopati |

**Tablo 7: Sekonder beyin hasarından sorumlu olaylar**

### **3.1.6. Travmatik beyin hasarında temel biyolojik mekanizmalar**

#### **3.1.6.1.Serebral kan akımı**

Serebral kan akımı, 100-gram beyin dokusundan 1 dk'da geçen mililitre cinsinden kan miktarıdır ve beyinde bölgesel olarak değişmekle beraber, ortalama 50 ml/100 g/dk'dır. Serebral kan akımı 15 ml/100 g/dk'nın altına düşerse geri dönüşümsüz nöronal hasar ortaya çıkar. Serebral perfüzyon basıncı, kanı beyine iten güç olup, ortalama arteriyel kan basıncı ve kafa içi basıncı arasındaki farktan oluşur [Serebral perfüzyon basıncı = ortalama arteriyel kan basıncı - kafa içi basınç (KİB)]. Serebral vasküler direnç ise, kanın serebral arterlerden venlere doğru akımına karşı koyan güçtür. Bu da başlıca kan viskozitesine ve vasküler faktörlere bağlıdır.<sup>[43]</sup> Serebral kan akımı değişikliklerinde serebral arterler, kapillerler, venüller ve venler önemli rol oynarlar. Serebral kan akımı değerleri serebral vasküler direnç ile değişir. Direnci azaltan; kan pH düşmesi, serebral metabolizmanın artması, pCO<sub>2</sub>'nin artması ve pO<sub>2</sub>'nin 50 mmHg'nın altına inmesi gibi faktörler serebral vazodilatasyona neden olarak serebral kan akımını artırır. Direnci artıran; kan pH yükselmesi, serebral metabolizmanın azalması ve pCO<sub>2</sub>'nin azalması gibi faktörler de serebral vazokonstriksiyona neden olarak serebral kan akımını azaltır.<sup>[44]</sup>

Çeşitli gözlemsel çalışmalar TBH'dan sonra oluşan sistemik hipotansiyon ile kötü prognoz arasındaki ilişkiyi ortaya koymaktadır. Hipotansiyon ataklarının sayısı ve süresi mortalite ile yakından ilişkilidir.

TBH'yi hemen takip eden dönemden başlayarak geç safhaları kapsayacak bir zaman diliminde serebral kan akımı değerlendirmeleri yapılmış ve birçok araştırmacı fokal yada global serebral iskeminin meydana geldiğini göstermişlerdir.

Travmatik beyin yaralanmasında geriye dönülmez doku harabiyetinin oluşumunda serebral kan akımının kritik seviyesi 15 ml/100 g iken iskemik inmeli hastalarda bu değer 5-8.5 ml /100 g'dır.<sup>[41]</sup> TBH'lı hastalarda travmanın erken döneminde serebral hiperperfüzyon (55 ml/ 100g/dk) ortaya çıkabilir. Benzer şekilde hiperemi posttravmatik iskemiye takip edebilir.<sup>[45]</sup> Metabolik gereksinimleri karşılamaksızın vazodilatasyona bağlı olarak artan serebral kan akımı serebral kan hacmini artırır ve bu da kafa içi basıncın artmasına neden olur. Serebral kan akımı travmatik beyin hasarını takip eden günlerde belirgin değişiklik gösterir. TBH'ye yanıt hastadan hastaya farklılık gösterebilir fakat temel olarak tanımlanmış 3 farklı hemodinamik dönem bulunmaktadır.<sup>[46]</sup>

**Hipoperfüzyon fazı:** TBH sonrası ilk 24 saat içerisinde olan hipoperfüzyon ile karakterizedir. Her ne kadar serebral kan akımında azalma meydana gelse de transkraniyel dopplerde orta serebral arterde kan akım hızı, arteriovenöz oksijen farkı (AVFO<sub>2</sub>) veya arteriojuguler oksijen farkı normaldir. Bu hipoperfüzyon fazında oksijenin serebral metabolik hızı normalin yaklaşık %50'sine iner. Azalan kan akımından patolojik mikrosirkülasyon direncin sorumlu olduğu ileri sürülmektedir. AVFO<sub>2</sub>'nin normal olması bu fazda serebral kan akımı ile serebral metabolizma hızının dengede olduğunu göstermektedir.<sup>[46]</sup>

**Hiperperfüzyon fazı:** 24. saatten sonra (1-3 gün) serebral kan akımı artar. Bu durum AVFO<sub>2</sub> 'de düşüş ile birlikte ve juguler bulbus oksijen saturasyonunda artma görülür. Motor skorda düşüş başlar. Bu fazda rölatif kan akımı gereksinime bağlı olarak hem rölatif hiperemi hemde serebral kan akımı değerinin üzerinde olduğu için hem de kesin hiperemi vardır. Orta serebral arter kan akım hızı artar. Hiperemi ilgili fizyopatolojik mekanizma bilinmemektedir. Olası açıklamalar artan serebral glikoz metabolizması ve laktik asid, adenopsin, nöropeptid gibi vazodilatör metabolitlerin meydana gelmesi sebebiyle serebral mikrovasküler dirençte düşme meydana gelir. Hipereminin kendisi belirgin intrakranial basınç artışına sebep olur. Hiperemik fazda sistemik vazopressörler dikkatli kullanılmalıdır. Terapötik olarak serebral perfüzyon

basıncının düşürülmesi gerekebilir çünkü bozulmuş otoregülasyonla seyreden sistemik hipertansiyon ve yüksek serebral perfüzyon basıncı serebral kan akımını daha da arttırabilir. Böylelikle hipereminin artmasına ve intrakranial basıncın yükselmesine sebep olabilir. Hiperemik fazın tedavisi esnasında takip edilmesi gereken potansiyel monitörlemeler juguler bulbus venöz oksijen saturasyonu ( $SjO_2$ ), serebral mikrodializ, transkranyal doppler veya serebral kan akımının direkt ölçülmesi olabilir.<sup>[46]</sup>

**Vazospazm fazı:** Travmatik beyin yaralanması, subaraknoid kanamanın indüklediği vazospazm gibi, büyük serebral damarlarda spazma yol açabilir. Orta serebral arterde kan akımı hızı daha da artar. Serebral kan akımı giderek azalır. İlginç bir şekilde vazospazm fazında  $AVFO_2$  düşük seyreder ve bu nedenle  $SjO_2$ 'de yüksek seyreder. Vazospazm serebral iskeminin artmasına daha da katkıda bulunur. Travmatik beyin yaralanmalı hastaların üçte birinde görülür ve kötü prognozla ilişkilidir. Vazospazma neden olan mekanizmalar arasında azalmış potasyum kanal aktivitesine bağlı kronik vasküler düz kas depolarizasyonu, nitrik oksitte azalmaya bağlı artmış endotelin salgısı, vasküler düz kasta siklik GMP azalması, prostaglandinle indüklenen vazokonstriksiyon ve serbest radikal oluşumu yer alır.<sup>[47-49]</sup>

### 3.1.6.2.Serebral otoregülasyon

Serebral otoregülasyon sistemik arteriyel basınç değişikliklerine karşı beyin kendi gereksinimlerine göre kan akımını düzenlemesi olarak tanımlanabilir. Normal koşullar altında serebral perfüzyon basıncının 50-150 mmHg arasında seyretmesi halinde serebral kan basıncının sabit kalacağı bilinmektedir. Travmatik hasara uğramış bir beyinde ise serebral kan akımı ve serebral perfüzyon basıncı arasındaki ilişki iki yolla değişmektedir. İlkinde otoregülasyon eğrisi sağa kayma gösterir, bu durumda serebral perfüzyon basıncı (SPB) > 50 mmHg olması durumunda normal serebral kan akımı temin edilmiş olur. İkinci olarak travmatik beyin hasarında normal otoregülatuar mekanizmalar öylesine bozulabilir ki serebral perfüzyon basıncı direkt olarak serebral kan akımı ile doğru orantılı olur. Sonuç olarak serebral kan akımının temini için normalden daha yüksek serebral perfüzyon basıncı gerekir. Serebral perfüzyon basıncındaki herhangi bir artış serebral kan akımı ve serebral kan hacminde bir artışa yol açar.

Serebrovasküler otoregülasyon ve  $CO_2$  reaktivitesi serebral perfüzyon basıncının ve intrakranial basıncın dengelenmesinde önemli mekanizmalardır. Bu düzenleyici mekanizmaların bozulması halinde sekonder hasar artar. Travmatik beyin hasarı sonrası serebral kan akımı

otoregülasyonu (örneğin serebral perfüzyon basıncını arttırmak ve azaltmak için serebrovasküler yapılarda daralma veya genişleme sağlamak) pek çok hastada bozulmuştur yada hiç yoktur.<sup>[50]</sup> Hatalı serebral kan akımı otoregülasyonu travmadan hemen sonra da ortaya çıkabilir veya zaman içinde de gelişebilir. Varlığı travmanın şiddetinden bağımsızdır. Otoregülatuar vazokonstriksiyon, vazodilatasyona kıyasla tedaviye daha dirençli olduğu için düşük serebral perfüzyon basıncına bağlı hasarlar daha sık görülür. Şiddetli beyin travmalı ve kötü prognozlu hastalarda CO<sub>2</sub> reaktivitesi travma sonrası erken dönemde bozulur. Aksine CO<sub>2</sub> reaktivitesi hiperemik durumlarda çoğu kez artmıştır ki bu durum intrakranial basınç tedavisinde alternatif oluşturur.<sup>[51]</sup>

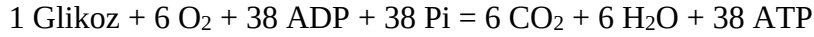
#### **3.1.6.3.Serebral vazospazm**

Serebral vazospazm travmanın bir sonucu olup morbidite ve mortaliteyi önemli ölçüde etkilemektedir. Vakaların 1/3'ünde görülür ve şiddetli parankimal harabiyete sebep olur. Posttravmatik vazospazm subaraknoid kanamaya sekonder gelişen vazospazmdan farklıdır. Posttravmatik vazospazm 2-15. günler arasında olur, hemodinamik semptomlar veren vazospazm bu vakaların ancak %50'sinde görülür.<sup>[52]</sup> Serebral vazospazm mekanizmaları içerisinde azalan potasyum kanal reaktivitesine bağlı vasküler düz kasların kronik depolarizasyonu, nitrik oksit sentezinin azalmasına bağlı endotelin salınması, vasküler düz kaslarda cGMP tükenmesi, prostaglandinlere bağlı vazokonstriksiyonun tetiklenmesine bağlı serbest radikal oluşumu bulunmaktadır.<sup>[53]</sup>

#### **3.1.6.4.Serebral metabolik fonksiyon bozukluğu**

Travmatik beyin hasarı sonrası serum kortizolüne ek olarak diğer hormonal mediatör düzeylerinde (katekolaminler, enkefalinler, sitokinler) de artma saptanmıştır. Bu artma hipermetabolizma, azalmış hücrel immünite, hiperglisemi, hiperkatabolizma, karşı düzenleyici hormonlarda artış ve bazı organ fonksiyon bozukluklarına (akciğer, kalp, karaciğer ve barsak) bağlı meydana gelir. Travma sonrası en sık meydana gelen hiperglisemidir. Katekolaminlerdeki artışa paralellik gösterir.<sup>[54]</sup>

Kan beyin bariyerini kolayca geçebilen tek organik besleyici olan glikoz, beynin kullanabildiği en önemli enerji kaynağıdır. Uzun açlık gibi glikoz metabolizmasının bozulduğu durumlarda beyin keton cisimlerini de enerji kaynağı olarak kullanabilir. Beyin total vücut glikozunun %25'ini kullanır. Bu oranda en büyük pay nöronlara aittir. ATP olarak oluşturulan bu enerji oksidatif fosforilasyon olarak bilinir ve aşağıdaki formülle ifade edilir:



Bu formül beyindeki birçok fizyolojik ve fizyopatolojik olayları açıklayabilen formüldür. Bu reaksiyonların gerçekleşmesi için glikoz, oksijen ve serebral perfüzyon basıncının dengede olması gerekmektedir.

Normal olarak 100 ml kanda 70-100 mg olan glikoz bu seviyenin altına düşerse hipoglisemi olur ve bu durumda hastalarda konfüzyon durumu ortaya çıkar. Kan şekeri 40 mg/dl altında düştüğünde koma kaçınılmazdır. Hipoglisemi esnasında endojen karbonhidratlar ve aminoasitler kullanılır. 5-15 dakika süren hipoglisemik koma sonucunda dokularda glikojen, glikoz ve diğer pekçok karbonhidrat ara maddesi tüketilir. Komanın uzaması halinde hipoksi ve iskemi sonucu beyinde geri dönüşsüz hasar meydana gelebilir.

Beyinde hemen hemen bütünüyle aerobik metabolizma hakimdir. 70 kg ağırlığında bir insanın dakikada O<sub>2</sub> gereksinimi 250 ml'dir. Beynin kullandığı O<sub>2</sub> miktarı ise 3,3 ml/100 gr/dakika'dır. 70 kg'lık bir insanda yaklaşık vücut ağırlığının %2'sini oluşturan beyin tüm O<sub>2</sub> tüketiminde %20'lik bir paya sahiptir.

Beyin dokusu içerisinde iskemiye en duyarlı hücreler nöronlardır. 1 mol glikozdan 38 ATP üretilmesi için oksidatif fosforilasyon mutlaka gereklidir. Beyin dokusu içerisinde oksijen ve enerji depolanmadığı için bu substratlara gereksinim sürekli. Arteriyel kandaki oksijen düzeyinin düşmesi veya serebral kan akımının azalması gibi durumlarda oksidatif metabolizma yerine beyinde anaerobik glikoliz ortaya çıkar. Bu formülde aşağıdaki gibidir;



Normal koşullarda oksidatif reaksiyonlar mitokondri içerisinde kreps siklusu ile gerçekleşir. Oksijenasyonun bozulduğu durumlarda bu reaksiyonlar durur. Sonuçta aerobik glikoliz ile elde edilen ATP'nin ancak %5'i sağlanabilir. Anaerobik glikoliz esnasında ortaya çıkan laktat nedeniyle fizyolojik pH bozulur ve asidoza bağlı vazodilatasyon meydana gelir. Bu mekanizma ile serebral kan akımı arttırılmaya çalışılır. Her ne kadar başlangıçta faydalı gibi görünse de uzun dönemde bu mekanizma beyin aleyhine çalışmaya başlar.

Travmatik beyin yaralanması sonrası beyinde oksidatif metabolizma sekteye uğrar. Metabolik yetersizliğin derecesi primer travmanın şiddeti ile doğru orantılı olup prognoz daha düşük metabolik hızla seyredenlerde minör yada hiçbir bozukluk olmayanlara göre daha kötüdür.

Primer travmadan hemen sonra serebral metabolizmanın bozulmasına bağlı oksidatif reaksiyonların azalması, intramitokondrial  $Ca^{+2}$  miktarında bağlı mitokondrial disfonksiyona yol açar.<sup>[55]</sup>

#### **3.1.6.5.Serebral oksijenizasyon**

Kafa travmasına bağlı ölen hastaların beyinlerinde iskemik hasar bulguları sıktır. Kafa travması sonrası hipoksi ve hipotansiyon olması ayrıca beyin nöral dokuların hasarlanmasına neden olur. Ateş ve nöbetler de metabolizmayı arttırarak, iskemiye arttırabilir. Beynin veya arterlerinin herniasyona bağlı bası altında kalması odaksal iskemik nekrozlara neden olur.<sup>[31]</sup> En fazla iskemik hasar hipokampus (%80), bazal ganglionlar (%79) ve serebellumda (%44) görülmüştür.

Patogenezi tam bilinmemektedir. İstatistiksel olarak iskemik beyin hasarı ile serebral arteriyel spazm arasında bir ilişki vardır.<sup>[29]</sup>

Travmatik beyin yaralanması gözlemsel çalışmaların pek çoğunda erken dönemde ortaya çıkan hipoksi ( $SO_2 < 90 \%$  veya  $<7.9$  kPa (60 mmHg)) ile kötü prognoz arasındaki ilişki saptanmıştır.<sup>[52]</sup> Bu ilişki hipotansiyondaki kadar kuvvetli bir ilişki değildir ve çocuklarda daha az öneme sahiptir. Travmatik beyin yaralanması sonrası serebral perfüzyonun ve dolayısıyla oksijenasyonun bozulması durumunda sonuç beyin dokusu hipoksisidir ve bu durum uzun sürerse kaçınılmaz sonuç geri dönüşümsüz enfarktittir. TBH'li hastalarda beyin dokusu oksijen basıncı ( $PtO_2$ ) kritik düzeyi 15-10 mmHg olup daha altındaki değerlerde nöral doku enfarktı oluşur.<sup>[56]</sup> Ancak ardışık sekonder beyin hasarı ile seyreden beyin oksijen yoksunluğu normal SPB veya normal KIB mevcudiyetinde de olabilmektedir. Kritik beyin oksijenasyonu temel alınan bireysel tedaviler sonucu TBH sonrası daha iyi prognoz elde edildiği gösterilmiştir.<sup>[57]</sup>

#### **3.1.6.6.Eksitotoksisite**

Travmatik beyin hasarını takiben uyarıcı nörotransmitter glutamatın hücre dışı konsantrasyonu artar. Presinaptik membrana bağlı iyon pompalarının bozulması ve kalsiyum aracılı ekzositoz, nöronlardan depolarizasyona bağlı glutamat salınımına neden olur. Bu fazla nörotransmisyonun hücre içi kalsiyum konsantrasyonunun toksik düzeyde artışına katkıda bulunduğu düşünülmektedir.<sup>[58]</sup>

Glutamat reseptörleri kimyasal agonistlerine duyarlılıklarına göre AMPA ( $\alpha$ -amino- 3-hidroksi-5-metil-4-isoksazolepropionik asit) veya NMDA (N-metil-D-aspartik asit) reseptörleri olarak sınıflandırılır.



AMPA reseptör iletiminde gerilmeye bağıl değişiklikler tanımlanmıştır. Benzer olarak kortikal nöronlara travmatik hasar AMPA reseptör agonistlerinde artmış iletim cevabına yol açar. Hasarlı nöronlarda daha fazla AMPA reseptör iyon iletimi, güçlü hipereksitabilite, hücre içi serbest kalsiyum konsantrasyonlarında artış görülür ve diğer toksik olmayan konsantrasyonlardaki sentetik glutamat reseptör analoglarına duyarlılık gösterirler.<sup>[59]</sup> AMPA reseptör duyarsızlaşmasında azalma veya fazla duyarlılık olduğunda, travmadan sonra sinaptik glutamatın kısa süreli artışına bağıl nörotoksisite hipereksitabiliteye, epileptik aktiviteye veya kalsiyuma bağıl hücre şişmesine, hücre hasarı ve ölümüne yol açabilir.

AMPA reseptörleri dört alt birime sahiptir (GluR1–4). GluR2 alt birimi eksik reseptörler kalsiyuma fazla geçirgendir.<sup>[60]</sup> TBH’yi takiben hasar alanını infiltre ettiği bilinen proinflamatuvar bir sitokin olan tümör nekrozis faktör alfa (TNF- $\alpha$ ) belirgin olarak hücre kültüründe nöronlardaki sinaptik GluR2 düzeylerini azaltır ve GluR2 alt birimi eksik AMPA reseptörlerinin yüzey ekspresyonunu arttırır.<sup>[61]</sup> Sinaptik glutamat ile birleştğinde, hasarlı glia ve inflamatuvar hücrelerden salınan TNF- $\alpha$  tarafından kompozisyonu yeniden düzenlenen AMPA reseptörleri, hasar sonrası kalsiyumun aşırı yüklenmesine yol açar. Bir inflamatuvar mediatör ve glutamaterjik sinir iletimi arasındaki bu ilişki, AMPA reseptörlerine bağıl gecikmiş eksitotoksisite için yeni bir ışık tutmaktadır.

GluR2 alt birimi eksik AMPA reseptörleri çinkoya da fazla geçirgendir.<sup>[62]</sup> Serbest çinko, çinko dengesini korumak için mitokondri tarafından alınır. Mitokondriye fazla kalsiyum alımına benzer olarak, mitokondriyal disfonksiyona, uzamış mitokondriyal membran potansiyel kaybına ve reaktif oksijen türlerinin (ROT) oluşumuna yol açar. Bu etkiler GluR2 kaybının nöronal hücre hasarı ve ölümünde önemli bir basamak olduğunu gösterir.

AMPA reseptörlerine bağıl hipereksitabiliteye ek olarak, birçok TBH çalışmasında artmış NMDA reseptör aktivitesine dikkat çekilmiştir. Hücre içi NMDA reseptörünün reaktif oksijen ve nitrojen parçacıkları ile birleşmesi glutamaterjik uyarıdan sonra, başta kalsiyum iyonları olmak üzere ölümcül bir iyon akışına neden olur. Örneğin, nöronlarda nitrik oksit oluşumu NMDA reseptör aktivitesine bağıldır. Eksitotoksisite boyunca mitokondri fazla serbest kalsiyumu tutup hücre içi kalsiyum dengesini korumaya çalışır. Mitokondrideki artmış kalsiyum düzeyleri süperoksit iyonunu içeren ROT’un üretimini arttırır. Mitokondride oluşan süperoksit iyonlarının NMDA hiperaktivitesi sonucu oluşan NO ile reaksiyonu oldukça reaktif nitratlayıcı türler olan

peroksinitritleri oluşturur. Deneysel TBH’de artmış peroksinitritler ölümcül hücresel süreçler olan aminoasitlerin aromatik halkalarının nitratlanmasına, lipid peroksidasyonuna, ve DNA kırılmalarına neden olur.<sup>[63, 64]</sup>

Travma sonrası NMDA reseptörleri ve nöronal NO oluşumu arasındaki fiziksel ilişkideki düzensizlik beyin hasarının tedavi girişimlerine ümit vermiştir. Reseptör kompleksi ve yapısal proteinler arasındaki etkileşim engellenerek, travmanın uyardığı peroksinitrit ve NO oluşumu in vitro olarak başarıyla azaltılmıştır.<sup>[65]</sup>

### 3.1.6.7. Ödem, Hidrosefali, Herniasyon

Serebral ödem nörokimyasal ileticilerin etkilerinin ve artan kafa içi basıncın sonucu olarak meydana gelir. Ödemin oluşumuna ayrıca yıkılan kan beyin bariyeri ile bozulan otheregölasyon sonrası serebral kan damarlarında meydana gelen vazodilatasyon da katkıda bulunur. Beyin ödemi serebral dokunun su içeriğinin artması ve buna bağılı olarak total kitlesinin artması ile karakterizedir. Beyin, kan beyin bariyeri tarafından anatomik ve fonksiyonel olarak üç kompartmana ayrılmıştır ve bu durum beyin ödemi görünümünü farklılaştırır. Bu üç kompartman şunlardır:

1. Vasküler (arterler, kapillerler ve venler)
2. Hücresel
3. Hücre dışı (BOS ve hücre dışı sıvı)

Son 25 yıl içinde değışik beyin ödemi sınıflandırmaları ortaya konmuştur. Klatzo beyin ödemi ilk olarak vazojenik ve sitotoksik olarak ayırmıştır. Fishman üçüncü bir tip olarak günümüzdeki adı hidrosefalik ödem olan interstisyel ödemi eklemiştir. Milrohat ise vazojenik, ozmotik, kompresif ve hidrosefalik olarak dört tip tanımlamıştır.

**Vazojenik ödem:** Kapiller geçirgenlik artışı sonucunda oluşur. Bu geçirgenlik artışının nedeni sıkı bağılantıların açılması, pinositozun artışı veya kapiller endotel hücre hasarı olabilir. Diğer neden olarak endotel hücreli yeni vasküler yapı oluşumu (tümör) sayılabilir. Damar dışına çıkan sıvı proteinden zengindir. K<sup>+</sup> konsantrasyonu normal plazma ve BOS’tan yüksektir. Vazojenik ödem beyaz madde içinde oluşur ve lokal mikrosirkülasyonu bozarak iskemik ödem alanı oluşturabilir. Bu durum lokal kan akımı azalmasına bağılı olarak glial şişme ve serbest radikaller, lizozomal enzimler, yağ asitleri, glutamat ve kininlerin salınmasına neden olur. Ödem sıvısı yaklaşık 80 ml/gün olacak şekilde BOS içine boşaltılır.

**Sitotoksik ödem:** Hücrede metabolizmanın bozulmasına bağlı olarak glial hücre membranlarındaki Na-K pompasının yeterli çalışmaması sonucu oluşur. Bu bozukluk hücrelerde sodyum ve su artışına yol açar ve serebral kortekste belirgindir. Asidozis, eksitator aminoasitler, yüksek potasyum seviyeleri, araşidonik gibi toksik lipidler iskemik sitotoksik ödemin artmasında rol oynarlar.

**Ozmotik ödem:** Plazma ile beyin hücre dışı sıvısı arasındaki ozmotik uyumsuzluktan kaynaklanır (plazma ozmolaritesinde azalma veya doku ozmolaritesinde artma). Sıvı beyin tüm alanlarında interstisiyel aralığa girer, beyin hücresel yapılarında (glial, nöral ve endotelial hücreler) şişme yapar ve serebral ventriküllerde volüm hızını artırır. Elektrolit kaybı (potasyum) nörolojik bozulmaya neden olur. Serebral enerji yetersizliği (hipoksi, hipoglisemi) ve buna bağlı olarak enerji bağımlı pompaların çalışmaması hücre içine hızla su girişi ozmotik dengeyi bozar. Benzer durum toksinler, iskemi, üremi, hepatik bozukluk sonucunda sitotoksik veya sellüler şişme ile de oluşur. Plazma ozmolaritesinde düşme antidiüretik hormonun düzensiz salınımı ve su intoksikasyonunda oluşur.

**Hidrosefalik ödem:** Normal BOS drenaj kanallarındaki tıkanıklık sonucu transependimal absorpsiyon ile oluşur. Bu durum MRG’de T2 ağırlıklı görüntülerde periventriküler yüksek sinyal olarak görülür.

**Kompresif ödem:** Sıvı drenajı veya venöz drenaj yetersizliği sonucunda oluşur. Bu durumda başta menenjiomlar ve diğer benign ekstra aksiyel tümörler (schwannomalar, kraniyofaringiomalar v.b.) neden olur.<sup>[66]</sup>

Hidrosefali, kan yıkım ürünlerinin subaraknoid boşlukta serebrospinal sıvının akışını ve araknoid villuslardan emilimini engellemesi sonucu komünike tip olarak, travmatik beyin yaralanmalarında daha fazla görülür. Komünike olmayan hidrosefali ise kan pıhtılarının interventriküler foramen (Monro) 3. ventrikül, aquaduktus veya 4. ventrikülü tıkanması sonucunda oluşur.

Supratentorial beyin herniasyonu büyümekte olan bir kitle (kan veya tümör) veya artan kafa içi basıncın mekanik etkisiyle oluşur. 3 tipi vardır;

Subfalksiyel tipde aynı taraf hemisferin mediale doğru büyümekte olan bir kitle tarafından itilmesiyle frontal lobun singulat girusu falks serebrinin altından karşı tarafa doğru yer değiştirir. Santral transtentorial tip herniasyonda ise bazal nükleusların ve serebral hemisferlerin aşağıya

doğru yer değiştirmeleri sonucunda diensefalon ve komsu mezensefalon tentoriyel açıklığa itilerek sıkışır.

Unkal herniasyonda unkus ve hipokampal girusun medial kısmı, aynı taraf tentoriyumun kenarından mezensefalona kadar uzanıp üst beyin sapını ve ipsilateral veya kontralateral III. kranial siniri sıkıştırır.

Serebellar herniasyon bir infratentoriyal herniasyon olup serebellar tonsillerin foramen magnumdan aşağı itilmesi sonucunda medullaya bası yapması ve bradikardi ile ölüme yol açması ile karakterizedir.<sup>[67]</sup>

### **3.1.6.8.Enflamasyon**

Son 20 yıla kadar beyin dokusu, lenfatik sistemi olmadığı ve kan beyin bariyeri (KBB) hücreler ve çözünmüş maddelere karşı geçirgen olmadığı için “immünolojik açıdan ayrıcalıklı” olarak değerlendirilmekteydi.<sup>[68]</sup> Yapılan çalışmalar, TBH’den sonra KBB’den immün hücrelerin özellikle de lökositlerin göçü olduğunu göstermiştir.<sup>[69]</sup> “Immünolojik açıdan ayrıcalıklı” olma teorisinin temelinde olan KBB’nin geçirgenliğinin bozulması, artık travmadan sonraki immünolojik olaylarda kolaylaştırıcı faktör olarak düşünülmekte ve günümüzde iç doku bileşenleri ile devam eden nöroinflamasyon olarak adlandırılmaktadır.<sup>[70]</sup> SSS’nin kalıcı hücreleri olan astrosit ve mikroglia, düşük düzeyde klas 1 ve 2 majör histokompatibilite kompleksleri eksprese etmenin yanında sitokin, kemokin ve onların reseptörlerini de sentezleyebilir.<sup>[68]</sup>

TBH, son zamanlarda SSS’nin nöroinflamatuvar bir hastalığı olarak değerlendirilmektedir. Beyinde erken inflamasyonun göstergesi aktive mikrogliaların, nötrofillerin ve ödemin bulunmasıdır. Mikroglia, immün reaktif denetleyici bir hücre gibi davranır ve patojenlerin tutulması, konakçı savunması ve doku onarımı için gereklidir.<sup>[71]</sup>

Travmayı takiben mikroglia periferik makrofajdan morfolojik ve immunolojik olarak ayırt edilemez hale gelir.<sup>[72]</sup> Sık kullanılan nöroinflamasyon modellerinde mikroglianın interlökinler ve ROT gibi proinflamatuvar moleküllerin ana kaynağı olduğu bildirilmiştir.<sup>[73]</sup> Buna karşılık astrositlerin, anjiogeneze yardım eden büyüme faktörlerini salgılayarak, enerji kaynağı azalmış nörona glutamin ve laktat gibi alternatif enerji kaynakları sağlayarak ve yeni oluşan nöronların farklılaşmasını destekleyerek yardımcı rolü olduğu kabul edilmiştir.<sup>[74]</sup> Ne tamamıyla nörotrofik ne de nörotoksik bir hücre olan mikroglianın sinir büyüme faktörü ailesinin nörotrofinlerinin de

kaynağı olduğu gösterilmiştir.<sup>[75]</sup> Aynı zamanda astrositlerin glial skar oluşumunda rolü olduğu bilinmektedir ve nöronların canlılığı ve aksonal rejenerasyonda tartışmalı bir faktördür.<sup>[76]</sup>

Deneysel fokal hasarda immün sistemin serebral cevabı tanımlanmışsa da, TBH sonrası ilk 24 saatte nötrofilik infiltrasyon ve 3–5 günde makrofajlarla takviye edilen inflamatuvar sürecin gerçekleşmesi aslında beyin kontüzyonuna bağlıdır.<sup>[77]</sup> Buna karşılık deneysel diffüz aksonal hasarda, sistemik dolaşımdan akut nötrofil cevabı olmadan astrosit ve mikroglianin immünaktivasyonu ve periferik makrofajların infiltrasyonu gösterilmiştir. Bu immün reaksiyonlardaki farklılık KBB'deki değişik derecelerdeki bozulmalardan ya da kişinin gösterdiği immün yanıtın kaynaklanabilir. Birçok deneysel TBH araştırması fokal hasar modellerine odaklanmakla birlikte DAH'daki immün yanıt son yıllarda aydınlanmaya başlamıştır.<sup>[78]</sup>

Çeşitli immün ve immün olmayan hücrelerden sistemik ve intratekal üretilen sitokinler, periferden hematojen hücrelerin takviyesi, serebrovasküler geçirgenliğin artması ve SSS'deki kalıcı hücrelerin aktivasyonunun devam etmesi ile nöroinflamasyona aracılık ederler.<sup>[79]</sup> Bu mediatörler yalnızca nöroinflamatuvar yanıtın yayılmasından sorumlu değil aynı zamanda onun varlığının bir göstergesidir. Sitokinler hasarla eş anlamlı değildir. Nöroprotektif ve nörotrofik etkileri gösterilmiş olmakla beraber sinir gelişimi ve normal SSS fonksiyonlarının sürdürülmesi için gerekli oldukları da iyi bilinmektedir.<sup>[68]</sup>

İnterlökin 1 (IL-1)'in zararlı etkileri, fokal hasarda mikrogliyalardan, diffüz hasarda nöronlar ve travmanın erken dönemlerinde açığa çıkan reaktif astrositlerden eksprese edilen IL-1 reseptörü (IL-1R) aracılığı ile dir.<sup>[78-80]</sup> IL-1'den kaynaklanan hasar, yalnız sitokinin kendisine bağlı değil daha çok TNF- $\alpha$ , siklooksijenaz-2, fosfolipaz A2 ve prostaglandinleri içeren diğer proinflamatuvar sitokinleri aktive etmesi, onlarla sinerjistik etki göstermesi ve glutamat aracılı eksitotoksisiteyi artırmasına bağlıdır. TBH'da IL-1 başlıca proinflamatuvar ve nörotoksik molekül olsa da astrositlerdeki nöron büyüme faktörünü uyarması ile nöroprotektif özelliğe de sahiptir.<sup>[81]</sup>

IL-1 ile devam eden nöroinflamasyonun kötü prognoz ile ilişkili olduğu deneysel olarak gösterilmiştir. TBH olan hastalardan serebrospinal sıvılarında yüksek IL-1 düzeylerine sahip olanlarda Glaskow Koma Skalası daha düşük bulunmuştur.<sup>[82]</sup> TNF- $\alpha$ , IL-1 gibi, TBH çalışmalarında sadece proinflamatuvar bir sitokin olarak düşünülürken, son yıllarda olası nöroprotektif özellikleri ortaya çıkmaya başlamıştır. TNF- $\alpha$ 'nın mikrogliaların üretimini ve hipertrofiye olmalarını arttırdığı, bu hücrel kaynaklardan parakrin etki ile kendi üretimini

attırdığı bilinmektedir. Ayrıca özellikle diffüz hasarda önemli olan periferik dolaşımdan lökosit toplanmasını, KBB'nin bozulmasına yol açan proteolitik enzimlerin salınımını ve astrositik yeniden yapılanmanın ve nöronal rejenerasyonun inhibisyonunu destekler.<sup>[83]</sup>

Fokal hasar modelleri, TNF- $\alpha$ 'nın etkilerinin yayılan özelliğini göstermektedir. Örneğin TNF- $\alpha$  ekspresyonu fokal hasarlı farede kontralateral korteks ve hipokampusta artmış olarak bulunmuştur; kontrollü kortikal çarpma modellerinde ise pik serebral ödem olmadan önce en yüksek düzeyde saptanmıştır.<sup>[84]</sup> Buna karşılık diffüz hasar modelleri beyin dokusunda ekspresyon olmadan 24 saat içinde serum TNF- $\alpha$  düzeylerinin arttığını göstermiştir. Bu da diffüz hasarın çok farklı immün yanıtlara neden olduğu tartışmasına yol açmıştır.<sup>[85]</sup>

İnterlökin-6, nöroinflamasyonda sitokinlerin “dual rolü”ne prototiptir. Periferik ve santral olarak akut faz reaksiyonundaki rolü iyi bilinmektedir ve endotelden nöronlara kadar geniş bir kaynağa sahiptir.<sup>[86]</sup> Spesifik antiinflamatuvar özellikleri, TNF- $\alpha$ 'nın baskılanması ve IL-1RA'nın indüksiyonunu içerir. Fakat nöroprotektif özellikleri nöron büyüme faktörünün üretiminin uyarılmasına, oksidatif stres ve glutamat aracılı toksisiteye karşı savunmayı ve revaskülarizasyonu arttırmasına bağlıdır.<sup>[87]</sup> Nöronlardan, astrositlerden ve mikrogliyalardan IL-6 üretimi SSS'de akut faz reaktanlarının ana kaynağıdır ve astrositlerin aktivasyonları IL-6'ya bağımlıdır.<sup>[88]</sup> Reaktif astrogliosis, glial fibriler asidik protein eksprese eden astrositlerle belirlenir ve TBH'nin hücre sel yanıtında tartışmalı bir konudur. Literatürde glial skar oluşumunu ve proinflamatuvar sitokin salınımını sürdürdüğü veya bozulmuş KBB'nin onarımına yardım ettiği kabul edilmektedir.<sup>[89]</sup> DAH modelinde reaktif astrogliosis, IL-6 mRNA upregülasyonu ile birlikte ilk iki saat içinde başlar ve travmadan sonra iki hafta devam eder.<sup>[90]</sup>

İnterlökin-10 (IL-10) ve transforme edici (dönüştürücü) büyüme faktörü beta (TGF- $\beta$ ), immünsüpresif etkileri olan antiinflamatuvar sitokinlerdir ve etkilerini TNF- $\alpha$ , IL-1 ve interferon- $\gamma$  gibi proinflamatuvar sitokinleri inhibe ederek gösterirler.<sup>[70, 90]</sup> IL-10, santral nöroinflamasyonu azaltırken politravmalı hastalarda periferik olarak immünsüpresyona yol açar. Multitravmalı hastalarda bu çok önemlidir, çünkü sistemik antiinflamatuvar yanıtlar klinik olarak enfeksiyona yatkınlığı arttırmak gibi sekonder beyin hasarına katkı sağlayabilir. Bunun dışında antiinflamatuvar sitokinin kendisi nöroinflamasyona bağlı sekonder beyin hasarını azaltabilir. Sitokinlerin üretiminin beyin dokusunda artması lokal sonucu iyileştirirken, sistemik olarak üretilmesi genel sonucu kötü etkileyebilmektedir. Bu da intraserebral ve periferik immunolojik olaylar arasındaki

ilişkinin dikkat çekici bir özelliğidir. Lökosit iletişimi ve göçündeki rolleri ile bilinen kemokinler, TBH'dan sonra periferik lökositlerin göçünü başlatırlar. Yapılan çalışmalarda kemokinlerin intraserebral üretimi gösterilmiştir.<sup>[91]</sup>

Kemirgenlerde makrofaj inflammatuar protein-2 olarak bilinen IL-8, nötrofiller için güçlü bir kemotaktik faktördür ve proteazları indükleyerek sekonder hasara aracılık etiği bildirilmiştir.<sup>[92]</sup> Şiddetli kafa travması geçiren hastalarda ilk 6 saat içinde serebrospinal sıvıda IL-8'in üretiminin arttığı gösterilmiştir. IL-8'in, kemotaksis dışında, KBB disfonksiyonunu ve nöron büyüme faktörünün üretimini uyarmak gibi etkileri de vardır.<sup>[93]</sup> Monosit kemoatraktan protein-1 kan kaynaklı monositlerin göçü için çok önemlidir.<sup>[94]</sup> Diffüz hasar modelinde monosit kemoatraktan protein-1 proteininin artışı, hasardan sonra 4-16 saat içinde gösterilmiş, ancak immünohistokimyasal inceleme ile monosit/makrofajların perivasküler görünümüne benzer olarak makrofaj inflammatuar protein-2 ve akut nötrofilik infiltrasyon görülmemiştir.<sup>[78]</sup> Bu nedenle kemokin salınım şekli nöroinflamasyonun bir yönüdür ve farklı tip primer beyin hasarı ile ilgili hücrel yanıtı düzenlediği düşünülmektedir.

### **3.1.6.9.Nekroz, Apoptozis**

Ekstrem aminoasit nörotransmitterlerin aşırı salınımı ve metabolik yetersizlikle birlikte, şiddetli mekanik veya iskemik-hipoksik doku harabiyetine yanıt olarak oluşur. Takiben fosfolipazlar, proteazlar ve lipidperoksidazlar biyolojik zarı otoliz ederler. Geriye kalan hücre artıkları antijen olarak bilinip inflammatuar işlemlerle uzaklaştırılır, yerine skar dokusu bırakır.<sup>[95]</sup>

Apoptozis ise normalde fizyolojik bir süreçtir. Embriyonik gelişim safhalarında çeşitli doku ve organların oluşumu sırasında o dokuyu veya organı oluşturacak hücrelerin moleküler temelleri olan bir uyarıyla yaşamsal faaliyetlerine son vermelerine, yani programlanmış hücre ölümüne verilen isimdir. Apoptoziste bir hücrenin erimesi kendi içerisinde oluşan bir durumdur.<sup>[96]</sup>

Fosfatidilserinin translokasyonu, nükleer zarların lizisi, kromatin yoğunluğu ve DNA parçalanması ile seyreden olaylar ilerleyici zar bütünlüğünün bozulmasını tetikler. Nekroza benzer şekilde yoğunlaşmış intrasellüler materyaller (apoptotik cisimler) büzülen küçülen hücreden eksitotik mekanizmalarla uzaklaştırılırlar. TBH'de nekrotik ve apoptotik hücre ölümü kontuze alanlarda yaralanma sınır bölgesi ve subkortikal bölgelerde tespit edilmiştir.<sup>[97, 98]</sup> TBH'de apoptoza giden astrositik hücreler erken postravmatik dönemde, yeterli ATP yapımının sağlandığı

fizyolojik membran potansiyelli ortamında morfolojik olarak sağlamdır. Primer travmayı takip eden saatler veya günler içerisinde apoptoz belirgin hale gelir. İnterlökün çevirici ailesinin spesifik proteazını temsil eden kaspazların ardışık aktivasyonu ve etkisizleştirilmesi programlanmış hücre ölümünün en önemli mediatörleridir.<sup>[99]</sup>

Kaspazlar apoptotik hücre ölümü esnasında önemli rol oynayan multigen ailesinden oluşan sistein-proteaz grubu enzimlerdir. Kelime olarak "*Cysteine Aspartate Specific ProteASEs-CASPASE*" dan türetilmiştir. Hücre ölümü sırasında meydana gelen pek çok sellüler ve morfolojik değişimler, bu enzimlerin rol oynadığı birtakım süreçler neticesinde gelişir.<sup>[100]</sup> Apoptozun işaretleri olan morfolojik değişiklikler (membran tomurcuklanması, kromatinde yoğunlaşma, nükleer parçalanma) spesifik substratları kaspaz bağımlı hücre bölünmesine gerektirir.<sup>[95]</sup>

Kaspaz aracılı apoptozisin aktivasyonunda üç ayrı yolun varlığı bilinmektedir;

1. Mitokondri/Sitokrom-C aracılı apoptozis
2. Hücre yüzey reseptörleri aracılığı ile tetiklenen apoptozis
3. Endoplazmik retikulum aracılı apoptozis

Apoptoz embriyonik gelişim, doku homeostazisi, ya da bağışıklık, savunma gibi hayatın temel süreçleri içinde yer almaktadır. Kanseri ve dejeneratif bozukluklara katkıda bulunurlar. Adenohipofizden (Rathke Kesesi) farklılaşması tamamen bir apoptotik süreç sonucudur. Gelişimin erken evrelerinde adenohipofizdeki apoptotik faaliyetler aktive kaspaz-3 ile gösterilmiştir.<sup>[101]</sup> Apoptozis, beyin ve omurilik zedelenmesi modellerinde programlanmış hücre ölümü temel bir mekanizması olarak karakterize edilmiştir. Nekrozun aksine, apoptotik hücre ölümü yaygın gecikmeli ve daha uzun süreli olduğu TBH hastaların plazma ve BOS örneklerinde pro-apoptotik proteinlerle gösterilmiştir. Oligodentrositlerdeki gecikmiş apoptotik hasar immünohistokimyasal analizlerle de gösterilmiştir.<sup>[102]</sup>

Ağır TBH sonrası BOS'da pro-apoptotik (sFas, kaspaz-3) ve anti-apoptotik (bcl-2), proteinlerinin uzun bir süre aktive olduğu, özellikle kaspaz-3 aktivasyonu derecesinin, yaralanmanın ciddiyetine bağlı olabileceği gösterilmiştir. Bu üç moleküldeki paralel artışlar, post-travmatik beyin ödemi, ikincil hücre yıkımı ve kronik hücre kaybı patofizyolojisinde apoptozda rolü gösterilmiş ve post-travmatik tedavi edici müdahaleler için yeni hedef olarak önerilmiştir.<sup>[103]</sup> Son zamanlarında TBH mağdurlarında yaşa bağlı nörodejeneratif hastalıkların sıklığında artış



görülmüş; patogenezinde eksitoksitite, apopitozis, inflamatuvar olaylar, demiyelinizasyon, beyaz cevher patolojilerinin yanı sıra azalmış nörogenez sorumlu tutulmuştur.<sup>[102]</sup>

Isı şok proteinleri (HSP); adları “ısı” ile anılmakla birlikte sentezlenmeleri soğuk ve sıcak şoku, travma, hiperosmotik basınç, kimyasal maddeler, pestisitler, ağır metaller, oksijen azlığı veya yokluğu, besin azlığı veya yokluğu gibi stres faktörlerinde de artmaktadır. Bu yüzden HSP ‘ler “stres proteinleri” olarak da bilinmektedir. Belirtilen stres faktörlerin etkisinin moleküler seviyede belirlenmesinde işaretleyici olarak genellikle bu proteinler kullanılır.<sup>[104]</sup> Merkezi sinir sistemindeki inflamasyon genellikle iskemi, travma, enfeksiyon ve diğer nöronal yaralanmalara eşlik eder. Artık bağışıklık sisteminin mikrogliya aktivasyonu, lökosit iyileştirme ve sitokin salgılanmasına bağlı nöronal hücre ölümünde majör bir rol oynadığı kabul edilmektedir. Beyin hasarını takiben immün yanıtta HSP’lerin katılımı inflamatuvar durumu düzeltmek için bir girişim olarak görülebilir. HSP’ler, molekül büyüklüğüne göre çeşitli aileleri kapsamaktadır. En çok çalışılanlardan biri Hsp-70’dir. Hsp-70’in çoğunlukla intrasellüler kompartmanda mevcut olduğu ve tekrar katlanan veya toplanan proteinler olarak işlev gören bir moleküler şaperon olarak etki gösterdiği düşünülmektedir.<sup>[95, 105]</sup>

#### **3.1.6.10. Post travmatik intrakranial basınç artışı**

Artan kafa içi basıncı primer travmaya bağlı olabileceği gibi sekonder hasar sonrasında da meydana gelebilir. Yatar pozisyonda normal sağlıklı bir erişkinde İKB 7-15 mmHg aralığındadır. Ortalama 10 mmHg civarındadır ve ender olarak 10 mmHg’yi geçer. Ayakta durur vaziyetteki bir insanda intrakranial basınç negatiftir.

$$SPB = \text{Ortalama arter basıncı (OAB)} - KİB$$

$$OAB = \text{Diyastolik basınç (DB)} + \text{Nabız basıncı (NB)}/3$$

$$NB = \text{Sistolik basınç (SB)} - DB$$

Yukarıdaki formüle göre kafa içi basıncı artışı sonrası serebral perfüzyon basıncı azalır ve serebral iskemi ortaya çıkar. Kafa içi basınç artışı serebral iskemiyle beraber herniasyonlara da sebep olur. Beyin dokusunun elastik yapısı ve kafatasının rijit yapısından dolayı kafa içi oluşumlardaki hacim değişikliklerini belirli bir seviyeye kadar tolere edebilir. Monro-Kellie doktrini olarak bilinen bu kavram kafatasının elastik olmayan yapısı nedeniyle intrakraniyal basıncın sabit olduğunu belirtir.

$$V_{\text{intrakraniyal (sabit)}} = V_{\text{beyin}} + V_{\text{BOS}} + V_{\text{KAN}}$$

Erişkinde intrakraniyal volüm yaklaşık 1500 ml olup beyin bu hacmin %85-90'ını, intravasküler serebral kan miktarı %10'unu ve serebrospinal sıvı ise <%3'ünü oluşturur. Kafa travması sonrası ortaya çıkan beyin ödemi rölatif olarak beyin hacmini arttıracığından sabit kafa içi hacim teorisine göre intrakraniyal bir yada daha fazla kompartmanda hacmin azalması tarzında çalışan bazı kompanseuar düzenekler devreye girmezse kafa içi basıncı artar. Bu ise "hacimdeki değişikliklere bağlı basınç değişiklikleri" olarak tanımlanan intrakraniyal kompiyans kavramı ile yakinen ilgilidir. "Kompiyans = Volüm değişikliği / basınç değişikliği" olarak formüle edilir. Düşük intrakraniyal basınç durumunda intrakraniyal kompartmana hızlı bir şekilde küçük volümlerde sıvı eklendiğinde kafa içi basıncında küçük değişikliklere yol açarken, daha yüksek basınçlarda aynı miktarda sıvı eklenmesi kafa içi basıncında belirgin artmaya sebep olur.

Serebral kompiyansın tersi olan ve serebral elastans olarak bilinen durum basınç/hacim değişikliği (mmHg/ml) olarak bilinir. 0-2 mmHg/ml normal, ancak 3 mmHg/ml üzeri anormaldir. Kafa içi basınç artışı tedavisinde hiperventilasyon ve hipokapninin kafa içi basıncı etkili bir şekilde düşürdüğü gösterilmiştir. Ancak PaCO<sub>2</sub>'deki değişiklikler basınç hacim ilişkilerini değiştirmez.

Beyin çok sınırlı bir kompiyansa sahip olup diffüz beyin ödemi yada hematoma gibi kitle lezyonlarına bağlı hacim artışlarını tolere edemez. Kafa travmasının rasyonel tedavisi Monro-Kellie doktrini ve hangi spesifik yaklaşımın intrakraniyal kompiyansı nasıl etkileyeceğini temel alır. Total intrakraniyal hacmin herhangi bir komponentindeki bir azalma KİB'nin azalmasına sebep olur. KİB artması kafa travmalarının istenmeyen sonuçlarından birisidir. Tüm bu içerik sıkıştırılmaz yapılar olup kraniyal boşluk dolduğunda basınç dramatik olarak yükselir. Bu durum serebral kan akımında azalmaya, ve sonuç olarak serebral perfüzyon basıncında azalmaya sebep olur ki bu durum uzun sürerse serebral enfarkt kaçınılmazdır.

KİB artışı durumunda hangi noktada tedavinin başlatılması hususunda kesin doğrular olmamakla birlikte 20 mmHg'yi aşan durumlarda tedaviye başlanması görüşü hakimdir. Yeterli serebral perfüzyonun korunması daha önemli bir noktadır. Hipotansif bir hastada intrakraniyal basınçta hafif bir artış SBP'de ciddi bir azalmaya yol açacağından çoğu kez zarar verici olabilir. Yüksek intrakraniyal basınç durumlarında ortalama arter basıncını yüksek tutmak beyini iskemiye karşı koruyucu olacaktır.

Erişkinlerde yapılan gözlemsel çalışmalardan elde edilen verilere göre KİB artışının 20-25 mmHg civarında seyretmesi travmatik beyin yaralanmasında daha kötü bir prognozla

sonuçlanmaktadır. Veriler çocuklarda daha sınırlı sayıda olup yüksek KİB durumunda önerilen eşik değerler infantlarda <15 mmHg, küçük çocuklarda <18 mmHg ve daha büyük çocuklarda <20 mmHg'dir.

### 3.2.Mannitol

Mannitol, 182 dalton molekül ağırlığında hipertonik ve hiperosmolar bir ajan olup, altı karbonlu ve altı hidroksil içeren basit bir şekerdir. 1940'larda glomerüler filtrasyon hızını ölçmek için kullanılmış, 1962 de ise kafa içi basıncının azaltıcı etkisinin en az hipertonik üre kadar olduğu gösterildikten sonra nöroşirürji pratiğine girmiştir. Mannitol vücutta metabolize edilmez ve plazma proteinlerine bağlanmaz. Travmatik beyin ödeminin tedavisinde kafa içi basıncı azaltmak için en fazla kullanılan ajandır. Plazma ve beyin arasında bir ozmotik basınç farkı oluşturarak ödem sıvısının beyinden plazmaya geçişini sağlar. Kafa içi basıncı düşürücü etkisinin başlaması 1-5 dakika arasındadır. Maksimum etkisi 20-60 dakikadır. Mannitolün 0,25 gr/kg dozunun bazı hastalarda KİB azaltmada yeterli olduğu gösterilmiştir. Ancak doz 1 gr/ kg'a kadar çıkılabilir. Önceki yüksek doz daha sonraki dozun etkinliğini azaltır.<sup>[106, 107]</sup> Bunun için en düşük etkin dozu kullanmak gerekir. Mannitolun etkinliği lup üzerinden etki eden diüretiklerin kullanımı ile birleştiği zaman sinerjik olarak artar. Serum ozmolaritesi 320 mOsm/L olduğu sürece etkilidir. Bu düzeyin üzerinde böbrek yetmezliği ve sistemik asidoz meydana gelebilir.<sup>[108, 109]</sup>

Mannitol diüretik etki mekanizması şu şekildedir: Mannitol glomerülerden süzöldükten sonra proksimal tübüllerden geçerken reabsorbe edilmez, filtratın osmolaritesinin yükselmesine ve sodyum konsantrasyonunun düşmesine neden olur. Böylece suyun reabsorpsiyonunu azaltır; su ile birlikte Na ve Cl iyonlarının reabsorpsiyonu da azalır. Ancak mannitolün proksimal tübülden henle kıvrımının inen koluna geçen su ve Na miktarında az bir artışa yol açtığı bulunmuştur. Bu gözlem, ozmotik diüretiklerin primer etki yerinin proksimal tübul olduğu iddiasını doğrulamaz. Mannitol, lümende henle kıvrımının çıkan kalın kolunun ötesine geçen sodyum ve klor miktarında belirgin artma yapar; ayrıca büyük kısmı bu segmentte absorbe edilen magnezyumun atılımını artırır. Bu durum, ozmotik diüretiklerin bilinmeyen bir mekanizma ile henle kıvrımının çıkan kalın kolunu etkilediğini ve primer etki yerinin orası olduğunu düşündürmektedir. Diüretik etkiden sorumlu diğer bir olay, böbrek medullasında interstisyumun hipertonikliğinin ozmotik diüretikler tarafından azaltılmasıdır; bunun nedeni osmotik diüretiklerin böbrek kan akımını artırmaları olabilir. Söz konusu olan medullanın hipertonikliğini düşürüp osmotik gradiyenti azalttığı için henle kıvrımının

inen kolunda ve toplayıcı tübüllerde su reabsorpsiyonunu yavaşlatır. Osmotik diüretikler dokularda, intrasellüler kompartmandan ekstrasellüler aralığa ve oradan dolaşım içine su çekilmesine neden olurlar; bu durum hipervolemiye, plazma proteinlerinin dilüsyonuna ve kanın viskozitesinin düşmesine yol açar. Bu nedenle ve hipervolemi sonucu kalp debisini artırmalarına bağlı olarak renal kan akımını artırdıkları için glomerüler filtrasyon hızını artırır. Öte yandan hipervolemi, kalp yetmezliğine eğilimi bulunan olgularda sorun yaratabilir. Bazen akut akciğer ödemi oluşturdıkları bildirilmiştir. Osmotik diüretikler her ne kadar sodyum reabsorpsiyonunu ikincil olarak ve belirgin şekilde bozarlarsa da sodyum klorür atılımında yaptıkları artma fazla olmaz. Fraksiyonel sodyum atılımını ancak % 2'ye çıkarabilirler. Bu ilaçlar vücuttan, tuzdan ziyade suyun atılmasını artırır.

Osmotik diüretikler böbrek dışı yollardan aşırı sıvı kaybına bağlı olarak gelişen oligüriyi başarılı bir şekilde düzeltebilirler. Ancak oligüri, akut veya kronik böbrek yetmezliğine ve özellikle akut tübüler nekrozda olduğu gibi glomerül ve tübüllerin lezyonuna bağlı ise etkinlikleri düşüktür; bu durumda ilk tercih olan furosemid ile birlikte uygulanmaları gerekebilir.<sup>[106]</sup>

### **3.2.1. Mannitolün kafa içi basıncı düşürmesini açıklayan mekanizmalar**

- BOS yapımını azaltır, BOS'un emilimini artırır. Bu sayede intraventriküler hacim azalır.
- Ekstravasküler aralıktan intravasküler aralığa suyu çeker ve beynin su içeriğini azaltır.
- Kan viskozitesini azaltarak intrakranial vazokonstriksiyon oluşturup beyin kan volümünü azaltır.
- İntrakranial arter ve venlerdeki basıncı değiştirir.
- Hemodinamik açıdan vazodilatör bir ajan olduğundan beyin kan akımında otoregülasyonla hem direkt hem de indirekt değişikliğe yol açar.<sup>[110, 111]</sup>

KİBAS durumlarında, mannitol uygulanması beyin interstisyel sıvısı ve BOS'a pek dokunmadan plazmanın osmotik basıncını yükseltir. Böylece bu ortamlar arasında yükseltilmiş olan osmolalite farkı intrakraniyal alandan dolaşıma su çekilmesine yol açar. Bunun için serum osmolalitesinde 5-10 mOsm/kg'lık bir artma yapmanın yeterli olduğu bulunmuştur. Plazma osmolalitesini yükseltmesi, diüretik etkisi, hemodilüsyon sonucu kanın viskozitesini azaltıp akışkanlığını (reolojisini) artırarak beyine oksijen sağlanmasını artırması ve kompensatuvar (oksijen gelişinin artmasına bağlı) vazokonstriksiyon yapması da beyin ödemi düzeltmesinde rol oynayabilir. Kandan elimine edilmelerinin ardından BOS'taki konsantrasyonları bir süre

plazmadakinden fazla olabileceği için paradoksik intrakraniyal basınç yükselmesi yapabilirler. Ancak BOS'a pek geçmediklerinden oradaki konsantrasyonları fazla olmaz. Dozlarının yinelenmesi diüretik etkilerini azaltır.<sup>[106]</sup>

Eğer kan beyin bariyeri sağlam ise mannitol osmotik gradient oluşturabilir. Beyin dokusunda küçük bir bölgede kan beyin bariyeri bozulsa bile, buradan uzaktaki sağlam kan beyin bariyerinde ödem sıvısının azalmasına ve kafa içi basıncının düşmesine yardımcı olabilmektedir. Kafa travmalı olgularda otoregülasyonun sağlam olduğu durumda mannitolün kafa içi basıncını düşürdüğü, otoregülasyonun bozuk olduğu durumda kafa içi basıncında az bir düşüşe neden olduğu belirtilmektedir.<sup>[112]</sup>

Mannitolün veriliş hızı önemli olduğundan 10-15 dakikadan daha kısa sürede verilmesi önerilmemektedir. Mannitolün hızlı verilmesi sonucunda bir çalışmada ortalama arteriyel basınçta %7'lik bir düşme olduğu, başka bir çalışmada ise mannitolün veriliş hızı ve dozuna göre ortalama arteriyel basınçta %23, total periferik dirençde ise %38 azalma yaptığı gösterilmiştir. Bunun nedeni olarak da hiperosmotik solusyonların iskelet kaslarında yaptığı vazodilatasyon ileri sürülmüştür.<sup>[113]</sup> Yine bir çalışmada 1 gr/kg dozunda mannitolü önce 50 ml/dk hızda 2 dakika verip, major kardiovasküler değişiklik görülmez ise 15-20 saniye içinde 60-80 ml/dk hızla vermeye devam ettiklerinde hipotansiyon gözlemişler ve infüzyon hızını yavaşlattıklarında ise kan basıncının normale döndüğünü saptamışlardır.<sup>[114]</sup>

Klinik dozlarda %20 mannitol 0,5-2 gr/kg yükleme dozuyla intravenöz olarak verilir. Bolus uygulama ile kafa içi basıncı düşürücü etkisinin başlaması 1-5 dakikada ortaya çıkar; en yüksek etki 20-60. dakikalar arasındadır. %20 mannitolün idame tedavisinde doz 0,25-1 gr/kg arasında değişir ve 2 gr/kg dan yüksek dozlarda önerilmez. İdame tedavisinde genel olarak sürekli verilmekten ziyade küçük boluslar şeklinde verilir. Total doz 6 saatlik aralıklarla verilir. Yüksek dozda mannitol kafa içi basıncında devamlı aynı oranda bir düşüş sağlamayacağı gibi, intravasküler ve kardiyak yüklenmeye, elektrolit ve asit baz bozukluğuna, pontin hemoraji ve myelin bozulmasına neden olabilir. Ayrıca yine yüksek dozlarda kullanıldığında kan beyin bariyerini bozarak ya da bozulmuş olan kan beyin bariyerini geçerek beyinde konsantrasyon gradienti oluşturup, kafa içi basıncında rebound olarak artışa yol açabileceği belirtilmektedir.

[106, 115, 116]

Mannitol beyin ödeminin azaltılmasında en önemli ajanlardandır. Vazojenik, sitotoksik ve intertisyel ödemden kaynaklanan ödem sıvısını azaltmada etkindir. Tek veya muhtelif dozda mannitol uygulamasının geç etkilerinin araştırıldığı çalışmalarda, mannitol infüzyonundan sonra beyin dokusunda mannitolün birikebildiğini ve bu birikimin travmatize ve ödemli beyinde daha fazla olabileceği gösterilmiştir. Dolayısı ile kafa içi basıncında rebound artış olabileceği, bu nedenle tekrarlanan doz uygulamasında dozun düşük tutulması ve bolus uygulamalarda da etkiyi oluşturabilecek en düşük dozdan verilmesi önerilmektedir.<sup>[107, 115, 116]</sup>

Mannitolün güçlü diüretik özelliğinden dolayı kullanım sonrası intravasküler hacimde azalma ve hipotansiyon görülebilir. Hipotansiyona bağlı sekonder iskemik hasar gelişebileceğinden hipovolemiden kaçınacak sıvı replasmanı yapılmalıdır. Mayi kısıtlaması ile birlikte uzun süre mannitol kullanılması elektrolit kaybı ve hiperosmolalite ile sonuçlanabilmektedir. %20 mannitol sudaki solüsyonunda; her 100 ml sinde 20 gr mannitol ve 100 ml enjeksiyonluk su içerir. Kardiyovasküler sistemin durumu, mannitol uygulamanımdan önce mutlaka dikkatlice değerlendirilmelidir. Mannitol uygulamanı sırasında ise renal fonksiyon, idrar akımı, sıvı dengesi, serum sodyum ve potasyum düzeyleri izlenmelidir. Uygulama bölgesinde lokal ödem ve cilt nekrozuna neden olabilir. Elektrolit içermeyen mannitol solüsyonları kanla birlikte aynı anda verilmemelidir. Hastaya mannitolle birlikte aynı anda kan da vermek gerekiyorsa, psödoaglutinasyondan kaçınmak için her 1 litre mannitol solüsyonuna en az 20 mEq sodyum eklenmelidir. Mannitolün gebelik ve laktasyonda kullanımı ile ilgili bilinen herhangi bir özel uygulama bildirilmemiştir. Çok gerekli durumlar dışında gebelik sırasında kullanılmamalıdır. Anne sütüne geçişi ile ilgili yeterli bilgi yoktur.<sup>[107, 115, 116]</sup>

Mannitol kullanımında idrar çıkışının gözlenmesi ve normovoleminin idamesinin sağlanması için mutlaka idrar sondası bulunmalıdır. Mannitolün maksimal etki gösterebilmesi için hastaların normovolemik olması gerektiği, hipovolemik hastalarda ve serum osmolaritesi 320 mosm/dL den yüksek olanlarda intrakranial olarak küçük bir etkiye sahip olduğu belirtilmektedir. Serum osmolarite düzeyinin 330-340 mOsm/dl aştığı zaman böbreklerde ve diğer organlarda zedelenme olabildiği, beyin cerrahi hastalarının kortikosteroid kullanımına sekonder hiperglisemi, dehidratasyon veya gastrointestinal sistem kanaması, BUN artışı gibi sebeplerle osmolarite artışına meyilli oldukları bilindiğinden bu hastalara laboratuvar tetkikler yapılmaksızın mannitol verilmemesinin uygun olacağı belirtilmektedir.<sup>[117-119]</sup>

### 3.2.2. Mannitol tedavisinde önerilen laboratuvar monitörizasyonu <sup>[120]</sup>

**Tablo 8: Mannitol tedavisinde monitörizasyon**

| SIKLIK          | ÖNERİLEN                                                                                   |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| Her 2 - 4 saat  | Serum sodyum, Serum osmolalite                                                             |
| Her 4 – 6 saat  | Kan gazı, Serum elektrolitleri                                                             |
| Her 6 – 12 saat | Hemoglobin, Hematokrit, Protrombin zamanı, Parsiyel tromboplastin zamanı, Trombosit sayısı |

### 3.2.3. Mannitolun yan etkileri

Mannitol tedavisi sırasında görülen en önemli yan etkiler, sıvı ve elektrolit düzensizlikleridir. Özellikle yetersiz idrar çıkışı ya da yüksek dozların hızla verilmesi mannitol birikimine neden olur. Dolaşımdaki aşırı yüklenme sonucu pulmoner ödem, konjestif kalp yetmezliği, akut renal yetersizlik, su intoksikasyonu, kardiyak rezervi düşük hastalarda yetmezlik oluşabilir. Mannitol ile oluşturulan diürez sonucunda, bazı hastalarda asit -baz dengesinin bozulması ve solunum depresyonu oluşabilir.

**Santral sinir sistemi yan etkileri:** Özellikle asidozlu vakalara yüksek doz mannitol uygulanması sonucu, ilaç kan-beyin bariyerini aşar ve beyin omurilik sıvısının pH'sını idame ettirebilmesini engelleyebilir. Rebound olarak kafa içi basıncın artmasına neden olabilir.

**Diğer yan etkiler:** Asidoz, ağız kuruluğu, susama, baş ağrısı, bulanık görme, ürikozüri, bulantı, kusma , titreme, kan basıncı değişiklikleri, taşikardi, allerjik reaksiyonlar (ürtiker, anafilaksi), anjina benzeri göğüs ağrıları gibi yan etkiler oluşabilir.<sup>[106]</sup>

### 3.3.Sugammadeks

Siklodekstrinler, nişastanın siklodekstrin glikoziltransferaz (SGTaz) enzimi ile parçalanması ile elde edilen,  $\alpha(1-4)$  glikozidik bağlı, indirgen olmayan, siklik maltooligosakkaritlerdir.<sup>[121]</sup> 6-12 glikoz ünitesinden oluşan siklodekstrinlerin bulunduğu belirlenmiştir, ancak bunlardan sadece  $\alpha$ ,  $\beta$  ve  $\gamma$  siklodekstrin olarak isimlendirilen ve sırası ile 6, 7 ve 8 glikoz ünitelerinden oluşan siklodekstrinler endüstriyel olarak üretilmekte ve kullanılmaktadır.<sup>[122]</sup> Siklodekstrinler hakkındaki ilk yazılı belge Fransız bilim adamı Villier (1891)'e aittir.<sup>[123]</sup> Villier nişastadan Bacillus amylobacter ile ilk siklodekstrinleri üretmiş ve

bunlara selülozin adını vermiştir. 1903'te Shardingier bunların siklik yapılarını belirleyerek; bulduğu iki farklı siklodekstrine  $\alpha$  ve  $\beta$  siklodekstrinleri ismini vermiştir.<sup>[124]</sup>

Sugammadeks,  $\gamma$  -siklodekstrin ve sekiz glukoz molekülünden oluşan dairesel bir yapıdadır. Nöromüsküler geri döndürücü ajanların ilk üyesidir. 2009 yılında ülkemizde kullanıma girmiştir.

Sugammadeks genel anesteziye sık kullanılan amino steroid yapıda nöromüsküler blokör olan rokuronyum ve vekuronyumu çevreleyecek şekilde dizayn edilmiştir ve bu molekülleri çevreleyerek onlara bağlanır.<sup>[125]</sup> Bu bağlanma sonucunda nöromüsküler bileşkedeki nikotinik reseptörlere bağlanan rokuronyum ve vekuronyum miktarı azalmaktadır. Nöromüsküler bileşkede meydana gelmiş olan blok geri döndürülmektedir. Oluşan sugammadeks ve rokuronyum kompleksi inaktive olup sugammadeksin farmokokinetik özellikleri ile vücuttan elimine edilmektedir.<sup>[126, 127]</sup>

### **3.3.1. Farmakokinetik özellikleri**

Sugammadeksin 1mg/kg'dan 16mg/kg'a kadar artan uygulama dozlarında cevapta doğrusal bir artış göstermektedir. İnsan plazma ve tam kan çalışmalarında (serbest form veya rokuronyum ile bağlı formlarda) plazma proteinlerine veya eritrositlere bağlanmamaktadır. Sugammadeksin metabolizmaya uğramadığı veya çok az metaboliti olduğu farz edilmektedir.<sup>[128]</sup>

Sugammadeks değişime uğramadan renal olarak atılmaktadır. Sağlıklı erişkinlerde sugammadeksin yarılanma zamanı 1.8 saattir. Sugammadeksin uygulanan dozunun çoğunluğu (% 90) 24 saat içinde vücuttan atılmaktadır, atılan kısmın % 96'lık kısmı üriner yolla, özellikle metabolize olmayan şekilde, çok az bir kısmı ise dışkı ve hava yolu ile atılmaktadır. Normal renal fonksiyonları mevcut bireylerde sugammadeks klirensi 84-138 ml/dk dır. Sugammadeks veya sugammadeksle beraber rokuronyum kompleksinin atılımı ciddi renal yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klirensi (CLcr) < 30 ml/dk) normal renal fonksiyonu mevcut hastalara göre (CLcr > 80 ml/dk) önemli biçimde azalmaktadır ve azalan kreatinin klirensi yarılanma zamanı ve ortalama etki süresini uzatmaktadır. Bu durum hastalarda sugammadeksin etkinliğini değiştirmemektedir ve rekürarizasyon oluşmamaktadır. Ciddi renal yetmezliği olan özellikle diyaliz gereksinimi mevcut hastalarda sugammadeksin plazma konsantrasyonunun da azalan değişkenlik göstermektedir. Bu yüzden ciddi renal yetmezliği olan hastalarda kullanımı yaygın değildir.



Sugammadexin metabolizma ve atılımı hepatik bir yol izlememektedir. Bu sebepten hepatik yetmezliği olan hastalar değerlendirilmemiştir. Sugammadex kullanımı yaygınlaşmasıyla hepatik yetmezlikli hastalarda dikkatli olunmalıdır.

Pediyatrik hastalarda plazma konsantrasyonu erişkin hastalardaki gibi değişiklikler göstermektedir. Sugammadexin iki yaş altında yeterli veri bulunmadığından şu anki kullanımı kısıtlıdır.

Sugammadexin gebe kadınlarda kullanıma dair yeterli veri bulunmamaktadır. Sugammadexin anne sütüne geçişi tam olarak bilinmemektedir, ama siklodekstrinlerin absorpsiyonu düşüktür bu yüzden sugammadexin tek dozluk uygulaması emziren anneler için çocuklarda herhangi bir yan etki oluşturmamaktadır.<sup>[129]</sup>

### **3.3.2. İlaç etkileşimleri**

Toremifen, fusidik asit, flukloksasilin ve progesteronlu oral kontraseptifler kullanımı sugammadexin etkisini değiştirebilir. Toremifen, fusidik asit ve flukloksasilin sugammadexse bağlanarak nöromusküler blokajı geri çevirme süresini uzatmaktadır. Sugammadexin ayrıca progesteronun etkinliğini azalttığı da görülmüştür.<sup>[128]</sup>

### **3.3.3. Doz, Uygulama, Terapötik etkisi**

Sugammadex tek doz şeklinde intravenöz olarak on saniye içinde uygulanmalıdır. Eğer sugammadex kullanımı sonrası rokuronyum ve vekuronyumun tekrarlanan uygulamaları gerekli ise bu uygulamalar 24 saat sonra yapılmalıdır, fakat 24 saat öncesinde kas gevşetici uygulaması gerekiyorsa steroid yapıda olmayan (atrakuryum cis-atrakuryum) kas gevşetici ajanlar kullanılmalıdır.<sup>[129]</sup>

### **3.3.4. Tolerasyon**

Ağızda metalik veya acı tat sağlıklı gönüllülerde sugammadexin 16 mg/kg altındaki uygulamaları sonrası çok fazla görülmeyen (% 0.07- 1) bir yan etki olarak değerlendirilmektedir, fakat yüksek doz (32- 96 mg/kg) uygulamalardan sonra bu oran artmaktadır (% 15.4- 66.7).<sup>[130]</sup>

### **3.3.5. Nöronal etkileri**

Yükü ve yüksek moleküler ağırlığı nedeniyle (2178) sugammadexin plasenta ve kan beyin bariyerinden geçemeyeceği düşünülmektedir. Ancak beyin hasarı, sepsis ve olgunlaşmamış merkezi sinir sisteminde bu durumun değişebileceği belirtilmektedir.<sup>[131]</sup>

Sıçanlarda geçici serebral iskemi modelinde 16 mg/kg ve 100 mg/kg doz sugammadeks verilmesi sonrası histolojik bulgular ve nörolojik davranış puanları incelendiğinde, sugammadeksin azalmış iskemi-reperfüzyon hasarına sebep olduğu bulunmuştur.<sup>[132]</sup> Yine sıçanlarda yapılan bir çalışmada 10 mL/kg intraperitoneal 2-hidroksipropil-  $\beta$  -siklodekstrin uygulanmasının net nöroprotektif etkileri saptanmıştır.<sup>[133]</sup>

Birçok siklodekstrin grubu glutamat eksisitotoksitesisi, NMDA ve oksijen-glikoz yoksunluğuna karşı kortikal nöronları korur.<sup>[134]</sup> Metil-  $\beta$  -siklodekstrin, hipokampal bölgeleri anoksinin etkilerinden korumak için bulunmuştur.<sup>[135]</sup>



#### **4. GEREÇ VE YÖNTEM**

##### **4.1.Deney Hayvanları**

Her biri altı-sekiz haftalık, ortalama ağırlıkları 250 – 350 gram olan, iç besleme ile yetiştirilen, 35 adet Wistar türü Albino suşu erkek rat Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Araştırma Laboratuvarından (DEÜTF DHAL) elde edildi. Ratlar çalışma süresince oda ısısında ( $20 \pm 2$  °C) ve 12'şer saatlik aydınlık / karanlık ortamında tutulup, standart pelet sıçan yemi ile beslenecek, suya serbestçe ulaşabilmeleri sağlandı. Çalışmaya başlamadan önce sıçanlar bir hafta süreyle bu ortamda izlendi ve ortama uyum sağlamaları gözlemlendi.

Çalışma için Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 15.08.2017 tarih ve 33/2017 protokol nolu etik kurul onayı alındı.

##### **4.2.Çalışma Grupları**

Sıçanlar rastgele seçilerek, her biri 7 (yedi) rat içeren beş grup oluşturuldu.

**Grup I, Sham (n: 7):** Anestezi uygulanıp travma oluşturulmayan grup.

**Grup II (n: 7):** Travma uygulanıp, tedavi uygulanmayan grup.

**Grup III (n: 7):** Travma uygulanıp, tedavide mannitol %20'lik 1 gr/kg, intraperitoneal uygulanan grup.

**Grup IV (n: 7):** Travma uygulanıp, tedavide sugammadex 100 mg/kg, intraperitoneal uygulanan grup.

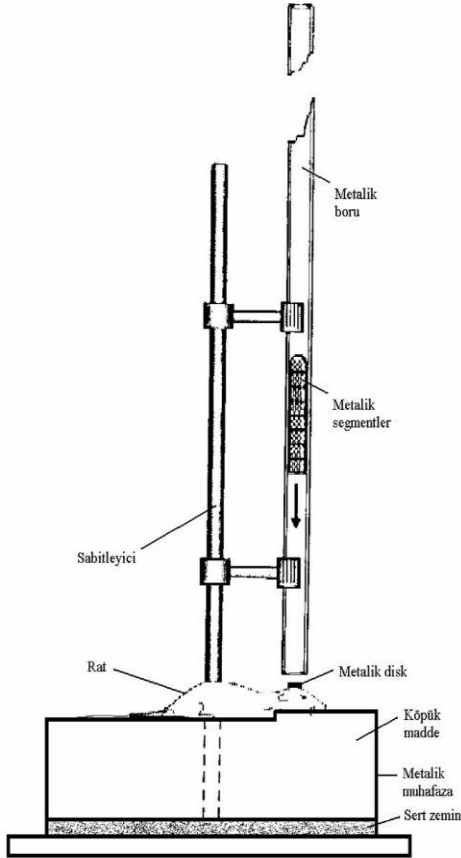
**Grup V (n: 7):** Travma uygulanıp, tedavide mannitol %20'lik 1 gr/kg + sugammadex 100 mg/kg, intraperitoneal uygulanan grup.

##### **4.3.Anestezi Uygulanması**

Anestezi için Xysilazine HCL (Rompun®-Bayer İlaç San. Türkiye) 5-10 mg/kg intraperitoneal ve Ketamin 50 mg/kg (Ketalar®-Eczacıbaşı İlaç San. Türkiye) intraperitoneal kullanıldı. İşlemin 30 dakikayı aştığı durumlarda ketamin enjeksiyonu 5 mg/kg intraperitoneal olarak tekrarlanması planlandı fakat çalışma sırasında bu uygulamaya gerek olmadı.

#### 4.4.Travma Aleti

Deney esnasında ratlarda ağır kafa travması oluşturulurken Marmarou ve arkadaşlarının 1994 yılında geliştirdiği travma modeli kullanılmıştır. Travma aletinin ana prensibi metallardan yapılmış 450-gram ağırlığın yer çekiminin etkisi ile metal boru içerisinden minimum sürtünmeyle ratların kafatasındaki metal diske düşürülmesi şeklindedir. Travma aleti 2.15 m boyunda, iç çapı 19 mm, dış çapı 25 mm olan metal bir boru, bu boruya ait vertikal bir sabitleyici, ratların yerleştirildiği 12x12x43 cm ebatlarında metal muhafaza ile korunmuş köpük madde, 3 mm yüksekliğinde, 10 mm çapında paslanmaz çelikten metal disk ve 50-gram ağırlığında 18 mm çapında 9 adet metalik segment içermektedir. (Resim 1) , (Şekil 3)<sup>[136]</sup>



Şekil 1: Travma aleti



Resim 1: Travma aleti

#### 4.5.Ratların Hazırlanması

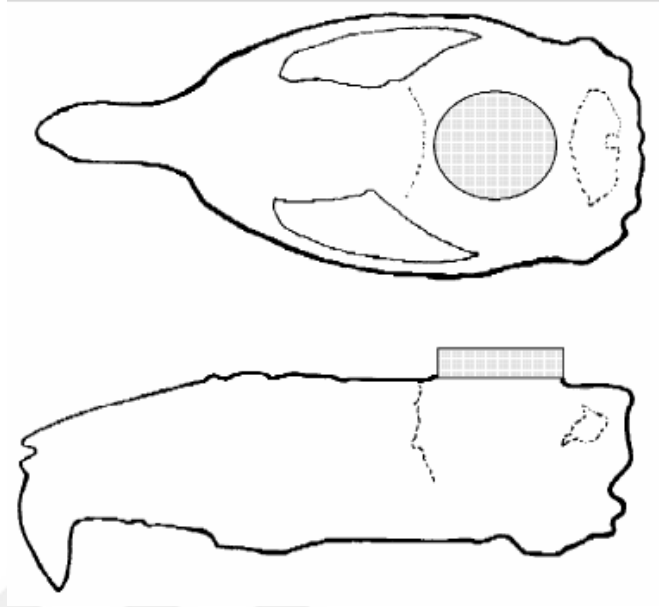
Ratlara Xysilazine HCL (Rompun®-Bayer İlaç San. Türkiye) 5-10 mg/kg intraperitoneal ve Ketamin 50 mg/kg (Ketalar®-Eczacıbaşı İlaç San. Türkiye) intraperitoneal uygulanılarak anestezi sağlandı (Resim 2). Anestezinin derinleşmesi için ratlar bir süre daha kafeslerinde gözlendi. Daha sonra kafeslerinden alınan ratlar hassas terazi ile tek tek tartıldı. Sıçanların kafasındaki tüyler traş edildi. Steriliteye dikkat edilerek orta hat skalp insizyonu yapıldı. İnsizyon sahasındaki periost dissektör ile sıyrıldı. Ratlar travma aletinin altına yerleştirilen köpük madde üzerine dört ekstremitelerinden flasterle sabitlendi. Travmanın diffüz kranial hasar oluşturması ve daha geniş kranial temas yüzeyi oluşturmak için ratın verteksine koronal ve lambdoid sütürler arasına 3 mm yüksekliğinde, 10 mm çapında paslanmaz çelikten metal disk yerleştirildi (Resim 3) (Şekil 2).



**Resim 2: İntraperitoneal anestezi uygulanması**



**Resim 3: Rat verteksinin hazırlanışı  
ve ratların sabitlenmesi**



**Şekil 2: Rat verteksinin hazırlanışı**

#### **4.6.Kafa Travmasının Oluşturulması**

Ratlar travmaya hazır olduklarında yüzükoyun pozisyonda köpük yatağın üzerine yerleştirildi ve travma esnasında kaymamaları için ekstremitelerinden flasterlerle sabitlendi. Rat verteksleri üzerine metal disk yerleştirildi ve travma aletinin metal tüpünün alt ucuna denk gelecek şekilde sabitlendi. 2 metre yükseklikten 450-gram ağırlığın bırakılmasıyla ağır kafa travması (AKT) oluşturuldu. Rat ilk çarpmanın hemen ardından tekrar çarpmayı önlemek için köpük yatak ile birlikte tüpün alt ucundan uzaklaştırıldı. Daha sonra ratın kafatasındaki metal disk çıkarılıp, rat birkaç dakika spontan solunumunun devam ettiğine emin olmak için gözlemlendi. Yaraya antiseptik solüsyon (%10 povidone) uygulandı. Skalp steril şartlarda stapler ile kapatıldı. (Resim 4)

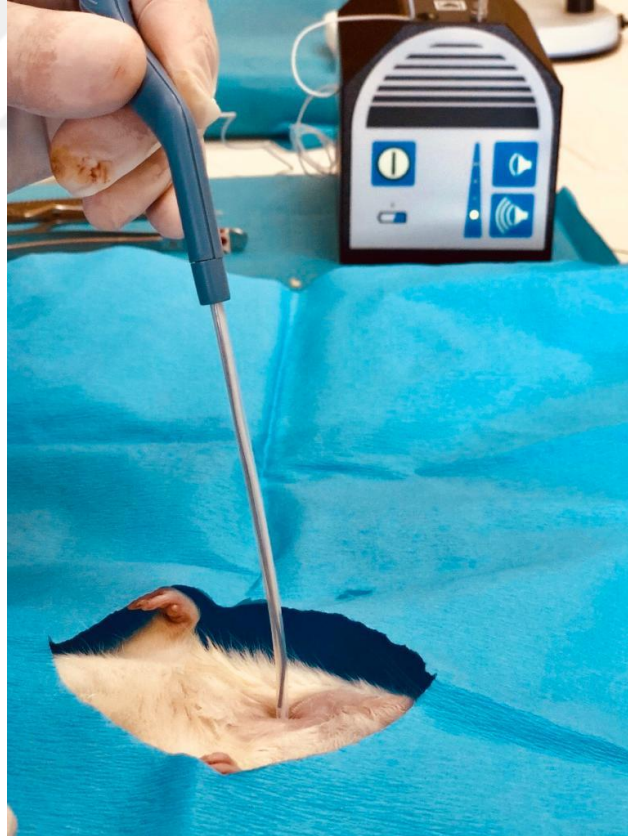


**Resim 4: Kafa travmasının oluşturulması**

#### 4.7.Çalışma Gruplarının Oluşturulması ve Çalışmanın Yürütülmesi

35 deney hayvanı eşit sayıda ve rastgele seçilerek 5 gruba ayrıldı:

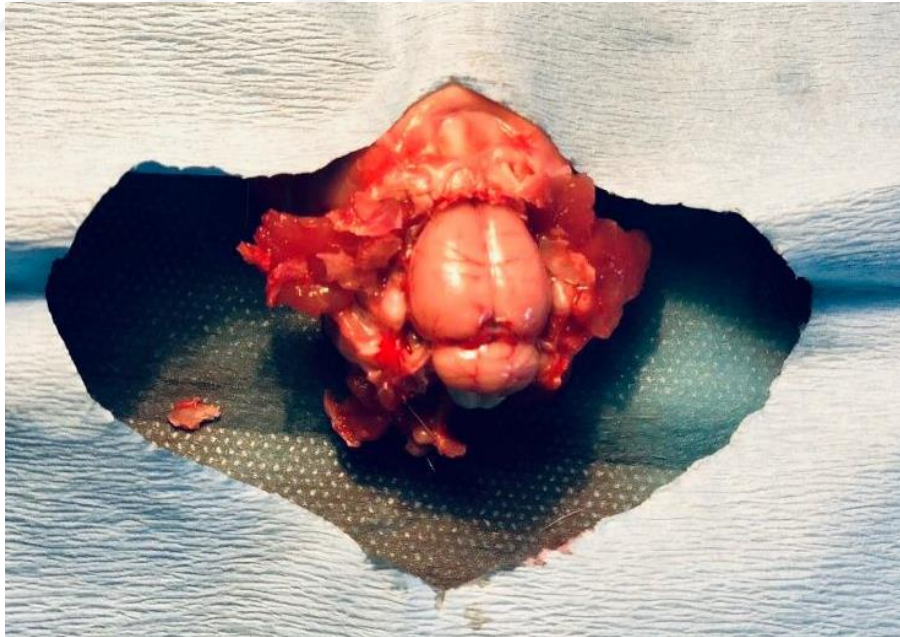
**Grup I, Sham (n: 7):** Anestezi uygulanıp travma yapılmayan grup. Ratlara sadece anestezi uygulandı ve kafeslerinde dört saat takip edildi. Sağ karotis arterden doppler ile akım olup olmadığı ölçüldü. (Resim 5) Anestezi etkisi kaybolan hayvanlara tekrar uygun dozda anestezi uygulandı daha sonra ratların sternumu makas yardımıyla açıldı ve kalp ortaya koyuldu. Sağ atriuma küçük bir insizyon yapılarak bir taraftan kan boşaltılırken diğer taraftan sol ventrikülden SF perfüzyonu yapılmaya başlandı. Kanın tamamı boşaltıldıktan sonra yine sol ventrikülden formaldehit infüzyonu yapılarak tüm beyin dokusu fiks edildi. Solunumları duran ve pupil refleksleri alınamayan ratlar ex kabul edildi. Kafa servikal vertebradan kesilerek ayrıldı. Foramen magnumdan her iki temporal bölgeye doğru skalp kesildi. Aynı hattan kemikler kaldırıldı, beyin dokusu serbestleştirildi. Daha sonra beyin dokuları zedelenmeden çıkarılıp formaldehit içine alındı.



**Resim 5: Ratların sağ karotis arterinin akımlarının doppler ile ölçülmesi**



**Grup II (n: 7):** Travma uygulanıp, tedavi yapılmayan grup. Ratlara anestezi uygulandı ve anestezi etkisinin derinleşmesi için 5-10 dk kadar beklendi. Travma öncesi sağ karotid arterden doppler ile akım olup olmadığı ölçüldü. Daha sonra yukarıda belirtildiği şekilde travma uygulandı. Ratlar kafeslerinde dört saat takip edildi. Travma sonrası sağ karotid arterden doppler ile akım olup olmadığı ölçüldü. Anestezi etkisi kaybolan hayvanlara tekrar uygun dozda anestezi uygulandı daha sonra ratların sternumu makas yardımıyla açıldı ve kalp ortaya koyuldu. Sağ atriuma küçük bir insizyon yapılarak bir taraftan kan boşaltılırken diğer taraftan sol ventrikülden SF perfüzyonu yapılmaya başlandı. Kanın tamamı boşaltıldıktan sonra yine sol ventrikülden formaldehit infüzyonu yapılarak tüm beyin dokusu fiksle edildi. Solunumları duran ve pupil refleksleri alınamayan ratlar ex kabul edildi. Kafa servikal vertebradan kesilerek ayrıldı. Foramen magnumdan her iki temporal bölgeye doğru skalp kesildi. Aynı hattan kemikler kaldırıldı, beyin dokusu serbestleştirildi (Resim 6). Daha sonra beyin dokuları zedelenmeden çıkarıldı formaldehit içine alındı.



**Resim 6: Ratlara kraniektomi yapılması**





**Resim 7: Travma uygulanan ve uygulanmayan rat beyinleri**

**Grup III (n: 7):** Travma uygulanıp, tedavide mannitol %20'lik 1 gr/kg, intraperitoneal uygulanan grup. Ratlara anestezi uygulandı ve anestezi etkisinin derinleşmesi için 5-10 dk kadar beklendi. Travma öncesi sağ karotid arterden doppler ile akım olup olmadığı ölçüldü. Daha sonra yukarıda belirtildiği şekilde travma uygulandı. Kafeslerine alınan ratlara travmanın birinci saatinde intraperitoneal yolla mannitol %20 lik 1 gr/kg dozda uygulandı. Ratlar kafeslerinde travmanın dördüncü saatine kadar takip edildi. Daha sonra sağ karotid arterden doppler ile akım olup olmadığı ölçüldü. Anestezi etkisi kaybolan hayvanlara tekrar uygun dozda anestezi uygulandı daha sonra ratların beyinleri yukarıda belirtilen işlemler sırasıyla uygulanılarak zedelenmeden çıkarıldı ve formaldehit içine alındı.

**Grup IV (n: 7):** Travma uygulanıp, tedavide sugammadex 100 mg/kg, intraperitoneal uygulanan grup. Ratlara anestezi uygulandı ve anestezi etkisinin derinleşmesi için 5-10 dk kadar beklendi. Travma öncesi sağ karotid arterden doppler ile akım olup olmadığı ölçüldü. Daha sonra yukarıda belirtildiği şekilde travma uygulandı. Kafeslerine alınan ratlara travmanın birinci saatinde intraperitoneal yolla sugammadex 100 mg/kg dozda uygulandı. Ratlar kafeslerinde travmanın dördüncü saatine kadar takip edildi. Daha sonra sağ karotid arterden doppler ile akım olup olmadığı ölçüldü. Anestezi etkisi kaybolan hayvanlara tekrar uygun dozda anestezi uygulandı daha sonra ratların beyinleri yukarıda belirtilen işlemler sırasıyla uygulanılarak zedelenmeden çıkarıldı ve formaldehit içine alındı.

**Grup V (n: 7):** Travma uygulanıp, tedavide mannitol %20'lik 1 gr/kg + sugammadeks 100 mg/kg, intraperitoneal uygulanan grup. Ratlara anestezi uygulandı ve anestezi etkisinin derinleşmesi için 5-10 dk kadar beklendi. Travma öncesi sağ karotid arterden doppler ile akım olup olmadığı ölçüldü. Daha sonra yukarıda belirtildiği şekilde travma uygulandı. Kafeslerine alınan ratlara travmanın birinci saatinde intraperitoneal yolla mannitol %20'lik 1 gr/kg + sugammadeks 100 mg/kg dozda uygulandı. Ratlar kafeslerinde travmanın dördüncü saatine kadar takip edildi. Daha sonra sağ karotid arterden doppler ile akım olup olmadığı ölçüldü. Anestezi etkisi kaybolan hayvanlara tekrar uygun dozda anestezi uygulandı daha sonra ratların beyinleri yukarıda belirtilen işlemler sırasıyla uygulanılarak zedelenmeden çıkarıldı ve formaldehit içine alındı.

#### **4.8.Değerlendirme Yöntemleri**

##### **4.8.1. Serebral kan akımı değerlendirilmesi**

Ratlarda travma öncesi ve travmadan 4 saat sonra sağ karotid arterden prob çapı 1,5 mm olan 20 MHz transmisyon frekansı olan, pulslu gönderim / devamlı alım şeklindeki intraoperatif doppler cihazı ile serebral kan akımı ölçüldü.<sup>[137]</sup>

##### **4.8.2. Histolojik inceleme**

Bütün çalışma gruplarındaki ratlar travmadan 4 saat sonra yüksek doz ketamin anestezisi uygulandı. Daha sonra sternum açılarak sağ atriumdan kan boşaltılırken sol ventrikülden SF perfüzyonu yapılarak, kanın tamamı boşaltıldıktan sonra yine sol ventrikülden formaldehit infüzyonu yapılarak tüm dokular fikse edildi. Daha sonra beyin dokuları zedelenmeden çıkartıldı.

##### **4.8.3. Rutin ışık mikroskopik doku takibi protokolü**

%10'luk tamponlu formaldehit ile tespit edilen beyin doku örnekleri, fiksatifin uzaklaştırılmaları amacıyla 1 gece akarsu altında yıkandı. Rutin doku takibindeki tüm işlemler 60°C etüvde gerçekleştirildi. Dehidratasyon amacıyla 20'şer dakika %70'den %96'ya artan etil alkol serilerinden geçirildi. Ardından 20'şer dakika dört değişim aseton solusyonlarından geçirildikten sonra iki değişim 30'ar dakika de tutuldu. 60°C'lik etüv içerisinde iki değişim parafin uygulanıp birer saat parafin ile immersiyonu sağlandıktan sonra dokular parafin bloklar içerisine gömüldü. Parafin bloklardan inceleme yapmak amacıyla mikrotom aracılığı ile 5µm'lik kesitler alındı.

Rat beyin atlasına (Paxinos ve Watson rat atlası) göre prefrontal korteks için Plate 8'den kesit alındı. Kesitlerin bir kısmı doku histolojisini incelemek amacıyla Krezil-violet ile, diğer kesitlerde immunohistokimyasal yöntem ile boyandı.

#### **4.8.4. Neu-N ve Aktive Kaspaz-3 İmmunohistokimyası:**

İmmunohistokimyasal inceleme için deparafinizasyon sonrası kesitlerin dakopen ile çevreleri sınırlandırıldı ve tripsin ile 37 derecede 10 dk tutuldu. Daha sonra kesitlere, doku endojen peroksidazını inhibe etmek amacıyla 5 dk %3'lük hidrojen peroksit uygulandı. üç defa beşer dakika fosfat tampon solüsyonu ile yıkanan kesitler bir saat oda ısısında bloklama solusyonu ile enkübe edildi ve ardından yıkama yapılmadan Neu-N (Bioss, Bs-1631R) ve Aktive kaspaz-3(Novus, NB600-1235) primer ile +4°C'de enkübe edildi. Ardından önce 30 dakika biyotinlenmiş sekonder antikör daha sonra da 30 dakika enzimle işaretli (peroksidaz) avidin-biyotin kompleksi (streptavidin) uygulandı. Reaksiyonun görünür hale getirilmesi için Diaminobenzidin (DAB) kullanıldı. Zemin boyaması Mayer hematoksilen ile yapıldı. Dereceli alkollerde dehidratasyon işlemi gerçekleştirilen kesitler, şeffaflaştırma işleminden sonra entellan ile kapatıldı.

Çalışmamızda kullanılan immünohistokimyasal markerlardan NeuN, memelilerin merkezi sinir sistemindeki nöronlarının çoğunun çekirdeklerinde ve perinükleer sitoplazmasında lokalizedir. NeuN proteininin nükleer lokalizasyonu, DNA bağlanma özellikleri ve çözünürlüğü NeuN'in hücre çekirdeği düzeyinde işleyen nörospesifik bir düzenleyici molekül olduğunu ortaya koymaktadır.<sup>[138]</sup> NeuN proteinine yönelik monoklonal antikörler, yaklaşık 20 yıldır nöronal farklılaşmayı, nöronların fonksiyonel durumunu ve nöronal apoptozisi immünohistokimyasal olarak değerlendirmek için aktif olarak kullanılmıştır.<sup>[139]</sup>

Bir sistein proteaz olan kaspaz-3 programlanmış hücre ölümünün önemli adımlarından biridir. TBH'da sitozolda kaspaz-3 reaktivitesi artar. Artmış kaspaz-3 immünoreaktivitesi gösteren hücreler sık sık DNA parçalanmasına uğrayarak apoptozise girer.<sup>[140]</sup>

#### **4.8.5. İmmunohistokimyasal sonuçların değerlendirilmesi**

İncelenen beyin bölümlerinde Neu-N ve Aktive kaspaz-3 primer pozitif boyamaları kantitatif skorlamak için her denekten 3'er farklı alandan 100 hücreden pozitif olan hücreler değerlendirildi ve yüzdelerin ortalaması alındı.

#### **4.8.6. Görüntü analiz metodu**

Kesitlerden elde edilen görüntülerin incelenmesinde bilgisayarlı video kamera esaslı görüntü analiz yöntemi kullanıldı (UTHSC Image software). Tüm kesitler (her doku için en az dört kesit) analize edildi; sadece boyamaya bağlı belirgin artefaktları olan kesitler değerlendirme dışı tutuldu. Boyama tamamlandıktan sonra kesitler ışık mikroskopunda (Olympus BH-2 Tokyo, Japonya) incelendi ve görüntüler yüksek çözünürlüğe sahip kamera yardımıyla bilgisayara aktarıldı (JVC TK-890E, Japonya) (Aver TV Studio Video Capture (Version 4.21.0.0 (Software) Aver Media Technologies, Inc.). Bütün kesitler dijital olarak fotoğraflandı.

#### **4.8.7. Verilerin istatistiksel analizi**

Çalışmada elde edilen veriler ortalama  $\pm$  standart sapma biçiminde verildi. Araştırma sonuçlarının istatistik analizi, SPSS için Windows istatistik programının 24.0 versiyonu, tüm gruplar arası değerlendirme için Kruskal Wallis H testi, ikili gruplar arası değerlendirme için post-hoc Mann-Whitney U testi kullanılarak  $p < 0.05$  anlamlılık düzeyinde incelendi.

## 5. BULGULAR

Çalışmada kullanılan her biri altı-sekiz haftalık 35 adet Wistar türü Albino suşu erkek ratın ağırlık ortalamaları  $333,80 \pm 13,35$  gr olarak hesaplandı.

### 5.1.Serebral Kan Akımı Değerlendirilmesi

Çalışmadaki 35 adet ratın sağ karotid arterden travma öncesi ve sakrifikasyon öncesi prob çapı 1,5 mm olan 20 MHz transmisyon frekansı olan, pulslu gönderim / devamlı alım şeklindeki intraoperatif doppler cihazı ile akım ölçüldü. Travma öncesi tüm sıçanlardan akım alındı. Travmadan 4 saat sonra 35 rattan 27 tanesinden akım alındı. Akım alınamayan 8 rattan 5 tanesi grup II'den, 1 tanesi grup III'den, 1 tanesi grup IV'ten, 1 tanesi grup V'ten idi.

**Tablo 9: Travmadan 4 saat sonra sağ karotis doppler sonuçları**

| Doppler de akım |          | Var(%)    | Yok(%)    |
|-----------------|----------|-----------|-----------|
| Gruplar         | Grup I   | 7 (%100)  | 0 (%0)    |
|                 | Grup II  | 2 (%28,6) | 5 (%71,4) |
|                 | Grup III | 6 (%85,7) | 1 (%14,3) |
|                 | Grup IV  | 6 (%85,7) | 1 (%14,3) |
|                 | Grup V   | 6 (%85,7) | 1 (%14,3) |
| Total           |          | 27(%77,1) | 8 (%22,9) |

### 5.2.Histolojik İnceleme

Daha önce bahsedildiği şekilde;

**Grup I, Sham (n: 7):** Anestezi uygulanıp travma yapılmayan grup.

**Grup II, Kontrol (n: 7):** Travma yapıp, tedavi uygulanmayan grup.

**Grup III, Mannitol (n: 7):** Travma yapıp, tedavide mannitol %20'lik 1 gr/kg, intraperitoneal uygulanan grup.

**Grup IV, Sugammadex (n: 7):** Travma yapıp, tedavide sugammadex 100 mg/kg, intraperitoneal uygulanan grup

**Grup V, Mannitol+Sugammadex (n: 7):** Travma yapıp, tedavide mannitol %20'lik 1 gr/kg + sugammadex 100 mg/kg intraperitoneal uygulanan grup olmak üzere 5 çalışma grubu mevcuttu.

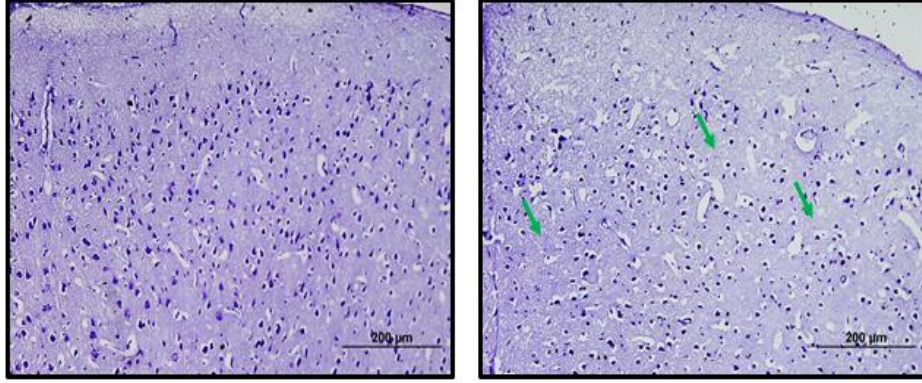
Yapılan prefrontal korteks incelemelerinde grup I(sham) de nöronal dansite  $36,19 \pm 3,29$ , neu N immünohistokimyası  $1,19 \pm 0,67$ , Aktive kaspaz-3 immünohistokimyası  $1,00 \pm 0,70$  olarak değerlendirildi. Grup II’de nöronal dansite  $26,85 \pm 3,91$ , Neu N immünohistokimyası  $9,90 \pm 3,49$ , Aktive Kaspaz-3 immünohistokimyası  $13,76 \pm 3,46$  olarak değerlendirildi. Grup III’de nöronal dansite  $27,04 \pm 4,24$ , Neu N immünohistokimyası  $5,61 \pm 1,62$ , Aktive kaspaz-3 immünohistokimyası  $6,95 \pm 1,39$  olarak değerlendirildi. Grup IV’de nöronal dansite  $23,57 \pm 2,76$ , Neu N immünohistokimyası  $4,76 \pm 1,99$ , Aktive kaspaz-3 immünohistokimyası  $4,76 \pm 1,78$  olarak değerlendirildi. Grup V’de nöronal dansite  $27,76 \pm 4,13$ , Neu N immünohistokimyası  $5,47 \pm 1,24$ , Aktive kaspaz-3 immünohistokimyası  $6,28 \pm 1,64$  olarak değerlendirildi. (Tablo 10)

**Tablo 10: Prefrontal korteks nöronal dansitesi ve immünohistokimyasal bulgular**

| Gruplar         | Nöronal Dansite (%) | Neu N (%)       | Aktive kaspaz-3 (%) |
|-----------------|---------------------|-----------------|---------------------|
| <b>Grup I</b>   | $36,19 \pm 3,29$    | $1,19 \pm 0,67$ | $1,00 \pm 0,70$     |
| <b>Grup II</b>  | $23,57 \pm 2,76$    | $9,90 \pm 3,49$ | $13,76 \pm 3,46$    |
| <b>Grup III</b> | $27,04 \pm 4,24$    | $5,61 \pm 1,62$ | $6,95 \pm 1,39$     |
| <b>Grup IV</b>  | $26,85 \pm 3,91$    | $4,76 \pm 1,99$ | $4,76 \pm 1,78$     |
| <b>Grup V</b>   | $27,26 \pm 4,13$    | $5,47 \pm 1,24$ | $6,28 \pm 1,64$     |

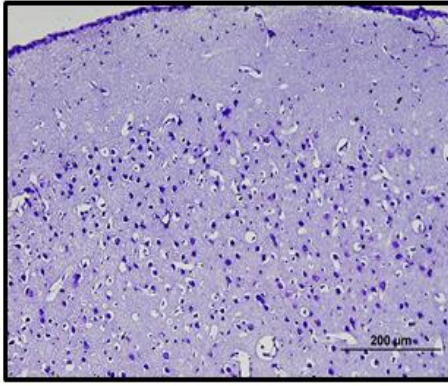


### Kresil Violet Boyaması

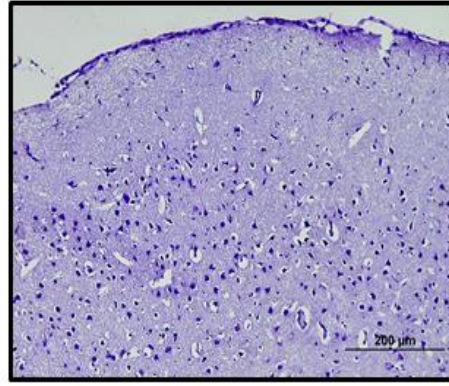


**Grup I**

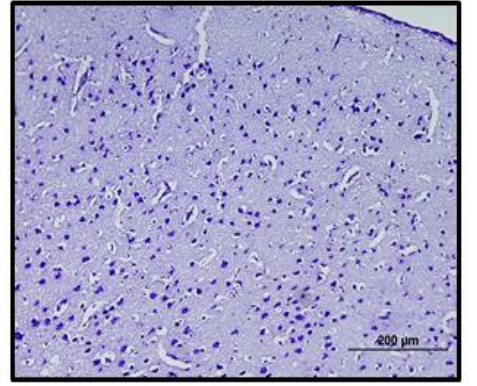
**Grup II**



**Grup III**



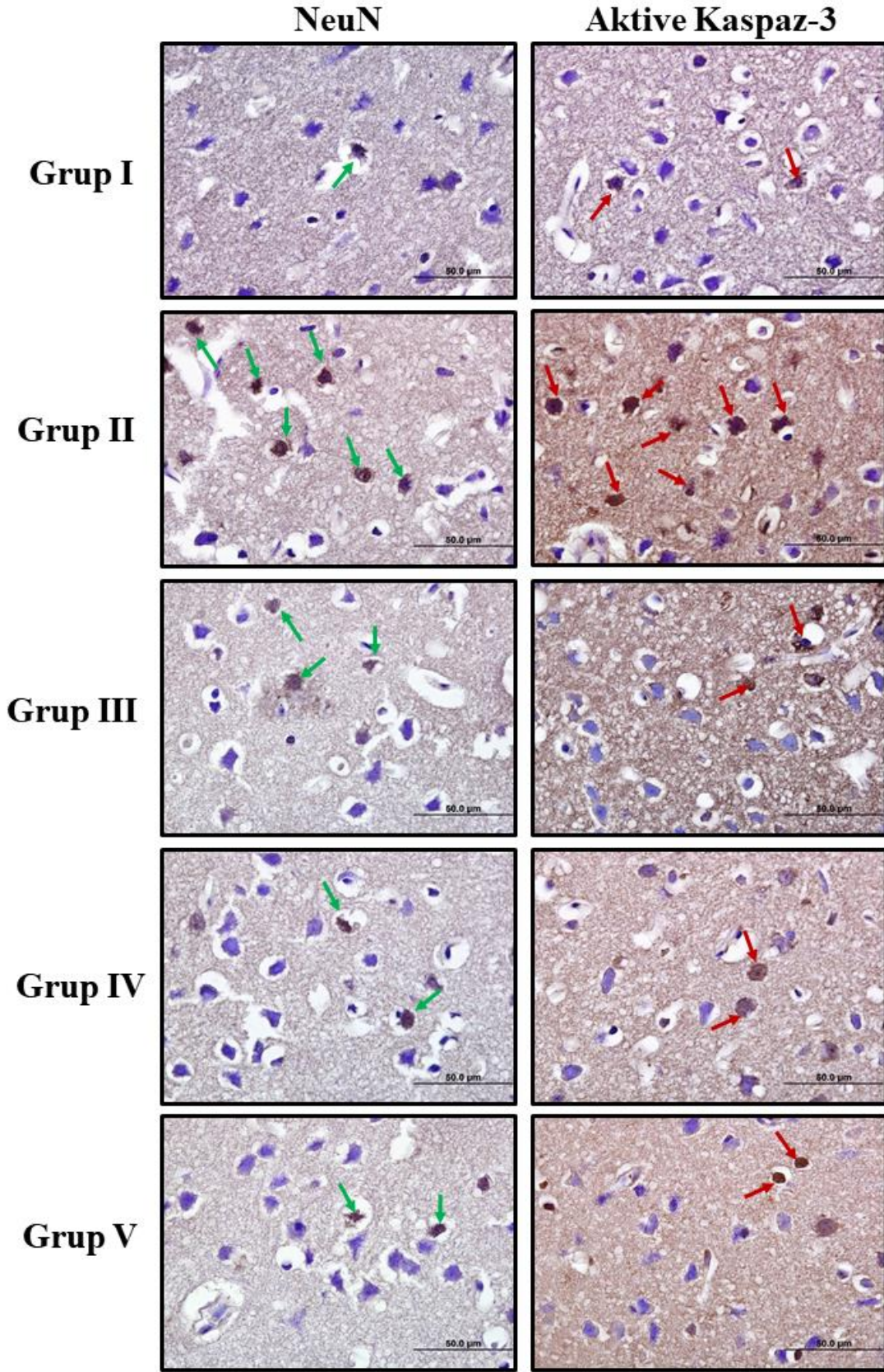
**Grup IV**



**Grup V**

**Resim 8: Prefrontal korteks bölgesinde kresil-violet boyaması. Grup 1 nöron sayısının en fazla olduğu sham grubu. Grup 2’de nöron sayısında azalma olduğu gözlenmekte.**





**Resim 9:** Prefrontal korteks bölgesinde NeuN ve aktive kaspaz-3 immunohistokimyasal boyanması. Yeşil oklar NeuN pozitif hücreleri, kırmızı oklar aktive kaspaz-3 pozitif hücreleri göstermekte.



Gruplar incelendiğinde nöronal dansitede ortalaması en yüksek grup, grup I olarak bulundu. Ayrıca grup I, Neu N ve aktive kaspaz-3 immünohistokimyasında en düşük ortalamaya sahipti. Yani travma yapılmamış sham grubunda nöron sayımı en yüksek, apoptotik nöron oranları en düşük çıktı.

Nöronal dansite ortalaması en düşük, Neu N ve aktive kaspaz-3 immünohistokimyası en yüksek grup sadece travma uygulanan kontrol grubu idi. Bu da deneyde seçmiş olduğumuz kafa travması modelinin başarılı olduğunu göstermektedir.

Nöronal dansite ortalaması açısından grup I den sonra en yüksek ortalama grup V, sonra grup III, sonra grup IV teydi. Yani mannitol+sugammadex verilen grubun değerleri sadece mannitol ya da sadece sugammadex verilen gruba göre daha iyiydi. Sadece mannitol verilen ve sadece sugammadex verilen gruplar arasında ise sadece mannitol verilen grubun nöronal dansite ortalaması sadece sugammadex verilen gruba göre daha iyiydi.

Neu N immünohistokimyası açısından grup I den sonra en düşük ortalama grup IV, sonra grup V, sonra grup III teydi. Yani sadece sugammadex verilen grubun değerleri sadece mannitol ve mannitol+sugammadex verilenlere göre daha iyiydi.

Aktive kaspaz-3 immünohistokimyası açısından grup I den sonra en düşük ortalama grup IV, sonra grup V, sonra grup III teydi. Yani sadece sugammadex verilen grubun değerleri sadece mannitol ve mannitol+sugammadex verilenlere göre daha iyiydi.

**Tablo 11: Gruplar arası anlamlılık değerlendirmesi**

|                                          | Nöronal Dansite | Neu N | Aktive kaspaz-3 |
|------------------------------------------|-----------------|-------|-----------------|
| <b>Kruskal Wallis Test (p değerleri)</b> | 0,00            | 0,00  | 0,00            |

Sonra Kruskal Wallis H testi ile tüm gruplar arası anlamlılık değerlendirildi. Prefrontal korteksten yapılan değerlendirmede tüm p değerleri < 0,05 olduğu için tüm gruplar arasında anlamlılık vardı. (Tablo 11)

Bu anlamlılığın hangi gruplardan kaynaklandığını anlamak için ikili gruplar arasında post-hoc Mann Whitney U testi yapıldı. (Tablo 12)

**Tablo 12: İkili grupların Mann Whitney U testi ile karşılaştırılması ( p değerleri)**

|                           | <b>Nöronal Dansite</b> | <b>Neu N</b> | <b>Aktive kaspaz-3</b> |
|---------------------------|------------------------|--------------|------------------------|
| <b>Grup I – Grup II</b>   | 0,00                   | 0,00         | 0,00                   |
| <b>Grup I – Grup III</b>  | 0,00                   | 0,00         | 0,00                   |
| <b>Grup I – Grup IV</b>   | 0,00                   | 0,00         | 0,00                   |
| <b>Grup I – Grup V</b>    | 0,00                   | 0,00         | 0,00                   |
| <b>Grup II – Grup III</b> | 0,00                   | 0,00         | 0,00                   |
| <b>Grup II – Grup IV</b>  | 0,00                   | 0,00         | 0,00                   |
| <b>Grup II – Grup V</b>   | 0,00                   | 0,00         | 0,00                   |
| <b>Grup III – Grup IV</b> | 1,00                   | 0,08         | 0,00                   |
| <b>Grup III – Grup V</b>  | 0,52                   | 0,81         | 0,16                   |
| <b>Grup IV – Grup V</b>   | 0,50                   | 0,10         | 0,00                   |

Grup I(sham) ve grup II(kontrol) nin prefrontal korteksten yapılan nöronal dansite, Neu N ve aktive kaspaz-3 immünohistokimyası sonuçları arasındaki anlamlılık Mann-Whitney U testi ile değerlendirilmiştir. Grup I ve grup II nin kıyaslandığı satırda tüm sonuçlar  $p<0,05$  olduğu için istatistiksel olarak anlamlıdır. Yani sham grubunun prefrontal korteks incelemelerinde kontrol grubuna göre nöron canlılığını gösteren nöronal dansitesi anlamlı olarak artmış, apoptotik nöronları gösteren Neu N ve aktive kaspaz-3 immünohistokimyası anlamlı olarak azalmıştır.

Grup I ve grup III'ün prefrontal korteksten yapılan nöronal dansite, Neu N ve aktive kaspaz-3 immünohistokimyası sonuçları arasındaki anlamlılık Mann-Whitney U testi ile değerlendirilmiştir. Grup I ve grup III ün kıyaslandığı satırda tüm sonuçlar  $p<0,05$  olduğu için istatistiksel olarak anlamlıdır. Yani sham grubunun prefrontal korteks incelemelerinde grup III'e göre nöron canlılığını gösteren nöronal dansitesi anlamlı olarak artmış, apoptotik nöronları gösteren Neu N ve aktive kaspaz-3 immünohistokimyası anlamlı olarak azalmıştır.

Grup I ve grup IV'ün prefrontal korteksten yapılan nöronal dansite, Neu N ve aktive kaspaz-3 immünohistokimyası sonuçları arasındaki anlamlılık Mann-Whitney U testi ile değerlendirilmiştir. Grup I ve grup IV ün kıyaslandığı satırda tüm sonuçlar  $p<0,05$  olduğu için istatistiksel olarak anlamlıdır. Yani sham grubunun prefrontal korteks incelemelerinde grup IV'e

göre nöron canlılığını gösteren nöronal dansitesi anlamlı olarak artmış, apoptotik nöronları gösteren Neu N ve aktive kaspaz-3 immünohistokimyası anlamlı olarak azalmıştı.

Grup I ve grup IV'ün prefrontal korteksten yapılan nöronal dansite, Neu N ve aktive kaspaz-3 immünohistokimyası sonuçları arasındaki anlamlılık Mann-Whitney U testi ile değerlendirilmiştir. Grup I ve grup IV'ün kıyaslandığı satırda tüm sonuçlar  $p<0,05$  olduğu için istatistiksel olarak anlamlıdır. Yani sham grubunun prefrontal korteks incelemelerinde grup IV'e göre nöron canlılığını gösteren nöronal dansitesi anlamlı olarak artmış, apoptotik nöronları gösteren Neu N ve aktive kaspaz-3 immünohistokimyası anlamlı olarak azalmıştı.

Grup I ve grup V'in prefrontal korteksten yapılan nöronal dansite, Neu N ve aktive kaspaz-3 immünohistokimyası sonuçları arasındaki anlamlılık Mann-Whitney U testi ile değerlendirilmiştir. Grup I ve grup V'in kıyaslandığı satırda tüm sonuçlar  $p<0,05$  olduğu için istatistiksel olarak anlamlıdır. Yani sham grubunun prefrontal korteks incelemelerinde grup V'e göre nöron canlılığını gösteren nöronal dansitesi anlamlı olarak artmış, apoptotik nöronları gösteren Neu N ve aktive kaspaz-3 immünohistokimyası anlamlı olarak azalmıştı.

Grup II ve grup III'ün prefrontal korteksten yapılan nöronal dansite, Neu N ve aktive kaspaz-3 immünohistokimyası sonuçları arasındaki anlamlılık Mann-Whitney U testi ile değerlendirilmiştir. Grup II ve grup III'ün kıyaslandığı satırda tüm sonuçlar  $p<0,05$  olduğu için istatistiksel olarak anlamlıdır. Yani kontrol grubunun prefrontal korteks incelemelerinde mannitol grubuna göre nöron canlılığını gösteren nöronal dansitesi anlamlı olarak azalmış, apoptotik nöronları gösteren Neu N ve aktive kaspaz-3 immünohistokimyası anlamlı olarak artmıştı. Bu da yaptığımız deneyde travma sonrası verilen mannitol tedavisinin nöronal canlılığı koruyucu ve nekrozu önleyici etkisini göstermekteydi.

Grup II ve grup IV'ün prefrontal korteksten yapılan nöronal dansite, Neu N ve aktive kaspaz-3 immünohistokimyası sonuçları arasındaki anlamlılık Mann-Whitney U testi ile değerlendirilmiştir. Grup II ve grup IV'ün kıyaslandığı satırda tüm sonuçlar  $p<0,05$  olduğu için istatistiksel olarak anlamlıdır. Yani kontrol grubunun prefrontal korteks incelemelerinde grup IV'e göre nöron canlılığını gösteren nöronal dansitesi anlamlı olarak azalmış, apoptotik nöronları gösteren Neu N ve aktive kaspaz-3 immünohistokimyası anlamlı olarak artmıştı. Bu da yaptığımız deneyde travma sonrası verilen sugammadex tedavisinin mannitol tedavisi gibi nöronal canlılığı koruyucu ve nekrozu önleyici etkileri olduğunu göstermekteydi.

Grup II ve grup V'in prefrontal korteksten yapılan nöronal dansite, Neu N ve aktive kaspaz-3 immünohistokimyası sonuçları arasındaki anlamlılık Mann-Whitney U testi ile değerlendirilmiştir. Grup II ve grup V'in kıyaslandığı satırda tüm sonuçlar  $p < 0,05$  olduğu için istatistiksel olarak anlamlıdır. Yani kontrol grubunun prefrontal korteks incelemelerinde mannitol+sugammadex grubuna göre nöron canlılığını gösteren nöronal dansitesi anlamlı olarak azalmış, apoptotik nöronları gösteren Neu N ve aktive kaspaz-3 immünohistokimyası anlamlı olarak artmıştı. Bu da yaptığımız deneyde travma sonrası birlikte verilen mannitol ve sugammadex tedavisinin nöronal canlılığı koruyucu ve nekrozu önleyici etkisini göstermekteydi.

Grup III ve grup IV'ün prefrontal korteksten yapılan nöronal dansite, Neu N ve aktive kaspaz-3 immünohistokimyası sonuçları arasındaki anlamlılık Mann-Whitney U testi ile değerlendirilmiştir. Grup III ve grup IV'ün kıyaslandığı satırda nöronal dansite ve Neu N immünohistokimyası sonuçları  $p < 0,05$  olduğu için istatistiksel olarak anlamlı, aktive kaspaz-3 immünohistokimyası sonuçları  $p > 0,05$  olduğu için anlamlı değildir. Yani mannitol grubunun prefrontal korteks incelemelerinde sugammadex grubuna göre nöron canlılığını gösteren nöronal dansitesi anlamlı olarak artmış ancak apoptotik nöronları gösteren Neu N immünohistokimyası da anlamlı olarak artmıştı. Bu da yaptığımız deneyde travma sonrası verilen mannitol tedavisinin nöronal canlılığı korumada, sugammadex tedavisinin ise nekrozu önlemede daha başarılı olduğunu göstermekteydi.

Grup III ve grup V'in prefrontal korteksten yapılan nöronal dansite, Neu N ve aktive kaspaz-3 immünohistokimyası sonuçları arasındaki anlamlılık Mann-Whitney U testi ile değerlendirilmiştir. Grup III ve grup V in kıyaslandığı satırda tüm sonuçlar  $p > 0,05$  olduğu için istatistiksel olarak anlamlı değildir. Yani mannitol grubunun prefrontal korteks incelemelerinde mannitol+sugammadex grubuna göre nöron canlılığını gösteren nöronal dansitesi, apoptotik nöronları gösteren Neu N ve aktive kaspaz-3 immünohistokimyası arasında anlamlı bir fark yoktu. Bu da yaptığımız deneyde travma sonrası mannitol tedavisinin mannitol+sugammadex tedavisine göre nöronal canlılığı korumada ve nekrozu önlemede benzer sonuçlar verdiğini göstermekteydi.

Grup IV ve grup V'in prefrontal korteksten yapılan nöronal dansite, Neu N ve aktive kaspaz-3 immünohistokimyası sonuçları arasındaki anlamlılık Mann-Whitney U testi ile değerlendirilmiştir. Grup III ve grup V'in kıyaslandığı satırda nöronal dansite ve Neu N immünohistokimyası sonuçları  $p > 0,05$  olduğu için istatistiksel olarak anlamlı değildi. Yalnız

aktive kaspaz-3 immünohistokimyası sonuçları  $p>0,05$  olduğu için istatistiksel olarak anlamlıydı. Yani sugammadeks grubunun prefrontal korteks incelemelerinde mannitol+sugammadeks grubuna göre nöron canlılığını gösteren nöronal dansitesi ve apoptotik nöronları gösteren Neu N immünohistokimyası arasında anlamlı bir fark yoktu. Bu da yaptığımız deneyde travma sonrası verilen sugammadeks tedavisinin mannitol+sugammadeks tedavisine göre nöronal canlılığı korumada ve nekrozu önlemede benzer sonuçlar verdiğini göstermekteydi.



## 6. TARTIŞMA

Son yıllarda en önemli sağlık problemlerinden biri olan TBH, öldürücü, sakat bırakıcı, uzun süre tedavi ve bakım gerektiren patolojik bir durumdur. Travma nedeniyle oluşan primer beyin hasarını takiben ilerleyen dakikalar, hatta günler içinde bazı fizyopatolojik mekanizmalarla ortaya çıkan sekonder beyin hasarı için son yıllarda bazı hücrel ve biyokimyasal faktörler üzerinde çalışılmaktadır.<sup>[141]</sup>

TBH'da, sekonder biyokimyasal hasarı ve hücre ölümünü sınırlayabilmek için çeşitli farmakolojik ajanların etkileri birçok hayvan modelinde çalışılmıştır. Ancak hayvan modelinde ümit verici nöroprotektif tedavi protokolleri insanlarda uygulandığında yeterince başarı elde edilememiştir. Bazı kavramsal ve metodolojik nedenler hayvan deneylerinin kliniğe aktarılmasında zorlukları artırmaktadır.<sup>[142]</sup> Bu nedenler arasında, oluşturulan hasarın insanda oluşan hasar ile benzerliğinin az olması, yetersiz ilaç dağılımı ve hayvan çalışmalarında sürelerin çok kısa olması ya da uygun olmaması sayılabilir. Ayrıca bu çalışmaların yalnız bir mekanizmayı hedef alıyor olması en önemli neden olarak görülmektedir.<sup>[143]</sup>

Bizim çalışmamızda travma sonrası insanlarda sık görülen diffüz beyin hasarı ile benzerliği nedeniyle Marmarou ve ark.'larının tanımladığı, kafatasının sağlam kaldığı kapalı kafa travması uygulandı. Bu travma modelinde yüksekte ağırlık düşürerek akselerasyon travması yaratılmıştır ve hem apoptotik hem de nekrotik hücre ölümü oluşturuldu. Kolay uygulanabilir oluşu, ratlarda sık ve tekrarlanabilir travmalar yaratabilmesi, kapalı bir travma modeli oluşu ve duraya direkt yapılan travma modellerine göre beyin sapı hasarı yaratmadan ağır kafa travması yaratması çalışmamız açısından avantajlarıdır.<sup>[136]</sup> Bu modelle deneysel kafa travması oluşturulan ratlara sık kullanılan ve klinik geçerliliği olan mannitol ile koruyucu etkilerini incelemek için bir siklodekstrin olan sugammadex verildi.

Berger ve ark.'larının tavşanlarda yaptığı bir çalışmada kafa travması sonrası mannitol ve hipertonic salin tedavisi karşılaştırılmış. Mannitol verilen grupta travma alanında, hipertonic salin verilen grupta ise travma olmayan alanda daha az beyin ödemi saptanmış ve bu durum bu ilaçların farklı etki mekanizmalarına bağlanmış.<sup>[144]</sup> Qureshi ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada intraserebral hemoraji modelinde yine mannitol ve hipertonic salin karşılaştırılmış. Her ikisinin de kafa içi basıncını azalttığı ancak hipertonic salin tedavisinin verilisinden 2 saat sonra da etkisini devam ettirebildiği saptanmış.<sup>[145]</sup> Yine Gemma ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada supratentoryal

lezyonlarda beyin ödemi ve kafa içi basıncı incelenmiş. Bu olgularda ilk seçenek mannitol düşünülmesine rağmen hipertonic salin tedavisinin de mannitole eşdeğer sonuçlar verdiği görülmüş.<sup>[146]</sup> Bizim çalışmamızda da travma sonrası mannitol verilen grupta nöronal dansite oranları oldukça yüksek çıktı. Nekroz ve apoptoz oranları da düşük çıktı. Bu da mannitolün nöroprotektif etkilerini göstermektedir.

Mannitolun serbest radikal temizleyici ve güçlü antioksidan etkisi de mevcuttur. Lantz ve ark.'larının yaptıkları çalışmada travma sonrası mannitolün serbest radikalleri ortamdaki uzaklaştırdığı tespit edilmiş.<sup>[147]</sup> Fakat mannitolün etkisinin çok anlamlı olmadığını söyleyen yayınlar da bulunmaktadır. Stratford ve ark.'larının yaptığı çalışmada bir antioksidan olan n-asetilsistein ile mannitol kıyaslandığında mannitolün herhangi bir antioksidan etkisi saptanmamış.<sup>[148]</sup>

Sugammadexin nöroprotektif etkileri ile ilgili çok fazla çalışma mevcut değildir. Rivers ve ark.'ları ratlarda değişken hipoksi-iskemiden 30 dk sonra uygulanan HP-CD (hidroksipropil-b-siklodekstrin)'nin beyin hasarını önemli ölçüde azalttığını bulunmuştur. Araştırmacılar HP-CD'nin koruyucu etkisinin en az 15 gün sürdüğünü ve en etkin olarak striatumda olduğunu kanıtlanmıştır. Sugammadexin moleküler yapısı ve yüksek moleküler ağırlığı nedeniyle plasenta ve kan-beyin bariyerinden geçişi düşüktür. Bu karakteristik özelliği sugammadex türevlerinin santral sinir sisteminde belirgin bir toksisite oluşturmamasını önler ancak kan-beyin bariyerinin bozulduğu nörodejeneratif hastalıklar, Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı, travmatik beyin/omurilik hasarı, iskemi, inflamatuvar veya immatür sinir sistemi gibi durumlarda değişebilir.<sup>[149]</sup> Birçok çalışma siklodekstrin grubunun glutamat eksitotoksitesinde, NMDA ve oksijen-glikoz yokluğundan kortikal nöronları koruduğunu göstermiştir.<sup>[134]</sup> Metil-b-siklodekstrin'in hipokampal bölgeleri anoksinin etkilerinden koruduğu bulunmuştur.<sup>[135]</sup> Abulrob ve ark.'ları HP-CD incelemiş ve nöroprotektif özelliklere sahip olduğunu göstermiştir.<sup>[150]</sup> Valenzo ve ark.'ları sıçanlarda HP-CD uyguladıkları bir çalışmada periton içinden 10 mL / kg dan verilen siklodekstrinin nöroprotektif etkileri olduğunu açıkça ortaya koydular.<sup>[133]</sup> Frank ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada diğer b-siklodekstrinler gibi hipokampal bölgede nöronal uyarılabilirliği sağlayan metil-b-siklodekstrinin kolesterolün postsinaptik alana yayılmasını engelleyerek nöroprotektif etkileri olduğunu bulmuşlardır.<sup>[151]</sup> Bizim çalışmamızda da travma sonrası sugammadex verilen grubun nöronal dansitesi ile mannitol verilen grup arasında istatistiksel bir

anlamlılık saptanmamıştır. Aynı zamanda apoptoz göstergesi olan neu N ve aktive kaspaz-3 immünohistokimyası düşük çıkmıştır.

Yamakami ve McIntosh un yaptığı bir çalışmada kafa travması sonrası 15-30 dakika içinde beyin kan akımının % 50'ye kadar azaldığı görülmüştür.<sup>[152]</sup> Yine yapılan bir diğer çalışmada travma sonrası benzer oranlarda beyin kan akımında azalma görülmüştür.<sup>[153]</sup> Bizim çalışmamızda da intraoperatif doppler cihazı ile sağ karotisten yapılan incelemede, sadece travma uygulanan ratların %71,4 ünde travmadan 4 saat sonra akım alınamadı. Travma sonrası sadece mannitol yada sadece sugammadeks verilen gruplarda ise bu oranın tersine döndüğü ve her iki grupta da %85,7 oranında akım alındığı izlendi.

Histopatolojik yöntem olarak prefrontal kortekste nöronal dansitenin kullanıldığı çalışma sayısı oldukça sınırlıdır.<sup>[154]</sup> Farelerde Feeney modeliyle yapılan çalışmada parietal kortekse dura üzerine 20 gr ağırlık, 30 cm yükseklikten ağırlık düşürme yöntemiyle hafif TBH oluşturulmuş: TBH grubunda, yaralı beyin bölgelerinin hemotoksilen eozin boyamada ödem, kanama, iltihap hücresi infiltrasyonu, şişmiş ve dejenere nöronlar, hipokampuslardan ise, nöron diziliminde düzensizlik görülmüştür.<sup>[155]</sup> Yılmaz ve ark.'larının yaptıkları çalışmada ratlarda mannitol ve hipertonic salinin akut travmatik beyin hasarına etkilerini karşılaştırmışlar, prefrontal kortekte malondialdehit (MDA), katalaz ve glutatyon peroksidaz (GSH-Px) düzeylerine bakmışlardır. Mannitol grubunda nekroz/apoptoz ürünleri MDA ve katalaz düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük olduğu gösterilmiştir.<sup>[156]</sup> Willmore ve Rubin tarafından yapılan bir çalışmada ratlarda MDA'nın doku düzeyleri ile fokal ödem arasında bir paralellik olduğu gösterilmiştir.<sup>[157]</sup>

Prefrontal kortekste nöronal dansiteye baktığımızda sadece travma uygulanan grubun nöronal dansitesinin sham grubuna göre anlamlı olarak düşük olduğunu gördük. Travma sonrası mannitol ya da sugammadeks uygulaması nöronal dansitenin bu gruplarda sham grubuna yakın olmasını sağladı. Çalışmamızda mannitolün kafa travmasındaki tedavi edici etkisi histopatolojik ve immünokimyasal olarak gösterilmiş oldu. Çalışmamızın ana teması olan sugammadeks uygulamasının ise prefrontal korteks nöronal dansitesi açısından incelendiğinde oldukça iyi sonuçlar verdiğini düşünmekteyiz. Çünkü travma sonrası mannitol uygulanan grup ile sugammadeks uygulanan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Bu iki ilacı birlikte vererek incelediğimiz grupta ise teker teker verdiğimiz gruplara kıyasla nöronal dansitenin daha yüksek olduğu ancak bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gözlemlenmiştir.



İmmünohistokimyasal olarak kullandığımız Neu N immünohistokimyası da sık kullanılan bir markerdir. Velier ve ark.'ları, nöron spesifik marker NeuN kullanılarak MCA enfarktından sonra nöronal hücre kaybının ve hücrel DNA hasarının geçici kinetiğini incelemiştir. Bunun ilk 24 saat içinde DNA hasarı içermeyen muhtemelen bir nekrotik hücre kaybı şekli olduğu sonucuna vardılar. Bu sonuç, NeuN immünoreaktivite kaybına dayanmaktadır. Görünüşe göre, yazarlar NeuN boyamasını, muhtemelen nekroz tarafından indüklenen bir nöronal kaybın bir işareti olarak değerlendirmişlerdir.<sup>[158]</sup> Benzer şekilde, Sugawara ve ark.'ları , sıçanlarda beş veya on dakikalık global iskemiden üç gün sonra NeuN immünohistokimyasının hipokampus piramidal hücre katmanında belirgin bir artma gösterdiğini belirtmiştir. Bu yazarlar ayrıca NeuN pozitifliğini iskemiden sonra hayatta kalan nöronların sayısının ölçmek için de kullandılar.<sup>[159]</sup> Davoli ve ark.'ları, sıçan beyinde geçici fokal iskemiyi takiben aktive kaspaz-3 ve DNA fragmentasyonunu araştırdılar. NeuN immünohistokimyasının iskemiden 24 saat sonra nöronal canlılık kaybı sebebiyle çarpıcı şekilde arttığını gösterdiler.<sup>[160]</sup>

Bizim çalışmamızda da yukarıdakilere benzer sonuçlar elde edilmiştir. Yani sham grubunda yapılan prefrontal korteks incelemelerinde NeuN immünohistokimyasal boyamasının belirgin olarak az görüldüğü, kontrol grubunda ise tam tersi bu boyamanın arttığı gözlenmiştir. Bu da kontrol grubunda NeuN immünohistokimyasının isabetli bir şekilde nöronal kaybı gösterdiğini desteklemektedir. Öte yandan yalnız mannitol ve yalnız sugammadex verilen gruplarda NeuN immünohistomimyasal boyanmasının azaldığı ve bu iki molekülünde nöronal canlılığı korumada etkili olduğu gösterilmiştir. Aralarındaki NeuN immnohistokimyasal boyaması karşılaştırıldığında ise yalnız sugammadex verilen grubun nöronal canlılığı korumada mannitole göre daha etkin olduğu bulunsu da istatistiksel bir anlam çıkmamıştır. Yine sugammadex ve mannitolün birlikte verildiği grubun NeuN immünohistokimyasal incelemesinde ise bu ilaçların teker teker verildiği gruplarla arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark çıkmamıştır. Yani bu ilaçların NeuN immünohistokimyasal boyanma açısından incelenmesinde birbirinin etkilerini potansiyelize ettiği gözlenmemiştir.

Bir diğer marker olan kaspaz-3 te apopitozisin önemli aracı moleküllerinden biridir. Cernak ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada diffüz travmatik beyin yaralanması sonrası dört saat kadar erken bir dönemde artmış caspase-3 protein ekspresyonunu ve diffüz travmatik beyin hasarından sonra apopitozisin erken başlayan bir aktive olduğu, travma sonrası en az beş gün daha sürdüğü

gösterilmiştir.<sup>[161]</sup> Bazı kaspazlar apopitozisle ilişkili olmayan bazı durumlarda da aktive olmakla birlikte, kaspaz-3 aktivitesi apopitoz için spesifik bir gösterge olarak kabul edilmektedir. Kaspaz-3 aktivitesinin deneysel çalışmalarda ve travmatik beyin yaralanmasında olduğu gibi iskemik olaylar sonrası da arttığı gösterilmiştir.<sup>[140]</sup>

Bizim çalışmamızda da nöronal canlılığı değerlendirmek için aktive kaspaz-3 immünohistokimyası kullanılmıştır. Sham grubunda yapılan prefrontal korteks incelemelerinde aktive kaspaz-3 immünohistokimyasal boyamasının belirgin olarak az görüldüğü, kontrol grubunda ise tam tersi bu boyamanın arttığı gözlenmiştir. Bu da kontrol grubunda aktive kaspaz-3 immünohistokimyasının isabetli bir şekilde nöronal kaybı gösterdiğini desteklemektedir. Yine NeuN immünohistokimyasında olduğu gibi yalnız mannitol ve yalnız sugammadeks verilen gruplarda aktive kaspaz-3 immünohistokimyasal boyanmasının azaldığı ve bu iki molekülünde nöronal canlılığı korumada etkili olduğu gösterilmiştir. Aralarındaki aktive kaspaz-3 immünohistokimyasal boyaması karşılaştırıldığında ise yalnız sugammadeks verilen grubun nöronal canlılığı korumada mannitole göre daha etkin olduğu bulunmuştur.

## 7. SONUÇ

Çalışmamızda deneysel kafa travması sonrasında oluşan diffüz beyin hasarının tedavisi için, akut dönemde verilen mannitol ve sugammadeks moleküllerinin nöroprotektif etkisi araştırıldı ve etkinlik yönünden birbirleriyle kıyaslaması yapıldı. Grup III'teki ratlara travmadan bir saat sonra tedavide mannitol %20'lik 1 gr/kg verilirken, grup IV'teki ratlara yine travmadan bir saat sonra 100 mg/kg sugammadeks intraperitoneal uygulandı. Travmanın dördüncü saatinde sakrifiye edilen ratların beyin dokularının prefrontal kortekslerinden alınan kesitler uygun şekilde histolojik doku takip prosedüründen geçirilip değerlendirildiğinde tedavide kullandığımız her iki ilacın da nöroprotektif etkileri histopatolojik ve immünohistokimyasal olarak gösterilip, istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Tedavide belirtilen dozlarda kullanılan mannitol ve sugammadeksin nöroprotektif etkileri kıyaslandığında ise prefrontal korteks kesitlerinde mannitol etkinliğinin daha yüksek olduğu izlendi. Fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Yine bu iki ilacı birlikte verdiğimiz grup V'teki ratların incelenmesinde nöronal dansitenin teker teker verdiğimiz gruplara göre yüksek olmasına rağmen istatistiksel bir anlamının olmadığı görüldü.

Çalışmamızın sonuçları; akut travmatik beyin hasarında sugammadeksin nöroprotektif etkisinin olduğunu göstermektedir. Nöroprotektif etkinliğinin araştırılması için bundan sonraki çalışmalarda sugammadeks tedavisi farklı doz ve sürelerde denenebilir. Sonuç olarak sugammadeks insanlarda akut travmatik beyin hasarına bağlı gelişen özellikle sekonder beyin hasarının tedavisinde yararlı bir seçenek olabileceğini düşünmekteyiz.

## 8. KAYNAKLAR

1. Baldo, V., et al., *Epidemiological aspect of traumatic brain injury in Northeast Italy*. European journal of epidemiology, 2003. 18(11): p. 1059-1063.
2. Jennett, B., *Neurotrauma*. Historical perspective on head injury, ed. J.E.W. R.K. Narayan, J.T. Povlishock. 1996: Mc Graw Hill Company.
3. Bermueller, C., et al., *Hypertonic fluid resuscitation from subarachnoid hemorrhage in rats: a comparison between small volume resuscitation and mannitol*. Journal of the neurological sciences, 2006. 241(1-2): p. 73-82.
4. Sacan, O., et al., *Sugammadex reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade: a comparison with neostigmine–glycopyrrolate and edrophonium–atropine*. Anesthesia & Analgesia, 2007. 104(3): p. 569-574.
5. Ender Korfalı, M.Z., İbrahim Ziyal, Ağahan Ünlü, *Temel Nöroşirürji*. Kafa travmalarında patofizyoloji, ed. F. Ergünger. Vol. 1. 2010, Ankara: Buluş Tasarım ve Matbaacılık Hizmetleri. 553-580.
6. Park, E., J.D. Bell, and A.J. Baker, *Traumatic brain injury: can the consequences be stopped?* Canadian Medical Association Journal, 2008. 178(9): p. 1163-1170.
7. Capone-Neto, A. and S.B. Rizoli, *Linking the chain of survival: trauma as a traditional role model for multisystem trauma and brain injury*. Current opinion in critical care, 2009. 15(4): p. 290-294.
8. Kamal, V.K., D. Agrawal, and R.M. Pandey, *Epidemiology, clinical characteristics and outcomes of traumatic brain injury: Evidences from integrated level 1 trauma center in India*. Journal of neurosciences in rural practice, 2016. 7(4): p. 515.
9. Iaccarino, C., et al., *Epidemiology of severe traumatic brain injury*. Journal of neurosurgical sciences, 2018. 62(5): p. 535-541.
10. Mete Saveren, N.A., Kemali Baykaner, Zeki Şekerci, Emin Özyurt, *Temel Nöroşirürji* Kafanın travmatik hasarları, ed. H. Caner. Vol. 1. 1997, Ankara: Türk Nöroşirürji Derneği Yayını.
11. Jennett, B., *Epidemiology of head injury*. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry, 1996. 60(4): p. 362.

12. Jess F. Kraus, D.L.M., T.A. Silverman, M. Jayaraman, *Neurotrauma*. Epidemiology of brain injury, ed. R.K. Narayan. 1996, New York: McGraw Hill Company.
13. Karasu, A., et al., *Epidemiological study in head injury patients*. Ulusal travma ve acil cerrahi dergisi= Turkish journal of trauma & emergency surgery: TJTES, 2009. 15(2): p. 159-163.
14. J.F. Kraus, D.L.M., T.A. Silverman, M. Jayaraman, *Neurotrauma*. Epidemiology of brain injury, ed. J.E.W. R.K. Narayan, J.T. Povlishock. 1996, New York: Mc Graw Hill Companies.
15. Iacoangeli, M., et al., *Acute management of head injury: part I: medical management*. Contemporary neurosurgery, 2000. 22(11): p. 1-8.
16. Gökalp, H.Z., *Nöroşirürji Ders Kitabı*. 1998, Ankara: Mars Matbaası.
17. Stiell, I.G., et al., *Variation in ED use of computed tomography for patients with minor head injury*. Annals of emergency medicine, 1997. 30(1): p. 14-22.
18. L.M.Liau , M.B., D.P.Becker, *Neurological Surgery Youmans*. Pathology and Pathophysiology of Head Injury. Vol. 3. 1998.
19. H.H.Batjer , C.M.L., *Textbook of Neurological Surgery*. X. Cranial and Cerebral Trauma Section. Vol. 3. 2003.
20. D.W.Wright , L.H.M., *Tintinalli's Emergency Medicine*. Head Trauma in Adults and Children, ed. E. Judith. 2010: McGraw Hill Professionel.
21. M.H.Biros , W.G.H., *Rosen's Emergency Medicine 8th Edition*. Head Injury.
22. Khoshyomn, S., et al., *Survival after severe penetrating non-missile brainstem injury: case report*. Journal of Trauma and Acute Care Surgery, 2004. 56(5): p. 1131-1134.
23. Muszynski, C.A., et al., *Risk of pediatric head injury after motor vehicle accidents*. Journal of Neurosurgery: Pediatrics, 2005. 102(4): p. 374-379.
24. Bigler, E.D., et al., *Dementia, quantitative neuroimaging, and apolipoprotein E genotype*. American Journal of Neuroradiology, 2000. 21(10): p. 1857-1868.
25. Graham, D. and T. MC INTOCH, *Maxwell Wl*. Recent advances in neurotrauma. J. Neuropath. Exp. Neurol, 2000. 59: p. 641-651.

26. Warburton, A. and J.P. Shepherd, *Development, utilisation, and importance of accident and emergency department derived assault data in violence management*. Emergency Medicine Journal, 2004. 21(4): p. 473-477.
27. Haselsberger, K., R. Pucher, and L. Auer, *Prognosis after acute subdural or epidural haemorrhage*. Acta neurochirurgica, 1988. 90(3-4): p. 111-116.
28. Teasdale, G.M. and D.I. Graham, *Craniocerebral trauma: protection and retrieval of the neuronal population after injury*. Neurosurgery, 1998. 43(4): p. 723-737.
29. R.K. Narayan, J.E.W., J.T. Povlishock, *Neurotrauma*. Neuropathology of head injury, ed. D.I.Graham. 1996: McGraw Hill Companies.
30. KERMAN, M., et al., *Evaluation of clinical results in 40 patients with basal skull fracture*. Turkish Neurosurgery, 1999. 9(3-4).
31. J.R.Youmans, *Neurological Surgery, third edition*. Pathology and Pathophysiology of Head Injury, ed. D.P.B. G.F.Gade , J.D.Miller , P.S.Dwan. 1990, Philadelphia: W.B. Saunders Company.
32. Shaw, N.A., *The neurophysiology of concussion*. Progress in neurobiology, 2002. 67(4): p. 281-344.
33. Wasserman, J.K., X. Zhu, and L.C. Schlichter, *Evolution of the inflammatory response in the brain following intracerebral hemorrhage and effects of delayed minocycline treatment*. Brain research, 2007. 1180: p. 140-154.
34. Wasserman, J.K., H. Yang, and L.C. Schlichter, *Glial responses, neuron death and lesion resolution after intracerebral hemorrhage in young vs. aged rats*. European Journal of Neuroscience, 2008. 28(7): p. 1316-1328.
35. Gennarelli, T.A., *Mechanism of primary head injury*. Neurosurgery, 1996.
36. Gennarelli, T., *Mechanisms of cerebral concussion, contusion, and other effects of head injury*. Neurological Surgery. 3Ed. Philadelphia: Saunders, 1990: p. 1953-1979.
37. DI, A.J.G.T.G., *Brain damage in non-missile head injury: observations in man and subhuman primates* Smith WT Cavanagh JB (eds): *Recent Advances in Neuropathology*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1982. 2: p. 165-190.

38. Greenwald, B.D., D.M. Burnett, and M.A. Miller, *Congenital and acquired brain injury. 1. Brain injury: epidemiology and pathophysiology*. Archives of physical medicine and rehabilitation, 2003. 84(3 Suppl 1): p. S3-7.
39. P.J.Vinken , G.W.B., *Handbook of Clinical Neurology*. The neuropathology of head injuries, ed. J.H.Adams. Vol. 1. 1975, New York: American Elsevier.
40. R.K. Narayan, J.E.W., J.T. Povlishock, *Neurotrauma*. Pathophysiology of head injury, ed. I.R.P. J.D.Miller , P.A.Jones. 1996: Mc Graw Hill Companies.
41. Cunningham, A., et al., *Physiological thresholds for irreversible tissue damage in contusional regions following traumatic brain injury*. Brain, 2005. 128(8): p. 1931-1942.
42. Werner, C. and K. Engelhard, *Pathophysiology of traumatic brain injury*. BJA: British Journal of Anaesthesia, 2007. 99(1): p. 4-9.
43. Marik, P.E., J. Varon, and T. Trask, *Management of head trauma*. Chest, 2002. 122(2): p. 699-711.
44. Bouma, G.J., et al., *Cerebral circulation and metabolism after severe traumatic brain injury: the elusive role of ischemia*. Journal of neurosurgery, 1991. 75(5): p. 685-693.
45. Kelly, D.F., et al., *Hyperemia following traumatic brain injury: relationship to intracranial hypertension and outcome*. Journal of neurosurgery, 1996. 85(5): p. 762-771.
46. Martin, N.A., et al., *Characterization of cerebral hemodynamic phases following severe head trauma: hypoperfusion, hyperemia, and vasospasm*. Journal of neurosurgery, 1997. 87(1): p. 9-19.
47. Todo, H., et al., *Impairment in biochemical level of arterial dilative capability of a cyclic nucleotides-dependent pathway by induced vasospasm in the canine basilar artery*. Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism, 1998. 18(7): p. 808-817.
48. Zuccarello, M., et al., *Endothelin B receptor antagonists attenuate subarachnoid hemorrhage-induced cerebral vasospasm*. Stroke, 1998. 29(9): p. 1924-1929.
49. Sobey, C.G., *Cerebrovascular dysfunction after subarachnoid haemorrhage: novel mechanisms and directions for therapy*. Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology, 2001. 28(11): p. 926-929.
50. Hlatky, R., et al., *Dynamic autoregulatory response after severe head injury*. Journal of neurosurgery, 2002. 97(5): p. 1054-1061.

51. Lee, J.H., et al., *Carbon dioxide reactivity, pressure autoregulation, and metabolic suppression reactivity after head injury: a transcranial Doppler study*. Journal of neurosurgery, 2001. 95(2): p. 222-232.
52. Chesnut, R.M., et al., *The role of secondary brain injury in determining outcome from severe head injury*. The Journal of trauma, 1993. 34(2): p. 216-222.
53. Udomphorn, Y., W.M. Armstead, and M.S. Vavilala, *Cerebral blood flow and autoregulation after pediatric traumatic brain injury*. Pediatric neurology, 2008. 38(4): p. 225-234.
54. R.H.Wilkins , S.S.R., *Neurosurgery*. Pathophysiology of traumatic brain injury, ed. P.J.F. A.J.Popp , H.K.Kimelberg. 1996, New York: McGraw-Hill.
55. Verweij, B.H., et al., *Impaired cerebral mitochondrial function after traumatic brain injury in humans*. Journal of neurosurgery, 2000. 93(5): p. 815-820.
56. Rose, J.C., T.A. Neill, and J.C. Hemphill III, *Continuous monitoring of the microcirculation in neurocritical care: an update on brain tissue oxygenation*. Current opinion in critical care, 2006. 12(2): p. 97-102.
57. Stiefel, M.F., et al., *Reduced mortality rate in patients with severe traumatic brain injury treated with brain tissue oxygen monitoring*. Journal of neurosurgery, 2005. 103(5): p. 805-811.
58. Yi, J.-H. and A.S. Hazell, *Excitotoxic mechanisms and the role of astrocytic glutamate transporters in traumatic brain injury*. Neurochemistry international, 2006. 48(5): p. 394-403.
59. Goforth, P.B., E.F. Ellis, and L.S. Satin, *Enhancement of AMPA-mediated current after traumatic injury in cortical neurons*. Journal of Neuroscience, 1999. 19(17): p. 7367-7374.
60. Isaac, J.T., M.C. Ashby, and C.J. McBain, *The role of the GluR2 subunit in AMPA receptor function and synaptic plasticity*. Neuron, 2007. 54(6): p. 859-871.
61. Stellwagen, D., et al., *Differential regulation of AMPA receptor and GABA receptor trafficking by tumor necrosis factor- $\alpha$* . Journal of Neuroscience, 2005. 25(12): p. 3219-3228.
62. Sensi, S. and J.-M. Jeng, *Rethinking the excitotoxic ionic milieu: the emerging role of Zn<sup>2+</sup> in ischemic neuronal injury*. Current molecular medicine, 2004. 4(2): p. 87-111.



63. Radi, R., et al., *Peroxynitrite-induced membrane lipid peroxidation: the cytotoxic potential of superoxide and nitric oxide*. Archives of biochemistry and biophysics, 1991. 288(2): p. 481-487.
64. Koppenol, W., et al., *Peroxynitrite, a cloaked oxidant formed by nitric oxide and superoxide*. Chemical research in toxicology, 1992. 5(6): p. 834-842.
65. Arundine, M., et al., *Vulnerability of central neurons to secondary insults after in vitro mechanical stretch*. Journal of Neuroscience, 2004. 24(37): p. 8106-8123.
66. S.H.Çobanoğlu , M.K.K., C.Hiçdönmez , T.Şimşek , O.Özsüer, *Hacettepe Beyin-Omurilik-Sinir Cerrahisi Dersleri*. 2002: Nobel Tıp Kitabevleri.
67. M.F.Ergüngör, *Kafa travmaları ve Akut kafa travmalarının tıbbi tedavisi*. Kafa travmalarında klinik tablolar , Herniasyonlar , Beynin sekonder yer değiştirmeleri. 1988: Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Yayınları.
68. Benveniste, E.N., *Cytokine actions in the central nervous system*. Cytokine & growth factor reviews, 1998. 9(3-4): p. 259-275.
69. Hickey, W., B. Hsu, and H. Kimura, *T-lymphocyte entry into the central nervous system*. Journal of neuroscience research, 1991. 28(2): p. 254-260.
70. Morganti-Kossmann, M.C., et al., *Role of cerebral inflammation after traumatic brain injury: a revisited concept*. Shock (Augusta, Ga.), 2001. 16(3): p. 165-177.
71. Kreutzberg, G.W., *Microglia: a sensor for pathological events in the CNS*. Trends in neurosciences, 1996. 19(8): p. 312-318.
72. Raivich, G., et al., *Neuroglial activation repertoire in the injured brain: graded response, molecular mechanisms and cues to physiological function*. Brain research reviews, 1999. 30(1): p. 77-105.
73. Nakajima, K. and S. Kohsaka, *Microglia: neuroprotective and neurotrophic cells in the central nervous system*. Current Drug Targets-Cardiovascular & Hematological Disorders, 2004. 4(1): p. 65-84.
74. Dong, Y. and E.N. Benveniste, *Immune function of astrocytes*. Glia, 2001. 36(2): p. 180-190.

75. Elkabes, S., E.M. DiCicco-Bloom, and I.B. Black, *Brain microglia/macrophages express neurotrophins that selectively regulate microglial proliferation and function*. Journal of Neuroscience, 1996. 16(8): p. 2508-2521.
76. Rostworowski, M., et al., *Astrogliosis in the neonatal and adult murine brain post-trauma: elevation of inflammatory cytokines and the lack of requirement for endogenous interferon- $\gamma$* . Journal of Neuroscience, 1997. 17(10): p. 3664-3674.
77. CLARK, R.S., et al., *Neutrophil accumulation after traumatic brain injury in rats: comparison of weight drop and controlled cortical impact models*. Journal of neurotrauma, 1994. 11(5): p. 499-506.
78. Csuka, E., et al., *Cell activation and inflammatory response following traumatic axonal injury in the rat*. Neuroreport, 2000. 11(11): p. 2587-2590.
79. Lucas, S.M., N.J. Rothwell, and R.M. Gibson, *The role of inflammation in CNS injury and disease*. British journal of pharmacology, 2006. 147(S1): p. S232-S240.
80. Lu, K.-T., et al., *Effect of interleukin-1 on traumatic brain injury-induced damage to hippocampal neurons*. Journal of neurotrauma, 2005. 22(8): p. 885-895.
81. Rothwell, N., *Interleukin-1 and neuronal injury: mechanisms, modification, and therapeutic potential*. Brain, behavior, and immunity, 2003. 17(3): p. 152-157.
82. Shiozaki, T., et al., *Cerebrospinal Fluid Concentrations of Anti-Inflammatory Mediators in Early-Phase Severe Traumatic Brain Injury*. Shock, 2005. 23(5): p. 406-410.
83. Shohami, E., I. Ginis, and J.M. Hallenbeck, *Dual role of tumor necrosis factor alpha in brain injury*. Cytokine & growth factor reviews, 1999. 10(2): p. 119-130.
84. Kita, T., et al., *The expression of tumor necrosis factor- $\alpha$  in the rat brain after fluid percussive injury*. International journal of legal medicine, 1997. 110(6): p. 305-311.
85. Kamm, K., et al., *The effect of traumatic brain injury upon the concentration and expression of interleukin-1 $\beta$  and interleukin-10 in the rat*. Journal of Trauma and Acute Care Surgery, 2006. 60(1): p. 152-157.
86. Romano, M., et al., *Role of IL-6 and its soluble receptor in induction of chemokines and leukocyte recruitment*. Immunity, 1997. 6(3): p. 315-325.

87. Penkowa, M., et al., *Impaired inflammatory response and increased oxidative stress and neurodegeneration after brain injury in interleukin-6-deficient mice*. *Glia*, 2000. 32(3): p. 271-285.
88. Hans, V.H., et al., *Interleukin-6 and its soluble receptor in serum and cerebrospinal fluid after cerebral trauma*. *Neuroreport*, 1999. 10(2): p. 409-412.
89. Herx, L.M. and V.W. Yong, *Interleukin-1 $\beta$  is required for the early evolution of reactive astrogliosis following CNS lesion*. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, 2001. 60(10): p. 961-971.
90. Kremlev, S.G. and C. Palmer, *Interleukin-10 inhibits endotoxin-induced pro-inflammatory cytokines in microglial cell cultures*. *Journal of neuroimmunology*, 2005. 162(1-2): p. 71-80.
91. Ransohoff, R.M. and M. Tani, *Do chemokines mediate leukocyte recruitment in post-traumatic CNS inflammation?* *Trends in neurosciences*, 1998. 21(4): p. 154-159.
92. Sherwood, E.R. and D.S. Prough, *Interleukin-8, neuroinflammation, and secondary brain injury*. *Critical care medicine*, 2000. 28(4): p. 1221-1223.
93. Kossmann, T., et al., *Interleukin-8 released into the cerebrospinal fluid after brain injury is associated with blood-brain barrier dysfunction and nerve growth factor production*. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 1997. 17(3): p. 280-289.
94. Stamatovic, S.M., et al., *Monocyte chemoattractant protein-1 regulation of blood-brain barrier permeability*. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 2005. 25(5): p. 593-606.
95. Stoica, B.A. and A.I. Faden, *Cell death mechanisms and modulation in traumatic brain injury*. *Neurotherapeutics*, 2010. 7(1): p. 3-12.
96. Roy, S.S. and G. Hajnóczky, *Calcium, mitochondria and apoptosis studied by fluorescence measurements*. *Methods*, 2008. 46(3): p. 213-223.
97. RAGHUPATHI, R., D.I. GRAHAM, and T.K. McINTOSH, *Apoptosis after traumatic brain injury*. *Journal of neurotrauma*, 2000. 17(10): p. 927-938.
98. Uğuz, A.C., et al., *Selenium modulates oxidative stress-induced cell apoptosis in human myeloid HL-60 cells through regulation of calcium release and caspase-3 and-9 activities*. *Journal of Membrane Biology*, 2009. 232(1-3): p. 15.

99. ELDADAH, B.A. and A.I. FADEN, *Caspase pathways, neuronal apoptosis, and CNS injury*. Journal of neurotrauma, 2000. 17(10): p. 811-829.
100. Nicholson, D., *Caspase structure, proteolytic substrates, and function during apoptotic cell death*. Cell death and differentiation, 1999. 6(11): p. 1028.
101. Weingärtner, J., et al., *The role of apoptosis in early embryonic development of the adenohypophysis in rats*. Head & face medicine, 2008. 4(1): p. 13.
102. Osier, N.D., et al., *Chronic histopathological and behavioral outcomes of experimental traumatic brain injury in adult male animals*. Journal of neurotrauma, 2015. 32(23): p. 1861-1882.
103. Uzan, M., et al., *Evaluation of apoptosis in cerebrospinal fluid of patients with severe head injury*. Acta neurochirurgica, 2006. 148(11): p. 1157.
104. Ritossa, F., *Discovery of the heat shock response*. Cell stress & chaperones, 1996. 1(2): p. 97.
105. Kim, J.Y. and M.A. Yenari, *The immune modulating properties of the heat shock proteins after brain injury*. Anatomy & cell biology, 2013. 46(1): p. 1-7.
106. Kayaalp, O., *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji: Hacettepe Taş Yayınları*. 2005, S.
107. Kaufmann, A.M. and E.R. Cardoso, *Aggravation of vasogenic cerebral edema by multiple-dose mannitol*. Journal of neurosurgery, 1992. 77(4): p. 584-589.
108. Hartwell, R.C. and L.N. Sutton, *Mannitol, intracranial pressure, and vasogenic edema*. Neurosurgery, 1993. 32(3): p. 444-450.
109. Raslan, A. and A. Bhardwaj, *Medical management of cerebral edema*. Neurosurgical focus, 2007. 22(5): p. 1-12.
110. Nath, F. and S. Galbraith, *The effect of mannitol on cerebral white matter water content*. Journal of neurosurgery, 1986. 65(1): p. 41-43.
111. Silver, P., et al., *The effect of mannitol on intracranial pressure in relation to serum osmolality in a cat model of cerebral edema*. Intensive care medicine, 1996. 22(5): p. 434-438.

112. Muizelaar, J.P., H.A. Lutz III, and D.P. Becker, *Effect of mannitol on ICP and CBF and correlation with pressure autoregulation in severely head-injured patients*. Journal of neurosurgery, 1984. 61(4): p. 700-706.
113. Ravussin, P., et al., *The effects of rapid infusions of saline and mannitol on cerebral blood volume and intracranial pressure in dogs*. Canadian Anaesthetists' Society Journal, 1985. 32(5): p. 506-515.
114. Domaingue, C. and D. Nye, *Hypotensive effect of mannitol administered rapidly*. Anaesthesia and intensive care, 1985. 13(2): p. 134-136.
115. Pollay, M., *Blood-brain barrier: cerebral edema*. Neurosurgery, 1996. 1: p. 335-344.
116. Artru, A., *CSF dynamics, cerebral edema, and intracranial pressure*. Textbook of Neuroanesthesia, 1997.
117. Black, S., C. Sulek, and A. Day, *Cerebral aneurysm and arteriovenous malformation*. Clinical Neuroanesthesia. 2nd ed. New York, NY: Churchill Livingstone, 1998: p. 265-318.
118. Schettini, A., B. Stahurski, and H.F. Young, *Osmotic and osmotic-loop diuresis in brain surgery: effects on plasma and CSF electrolytes and ion excretion*. Journal of neurosurgery, 1982. 56(5): p. 679-684.
119. Lang, F., *Osmotic diuresis*. Kidney and Blood Pressure Research, 1987. 10(3-4): p. 160-173.
120. Knapp, J.M., *Hyperosmolar therapy in the treatment of severe head injury in children mannitol and hypertonic saline*. AACN Advanced Critical Care, 2005. 16(2): p. 199-211.
121. Singh, M., R. Sharma, and U. Banerjee, *Biotechnological applications of cyclodextrins*. Biotechnology advances, 2002. 20(5-6): p. 341-359.
122. Crini, G. and M. Morcellet, *Synthesis and applications of adsorbents containing cyclodextrins*. Journal of Separation Science, 2002. 25(13): p. 789-813.
123. Szejtli, J., *Past, present and future of cyclodextrin research*. Pure and Applied Chemistry, 2004. 76(10): p. 1825-1845.
124. Loftsson, T. and D. Duchene, *Cyclodextrins and their pharmaceutical applications*. International journal of pharmaceuticals, 2007. 329(1-2): p. 1-11.

125. Bom, A., et al., *A novel concept of reversing neuromuscular block: chemical encapsulation of rocuronium bromide by a cyclodextrin-based synthetic host*. *Angewandte Chemie International Edition*, 2002. 41(2): p. 265-270.
126. Miller, R.D., *Sugammadex: an opportunity to change the practice of anesthesiology?* 2007, LWW.
127. Stair, C. and A. Fernandez-Bustamante, *Sugammadex, the first selective relaxant binding agent for neuromuscular block reversal*. *Drugs of today* (Barcelona, Spain: 1998), 2012. 48(6): p. 405-413.
128. Staals, L., et al., *Multicentre, parallel-group, comparative trial evaluating the efficacy and safety of sugammadex in patients with end-stage renal failure or normal renal function*. *British journal of anaesthesia*, 2008. 101(4): p. 492-497.
129. Plaud, B., et al., *Reversal of Rocuronium-induced Meeting Abstracts with Sugammadex in Pediatric and Adult Surgical Patients*. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 2009. 110(2): p. 284-294.
130. Peeters, P.A., et al., *Safety, tolerability and pharmacokinetics of sugammadex using single high doses (up to 96 mg/kg) in healthy adult subjects*. *Clinical drug investigation*, 2010. 30(12): p. 867-874.
131. Satomoto, M., et al., *Sugammadex-enhanced neuronal apoptosis following neonatal sevoflurane exposure in mice*. *Anesthesiology research and practice*, 2016. 2016.
132. Ozbilgin, S., et al., *Effectiveness of sugammadex for cerebral ischemia/reperfusion injury*. *The Kaohsiung journal of medical sciences*, 2016. 32(6): p. 292-301.
133. Ge, P., et al., *Inhalation of hydrogen gas attenuates cognitive impairment in transient cerebral ischemia via inhibition of oxidative stress*. *Neurological research*, 2012. 34(2): p. 187-194.
134. Rivers, J.R., S.D. Maggo, and J.C. Ashton, *Neuroprotective effect of hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin in hypoxia-ischemia*. *Neuroreport*, 2012. 23(3): p. 134-138.
135. Kobayashi, M., et al., *Quantitative evaluation of the neuroprotective effects of thiopental sodium, propofol, and halothane on brain ischemia in the gerbil: effects of the anesthetics on ischemic depolarization and extracellular glutamate concentration*. *Journal of neurosurgical anesthesiology*, 2007. 19(3): p. 171-178.

136. Marmarou, A., et al., *A new model of diffuse brain injury in rats: Part I: Pathophysiology and biomechanics*. Journal of neurosurgery, 1994. 80(2): p. 291-300.
137. Kenwright, D., et al., *A Protocol for Improved Measurement of Arterial Flow Rate in Preclinical Ultrasound*. Ultrasound international open, 2015. 1(2): p. E46.
138. Mullen, R.J., C.R. Buck, and A.M. Smith, *NeuN, a neuronal specific nuclear protein in vertebrates*. Development, 1992. 116(1): p. 201-211.
139. Gusel'Nikova, V. and D. Korzhevskiy, *NeuN as a neuronal nuclear antigen and neuron differentiation marker*. Acta Naturae (англоязычная версия), 2015. 7(2 (25)).
140. Clark, R.S., et al., *Caspase-3 mediated neuronal death after traumatic brain injury in rats*. Journal of neurochemistry, 2000. 74(2): p. 740-753.
141. Maas, A.I., N. Stocchetti, and R. Bullock, *Moderate and severe traumatic brain injury in adults*. The Lancet Neurology, 2008. 7(8): p. 728-741.
142. Faden, A.I. and B. Stoica, *Neuroprotection: challenges and opportunities*. Archives of neurology, 2007. 64(6): p. 794-800.
143. Leker, R.R. and E. Shohami, *Cerebral ischemia and trauma—different etiologies yet similar mechanisms: neuroprotective opportunities*. Brain Research Reviews, 2002. 39(1): p. 55-73.
144. Berger, S., et al., *Reduction of post-traumatic intracranial hypertension by hypertonic/hyperoncotic saline/dextran and hypertonic mannitol*. Neurosurgery, 1995. 37(1): p. 98-108.
145. Qureshi, A.I., D.A. Wilson, and R.J. Traystman, *Treatment of elevated intracranial pressure in experimental intracerebral hemorrhage: comparison between mannitol and hypertonic saline*. Neurosurgery, 1999. 44(5): p. 1055-1063.
146. Gemma, M., et al., *Hypertonic saline fluid therapy following brain stem trauma*. Journal of neurosurgical anesthesiology, 1996. 8(2): p. 137-141.
147. Lantz, G., et al., *Treatment of reperfusion injury in dogs with experimentally induced gastric dilatation-volvulus*. American journal of veterinary research, 1992. 53(9): p. 1594-1598.
148. Stratford, N., *Antioxidant potential of iv fluids*. British journal of anaesthesia, 1997. 78(6): p. 757-759.

149. Rivers, J.R., B.A. Sutherland, and J.C. Ashton, *Characterization of a rat hypoxia-ischemia model where duration of hypoxia is determined by seizure activity*. Journal of neuroscience methods, 2011. 197(1): p. 92-96.
150. Abulrob, A., et al., *Protection by cholesterol-extracting cyclodextrins: a role for N-methyl-D-aspartate receptor redistribution*. Journal of neurochemistry, 2005. 92(6): p. 1477-1486.
151. Frank, C., et al., *Cholesterol depletion inhibits synaptic transmission and synaptic plasticity in rat hippocampus*. Experimental neurology, 2008. 212(2): p. 407-414.
152. Yamakami, I. and T.K. McIntosh, *Effects of traumatic brain injury on regional cerebral blood flow in rats as measured with radiolabeled microspheres*. Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism, 1989. 9(1): p. 117-124.
153. Bryan, R.M., L. Cherian, and C. Robertson, *Regional cerebral blood flow after controlled cortical impact injury in rats*. Anesthesia & Analgesia, 1995. 80(4): p. 687-695.
154. Yiş, U., et al., *Hyperoxic exposure leads to cell death in the developing brain*. Brain and development, 2008. 30(9): p. 556-562.
155. Hua, R., et al., *Effects of pituitary adenylate cyclase activating polypeptide on CD4+/CD8+ T cell levels after traumatic brain injury in a rat model*. World journal of emergency medicine, 2012. 3(4): p. 294.
156. Yilmaz, N., et al., *Activity of mannitol and hypertonic saline therapy on the oxidant and antioxidant system during the acute term after traumatic brain injury in the rats*. Brain research, 2007. 1164: p. 132-135.
157. Willmore, L.J. and J.J. Rubin, *Effects of antiperoxidants on FeCl<sub>2</sub>-induced lipid peroxidation and focal edema in rat brain*. Experimental neurology, 1984. 83(1): p. 62-70.
158. Velier, J.J., et al., *Caspase-8 and caspase-3 are expressed by different populations of cortical neurons undergoing delayed cell death after focal stroke in the rat*. Journal of Neuroscience, 1999. 19(14): p. 5932-5941.
159. Sugawara, T., et al., *Effects of global ischemia duration on neuronal, astroglial, oligodendroglial, and microglial reactions in the vulnerable hippocampal CA1 subregion in rats*. Journal of neurotrauma, 2002. 19(1): p. 85-98.



160. Davoli, M., et al., *Immunohistochemical and biochemical assessment of caspase-3 activation and DNA fragmentation following transient focal ischemia in the rat.* Neuroscience, 2002. 115(1): p. 125-136.
161. Cernak, I., et al., *Temporal characterisation of pro-and anti-apoptotic mechanisms following diffuse traumatic brain injury in rats.* Journal of clinical neuroscience, 2002. 9(5): p. 565-572.



## 9. EKLER

### 9.1.Etik Kurul Onayı

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ MULTİDİSİPLİN LABORATUVARI HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU

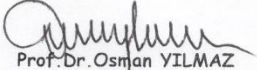
35340 İnciraltı İzmir-232 4122234

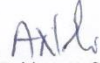
Gündem No/ Toplantı No/Yıl : 01/15/2017  
Toplantı Tarihi : 15 Ağustos 2017

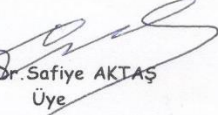
Sayın, Doç.Dr.Orhan KALEMCİ  
DEÜ Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı

33/2017 Protokol No'lu; yürütücüsü olduğunuz "Deneysel Hayvan Modelinde Kafa Travması Sonrası Sugammadex ve Mannitol Etkinliğinin Değerlendirilmesi" isimli; Ali Osman Muçuoğlu, Ceren Kızmazoğlu, Volkan Hancı, Serap Cilaker Mıcılı, Ceren Aygün Mucuoğlu'nun araştırmacı olduğu 35 adet Wistar Albino erkek sıçan talep edilen projenin uygulanmasında etik açıdan sakınca olmadığına oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederiz.

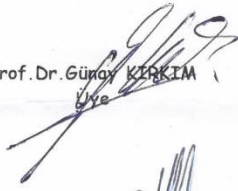
  
Prof.Dr.Osman YILMAZ  
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu  
Başkanı

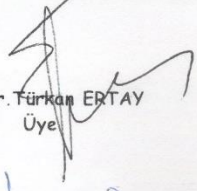
  
Prof.Dr.Ali Necati GÖKMEN  
Başkan Vekili

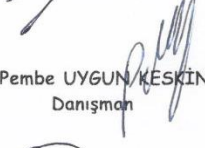
  
Prof.Dr.Safiye AKTAŞ  
Üye

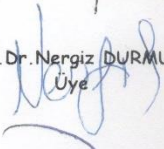
Prof.Dr. Hatice Nur OLGUN  
Üye (Topl.Katılmadı)

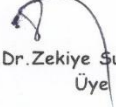
Prof.Dr.Gülgün OKTAY  
Üye (Topl.Katılmadı)

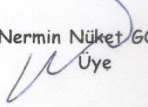
  
Prof.Dr.Günay KORKUT  
Üye

  
Prof.Dr.Türkan ERTAY  
Üye

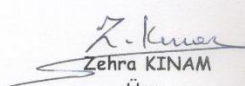
  
Prof.Dr.Pembe UYGUN KESKİNOĞLU  
Danışman

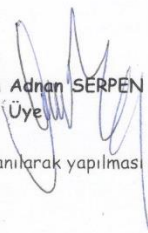
  
Prof.Dr.Nergiz DURMUŞ  
Üye

  
Prof.Dr.Zekiye Sultan ALTUN  
Üye

  
Doç.Dr.Nermin Nüket GÖÇMEN MAS  
Üye

Doç.Dr.Orhan KALEMCİ  
Üye (Topl.Katılmadı)

  
Zehra KINAM  
Üye

  
Vet.Hekim Adnan SERPEN  
Üye

NOT: Projede yapılan düzeltmelerin başvuru formunda bold karakter kullanılarak yapılması projenin incelenmesi açısından sağlıklı olacaktır.