



**T.C
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROŞİRÜRJİ ANABİLİM DALI**

**DENEYSEL KAFA TRAVMASI MODELİNDE
DEKSPANTENOL'ÜN NÖROPROTEKTİF ETKİLİLİĞİNİN
ARAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. DURMUŞ EMRE KARATOPRAK

NÖROŞİRÜRJİ ANABİLİM DALI

**TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. M.AKİF DURAK**

MALATYA – 2022



**T.C
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROŞİRÜRJİ ANABİLİM DALI**

**DENEYSEL KAFA TRAVMASI MODELİNDE
DEKSPANTENOL'ÜN NÖROPROTEKTİF ETKİLİLİĞİNİN
ARAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. DURMUŞ EMRE KARATOPRAK

NÖROŞİRÜRJİ ANABİLİM DALI

**TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. M.AKİF DURAK**

MALATYA – 2022

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET	v
ABSTRACT.....	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLolar DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kafa Travmaları	3
2.2. Kafa Travmalarının Tarihçesi	3
2.3. Kafa Travmalarının Epidemiyolojisi.....	5
2.4. Kafa Travmalarının Sınıflandırılması	6
2.4.1. Hafif Kafa Travmaları	7
2.4.2. Orta Kafa Travması	7
2.4.3. Ciddi Kafa Travması	7
2.5. Kafa Travmasının Fizyopatolojisi.....	8
2.5.1. Primer Beyin Hasarı	8
2.5.2. Sekonder Beyin Hasarı	9
2.6. Sekonder Hücre Hasarında Temel Biyolojik Mekanizmalar	10
2.6.1. Beyin Ödemi.....	11
2.6.2. Kan Beyin Bariyeri (KBB).....	12
2.6.3. Eksitotoksisite ve Kalsiyuma Bağımlı Hücre Hasarı	13
2.6.4. MetabolikDisfonksiyon ve Laktat	14
2.6.5. İnflamasyon	14
2.6.6. Oksidatif Hasar	15
2.6.7. Apoptozis.....	16
2.7. Antioksidan Sistemler	17
2.7.1. Enzimatik Olan Antioksidan Sistemler	17
2.7.2. Non-Enzimatik Sistemler	20
2.8. Kafa Travmalı Hastaya Yaklaşım ve Değerlendirme	20
2.9. Kafa Travmalı Hastaların Tedavi Yöntemleri.....	24
2.9.1. İntrakraniyal Basınç Takibi	24

2.9.2. Nörogörüntüleme.....	25
2.9.3. Başın Elevasyonu ve Pozisyon.....	25
2.9.4. Nöbetin Kontrolü.....	25
2.9.5. Sedasyon ve Paralizi.....	25
2.9.6. Barbitürat Koması	25
2.9.7. Hiperventilasyon.....	26
2.9.8. Hiperozmolar Tedavi.....	26
2.9.9. Ateş ve Hipertansiyon Kontrolü.....	26
2.9.10. Hipovolemi	26
2.9.11. İnvaziv Yöntemler	26
2.10. Deneysel Kafa Travması Modelleri	27
2.10.1. Serbest Düşme Modeli	27
2.10.2. Direkt Beyin Travması	28
2.10.3. Su ile Darbeli Travma Oluşturma.....	28
2.10.4. Momentum Değişim Modeli	28
2.10.5. Kontrollü Kortikal Vuruş Yöntemi	28
2.10.6. Balistik Benzeri Delici Yaralanma Yöntemi	28
2.11. Dekspantenol	29
2.11.1. Tanım.....	29
2.11.2. Molekül Ağırlığı ve Kapalı Formülü.....	29
2.11.3. Farmakokinetik.....	30
2.11.4. Etki mekanizması	30
2.11.5. Fiziksel Özellikleri	30
2.11.6. Endikasyonlar	30
2.11.7. Yan etkiler	30
3. MATERYAL VE METOD.....	31
3.1. Materyaller	31
3.1.1. Deney Hayvanları.....	31
3.1.2. Deney Grupları	32
3.1.3. Travma Aleti.....	32
3.1.4. Ratların Hazırlanması.....	33
3.1.5. Kafa Travmasının Oluşturulması	34
3.2. Metod	35
3.2.1. Örneklerin Alınması ve Hazırlanması	35

3.2.2. Homojenatların Hazırlanması.....	35
3.2.3. Doku Tiyobarbitürik Asit Reaktif Ürünleri (TBARS) Düzeylerinin Ölçümü ve Malondialdehid(MDA) Düzeylerinin Ölçümü	35
3.2.4. Doku Süperoksit Dismutaz (SOD) Aktivitesi Ölçümü	36
3.2.5. Doku Glutasyon Peroksidaz(Gpx) Aktivite Ölçümü	37
3.2.6. Doku Katalaz(CAT) Enzim Aktivitesinin Ölçümü	37
3.2.7. Doku Redükte Glutasyon (GSH)Ölçümü	37
3.2.8. Doku Protein Ölçümü.....	38
3.2.9. İstatiksel Değerlendirme.....	38
3.2.10. Histolojik İnceleme	38
4. BULGULAR.....	39
4.1. Histolojik Bulgular.....	39
4.1.1. Histolojik Bulgular	39
4.1.2. Histolojik Değerlendirme	43
4.2. Biyokimyasal Bulgular.....	44
4.2.1. İstatistiksel Bulgular	44
5. TARTIŞMA	51
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	57
KAYNAKLAR	58
EKLER.....	71
EK-1. Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası	71

TEŞEKKÜR

Öncelikle âlemlerin Rabbi olan Allah’a hamd ederim.

Binbir emek ve fedakârlıklarla beni bugünlere getiren ve hakları hiçbir zaman ödenmeyecek annem ve babamın ellerinden hürmetle öperim.

Tez danışmanım ve her zaman desteğini gördüğüm çok kıymetli hocam Doç Dr M. Akif DURAK ‘a sabrı ve yol göstericiliği için çok teşekkür ederim.

Bize her zaman cesaret veren anabilim dalı başkanımız Prof Dr S.Çağatay ÖNAL’a, asistanlarını hiçbir zaman kırmayan Prof Dr M.Arif ALADAĞ’a, bizleri sürekli gelişmeye teşvik eden Doç Dr Bora TETİK’e ve kliniğe girdiğim andan itibaren en zor zamanlarda bile hep yardımını gördüğüm bilgisi ve tecrübesinden çok faydalandığım kıymetli abim Yrd Doç Dr Ramazan PAŞAHAN’a çok teşekkür ederim.

Ayrıca kliniğimizden ayrılışlar da desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen asistanlarının ‘‘Arif Babası’’ Prof Dr Arif ÖNDER’e ve kendisiyle çok uzun çalışma imkânı bulamasam da öğrettikleri bir ömür yol gösterici olacak benim için bir hocadan çok daha fazlasını ifade eden çok değerli hocam Doç Dr M.Namık ÖZTANIR’a çok teşekkür ederim.

Asistanlık hayatım boyunca ailem olarak gördüğüm her birinin bende ayrı yeri olan kıdemlilerim başta olmak üzere tüm asistan kardeşlerime, ekip ruhuyla çalıştığımız hep desteklerini gördüğüm servis ,yoğun bakım, ameliyathane hemşire ve personellerine ayrıca teşekkür ederim.

Fakülte sıralarından itibaren beraber yol yürüdüğüm beyin cerrahı olmamdaki en büyük yardımcı ve hayattaki en büyük şansım eşim Hacer’e, asistanlığın meşakkatinden büyüdüğünü fark edemediğim yeterince vakit ayıramadığım ismine layık olmasını temenni ettiğim tebessüm kaynağım oğlum Yavuz Selim’e,bana abilik duygusunu en güzel şekilde hissettiren dünyanın farklı yerlerinde koştursak da hep yanımda hissettiğim canım kardeşlerime çok teşekkür ederim .

Dr.Durmuş Emre Karatoprak

ÖZET

Deneysel Kafa Travması Modelinde Dekspantenol'ün Nöroprotektif Etkililiğinin Araştırılması

Amaç: Travmatik beyin hasarı sonrasında gelişen inflamasyon, apoptoz ve oksidatif stres beyin dokusundaki hasarın şiddetlenmesine yol açmaktadır.

Nöroprotektif etkileri bilinen dekspantenolün çeşitli deneysel modellerde ve iskemik hastalıklarda yararlı olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada travmatik beyin hasarı modelinde dekspantenolün (DXP) olası antiinflamatuvar, antiapoptotik, antioksidan ve nöroprotektif etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod: Araştırmada yaklaşık 6 aylık, 220-285 gr. ağırlığında 36 adet Wistar-Albino cinsi dişi rat kullanıldı. Bütün ratlar, hazırlanan kafa travması modeli düzeneğinde parietal bölge üzerine 50cm yükseklikten 180 derece açıyla, 350 gr. ağırlık düşürülerek, kapalı kafa travması oluşturuldu. Ratlar kontrol grubunda (Grup-1) 8, travma grubunda (Grup-2) 10, travma+ DXP grubunda (Grup-3) 10 ve DXP grubunda (Grup-4) 8 adet olacak şekilde 4 grupta incelendi. Kontrol grubunda kafa travması oluşturulmadı ve DXP uygulanmadı. Grup-2 de kafa travması oluşturuldu fakat DXP uygulanmadı. Grup-3'te kafa travması oluşturulan ratlara 30 dakika, 6. saat, 12. saat, 24 saat, 36. saat ve 48. saatlerinde toplam 6 kez DXP 500 mg/kg dozunda intraperitoneal (ip) olarak uygulandı. 4. gruba kafa travması oluşturulmadan Grup-3 ile eş zamanlı olarak DXP intraperitoneal (ip) verilerek çalışma yapıldı. Tüm ratlardan 72 saat sonra biyokimyasal inceleme için kan örnekleri alındı. Kan örnekleri alındıktan sonra ratlar genel anestezi altında dekapite edildi. Dekapite edilen ratlardan immünohistokimyasal ve histopatolojik inceleme için serebral doku örnekleri alındı.

Bulgular: Travma sonrası beyin dokusunda değerlendirilen sitokin markerlarında artış bulundu. Malondialdehit ve glutatyon redüktaz düzeylerinin travma sonrası DXP verilen grupta travma grubuna göre daha düşük olduğu bulundu ($p < 0.05$). Ayrıca süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz ve katalaz düzeylerinin travma sonrası DXP verilen grupta travma grubuna göre daha anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptandı. ($p < 0.05$) Histolojik değerlendirmede travma sonrası DXP verilen Grub- sadece travma grubuna kıyaslandığında beyin dokusunda piamater tabakasında konjesyon, hücre infiltrasyonu, vasküler konjesyon, hemoraji ve nöron dejenerasyonun belirgin derecede azalma gösterdiği belirlendi.

Sonuç: Sıçanlarda kafa travması sonrası DXP'nin histolojik ve oksidatif değişiklikler açısından nörolojik iyileşmede faydalı olduğu görölmektedir. Grup-4'teki sıçanların beyin dokularına oksidatif hasar ve apoptoz baskılandığı sonucuna ulaşıldı. DXP'nin travmatik beyin hasarındaki olası terapötik etkisi açısından daha fazla değerlendirilmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Kafa Travması, Dekspantenol,



ABSTRACT

Investigation of Neuroprotective Efficacy of Dexpanthenol in an Experimental Head Injury Model

Aim: Inflammation, apoptosis and oxidative stress that develop after traumatic brain injury lead to further aggravation of damage to brain tissue. Dexpanthenol, whose neuroprotective effects are known, has been shown to be useful in various experimental models and ischemic diseases. In this study, the traumatic it is aimed to investigate the possible anti-inflammatory, antiapoptotic, antioxidant and neuroprotective effects of dexpanthenol (DXP) in a brain injury model.

Material and Method: In this study, 36 Wistar-Albino female rats weighing approximately 6 months old and weighing 220-285 gr. were used. All rats were injured by reducing the weight of 350 g at an angle of 180 degrees from a height of 50 cm to the parietal region in the prepared head injury model mechanism. Rats were examined in 4 groups, 8 in the control group (Group 1), 10 in the trauma group (Group 2), 10 in the trauma+ DXP group (Group 3) and 8 in the DXP group (Group 4). In group 1, no head injury was created, DXP was not given, in group 2, a head injury was created, but DXP was not given. 30 After a head injury in Group 3.minutes, 6. it's 12 o'clock. hour, 24 hours, 36. hours and 48. DXP was administered intraperitoneally(ip) at a dose of 500 mg/kg a total of 6 times per hour. 4.the study was performed by administering DXP intraperitoneal (ip) simultaneously with group 3 without causing head trauma to the group. after 72 hours, blood samples were taken from all rats for biochemical examination, and then all rats were decapitated under general anesthesia and cerebral tissue samples were taken for immunohistochemical and histopathological examination.

Results: All cytokines were increased in the post-traumatic brain tissue. Compared to the trauma group, the post-traumatic dexpanthenol group had lower malondialdehyde and glutathione reductase levels; The levels of superoxide dismutase, glutathione peroxidase and catalase were found to be significantly higher. ($p < 0.05$) Histologically, a significant decrease was observed in the pia mater layer of the brain tissue, such as congestion, cell infiltration, vascular congestion, hemorrhage and neuron degeneration in the posttraumatic dexpanthenol group compared to the trauma group.

Conclusion: , We found that after head trauma in rats, DXP were beneficial in neurologic recovery on histologically and with respect to oxidative changes. The brain tissues of rats in the DXP group was suppressed of oxidative damage and apoptosis.

We suggest that DXP should be further evaluated for its possible therapeutic effect in traumatic brain injury.

Keywords: traumatic brain injury, dexpanthenol, neuroprotection.



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

TBH	: Travmatik Beyin Hasarına
SOR	: Serbest Oksijen Radikalleri
SOD	: Süperoksit Dismutaz
GPx	:Glutasyon Peroksidaz
CAT	: Katalaz
DXP	: Dekspantenol
GKS	: Glaskow Koma Skoru
KİBAS	: Kafa İçi Basıncı Artışı sendromu
BBT	: Bilgisayarlı Beyin Tomografisi
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
DAH	: Diffüz Aksonal Hasar
ROT	: Reaktif Oksijen Türlerinin
KBB	: Kan Beyin Bariyeri
SSS	: Santral Sinir Sistemi
IL-1	: İnterlökin-1
TGF- β	: Transforme Edici Growth (Büyüme) Faktörü- β
IL-10	: İnterlökin-10
Tnf-α	: Tümör Nekroz Faktör- α
H₂O₂	: Hidrojen Peroksit
GSS	: Okside Glutasyonun
PFY	: Pentoz Fosfat Yolunda
NADPH	: Nikotinamidadenin dinükleotit Fosfat
PON	: Paraoksonaz
C Vitamini	: Askorbik Asit

H-E boyama	: Hematoksilen-Eozin
TBARS	: Tiyoarbitürük Asit Reaktif
MDA	: Malondialdehid
ATP	: Adenozintrifosfat
BOS	: Beyinmirlik Sıvısı
GSH	: Redükte Glutasyon
GSSG	: Okside Glutaton
H-E	: Hemotoksilen Eozin
H₂O₂	: Hidrojen Peroksit
IP	: İntraperitonal
ICV	: İntraserebroventriküler
MDA	: Malondialdehit
NOX	: Azot Oksit
O₂	: Oksijen
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
RPM	: Revolutionperminute (Dakikada Devir Sayısı)
SF	: Serum Fizyolojik
SPECT	: Bilgisayarlı Tek Foton Emisyon Tomografisi
TEM	: Transmission Elektron Mikroskop
ICV	: İntraserebroventriküler
STZ	: Streptozotosin

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sekil No	Sayfa No
Şekil 2.1. Sekonder hücre hasarında gelişen hücresel mekanizmalar	11
Şekil 2.2. Apoptozun intrensek ve ekstresek yolları.....	17
Şekil 2.3. Apoptozun Fas/TNF-R resöptör yolak etkileşimi	17
Şekil 2.4. Pantotenik Asitin (Vitamin B ₅) ve Dekspantenol (provitamin B ₅) kimyasal yapıları	29
Şekil 3.1. Travma düzeneğinin hazırlanması.....	33
Şekil 3.2. Ratların ağırlıkları	33
Şekil 3.3. Ratların düzeneğe yerleştirilmesi	34
Şekil 3.4. Serbest düşme(Marmarou ağırlık düşme) modeli	35
Şekil 4.1. Grup-1 (A, C) ve Grup-4 (B, D)'teki ratlara ait beyin dokusu normal histolojik görünümde izlendi.....	40
Şekil 4.2. Grup-2: Beyin dokusundapiamater tabakasında konjesyon (siyah oklar) (A), hücre infiltrasyonu (siyah oklar) (B, D), vasküler konjesyon (yıldız) (C), hemoraji (beyaz oklar) (D) ve nöron dejenerasyonu (E) gözlendi	41
Şekil 4.3. Grup-3'te beyin dokusunda histopatolojik hasarın azaldığı gözlendi. Piamater tabakasında az miktarda konjesyon (siyah oklar) (A), hücre infiltrasyonunda (beyaz oklar) (B), vasküler konjesyonda (yıldız) (C) venöron dejenerasyonunda belirgin derecede azalma (D) gözlendi.....	42
Şekil 4.4. Grup-1(A) ve Grup-4(D)normal histolojik görünümde purkinje hücreleri (oklar), Grup-2'de (B) çok sayıda dejenere purkinje hücreleri (oklar) olduğu tespit edildi. Grup-3'te (C) ise dejenere purkinje hücrelerinde belirgin derecede azalma olduğu gözlendi (oklar).	43

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo No	Sayfa No
Tablo 2.1. Glasgow koma skalası	6
Tablo 2.2. Primer beyin hasarı sınıflandırılması	9
Tablo 2.3. Nörolojik muayenenin başlangıcında bilinç düzeyini değerlendirmede kullanılan ölçekler.....	21
Tablo 2.4. Kafa travması ağırlık derecesi	21
Tablo 2.5. Erişkin kafa travmasına ilk müdahale.....	22
Tablo 2.6. Kafa travmalarında bulgulara göre intrakraniyal yaralanma riski	23
Tablo 3.1. Grup-numaraları ve 3 günlük travmanın ardından yaşayan rat sayısı	32
Tablo 4.1. Gruplar arası histopatolojik skorlama.....	43
Tablo 4.2. Beyin dokusundan alınan örneklerin tüm gruplarda CAT, GSH-Px, SOD, GSH ve MDA değerleri	45
Tablo 4.3. Grup-1 ve Grup-2 beyin dokusundan alınan örneklerinin karşılaştırılması .	46
Tablo 4.4. Grup-1 ve Grup-4 beyin dokusundan alınan örneklerinin karşılaştırılması .	46
Tablo 4.5. Grup-2 grubu ve Grup-3 beyin dokusundan alınan örneklerinin karşılaştırılması.....	47
Tablo 4.6. Serumlardan alınan örneklerin tüm gruplarda GSH-Px, SOD, GSH ve MDA değerleri.....	48
Tablo 4.7. Serumlardan alınan örneklerin Grup-1 ve Grup-2 karşılaştırılması	49
Tablo 4.8. Serumlardan alınan örneklerin Grup-1 ve Grup-4'te karşılaştırılması	49
Tablo 4.9. Serumlardan alınan örneklerin Grup-2 ve Grup-3'ün karşılaştırılması	50

1. GİRİŞ

Kafa travmaları, ölüm veya sakatlıkla sonuçlanabilen, uzun süre tedavi ve bakım gerektiren önemli bir sağlık problemi olarak tanımlanmaktadır. Gün geçtikçe hızlanan sosyal ve teknolojik yaşam, kafa travmalarının insidansını, mortalite ve morbidite riskini giderek artırmaktadır.¹ Dünya Sağlık Örgütü tarafından dünyada yılda 3,5 milyon kişinin travma sonucu hayatını kaybettiğini tahmin edilmektedir.² Travmatik beyin hasarına (TBH) bağlı gerçekleşen ölümler 14-30/10⁵/kişi/yıl arasındadır. En fazla risk taşıyan Grup-15- 24 yaş grubundaki bireylerdir. Erkeklerde görülme oranı 3 kat daha fazladır.^{3,4} Kafa travması sonucu gerçekleşen ölümler tüm ölümlerin %2-4'ünü, travmaya bağlı ölümlerin ise yarısından fazlasını oluşturmaktadır.⁵ Travma sonucu gerçekleşen ölümlerin yarısından fazlasında kafa travması bulunmaktadır. Kafa travmalarında mortalite oranı, travmaya müteakip erken dönemde en yüksektir. Ölüm riski yüksek kafa travmalarının yarısı olay yerinde veya acil transport araçlarında ölümle sonuçlanmaktadır. Ölüm riski yüksek olup hastaneye getirilebilen ve bir hekim tarafından muayene edilebilen kafa travmalı hastaların 2/3'ü ilk 24 saat içerisinde kaybedilmektedir. Kafa travması sonucu ölen hastalara yapılan otopsilerde, yaklaşık %60'ında kafa içi hematoma bulguları ve %70'inde kafa içi basınç artışı bulguları tespit edilmiştir.⁶

Kafa travmasında, travma kuvvetinin direkt mekanik etkileri sonucu vasküler ya da nöronal yaralanmayla meydana gelen yaralanma birincil yaralanma olarak adlandırılmaktadır. Birincil yaralanmaya sekonder komplikasyonlar sonucu yer kaplayan olaylar gelişmesi ve iskemi gibi hasarlar meydana gelmesine ikincil yaralanma olarak tanımlanmaktadır. Travmanın direkt etkisi sonrası belirli bir bölgede ortaya çıkan lokal lezyonlar birincil yaralanmaya; yaygın yada lokal lezyonların beyinde tetiklediği patofizyolojik olaylar dizini ve genellikle iskemi ise ikincil yaralanmaya örnektir.^{7,8}

Birincil beyin yaralanması skalp yaralanmaları, kafatası fraktürleri, parankim kontüzyonu, subdural kanama, epidural kanama, intraserebral kanama gibi kafa içi kanamaları ve laserasyonları içerir. İkincil yaralanma, birincil yaralanmadan saatler veya günler sonra ortaya çıkabilir. Birincil yaralanmanın tetiklediği fizyolojik ve patolojik olaylara bağlı oluşur. İkincil yaralanma, TBH'da kötü prognostik göstergedir. Serbest radikaller, mitokondrial fonksiyon bozuklukları ve enflamasyon ikincil yaralanmada rol

oyunayan mekanizmalardır. Ayrıca eksitatuvar reseptör aktivasyonu, iskemi, membran iyonpompalarında ki yetersizlik, araşidonik asit metabolizmasında ki artış ve akut beyin ödemi de ikincil yaralanmaya neden olmaktadır.^{9,10}

Lipid peroksidasyonu, sekonder beyin hasarının önemli bir nedeni olan travma sonrası açığa çıkan serbest oksijen radikallerinin (SOR) üretilmesinden sorumludur. Bundan dolayı nöron hasarını engellemek ve nörolojik sonuçları düzeltmek için SOR oluşmasını veya hücrelere dağılımına engel olmak gerekmektedir. SOR'u inhibe eden ajanların, nörolojik tabloyu kötüleştiren iskemi, travma gibi olaylardan sonra iyileşmeye olumlu etkisi bildirilmiştir.¹¹ Katalaz(CAT), glutatyon peroksidaz(GPx), süperoksit dismutaz(SOD) gibi antioksidanlar SOR engelleyici olarak belirtilmişlerdir.¹²

Bu çalışmanın amacı kafa travması sonrası gelişen ikincil yaralanmanın patofizyolojisinde rol oynayan sekonder mekanizmalardan kan beyin bariyeri geçirgenliğinin bozulması, oksidan hasarın aştırılması, beyin ödeminin gelişimi ve beyin hasarına yol açan başka mekanizmalarda (iskemi-reperfüzyon, astım gibi) nöroprotektif etkinliği kanıtlanmış olan dekspantenol(DXP)'nin oluşturacağımız deneysel travma modelinde olası nöroprotektif etkilerinin incelenmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kafa Travmaları

Kafa travmaları scalp, kafatası ve içerisinde bulunan tüm yapıların, dışarıdan müdahale sonucu ezilmesi, ayrışması, yırtılması, kırılması ve ivme değişikliği meydana gelmesi ve bunların sonucunda meydana gelen çeşitli fizyopatolojik olayların tümünün genel adıdır.¹³ TBH, delici veya kesici aletlerle direk darbe etkisi ile oluşan hasar, kafanın hareketindeki ani ivme değişikliği sonucu oluşan yaralanmalar veya nükleer, manyetik ve kimyasal bir patlama sonrası oluşan enerji dalgalarının oluşturduğu hasar gibi mekanizmalar sonucu oluşan heterojen bir hastalıktır. TBH oluşturan yaralanmanın kaynağı, maruz kalma süresi, etkinin yönü ve yoğunluğu hasarın şeklini ve sonuçlarını belirlemektedir.⁹

Mekanik kafa travmalarında kontüzyon, koma ve ölüm meydana gelebilmektedir. Hastanın geliş Glaskow koma skoru (GKS) ≤ 8 ise ağır kafa travması düşünülmektedir. Ağır kafa travmalı hastaların mortalite oranı %30-50 arasında değişmekte olup, bu oran yaş arttıkça artmaktadır. TBH sonucu gelişen kontrolsüz kafa içi basınç artışı sendromu(KİBAS) ve beyin sapı herniasyonu ölümlerin yaklaşık %90'ına neden olmakta ve bu ölümler travma sonrası ilk 48 saat içerisinde gerçekleşmektedir.¹⁴

Kafa travmasına klinik yaklaşım acil servislerin en önemli konularından biridir. TBH ile başvuran hastalara verilen sağlık hizmetinin yıllık maliyeti oldukça yüksektir. Travmatik yaralanmalar ilk dekadlarda mortalite ve morbiditenin en önemli nedenidir. İnsidans beşinci dekada kadar kademeli olarak azalır ve sonra düzenli olarak artar. Kafa travmasına bağlı ölümlerin dağılımı yaşa göre farklılık göstermektedir. Bir ve ikinci dekada kafa travmasının %70'i yüksekten düşmelere bağlıdır. Kafa travmasına bağlı gelişen tüm ölümlerin %35-51 'inden trafik kazaları sorumludur.¹⁵

2.2. Kafa Travmalarının Tarihçesi

Kafa travmalarından tarihte ilk kez Mısırlı ünlü hekim İmhotep tarafından milattan önce 2800'lü yıllarda bahsedilmiştir. Bilinen ilk bilimsel yazı ise papirüslere milattan önce 1600'lü yıllarda yazılmıştır. İmhotep'in travmalara yaklaşımı ve tedavilerinin anlatıldığı papirüste yazılan 48 travma vakasının 15'i kafa travması ile

ilgilidir. İmhotep kafa travmalarını şifa bulur, bulabilir ve bulamaz olarak üç gruba ayırmıştır. Bin yıllar sonra günümüzde de bu gruplandırma geçerlidir. Ancak şifa bulamaz kafa travmaları oranı çok azalmıştır.¹⁶

Avrupa'da ise Fransa ve Avusturya'da cilalı taş devrine ait dönemden kalma mezarlarda bulunan her on kafatasından birinde trepanasyon belirtileri görülmüştür. Avrupada tedavi amacı ile ilk trepanasyonlar Roma döneminde başlamıştır. Dönemin ünlü doktorları Hippocrates, Cornecius Celcus ve Galen tarafından tedavi için uygulandığı bilinmektedir. M.S. 9.yüzyıl(y.y) da ünlü Fars hekimi İbni Sina trepanasyon yapılmasını önermiştir. Arap yarımadasından Abulcasis M.S.11.y.y'da özellikle çökme fraktürleri ve birleşik fraktürleri repantasyonla tedavi etmiştir.¹⁷ Anadolu'da erken bronz çağında İkiztepe ve çevresinde trepanasyon uygulandığı, bronz çağında Asurların, Kültepe ve çevresinde trepanasyon yaptıkları ortaya çıkarılmıştır. M.Ö. 800'lü yıllara ait olduğu tahmin edilen Dilkaya çevresinde bulunan Urartu dönemine ait Dilkaya-Van yöresinde bulunan kafatasına serbest kraniyotomi yapıldığı tahmin edilmektedir. Frontal kemikten oksipital kemiğe uzanan lineer fraktüre sahip kafa travmalı bir hastada, orta meningeal arterden kaynaklanan, muhtemelen epidural bir hematoma boşaltmak için 11x6 cm boyutlarında serbest kraniotomi yapıldığı düşünülmektedir. Kafatasına açılan 13 adet burr hole bir keski yardımıyla birleştirilerek kemiğin kaldırıldığı ve işlem sonrası kaldırılan kemiğin tekrar yerine konulduğu tahmin edilmektedir.¹⁷

Guy de Chauliac (M.S. 1300-1386) kafatası çökme fraktürlerinde cerrahi tedaviyi uygulamış ve önermiştir. Ambroise Pare, 1510'da Fransa kralı 2.Henri'nin supraorbital yöntemle travmatik intrakraniyal hematomunu boşaltmıştır.¹⁷

1518 yılında Capri Jacop tarafından kafa travmaları üzerine yazılan kitap, nöroşirürji alanında yazılmış ilk kitap olma özelliğini taşımaktadır. 16. yüzyılda Fransız Jean L. tarafından konküzyon, kontüzyon ve kompresyon ayrımından bahsedilmiştir. İngiliz Pervical Pott kraniyoserebral travmalarda, beyin parankimindeki hasarların, kafatası yaralanmasından daha önemli olduğundan bahsetmiştir. 19 y.y'da Kafa Travması Patofizyolojisi kitabı Tönnis ve Lcew tarafından yazılmıştır. Symond kafa travması sonrası kafa içi basınç artışını (KİBAS) saptayarak tedavi amaçlı dekompresyon cerrahisi önermiştir. 20.yy'da Teasdale ve Jenet tarafından Glaskow Koma Skalası (GKS) skoru tanımlanmıştır.¹⁸

Bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT)'nin yaygın şekilde kullanıma girmesi ABD'de kafa travmasının şiddetinin saptanması ve tedavi yaklaşımını değiştirmiştir. Bu durum sadece nöroşirürji ve yoğun bakım ünitelerinde görülenden farklı olarak kafa travmalı hastalarla hastane çapında bir organizasyonla ilgilenilmesine yol açmıştır. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), BBT'den daha ayrıntılı görüntü oluşturarak lezyonlar hakkındaki tanımlanmayı artırmaktadır. Hafif kafa travmalı hastaların saptanmasında MRG daha iyi klinik bilgi sağlayarak beyin hasarının ne kadar yaygın olduğunu göstermektedir.¹⁶

2.3. Kafa Travmalarının Epidemiyolojisi

Travmatik beyin hasarı, bütün yaş gruplarını etkilemektedir. Olguların çoğu kafatasına penetrasyon olmayan kapalı kafa travmalarından oluşmakta ve hastalara uzun süreli rehabilitasyon tedavileri gerekmektedir. Genç hastaların nöronal plastisite yeteneği daha fazla olduğu için yaşlılarla karşılaştırıldığında iyileşme kabiliyetleri daha fazladır. TBH sonrası hastanın klinik ve iyileşme süresini hastanın yaşı, nöronların hasar önceki kondisyonu ve travmanın şiddeti gibi faktörler de etkilemektedir.¹⁹

TBH görülme sıklığı yaş, ırk, cinsiyet ve sosyo-ekonomik seviye gibi faktörlere bağlı olarak değişmektedir. Kafa travması görülmesi sıklığı 15-25 yaş aralığında en yüksek, 25-60 yaş aralığında azalmakta ve 60 yaşından sonra ise tekrar yükselmektedir. Cinsiyetle ilgili prevelansı incelendiğinde erkek/kadın oranı 2/1-3/1 arasında değişmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde kafa travması görülme oranı daha fazladır.²⁰

Yaşlara göre kategorize edildiğinde çocukluk çağında bisikletten düşme ve yüksekten düşmelerin daha yaygın olduğu görülmektedir. Yaşlı populasyonda da yüksekten düşmelere bağlı kafa travmalarının sıklığı belirgin olarak artmaktadır.⁶ Spor yaralanmalarına bağlı gelişen kafa travmalarında genellikle ciddi TBH beklenmemektedir. Fakat dağcılık, hokey, binicilik, futbol ve motor sporlarında meydana gelen kafa travmalarında ciddi TBH sıklığı daha yüksektir. Spor yaralanmalarına bağlı kafa travmaları genç yaş grubunda daha yüksek düzeyde görülmektedir.²¹

Amerika Birlesik Devletleri'nde yapılan çalışmalarda genç yaş grubunda mortalitenin en yaygın sebebinin travma olduğu saptanmıştır. Ayrıca her yıl yaklaşık 75bin hastanın TBH sonucu hayatını kaybettiği kaydedilmiştir. Ağır kafa travması görülme oranı da yaklaşık 2/1000 kişi olarak bulunmuştur.²² Kafa travması etyolojisini

araştırmak amacıyla ülkemizde yapılan bir çalışmada, 2006 yılı boyunca acil servislere kafa travması şikayeti ile getirilen 1787 hastanın 430 tanesine servis yatışı yapılmıştır. Bu araştırmaya göre, TBH'nın ülkemize en sık nedenlerinin yüksekten düşme (%40) ve motorlu taşıt kazaları (%37) olduğu görülmüştür.²³

Ülkemizde de sanayileşmenin artması ve taşıt sayısı ile birlikte trafik yoğunluğunun artmasına bağlı olarak kafa travma sıklığı giderek artmaktadır.²⁴ Türkiye İstatistik Enstitüsü Kurumu (TÜİK) verilerine göre ülkemizde 2009 yılında toplam 111.121 kazada ölüm veya yaralanma meydana gelmiştir. Bu kazalarda 4.324 kişi hayatını kaybetmiş ve 201.380 kişi ise yaralanmıştır. Aynı rakamlar 2020 yılı için 150.275 ölümlü-yaralanmalı kazada, ölen sayısı 4.876 iken yaralı sayısı 226.266 olarak belirtilmiştir.²⁵

2.4. Kafa Travmalarının Sınıflandırılması

Kafa travmaları, GKS skoruna göre hafif, orta ve şiddetli olarak sınıflandırılmaktadır.^{26,27} GKS motor, göz ve verbal cevap değerlendirilerek oluşturulur. $GKS \geq 14$ olanlar hafif, 9-13 arası olanlar orta, $GKS \leq 8$ olanlar ise ciddi TBH olarak sınıflandırılırlar.²⁸

GKS objektif, tekrarlanabilir, uygulaması kolay, ucuz ve prognoz belirlemede prediktif değeri yüksek bir skorlama sistemidir. Entübe, sedatize, toksik madde kullanan veya hipoksik hastalarda değerlendirme de ise yetersizdir. Beyin sapı reflekslerini değerlendiremez. Periorbital travma nedeniyle gözünü açamayan hastalarda göz yanıtı, boyun ve yüz yaralanması sebebiyle konuşamayan hastalarda verbal yanıt ve ekstremitte fraktürü bulunan hastalarda motor yanıtın değerlendirilmesinde yetersiz kalabilmektedir.²⁸

Tablo 2.1. Glasgow koma skalası²⁸

Göz	Motor	Verbal
Spontan açık (4)	Emirlere uyuyor (6)	Oryante (5)
Sözel uyarılarla açık (3)	Ağrıyı lokalize eder (5)	Konfüze (4)
Ağrı ile açık (2)	Ağrı ile çeker (4)	Uygunsuz kelimeler (3)
Göz açma hareketi yok (1)	Ağrıya fleksiyon yanıt (3)	Anlamsız sesler (2)
	Ağrıya ekstansör yanıt (2)	Yanıt yok (1)
	Yanıt yok (1)	

Kafa travmaları oluş mekanizmasına göre ise künt ve penetran olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Künt kafa travmaları sık görülmektedir. Mortalite ve morbiditesi penetran kafa travmasından daha yüksektir. Künt kafa travmaları yüksekten düşmeler, motorlu taşıt kazaları, darp gibi yaralanmalarla oluşan kafa travmalarıdır. Ateşli silahlar ve delici-kesici aletlerle yaralanmalar sonucu oluşan kafa travmaları penetran tipte kafa travmasıdır. Bu travmalarda cilt kesisi, saçlı deride hematoma, kafatası kemiklerinde fraktür, dura yırtıkları ve serebral ya da serebellar beyin parankimi yaralanmaları meydana gelebilmektedir. Künt kafa travmalarını penetran travmadan ayıran en temel farklılık dura mater tabakasının bütünlüğünü kaybetmemiş olmasıdır.²⁹

2.4.1. Hafif Kafa Travmaları

Hafif kafa travması Rimel ve ark. (1981) tarafından ilk kez tanımlanmıştır. Araştırmaya göre hastahaneye başvuru GKS ≥ 14 olan, bilinç kaybı 20 dakikadan az olan ve 48 saatten daha az hospitalizasyon gerekmiş olan travmalar hafif kafa travması olarak adlandırılmıştır.³⁰ Travma anında uyku hali, bilinç bulanıklığı ve oryantasyon bozukluğu görülebilmektedir. Hafıza kayıpları geçicidir. Hemiparezi gibi fokal nörolojik defisitler görülmez.^{27,31} Acil servislere başvuran tüm kafa travmalı hastaların en az %80'i hafif kafa travması grubunda yer almaktadır.³²

2.4.2. Orta Kafa Travması

Kafa travması şikâyeti ile acil servise başvuran hastaların %10'unda orta şiddette kafa travması tespit edilmiştir. Bu hastalarda GKS 9 ile 13 arasındadır. İzole orta şiddetli TBH mortalitesi %20'den azdır. Hastaların %50 kadarında sakatlık ve maluliyet gelişir. Orta şiddetli TBH'nda %40 oranında görüntülemeye bulgu mevcut olup, %8'ine cerrahi gerekmektedir.^{33,34}

2.4.3. Ciddi Kafa Travması

Kafa travması ile hastahaneye getirilen ve başvuru anında GKS ≤ 8 olan travmalar ciddi kafa travmasıdır. Ciddi kafa travması olan hastalar koma halindedir. GKS ≤ 4 olan hastalar da kritik yaralanmalı hasta olarak tanımlanmaktadır. Kafa travmasında GKS puanı düştükçe yaşam beklentisi azalmaktadır. GKS motor yanıt yokluğu verbal ve göz yanıtı yokluğundan daha kötü prognostik göstergedir. Dekortike ve deserebre postür kötü prognostik faktördür.^{27,35}

2.5. Kafa Travmasının Fizyopatolojisi

Kafa travması sonucu meydana gelen yaralanmalar primer beyin hasarı ve sekonder beyin hasarı şeklinde iki grupta sınıflandırılmaktadır.^{27,31} Kafa travmasının mekanik etkisiyle doku bütünlüğü bozulmakta, nöron hasarı oluşmakta ve ileti sistemi bozulmaktadır. Bu bozukluklar primer beyin hasarı olarak adlandırılmaktadır. Travmayı takiben ilerleyen dakikalar ve saatler içerisinde travmatik primer hasarın başlattığı çeşitli fizyolojik ve patolojik olaylar gelişir. Bu süreç çeşitli vasküler ve nöronal dejenerasyona yol açar. Beynin anatomik yapısı ve fizyolojik dengesi bozulması sonucunda nörolojik düzelme zorlaşmaktadır. Bu hasar sekonder hasar olarak tanımlanmaktadır.^{36,37}

Kafa travmasının gelişim aşamaları aşağıda verilmiştir:

- Primer yaralanma
- Primer hasarlanmanın gelişimi
- Sekonder hasar oluşumu
- İyilleşme; şekliyledir.³⁸

2.5.1. Primer Beyin Hasarı

Primer beyin hasarı; parankimal kontüzyon, kafa içi kanamalar, diffüz aksonal yaralanma ve akselerasyon-deselerasyon yaralanmalarıdır.³⁹ Kafa travmasında, yaralanma mekanizmasındaki en önemli faktör kafa içi hareket hızının ani değişimidir.⁴⁰

Primer beyin hasarı, fokal ve diffüz olarak ikiye ayrılır. Hematomlar, kontüzyon ve kafatası kırıkları fokal beyin hasarında görülebilir.⁹

Kontüzyon, beynin derin yapılarının deformasyonu sonucu bilinç kaybının görüldüğü komaya kadar ilerleyebilen yaygın nörolojik hasara yol açar. Kontüzyon ilerlerse diffüz aksonal hasar (DAH) gelişir. DAH'ın hafif bir formudur. "Kup" veya "kontrakup" kontüzyonlar vasküler hasar ve doku hasarının kombinasyonu sonucu meydana gelir. Kup kontüzyon, kafatasına gelen darbenin oluşturduğu kuvvetin etkili olduğu alanda, kontrakup kontüzyon ise darbenin olduğu alanın zıt tarafında oluşur. Beynin deforme olup tekrar eski şeklini alması sürecinde oluşan negatif basınç sonucu meydana gelir.⁴¹ Morbidite; lezyonun boyutunun büyüklüğüne, yerine, derinliğine ve beyni bilateral etkilemesine bağlıdır.⁴²

Primer beyin hasarı sonrasında intrakranial hematomlar; epidural, subdural, intraserebral veya subaraknoid şeklinde oluşabilirler. Epidural hematomlar TBH'da %1-3 oranında görülmekte ve %15-20'si ölümcül olarak seyretmektedir. Epidural kanamaların çoğu arteriyel kaynaklı olmakla birlikte venöz kaynaklı da olabilir. Orta meningeal arterin anterior dalının yaralanması en yagın olarak ortaya çıkmaktadır. Kanama sonrası oluşan hematom, beyin dokusuna bası yapabilir ve herniasyona sebep olabilir. Nörolojik tablo hızla kötüleşebilir ve ölümcül seyredebilir.⁴³

Epidural hematomlar, genellikle düşük hızlı künt travmalara sonucu meydana gelmekte ve daha az sıklıkta görülmektedir. Epidural hematomların yarısından fazlası middle meningeal arter ve dallarının fraktür sonucu yaralanması ile oluşur. Subdural hematom, çoğunlukla venöz orjinli kanın dura mater ile araknoid membran arasındaki subdural alanı doldurması ile oluşur. Orta veya ağır kafa travmalarından sonra oluşan intrakraniyal hematom, çoğunlukla kitle etkisi oluşturur. Genellikle travmadan 24 saat sonra görüntülenebilir. Kurşunlanmalar, perfore yaralanmalar ve depresyon fraktürleri gibi travmalarda da intraserebral kanamalar meydana gelebilir.⁴⁴

Tablo 2.2. Primer beyin hasarı sınıflandırılması

Primer Nöronal Yaralanmalar
a- Kontüzyon
b- Diffüz aksonal hasar (DAH)
c- Primer beyin sapı yaralanmaları
Primer Kanamalar
a-Epidural hematom
b- Subdural hematom
c-Intraserebral hematom
d-Diffüz kanamalar
Travmatik pia, araknoid yaralanmaları
Primer Vasküler Yaralanmalar
Kraniyal Sinir Yaralanmaları

2.5.2. Sekonder Beyin Hasarı

Posttravmatik sekonder beyin hasarı, primer hasarın başlattığı kafa içi basınç artışı, hipoksi, hiperkapni, hipotansiyon ve hiperglisemi gibi olayların sonucunda beyinde oluşan hasar olarak tanımlanmaktadır. TBH'ına sekonder beyin hasarının önlenmesi mortalite ve morbiditeyi önlemede etkindir. Bu sebeple ana tedavi hedefi sekonder hasarı önlemeye yöneliktir.⁴⁵ Posttravmatik serebral perfüzyon ilk 24 saat

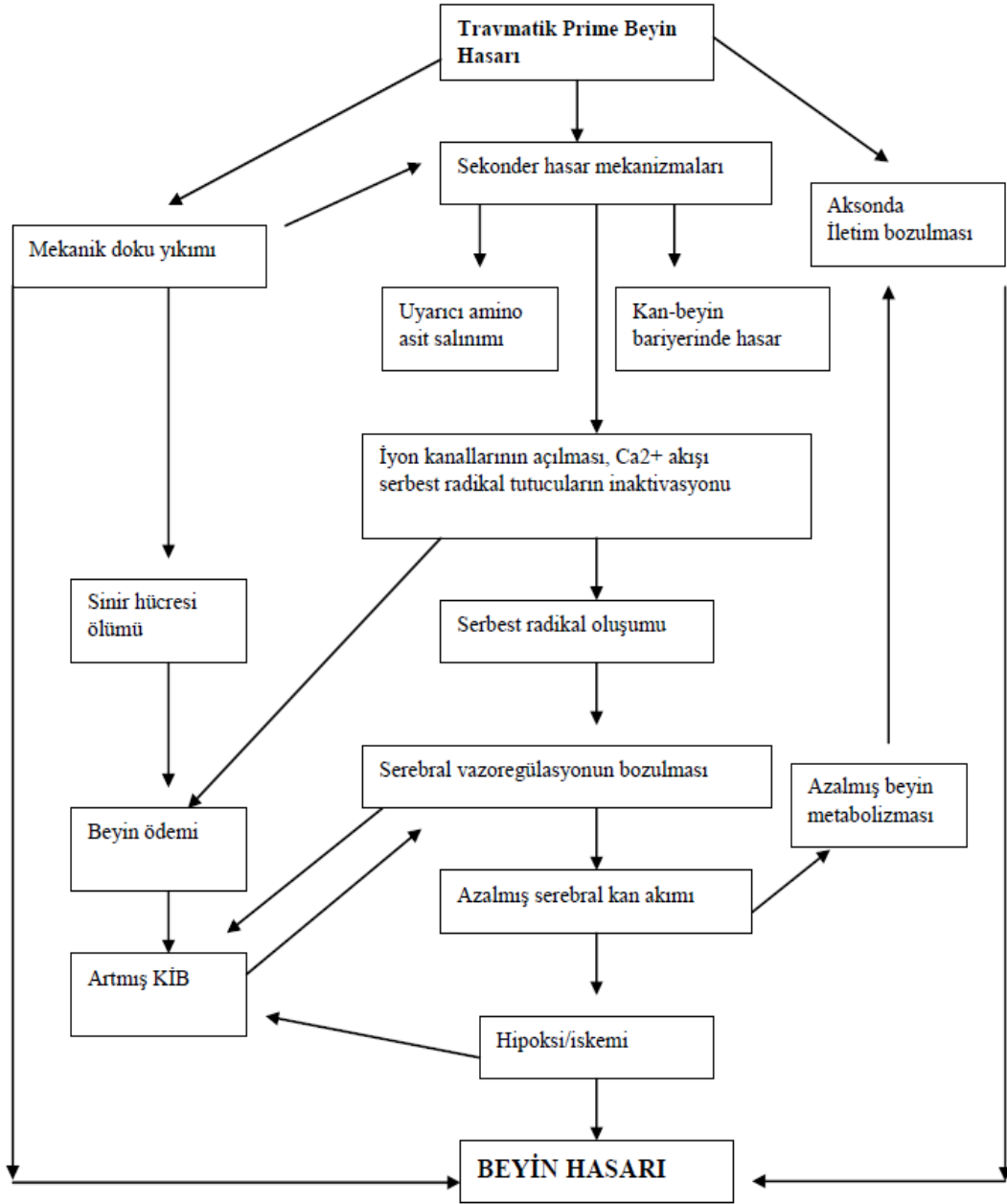
içinde sağlıklı bireylerdekinin yarısına kadar ineilmektedir. Bu da iskemik hadiselerle yatkınlık oluşturmaktadır. Kafa travması sonrası kaybedilen hastaların otopsilerinde %80 oranında post travmatik iskemik bulgu saptanmıştır.⁴⁴

Klinikte; sistolik tansiyonda düşme, dokuların oksijenlenmesinde azalma, ateş, enfeksiyon ve konvülsiyon gibi komplikasyonların sekonder beyin hasarı sonucunda olduğu bilinmektedir. Tekrarlayan gecikmiş hücre ölümü ve moleküler kayıplar, beyin hasarının sürekli devam etmesinin ana sebepleridir. Bu hasar, beyin ödemi ve serebral iske mi ile birlikte ortaya çıkmaktadır. Kafa travmasından sonra intrakraniyal basınç artışının klinik belirti ve bulguların olması geç fazda hasarın devam ettiğinin en önemli göstergesidir.⁴⁶ Kafa travması sonrası, serebral perfüzyon basıncının 70 mmHg üzerinde olması yeterli serebral kanlanmayı sağlar ve iskemi yi önler.⁴⁴ Serebral perfüzyon basıncı 50 mmHg'nın altına düştüğünde hipoksi, 40 mmHg'nın altındaki seviyelerde ise iskemik olaylar meydana gelir. Beynin otoregölasyonu bozularak geri dönüşümsüz hasarlanma süreci başlamaktadır.⁴⁷

2.6. Sekonder Hücre Hasarında Temel Biyolojik Mekanizmalar

TBH sonrası iyon kanallarının açılması, Ca^{+2} kanallarının aktivasyonu, serbest oksijen radikallerinin aşırı oluşumu, serbest radikal bağlayıcılarının inaktive olması ve beyin ödemi sekonder beyin hasarına neden olur.⁴⁸

Travmatik primer beyin hasarının fizyopatolojisi incelendiğinde; hasarın direkt etkisi ile oluşan mekanik doku yıkımı, hasar sonrası oluşan metabolik değişikliklerin sebep olduğu sekonder mekanizmalar ve nöronal aksonlarda iletimin bozulması sonucu oluşan hasarlanma olarak üç mekanizma vardır. TBH patofizyolojisi Şekil 1'de gösterilmiştir.⁹



Şekil 2.1. Sekonder hücre hasarında gelişen hücresel mekanizmalar ⁴⁹

2.6.1. Beyin Ödemi

Beyin ödemi, ödem oluşturan sebebe ve ödemin yerine göre (hücre içi veya hücre dışı) farklı birçok alt gruba ayrılmaktadır. Posttravmatik beyin ödemi, vazojenik ve sitotoksik olarak iki alt grupta incelenir. ⁵⁰

Posttravmatik kan-beyin bariyerinin (KBB) bütünlüğünün bozulması ve intrasellüler hidrostatik basınç etkisiyle su intrasellüler boşluğa geçerek vazojenik ödem oluşmasına neden olur. Ödem gelişimi altıncı saatte başlar ve 24 saat sonunda en

yüksek seviyeye ulaşır. Kontüzyonların etrafında bulunan lokal ödem vazojenik tip olarak tanımlanmaktadır.⁵¹

Sitotoksik ödem hücre membranındaki $\text{Na}^{+2}/\text{K}^{+1}$ -ATPaz pompalarının uygunsuz fonksiyon görmesi sonucu gelişir. Vazojenik ödemden farklı olarak kapiller geçirgenlik bozulmadan, Na^{+1} hızlıca hücre içerisine girer. Osmotik basınç dengesini korumak için su da hücre içine girer ve hücre şişer. Bu olaya sitotoksik ödem denir.⁵²

2.6.2. Kan Beyin Bariyeri (KBB)

Kan beyin bariyeri (KBB) beynin hücre dışı yapısı ve ortamını kontrol altında tutar. Nöronların elektrofizyolojik olarak çalışmasının devamı için elektrolit dengesi sağlanmalıdır. Kan beyin bariyeri; iyon geçişi, metabolitlerin ve diğer yapıların çift yönlü transportunu yönetmektedir. Bu iyon ve metabolit geçişini sağlayan denge kapillerler boyunca devam etmektedir.⁵³

KBB'ne seçici geçirgen özellik kazandıran destek yapıları:

- Sıkı bağlantılı endotel hücreler,
- Kapiller bazal membran,
- Astroglial yapılar
- Endotelial hücrelerin mikropinositik aktivitelerinin kısıtlılığı,
- Endotelde fenestrasyon için özelleşmiş yapıların olmamasıdır.⁵³

Bu yapılar arasındaki sıkı bağlantılar hücreler arası geçişi sınırlar. Ancak yağda çözünme özelliği olan lipofilik bileşikler bu bariyerden çözünerek veya difüzyon ile geçiş yapabilir. Polar bileşiklerin geçişi özel taşıyıcı yapılarla olabilmektedir. KBB'de yirmiden fazla özel taşıyıcı pompa saptanmıştır.⁵⁴

Hücreler arası sıkı bağlantıların ve vezikül sayısının az ve sınırlı olması KBB'nin geçirgenliğini azaltan en önemli faktörlerdir. Beyin kapiller endoteli yarı geçirgen lipid membran özellikli olup, lipofilik moleküllerin, CO_2 ve O_2 gibi gazların geçişine izin verirken büyük ve polar özellikli maddelerin geçişine engel olur.

Bir maddenin lipofilik olması onun KBB'den geçişini kolaylaştıran başlıca faktördür. Bunun yanında glikoz, aminoasitler, aminler ve diğer esansiyel besinler membran taşıyıcı moleküllerin yardımı ile KBB'den geçebilirler. Bu taşıyıcı moleküller ve membrana bağlı enzimler apikal ve bazal yerleşimleri belirgin dağılım farkı

göstermektedir. Yapılan son çalışmalarda beyin endotelindeki porların açık olmadığı ancak c-AMP, c-GMP, protein kinaz C ve arşidonik asit gibi ikincil haberci sistemler aracılığı ile uyarılarak bu porların açıldığı belirtilmiştir.⁵⁵

Kafa travmasından sonra KBB'deki vasküler geçirgenliğin artışı aşağıdaki mekanizmalarla açıklanmıştır.

- Endotel hücreler arasındaki sıkı bağlantılarda ayrışma,
- Veziküllerdeki transport artışı,
- Transendotelial kanalların genişlemesi,
- Endotel hücre membranlarının biyokimyasal veya yapısal değişikliği⁵⁶

Beyinde, sirkümventriküler organlarda (medyan eminens, subkomissural organ, area postrema, hipofiz bezi, subfornikal organ, nörohipofiz ve organum vasculosum) KBB yoktur.⁵⁴

2.6.3. Eksitotoksisite ve Kalsiyuma Bağımlı Hücre Hasarı

Posttravmatik süreçte stimulan etkinlikteki nörotransmitter olan glutamatın ekstrasellüler yoğunluğu artar.⁵⁷ Presinaptik membran bağımlı iyon pompalarının bozulması ve Ca^{+2} aracılı ekzositoz, nöronlarda glutamat serbestlenmesine depolarizasyona ve yol açar.⁵⁸ Eksitotoksisite reseptörlerinin aşırı aktive olması sonucunda nöronal hasar oluşmaktadır. Bu eksitotoksisitenin, TBH, iskemik olaylar, nörodejeneratif hastalıklar ve psikiyatrik bazı hastalıklarda doku hasarını arttırdığı kabul edilmektedir.⁵⁹

Glutamat reseptörleri kimyasal agonistliklerine göre AMPA (α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-isoksazolepropionik asit) veya NMDA (N-metil-D-aspartik asit) reseptörleri olarak ikiye ayrılır.⁶⁰ TBH kortikal nöronlarda AMPA reseptör agonistlerine affiniteyi artırır. Hasarlı nöronlarda daha fazla AMPA reseptör aktivasyonu ile iyon iletimi ve intrasellüler serbest Ca^{+2} yoğunluğu artar. Bu mekanizmatravmatik hasarın bulunmadığı hücrelerde ki fizyolojik düzeylerdeki glutamat reseptör analoglarına da affiniteyi artırır. Diffüz, güçlü hipereksitabilite oluşur.⁶⁰ TBH sonrası sinaptik glutamatın AMPA reseptör aracılı artışı; kısa süreli hipereksitabiliteye, nörotoksisiteye, epileptik aktiviteye veya Ca^{+2} bağılı beyin ödeminoyol açabilir. Travmatik hücre kaybına bağlı nöronal hasar oluşabilir.⁶¹ Sinaptik glutamat aktivitesi ile, hasarlı nöronlar ve savunma sistemi hücrelerden salınan TNF- α tarafından regüle edilen AMPA reseptörleri, hasar

sonrası Ca^{+2} aşırı yüklenmesine yol açar. Glutamaterjik iletim yolağı ve enflamatuar mediatörler arasındaki bu ilişki, AMPA reseptörlerine bağlı gecikmiş eksitotoksisteyi anlamamız için ilham vermektedir.⁶²

TBH üzerine yapılan çalışmalarda NMDA reseptör aktivitesinin arttığı gösterilmiştir. NMDA reseptörünün oksijen radikalleri ve azot parçacıkları ile birleşmesi ile başlayan glutamaterjik aktivite ve başlıca Ca^{+2} iyonları olmak üzere toksik bir iyon akışı başlatır. Nöronlarda ki nitrik oksit (NO) oluşumu NMDA reseptör aktivitesine bağlıdır.⁶³ Travma sonrası NO oluşumunda NMDA reseptör aktivitesinin rolünün fark edilmesi tedavi umutlarını artırmıştır. Deneysel olarak travma sonrası NMDA reseptörü ve aşırı salınan aktivatör mediyatörler arasında kompleks oluşturması engellenerek, serebral NO radikal oluşumunun azaldığı gösterilmiştir.⁶⁴

2.6.4. Metabolik Disfonksiyon ve Laktat

TBH'dan sonra mekanik olarak hasar gören hücreler direkt olarak hasarlanır. Direkt olarak hasar görmeyen hücrelerin iyonik dengesi bozulur. İyonik dengeyi tekrar sağlamak için ekstra enerji harcayan hücreler normal pompalama mekanizmalarını devam ettirmeye çalışır. Harcanan enerjiyi elde etmek için kullanılan temel substrat glikozdur.⁶⁵ Travma sonrası glikoliz yıkım ürünleri ve laktat birikimi olur. Biriken laktik asit, asidoza sebep olur ve hücre ölümüne yol açar.⁶⁶

2.6.5. İnflamasyon

Beyin dokusu KBB'nin varlığı, permeabilitesinin çok sınırlı olması ve lenfatik drenajının olmaması sebebiyle immünolojik olarak farklı değerlendirilmekteydi. Son yirmi yıldır santral sinir sistemi(SSS)'nin uyarılara karşı enflamatuar cevap oluşturduğu düşünülmektedir.⁶⁷ TBH'dan sonra lökositler gibi immün hücrelerin KBB'den geçtiği yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur.⁶⁸

TBH, günümüzde beynin nöroinflamatuvar bir hastalığı olarak düşünülmektedir. Beyinde mikrogliaların aktifleşmesi, nötrofillerin toplanması ve ödemin başlaması inflamatuvar cevabın erken belirtisidir. Mikroglialar, nöronların korunması ve doku iyileşmesi için gerekli hücrelerdir.⁶⁹

Kafa travması sonrası santral sinir sisteminde ki mikroglialar periferik makrofajlar immünolojik ve morfolojik olarak ayırt edilemez.⁷⁰ Sık kullanılan nöroinflamasyon modelleri mikrogliaların interlökinler ve ROT gibi pro-inflamatuar

moleküllerin ana mediyatörü olduğunu ortaya koymaktadır.⁷¹ Astrositler ise anjiogenezi indükleyen büyüme faktörlerini salgılatarak, nöronlara glutamin ve laktat gibi alternatif enerji kaynakları sağlar. Bu yolla nöronların farklılaşmasını desteklemektedir.⁷² Nöronal büyüme faktörü, nörotrofinlerin de kaynağı olan mikroglialara hem nörotrofik hem de nörotoksik hücre özelliği göstermektedir.⁷³ Aynı zamanda astrositlerin skar oluşturmada rol oynamaktadırlar. Aksonal rejenerasyonda da tartışmalı bir rolü olduğu düşünülmektedir.⁷⁴

Çeşitli hücrelerden salgılanan sitokinler, periferden hematojen hücre ilavesi, serebrovasküler geçirgenliği artırması ve SSS'deki hücrelerin aktivasyonunun devamlılığını sağlayarak nöroenflamasyona aracılık ederler.⁷⁵ Sitokinleri sadece hasarla özdeşleştirmek doğru değildir. Sitokinler nöronların gelişimine ve SSS'nin normal fonksiyonlarının devamlılığına katkı vererek hem nöroprotektif hemde nörotrofik özellik gösterirler.⁶⁷

İnterlökin-1(IL-1) travma sonrası reaktif astrositlerden eksprese edilen IL-1 reseptörleri (IL-1R) vasıtasıyla mikroglialarda fokal hasar, nöronlarda diffüz hasar oluşturmaktadır.^{76,77} IL-1 nöroinflamasyonda kötü prognostik belirteçtir. TBH olan GKS skoru düşük olan hastaların beyin omurilik sıvılarında (BOS) korele olarak yüksek düzeylerde IL-1 bulunduğu gösterilmiştir.⁷⁸

İnterlökin-10 (IL-10) ve transforme edici büyüme faktörü beta (TGF- β) immün sistemi baskılayıcı ve inflamasyonu önleyici etkinliğe sahip sitokinlerdir. IL-1 interferon- γ , ve tümör nekroz faktör alfa (Tnf- α) gibi proenflamatuvar sitokinleri baskılayarak etki etmektedir. IL-10, sinir sisteminde nöroenflamasyonu baskılayarak multitravmalı hastalarda SSS dışında da immün sistemi baskılamaktadır. Sistemik antienflamatuvar cevap sekonder beyin hasarına katkı sağlayıp, enfeksiyona yatkınlığı arttırdığı için IL-10'un bu etkileri multitravmalı hastalarda önemli bir biyobelirteç olarak belirtilmektedir.⁷⁹

2.6.6. Oksidatif Hasar

Serbest oksijen radikalleri dış yörüngelerinde serbest elektron bulunduran kimyasal bileşiklerdir. Oksidasyon reaksiyonları ile bu elektron başka bir moleküle transfer edilebilir. Mitokondride elektron Krebs döngüsünün fizyolojik bir ürünü olan serbest radikaller, aerobik hayatın önemli bir parçasıdır. Fizyolojik olarak üretilen, serbest oksijen radikalleri ve antioksidan moleküller reaksiyona girerek radikal

özelliklerini yitirirler. Bu sebeple antioksidan moleküller ve serbest radikaller fizyolojik ve kimyasal bir denge halindedir. TBH gibi patolojik olaylar serbest radikallerin yüksek seviyede üretimine yol açarlar. Posttravmatik nöronal dejenerasyon ve hücre kaybında, denge halindeki serbest radikallerin üretilmesi indüklerlenir ve ortamda çok yüksek miktarda serbest radikal bulunur.⁸⁰

Beyin hücreleri, zarlarının yüksek fosfolipid içeriği ve oksidasyona duyarlı doymamış yağ asitlerince zengin yapısı ile hızlı oksidatif kabiliyete sahiptir. Bu kabiliyet onları oksidatif hasarla hücre yıkımı için iyi birer hedef yapmaktadır.⁸¹

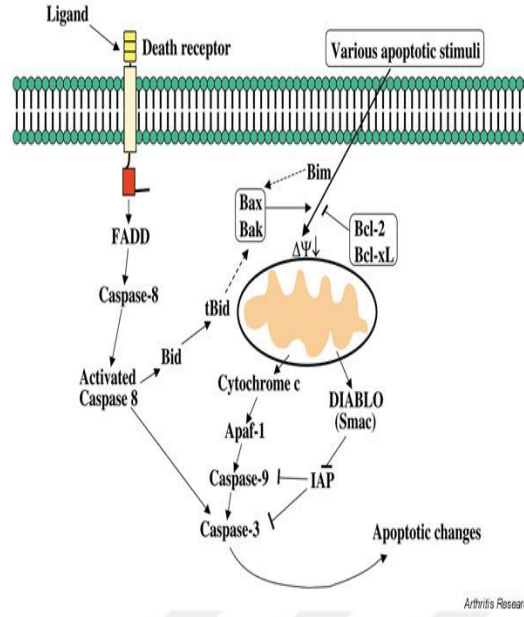
Serbest radikaller, dokuda yeterli oksijen varlığında doymamış yağ asitleriyle zincirleme bir reaksiyona girerler. Bu reaksiyon sonucu oluşan kimyasal radikalleri substrat olarak tekrar kullanırlar. Bu reaksiyonlar sonucunda hücremembranı unstabil bir hal alarak, geçirgenliği bozulur ve membran potansiyeli oluşturabilme kabiliyeti yok olur. Hücre içinde aşırı Ca^{+2} birikir ve hücre ölümü meydana gelir.⁸² Travmatik hasar sonrası SOR'nin en etkin kaynağının araşidonik asit yolu olduğu tahmin edilmektedir.⁸¹

2.6.7. Apoptozis

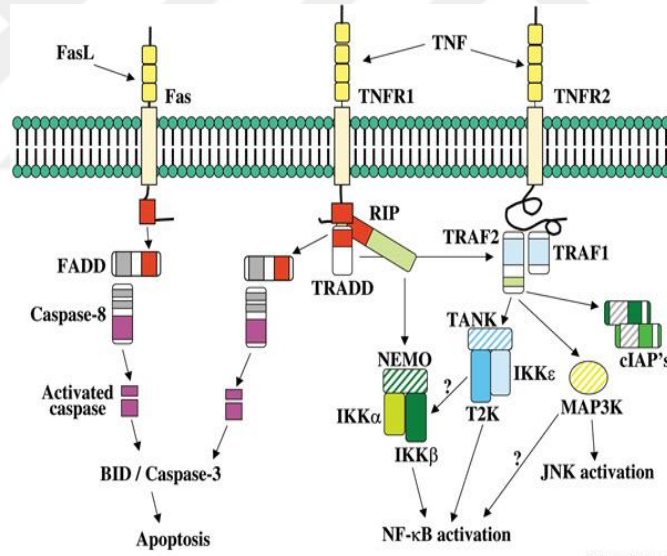
TBH sonrası iskemi ve nekrozun yaklaşık yarısından ve süreci başlatan intrasellüler ve ekstrasellüler yollardan apoptozis sorumlu tutulabilir. Apoptozis için memelilerde iki yolak tanımlanmıştır;

- 1) Mitokondriyal yolak
- 2) Fas/TNF-R reseptör yolak

Mitokondriyal yolak, mitokondri iç zarından sitozole sitokrom c salınımı ile başlar. Sitozole çıkan sitokrom-c; kaspaz-9, deoksiadenozintrifosfat ve apoptozis aktive edici faktör-1'den oluşan komplekse bağlanarak aktive eder ve 'Apaptazom' oluşur. Aktif Apaptazom sırasıyla kaspaz-3 ve endonükleazı aktive eder. Aktive kaspazlar ve endonükleaz DNA'nın parçalanmasına sebep olur.



Şekil 2.2. Apoptozun intrinsek ve ekstrinsek yolları



Şekil 2.3. Apoptozun Fas/TNF-R resöptör yolak etkileşimi⁸⁴

2.7. Antioksidan Sistemler

2.7.1. Enzimatik Olan Antioksidan Sistemler

Reaktif oksijen radikallerinin (ROS) üretilmesini ve bu radikallerin oluşturduğu hücre hasarını önlemeye çalışan savunma mekanizmalarına antioksidan savunma sistemleri denir.⁸⁵

a) Süperoksid dismutaz (SOD)

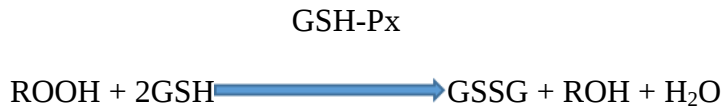
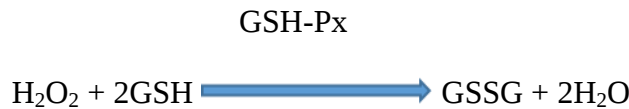
Süperoksid dismutaz(SOD) enzimi; serbest süperoksit radikalleri ile reaksiyona girerek, hidrojen peroksit (H_2O_2) ve moleküler oksijene (O_2) oluşturan antioksidan yapıda bir metalloproteindir.



SOD' un görevi oksijeni metabolize eden hücreleri serbestlenen süperoksit radikallerinin (O_2^-) lipid peroksidasyonu ile zararlı etki oluşturmaya karşı korumaktır. SOD, fagosit edilmiş bakterileri hücre içinde yok edilmesinde de etkilidir. SOD aktivitesi, oksijen kullanımı çok olan dokularda artar. SOD aktivitesi, bu dokularda oksijen basıncının artması ile korele olarak artar. Travmalar ile organizmada biriken süperoksit radikallerini antioksidanlar aracılığıyla temizleyerek travma yanıtı oluşturulmasında görev alır. Organizmanın travmaya yanıt olarak travmanın şiddeti ile korele olarak antioksidan bir enzim olan SOD'un aktivitesinde artış öngörülmektedir.

b) Glutasyon peroksidaz (GSH-Px)

GSH-Px: H_2O_2 ve lipid peroksitlerin glutasyon ile reaksiyonu sonucu, H_2O ve glutatyon (GSSG) oksidasyonunda katalizör enzimdir. GSH-Px; eritrositler, akciğer ve karaciğer gibi organların endotel hücrelerinde yoğun olarak bulunan enzimleridir.⁸⁶



Kırmızı kan hücrelerinde oksidatif strese karşı en etkili antioksidan madde GSH-Px'dir. Down sendromunda ve yaşlı bireylerin kırmızı kan hücrelerinde GSH-Px aktivitesinin arttığı, prematürelerde ise azaldığı saptanmıştır. Beyaz kan hücrelerinin GSH-Px aktivitesi yaşlı bireylerde ve hipertansiyon hastalarında arttığı tespit edilmiştir.⁸⁷

c) Katalaz (CAT)

H₂O₂ tek başına radikal değildir, fakaten reaktif oksijen radikali olan OH[•] nin öncüsüdür. Bu sebepten birçok H₂O₂, ROS'den daha fazla oksidatif hasara neden olur. CAT, H₂O₂ ile reaksiyona girerek su ve oksijene dönüştüren enzimdir.⁸⁸

CAT



Katalaz, ayrıca peroksidasyon reaksiyonları ile ilgili olan substratlara kolayca hidrojen iyonu vermede rol oynar.⁸⁷ Katalaz aktivitesi karaciğer, böbrek ve eritrositlerde yüksektir.

d) Glutasyon Redüktaz (GR)

Glutasyon redüktaz, hidroksiperoksitlerin GSH-Px ile redüksiyon reaksiyonuyla üretilen okside glutasyonun (GSSG) tekrar indirgenmiş glutatyona (GSH) dönüşümünü katalize eden enzimdir.⁸⁵

GR



e) Glukoz-6-Fosfat Dehidrogenaz (G6PD)

G6PD enzimi eritrositlerde ki 'Pentoz Fosfat Yolu (PFY)' 'nda NADP' den indirgenme reaksiyonu ile NADPH üretilmesini sağlayan enzimdir. NADPH; nükleik asitler, proteinler ve membran fosfolipidleri gibi pek çok molekülü serbest radikallerin oluşturduğu oksidatif stresten koruyan antioksidan bir enzimdir.⁸⁹ G6PD eksikliğinde hücre içi oksidatif stresin artması ve NO üretiminin azalmasına bağlı olarak hipertansiyon, ateroskleroz ve diyabetes mellitus gibi hastalıkların etyolojisinde rol aldığı ortaya çıkmıştır.⁹⁰

f) Paraoksonaz (PON)

Paraoksonaz; Paraokson gibi organofosfatlı bileşikleri detoksifiye eden ve lipit peroksidasyonu ile oluşan ürünleri hidrolize ederek LDL'yi oksidasyondan koruyan enzimdir.⁹¹ Ayrıca lipopolisakkaritleri inaktive ederek hücreleri bakteriyel endotoksinlere karşı korumaktadır.⁹² Diyabetik hastalardanöropati, nefropati ve retinopati gibi komplikasyonlarda PON'un düşük enzim aktivitesinin rolü olduğu gösterilmiştir.^{93,94}

2.7.2. Non-Enzimatik Sistemler

a) C Vitamini (Askorbik Asit)

Askorbik asit (vitamin C) suda çözünebilen, düşük molekül ağırlığında, kollajen sentezi, demir emilimi ve antioksidan özellikleri olan bir vitamindir.⁹⁵ Askorbik asit, hidroksilasyon reaksiyonlarında indirgeyici aktivitesi ile güçlü bir antioksidandır. Vitamin C' nin fagositoz için de önemli olduğu gösterilmiştir.⁸⁵ Askorbik asit, inaktif hale gelen vitamin E'yi tekrar aktif hale dönüştürerek antioksidan özelliğe sahiptir.⁹⁶

b) E Vitamini

α , β , γ ve δ olarak dört subünitten oluşan tokol yapıdaki antioksidan özellikli vitamindir. Hücre membranında lipid peroksidasyonunu engelleyerek, peroksidasyon sonucu oluşan serbest radikallerin etkisinden membran fosfolipitlerini koruyan antioksidan maddedir. $HO^\cdot$, O_2 , singlet O_2 , lipid peroksit radikallerini ve diğer radikalleri ortamdaki uzaklaştırır. Deneysel olarak oluşturulan beyin iskemi/reperfüzyon modelinde iskemi sırasında E vitamini seviyesinin azaldığı, reperfüzyon sırasında dışardan verilen E vitamininin peroksidatif hasarı azalttığı gösterilmiştir.⁹⁷

c) Diğer Non-Enzimatik Antioksidanlar

Melatonin, albümin, sistein, haptoglobülinler, laktoferrin ve transferrin, bilirübin, serüloplazmin ferritin, karotenoidler, ürik asit, desferoksamin, mannitol, serüloplazmin oksipurinol, probukol enzim yapısında olmayan bilinen diğer antioksidan maddelerdir.⁹⁸

2.8. Kafa Travmalı Hastaya Yaklaşım ve Değerlendirme

Kafa travması sık görülen ve eşlik eden diğer travmalarla birlikte multidisipliner yaklaşılması gereken bir durumdur. Uzun dönem rehabilitasyon gerekecek sekeller bırakan, mortalite ve morbiditeye sebep olabilen, sosyoekonomik olarak sorun teşkil eden bir halk sağlığı problemidir.⁹⁹ Beyin hasarına eşlik edebilecek respiratuvar düzensizliklere ikincil olarak gelişen hipoksi veya hiperkarbi durumlarında hastanın mekanik ventilatörle solunum desteği sağlanması gerekmektedir. Aktif hemorajiye sekonder gelişen hipovolemi ve beyin perfüzyonun bozulması kan transfüzyonu gerektirebilir. Nöbet hikayesi olan hastada antiepileptik tedavinin düzenlenmesi ve hipoglisemi, hiponatremi gibi metabolik problemlerin araştırılıp düzeltilmesi gerekir. Travmaya eşlik eden ateşi olanlarda akut faz reaktanları çalışılmalı ve menenjit tanısına yönelik lomber ponksiyon yapılmalıdır. Başvuru sırasında omurga bütünlüğü

tam olduğu anlaşılan kadar hasta travma tahtasında immobil ve boyunluk ile takip edilmelidir.¹⁰⁰

Acil servise kafa travması ile başvuran hastalarda fizik muayene de dikkatli bir inspeksiyon yapılmalı,abrazyon,kesi, ekimoz-laserasyonlar incelenmeli ve yabancı cisimler çıkartılmalıdır.Açık kafatası fraktürü açısından kesi ve laserasyonlar steril olarak palpe edilmelidir.Kafa kaide kırığı açısından rinore,otore,periorbital ekimoz (Rakun gözü) ve postauricular ekimoz(Battle bulgusu) varlığı aranmalıdır.Bilinç muayenesi yapılırken hastanın yaşına göre skarlama sistemi kullanılmalıdır.Tablo-3’de skarlama sistemi anlatılmıştır.Hastanın bilinç durumunun sağladığı imkanlar ölçüsünde kraniyal sinir muayeneleri,motor muayenesi, duyu muayenesi ve refleks muayeneleri yapılmalıdır.Kafa travmasının sınıflandırılması Tablo-4‘ e göre yapılmaktadır.

Tablo 2.3. Nörolojik muayenenin başlangıcında bilinç düzeyini değerlendirmede kullanılan ölçekler

	Puan	Göz Açma	Sözlü Yanıt	Motor Yanıt
Glasgow koma ölçeği	6	-	-	Emirlere uyar
(4 yaş üzeri için önerilir)	5	-	Oryante	Ağrıyı lokalize eder
	4	Kendiliğinden açık	Konfü	Ağrıyla çeker (fleksör)
	3	Sözlü uyaran ile	Anlamsız kelimeler	Anormal fleksör (dekortike)
	2	Ağrılı uyaran ile	Anlamsız sesler	Ekstansör (deserebre)
	1	Yok	Yok	Yok
Çocuk Koma Ölçeği	6	-	-	Kendiliğinden hareketli
(4 yaş altı için önerilir)	5	-	Agu şeklinde ses	Dokunmayla çeker
	4	Kendiliğinden açık	Huzursuz ağlama	Ağrıyla çeker
	3	Sözlü uyaran ile	Ağrılı uyaran ile ağlama	Anormal fleksör
	2	Ağrılı uyaran ile	Ağrılı uyaran ile inleme	Anormal ekstansör
	1	Yok	Yok	Yok

Tablo 2.4. Kafa travması ağırlık derecesi¹⁰¹

Ağırlık derecesi	Glasgow koma ölçeği
Çok hafif	15 (amnezi veya bilinç kaybı yok)
Hafif	14-15 (amnezi, kısa bilinç kaybı veya ajitasyon)
Orta	9-13 (5 dakikadan fazla bilinç kaybı veya bölgesel nörolojik defisit)
Ağır	5-8
Çok ağır	3-4

Kafa travmasına yaklaşım ve ilk müdahale algoritması “Institute of Trauma&Injury Management”’in Travma rehberine göre Tablo-5’te sunulmuştur.

Tablo 2.5. Erişkin kafa travmasına ilk müdahale

Hafif Kafa Travmasının Değerlendirmesinde Dikkat Edilmesi Gereken Risk Faktörleri			
• Olaydan 2 saat sonra GKÖ < 15 • GKÖ'de kötüleşme • Fokal nörolojik defisit • Kafa kırığı şüphesi • > 5 dakika bilinç kaybı • Uzamış amnezi	• Posttravmatik nöbet • Anormal davranış • Dirençli kusma (2 veya daha fazla) • Dirençli baş ağrısı • Bilinen koagülopati • Yaş > 65	• Çoklu organ yaralanması • Tehlikeli mekanizma ile kaza • İlaç veya alkol intoksikasyonu • Geçirilmiş beyin cerrahisi • Geç başvuru veya tekrar başvuru	
Kafa travması hastasında akut klinik bozulma gelişirse ne yapılmalı		Kapalı kafa travması geçiren hastalar ne zaman beyin ve sinir cerrahisi olan merkeze sevk edilmeli	
Klinik bozulmanın belirtileri	Klinik yaklaşım	Transfer için endikasyonlar	Klinik yaklaşım
• GKÖ 2 veya daha fazla düşmesi • Dilate pupil gelişimi • Yeni nörolojik defisit gelişimi • Nöbet • Cushing yanıtı-bradikardi ve hipertansiyon	• Olası kafa travması dışı sorunlar için tekrar değerlendirme (ABCD) • Erken entübasyon ve gerekli ise hiperventilasyon PaCO₂= 25-30 • Acil BT • Beyin cerrahisi değerlendirilmesi • Mannitol bolus (1 g/kg) • Hasta transferi ve ileri müdahalesi gecikecekse eksploratif burr hole açılması düşünülmeli	• Ağır kafa travmalı hasta • Orta şiddette kafa travmalı hastanın eğer; - Kliniği geriliyorsa - BT'si anormalse - BT'si normal ama klinik olarak düzelme göstermiyorsa - BT imkanı yoksa • Hafif kafa travmalı hastanın eğer; - Kliniği geriliyorsa - BT'si anormalse - BT'si normal ama klinik olarak düzelme göstermiyorsa - Risk faktörleri varsa - BT imkanı yoksa - GKÖ düzelmiyorsa - Fokal defisit varsa - Kafa kırığı şüphesi varsa - Dirençli kusma-baş ağrısı bilinç bozukluğu (> 4 saat)	• Şüphede kalındığı durumda en yakın beyin ve sinir cerrahisi ile konsülte edilmeli • Kafa travmalı hastalar oluşabilecek her türlü komplikasyonun tedavi edilebileceği merkezlerde gözlenmelidir • Hastalar transfer edilecekleri zaman mutlaka beyin ve sinir cerrahisi olan bir merkeze gönderilmelidir
GKÖ 3-8 Ağır kafa travması	GKÖ 9-13 Orta şiddette kafa travması	GKÖ 14-15 Hafif kafa travması	
• Erken entübasyon • Klasik destek tedavisi (ABCD) • Sekonder hasarın önlenmesi • Erken BT • Erken beyin cerrahisi değerlendirilmesi • İntrakraniyal basınç monitörizasyonu • Antiepileptikler • Yoğun bakım şartlarının sağlanması • Rutin rehabilitasyon programı	• Klasik destek tedavisi (ABCD) • Sekonder hasarın önlenmesi • Erken BT • Klinik gözlem • Gerekli ise entübasyon • BT anormalse veya klinik olarak düzelmiyorsa erken beyin cerrahisi • Hızlı bir düzelme yoksa hastaneye yatış (diğer risk faktörlerinin değerlendirilmesi) • Posttravmatik amnezi testi ve rehabilitasyon merkezine sevk	• Klinik gözlem • Risk faktörlerinin değerlendirilmesi • Olaydan iki saat sonra GKÖ < 15 ise veya risk faktörü varsa BT • BT anormalse veya 4 saat içinde düzelme olmazsa yatış • > 65 yaş ise yatış düşünülmeli • Olaydan 4 saat sonra düzelme göstermiş ve risk faktörü yok veya BT'si normalse kafa travması önerileri ile eve gönder • Taburculuk sonrası ayaktan tekrar değerlendirilmeli • Gerekli ise rehabilitasyon merkezine sevk	
Sekonder hasarı önlemek için			
PaO ₂ > 60			
SaO ₂ > 90			
PaCO ₂ > 35-40			
Sistolik kan basıncı > 90			
Baş yukarı 30°			

Kafa travmalı hasta değerlendirildikten sonra klinik bulgularına göre intrakraniyal yaralanma riski belirlenir. Tablo-6'da intrakraniyal yaralanma riski anlatılmış olup bilgisayarlı tomografi(BT)endikasyonu konulması ve hastanede takip edilme endikasyonları gösterilmiştir.

Tablo 2.6. Kafa travmalarında bulgulara göre intrakraniyal yaralanma riski¹⁰⁰

Düşük dereceli risk bulguları	Orta dereceli risk bulguları	Yüksek dereceli risk bulguları
- Asemptomatik - Baş ağrısı - Baş dönmesi - Skalpdde hematoma, lacerasyon kontüzyon veya abrazyon	- Bilinç değişikliği veya kaybı - İlerleyici baş ağrısı - Alkol/ilâç intoksikasyonu - Posttravmatik nöbet - Hikayede tutarsızlık, eksiklik - Yaş < 2 - Kusma - Posttravmatik amnezi - Kafa tabanı kırığı bulguları - Çoklu travma - Ciddi yüz yaralanması - Muhtemel çökme kırığı - Çocuk istismarı şüphesi - Ciddi subgaleal sislik	- Alkol, ilâç intoksikasyonu, metabolik bozukluk veya nöbete bağlı olmayan bilinç bozukluğu - Bölgesel nörolojik defisit - Bilinç düzeyinde azalma - Delici kafa yaralanmaları veya çökme kırığı

Anamnez ve fizik muayene bulguları ile kafa travması sonrası orta veya yüksek dereceli intrakraniyal yaralanma riski mevcut olan hastalara kontrastsız beyin BT çekilmesi önerilmektedir.

İntrakraniyal yaralanma riski düşük olan hastalar herhangi bir görüntülenme alınmasına gerek olmadan acil durumlar anlatılarak taburcu edilebilir. Taburculuk esnasında; bilinç ve davranış değişikliği, uyandırılmada güçlük, konuşmada bozulma, baş ağrısında artış, inatçı kusmalar, motor defisit veya his kaybı, anikorize, nöbet gelişmesi veya travma alanında subgaleal kolleksiyonda artış olması halinde tekrar acil servis başvurusu önerilir.¹⁰⁰

Orta dereceli risk grubunda; GKS≤13 ise veya beyin BT'de patolojik lezyon varsa hasta yatırılarak sık nörolojik muayene yapılması gereklidir. Hastanın başvuru GKS≥ 14 ise, beyin BT patolojik bulgu yoksa, orta-yüksek dereceli intrakraniyal risk bulguları ortadan kalkmışsa, hasta bakımını yapabilecek ve hastayı gözlemleyebilecek mantıklı ve sorumluluk sahibi bir hasta yakını varsa, adli yönden taburcu edilmesine

mani bir durum yoksa hasta taburcu edilebilir.Taburculuk halinde yine düşük dereceli beyin hasarındaki önerilerde bulunulur.

İntrakraniyal yaralanma riski yüksek olan hasta yatırılmalı ve acil cerrahi müdahale gereksinimi sebebiyle tam ve sık nörolojik muayene yapılmalıdır.Endike ise nöromonitorizasyon yapılmalıdır.¹⁰²

2.9. Kafa Travmalı Hastaların Tedavi Yöntemleri

Kafa travmalı hastaların yoğun bakım takiplerinde;

- Ateş, nabız, tansiyon, kan glukozu, elektrokardiyogram monitorizasyonu
- Sıvı-elektrolit dengesi (aldığı-çıkarıldığı takibi, günlük tam kan sayımı ve plazma biyokimyası)
- Puls oksimetri
- Beyin oksijenlenmesinin takibi(juguler bulb oksimetri,beyin doku PaO₂ oksimetresi)
- İntrakraniyal basınç takibi, yapılıır.¹⁰³

Kafa içi basınç artışında bütün tedavilerin tek hedefi kafa içi basıncını düşürerek, basıncı artıran sebepleri tedavi edip serebral kan akımının devamlılığını sağlamaktır.^{103,104} Kafa içi basıncı 20-25 mmHg'nın altında, serebral perfüzyon basıncını ise 60mmHg'nın üzerinde (70-120mmHg) tutmak önemlidir.

2.9.1. İntrakraniyal Basınç Takibi

Kafa travması ile yatırılan hastalarda intrakraniyal basınç monitörizasyonu sayesinde mortalitenin %10'lara kadar düştüğü bildirilmektedir.¹⁰⁸ Özellikle GKS<8 olan,ödem,hematom,bazal sistemlerde bası,ventrikül basısı gibi pozitif görüntüleme bulguları olan TBH hastalarda uygulanmalıdır.¹⁰⁹ Düşük maliyetli,BOS drenajına olanak sağlayan ve en az işlev bozukluğu riski olması sebebiyle en çok tercih edilen yöntem ventriküler kateterdir.En güvenilir ölçüm yöntemi ise İntraparankimal kateterdir. Subaraknoik vida, subdural kateter,epidural kateter,fontanometri gibi yöntemlerde kullanılmaktadır.İntrakraniyal basınç monitörizasyonu, kaldığı sürece artan enfeksiyon riskine rağmen basınç artışı süregeldiği müddetçe devam etmelidir.Kafa içi basınç artışı tedavisinin sonlandırılmasını takiben 48-72 saat boyunca kafa içi basıncı normal ise monitörizasyonda sonlandırılmalıdır.

2.9.2. Nörogörüntüleme

Cerrahi dekompresyonu gerektiren ve yer kaplayan lezyonu dışlamak için mutlaka yapılmalıdır.

2.9.3. Başın Elevasyonu ve Pozisyon

Başın 30 derecelik elevasyonu BOS'un intrakraniyal alandan spinal alana yer değiştirmesine ve serebral venöz dönüşün yönlenmesine olanak sağlayarak kafa içi basıncın düşmesini sağlar.¹⁰⁷

2.9.4. Nöbetin Kontrolü

Ağır kafa travmalı hastalarda %15-20 nöbet görülür.^{103,105,106} TBH sonrası bir hafta içerisinde ortaya çıkan nöbete erken posttravmatik nöbet, yedi günden sonra ortaya çıkan nöbete geç posttravmatik nöbet denir. Fenitoinin erken kullanımında erken posttravmatik nöbet insidansını düşürdüğü saptanmıştır. En az bir hafta sonra başlanan tedavilerde fark saptanmamıştır.¹⁰⁸

2.9.5. Sedasyon ve Paralizi

Ajitasyon ve ağrı, tansiyonu yükselterek; solunum düzensizliklerine yol açar. Respiratuvar bozukluklar hipoksi veya hiperkapni yaparak kafa içi basıncını artırabilir. Sedasyon kafa içi basıncı artıracak ilaçlardan kaçınılarak ve nörolojik muayeneye izin vermesi için kısa yarı ömre sahip ilaçlar kullanılarak yapılmalıdır. Santral etkili kas gevşeticiler daha az mobilizasyona fırsat verip, öksürüğü de baskırlar. Sedasyon ve paralizi yapan ajanların; pulmoner komplikasyon riskini artırması ve yoğun bakım kalış süresini uzatması sebebiyle TBH ile başvuran tüm hastalarda rutin olarak kullanılması önerilmemektedir.¹⁰⁶

2.9.6. Barbitürat Koması

Etki mekanizmaları net anlaşılamamakla birlikte, serebral oksijen ve glukoz ihtiyacını azalttığı için önerilmektedirler. Yükleme dozu 10mg/kg sonrası her saat başı üç kez 5mg/kg pentobarital püshelenmesi sonrasında 1-2 ml/kg/saat idame dozunda verilebilir. Nörolojik takibe izin vermediği için son seçenek olarak düşünülmelidir.¹⁰⁸

2.9.7. Hiperventilasyon

Parsiyel CO₂ basıncı (PaCO₂)'nin azaltılması ile dolaylı olarak CO₂'nin serebral vazodilatör etkisini azaltmak hedeflenir. Kafa içi basınç artışını etkili şekilde tedavi etmek için hipoksi önlenmeli, PaCO₂düzeyi 30-35 mmHg arasında olması için çaba harcanmalıdır. Kafa travması sonrası Glaskow Skorunda ani kötüleşme veya herniasyon bulgularının gelişmesi dışında agresif hipoventilasyon tercih edilmemelidir. Agresif hipoventilasyonda PaCO₂ düzeyi 25-30 mmHg arasında tutulmaya çalışılır. Akut dönemde de en fazla 10 saat uygulanmalıdır.^{106,107}

2.9.8. Hiperozmolar Tedavi

Hiperozmolar sıvılar ozmotik ve reolojik etkiyle, ekstrasvasküler alandaki sıvı intravasküler alana girer ve renal klirensle atılır.¹⁰³ Mannitol 1g/kg yükleme ve 0.25mg/kg altı saatte bir idame olacak şekilde yapılmalıdır.¹⁰³⁻¹⁰⁵ Serum ozmolaritesi 300-320 mOsm aralığında olacak şekilde hipovolemi,hiperosmolarite ve renal yetmezlikten kaçınılmalıdır.KBB'ni bozduğu için birkaç gün içerisinde kademeli olarak azaltılarak kesilmelidir.Hipovolemik veya hipotansif hastalarda mannitolün alternatifi olarak %3 veya daha konsantre NaCl solusyonları tercih edilebilir ve benzer mekanizma ile etki eder.

2.9.9. Ateş ve Hipertansiyon Kontrolü

Kafa travmalı hastalarda ateş ve kötü prognoz arasında anlamlı ilişki gösterilmiştir.¹⁰⁵ Hipertansiyon kontrollü bir şekilde azaltılmalı,serebral perfüzyondaki ani azalmaların zararlı etkilerinden hasta sakınılmalıdır.

2.9.10. Hipovolemi

Hipovoleminin intrakraniyal basıncı düşürdüğü gösterilmiştir. Ancak klinik sonuçlara anlamlı katkısı bulunamamıştır.¹⁰⁶

2.9.11. İnvaziv Yöntemler

Kafa içi basıncı düşürmenin en hızlı ve etkili yöntemi BOS' nın invaziv drenajıdır. Lokal anestezi altında yatak başı kateter ile veya dekompresif kraniyektomi ile kafa içi basıncı azaltılabilir. Travmatik epidural ve subdural hematomlarda ise herniasyon başlamadan cerrahi dekompresyon yapılması önerilmektedir.

2.10. Deneysel Kafa Travması Modelleri

Kafa travmalarında travmanın meydana geliş şekli ve bireye bağlı faktörler morbidite ve mortalitede önemli belirleyicilerdir. Travmanın beyni etki etmesine etki yapan faktörler:

- Travmanın yeri: Kafatabanı ve maksiyofasiyal alanların yaralanması yoğun vasküler yapı sebebiyle mortalite ve morbidite ihtimali daha fazladır.
- Travmanın yapısı: Ezici, delici veya kesici olması
- Travmanın şiddeti
- Bireye bağlı faktörler: Cinsiyet, yaş, genetik özellikler, bireyin travma öncesi sağlıklılık hali, alkol veya uyuşturucu kullanımı öyküsü travmanın sonucuna etki eden faktörlerdir.

TBH temsil için oluşturulan hayvan deneylerinde, tüm bu faktörler homojen kabul edilir. Bu sebepten deneysel hayvan modelleri tam bir insan kafa travmasını temsil edemez. Fakat travma sonrası hastanın kafasında moleküler inceleme yapılamaması ve tedavi için uygun klinik faz çalışmaları içinde hastaya hayvan deneyleri yapmak gerekir. Kafa travmasını incelemek için hayvanlarda kullanılan deneysel modeller¹⁰⁹:

2.10.1. Serbest Düşme Modeli

Bu modelde 400-500 gramlık bir cisim 100-150 santimetre yükseklikten hayvanın kafasına serbest düşme ile bırakılır. Travmanın şiddeti ile cismin ağırlığı ve bırakıldığı yükseklik doğru orantılıdır. Bu modele 'Marmarou ağırlık düşürme modeli' denir. Oluşturulan travma ile kranial kemiklerde fraktür meydana gelir ve ağır yaralanma durumu oluşur. Anestezi altında orta hat insizyonu ile kafatası açılır. Kranial kemikleri korumak için, bregma ve lambda arasına paslanmaz çelik disk yerleştirilir. Hayvan sünger üzerine yerleştirilir. Cisim yüksekten kafatasına bırakılarak travma oluşturulur. Travma bağlı solunum arresti ihtimali için mekanik ventilasyon hazır tutulmalıdır. Travma sonucu kortekste bilateral hasar oluşur. Ayrıca nervus opticus, korpus kalsöz, kapsula interna ve beyin sapında da hasar oluşur.

2.10.2. Direkt Beyin Travması

Feeney ve ark. tarafından geliştirilen modelde kortikal kontüzyon meydana gelir ve hayvan durası hasarlanır. Marmarou modeli gibi kullanılan maddenin ağırlığı ve yüksekliği travmanın şiddetini belirler.

2.10.3. Su ile Darbeli Travma Oluşturma

Sarkaç, piston ve piston içinde su bulunan sistemde su basıncı ile kafa travması oluşturulur. Sarkaç serbest bırakılır, pistonu çarpar ve piston içinde ki su kafa travması oluşturur. En sık kullanılan deneysel travma modelidir. Travmanın şiddetine göre intrakraniyal kanama ve beyin ödemi meydana gelir. Unilateral yaralanmanın olduğu modelde konküzyon yapacak şiddette travma oluşmaz. İnsanlardaki TBH'da meydana gelen kranial kemiklerde fraktürler ve kontüzyonlar modelde oluşmaz. Bu model spor yaralanmalarının benzeri hasar oluşturur. Sagittal, parasagittal, ve lateral olarak alt bölümlere ayrılır.

2.10.4. Momentum Değişim Modeli

Havalı bir pistonla travma oluşturulur. Travmadan sonra genelde hafif travmatik injuri ya da konküzyon oluşur.

2.10.5. Kontrollü Kortikal Vuruş Yöntemi

Piston ya da elektromanyetik darbe aleti ile direkt duranın üzerine darbe yapılır. Yapılan travma kortikal doku kaybını, akut subdural kanama, aksonal yaralanma, konküzyon, kan beyin bariyer bozulması, hatta komadaki duruma benzer yaralanma oluşturur. Mekanik faktörün şiddeti, hızı, derinliği kontrol edilebilir olması deneysel modelin avantajlarıdır.

2.10.6. Balistik Benzeri Delici Yaralanma Yöntemi

Ateşli silah yaralanmaları ile oluşan kafa travmalarında oluşan beyin hasarı hakkında fikir vermesi açısından önemlidir. Mermi ile penetran yaralanma meydana getirilir. Beyinde kavite oluşur. Kurşunun şiddeti ve kattığı mesafe ile orantılı bir travma oluşur.

TBH ile ilgili yapılan hayvan modellerinde yeterli klinik sonuçlar elde edilememesinin nedenleri aşağıda belirtilmiştir:

- İnsan beyni hasarını yeterince taklit edememesi ve travmastandardizasyonun sağlanamaması,
- Yaş, cinsiyet ve türlerin etkisi hakkında yeterince bilgi elde edilememesi,
- TBH’ de hedeflenen tedavi için verilecek ajanın dozu, verilme şekli, başlangıç zamanı, süresi, terapötik dozlamamanın optimizasyonu gibi parametrelerin henüz kesinlik kazanmamış olması,
- İlaçların kan beyin bariyerini yeterince geçememesi, hedef ilaç seviyelerinin ve ilaç etkilerinin izlenmesine yönelik ek çalışmaların hem hayvan modellerinde hem de klinik ortamda yapılması gerekliliği,
- Spesifik ve hassas biyobelirteçlerin araştırılmasının gerekliliği gibi çok yönlü bir yaklaşım gerektirmesi gibi sebep ve eksiklikler nedeniyle beklenen klinik sonuçlar elde edilememiştir¹¹⁶.

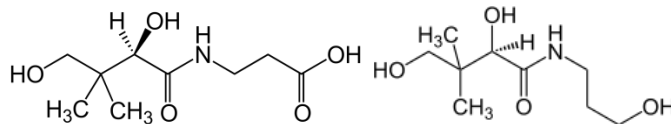
2.11. Dekspantenol

2.11.1. Tanım

Dekspentanol(DXP),B vitamini kompleksinin bir komponenti olan pantotenik asit (B₅ vitamini)’in alkol formudur.Suda çözünen bir vitamindir.Besinlerin enerjiye dönüşmelerinde görev alır.¹¹⁰Kan hücrelerinin yapımında rol alır.Doku hasarını azaltmaya yardımcı olan glutation,ATP ve koenzim A’nın biyosentezini artırır.Ayrıca oksijensiz radikallerin ürettiği hücre hasarında protektif etkilidir.¹¹¹⁻¹¹² Hücrelerin inflamatuvar cevabında ve oksidatif strese karşı onarımda aktif görev alır.¹¹³

2.11.2. Molekül Ağırlığı ve Kapalı Formülü

205.3 g/mol, C₉H₁₉NO₄



Şekil 2.4. Pantotenik Asitin(Vitamin B₅) veDekspantenol(provitamin B₅) kimyasal yapıları

2.11.3. Farmakokinetik

DXP'nin topikal, oral ve parenteral formları bulunur. Topikal olarak losyon, pomat ve benzeri farmasötik şekillerde uygulanabilir. Deriden hızla absorbe olur. Absorbe olduktan sonra karaciğerde pantotenik asite dönüşür. Endojen vitamin olarak depolanır. Pantotenik asit, sağlıklı erişkinlerde yaklaşık olarak tam kanda 500-1000 µg/l ve serumda 100 µg/l konsantrasyonda bulunurlar. Kanda β-globulinler ve albumine bağlı plazma proteinidir. İnsan vücudunda metabolize olmaz; oral dozun yaklaşık %60-70'i idrarla, kalanı da dışkı ile değişmeden atılır. İdrarda itrah edilen günlük pantotenik asit miktarı erişkinde 2-7 mg, çocukta 2-3 mg'dır.¹¹⁴

2.11.4. Etki mekanizması

Pantotenik asit, büyüme hormonları ve D-vitamini noronal ileti ve metabolizmada rol oynar. Yorgunluk ve halsizlik azalmasına katkı sağlar. Pantotenik asit koenzim A bileşimine girer. Koenzim A ise asetilkoenzim A şeklinde pek çok metabolik olayda koenzim olarak görev alır. Kolesterol sentezi, lipid oksidasyonu, steroid hormon sentezi, karaciğerde bazı ilaçların asetillenmesi ve karbonhidrat metabolizmasında görev alırlar. Ayrıca asetilkolinin yapısına girerek parasempatik aktivite ile gastrointestinal aktivitenin sürdürülmesi ve adinamik ileus tedavisi rol oynar. Süksinilkoenzim-A formunda sitrik asit döngüsünde ve hem sentezinde rol alırlar.¹¹⁵

2.11.5. Fiziksel Özellikleri

DXP viskoz, higroskopik, berrak, hafif karakteristik kokulu veya kokusuz bir sıvıdır. Gliserolde hafifçe çözünür, eter ve kloroformda serbestçe çözünür. Su, alkol, metil alkol ve propilen glikolde serbestçe çözünür.¹¹⁴

2.11.6. Endikasyonlar

İleus, aftöz ülser, anal fissür, pişik, stomatit, yanıklar, meme bakım ve venöz bacak ülserleridir.¹¹⁴

2.11.7. Yan etkiler

DPX'in yan etkileri abdominal ağrı, dermatit, eritem, ürtiker, dispne, hipotansiyon ve kaşınma olarak belirtilmiştir.¹¹⁴

3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışma İnönü Üniversitesi Deneysel Araştırma Birimi ve Deney Hayvanları Etik Kurulu'nun 26.10.2020 tarih 2020/01-3 protokol numaralı izni ile 01-01-2021 / 23-03-2021 tarihleri arasında yapılmıştır. Ratlar İnönü Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi (İNÜTF-DEHÜM) laboratuvarından temin edildi. Çalışmada herhangi bir deneyde kullanılmayan 6 aylık 36 adet dişi Wistar-Albino rat kullanıldı.

Cerrahi işlem öncesi tüm ratlara 8 mg/kg dozunda Xylazin (Bayer) ve 75 mg/kg dozunda Ketamin Hidroklorür (Parke Davis) intraperitoneal (İ.P.) yoldan uygulandı. Tek doz uygulama tüm ratlarda yeterli oldu.

350 mg ağırlığındaki metal cisim, 70cm yükseklikten herhangi bir koruyucu bariyer bulunmadan ratların parietotemporal bölgelerine bırakılarak serbest düşme oluşturuldu.Kafa travmasından yarım saat sonra tüm ratlar serbest bırakıldı.

Kafa travmasından 72 saat sonra tüm ratlar dekapite edilerek histolojik ve biyokimyasal olarak incelendi. Biyokimyasal sonuçların istatistiği Shapiro Wilks ve Mann Whitney U testleri ile yapıldı. Histolojik olarak incelenecek örnekler Hematoksilen-Eozin (H-E) boyası ile boyanıp Leica DFC 280 Işık mikroskobu ve Leica Q Win Görüntü Analiz sistemi kullanılarak incelendi.

3.1. Materyaller

3.1.1. Deney Hayvanları

Çalışmaya, öncesinde herhangi bir deneyde kullanılmayan ratlar dahil edildi. Ağırlıkları 220 - 285 gram arasında olan, 6 aylık 36 adet dişi Wistar-Albino rat kullanıldı. Tüm ratlar polikarbon kafeslerde, her kafeste 4'er rat olacak şekilde büyütüldü. Ortam sıcaklığı ve nemliliği ($22 \pm 3^{\circ}\text{C}$ sıcaklık ve $60 \pm 7\%$ nem) sabit aralıkta tutuldu. Tüm kafeslerin temizliği günlük yapıldı. Tüm ratlar standart hayvan yemi ve yeterince su ile beslendi. Su paslanmaz çelik biberonlarda verildi.Besinler ise çelik kafeslerde verildi. Deney boyunca, ortamın aydınlatılması 12'şer saatlik ışık-karanlık sikluslarıyla ve uygun dalga boylarında yapılmıştır.

3.1.2. Deney Grupları

Ratlar dört ana gruba ayrıldı. Tüm ratlardan,kafa travmasından 72 saat sonra, biyokimyasal inceleme için kan örnekleri alındı ve genel anestezi altında dekapite edilerek immüno-histokimyasal ve histopatolojik inceleme için serebral doku örnekleri alındı.

Grup-1- Kontrol Grubu (n=8): Bu gruptaki ratlarda kafa travması oluşturulmadı ve herhangi bir tedavi verilmedi.

Grup-2 -Travma grubu (n= 10): Bu gruptaki ratlara kafa travması oluşturuldu ve herhangi bir tedavi verilmedi.

Grup-3 -Travma+ Dekspantenol Uygulanan (TR+DXP) Grup- (n=10): Bu gruptaki ratlara kafa travması oluşturuldu. Travma sonrası 30. dakika, 6. saat, 12. saat, 24 saat, 36. saat ve 48. saatlerinde toplam 6 kez DXP 500 mg/kg dozunda intraperitoneal (ip) olarak verildi.

Grup-4 – Dekspantenol (DXP) grubu (n=8): Kafa travması oluşturulmadan travma+ dekspantenol grubundaki ratlarla eş zamanlı olacak şekilde DXP i.p olarak uygulandı.

Tablo 3.1. Grup-numaraları ve 3 günlük travmanın ardından yaşayan rat sayısı

Gruplar	Yaşayan Sıçan Sayısı
Grup-1 (Kontrol)	8
Grup-2 (Travma)	8
Grup-3 (Travma+ Dekspentanol)	10
Grup-4 (Dekspentanol)	10

3.1.3. Travma Aleti

Travma aleti; bir boru, bu boruya takılan sabitleme aparatı, önceden belirlemiş olduğumuz ağırlıktaki kütle ve ratların travma sonrası düşüp ikinci bir travma oluşmasını engelleyen folya ve plastik özellikteki kaptan oluşmaktadır. Boru1 m boyunda, iç çapı 18 mm, dış çapı 20 mm olan akrilik yapıdadır. Sabitleme aparatı boruya vertikal yerleştirilmiştir. Metal kütle 20 mm yüksekliğinde, 14 mm çapında ve 350 gram ağırlığında silindirik paslanmaz çelikten yapılmıştır. Folyo ratların yerleştirildiği 20x20x40 cm ebatlarında alüminyumdan yapılmıştır. Bu folyonun altında folyo ile korunmuş plastik kap bulunur. Enerji kaynağı olarak yerçekimine bağlı oluşan potansiyel enerji kullanılarak serbest düşme sağlanmıştır. (Resim-1)



Şekil 3.1. Travma düzeneğinin hazırlanması

3.1.4. Ratların Hazırlanması

Ratlara Xysilazine HCL 5-10 mg/kg intraperitoneal ve Ketamin 50 mg/kg intraperitoneal uygulanılarak anestezi sağlandı. Farmakolojik ajanlar uygulandıktan sonra derin anestezi oluşana kadar ratlar kafeslerinde gözlemlendi. Daha sonra kafeslerinden alınan ratlar hassas terazi ile tartılarak ağırlıkları not edildi.(Resim-2)

Kafes-1	Kafes-2	Trauma-1	Trauma-2
283	274	226	255
284	228	256	265
279	256	272	233
267	270	276	263
		230	246
Der-1	Der-2	(T-1) 1	(T-1) 2
272	254	244	280
261	266	243	239
273	242	230	244
243	226	269	220
		267	255

Şekil 3.2. Ratların ağırlıkları

Ratlar gerginliği sağlanmış folyo üzerine yüzükoyun pozisyonda yerleştirildi. Kafatası ağırlığın bulunduğu tüpün ucu açık olan alt deliğinin 50cm altına yerleştirildi.350 gr ağırlığındaki kitle, serbest düşüş yapacak şekilde tüpün üst ucunan konuldu.350 gr ağırlığındaki kitle serbest düşüş ile kafa travması oluşturacak şekilde bırakıldı. Tüm ratlarda tek travma oluşturuldu.

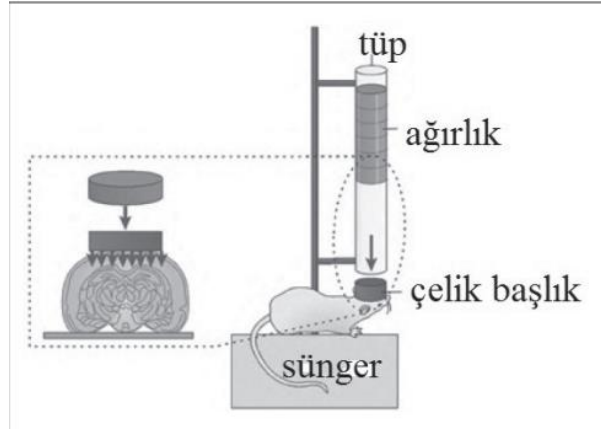


Şekil 3.3. Ratların düzeneğe yerleştirilmesi

3.1.5. Kafa Travmasının Oluşturulması

Marmarou ve ark.nın tanımladığı serbest düşme modeli modifiye edilerek kafa travması oluşturuldu. Serbest düşme modelinde 2.10.1’de ‘Serbest Düşme Modeli’ başlığında anlatılmıştır. Burada oluşan travma, cismin bırakıldığı yüksekliğe ve ağırlığına göre değişir. Buna ‘Marmarou ağırlık düşürme modeli’ denir (Şekil-5).¹¹⁶ Travma ile kranial kemiklerde fraktür olduğu için, ağır yaralanma durumu oluşur. ¹²² Biz deneyimizde 350mg ağırlık kullanmış olup, cisim 70cm yükseklikten bırakıldı. Marmarou modelinde kafatasını fraktürden korumak için kullanılan paslanmaz çelik diski biz kullanmadık. Bu nedenlerden çalışmamızdaki düşme modeline ‘Modifiye Marmarou modeli’ denilebilir.

Ratlar ameliyattan 24 saat önce sadece su verilerek aç bırakıldı. Anestezi ajanı olarak intraperitoneal yolla 8 mg/kg XylazinHidroklorid ve 75 mg/kg KetaminHidroklorid uygulandı. Anestezi altındaki ratlar, sırtüstü pozisyona alındı. Travma sonrası kesi yeri sütüre edilerek kapatılan ratlar gıda ve sıvı ihtiyacı için serbest bırakıldı.



Şekil 3.4. Serbest düşme(Marmarou ağırlık düşme) modeli

3.2. Metod

3.2.1. Örneklerin Alınması ve Hazırlanması

Tüm ratlarda, önceden belirlenmiş süre olan travma sonrası 72saatin sonunda, ketamin hidroklorür ve xylazine kullanılarak derin anestezi oluşturuldu. Derin anesteziyi takiben beyin dokusu hasarsız bir şekilde çıkarıldı. Beyin iki hemisferine ayrılıp hemisfer daha önceden hazırlanmış ve her bir denek için numaralanmış kaplara alındı. Beyin örnekleri histolojik inceleme için % 10 luk formol çözeltisine ve biyokimyasal inceleme için -70 C’de beklemeye alındı.

3.2.2. Homojenatların Hazırlanması

Her 0,1 gr beyindokusu, proteaz inhibitör (Bishop) içeren 0,9 ml sodyum fosfat ile pH:7 ve 100 mM’de reaksiyona sokuldu. Oluşan ürüne buz eklendi. 14.000 rpm’de 3 dakika santrifüjlendi ve %10’luk doku homojenatları hazırlandı. Bu homojenatlar da 3500 rpm’de +4 °C’ de 15 dakika daha santrifüj edildi ve süpernatantlar elde edildi. MDA, SOD, GPx, CAT, GSH, doku protein ölçümlerinde ve histolojik incelemelerde süperbatlar ve serum numuneleri kullanıldı.

3.2.3. Doku Tiyobarbitürik Asit Reaktif Ürünleri (TBARS) Düzeylerinin Ölçümü ve Malondialdehid(MDA) Düzeylerinin Ölçümü

Lipid peroksidasyonu sonucu oluşan ürünler tiyobarbitürik asitle reaksiyona girdiklerinden bu ürünler tiyobarbitürik asit reaktif ürünleri(TBARS)olarak adlandırılırlar. Bu ürünler;nükleik asitleri ve proteinleri tahrip ettiği için mutajenik ve toksik etkilidir.¹¹⁸

Lipid peroksidasyonunun son ürünü olan ve en çok oluşan TBARS ürünü malondialdehit(MDA)'dır. En az üç çift bağ içeren yağ asitlerinin peroksidasyonu ile MDA oluşur. Lipid peroksidasyon aktivitesi ile dokularda ve kanda oluşan MDA seviyesikorelasyon gösterir. MDA; hücreler için mutajen ik, genotoksik ve karsinojenik özelliktedir. MDA hücrelerde nükleik asitlere, membran fosfolipidlerine veya proteinlerin amino gruplarına bağlanarak hasar oluşturmaktadır. Lipid peroksidasyonunun bir göstergesi olarak kullanılan MDA doku, kan ve vücut sıvılarında ölçülebilmektedir.¹¹⁹

MDA yaygın olarak tiyobarbitürik asitle reaksiyonu vasıtasıyla ölçülür. Bu reaksiyonun yüksek duyarlıklı olması ve kolaylıkla gerçekleşmesi nedeniyle MDA ölçümünde en çok kullanılan yöntemdir.¹²⁰

Doku örnekleminde alınan numunelerde MDA düzeylerinin ölçülme metodu aşağıda verilmiştir. MDA'nın asit ortamda tiyobarbutürik asit ile ısıtılma reaksiyonu ile pembe renkli bir kromojen oluşmaktadır. Spektrofotometrede (Microplat-reader, Bio-Tek Synergy H1) 532 nm dalga boyunda pembe rengin şiddetinin ölçülmesi ileMDA miktarı nmol/g yaş doku olarak belirlenmektedir. Pembe rengin şiddeti ile dokudaki MDA konsantrasyonu doğru orantılıdır. Bu methodu Ohkawa ve ark. tarif etmiştir.¹²¹

3.2.4. Doku Süperoksit Dismutaz (SOD) Aktivitesi Ölçümü

Doku örneklerinden alınan numunelerin SOD enzim aktivite düzeylerinin ölçülmesi, Sun ve ark.'larınanlattığı metodla yapıldı.¹²¹ SOD enzim aktivitesi, süperoksit radikallerinin 'nitroblue tetrazolium (NBT)'yi indirgeyerek ortamda renk oluşturması ile ölçülür. Ksantin-ksantin oksidaz sisteminin ürettiği süperoksit radikalleri NBT' nin indirgenmesinde kullanılır. 560 nm'de maksimum absorbans veren indirgenme reaksiyonu ile mavi renkli formazon oluşturur. Bu renk spektrofotometre de ölçülerek enzim aktivitesi bulunur. SOD enzimi ortamdaki süperoksit anyonu azalarak, indirgenme reaksiyonunu azaltır. Oluşan mavi renk açık tonlarda olur. Ortamda enzim olmadığı durumlarda ise indirgenme reaksiyonu maksimum gerçekleşip, koyu mavi bir renk oluşmaktadır. Dokudaki SOD miktarı ile mavi renkli formazonun şiddeti ters orantılıdır.Spektrofotometrede (Microplate reader; BioTek Synergy H1) 560 nm dalga boyunda absorbansta değişimin tespiti ile SOD aktivitesi tespit edilir. Doku SOD birimi Ü/g proteindir.

3.2.5. Doku Glutasyon Peroksidaz(Gpx) Aktivite Ölçümü

Doku örnekleminde alınan numunelerin Glutasyon Peroksidaz(Gpx) aktivite düzeylerinin ölçüm metodu aşağıda verilmiştir. Gpx hidrojen peroksit (H_2O_2) ile redükte glutatayonun reaksiyonunda katalizör olan bir enzimdir. Reaksiyonun ürünleri H_2O ve okside glutatoyondur. Bu reaksiyonla radikal olan hidrojen peroksit suya dönüştürülmektedir.

Gpx katalizlediği bu reaksiyonun substratı olan redükte glutasyon; NADPH ile reaksiyona girerek glutasyon redüktaz enzimi varlığında üretilir. Ortamda ki H_2O_2 uzaklaştırılması için sürekli olarak NADPH kullanılmak zorundadır. Spektrofotometri de 340 nm dalga boyunda maksimum absorbans gösteren NADPH Gpx varlığı ile azalmaktadır. Spektrofotometride (Microplate reader; BioTek Synergy H1) NADPH absorbansındaki azalma ölçülerek dokudaki Gpx düzeyi Ü/g protein olarak ifade edilmiştir. Dokuda ki Gpx aktivitesi artması ile NADPH absorbansındaki negatif değişim doğru orantılıdır. Bu metodu Pagli ve Valentine'nin tarif etmiştir.¹²³

3.2.6. Doku Katalaz(CAT) Enzim Aktivitesinin Ölçümü

Doku örnekleminde alınan numunelerin katalaz aktivitesinin ölçümü, Aebi'nin anlattığı metodla yapılmıştır.¹²⁸ Hidrojen peroksit (H_2O_2) spektrofotometrede 240 nm'de maksimum absorbans meydana getirir. Katalaz, H_2O_2 ile reaksiyona girerek onu su ve oksijene parçalar. Katalaz enzim aktivitesi H_2O_2 absorbansının, spektrofotometrede (Microplate reader; BioTek Synergy H1) azalması ile ölçülür. Birimi K/g protein'dir. Absorbansta meydana gelen azalma ile ortamdaki katalaz enzim aktivitesi ile doğru orantılıdır.

3.2.7. Doku Redükte Glutasyon (GSH) Ölçümü

Doku örnekleminde alınan numunelerin GSH düzeyleri, aşağıda tariflenen metodla ölçüldü. Elman'ın bulduğu metoda göre glutasyon ve 5,5'-ditiyobis-2-nitrobenzoik asit reaksiyona girer. Reaksiyon sonucu ortamda sarı-yeşil bir renk oluşturur. 410nm dalga boyunda spektrofotometrede (Microplate reader; BioTek Synergy H1) sarı-yeşilimsi rengin şiddeti ölçülerek redükte glutasyon miktarı nmol/g yaş doku cinsinden bulunmaktadır. Ortamdaki GSH konsantrasyonu ile sarı-yeşilimsi rengin şiddeti doğru orantılıdır.¹²⁴

3.2.8. Doku Protein Ölçümü

pH: 10-10.5 arasında olduğu alkali ortamda proteinin peptid azotu ile bakır (Cu^{+2}) iyonları tepkimeye girererek, protein-bakır kompleksini oluşturur. Protein-bakır kompleksini üzerine fosfomolibdat-fosfotungstat reaktifi (Folin-Ciocalteu-Fenol reaktifi) eklenir. Protein-bakır kompleksi ile fosfomolibdat-fosfotungstat reaktifinin tepkimesiyle mavi renkli heteromolibdeniyum oluşur. Proteinlerde bulunan tirozin ve triptofan aromatik aminoasitleri mavi rengi oluşturan indirgeyici yapılardır. Bundan dolayı, rengin şiddeti ortamdaki protein miktarı ile doğru orantılıdır. Protein ölçümünün birimi mg/mL' dir. Bu metod, 0,1 mg/mL düzeyindeki protein konsantrasyonunu dahi tespit edebilir. Dokularda ki protein düzeylerinin ölçümü Lowry ve ark.'larının anlattığı metodla ölçülmüştür.

3.2.9. İstatiksel Değerlendirme

Tüm istatistiksel analizler için IBM SPSS for Windows Version 26.0 programı kullanıldı. İstatistiksel olarak $p < 0.05$ anlamlı kabul edilmiştir. Veriler sürekli değişkenler için, ortalama $\pm$ standart sapma ve medyan (minimum-maksimum) olarak verildi. Verilerin normallik dağılımı Shapiro Wilks testi ile incelendi. Normallik dağılımı özelliklerine göre ikili bağımsız Grup-karşılaştırmaları için Mann Whitney U testi uygulandı.

3.2.10. Histolojik İnceleme

Çalışmanın sonunda dekapite edilen ratların beyin doku örnekleri histolojik değerlendirmeler için alındı. Histopatolojik incelemeler için alınan doku örnekleri %10'luk formaldehit içerisinde tespit edildi ve parafin bloklara gömüldü. Bloklardan kesilen 5 μm kalınlığında kesitler Hematoksilen-Eozin (H-E) boyası ile boyandı. Histolojik değerlendirme için ışık mikroskobu kullanıldı. Kesitler piamater tabakasında konjesyon, hücre infiltrasyonu, vasküler konjesyon, hemoraji ve nöron dejenerasyonu açısından değerlendirildi. Mikroskobik hasar her bir kriter için yok (0), hafif (1), orta (2) ve şiddetli (3) olarak belirlendi. Kesitler 'Leica DFC 280' marka Işık mikroskobu ve 'Leica Q Win Görüntü Analiz Sistemi' kullanılarak incelendi ve fotoğraflandı.

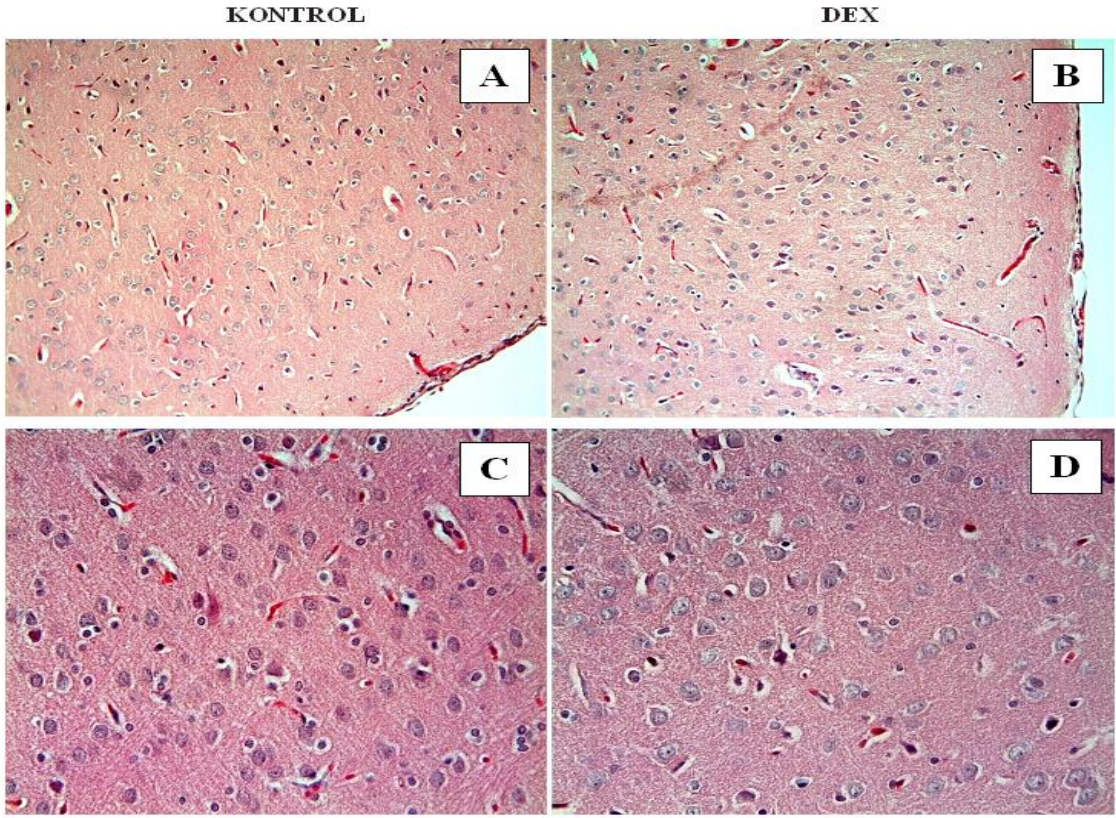
4. BULGULAR

4.1. Histolojik Bulgular

4.1.1. Histolojik Bulgular

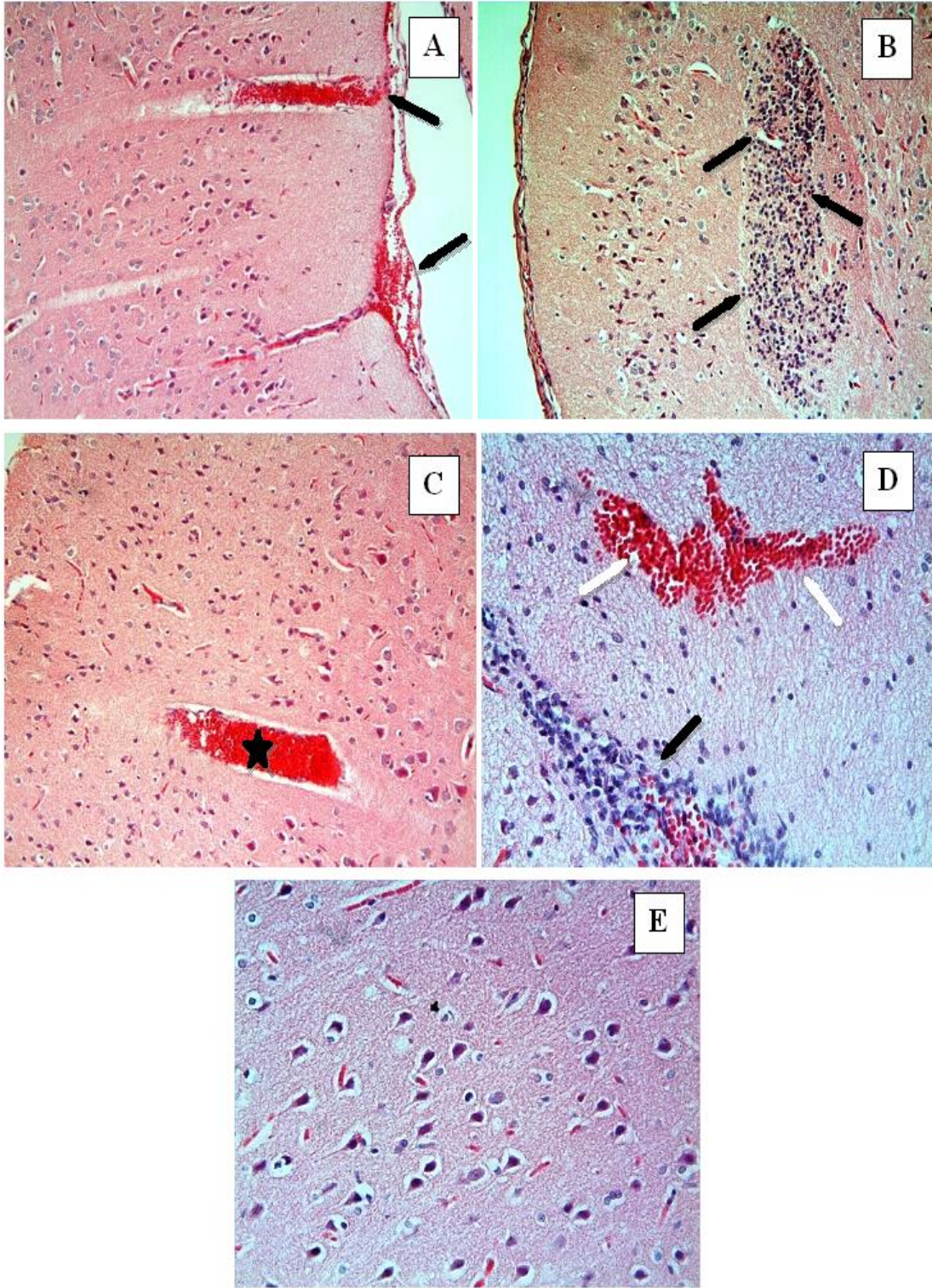
Grup-1(Şekil 4A, 4C)ve Grup-4'ü (Resim 4B, 4D) oluşturan sıçanların beyin doku örneklerinin ışık mikroskopik incelemelerinde normal histolojik görünümde olduğu izlendi. Grup-2'de ise beyin dokusunda piamater tabakasında konjesyon (siyah oklar) (Resim 5A), hücre infiltrasyonu (siyah oklar) (Resim 5B, 5D), vasküler konjesyon (yıldız) (Resim 5C), hemoraji (beyaz oklar) (Resim 5D) ve nöron dejenerasyonu (Resim 5E) gözlemlendi. Grup-3'te (Resim 6) beyin dokusunda histopatolojik hasarın azaldığı gözlemlendi. Bu grupta piamater tabakasında az miktarda konjesyon (siyah oklar) (Resim 3A), hücre infiltrasyonunda (beyaz oklar) (Resim 6B), vasküler konjesyonda (yıldız) (Resim 6C) ve nöron dejenerasyonunda belirgin derecede azalma (Resim 6D) gözlemlendi.

Grup-1 (Resim 7A) ve Grup-4'te (Resim 7D) beyincik dokusunun ve purkinje hücrelerinin (oklar) normal histolojik görünümde olduğu gözlemlendi. Grup-2'de (Resim 7B) ise çok sayıda dejenere Purkinje hücreleri (oklar) olduğu tespit edildi. Grup-3'te (Resim 7C) ise dejenere Purkinje hücrelerinin belirgin derecede azaldığı gözlemlendi (oklar).



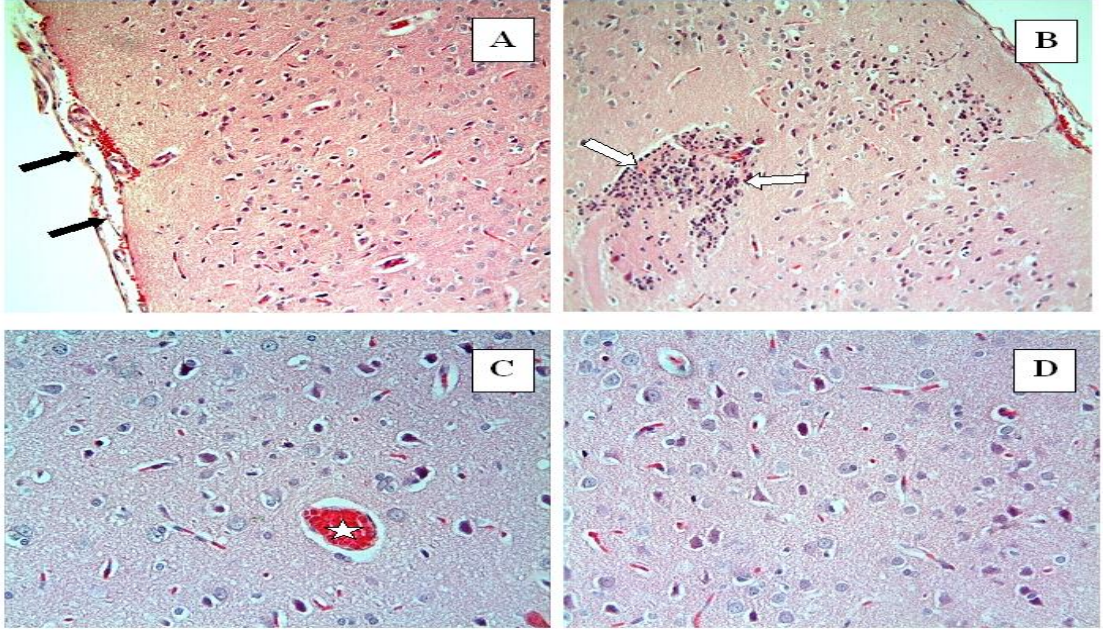
Şekil 4.1. Grup-1(A, C) ve Grup-4(B, D)'teki ratlara ait beyin dokusu normal histolojikgörünümde izlendi. A, B: H-E; X20, C,D:H-E; X40.

TRAVMA GRUBU

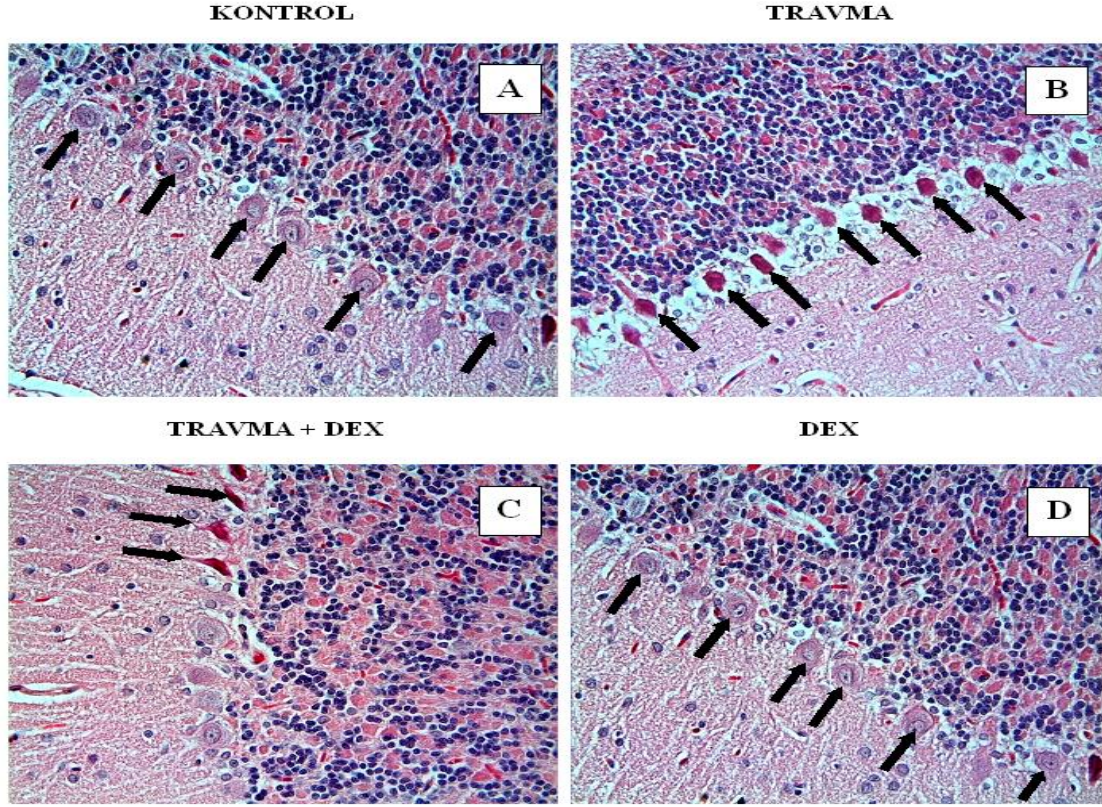


Şekil 4.2. Grup-2: Beyin dokusundapiamater tabakasında konjesyon (siyah oklar) (A), hücre infiltrasyonu (siyah oklar) (B, D), vasküler konjesyon (yıldız) (C), hemoraji (beyaz oklar) (D) ve nöron dejenerasyonu (E) gözlemlendi. A, B, C: H-E; X20, D, E: H-E; X40.

TRAVMA+DEX GRUBU



Şekil 4.3. Grup-3'te beyin dokusunda histopatolojik hasarın azaldığı gözlemlendi. Piamater tabakasında az miktarda konjesyon (siyah oklar) (A), hücre infiltrasyonunda (beyaz oklar) (B), vasküler konjesyonda (yıldız) (C) venöron dejenerasyonunda belirgin derecede azalma (D) gözlemlendi. A, B: H-E; X20, C,D: H-E; X40.



Şekil 4.4. Grup-1(A) ve Grup-4(D)normal histolojik görünümde purkinje hücreleri (oklar), Grup-2’de (B) çok sayıda dejenere purkinje hücreleri (oklar) olduğu tespit edildi. Grup-3’te (C) ise dejenere purkinje hücrelerinde belirgin derecede azalma olduğu gözlemlendi (oklar). A, B, C, D: H-E; X40.

Tablo 4.1. Gruplar arası histopatolojik skorum (Aynı sütundaki a,b,cgruplar arasındaki farklılıkları göstermektedir. ($P<0.0001$))

Gruplar	Histopatolojik skor(ort $\pm$ SEM)
Grup-1	0,68 $\pm$ 0,097 ^a
Grup-2	1,98 $\pm$ 0,1127 ^b
Grup-3	1,42 $\pm$ 0,1264 ^c
Grup-4	0,95 $\pm$ 0,1048 ^a

4.1.2. Histolojik Değerlendirme

Histolojik kesitlerin değerlendirmesinde Hematoksilen-Eozin (H-E) boyama yöntemi kullanıldı. Kesitler piamater tabakasında konjesyon, hücre infiltrasyonu, vasküler konjesyon, hemoraji ve nöron dejenerasyonu açısından değerlendirildi. Grup-1

ve Grup-4'te ratların beyin doku örneklerinin ışık mikroskopik incelemelerinde normal histolojik görünümde olduğu izlendi. Travma grubunda ise beyin dokusunda piamater tabakasında konjesyon, hücre infiltrasyonu, vasküler konjesyon, hemoraji ve nöron dejenerasyonu gözlemlendi. Grup-3'teki ratların beyin dokusunda histopatolojik hasarın azaldığı gözlemlendi. Bu grupta piamater tabakasında az miktarda konjesyon, hücre infiltrasyonunda, vasküler konjesyonda ve nöron dejenerasyonunda belirgin derecede azalma gözlemlendi. Kontrol ve DXP gruplarında beyincik dokusunun ve purkinje hücrelerinin normal histolojik görünümde olduğu gözlemlendi. Grup-2'de ise çok sayıda dejenerasyonlu Purkinje hücreleri olduğu tespit edildi. Grup-3'te ise dejenerasyonlu Purkinje hücrelerinde belirgin derecede azalma olduğu gözlemlendi.

Histolojik olarak beyin dokusunda piamater tabakasında konjesyon, hücre infiltrasyonu, vasküler konjesyon, hemoraji ve nöron dejenerasyonunun travma sonrası DXP verilen grupta sadece travma grubuna kıyaslandığında belirgin derecede azalma gözlemlendi.

4.2. Biyokimyasal Bulgular

4.2.1. İstatistiksel Bulgular

Katalaz (CAT), glutatyon peroksidaz (GSH-Px), süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon redüktaz (GSH) ve malonaldehit (MDA) düzeylerinin gruplara göre karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. İstatistiksel analizde $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

Tablo 4.2. Beyin dokusundan alınan örneklerin tüm gruplarda CAT, GSH-Px, SOD, GSH ve MDA değerleri

Beyin Dokusu Gruplar	CAT (K/g Protein) Ortanca $\pm$SD (minimum-maksimum)	GSH-Px (U/g protein) Ortanca $\pm$SD (minimum-maksimum)	SOD (U/g protein) Ortanca $\pm$SD (minimum-maksimum)	GSH (nmol/g yaşıdoku) Ortanca $\pm$SD (minimum-maksimum)	MDA (nmol/g yaşıdoku) ortanca$\pm$SD (minimum-maksimum)
Grup-1	114,75 $\pm$ 49 121(33-201)	85829,63 $\pm$ 4169,35 84640,50(79754-91207)	694,63 $\pm$ 116,18 691(490-839)	175 $\pm$ 22,42 177(147-199)	323 $\pm$ 40,85 318,50(262-371)
Grup-2	95,25 $\pm$ 31,76 89(55-159)	81,290,63 $\pm$ 6082,97 79436,50(74931-93232)	767,88 $\pm$ 41,01 768(694-839)	168,50 $\pm$ 27,65 161(126-212)	419 $\pm$ 38,85 425(360-469)
Grup-3	189,70 $\pm$ 99,32 211,50(52-379)	78186,90 $\pm$ 6031,50 77363(69821-86184)	742 $\pm$ 96,20 742,50(536-865)	192,90 $\pm$ 43,30 179(151-260)	375,10 $\pm$ 47,89 381,50(307-447)
Grup-4	107,40 $\pm$ 77,03 93,50(59-322)	89944 $\pm$ 8719,84 89919(73306-100416)	655,40 $\pm$ 35,71 653(602-737)	233,60 $\pm$ 37,77 240(179-305)	453,70 $\pm$ 72,23 456,50(343-544))

Tablo 4.3. Grup-1 ve Grup-2 beyin dokusundan alınan örneklerinin karşılaştırılması

Beyin dokusu	Grup- 1	Grup- 2	P değeri
	ortalama±SD ortanca (minimum-maksimum)	ortalama ±SD ortanca (minimum-maksimum)	
MDA	323±40,85 318,50(262-371)	453,70±72,23 456,50(343-544)	0,001
GSH	175±22,42 177(147-199)	233,60±37,77 240(179-305)	0,004
SOD	694,63±116,18 691(490-839)	655,40±35,71 653(602-737)	0,214
CAT	114,75 ±49 121(33-201)	107,40±77,03 93,50(59-322)	0,248
GSH-Px	85829,63±4169,35 84640,50(79754-91207)	89944±8719,84 89919(73306-100416)	0,248

Grup-1 ve Grup-2 arasında MDA, GSH, SOD, CAT ve GSH-Px sonuçları değerlendirmesinde; MDA ve GSH düzeylerinin travma grubunda anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0.05$).

Tablo 4.4. Grup-1 ve Grup-4 beyin dokusundan alınan örneklerinin karşılaştırılması

Beyin dokusu	Grup- 1	Grup-4	P değeri
	ortalama±SD ortanca (minimum-maksimum)	ortalama±SD ortanca (minimum-maksimum)	
MDA	323±40,85 318,50(262-371)	419±38,85 425(360-469)	0,004
GSH	175±22,42 177(147-199)	168,50±27,65 161(126-212)	0,673
SOD	694,63±116,18 691(490-839)	767,88±41,01 768(694-839)	0,227
CAT	114,75 ±49 121(33-201)	95,25±31,76 89(55-159)	0,270
GSH-Px	85829,63±4169,35 84640,50(79754-91207)	81,290,63±6082,97 79436,50(74931-93232)	0,093

Grup-1 ve Grup-4 arasında MDA, GSH, SOD, CAT ve GSH-Px düzeyleri incelendiğinde; Kontrol grubunda MDA düzeylerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0.05$)

Tablo 4.5. Grup-2 grubu ve Grup-3 beyin dokusundan alınan örneklerinin karşılaştırılması

Beyin dokusu	DXP+Travma	Travma	P değeri
	ortalama $\pm$ SD ortanca(minimum-maksimum)	ortalama $\pm$ SD ortanca(minimum-maksimum)	
MDA	375,10 $\pm$ 47,89 381,50(307-447)	453,70 $\pm$ 72,23 456,50(343-544)	0,023
GSH	192,90 $\pm$ 43,30 179(151-260)	233,60 $\pm$ 37,77 240(179-305)	0,049
SOD	742 $\pm$ 96,20 742,50(536-865)	655,40 $\pm$ 35,71 653(602-737)	0,013
CAT	189,70 $\pm$ 99,32 211,50(52-379)	107,40 $\pm$ 77,03 93,50(59-322)	0,041
GSH-Px	78186,90 $\pm$ 6031,50 77363(69821-86184)	89944 $\pm$ 8719,84 89919(73306-100416)	0,004

Grup-2 ve Grup-3 arasında MDA, GSH, SOD, CAT ve GSH-Px düzeyleri incelendiğinde; travma sonrası DXP verilen grupta MDA ve GSH düzeylerinin anlamlı olarak daha düşük, SOD, CAT ve GSH-Px düzeylerinin ise anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0.05$)

Tablo 4.6. Serumlardan alınan örneklerin tüm gruplarda GSH-Px, SOD, GSH ve MDA değerleri

Serum Gruplar	GSH-Px (U/g protein) Ortanca $\pm$ SD (minimum-maksimum)	SOD (U/g protein) Ortanca $\pm$ SD (minimum-maksimum)	GSH (nmol/g yaşdokusu) Ortanca $\pm$ SD (minimum-maksimum)	MDA (nmol/g yaşdokusu) ortanca $\pm$ SD (minimum-maksimum)
Grup-1	85829,63 $\pm$ 4169,35 84640,50(79754-91207)	146 $\pm$ 34,38 159(89-180)	292 $\pm$ 18,09 289(268-321)	358,86 $\pm$ 28,35 352(324-400)
Grup-2	81,290,63 $\pm$ 6082,97 79436,50(74931-93232)	195,75 $\pm$ 17,24 198(160-214)	315 $\pm$ 18,90 321(289-342)	385,50 $\pm$ 53,71 372(316-476)
Grup-3	48,70 $\pm$ 4,06 49,50(41-54)	147,90 $\pm$ 35,33 139,50(100-201)	297,70 $\pm$ 16,53 300(268-332)	376,40 $\pm$ 43,43 372(316-452)
Grup-4	48,70 $\pm$ 4,74 48(41-56)	155,80 $\pm$ 32,10 159,50(106-202)	298,60 $\pm$ 22,81 289(278-353)	407,70 $\pm$ 25,16 402,50(380-464)

Tablo 4.7. Serumlardan alınan örneklerin Grup-1 ve Grup-2 karşılaştırılması

Serum	Grup-1 ortalama±SD median(minimum- maksimum)	Grup-2 ortalama±SD median (minimum- maksimum)	P değeri
MDA	358,86±28,35 352(324-400)	407,70±25,16 402,50(380-464)	0,005
GSH	292±18,09 289(268-321)	298,60±22,81 289(278-353)	0,577
SOD	146±34,38 159(89-180)	155,80±32,10 159,50(106-202)	0,733
GSH-PX	52,71±5,28 51(46-59)	48,70±4,74 48(41-56)	0,140

Grup1 ve Grup-2'deki olgulardan alınan serum örnekleri incelendiğinde MDA kontrol grubunda daha düşük olduğu saptanmıştır (p<0,05).

Tablo 4.8. Serumlardan alınan örneklerin Grup-1 ve Grup-4'te karşılaştırılması

Serum	Grup-1 ortalama±SD median(minimum- maksimum)	Grup-4 ortalama±SD (minimum-maksimum)	P değeri
MDA	358,86±28,35 352(324-400)	385,50±53,71 372(316-476)	0,354
GSH	292±18,09 289(268-321)	315±18,90 321(289-342)	0,032
SOD	146±34,38 159(89-180)	195,75±17,24 198(160-214)	0,004
GSH-PX	52,71±5,28 51(46-59)	50,25±5,44 52(43-56)	0,383

Grup-1 ve Grup-4'ten alınan serumlar örnekleri incelendiğinde GSH ve SOD düzeylerinin kontrol grubunda daha düşük olduğu saptanmıştır.(p<0,05)

Tablo 4.9. Serumlardan alınan örneklerin Grup-2 ve Grup-3'ün karşılaştırılması

Serum	Grup-3 ortalama±SD median(minimum- maksimum)	Grup-2 ortalama±SD median (minimum- maksimum)	P değeri
MDA	376,40±43,43 372(316-452)	407,70±25,16 402,50(380-464)	0,064
GSH	297,70±16,53 300(268-332)	298,60±22,81 289(278-353)	0,583
SOD	147,90±35,33 139,50(100-201)	155,80±32,10 159,50(106-202)	0,734
GSH- PX	48,70±4,06 49,50(41-54)	48,70±4,74 48(41-56)	0,879

Grup-2 ve Grup-3'ten alınan serum örnekleri incelendiğinde değerlendirme parametreleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

5. TARTIŞMA

Travmatik beyin hasarı (TBH), tüm dünyada morbidite ve mortalite oranları yüksek yaralanmalardır. Bu da onu küresel bir sağlık sorunu haline getirmektedir. TBH sonrası serebral yaralanmayı en aza indirmek için, ilk darbe hasarını önlemek ve sonrasındaki nöronal hasarı engellemek, nöronların yeniden düzenlenmesini ve fonksiyonel iyileşmeyi arttırmak için tedavi aramak amacıyla çok sayıda çalışma yapılmıştır.¹²⁶

Günümüzde, ilk darbe hasarı için etkili bir tedavi yoktur. Gelişmiş ülkelerde, halk sağlığı kurum ve uzmanlarının müdahaleleri ile oluşturulan, emniyet kemeri mevzuatı, kask kullanımı ve işyeri sağlığı ve güvenliği gibi düzenlemeleri şiddetli TBH insidansının azalmasına olanak sağlamıştır. TBH patofizyolojisine yönelik nöroprotektif etkili deneysel çalışmalar klinik tedavilere başarılı bir şekilde çevrilememiştir. Yine de yoğun bakım protokollerini optimize etmeye, cerrahi müdahale için bir kanıt tabanı geliştirmeye ve umut verici nöroprotektif farmakoterapileri insan patolojisine uygulamaya dönüştürmeye yönelik umut verici çalışmalar devam etmektedir.¹¹⁷

Mevcut hayvan deneyi modellerinin çokluğu, devamlı yeni metodların tariflenir olması ve standardizasyondaki eksiklikler kafa travması modeli üzerinde literatürün ortak bir konsesyüs üzerinde anlaşamadığını göstermektedir. Dolayısı ile bu çalışma her ne kadar literatür destekli bir model kullansa da yukarıdaki nedenlerden dolayı eksikleri ortaya çıkabilmektedir. Tüm bu sebepler beklenti içinde olduğumuz ilacın etkinliğinin klinik olarak yanıtını etkileyebilir.^{117,127}

Kafa travmalı hastalarda gözlenen TBH sonrası deneysel tedaviler için standart bir model olan ve deneysel TBH oluşturmak için en sık kullanılan travma modeli Marmarou'nun ağırlık-düşürme modelidir. Bu metotla DAH'ın patofizyolojik değişikliklerinin tümünü oluşturmak mümkün olmasa da travma sonrası biyomekanik değişiklikleri ve klinik özelliklerini oluşturmak mümkündür. Ayrıca kafa travması sonrası 6-24. saatler arasında beyin ödeminin gelişmesini de sağlamaktadır.¹²⁸ Bu etkilerinden dolayı çalışmamızda bu model kullanıldı.

Bu metotla yaptığımız ve çalışmaya dâhil etmediğimiz iki yaşlı rat üzerindeki pilot çalışma yapılmıştır. Pilot çalışmanın yapılmasının nedeni travmadan hemen sonra mortalite oranlarının yüksek olması olarak belirlenmiştir. Bu sebeplere dayalı olarak

mevcut çalışmada yüksekliği 50 cm'e ve ağırlık 350 grama düşürüldü. Ayrıca önceden planlanan ani serbest düşmeler ve kasksız motorlu taşıt yaralanmalarını modellemesi için parietal bölgede ki kafa koruyucu materyal çıkarıldı. Bu sebeple travmada kullanılan yöntemi 'Modifiye Marmarou ağırlık-düşürme modeli' olarak adlandırıldı. Modifiye ettiğimiz bu yöntemle TBH sonrası mortalite oranının sıfırlanması sağlandı.

Son yıllarda yapılan araştırmalar, ağırlıklı olarak diffüz travmatik beyin hasarı sonrası ikincil patofizyolojik olayların önlenmesi ve medikal tedavi geliştirilmesine yöneliktir. Bu amaçla Sripad ve ark. yaptığı olgu sunumunda zolpidem'in travmatik beyin hasarı olan nörolojik engelli bir hastada geçici paradoksal iyileşmeler ürettiğini bildirdi.¹²⁹ TBH' nın bir sonucu olarak çeşitli nörolojik sakatlıklardan muzdarip olan, düşük dozlarda zolpidem alımından sonra konuşma ve motor fonksiyonda ciddi iyileşme göstermiştir. Khalili ve ark. ise zolpidemin meydana getirdiği klinik iyileşmeyi brain perfusion single-photon emission computed tomography (SPECT) ile ölçmeye çalıştılar. Fokal nörolojik defisiti bulunan hastaların daha iyi yanıt verdiğini gösterdiler.¹³⁰ Dearden ve ark. yapmış olduğu çalışmada TBH sonrası şiddetli kafa travması olan hastalarda beyin cerrahi yoğun bakım ünitesine kabulden itibaren yüksek doz deksametazon tedavisi uygulanmış ve beyin ödemi olan hastalarda iyileşmeyi plasebo grupla karşılaştırmıştır. Yüksek doz deksametazonun ciddi kafa travması olan ve beyin ödemi gelişen hastaların erken tedavisinde klinik sonuçlar üzerinde avantajı olmadığını göstermiştir.¹³¹ Prasad L. sınırlı sayıda hasta ile yapmış olduğu çalışmada hafif ve orta şiddetli TBH hastalarında geç fazda ortaya çıkan vazojenik beyin ödeminin steroid ile tedavisini denemiştir. Hastalara ortalama yedi gün sonra başlanan deksametazon tedavisinin beyin ödemi azalttığını göstermiş ve steroidlerin TBI sonrası vazojenik ödem tedavisi için faydalı olabileceğini göstermiştir.¹³² Ziebell ve ark. yaptıkları araştırmada inflamatuvar sitokinleri kannabinoidler ve sitotoksik ödem kortikosteroid ve non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlarla inhibe etmişlerdir.¹³³ Marjani, TBH sonrası ortaya çıkan akut nöroinflamasyon ve mikrogliya aktivasyonunu doksisiklin ile inhibe ederek ortaya çıkan ikincil hasarın etkin olarak azaltılabileceğini gösterdi.¹³⁴ Stirling ve ark. bir omurilik yaralanması modelinde bir tetrasiklin türevi olan minosiklin ile oligodendrosit ölümünün ve aksonal dejenerasyonun azalttığını göstermiştir.¹³⁵ Bernardo ve ark. PPAR-gama agonisti 15d-prostaglandin J (2), TBH sonrası mikrogliyal aktivasyonu inhibe ederek beyin iltihabını kontrol ettiği gösterilmiştir.¹³⁶ Araştırmada uygulamanın hayvan modellerinde nöroprotektif etkinlik

gösterdiği, fakat klinik fayda göstermediği belirtilmiştir. Bizde umut verici bu deneysel çalışmalardan esinlenerek önceden antiinflamatuvar ve anti-sitotoksik özelliği bilinine DXP'nin nöroprotektif etkinliğini araştırmak istedik.

DXP'nin, uzun yıllardır topikal olarak yara iyileşmesinde ve saç bakımında dökülme karşıtı olarak kullanılmaktadır. Gehring ve ark. DXP'nin deneysel ortamda ultraviyole ışık ile oluşturulan eritem üzerinde anti-enflamatuvar etkinliği gösterilmiştir. Cilt üzerinde epitelizasyonun stimülasyonu, granülasyon ve kaşıntının inhibisyonu, DXP içeren formülasyonların en belirgin etkileriydi.¹³⁷ Yara iyileşmesindeki olumlu etkilerinden dolayı pek çok kimyasal madde etkinlik açısından deneysel çalışmalarda dekspantenol ile karşılaştırılmıştır. Ülger ve ark. dekspantenol ile nebivololün topikal etkilerini karşılaştırmış¹³⁸; Oguz ve ark. dekspantenol ile N-asetilsisteinin topikal etkilerini karşılaştırmış¹³⁹; Küba ve ark. local rosmarinic acid and topical dexpanthenolü¹⁴⁰, Yıldızhan ve ark. dekspantenol ile sukralfatın lokal etkinliklerini karşılaştırmışlardır.¹⁴¹ Saç bakım ürünlerinde saç dökülmesi önleme amacıyla uzun zamandır kullanılmaktadır. Shin ve ark yaptıkları çalışmada, D-pantenolün dermal papilla hücreleri (hDPC) ve dış kök kılıf hücreleri (hORSC) dâhil olmak üzere insan saç folikül hücreleri üzerindeki etkileri araştırılmıştır. DXL, kültürlü hDPC'lerde hücresel proliferasyon belirteci Ki67'yi artırarak hücre canlılığını arttırdı. Caspase3/9 gibi apoptoz ve p21/p16 gibi hücre yaşlanması belirteçleri Dekspantenol ile anlamlı olarak azaltılmıştır. Anajen indükleyici faktörler (ALP; β -katenin; versikan), D-pantenol tarafından uyararak anojen fazı uzatmıştır. Öte yandan, D-pantenol hem mRNA hem de protein seviyelerinde TGF- β 1 ifadelerini azalttı. Periferik kan damarı aktivasyonu için önemli olan VEGF ekspresyonu; D-pantenol tedavisi ile yukarı regüle edildi. Kültürlü hORSC'lerde, hücre proliferasyonu ve canlılığı artarken, hücre yaşlanma belirteçlerinin (p21 / p16) mRNA ekspresyonu anlamlı derecede aşağı regüle edildi. Hem VEGF hem de reseptörünün (VEGFR) ifadeleri D-pantenol tarafından yukarı doğru düzenlenmiştir. Sonuç olarak, verilerimiz ¹⁴² Yara iyileşmesinde epitelize edici etkisi, bariyer etkisi, anti-inflamatuvar etkisi, anti-oksidan etkisi ve fibroblast proliferasyonunu uyarıcı etkileri nedeniyle lokal olarak güvenli bir şekilde uzun zamandır kullanımda olan kolay ulaşılabilir olması sebebiyle uzun yıllardır yara iyileşmesinde kullanılmaktadır. Saç büyümesini uyarıcı aktivitesinin, hücre canlılığını arttırmak, apoptotik belirteçleri baskılamak ve saç foliküllerinde anajen fazını uzatmak gibi etkileri olduğunu göstermektedir. DXP'nin yara iyileşmesi ve saç bakımında ki tüm bu olumlu etkileri,

bulunulabilirliği ve düşük maliyeti olası nöroprotektif fayda da TBH sonrası medikal bakım için ideal ajan haline getirecektir.

Toplu ve ark.'larının yakın tarihli çalışmalarında, sisplatin ile oluşturulan ototoksitite tedavisinde DXP denenmiştir. Biyokimyasal analizlerde sisplatin verilen grupta kontrol grubuna göre MDA, TOS ve OSI de artış tespit edilmiş. Sisplatin verilen grupta kontrol grubuna göre SOD, CAT, GPx, TAS parametrelerinde azalma tespit edilmiş. DXP verilen tedavi grubunda artma tespit edilmiştir.¹⁴³ Bizim çalışmamızda da MDA ve GSH travma sonrası dekspentanol verilen grupta düşük; SOD, CAT ve GSH-Px düzeyleri ise anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ($p < 0.05$) Biyokimyasal olarak çalışılan parametrelerin benzerliği ve çıkan sonuçların uyuşması dekspentanolün lipid peroksidasyonunu ve inflamatuvar yanıtı destekler şekilde MDA düzeyini azaltıp, SOD, CAT ve GSH-Px düzeyini artırmıştır.

Özdemir ve ark. yaptıkları çalışmada akciğer dokusunda DXP'nin antioksidan ve anti-inflamatuvar etkisini ortaya koymuştur. Zhao ve ark. araştırmalarında sepsiste intraabdominal sepsiste DXP'nin hepatosit ve nefronlarda hücresel hasar ve apoptozu azalttığını belirtmiştir.^{144,145} DXP epitelize edici, bariyer, anti-inflamatuvar, anti-oksidan ve fibroblast proliferasyonunu uyarıcı etkileri nedeniyle lokal olarak güvenli bir şekilde uzun zamandır yara iyileşmesinde kullanılmaktadır. Akciğer, böbrek, karaciğer ve epitel dokularında anti-inflamatuvar ve anti-apoptotik etki gösteren DXP'nin nöronlarda da benzer etkiyi travma sonrası gösterebileceği düşünülerek, mevcut araştırmada DXP'nin nöroprotektif etkisi deneysel modelde araştırıldı.

TBH' de, beyin hasarı beyin dokusunun kesilmesi veya gerilmesi ile sonuçlanan doğrudan veya dolaylı kontüzyon, subdural hematoma ve serebral iskeminin neden olduğu birincil yaralanma, diffüz aksonal yaralanma ve inflamatuvar reaksiyonlarla karakterize ikincil yaralanma ve rejenerasyonu içermektedir. İkincil, yani mekanik olmayan yaralanma aşaması ilerleyicidir ve saatlerden günlere kadar sürer. Bu sebeplerden dolayı tedavide geliştirilecek olan ilacın tek doz şeklinde verilmemesi gerekmektedir. Bu bağlamda araştırmamızda ilerleyici hasarı sürekli önlemeye yönelik olarak ilaç 30.dakika, 6. saat, 12. saat, 24 saat, 36. saat ve 48. saatlerinde düzenli olarak uygulandı.

Etensel ve ark. yaptıkları deneysel testis torsiyonu sonrası iskemi ve reperfüzyon hasarında DXP'yi incelemişlerdir. 500 mg/kg intraperitoneal DXP verilen grupta lipid

peroksidasyonu ve malonaldehit(MDA) düzeylerinin testis dokusunda anlamlı derece düşük olduğu belirtilmiştir. Araştırma sonucunda DXP'nin deneysel testis torsiyonunda lipid peroksidasyonu ve testis iskemi/reperfüzyon hasarını azalttığını ortaya koydular.¹⁴⁶ Etensel ve ark.'nın araştırmasını referans olarak değerlendirip, çalışmamızda DXP ilaç dozu 500mg/kg olarak belirlendi.

Cernakve ark. TBH'da inflamasyonun başlatılması ve düzenlenmesi; pro- ve anti-inflamatuar sitokinleri, kemokinleri, adhezyon moleküllerini, tamamlayıcı faktörleri, reaktif oksijen ve nitrojen türlerini ve diğer tanımlanmamış faktörleri kapsayan karmaşık ve çok faktörlüdür. TBH sonrası ikincil yaralanma fazında artmış sitokin ve kemokinlerin artmış doku hasarına neden olduğunu göstermişlerdir.¹⁴⁷

DXP'nin (DXP) çeşitli iskemi/reperfüzyon modellerinde dokuları oksidatif hasara karşı koruduğu bildirilmiştir. Gülmez ve ark. yaptıkları deneysel tavşan omurilik iskemi/ reperfüzyon hasarı (SCIRI) modelinde biyokimyasal, histopatolojik ve nörolojik incelemeler sonucunda DXP'nin nöronlarda antioksidan, anti-enflamatuar ve anti-apoptotik etkisi göstermiştir. Tavşan omuriliğinde SCIRI sonrası DXP tedavisi ile nöronlarda daha düşük seviyelerde malondialdehit ve kaspaz-3 saptanmıştır. Miyeloperoksidaz ve ksantin oksidaz aktivitelerinde azalma görülürken katalaz aktivitesinde artma tespit edilmiştir. İskemi/ reperfüzyon hasarı direkt mekanik travma oluşturmada sebep olduğu metabolik olaylar ve aksonal ileti değişimi sebebiyle sekonde TBH yol açmaktadır. Bu sebepten ötürü çalışma DXP'nin nöroprotektif etkiye sahip olduğunu ilk gösteren çalışmadır.¹⁴⁸ İskemi/ reperfüzyon hasarı dışında da direkt travma sonucu oluşan mekanik doku hasarı ve nöronal kayıp sonrası gelişen patofizyolojik olaylar DXP'nin nöroprotektif özelliğini etkileyebileceği düşünülmekteydi. Bizim çalışmamız direkt olarak oluşturulan kafa travması sonrasında mekanik zedelenme ve nöron kaybı olsa da nöroprotektif etkinlik gösterdiğini gösteren ilk çalışmadır.

Karahan ve ark. yırtılmış periferik sinirlerde nörorafiyi takiben DXP'nin sinir iyileşmesi üzerine etkisini araştırdıkları çalışmada, MDA düzeyini anlamlı olarak daha düşük buldular. DXP, lipid peroksidasyonunu azaltarak; periferik sinir iyileşmesine olumlu rol oynadığı göstermişlerdir. İyileşme sırasında daha az fibrozis yaparak daha iyi histolojik sonuçlar elde edilmiştir. Travma sonrası DXP uygulanan periferik sinirlerin uyardığı kaslarda, bileşik kas aksiyon potansiyelinin daha yüksek ve aksiyon potansiyeli gecikmesinin daha düşük olduğu gösterilmiştir. Böylelikle TBH sonrası

nöroprotektif etkisi gösterilen DXP'nin nöronların fizyolojik işlevini geri kazanmasında da olumlu etkisi gösterilmiştir.¹⁴⁹

TBH'nin Alzheimer hastalığı (AD), Parkinson hastalığı, multipl skleroz ve amiyotrofik lateral skleroz gibi nörodejeneratif hastalıklara yol açabileceği konusundaki kanıtlar artmaktadır. Epidemiyolojik veriler, tek bir TBH olayının daha sonraki yaşamda Alzheimer hastalığının (AD) başlangıcını tetikleyebileceğini veya hızlandırabileceğini göstermektedir. Erdogan ve ark.larının yaptığı çalışmada, intraserebroventriküler-streptozotosin (ICV-STZ) ile indüklenen sporadik-AD(bellek bozukluğu) hayvan modelinde, DXP'nin etkilerini incelemiştir. Bu çalışmada DXP'ün sıçanlarda hipokampüsteki nöronal kaybı, kolinerjik eksikliği ve nöroinflamasyonu azalttığı gösterilmiştir. DXP tedavisinin ratlarda ICV-STZ'in neden olduğu hafıza eksikliğini önemli ölçüde önlediğini gösterdiler. Bu bulgular, DXP'nin anti-inflamatuar ve nöroproktif rolü aracılığı ile hafıza bozukluğunun tedavisinde faydalı olabileceğini düşündürmektedir.¹⁵⁰ Çalışmanın sadece farmakolojik hasar mekanizması sonucu oluşan nöronal hasarı kapsamasını çalışmanın eksikliği olarak değerlendirmekteyiz. Travmatik hasar, iskemi/reperfüzyon hasarı, oksidatif hasar vb diğer mekanizmalarla oluşan nöronal hasarlara etkinliğinin değerlendirilmesi gerekmektedir. Yine de TBH sonrası uygulanan etkin nöroprotektif tedavilerin travmatik nörodejeneratif hastalıkları da önleyebileceğini göstermesi açısından önemli kazanımları olmuştur.

Ozdamar ve ark. İse dekspentanolün antioksidan etkisi üzerinden nöroinflamasyonda beyin hasarı üzerine çalışmıştır.¹⁵¹ Zakaria ve ark. DXP'nin nöronlarda iskemi-repuzyon hasarı üzerine araştırma yapmıştır. 2020 yılında Şahin S ve ark.'nın yaptığı çalışmada DXP'nin beyindeki iskemi/reperfüzyon hasarında nöroprektif faydası bildirilmiştir.^{152,153} Literatürde travmatik beyin hasarında DXP'nin nöroprotektif etkisinin araştırılması üzerine yapılan çalışmalar sınırlı ve yetersizdir. Bu durum araştırmamızın özgünlüğünü ortaya koymaktadır. Ayrıca araştırma sonuçlarımızın DXP'nin nöroprotektif etkisinin araştırılacağı çalışmalar için yol gösterici olacağı düşünülmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda deneysel diffüz kapalı kafa travması sonucu oluşan diffüz hasarda dekspantanolün nöroprotektif etkinliği araştırılmıştır. Yapılan histopatolojik ve biyokimyasal analizler sonucunda Travma sonrası dekspantanol alan grup, travma grubu ile kıyaslandığında MDA ve GSH travma sonrası dekspantanol verilen grupta düşük; SOD, CAT ve GSH-Px düzeyleri ise anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ($p<0.05$) TBH MDA düşürerek aşırı peroksidasyon reaksiyonlarını düşürmüş, nükleik asitlerin yıkımının engelleme konusunda anlamlı beklenti oluşturmuştur. SOD, CAT ve GSH-Px düzeylerini artırarak travma sonrası oluşan serbest radikalleri bağlar ve radikallerin sebep olacağı doku hasarını engeller. TBH sonrası beyin ödemi azaltıp, aşırı antiinflamatuvar cevabı azaltarak nöron hasarını azaltır ve nöroprotektif etkinlik gösterir. Histopatolojik ve immünohistokimyasal olarak dekapite rat beyinleri incelendiğinde; TBH'da DXP tedavisi; piamater tabakasında az miktarda konjesyon, hücre infiltrasyonunda, vasküler konjesyonda ve nöron dejenerasyonunda belirgin derecede azalma yaparak belirgin histolojik iyileşme saptandı ve histopatolojik olarak nöroprotektif etkinin anlamlı olduğu bulundu. ($p<0.001$) Bununla birlikte diffüz kafa travmasında travmasının sekonder etkileri üzerinde dekspantanolün olumlu etkisinin olduğunu göstermektedir. Sonuç olarak kafa travması sonrası oluşan sekonder beyin hasarının tedavisinde dekspantenolün yararlı bir seçenek olabileceğini düşünmekteyiz. Dekspantenol'ün kafa travmasında nöroprotektif etkililiğinin araştırılması ile ilgili yapılacak çalışmalarda daha büyük deney grupları ve farklı doz tedavi şemalarının kullanılması faydalı olacaktır. Deneysel modellerle nöroprotektif etkinliği gösterilen DXP'nin yapılacak klinik çalışmalarda da etkinliğinin gösterilmesini umut etmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Kraus JF, Black MA, Hessel M, et al. The incidence of acute brain injury and serious impairment in a defined population. *Am J Epidemiol* 1984; 119:186-201.
2. Binder S, Corrigan J. D, & Langlois, J. A. (2005). The public health approach to traumatic brain injury: an overview of CDC's research and programs. *The Journal of head trauma rehabilitation*, 20(3), 189-95
3. Miller JD, Piper IR, Jones PA. Pathophysiology of head injury. In: Narayan RK, Wilberger JE, Povlishock JT, editors. *Neurotrauma*. New York: McGrawHill; 1996: 61-70.
4. Marmarou A. Traumatic brain edema: an overview. *Acta Neurochirurgia*. 1994; 60: 424-25
5. BELEN D. Kafa Travması ve Melatonin. *Türk Nöroşirürji Dergisi*, 2009, Cilt: 19, Sayı: 2, 105-10
6. Jennet B, Lindsay KW. Kafa travması sıklığı, nedenleri ve sonuçları. Özcan OE, Turgut M, Açıkgöz M (çev.) *Temel Nöroşirürji'den*, 5. Baskı. Ankara, Güneş Kitabevi. 1995; 229-240.
7. Amar AP, Levy ML. Pathogenesis and pharmacological strategies for mitigating secondary damage in acute spinal cord injury. *Neurosurgery* 1999; 44
8. Li GL, Farooque M, Holtz A, Olsson Y. Apoptosis of oligodendrocytes occurs for long distances away from the primary injury after compression trauma for at spinal cord injury. *Neuroscience* 2000; 99: 333-342
9. Maas AIR, Stocchetti N, Bullock R. Moderate and severe traumatic brain injury in adults. *Lancet Neurol* 2008;7: 728-41.
10. Greenberg MS: *Handbook of Neurosurgery*. Thieme New York 2001:677-79
11. Hall ED, Braughler JM. Central nervous system and stroke. II. Physiological and pharmacological evidence for involvement of oxygen radicals and lipid peroxidation. *Free Radic Biol Med* 1989; 6:303-13.

12. Stahel P. F, Shohami E, Yunis F. M et al: Experimental closed head injury: analysis of neurological outcome, blood-brain barrier dysfunction, intracranial neutrophil infiltration and neuronal cell death in mice deficient in genes for proinflammatory cytokines. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2000;20: 369-80.
13. Vinnars E, Hammarqvist F, von der Decken A, et al. Role of glutamine and its analogs in posttraumatic muscle protein and amino acid metabolism. *J Parenter Enter Nutr.*1990; 14: 125-29
14. Park, E, Bell, J. D, & Baker, A. J. (2008). Traumatic brain injury: can the consequences be stopped? *Canadian Medical Association Journal*, 178(9), 1163-1170
15. Jennet WB, Teasdale G: Management of head injury. Philadelphia Davis. 1981
16. Jennett B. Historical perspective on head injury. *Neurotrauma.* 1996; pp3- 11.
17. Erbenli A: History and development of neurosurgery in Anatolia (part one).*Turkish Neurosurgery* 3:1-5, 1993.
18. Paşaoğlu A. Erişkinde Kafa Travmaları. *Temel Nöroşirürji Cilt I, Türk Nöroşirürji Derneği Yayınları* 2005, Ankara; 316-23.
19. Wagner AK AP, Kwasnica C, McCullough EH. Traumatic Brain Injury. In: DX C, editor. *Braddom's Physical Medicine And Rehabilitation*. Fifth ed: Elsevier; 2016. p. 961-97.
20. Kraus JF, McArthur DL, Silverman TA, Jayarama M. Epidemiology of brain injury. Narayan RK (eds), *Neurotrauma*. McGraw Hill Company, New York 1996; 16-17.
21. Gade GF, Becker DP, Miller JD, et al. Pathology and Pathophysiology of Head Injury. In: Youmans Jr. (Eds), *Neurological Surgery*. WB Saunders, Vol 3, Philadelphia 1990: 1987-93.
22. Kraus JF, McArthur DL. Epidemiologic aspects of brain injury. *Neurol Clin* 1996; 14: 435-50.
23. Karasu A, Sabancı P, Cansever T, Hepgül K, Imer M, Dolaş İ. Epidemiological study in head injury patients. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2009;15: 159–63.

24. Gülşen İ, Aycan A, Arslan M, Akyol ME, Sösuncu E. Kafa Travması Nedeni ile Ameliyat Edilen 226 Hastanın Retrospektif Değerlendirilmesi: Epidemiyolojik Çalışma. 2015
25. TÜİK, Trafik Kaza İstatistikleri (Karayolu), 2009; 3.
26. Batjer HH, Loftus CM. Cranial and Cerebral Trauma Section. Textbook of Neurological Surgery 2003;Volume 3, 2795- 2803.
27. Liao LM, Bergsneider M, Becker DP. Volume 3, Chapter 67, Pathology and Pathophysiology of Head Injury. Neurological Surgery Youmans 1998.
28. https://www.uptodate.com/contents/traumatic-brain-injury-epidemiology-classification-and-pathophysiology?search=Hemphill%20JC,%20PhanN&source=search_result&selectedTitle=2~56&usage_type=default&display_rank=2 Son Erişim Tarihi 30.09.2022-17.28
29. Düz E. Deneysel kafa travması modelimde insan umbilikal kordon kanından elde edilmiş kök hücre naklinin ve nimodipinin beraber kullanımının serabral doku iyileşmesi ve nörolojik fonksiyonlara etkisi: Pamukkale Üniversitesi; 2011.
30. Rimel RW, Giordani B, Barth JT, Boll TJ, Jane JA. Disability caused by minor head injury. Neurosurgery. 1981;9:221-228.
31. Textbook of Neurological Surgery. Batjer HH, Loftus CM (eds). Volume 3, X. Cranial and Cerebral Trauma Section; 2003-2795- 2803.
32. Stiell IG, Wells GA, Vandemheen K, Laupacis A, Brison R, Eisenhover MA, et al. Variation in ED use of computed tomography for patients with minor head injury. Ann Emerg Med. 1997;30:14-22.
33. Heegaard WG, Biros MH. Head Injury. Rosen's Emergency Medicine. 8th Edition 2013; 41: 339-67.
34. Wright DW, Merck LH. Head Trauma in Adults and Children Judith E. Tintinalli's Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide 2010; 7(21): 4064-91.
35. Batjer HH, Loftus CM. Cranial and Cerebral Trauma Section. Textbook of Neurological Surgery 2003;Volume 3, 2795- 2803.
36. Gennarelli TA. Mechanism of cerebral concussion, contusion and other effects of head in

37. Hinson HE, Stein D, Sheth KN: Hypertonic saline and mannitol therapy in critical care neurology. *J Intensive Care Med*. 2013 Jan-Feb; 28(1) :3-11
38. Uzan M. Kafa Travmalarının Fizyopatolojisi; 1992:
39. Greenwald BD, Burnett DM, Miller MA. Congenital and Acquired Brain Injury. *Brain Injury: Epidemiology and Pathophysiology. Arch Phys Med Rehabil*. 2003; 84 Suppl 1: 3-7.
40. Miller JD, Piper IR, Jones PA: Pathophysiology of head injury. Narayan RK, Wilberger JE, Povlishock JT (eds). *Neurotrauma. The McGraw-Hill Comp, New York* 1996, pp: 61-70
41. Ergüngör MF. Kafa travmalarında patofizyoloji. Aksoy K, Palaoğlu S, Pamir N, Tuncer N. *Temel Nöroşirürji. Türk Nöroşirürji Derneği Yayınları*. 2005:298–305.
42. McGinn MJ, Povlishock JT. Pathophysiology of Traumatic Brain Injury. *Neurosurgery clinics of North America*. 2016; 27(4):397-407.
43. MF E. Kafa travmalarında patofizyoloji. *Temel Nöroşirürji*. 27. Ankara: Türk Nöroşirürji Derneği Yayınları; 2005. p. 298–305.
44. Marik PE, Varon J, Trask T. Management of head trauma. *Chest* 2002; 122:699–711.
45. Korkmaz Dilmen Ö, Akçıl EF, Tunalı Y. Intensive care treatment in traumatic brain injury. *Turk J Anaesth Reanim* 2015; 43(1): 1-6.
46. Busija DW, Heistad DD. Factors involved in the physiological regulation of the cerebral circulation. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 1984; 101:161-211
47. Marmarou A, Eisberg HM, Foulkes MA, Marshall LF, Jane JA. Impact of ICP instability and hypotension on outcome in patients with severe head trauma. *J Neurosurg* 1991; 75:59–66.
48. Jain K.K. Neuroprotection in traumatic brain injury. *Drug Discovery Today* 2006; 13: 1082–89.
49. Pellegrini-Giampietro DE, Cherici G, Alesiani M, Carla V, Moroni F. Excitatory amino acid release and free radical formation may cooperate in the genesis of ischemia-induced neuronal damage. *J Neurosci* 1990 Mar; 10(3):1035-41.

50. Murr R, Berger S, Schurer L. Relationship of cerebral blood flow disturbances with brain edema formation. *Acta Neurochir* 1993;59: 11-7.
51. Bauma GJ, Muizelar JP, Chol SC, et al. Cerebral circulation and metabolism after severe traumatic brain injury: the elusive role of ischemia. *J Neurosurg* 1991; 75:685-93
52. Penn RD. Cerebral edema and neurological function: CT, evoked responses and clinical examination, in *Advances in Neurology* 1980; 28: 383-99.
53. Weed LH, Mc Kibben PS. Pressure changes in the cerebrospinal fluid following intravenous injection of solutions of various concentrations. *Am J Physiol* 1919; 48:512-30
54. Smith QR. Transport of glutamate and other amino acids at the blood-brain barrier. *J Nutr* 130 (4S Suppl) 2000: 1016–22
55. Whal M, Utenberg A, Baetmann A, et al. Mediators of blood-brain barrier disfunction and formation of vasogenic brain edema. *J Cereb Blood Flow Metab* 1988; 8: 621-34.
56. Alp H. Beyin Ödemi. *Temel Nörosirurji 1*. Baskı, Ankara 1997: 1-15.
57. Yi JH, Hazell AS. Excitotoxic mechanisms and the role of astrocytic glutamate transporters in traumatic brain injury. *Neurochem Int* 2006;48:394–403
58. Dirnagl U, Iadecola C, Moskowitz MA. Pathobiology of ischaemic stroke: an integrated view. *Trends Neurosci* 1999;22: 391–97
59. Dumont RJ, Okonkwo DO, Verma S, Hurlbert J. Acute spinal cord injury, Part I: Pathophysiology mechanisms. *Clin Neuropharmacology*.2001; 24(5):254-264
60. Goforth PB, Ellis EF, Satin LS. Enhancement of AMPA-mediated current after traumatic injury in cortical neurons. *J Neurosci* 1999;19: 7367–74
61. Isaac JT, Ashby M, McBain CJ. The role of the GluR2 subunit in AMPA receptor function and synaptic plasticity. *Neuron* 2007;54: 859–71.
62. Sensi SL, Jeng JM. Rethinking the excitotoxic ionic milieu: the emerging role of Zn(2+) in ischemic neuronal injury. *Curr Mol Med* 2004;4:87–111.

63. Koppenol WH, Moreno JJ, Pryor WA, Ischiropoulos H, Beckman JS. Peroxynitrite, a cloaked oxidant formed by nitric oxide and superoxide. *Chem Res Toxicol* 1992;5: 834–42.
64. Arundine M, Aarts M, Lau A, Tymianski M. Vulnerability of central neurons to secondary
65. Hovda DA, Becker DP, Katayama Y. Secondary injury and acidosis. *J. Neurotrauma* 1991;9: 47-60.
66. Marmarou A, Anderson RL, Ward JD. Traumatic brain tissue acidosis: Experimental and clinical studies. *Acta Neurohir* 1993;57: 60-4.
67. Benveniste, E. N. (1998). Cytokine actions in the central nervous system. *Cytokine & growth factor reviews*, 9(3), 259-275
68. Hickey, W. F., Hsu, B. L., & Kimura, H. (1991). T-lymphocyte entry into the central.
69. Kreutzberg G. Microglia: a sensor for pathological events in the CNS. *Trends Neurosci* 1996;19: 312–18.
70. Raivich G, Bohatschek M, Kloss CU, Werner A, Jones LL, Kreutzberg GW. Neuroglial
71. Nakajima K, Kohsaka S. Microglia: neuroprotective and neurotrophic cells in the central nervous system. *Curr Drug Targets Cardiovasc Haematol Disord* 2004;4:65–84.
72. Dong Y, Benveniste EN. Immune function of astrocytes. *Glia* 2001;36: 180–90.
73. Elkabes S, DiCicco-Bloom EM, Black IB. Brain microglia/macrophages Express neurotrophins that selectively regulate microglial proliferation and function. *J Neurosci* 1996;16: 2508–21.
74. Rostworowski M, Balasingam V, Chabot S, Owens T, Yong VW. Astrogliosis in the neonatal and adult murine brain post-trauma: elevation of inflammatory cytokines and the lack of requirement for endogenous interferon-gamma. *J Neurosci* 1997;17: 3664–74.
75. Lucas S, Rothwell NJ, Gibson RM. The role of inflammation in CNS injury and disease. *Br J Pharmacol* 2006;147:232–40.

76. Csuka, E., Hans, V. H., Ammann, E., Trentz, O., Kossmann, T., & MorgantiKossmann, M. C. (2000). Cell activation and inflammatory response following traumatic axonal injury in the rat. *Neuroreport*, 11(11), 2587-90
77. Lu KT, Wang YW, Yang JT, Yang YL, Chen HI. Effect of interleukin-1 on traumatic brain injury-induced damage to hippocampal neurons. *J Neurotrauma*. 2005; 22:885-95.
78. Shiozaki T, Hayakata T, Tasaki O, Hosotubo H, Fuijita K, Mouri T, et al. Cerebrospinal fluid concentrations of anti-inflammatory mediators in early phase severe traumatic brain injury. *Shock*. 2005;23: 406-10.
79. Kremlev, S. G.& Palmer, C. 2005. Interleukin-10 inhibits endotoxin-induced pro-inflammatory cytokines in microglial cell cultures. *Journal of neuroimmunology*, 162(1), 71-80.
80. Marzatico, F, & Cafe, C. ; 1992. Oxygen radicals and other toxic oxygen metabolites as key mediators of the central nervous system tissue injury. *Functional neurology*, 8(1), 51-66.
81. Braugher, J. M, & Hall, E. D. 1989; Central nervous systems trauma and stroke: I. Biochemical considerations for oxygen radical formation and lipid peroxidation. *Free Radical Biology and Medicine*, 6(3), 289-301.
82. Manwaring JD, Csallary AS. Malondialdehyde containing proteins and their relationship to E. *Lipids Biochem. Biopharmacol*. 1988;23:651-5.
83. A Lewén, M Fujimura, T Sugawara, P Matz, J C Copin, P H ChanOxidative stress-dependent release of mitochondrial cytochrome c after traumatic brain injury, 2001 Aug;21(8):914-20.
84. Tak W Mak, Wen-Chen Yeh, Signaling for survival and apoptosis in the immune system'' *Arthritis Res*,2002;4 Suppl 3(Suppl 3):S243-52.
85. Akkuş, İ. 1995. Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri. Mimoza yayınları, Kuzucular ofset, Konya
86. Malone, W. F. ; 1991; Studies evaluating antioxidants and beta-carotene as chemopreventives. *The American journal of clinical nutrition*, 53(1), 305S-313S.

87. Armstrong, D. 1998. Free radical and antioxidant protocols. Methods in molecular biology, New York, 300
88. Agrawal, A. Timothy, J. Pandit, L.& Manju, M, 2006; Post-traumatic epilepsy: an overview. Clinical neurology and neurosurgery, 108(5), 433-439.
89. Özmen, İ. 2009. Glukoz 6-fosfat dehidrogenaz üzerine bazı sitotoksik kimyasalların etkisi. Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Dergisi, 4(1): 112-119.
90. Gaskin, R.S. Estwick, D. Peddi, R. 2001. G-6-PD deficiency: its role in the high prevalence of hypertension and diabetes mellitus. Ethn Dis, 11: 749-54.
91. Mackness, B. Mackness, M.I. Arrol, S. Turkei, W. Durrington, P.N. 1998. The effect of the human serum paraoxonase 55 and 192 genetic polymorphisms on the protection by high density lipoprotein against low density lipoprotein oxidative modification. FEBS Letters, 423: 57-60
92. Gülcü, F, Gürsu, M.F. 2003. Paraoksonaz ve Aril Esteraz Aktivite Ölçümlerinin Standardizasyonu. Türk Biyokimya Dergisi, 28(2): 45-49
93. Hedrick, C.C. Thorpe, S.R. Fu, M.X. Harper, C.M. Yoo, J. Kim, S.M. 2000. Glycation impairs high-density lipoprotein function. Diabetologia, 43(3): 312-20.
94. Flekac, M. Skrha, J. Zidkova, K. Lacinova, Z. Hilgertova, J. 2008. Paraoxonase 1 gene polymorphisms and enzyme activities in diabetes mellitus. Physiol Res, 57: 717- 26.
95. Sorg, O. 2004. Oxidative stress: a theoretical model or a biological reality? Comptes Rendus Biologies, 327: 649-62.
96. Dündar Y. Aslan R. 2000. Hekimlikte oksidatif stres ve antioksidanlar. Uyum ajans, Ankara, 4-14-22-31.
97. Vinson, J, Hsu, C. Possanza, C. Drack, A. Pane, D Davis, R. & Wang, X, Lipid peroxidation and diabetic complications: effect of antioxidant vitamins C and E. In Free Radicals in Diagnostic Medicine, Springer US,1994, pp. 430-32.
98. Bayhan İ, Travmatik Beyin Hasarı Sonrası Oluşan İmmünolojik, Histolojik ve Oksidatif Değişiklikler Açısından Felbamatın ve levetiresetamın Etkilerinin Karşılaştırılması, Tıp Fakültesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, Malatya, İnönü Üniversitesi -2016

99. Schouten JW, Maas AIR. Epidemiology of traumatic brain injury. In: Bullock MR, Hovda DA (eds). Youmans Neurological Surgery. Volume 4. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2011:3270-6.
100. Greenberg MS. Handbook of Neurosurgery. 7th ed. Kanada: Thieme, 2010:850-929
101. Stein S. Classification of head injury. In: Narayan RK, Wilberger JE, Povlishock JT (eds). Neurotrauma. New York: McGraw-Hill, 1996:31-41.
102. Castillo LR, Robertson CS. Management of intracranial hypertension. Crit Care Clin 2007;22:713-32
103. <https://www.braintrauma.org> Son Erişim Tarihi: 30.09.2022-19.25, Brain Trauma Foundation Guidelines.
104. Emmez ÖH, Egemen E. Kafa içi basınç artışı tedavisinde pratik yaklaşımlar. Yoğun Bakım Dergisi 2010;9:77-84
105. Singhi SC, Tiwari L. Management of intracranial hypertension. Indian J Pediatr 2009;76,519-29.
106. Özdemir ve ark. Deneysel Beyin Yaralanma Modelleri, Türk Nöroşirurji Dergisi, Derleme, 30(2):308-311, 2020
107. Winn HR. Youmans Neurological Surgery. 5th ed. Pennsylvania: Saunders, 2004.
108. Egemen E, Börcek A.Ö; Management of head Trauma, Yoğun Bakım Dergisi 2013;11(1):1-12
109. NR Temkin, MM Haglund, HR Winn, Causes, prevention, and treatment of post-traumatic epilepsy, New Horiz.: 1995 Aug;3(3):518-22.
110. <https://www.vitaminler.com/bilgi-bankasi/b5-vitamini-pantotenik-asit-nedir> Son Erişim Tarihi: 30.09.2022.19.18
111. Doğukan A, Akpolat N, Çeliker H, İlhan N, Bahçecioğlu H, Günel AI. Protective effect of interferon-alpha on carbon tetrachloride-induced nephrotoxicity. *J Nephrol* 2003, 16(1): 81-4.
112. Kim YC, Yim HK, Jung YS, Park JH, Kim SY. Hepatic injury induces contrasting response in liver and kidney to chemicals that are metabolically activated: role of male sex hormone. *TAAP* 2007, 223(1): 56-65

113. Slyshenkov VS, Rakowska M, Moiseenok AG, Wojtczak L. Pantothenic acid and its derivatives protect Ehrlich ascites tumor cells against lipid peroxidation. *Free Radic Biol Med*. 1995; 19:767–72.
114. Kurt A, Astım Modeli Oluşturulan Farelerde Dekspentanolun Antioksidan ve Antiinflamatuvar Etkileri, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, Malatya, İnönü Üniversitesi, 2021.
115. Demiralp T, Şıcanlarda Karbon Tetraklorürün (CCl₄) Böbrekte Oluşturduğu Hasara Karşı Dekspantenolün (Provitamin B₅) Koruyucu Etkisinin Biyokimyasal Açıdan Araştırılması, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Doktora Tezi, Malatya, İnönü Üniversitesi, 2021.
116. Marmarou A, Foda MA, van den Brink W, Campbell J, Kita H, Demetriadou K: A new model of diffuse brain injury in rats. Part I: Pathophysiology and biomechanics. *J Neurosurg*. 1994; 80:291-300,
117. Xiong Y, Mahmood A, Chopp M: Animal models of traumatic brain injury. *Nat Rev Neurosci*. 2013; 14:128-142
118. Porter NA. Mechanisms for the autoxidation of polyunsaturated lipids. *Acc Chem Res*. 1986; 19: 262-68
119. Van Bebber IPT, Boekholz WKF, Goris RJA et al. Neutrophil function and lipid peroxidation in a rat model of multiple organ failure. *J Surg Res* 1989; 47: 471-75.
120. Şimşek F. Serbest Oksijen Radikalleri, Antioksidanlar ve Lipid Peroksidasyonu.
121. Ohkawa H, Ohishi N, Yagi K. Assay of lipid peroxides in animal tissue by thiobarbituric acid reaction. *Anal Biochem*, 1979; 95: 351-58.
122. Sun Y, Oberley LW, and Li Y. A simple method for clinical assay of superoxide dismutase. *Clin. Chem* 1988; 34: 497-500.
123. Paglia D., and Valentine W.N. Studies on the quantitative and qualitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase. *J Lab Clin Med* 1967; 70: 158-69.
124. Aebi H: In Bergmeyer HU (ed.): Methods in enzymatic analysis, Weinheim, Verlag Chemie 1982; 3: 273-82.

125. Lowry O.H, Rosenberg N.J, Farr A.L et al. Protein Measurements with the Fenol Reagent. *J. Biol. Chem.* 1951; 193: 265-75.
126. Abdelhakim Khellaf 1 2, Danyal Zaman Khan 1, Adel Helmy 3 ;Recent advances in traumatic brain injury; *J Neurol* 2019 Nov;266(11):2878-2889.
127. C Hertle, D.N Unterberg, A.W. et al. Clinical review: Traumatic brain injury in patients receiving antiplatelet medication. *Crit Care* 16, 228 (2012).
128. Marmarou A. A new model of diffuse brain injury in rats. Part I: Pathophysiology and biomechanics. *J Neurosurg* 1994;80:291-300
129. Praveen Sripad, Jessica Rosenberg, Frank Boers, Christian P. Filss, Norbert Galldiks, Karl-Josef Langen, Ralf Clauss, N. Jon Shah and Jürgen Dammers, Effect of Zolpidem in the Aftermath of Traumatic Brain Injury: An MEG Study;Case Rep Neurol Med. 2020; 2020: 8597062.
130. Khalili H, Rakhsha A, Ghaedian T, Niakan A, Masoudi M; Application of Brain Perfusion SPECT in the Evaluation of Response to Zolpidem Therapy in Consciousness Disorder Due to Traumatic Brain Injury; *Indian J Nucl Med* 2020 Oct-Dec;35(4):315-320.
131. Dearden NM, Gibson JS, McDowell DG. Effect of high-dose dexamethasone on outcome from severe head injury. *J-Neurosurg.* 1986;64:81–8.
132. G. Lakshmi Prasad ;Steroids for delayed cerebral edema after traumatic brain injury;*Surg Neurol Int.* 2021; 12: 46.
133. Ziebell JM, Morganti-Kossmann MC. Involvement of pro- and anti-inflammatory cytokines and chemokines in the pathophysiology of traumatic brain injury. *Neurotherapeutics.* 2010;7:22–30.
134. Marjani S, Farelerde Kafa Travması Modelinde Doksisisiklinin İnflamasyon Üzerine Etkilerinin İncelenmesi, Tıp Fakültesi, Nöroşiruriji Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, Ankara, Hacettepe Üniversitesi, 2020.
135. Stirling DP, Khodarahmi K, Liu J, McPhail LT, McBride CB, Steeves JD, Ramer MS, Tetzlaff W. Minocycline treatment reduces delayed oligodendrocyte death, attenuates axonal dieback, and improves functional outcome after spinal cord injury. *J Neurosci.* 2004;24:2182–90.

136. Bernardo A, Minghetti L. PPAR-gamma agonists as regulators of microglial activation and brain inflammation. *Curr Pharm Des.* 2006;12:93–109.
137. W Gehring, M Gloor; Effect of topically applied dexpanthenol on epidermal barrier function and stratum corneum hydration. Results of a human in vivo study; *Clinical Trial*; 2000 Jul;50(7):659-63.
138. Ulger Burak, Murat Kapan, Omer Uslukaya, Zubeyir Bozdog, Ahmet Turkoglu, Ulas Alabalık, Akın Onder; Comparing the effects of nebivolol and dexpanthenol on wound healing: an experimental study; *Comparative Study- Int Wound J.* 2016 Jun;13(3):367-71.
139. OguzAbdullah, Omer Uslukaya, Ulas Alabalık, Ahmet Turkoglu, Murat Kapan, Zubeyir Bozdog; Topical N-acetylcysteine improves wound healing comparable to dexpanthenol: an experimental study *Comparative Study-Int Surg-* 015 Apr;100(4):656-61.
140. KübaMC, A Türkoğlu, A Oğuz, MC Tuncer, Ş Kaya Ö Başol, H Bilge, F Tatlı; Comparison of local rosmarinic acid and topical dexpanthenol applications on wound healing in a rat experimental wound model; *Folia Morphol (Warsz)* 2021;80(3):618-24.
141. Eda Yildizhan, Burak Veli Ulger, Murat Akkus, Dilara Akinci, Omer Basol; Comparison of topical sucralfate with dexpanthenol in rat wound model; *Comparative Study Int J Exp Pathol* 2022 Aug;103(4):164-70.
142. Jae Young Shin, Jaeyoon Kim, Yun-Ho Choi, Nae-Gyu Kang, Sanghwa Lee, Dexpanthenol Promotes Cell Growth by Preventing Cell Senescence and Apoptosis in Cultured Human Hair Follicle Cells; *Curr Issues Mol Biol*; 2021 Sep 28;43(3):1361-73.
143. Toplu Y, Sapmaz E, Parlakpınar H, et al. The Effect of Dexpanthenol on Ototoxicity Induced by Cisplatin. *Clin Exp Otorhinolaryngol.* 2016 ;9:14-20.
144. Ozdemir R, Demirtas G, Parlakpınar H, et al. Dexpanthenol therapy reduces lung damage in a hyperoxic lung injury in neonatal rats. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016; 29:1801-07.

145. Xi Zhao, Siqun Zhang, Hongyi Shao; Dexpanthenol attenuates inflammatory damage and apoptosis in kidney and liver tissues of septic mice; *Bioengineered*; 2022 May;13(5):11625-11635.
146. Etensel B, Özkısacık S, Özkara E, Karul A, Öztan O, Yazıcı M, Gürsoy H; Dexpanthenol attenuates lipid peroxidation and testicular damage at experimental ischemia and reperfusion injury; *Pediatr Surg Int*. 2007 Feb;23(2):177-81.
147. Cernak I. Animal models of head trauma. *NeuroRx*. 2005;2:410–422.
148. Ahmet Gülmez A, PK Bektaşoğlu², Töngel Ç, Yaprak A, Türkoğlu ME, Önder E, Berrin, Ergüder İ, Sargon MF, Gürer B, H; Neuroprotective Effects of Dexpanthenol on Rabbit Spinal Cord Ischemia/Reperfusion Injury Model; *World Neurosurg*-2022 Aug 7;S1878-8750(22)01065-8.
149. Karahan G, Kaya H, Eyceyurt RS, Erdoğan MA, Yiğittürk G, Erbaş O; Dexpanthenol reduces fibrosis and aids repair following nerve laceration and neurorrhaphy; *Exp Ther Med*-2021 Mart;21(3):207.
150. Erdogan MA, Yigitturk G, Erbas O, Taskiran D; Neuroprotective effects of dexpanthenol on streptozotocin-induced neuronal damage in rats; *Drug Chem Toxicol*; 2022 Sep;45(5):2160-68.
151. Ozdamar Unal G, Asci H, Erzurumlu Y, Ilhan I, Hasseyid N, Ozmen O; Dexpanthenol may protect the brain against lipopolysaccharide induced neuroinflammation via anti-oxidant action and regulating CREB/BDNF signaling.; *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2022 Apr;44(2):186-193.
152. Zakaria MM, Hajipour B, Khodadadi A, Afshari F; Ameliorating effects of dexpanthenol in cerebral ischaemia reperfusion induced injury in rat brain.; *J Pak Med Assoc* 2011 Sep;61(9):889-92.
153. Şahin S, Deneysel Global Serebral İskemi-Reperfüzyon Hasarında Dekspantenol'ün Beyin Dokusu Üzerine Etkilerinin Araştırılması. Tıp Fakültesi, Beyin Ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, Malatya, İnönü Üniversitesi, 2020.



