T.C.SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
Ankara I. Bölge Genel Sekreterliği
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
ANKARA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
NÖROŞİRÜRJİ ANABİLİM DALI

İNTRAVENÖZ UYGULANAN ALFA-LİPOİK ASİTİN TAVŞANLARDA OLUŞTURULAN DENEYSEL BEYİN ÖDEMİNE ETKİSİ

DR.HALİL KUL

Uzmanlık Tezi

DANIŞMAN
OP.DR. HAYDAR ÇELİK

Ankara-2017

T.C.SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
Ankara I. Bölge Genel Sekreterliği
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
ANKARA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
NÖROŞİRÜRJİ ANABİLİM DALI

İNTRAVENÖZ UYGULANAN ALFA-LİPOİK ASİTİN TAVŞANLARDA OLUŞTURULAN DENEYSEL BEYİN ÖDEMİNE ETKİSİ

DR.HALİL KUL

Uzmanlık Tezi

DANIŞMAN
OP.DR. HAYDAR ÇELİK

Ankara-2017

TEŞEKKÜR

Nöroşirürji eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen başta tez danışmanım Op.Dr.Haydar Çelik olmak üzere, kullandığı her kelimenin hayatıma katığı önemi unutamayacağım, sanatlarının inceliklerini öğretmekten çekinmeyen klinik şefimiz Doç. Dr Mehmet Akif Bayar'a,bu çalışmanın gerçekleştirilmesinde, değerli bilgilerini benimle paylaşan, kendisine ne zaman danışsam bana kıymetli zamanını ayırıp sabırla ve büyük bir ilgiyle bana faydalı olabilmek için elinden gelenden fazlasını sunan Doç.Dr.Ayhan Tekiner'e,nöroşirurji eğitimimde emeklerini esirgemeyen, ailelerinden bir bireymişim gibi bana babacan ve sıcak tavırlarla yaklaşan hocalarım Op Dr Yavuz Erdem, Op Dr Uğur Yaşıtlı, Op Dr Güner Menekşe'ye kısa sürede, önemli tecrübeler kazandıran Doç.Dr.Mete Karatay, Op Dr Cevdet Gökcek hocalarıma, Değerli kıdemli doktor abilerim Op Dr Bülent Gülensoy, Op Dr Tuncer Taşcıoğlu, Yard Doc Dr İdris Sertbaş, Op Dr Tansu Gürsoy'aÇok kıymetli asistan arkadaşlarım, Dr Adem Kurtuluş, Dr M. Emre Yıldırım, Dr M.Onur Özbakır, Dr Serdar Cengiz, Dr Kemal Kantarcı,Dr Burak Yürük, Dr Berkhan Genç'e Teknik destekleri için servis sekreterimiz Ülkü hanım'a yoğun bakım, ameliyathane ve servis hemşire ve personellerine, Ankara EAH Deney Hayvanları Uyg. ve Araşt.Merk. çalışanlarına, Bu günlere gelmemde karşılıksız desteklerini esirgemeyen sevgili annem Ümmügülsüm Kul, babam Emrah kul, kardeşlerim Dr. Şeyma Kul ve Hasan Hüseyin Kul'a ,Tez döneminde oğlumuz Yavuz Selim'in Bakımı gibi zor görevi üstlenen ve manevi desteğini esirgemeyen sevgili ailem Necdet Kekeç, Neriman Kekeç, Fatmanur Kekeç, Betül KekeçTez döneminde gerekli olan sevgi , sabır, kararlılık gibi en önemli erdemleri en doğru zamanda bana aşılayan, hayatımda verdiğim en doğru kararların başında yer alan biricik eşim Dr. Gülnur Kul'a onur duyduğum tüm aileme şükranlarımı sunarım.

Dr. Halil KUL 2017

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR 1

İÇİNDEKİLER 2

KISALTMALAR 3

TABLOLAR LİSTESİ 4

1.GİRİŞ VE AMAÇ 1

2.GENEL BİLGİLER 2

2.1 Tanım: 2

2.2 Tarihçe: 2

2.3 Fizyopatoloji: 3

2.5 TEDAVİ: 22

4.BULGULAR 32

5.TARTIŞMA 35

6.SONUÇ 40

7.ÖZET 41

8.KAYNAKLAR 42

KISALTMALAR

c-AMP	Siklik ADENOZİN 3'-5' Monofosfat
c-GMP	Siklik GUANOZİN "
ADH	Anti Diüretik Hormon
BUN	Blood Urea Nitrogen
BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
GKS	Glaskow Koma Skoru
MTP	Mikro Total Protein
KİBAS	Kafa İçi Basınç Artışı Sendromu
K	Kontrol grubu(travma uygulanmayan ve tedavi verilmeyen deneklerden oluşan grup)
T1	Kafa travması oluşturulup tedavi verilmeyen ve 96 saat sonra sakrifiye edilen deneklerden oluşan grup
T2	Kafa travması oluşturulup travma sonrası 4.. saatte tek doz tedavi verilen ve 96 saatte sakrifiye edilen deneklerden oluşan grup
T3	Kafa travması oluşturulup travma sonrası 4.ve 24. saatte iki doz tedavi verilen ve 96 saatte sakrifiye edilen deneklerden oluşan grup
T4	Kafa travması oluşturulup travma sonrası 4. 24. Ve 72. saatte üç doz tedavi verilen ve 96 saatte sakrifiye edilen deneklerden oluşan grup
T0	Kafa travması olmaksızın 4. 24. Ve 72. saatte üç doz tedavi verilen ve 96 saatte sakrifiye edilen deneklerden oluşan grup

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1**. Endojen antioksidanlar** 12

Tablo 2. Eksojen antioksidanlar 13

Tablo 3. Çalışma gruplarının BOS biyokimya değerleri 32

Tablo 4. incelendiğinde; osmolarite değerleri hasarlı grupta yüksek iken kontrol, tedavi ve travma oluşturulmadan alfa lipoik asit verilen gruplarda ise düşük bulunmuştur. 33

Tablo 5. Çalışma gruplarının osmolarite sonuçları 33

Tablo 6. Çalışma gruplarının beyin yaş ağırlık sonuçları 34

Tablo 7. Çalışma gruplarının beyin kuru ağırlık sonuçları 34

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Santral sinir sistemi hastalıklarında ve travmasında oluşan beyin ödemi; kafa içi basıncını yükseltmekte, etkin bir şekilde tedavi edilmemesi durumunda ise morbidite ve mortalite artışına neden olmaktadır (1-4).

Günümüzde beyin ödemi tedavisinde, en sık 'osmotik diüretik tedavi' kullanılmaktadır(5,6,7). Bu amaçla da en sık kullanılan ajan ise hipertonik bir solusyon olan Mannitoldür. Mannitol, 1962 yılından bu ana beyin ödeminde ve etyolojisi ne olursa olsun KİBAS ta hemen hemen rutin olarak kullanılan bir ajandır. İlk olarak 1962 yılında Wise ve Charter(8) KİBAS da Mannitol ile tedavi metodunu yayınlamışlardır. O yıllardan günümüze kadar olan süre içinde Mannitol ile ilgili birçok araştırma yapılmış, etki mekanizması ve yan etkileri yayınlanmıştır.(9-13).

Diüereze bağlı hipotansiyon, elekrolit bozuklukları, tübüler hasar ve rebaund etki ile kafaiçi basıncını artırması en önemli yan etkilerdir. Özellikle de akut böbrek yetmezliği ve nefrojen diabetes insipitus gelişimi rapor edilmiştir. (2,11,14)

Yine beyin ödemi tedavisinde; BOS boşatılması, barbitüratlar hiperventilasyon sınırlı da olsa kullanılabilmektedir(10,15,18). Halen, bilinen ve kullanılan antiödem tedavi yöntemleri incelendiğinde, beraberinde taşıdıkları olumlu ve olumsuz önleri göz önüne alınarak değerlendirildiğinde; anti ödem tedavinin tam olarak çözüme ulaşmadığı görülmektedir.

Beyin ödeminin geriletilmesinin ve ikincil hasarın önlenmesinin henüz tamamen aydınlatılamamış oluşu; araştırıcıları ve çalışmaları, etkin bir tedavi arayışına yöneltmektedir.(3,18-24)

Yapılan bu deneysel çalışmada, soğuk azot uygulanarak tavşanda travma oluşturulmuş ve intravenöz alfa lipoik asit verilerek, ödemli dokudaki sonuçları araştırılmıştır. İntarvenöz verilen alfa lipoik asit intersitisyel ödemi azaltabileceği düşünülmüştür.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 Tanım:

Tüm dokularda, herhangi bir zedelenmeye karşı ortaya çıkan yanıt şişme şeklindedir ve kendisini bir veya daha fazla doku kesiminde hacimsel artış olarak belli eder. Daha iyi bir tanımlama ile ekstravasküler doku sıvısındaki artış, ödem olarak bilinmektedir. Bu durum, gerek serbest ekstraselüler sıvının tek başına artışıyla, gerekse ekstraselüler ve intraselüler sıvıların birlikte artışıyla karşımıza çıkabilir(25). Fakat klinik olarak 'serebral ödem' terimi, beyin hacmindeki sıvı içeriğinin artışını ifade etmektedir. Beynin hacimsel artışı, patofizyolojik koşullar göz önünde bulundurulduğunda, serebral kan akımındaki artıştan kaynaklanabileceği gibi doku sıvılarındaki artıştan da kaynaklanabilir. Bu iki mekanizma sonucunda beyindeki vasküler yaralanmaya bağlı olarak kafaiçi basınç artışı ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle klinik belirtileri ortadan kaldırabilmek için de serebral ödem oluşumundaki dinamiği, vasküler geçirgenlik ve vazomotor fonksiyonlardaki değişiklikleri çok iyi anlamak gerekmektedir(1,5,11,12,14,19,20,25-29).

2.2 Tarihçe:

Ödem, yunanca şişme anlamına gelen, bir kelimeden türemiştir. Kafatası kırıkları ile birlikte beynin şişmesinin olduğunu da ilk ele alan yunanlı yazarlardır. Hippocrates, 'kafa travmaları' adlı çalışmasında, travmadan sonraki ilk üç gün içinde gelişen inflamasyon, kanama veya doku şişmesinin neden olabileceği beyin yaralanmasını önlemek için, trepanasyon yapılmasını savunuyordu. Kutsal hastalık adlı çalışmasında ise uzamış epileptik aktivite, serebro-vasküler şişme ve beyin şişmesi arasındaki ilişkiden de bahsetmişti(30).

1761'de morgagni(31), sol tarafında kapsüler infarkt, afazi ve hemiplejisi olan bir hastada, vazojenik ödeminde olaya eşlik ettğini bildirdi. Monro(24) 1783 'de basılan 'sinir sisteminin yapısı ve fonksiyonları ile ilgili gözlemler' adlı yazısında vazojenik ödemden bahsetmiştir. 1908'de, Harvey Cushing, ağır kafa travmalarına eşlik eden, beyin şişmelerini ve tedavilerini geniş şekilde ele almıştır. 1919'da Weed ve Mc Kibben

(33) değişik osmolaritelerdeki sıvıların beyin ödemindeki etkilerinin deneysel olarak araştırmışlardır. 1966 yılında ise Igor Klatzo (34) vazojenik ödemi tanımlamış; vazojenik ve sitotoksik ödemin patofizyolojik mekanizmalarını ayrıntılı bir şekilde açıklamıştır. 1979 yılında ise, Miller(35) sınıflandırmayı genişleterek, hidrostatik ödemi tanımlamıştır. Bu tanımlamada, damar duvarının iki trafı arasındaki Starling dengesinin bozulması ile hipoosmolar taraftan hiperosmolar tarafa sıvı geçmesinin patolojinin esasını oluşturduğunu ortaya koymuştur.

2.3 Fizyopatoloji:

Beyin ödeminin birçok patofizyolojik tanımları yapılmıştır. Vazojenik ve sitotoksik ödemin patofizyolojiler ilk kez Klatzo tarafından tanımlanmıştır(34,36). Klatzo, vasküler permeabilite artışı sonucu, ekstravasküler alanda sıvı birikimi ile hücre membranlarındaki defektler yada membran iyon pompasındaki fonksiyon bozuklukları sonucu zarar gören hücrelerin şişmesi arasındaki farklılığı ilk vurgulayan araştırmacıdır. Vazojenik ödem terimi, esas olarak intravasküler alandan intersitisiuma büyük oranda protein ve çözünür maddelerin geçişi ile karakterize olan, kan beyin bariyerinin bütünlüğünün kaybını ifade eden olaydır. Kan-beyin bariyerinin bütünlüğünün bozulmasına, osmotik ve onkotik gradient değişiklikleri eşlik eder ve dokuya sıvı geçişleri kolaylaşır.(25,35)

Bu tanımlamanın aksine, Schutta ve arkadaşları(37), ekstravasküler alana sıvı hareketinde, izole hidrostatik basınç gradienti üzerinde durmuşlardır. Starling yasalarına göre, dokuya sıvı giriş-çıkışı, damar içindeki hidrostatik basıncın kanın sıvı kısmını dışarıya itmeye çalışması ve kolloid ozmotik basıncın aynı sıvıyı damar içinde tutmaya çalışması ile dengelenmektedir. Hipertansiyon ve vasodilatasyon artan hidrostatik basınç, vasküler alandan sıvı kaybına neden olabilmektedir. Akut beyin örselenmesinde ortaya çıkan serebrovasküler dolaşımdaki otoregülasyon bozukluğu, lokal ya da regional bir ödem gelişmesine yol açar. Buna ek olarak, kitlesel lezyonların çıkarılmasını takiben oluşabilen ani intrakranial dekompresyon vasküler intramural basınç gradientinde artışa neden olarak sıvının ekstravazyonuna yol açabilir.

Bunlar, hidrostatik kuvvetler sonucu oluşan serebral ödem örneklerinin en sık gözlenen şekilleridir (25,38). Hidrostatik kuvvetlere, bir de protein ve iyonların sızmasına bağlı olarak ortaya çıkan plasma kolloid osmotik basıncındaki azalma da eşlik ederse oluşan sinerjik etki ile sıvı kaybı ciddi boyutlara ulaşabilir (25). Hücresel şişme ile ortaya çıkan beyin ödemi, sitotoksik ödem olarak tanımlanır (1,25,28,34,39,40). Hücre hacminin artmasıyla, doku sıvı miktarındaki artışı yansıtır. Bu tip ödem, hücre membranı iyon pompası fonksiyonunun kaybı ile karakterizedir (25,34). Hücre sıvı dengesinin korunmasında önemli olan iyonlara ait gradientin sağlanması esas olarak oksijen bağımlı Na+/K+ iyon oranı ve ATPase ile gerçekleşebilir. Hücrenin hipoksik kaldığı koşullarda oksidatif fosforilasyonun gerçekleşmesi bozulacağından ATP üretimi azalır, sonuç olarak intrasellüler sodyum konsantrasyonu artar. Buna bağlı olarak, su da osmotik gradient doğrultusunda hücre içine geçer ve hücresel şişme gerçekleşir. Bu arada, kalsiyumun da hücre içine girmesi ile membran fonksiyon bozukluğu daha da belirginleşir. Bu ödem tipi, hipoksi ve iskemi sonrası sık gözlenir. Stroke ve travmatik beyin zedelenmesini takip eden dönemlerde de ortaya çıkan en önemli olaydır. Hidrostatik kuvvetlerin yanı sıra kolloid osmotik basınçta sıvıların intravasküler-ekstravasküler bölümler arasındaki hareketlerine etki eder (25). Normal koşullar altında serebrovasküler endotel, intravasküler alanla interstisyel alan arasında bir tampon görevi görür. Serum osmolaritesindeki önemli değişiklikler santral sinir sistemi üzerinde büyük etkiler yaratmaz. Gerçekte, kan-beyin bariyerinin önemli bir fonksiyonu da çok sıkı bir düzenlemeye sahip olan beynin iç ortamını organizmadaki sıvı elektrolit dengesinde ortaya çıkabilecek dalgalanmalardan korumaktır.

Yapılan çalışmalar; serum sodyum konsantrasyonun bağlı olan serum osmolaritesinin beyin ödemi oluşumu için kritik bir eşik değer taşıdığını ortaya koymaktadır(25,43). Hipoosmolarite süresi de transvasküler sıvı geçişini etkiler. Bu nedenle gerek hiponatreminin derecesi gerekse hiponatreminin devam süresi, ödem gelişimine birlikte aracılık etmektedir. Bu tür ödeme eşlik eden hiponatreminin derecesi, genellikle bir endokrinopati ile yakından ilişkilidir. Buna en iyi örnek uygunsuz ADH salınımıdır.

a.Ödem sıvısının özellikleri : Ödemli beyin dokusunun kimyasal bileşiminin belirlenmesi, Değişik ödem tiplerinin ayırt edilmesinde önemlidir. Kimyasal analiz yöntemi ile ödem sıvısının elektrolit ve protein içeriği saptanabilir (44,45). Bu yaklaşım doku tarafından emilen sıvının niteliği, başka bir deyişle plazma türevi, plazma ultrafiltratı ya da plazma ile ilintisiz bir sıvı özelliği taşıdığına karar vermek açısından önem taşır (45). Su içeriğinin ölçülmesi ödem varlığının doğrulanmasında hassas bir ölçüttür (39,46). Örnek beyin dokusunda ödem varlığı ve miktar tayini için en kolay ve en çok kullanılan yöntemlerin başında yüzde kuru ağırlık ölçümü gelmektedir.

Vazojenik ödeme bağlı sıvı ve elektrolit değişiklikleri ağırlıklı olarak hasarlı hemisferin beyaz cevher hücre dışı mesafesi ile sınırlıdır. Deneysel olarak ilk üç günde su içeriğinde artış, sodyum düzeyinde yükseliş ve potasyum düzeyinde düşüş gözlenir(47). Bu değişiklikler, plazmanın elektrolit içeriğini yansıtan yüksek sodyum ve düşük potasyum içerikli sıvının bölgeye sızması ile uyumludur (29).

Damar dışına sızan sıvıda protein varlığı, vazojenik ödem ile ilgili ilk çalışmalarda gösterilmiştir (29). Beyin dokusuna serum proteinlerinin sızması, önemli ölçüde doku su miktarından bağımsızdır(28). Ödemin en yüksek olduğu dönemde, ödem sıvısındaki protein miktarı, su artışına oranla beklenenden daha az düzeydedir. Bu ya proteinin metabolik yoldan bir tahliyesi, ya sadece suyu kapsayan hücre içi bir birikim ya da bu iki sürecin bir bileşimi şeklinde olabilir (48,49).

b.Kan-Beyin Bariyeri Fizyolojisi: Beyni diğer organlardan farklı kılan anatomik ve fizyolojik özelliklerden, belki de en önemli olanı özel yapıdaki damar sistemi ve vasküler yüzeyleridir. Bu yüzey, esas olarak sıvı ve çözülebilen maddelerin sistemik dolaşımdan intersitisyuma sınırsız geçişine karşı bir bariyer olarak görev yapar. Kan Beyin Bariyeri, ilk defa 19. Yüzyılda yaşamış bir bakteriolog olan Paul Erlich' in çalışmaları ile gündeme gelmiştir. Araştırıcı kullandığı boya maddesini intravasküler olarak uyguladıktan sonra, beyin dışında bütün organların boyandığını gözlemlemiştir (50). 1913 yılında Erlich'in öğrencisi olan Edwin E. Godman'ın trypan mavisini intratekal vermesi ile beynin boyandığını fakat boyanın kan akımından beyne geçmediği anlaşılmıştır (50). Kan Beyin Bariyeri, beyin ekstraselüler ortamının sıkı bir şekilde düzenli olmasını sağlayan sistemdir. Nöronların elektrofizyolojik güçlerini sürüdürebilmeleri için elektrolit dengesinin sabit tutulması gerekmektedir. Beynin özel

yapıdaki vasküler endoteli sayesinde iyon trasportunu ve beyin fonksiyonları için gerekli metabolitlerin iki yönlü hareketini yönetme yeteneğidir. Dolaşımla beyin dokusu arasındaki, iyon, metabolik maddeler ve sıvı değişimleri esas olarak kapiller damarlar boyunca gerçekleşir. Az miktarda küçük venüller ve arterioller düzeyinde de bu değişim olabilir (51,52). Kapillerlerin sınıflandırılmasında, ultrastrüktürel özellikleri kullanılır (53). Mikrovasküler kan beyin bariyerinin ultrastrüktürel yapısı incelendiğinde; endotel hücreli pentalaminar sıkı bağlantılar, devamlı kapiller bazal membran, endotelial hücrelerin mikropinositik aktivitelerin kısıtlılığı, endotel hücrelerinin bol miktarda mitokondria içermeleri, endotel hücrelerinde fenestrasyonların olmaması, kapiller bazal membranların astroglial uzantılarla sıkı şekilde desteklenmiş olduğu gözlenmektedir.

Bu özelliklerin yanında endotel hücreleri içindeki vezikül sayısı diğer hücrelere göre göreceli olarak daha düşüktür. Sıkı bağlantıların yapısı ve vezikül sayısındaki kısmi azlık gibi iki özellik serebrovasküler endotel permeabilitesinin çok düşük olduğunu göstermektedir. Beyin kapiller endotel membranı, yarı geçirgen bir lipid membran olarak işlev görür. Böylece O2, CO2 gibi gazların, yağda eriyen moleküllerin geçişine izin verir. Oysa polar maddeler ve büyük moleküller geçemezler. Maddelerin pasif difüzyonla beyne geçebilmesi de büyük oranda moleküler boyutları, elektrik yükleri ve yağda eriyebilmeleri gibi fiziksel özelliklerine bağlıdır. Bir maddenin yağda çözünür olması onun kan beyin bariyerinden geçmesini sağlayan en önemli kimyasal özelliğidir. Yağda çözünürlük ise, su-yağ dağılımı kat sayısı ile ölçülür. Aminoasitler, glikoz, biyojenik aminler ve diğer esansiyel besinler membran transportörleri diye bilinen bir sistemle kan beyin bariyerini geçebilirler (25,54). Transportta görevli taşıyıcı moleküllerin ve membrana bağlı enzimlerin dağılımında, beyindeki kapiller endotel, belirgin bir şekilde apikal-bazal farklılık gösterir. Normal koşullar altında diğer organlardaki endotelden farklı olarak, beyin kapiller endoteli ilk kez Erlich tarafından tanımlanmış olan transendoteliyal makromoleküler transportu baskılaybilme yeteneğindedir (25,55). Ancak son yıllarda yapılan çalışmalar, beyin endotelindeki porların açık olmadığı, fakat c-AMP (Siklik Adenozin 3'-5' Monofosfat), c-GMP (Siklik Guanozin 3'-5' Monofosfat), protein kinaz C ve araşidonik asit gibi sekonder haberci sistemler aracılığı ile uyarılabileceği gösterilmiştir. Yine impermeabilitenin devamlılığının, Ca++ protein kinaz II'ye bağımlı Ca++ calmodulin olabileceği de ileri

sürülmüştür. Bu da beyin endotelinin fizyolojik olarak da açılabileceğini telkin ederken henüz tam açıklığa kavuşmamıştır.

c.Kan-Beyin Bariyeri Fonksiyon Bozuklukları Mekanizmaları: Serebral ödemin gelişmesinde aşağıdaki öncelikli olayların gerçekleşmesi gerekmektedir (54),

a- Kapiller seviyede serebrovasküler permeabilitede artma

b- Kan sıvısının vasküler bölümden interstisiuma geçişini artıran hidrostatik basınç artışı,

c- Sıvının ekstravazasyonunu artıran kolloik osmotik basınçda azalma

d- Damar dışına çıkan sıvının ekstravasküler alanda birikmesi

Bu bahsedilen mekanizmalar içinde serebrovasküler permeabilitenin artışı serebral ödemin bilinen en önemli nedenlerindendir (25). Herhangi bir beyin örselenmesi sonrası ortaya çıkan, serebrovasküler permeabilite artışı şu mekanizmalarla açıklanabilir;

a- Endotel hücreler arasındaki tight junction' ların kesintiye uğramaları ve ayrılmaları,

b- Vesiküler transportun artması,

c- Transendotelial kanalların veya porların genişlemesi,

d- Endotel hücre membranlarının biyokimyasal veya yapısal değişikliği.

e-

d.Kan Beyin Bariyeri Fonksiyonunun Kimyasal Kontrolü: Periferik dolaşımdaki vasküler permeabilite defektlerinin kimyasal aracılarla gerçekleştiği bugün bilinmektedir. Kimyasal mediatörlerin, endotelial fonksiyonlar üzerine direkt etkilerinin yanı sıra, vasomotor etkinlik de gösterdikleri bilinmektedir. Serebral hipoksi, iskemi ve travmalar gibi bir çok beyin zedelenmelerinde, Arachidonic asit salınımı gerçekleşmektedir. Bunun da serebral ödem gelişmesine en az iki şekilde neden olduğu bilinmektedir (25,54). Öncelikle bu yağ asidi Ampholytic özelliği nedeniyle fosfolipit tabakaya hızla girmekte ve de bu membranın fonksiyonel özelliklerini değiştirebilmektedir. İkinci olarak da endotele lökosit adhezyonu ve penetrasyonu artmakta bu da endotelin zedelenmesine neden olmaktadır.

Arachidonic asit metabolitleri, özellikle de lökotrienler, kan-beyin bariyeri fonksiyon bozukluklarında potansiyel mediatörler olarak bilinmektedir (25,56). Aynen arachidonic asit gibi, kan beyin bariyeri üzerine olan etkilerini, vazomotor regülasyonu direkt etkileyerek, lökositleri aktive ederek veya lökositlerin endotele yapışmasını artırarak veya direkt olarak endoteliyal permeabiliteyi artırarak gerçekleştirebilir.

Bradikinin, plazma proteazlarına ait kinin sisteminin önemli bir komponentidir ve kan beyin bariyeri fonksiyonunu etkilemektedir (25,36,57). Bradikinin serebrovasküler permeabiliteyi, büyük moleküler maddlere ve suya karşı, artırmakta ve güçlü bir arteriel dilatatör olarak görev yapmaktadır. Bu etkiyi de sıkı bağlantıları açarak gerçekleştirdikleri düşünülmektedir.

Vazoaktif aminler, histamin ve seratonin de permeabilite artırıcı ve vazodilatatör etkiye sahiptirler. Bu aminlerin hücresel kaynakları, damar duvarı, nöronlar, mikroglin ve perivaskuler mast hücreleridir. Gerek histamin, gerekse de serotonin vasodilatasyon yaparlar ve pial damalarda vaskuler permeabiliteyi artırırlar. Histamin, kan-beyin bariyeri fonksiyon bozukluğunda rolü olduğuna dair veriler yetersizdir (58). H1 ve H2, histamin reseptör antagonistleri uygulayarak yapılan çalışmalar göstermişlerdir ki, ışınlama sonrası ve perinatal pnömotoroksta gözlenen beyin ödemi, bu antagonistlerle azaltılabilmektedir. Demopoulos ve arkadaşları bazı nedenlerden dolayı, santral sinir sisteminin serbest radikallere karşı fazla duyarlı olduğunu öne sürmüşlerdir (59). Bu nedenler;

1.Santral sinir sistemindeki hücre membranı lipidleri doymamış yağ asitleri ve kolesterolden zengindir. Bu nedenle de serbest radikallere de duyarlıdır. Beyin, radikallere karşı koruyucu enzimlerden yoksundur.

2.Beyinin demir konsantrasyonu yüksektir bu da serbest radikal oluşumunu artırıcı bir özelliktir (59). Serbest oksijen radikali oluşumu başladıktan sonra kendiliğinden yayılan bir olaydır. Bu olay oksijen ve demirin varlığında daha da şiddetlenmektedir. Beyin ödeminin tedavisi için bu radikallerin başlattığı katabolik olayın durdurulması gerekmektedir. Birçok deneysel çalışma, beyin ödeminin azaltılmasında ve iskemi yada travmaya takiben nörolojik fonksiyonların düzeltilmesinde serbest radikal temizleyicilerinin yararlı olacağını vurgulamaktadır (60).

e.Serbest Radikal Oluşumu Ve Lipid Peroksidasyonu

Son yıllarda serbest radikallerin nöral doku iskemisini takiben meydana gelen patolojik değişikliklerden sorumlu olabildiği gösterilmiştir(61). Serbest radikal; dış yörüngesinde çiftlenmemiş serbest elektron bulunduran kimyasal bileşiktir. Bu elektron başka biyolojik moleküllere kolayca aktarılarak oksidasyona yol açar. Serbest radikaller normal koşullarda mitokondride oluşur ve antioksidan sistemler ile zararlı etkileri engellenir(62). Serbest radikallerin aşırı artışı, antioksidan sistemlerin yetersiz kalmasına ve hücre ölümüne neden olur(61,62). Hasara uğramış sinir sisteminde , travmadan birkaç dakika veya saatler sonra birçok sebepten dolayı süperoksit radikali oluşur. Bu mekanizmalar; arasidonik asit kaskadı, biyojenik amin nörotransmitterlerin otoenzimatik otooksidasyonu, mitokondrial ksantin aksidaz aktivasyonu ve ekstravaze hemoglobin oksidasyonudur. Hücrenin maruz kaldığı iskemi ve bunu takip eden reperfüzyon esnasındaki serbest oksijen radikali artışı karşısında, endojen antioksidanlar, serbest oksijen radikal temizleyicileri ve peroksidazlar yetersiz kalmaktadır(61). Süperoksit radikali (O2-) oksijen molekülünün bir elektron alarak redükte olması sonucu oluşur. Süperoksit dismutaz(SOD) enzimi ile H2O2'ye (Hidrojen peroksit) çevrilir, bu ise katalaz yardımı ile H20 ve O2'ye dönüştürülür. Hidrojen peroksit (H2O2) genellikle iki süperoksit radikalinin birbiriyle reaksiyona girmesi sonucu oluşur. Zayıf oksidan ve zayıf redüktandır. Elektronları çiftlenmiş olduğu için serbest radikal olarak kabul edilmez. Fe+3 varlığında hidroksil radikalinin oluştuğu reaksiyona prekürsörlük etmesi nedeniyle önemlidir(63,64). Hidroksil radikali (OH) hidrojen peroksite bir elektron ilavesi veya oksijen molekülüne 3 elektron verilmesiyle oluşur. Bilinen en güçlü oksidan radikaldir, küçük miktarlarda bile bulunduğu yerde aşırı hasar yapabilir(63). Nitrojen dioksit (NO2) ve Nitrik oksit tek sayıda elektron içerirler ve radikal olarak kabul edilirler. NO; süperoksit radikali ile reaksiyona girerek bir ara basamak ürünü olan peroksinitriti (ONOO-) oluşturur. Peroksinitrit güçlü oksidan özelliği ile birçok biyolojik molekülde hasar meydana getirir (65). Aktive olmuş nötrofillerce olusturulan hipoklorik asit (HOCl) güçlü bir oksidandır ve demir bağımlı veya bağımsız reaksiyonlarla hidroksil radikalini oluşturulabilir(35). Endotel

hücreler, nötrofiller, makrofajlar ve mikroglialar süperoksit ve nitrik oksit olmak üzere iki şekilde radikal oluştururlar(65). Lipid, nükleik asit, karbonhidrat veya protein gibi biyolojik moleküllere okside edici bir radikalin etki etmesiyle karbon merkezli radikaller oluşur ve O2 ile birleşerek peroksil radikalini (ROO.) oluşturur ki bu radikal lipid peroksidasyonun başlamasına neden olur(35). Serbest demir veya demir şelatları iki seviyede serbest radikal oluşumunda etkili olur. Bunlardan birincisi süperoksit iyonu oluşumunda Fe+2 nin otooksidasyonu olup, ikincisi ise Fe+2'nin H2O2 varlığında okside olup hidroksil iyonu oluşumuna sebep olmasıdır(65). Serbest radikaller hücreyi oluşturan tüm yapılarla reaksiyona girebilirler ancak bu etkileşime en hassas yapılar lipidlerdir(63). Yüksek oranda poliansatüre yağ asidleri içeren hücre membranının yıkılması, serbest radikallere bağlı nöronal hasar oluşmasının en önemli aşamasıdır(66). Serbest yağ asitlerinin serbest radikal ile oksidasyonu "lipid peroksidasyonu" olarak adlandırılır. Lipid peroksidasyonu, radikallerin ortaya çıkması ve doymamış yağ asitlerinin bir hidrojen atomu alması ile başlar. Oksijen molekülü ile birleşerek peroksil radikalini oluşturur. Peroksil radikali, yağ asidinden bir hidrojen daha kopararak reaksiyonun zincir seklinde devamına neden olur. Lipid peroksidasyonu bir kez başladığında, demir özellikle lipid hidroperoksitleri oluşumunda önemli rol oynar. Fe+2; Fe+3 ve demir selatları ile reaksiyona girerek yeni radikallerin oluşmasına neden olur(61). Hücre membranında meydana gelen lipid peroksidasyonu membran lipoproteinlerinin oksidasyonu ve yapısal bütünlüğün bozulmasına yol açarak, anormal iyon girişiyle birlikte hücre ölümüne neden olur. Bu olayın kontrol edilememesi halinde oluşan zincir reaksiyon ile hücresel ölümün yayılması ortaya çıkar(65). Ayrıca oluşan lipid peroksidasyonu ile birlikte mikrovasküler endotel hasarı oluşarak kan beyin bariyerinin bozulduğu deneysel çalışmalarda gösterilmiştir(62). Lipid peroksidasyonun en belirgin ürünü olan malondialdehit (MDA) aynı zamanda lipid peroksidasyonunu belirlemede kullanılır. MDA oluşum yerinden kolayca difüze olur. Membran yapısındaki lipid ve proteinlere çapraz bağlanarak membranın kendine özgü özelliklerin değişmesine yol açar ve permeabiliteyi bozmaktadır.Vücutta aşırı serbest radikal oluşumunu engelleyen ya da oluşmuş olan serbest radikalleri yok etme işlevine sahip bir çok antioksidan mekanizma mevcuttur. Bunlar; süperoksid dismutaz, glutatyon peroksidaz, katalaz gibi reaktif O2 radikallerini daha az toksik ürünlere dönüştüren antioksidan enzim sistemleri, _-tokoferol, askorbat, ürik asid, glutatyon, betakaroten

gibi radikal nörtralizatörleri ve Haber-Weiss reaksiyonunu katalize eden demir ve bakırı baglayan ferritin, transferin, serüloplazmin gibi reaktif oksijen radikallerinin oluşumunu ve yayılmasını engelleyen, ayrıca mitokondride oluşan radikalleri suya indirgeyen sitokrom oksidaz gibi antioksidan sistemlerdir(67)

f. Antioksidan Savunma Sistemleri

Normal fizyolojik koşullarda hücreler, oluşan serbest radikal ürünleri ve peroksitler gibi moleküllerin neden olabileceği oksidatif hasara karsı antioksidan savunma sistemleri tarafından korunur.

Antioksidanlar etkilerini baslıca iki şekilde gösterirler (68):

1. Serbest radikal oluşumunun önlenmesi:

a) Başlatıcı reaktif türevleri uzaklaştırıcı etki,

b) Oksijeni uzaklaştırıcı veya konsantrasyonunu azaltıcı etki,

c) Katalitik metal iyonlarını uzaklaştırıcı etki.

2. Oluşan serbest radikallerin etkisiz hale getirilmesi:

a) Toplayıcı (scavenging) etki: Reaktif oksijen türevlerini etkileyerek onları tutma veya çok daha az reaktif başka bir moleküle çevirme. (örneğin; antioksidan enzimler)

b) Bastırıcı (quencher) etki: Reaktif oksijen türevleri ile etkileşip onlara bir proton ekleyerek aktivitelerini azaltma veya inaktif hale dönüştürme (örneğin; flavinoidler, vitaminler)

c) Onarıcı (repair) etki

d) Zincir kırıcı (chain breaking) etki: Reaktif oksijen türevlerini ve zincirleme reaksiyonları başlatacak diğer maddeleri kendilerine bağlayıp zincirlerini kırarak fonksiyonlarını önleyici etki. (örneğin; hemoglobin, seruloplazmin, mineraller) Antioksidanlar; endojen ve ekzojen kaynaklı olmak üzere başlıca iki grupta sınıflandırılabilir.

ENDOJEN ANTİOKSİDANLAR		
Enzimatik Antioksidanlar	**Enzimatik Olmayan Antioksidanlar**	
	Makromoleküller	**Mikromoleküller**
Süperoksit Dismutaz (SOD)	Seruloplazmin	Vitamin E
Katalaz (CAT)	Transferin	Vitamin C
Glutatyon Peroksidaz (GSH-Px)	Ferritin	Vitamin A
Glutatyon Redüktaz (GR)	Hemoglobin	Tiyol içerenler:
Glutatyon-S-transferaz (GST)	Miyoglobin	• Glutatyon
Mitokondrial sitokrom oksidaz		• N-asetil sistein
Hidroperoksidaz		• Metiyonin
		• Kaptopril
		Glukoz
		Ürik asit
		Bilirubin
		Albumin
		Ubiquinon
		Melatonin
		Selenyum
		Lipoik asit

Tablo 1**. Endojen antioksidanlar**

EKSOJEN ANTİOKSİDANLAR	
Ksantin oksidaz inhibitörleri	Trolox-C
Allopurinol	Endojen antioksidan aktiviteyi artıran maddeler. • Ebselen, Asetilsistein
Oksipurinol	
Folik asit	Non-enzimatik serbest radikal toplayıcıları • Mannitol, DMSO
- NADPH oksidaz inhibitörleri	
Adenozin	Demir selatörleri • Desferroksamin • Dimetiltiyoüre
Lokal anestezikler	
Kalsiyum kanal blokörleri	
Non-steroid antiinflamatuarlar	Sitokinler • TNF, İnterlökin-1
- Nötrofil adezyon inhibitörleri	
- Soya fasulyesi inhibitörleri	Barbitüratlar
- Rekombinant human-SOD	Flavonoidler

Tablo 2. Eksojen antioksidanlar

g. Enzimatik Olmayan Antioksidanlar

Vitamin C (Askorbik Asit: AA)

Askorbik asit; kollagen sentezi, demir emilimi ve hücrelerin redoks durumunun devamlılığı için gerekli, suda çözünen, düşük molekül ağırlıklı bir antioksidandır(69). Prokollagen, katekolamin ve karnitin biyosentezi için kosubstrat olarak rol oynamaktadır (69). Organizmada birçok hidroksilasyon reaksiyonlarında güçlü bir indirgeyici ajan olarak görev yapan Vitamin C; birçok reaktif oksijen türevini (OH·, ROO·, O2· -, HOCl ve O3), reaktif nitrojen türevlerini (ONOO-) ve antioksidan

kaynaklı radikalleri (alfa-tokoferoksil ve ürat radikalleri) toplayıcı etkiye sahip güçlü bir antioksidandır. Askorbik asit bu radikallerle reaksiyona girerek, bir ara ürün olan semidehidroaskorbat aracılığıyla metaboliti olan dehidroaskorbik asidi (DHA) oluşturur. Vitamin C ayrıca tokoferoksil radikalinin alfa-tokoferole indirgenmesini de sağlayarak E vitamininin rejenerasyonunda da görev almaktadır. Böylece E vitamini ile birlikte etkin bir şekilde LDL' yi oksidasyona karsı korumaktadır. C vitamini yüksek ve fizyolojik konsantrasyonlarda antioksidan etki gösterirken, düşük konsantrasyonlarda Na+K+-ATPaz aktivitesini azaltır ve membran fosfolipid yapısını değiştirerek lipid peroksidasyonunu artırır. Bu şekilde C vitamini doza bağımlı olarak paradoksal bir etki göstermektedir (70).

Vitamin E (alfa-tokoferol)

Vitamin E, lipid fazda çözünen zincir-kırıcı etkiye sahip bir antioksidandır. E vitamini aktivitesine sahip 4 tokoferol ve 4 tokotrienol bulunmaktadır. Dokularda Vitamin E aktivitesinin yaklaşık %90'ından sorumlu en aktif ve en yaygın formu alfa-tokoferol' dur. Yapısında izoprenoid yan zinciri bulunan vitaminin aktif kısmını fenolik hidroksil grubuna sahip olan aromatik halka oluşturur ve antioksidan özelliği bu gruptan kaynaklanır (71). Güçlü bir antioksidan olan E vitamini hücre membran fosfolipidlerinde bulunan poliansature yağ asitlerini serbest radikal etkisinden koruyan ilk savunma hattını oluşturur. Vitamin E; süperoksit, hidroksil radikali, singlet oksijen, lipid peroksit radikali ve diğer radikalleri indirger. Vitamin E peroksitlerin yapımını engellerken, GSH-Px ise oluşan peroksitleri ortadan kaldırdığı için bu iki antioksidan birbirini tamamlayıcı etkiye sahiptir. Alfa tokoferol lipid peroksil radikalleri ile reaksiyona girerek lipid hidroperoksid ve tokoferoksil radikalini oluşturur. Böylece lipid peroksidasyonunun ilerleme ve yayılmasını önler. Bu sırada oluşan tokoferoksil radikali stabil bir moleküldür. Lipid peroksidasyonunu başlatacak kadar reaktif olmayan bu radikal glukuronik asit ile konjuge edilerek safra yoluyla atılmaktadır (71).

Vitamin A (beta-karoten)

Vitamin A'nın metabolik öncül maddesi olan beta-karoten, plazmada alfa-tokoferole
oranla çok düsük düzeylerde bulunmasına rağmen; aynı şekilde serbest radikal yakalayıcı olarak görev yapmakta ve doku hasarını önlemektedir. Beta-karoten singlet oksijeni baskılayıp, süperoksit radikalini temizleyerek ve peroksit radikalleri ile direkt etkileşerek antioksidan özelliklere sahiptir. Düşük oksijen parsiyel basıncında beta-karoten, daha yüksek oksijen konsantrasyonlarında ise alfa-tokoferol peroksit radikallerinin dokularda yakalanmasından sorumludur(72).

Redükte Glutatyon (GSH)

Glutatyon (L-g-glutamil-L-sisteinil-glisin); glutamik asit, sistein ve glisin aminoasitlerinden oluşan bir tripeptiddir. Aktif grubu sisteinin sülfhidril (-SH) grubudur. Redükte (GSH) ve okside (GSSG) şekilde bulunan glutatyon hücrenin oksidasyon-redüksiyon dengesini koruyan önemli bir indirgen ve antioksidan olup; hücreleri endojen ve eksojen kaynaklı oksidanların zararlı etkilerinden korumaktadır.GSH; GSH-Px'in katalizlediği bir reaksiyonla okside hale dönüşür.

$$2GSH + H_2O_2 \xrightarrow{GSH\text{-}Px} GSSG + 2H_2O$$

Okside glutatyon; glutatyon redüktazın katalizledigi NADPH bagımlı bir reaksiyonla tekrar redükte hale gelir.

$$GSSG + NADPH + H^+ \xrightarrow{GR} NADP^+ + GSH$$

GSSG'nin total glutatyona (GSH+GSSG) oranı, oksidatif stres için duyarlı bir indikatör olarak değerlendirilmektedir (51). Çok önemli bir antioksidan olan glutatyon, serbest radikaller ve peroksitlerle reaksiyona girerek hücreleri oksidatif hasara karsı korumaktadır. Ayrıca proteinlerdeki -SH gruplarını redükte halde tutarak oksidasyondan korur ve fonksiyonel protein ve enzimlerin inaktivasyonunu önler. GSH, glutatyon-S transferaz enziminin katalizi ile endojen ve eksojen toksik
bileşikleri de konjuge etmektedir (69).

Lipoik Asit

Alfa-Lipoik asit (alfa-LA; 1,2-dithiolan-3-pentanoik asit; 6,8-dithio-oktanoik asit veya thioctic asit) mikroorganizmalardan insanlara kadar bütün organizmalarda enerji metabolizmasında kofaktör olarak gerekli olan ve son zamanlarda antioksidan özellikleri ortaya konulan bir moleküldür (74). İlk olarak 1937'de, bazı bakterilerin gelişimleri için patates ekstraktında bulunan bir maddeye gereksinim duydukları ortaya konulmuş ve bu maddeye *"potato growth factor"* denilmiştir. 1951'de ise Reed ve arkadaşları tarafından bu madde tonlarca karaciğerden birkaç miligram olarak izole edilmiş ve _-lipoik asit olarak adlandırılmıştır (74,75).

Lipoik Asidin Genel Özellikleri ve Kaynakları

Lipoik asit (LA) bakterilerden insanlara kadar birçok organizmada sentezlenmektedir. İnsanlarda karaciğer ve diğer dokular tarafından sentezlenerek, doğal bir kofaktör olarak görev yapmaktadır (74). LA predominant olarak beyin, böbrek, karaciğer, ince barsak ve iskelet kaslarında bulunmaktadır. Memeli dokuları 5-25 nmol/g LA içermekle birlikte, bunun hemen hemen tümü proteine bağlı formda bulunup, dışarıdan verilmediği sürece hücrede sadece çok az serbest LA bulunmaktadır (73). Çeşitli sebze ve meyveler ile hayvansal dokular farklı düzeylerde lipoillizin formunda R-LA içerirler. Ispanak basta olmak üzere brokoli, domates, bezelye, Brüksel lahanası ve pirinç alfa-LA içeren bitkisel kaynaklardır. Kalp, karaciğer ve böbrek gibi yüksek metabolik aktiviteye sahip hayvansal dokular da LA bakımından zengin kaynaklardır (71,72).

Lipoik Asidin Yapısı

Alfa-Lipoik asit yapısında iki sülfür atomu ve bir karboksilik asit grubu bulunan beşli bir halka içermektedir.Alfa-LA kendi orijinal okside formunda ya da dihidrolipoik asit (DHLA;) seklinde redükte formda bulunabilir. LA diyetten hızla emilir, transport sonucu hücreler tarafından alınarak, beyin dahil birçok dokuda redükte formu olan DHLA'ya indirgenir (55,56,57) Alfa-LA; DHLA'ya indirgendiği zaman molekülün uç kısmındaki atomların oluşturduğu dithiolan halkası kırılır ve sülfür atomları sülfhidril (-SH) grupları sekline dönüşür.

Alfa-*LA'nın DHLA'ya indirgenmesi;*

Mitokondri bulunan çoğu hücrede alfa-LA dihidrolipoamid dehidrogenaz (mitokondriyal a-ketoasit dehidrogenaz kompleksi) tarafından NADH-bağımlı bir reaksiyon ile DHLA'ya indirgenir (73). Mitokondri bulunmayan hücrelerde ise indirgenme NADPH-bağımlı olarak glutatyon redüktaz ve thioredoksin redüktazlar tarafından gerçekleştirilir. Ayrıca sentetik olarak NaBH4 ile de indirgenme oluşabilir. LA'nın antioksidan özelliklerine büyük ölçüde indirgenmiş formunun katkıda bulunduğu ileri sürülmektedir (74).

Lipoik Asidin Fonksiyonları

Alfa-LA'nın vücutta iki şekilde fonksiyon yaptığı düşünülmektedir. Bunlardan ilki, metabolik proseslerde koenzim olarak görev alması; ikincisi ise besinlere takviye yoluyla ulaşılan dozlarda antioksidan özellikler göstermesidir. Lipoik asit; a-ketoglutarat dehidrogenaz, dallı zincir a-ketoasit dehidrogenaz, pirüvat dehidrogenaz multienzim kompleksleri için kofaktör olarak rol oynayıp, enerji metabolizmasında çok önemli bir yere sahiptir (73). Alfa-LA'nın karboksilik grubu pirüvat dehidrogenaz komplekslerinin dihidrolipoil transasetilaz subünitine (E2) spesifik lizin e-amino grubuna amid bagı ile kovalent olarak bağlanır. Alfa-LA ayrıca glisin dekarboksilaz kompleksinin H proteinine de bağlanır ve glisinin CO2, amonyak, 5,10-MTHF ve NADH'a reversible oksidasyonunu katalize eden glisin cleavage sistemin de bir bileşenidir (73-75).

Lipoik Asidin Antioksidan Özellikleri

Bir bileşiğin antioksidan potansiyeli değerlendirilirken bazı kriterler göz önünde bulundurulmaktadır:

a) serbest radikalleri temizleme özgüllüğü,

b) diğer antioksidanlarla etkileşimi,

c) metallerle şelat yapma yeteneği,

d) emilimi, biyolojik yararlılığı ve hücre konsantrasyonu,

e) gen ekspresyonuna etkileri,

f) molekülün membran veya sıvı fazda lokalize olması,

g) oksidatif hasarı onarma yeteneği (73,74,75).

Bir maddenin iyi bir antioksidan olması için bu özelliklerin tümüne sahip olması gerekmez. Örneğin Vitamin E, vücutta iyi bir antioksidan olarak düşünülmesine rağmen sadece membran ya da lipid fazda etkisini gösterip özellikle lipid peroksil radikallerini nötralize ederken, sıvı fazdaki radikallere karsı çok az ya da hiç etki göstermemektedir (74). İdeal bir antioksidan ise yukarıdaki kriterlerin tümünü sağlamalıdır. Alfa-lipoik asit/dihidrolipoik asit redoks çifti, diğer antioksidanlarda bulunmayan bazı özelliklere sahiptir. alfa-lipoik asit ***"ideal"***, ***"essiz"*** ve ***"evrensel antioksidan"*** olarak tanımlanmaktadır.

Bunun nedenleri:

1. ***Hızla absorbe edilmesi:*** Diyet ya da dışarıdan alınan a-LA hızlı bir şekilde emilir. Birçok dokuya dağılır ve kan-beyin bariyerini de geçer (74).

2. ***Redükte ve okside formlarının antioksidan etkiye sahip olması:***

Alfa-LA hücre içerisinde DHLA' ya indirgenir ve antioksidan yeteneklerine büyük ölçüde indirgenmiş formunun katkıda bulunduğu ileri sürülmektedir (75). Çoğu antioksidan bileşik sadece indirgenmiş formda bulundukları zaman antioksidan olarak rol oynamasına rağmen (örn: redükte glutatyon), alfa-LA'nın hem okside hem de redükte formu kuvvetli antioksidanlar olarak rol oynarlar (74). DHLA'nın tiyol grupları için yüksek pKa'sı (10.7) bu molekülün, pKa'sı 9.45 olan GSH'dan bile daha kuvvetli bir nükleofil olduğunu göstermektedir (76).

3. ***Hem sıvı, hem de lipid fazda çözünmesi:*** Alfa-LA, amfifilik özellik gösterip hem sıvı hem de lipid fazda çözünebilmektedir. Bu özelliği oldukça önemlidir. Çünkü suda çözünen antioksidan bileşikler (örn: Vit C) hücre içinde, yağda çözünen antioksidanlar (örn: Vit E) ise hücre membranında bulunurken; alfa-LA ve DHLA hem hücre içinde hem de membran düzeyinde etki göstererek çift koruma sağlamaktadır.(74,75)

4. ***Glutatyon düzeylerini artırması:*** Alfa-LA, hücrelerde baslıca antioksidan olan glutatyon üretimini stimüle etmektedir

5. ***Diğer antioksidanlarla etkileşimi:*** Alfa-LA; Vitamin C, Vitamin E, glutatyon ve koenzim Q 'u da kapsayan çeşitli antioksidanları aktif durumlarına dönüştürüp yeniden oluşturma yeteneğine sahiptir (73).

7.Serbest metal iyonlarıyla şelat yapması: Alfa-LA; geçiş metal iyonlarıyla şelat yapma yeteneğine sahiptir. Arsenik, kadmiyum, kursun, cıva gibi toksik metallerle çözünmeyen kompleksler oluşturduğu ortaya konulmuştur. Alfa-LA ve DHLA'nın

şelasyon yaptığı geçiş metalleri: Pb+2, Cu+2, Zn+2, Mn+2, Cd+2, Co+2, Hg+2, Fe+3/Fe+2, Ni+2 (75).

8.Serbest radikalleri nötralize etmesi: Alfa-LA ve DHLA; OH · , O2· -, LOO ·NO ve HOCl'yi içeren çeşitli radikallere karsı antioksidan olarak rol oynarlar. Ayrıca O2 - ve H2O2 ile de etkileşime girdikleri bilinmektedir (15,124). DHLA mükemmel bir indirgeyici ajandır ve serbest radikale bağlı patolojilere karsı insanlardaki antioksidan savunmayı artırıcı potansiyele sahiptir (75).

8. ***Normal gen ekspresyonunu artırması***

9. ***Birçok hastalıkta tedavi olarak kullanılabilme potansiyeline sahip olması*****:** Alfa-LA'nın; klinik olarak mantar zehirlenmesi ve metal toksisitesinin tedavisinde kullanılmanın yanı sıra; yukarıda bahsedilen önemli etkileri ile iskemi-reperfüzyon hasarı, diyabet, katarakt oluşumu, HIV aktivasyonu, nörodejenerasyon ve radyasyon hasarı gibi çeşitli oksidatif stres modellerinde yararlı olduğu ortaya konulmuştur (77). Yukarıda alfa-lipoik asit için bahsedilen tüm bu özelliklerle beyin ödemi tedavisinde de oldukça yararlı olacağını düşündürmektedir.

h.Beyin Ödemi Gelişmesinde İnflamasyonun Rolü: Beyin ödemine neden olan vasküler sızıntının ortaya çıkmasında, klasik inflamatuar olayların da rol oynadığı bilinmektedir. Bilindiği gibi, permeabilite artışı, ya sıkı bağlantıların geçici olarak açılmaları ile ya hücrelerarası geçişin artışı ile yada bu iki olayın birlikte ortaya çıkmasıyla gerçekleşmektedir (78). Bu noktada, endotel hücre veziküllerinin, transselüler kanalların ve interselüler bağlantıların inflamatuar uyaranlarla uyarıldıklarına dair ipuçları bulunmaktadır. Serebrovaskuler permeabilite bariyerinin mekanik olarak açılması, sıvı ve makromoleküllerin kandan interstitiyuma geçişine yol açması görüşünü destekleyen ilk morfolojik kanıt, Manjo ve Palade'nin çalışmaları ile gösterilmiştir. Bu çalışmada inflamasyona yanıt olarak interendotelial yarıkların geliştiği gösterilmiştir (79). Gerçekte de endotelin kontraktil yeteneği bilinmektedir. Endotel hücreleri tıpkı, hareketli fibroblastlar gibi, intraselüler mikroflaman proteinleri içermekte ve bu sayede de serebrovasküler permeabiliteyi düzene sokabilmektedirler. Endotel hücrelerin kontraksiyonları, aynı zamanda bağlantıları oluşturan proteinlerin gerilme kuvvetini de kontrol eden intraselüler Ca konsantrasyonu ile uyarılmaktadır.

Buna göre kan-beyin bariyerinin permeabilitesinin artırılmasındaki ana adımı intraselüler Ca konsantrasyonundaki artış sağlar (25).

2.4 Sınıflandırma:

Yukarıda bahsedilen bilgilerin ışığı altında beyin ödemini şu şekilde sınıflandırabiliriz;

a. **Vazojenik ödem:** ilk kez 1966 yılında Igor Klatzo(34) tarafından tanımlanmıştır. Travmatik beyin yaralanması, hipotansif serebrovasküler yaralanma, endotelin direk toksisitesi sonucu ; kan-beyin bariyeri bütünlüğünün kaybı damar duvarı endotelinde fiziksel zedelenme meydana gelmesiyle oluşur. Kan-beyin bariyerinin bütünlüğünün bozulmasıyla damar içi hidrostatik basınç, plasma ve türevlerinin hücrelerarası boşluğa sürükler. Bu geçiş suyu da beraberinde taşır ve birikim başlıca beyaz cevherde olur(22,25,29). Vazojenik ödem ; oluşum ve yayılım dönemi, dengelenme dönemi, çözülme dönemi olarak 3 dönemde incelebilir.

1.Oluşum ve yayılım dönemi: travma tümör yada apse gibi patolojiler sonucu, kapiller damarların endotel membranlarında hasar oluşması yada normalde bulunan pentalaminer bileşkeden yoksun yeni damarlanma yapısına bağlı olarak, kan-beyin geçirgenliği bozulur ve vazojenik ödem meydana gelir(25) kapiller endotel geçirgenlğini travma sonucu bozulmakta ve hasarlı yada özürlü bölge ile sınırlı kalmaktadır(45).

Kan-beyin bariyerinin bozulması nedeniyle , kapiller sıvı iletimi artmakta, dokunun hidrostatik ve onkotik basıncın etkisiyle de sıvının dokuya yayılımı sağlanmaktadır(80). Ödem sıvısı değişken ağırlıklı pek çok madde içermekte ve bunlar hasar bölgesinden doku basınç farkları doğrultusunda aynı hızla ventriküllere ve subaraknoid aralığa doğru yayılmaktadırlar. Bu tarz hareket ise, ‘kitle akımı’ şeklinde ifade etmektedir(23). vazojenik ödemin lezyon bölgesinden yayılım hızını; gerçek hasar alanı arteriyel basınç ve ödemli doku ile BOS arasındaki basınç farkı belirler. farkın artması ödem sıvısının temizlenmesini hızlandırırken, azalması ters etki oluşturur(22,80).

2.Dengelenme dönemi: hasar bölgesinden sızan sıvı ile ödem alanından temizlenen sıvının dinamik bir denge oluşturduğu bir dönemdir. Kan-beyin bariyeri denge noktasında açık kalmaktadır. Hücre dışı mesafe genişlemiş ve bu nedenle doku içindeki basınç farkları en aza inmiştir(45). Ödemli alana bu koşullarda da sıvı akımının devam etmesine karşın, ödem sıvısının boşalması ile dengelendiğinden ödem alanında artış görülmez(22,45). BOS'ta olan bu boşalma, doku basınç farkları düştükçe azalmaktadır. Bu olay ödem sıvısının kitle etkisinden ziyade difüzyon yolu ile olmaktadır(22,45). Sıvı ve moleküllerin BOS'dan venöz sisteme boşalımı ise hidrostatik basınç, diffüzyon ve/veya kitle akımı aracılığıyla gerçekleşir(22).

3. Çözülme dönemi: hasar görmüş olan kan-beyin bariyeri, kapiller endotelinin onarılması sonrası normal fonksiyonuna kavuşur ve ödem gelişimi durur. Ödem sıvısının ortamdan uzaklaştırılması, dengelenme evresinde etkin tüm gözeneklerin yardımıyla sıvı tümüyle çözülünceye kadar sürer(45).

b. Sito-toksik veya sellüler ödem: bu dönem tipi de ilk kez Klatzo tarafından tanımlanmıştır. İskemi sonucu gelişen bir dizi olay, hücre içinde sıvı birikmesine ve hücrenin şişmesine neden olmaktadır. İskemiyi takiben sinaptik aralıkta artan eksitatör aminoasitlerin ilgili reseptörleri uyarmasıyla, glial hücre zarında Na+-K+ iyon pompası durmakta; hücre içinde Na+ ve Ca+ artışı olmaktadır. Na+'u pasif olarak su izlemekte, Ca+ artışı ise hücre içinde ikincil otodestrüktif mekanizmaların tetiklenmesine neden olmaktadır. Sonuç olarak , lipid peroksidasyonu ve serbest radikallerin ve etkisiyle hücre membranında yıkım başlamaktadır. Membrana bağlı enzimlerden Na+-K+ adenozin trifosfatazın etkilenmesiyle hücre dışına sodyum atılımı azalmakta ve hücre şişmesi artmaktadır(25). Glial hücre zarında iyon alışverişi durduğundan , hücreler arası boşlukta giderek Na+ birikir. Sonuçta hücre içi sıvı artışına ek olarak hücreler arası boşlukta su birikir(80)beyin doksunda metabolik olarak aktif hücreler gri cevherde daha fazla olduğundan dolayı ödem gri cevherde daha belirgindir.

Sitotoksik ödemin, iskemik hücre hasarı takip eder ve endotel hücreler hasarlanırsa aynı zamanda vazojenik ödem de gelişebilmektedir(25).

c. **İntersitisyel ödem:** 1967 yılında; Fishman , akut hidrosefalide olduğu gibi beyin-omurilik sıvısının transependimal sızması ile ortaya çıkan intersitisyel ödemi tanımlamıştır(45). Hidrosefalide ventriküliçi basınç doku basıncından yüksektir ve basınç farklılığı nedeniyle BOS, epandimden periventriküler beyaz cevherdeki hücreler arası sahaya geçer. Vazojenik ödemden sıvının BOS özelliğinde olması ve kan-beyin bariyerinin sağlam olması ile ayrılır(45,80)

d. **Hidrostatik ödem:** Schutta ve ark tarafından tanımlanmıştır. Sistemik hipertansiyon ve serebrovasküler otoregülasyonda bozukluk sonucu oluşan, transmural basınç gradienti değişikliklerine bağlı olarak meydana geldiği düşünülmektedir.

e. **Osmotik ödem:** Stern ve Coxon tarafından tanımlanmıştır. Distile suyu deneysel amaçla periton boşluğuna verdiklerinde serum osmolaritesinde belirgin bir düşme oluştuğunu gördüler ve bunun sonucunda diffüz beyin ödemi geliştiğini gösterdiler(45) normalde BOS ve hücreler arası sıvı osmolalitesi plasmadan yüksektir. Klinikte , uygunsuz ADH salınımı, hipovolemide sıvı kaybının dekstrozun sudaki solüsyonu ile karşılanması yada hızlı hemodiyaliz gibi nedenlerle plasma osmolalitesi düşerse, artan osmatik basınç farkıyla su beyin dokusuna geçer ve ödem gelişir(45).

2.5 TEDAVİ:

Günümüzde beyin ödemi tedavisindeki temel amaç, hidrostatik, osmotik, onkotik etkilerin kontrolü ve serebrovasküler permeabilite bariyerinin sağlanmasıyla KİBAS ‘ın ortadan kaldırılmasına yöneliktir(3,18,21,22,25,45,80).

Bu amaçla travma sonrası gelişen beyin ödemi ve artmış intrakraniyal basıncın tedavisine yönelik çeşitli ilaçlar kullanılmaktadır. Bu ilaçlardan bir kısmının faz II çalışmaları sürdürülmekte, yararı gösterilen bir kısım ilacın da yan etkileri giderilmeye çalışılmakta ve yeni maddeler geliştirilmektedir(21,24). Bir diğer önemli nokta da beyin

ödemine yol açan kafa travmalarındaki farklılığın değerlendirmeyi ve tedavinin yönlendirilmesini zorlaştırdığıdır. Bu nedenle agresif farmakoterapinin komplikasyon ve sınırları belirlenerek, tedavi kişinin gereksinimine göre düzenlenmelidir(21).

A.Beyin Ödeminin Klinik Tedavisinde Önemi Olan Temel İlkeler ve Başvurulan Yöntemler:

I.Hasta bakımı ile ilgili bazı temel ilkeler;

a.Uygun pozisyon:

Yatak başının 30-45 derece olması aşağıdaki iki faktör arasındaki dengeyi en uygun duruma getirir: yatakbaşı yükseltildiğinde, intrakraniyal basınç azalır(venöz akımı artırarak ve BOS'un intrakranial kompartmandan spinal kompartmana yer değiştirmesini sağlayarak) ve ortalama arter basıncı ile serebral perfüzyon basıncını düşürür(18,24). bazı çalışmalar, başın yükseltilmesinin zararlı etkilerini göstermişlerdir(81). Son çalışmalar ise, ortalama karotid basıncının azalmasına rağmen intrakranial basıncın da azaldığını ve serebral kan akımının yatakbaşının 30 derece yükeltilmesinden etkilenmediğini göstermiştir(82). Yatakbaşını yükseltmenin etkisinin başlaması ise hemen olmaktadır.

b.Solunum desteği ve hiperventilasyon:

Solunum sıkıntısı içinde bulunan ve/veya GKS'u <8 olan hastalar entübe edilir. erişkinde pCO2 düzeyinin 25-30 mmHg, çocukta ise 15-25 mmHg düzeyinde olmasına çalışılır(22). Son yıllarda yapılan çalışmalarda, uygun olmayan ve aşırı hiperventilasyonun, serebral vazokonstriksiyon sonucunda serebral kan akımını düşürerek serebral iskemiye yol açtığı bildirilmektedir(83,84) iskemi oluşturmadan intrakranial basıncı kontrol etmede pCO2 nin 30 mmHg düzeyinde tutulmasının ve bunun aralıklı kontrolünün uygun olduğu bildirilmektedir(85). Etkinliğin belirli olmayan süresi ve beraberindeki serebral kan akımı değişiklikleri, uzamış hiperventilasyon uygulamasını tartışmalı yapmıştır. Hiperventilasyon, belki en iyi biçimde, geçici intrakraniyal basınç yükselmelerinin hızlı tedavisi amacıyla kısa süreli olarak kullanılabilir.

c.Sıvı tedavisi:

Beyin ödeminde sıvı tedavisi etkin ve hızlı bir şekilde hipertonik-hiperonkotik çözeltilerle yapılmalıdır(1,22).

d. Metabolik fonksiyonların düzenlenmesi:

Beyinin metabolik fonksiyonlarının organizmanın metabolik fonksiyonları ile yakın ilişkide olması nedeniyle oldukça önemli bir ilkedir. Özellikle arteriyel tansiyon ve kan şekeri düzenlenmeli, hiperglisemiden ve hipoglisemiden korunma sağlanmaya çalışılmalıdır(87-90)

II.Medikal tedavi:

a. Osmotik tedavi:

Doku suyunun ve beyin ödemini azaltmanın en hızlı ve etkili yöntemi osmoterapidir(5,45,91). intrakranial basınç ve IV verilen hipertonik solüsyonlar arasındaki ilişki üzerinde 20. yüzyılın başlarından beri çalışılmaktadır(51). Oral yada IV verilen üre, albümin ve gliserol gibi ajanlar serebral ödemin tedavisinde 1940'lardan 1970'lere kadar kullanılmış ancak renal ve hemodinamik bozuklular gibi sistemik etkilerinden dolayı yararlılıkları sınırlı kalmıştır(92,93,94). Beyin şişliğinde denenen ilk osmotik ajan üredir ve oldukça da etkili bulunmuştur(95,96,97). Ancak hematüri, infiltrasyonla birlikte cilt soyulması ve uzamış protrombin zamanı gibi yan etkiler mannitol kullanımına göre daha fazla bulunulmuş ve bu yüzden de mannitol , ürenin yerini almıştır(96). Halen diüretik ve/veya mannitol tedavisi aralıklı olarak ve serum osmolalitesi denetlenerek beyin ödemi tedavisinde etkili bir şekilde uygulanmaktadır(7).

1. Mannitol:

Altı karbonlu ve altı hidroksil içeren bir basit şekerdir.

Vücutta metabolize edilmez, plazma proteinlerine bağlanmaz. **(97)**

Travmatik beyin ödeminin tedavisinde kullanılan en yaygın ajandır. Etki mekanizması olarak plazma ve beyin arasında bir osmotik basınç farkı oluşturarak ödem sıvısının beyinden plazmaya geçişini sağlar.

Bolus uygulama ile intrakranial basınç düşürücü etkisinin başlaması 1-5 dakikada ortaya çıkar; en yüksek etki 20-60 dakikalar arasındadır. **(5,6,7,16).** İntra kranial basıncın uzun süreli düşürülmesi istendiği zaman, infüzyon zamanı 60 dakikaya kadar uzatılmalı ve doz düşürülmelidir. **(83).** Önceki yüksek doz, daha sonraki dozun etkinliğini azaltır; bu nedenle, en küçük etkin doz kullanmak gerekir. **(99).** Ayrıca doz ayarlamasını, intrakranial basınca göre ayarlamak yerine düzenli aralıklarla yapmak daha fazla mannitol kullanılmasına neden olmaktadır. **(99).** Mannitolün damla damla kullanımı da tarif edilmiştir **(18).** Mannitolün etkinliği, lup üzerinden etki eden diüretiklerin kullanımı ile birleştirildiği zaman, sinerjik olarak artar ve bu ilaçları sıra ile kullanmak önerilmektedir **(7,99).**

2.Furosemid:

Lup üzerinden etki eden diüretikler, serebral ödemi azaltarak (muhtemelen serum tonisitesini artırarak) ve BOS yapımını yavaşlatarak intrakranial basıncı düşürürler.**(99,100)**

Ayrıca mannitol ile sinerjik olaraketkigösterirler. Schettini ve arkadaşları taraf ından yapılan çalışmada yalnız mannitol kullanımında diürezin ilk 30 dakikada 17 ml/dakika, sonraki 70 dakikada ise 5 ml/dakika olduğunu, furosemidle birlikte kullanıldığında ise aynı sürelerde daha önce 42 ml/dakika, sonra ise 17 ml/dakika idrar çıkışı olduğunu saptamışlardır. **(100).**

b. BOS salgılanmasını azaltıcı tedavi:

BOS yapımının azaltılmasına yönelik bir tedavi şeklidir. Diüretik, steroid, karbonik asit inhibitörü gibi ajanlar kullanılarak BOS salgılanması azaltılabilir. **(1).**

c. Steroidler:

Glukokortikoidlerin beyin ödeminde ve kafa travmalarındaki kullanımları; tümörle ilişkili beyin ödemini azaltmadaki etkinliklerinin açıklandığı 1960'lı yıllara dayanmaktadır **(101,102).** Sonraki yıllarda ise, ciddi kafa travmalarının sonuçlarının

kötü olmasından dolayı steroid kullanımı daha da yaygınlaşmıştır **(87).** Ancak ciddi kafa travmalı çocuklar ve erişkinlerde daha dikkatli yapılan kontrollü prospektif çalışmalarda yüksek dozlar kullanılmış bile olsa, intrakranial basınç ve altı aylık klinik sonuçlar açısından istenen fayda sağlanamamıştır **(88,103,104,105).** Diğer çalışmalarda, kafa travması geçirmiş bir grup hastada verilen yüksek steroid tedavisinin sonuçlarının daha iyi olduğu gösterilmiştir **(89,90,91).** Bazı başka çalışmalarda ise, steroidin yalnızca etkisiz bulunmakla kalmayıp, daha kötü nörolojik sonuçlarda doğurabildiği gösterilmiştir **(105,106,107).** Yüksek doz kısa dönem steroid tedavisi ile ilgili metabolik değişiklikler kafa travmalı çocuk ve erişkinlerde nitrojen dengesini ters etkilemektedir **(89,109,110).**

Hayvan modellerine göre, oluşturulan fokal ödemlerde örneğin soğuk lezyonlarda kortikosteroid kullanımı ile ödemin azaltılmasında başarı sağlanmıştır. Ancak, etkinliğin gösterilebilmesi ile ilgili yapılan çoğu çalışmada lezyon oluşmadan önce ilaç verildiğinde, ilacın potansiyel klinik yararlılığı sınırlı kalmıştır **(41,111,112).** Kemirgenler ve kedilerdeki soğuk lezyonların çevresindeki ödemin beyin şişmesindeki patofizyolojisini insan kafa travmasından ayırt etmenin güçlüğü açıktır **(42).** Kedilerde çarpmaya bağlı oluşan ödem deksametazondan minimal derecede etkilenirken farelerde çarpmadan bir saat sonra motor yetenekler metilprednisolon ile düzelme göstermektedir **(42,113).** Çarpmadan sonra deksametazon ile tedavi edilen maymunlarda da yaşam süresinin arttığı ve ödemin azaldığı belirtilmiştir **(114).** Kortikosteroidlerin hayvanlarda iskemik yararları, muhtemelen hiperglisemiye bağlı olarak potansiyelize ettiği de gösterilmiştir **(90).**

d. Sedatif ve Analjezikler:

Bazı yazarlar bu ilaçların akut durumlarda intrakranial basıncın epizodik yükselmesine karşı koruyucu olarak kullanılacağına inanırlar. Diğerleri; dikkatsiz kullanılabilecek olan sedatiflerin hemidinamik etkilerinin serebral iskemi ile sonuçlanabilecek azalmış serebral perfüzyon epizodlarına karşı uyarmaktadırlar **(115,116,117).** Bugüne kadar sedatif ve analjeziklerin

yararlı etkikeri tam olarak belirlenememiştir, ancak bu alandaki, çalışmalar çok azdır ve sıklıkla aynı anda kullanılan diğer ilaçların arasında gizli kalmıştır **(117,118).** Akut dönemde en sık kullanılan narkotik, intravenöz morfindir. Sedatif dozlarda, özellikle ventilasyon kontrol altında iken intrakranial basınçta artışlara neden olur **(118).**

e. Paralitik tedavi:

Kafa travmalı yada multiple travmalı hastalarda farklı paralize ajanların resusitasyon, entubasyon ve cerrahi anestezide kullanılmaları ile ilgili olarak birçok yayın mevcuttur **(119,120,121).** Süksinil kolin, ve kuronium, kürar, pankuronium ve atrokurium gibi kas gevşeticiler bu amaçla kullanılmaktadır.

f. Yüksek doz barbitürat tedavisi:

Barbitüratların serebral iskemide ve intrakranial basıncı düşürmede yararlı etkileri olduğu kabul edilmektedir. **(122,123,124)** Barbitüratlar etki mekanizması olarak serebral metabolizmayı düşürerek beynin enerji talebini azaltırlar, böylece iskemi durumunda ve serebral komplians azaldığında kalıcı hasar gelişmeden endojen tamir mekanizmaları görev yapabilir.

III. BOS boşaltılması ve Dekompresyon Cerrahisi:

BOS boşaltılması intrakranial basıncı düşürmede oldukça etkili bir yöntemdir. Hem kafa içi kitle etkisinin azaltılması hem de lökotrien C4 ve IL gibi proinflamatuar kemokinlerin ortamdan uzaklaştırılması amacıyla uygulanır. En nemli komplikasyonları %2-4 oranında görülen infeksiyon ve hematom gelişimdir b**(125).**

Beyin ödemi sonucu gelişen intrakranial artışının tedavisinde subtemporal dekompresyon Dandy tarafından öne sürülmüş ve yıllarca nöroşirurji pratiğinde sonuçları fazla irdelenmeden uygulanmıştır. Daha sonraki yıllarda özellikle ağır kafa travmaların da daha geniş dekompresyon denemeleri ise mortalite ve morbidite yönünden farklılık getirmemiştir. Literatürde dekompresyon sadece kısıtlı olgularda özellikle gençlerde önerilmektedir. Fakat yine son yıllarda yapılan deneysel

çalışmalar iskemik olaylarda dekompresyonun infarkt alanını azalttığının gösterilmesiyle tekrar gündeme gelmeye başlamıştır. Eğer tüm medikal tedaviler uygun olarak kullanılır ve intrakranial basınç artışı buna rağmen önlenemez ise özellikle genç hastalarda dekompresyon düşünülebilinir **(2).**

Sonuç olarak artmış intrakranial basıncın tedavisinde tüm tedavi modaliteleri, düzenli ve dikkatli bir şekilde algoritmik olarak uygulanmalıdır **(25).**

3. GEREÇ VE YÖNTEM

I.GEREÇ

Bu çalışma Ankara Eğitim Araştırma Hastanesi Deney Hayvanları Laboratuvarında yapıldı. Deneyde; daha önce herhangi bir çalışmada kullanılmamış, ağırlıkları 2,2-2,6 kg arasında değişen , hepsi erkek otuz altı adet Yeni Zelanda ırkından tavşanlar kullanıldı. Hayvanlar deney süresince standart hayvan yemi ile beslendi ve yeterli miktarda su verildi. On iki saat açık, on iki saat kapalı ortamda bırakıldı ve hayvanlara, Helsinki Nihai Senedi'nin ilgili maddeleri ile Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Sağlık Enstitüsü'nün ortaya koyduğu esaslara uyularak bakıldı. Soğuk sıvı azot sıkılarak kafa travması oluşturma, sisterna magna ponksiyonu ve sakrifikasyon işlemleri aynı laboratuvarda yapıldı. BOS biyokimya ve osmolalite tayini, Ankara Eğitim Araştırma Hastanesi laboratuvarlarında, beyin dokusu su oranı tayini ise; Ankara Eğitim Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji laboratuvarında gerçekleştirildi. Yapılan cerrahi işlemlerde ve dekapitasyon sırasında mikroskop ve mikroşirurji aletlerinden yararlanıldı.

II.YÖNTEM

A-DENEY GRUPLARI:

Bu çalışmada tavşanlar randomize olarak gruplara ayrıldı ve gruplar şu şekilde düzenlendi.

1.kontrol (K): kraniektomi yapılan, travma uygulanmayan ve tedavi verilmeyen deneklerden oluşturuldu.

2. grup (T1): kraniektomi yapılan, kafa travması oluşturulup tedavi verilmeyen ve 96 saat sonra sakrifiye edilen deneklerden oluşturuldu.

3. grup (T2): kraniektomi ve kafa travması oluşturulup travma sonrası 4.. saatte tek doz tedavi verilen ve 96 saatte sakrifiye edilen deneklerden oluşan grup

4. grup (T3): kraniektomi ve kafa travması oluşturulup travma sonrası 4.VE 24. saatte iki doz tedavi verilen ve 96 saatte sakrifiye edilen deneklerden oluşan grup

5. grup (T4): kraniektomi ve kafa travması oluşturulup travma sonrası 4. 24. Ve 72. saatte üç doz tedavi verilen ve 96 saatte sakrifiye edilen deneklerden oluşan grup

6. grup (T0): kraniektomi yapılıp kafa travması olmaksızın 4. 24. Ve 72. saatte üç doz tedavi verilen ve 96 saatte sakrifiye edilen deneklerden oluşan grup

Çalışma grupları	kontrol	T1	T2	T3	T4	T0
DENEK SAYISI	6	6	6	6	6	6

B- SİSTERNA MAGNA PONKSİYONU, CERRAHİ İŞLEM – TRAVMA OLUŞTURULMASI VE PERFÜZYON-DEKAPİTASYON-DOKU ÖRNEKLERİNİN ALINMASI İŞLEMLERİ

1.ANESTEZİ:

Tüm gruplara cerrahi işlem öncesi deneklere, Ketamine-hidroklorid (ketalar %5'lik solüsyon, Parke-Davis lisansı ile Eczacıbaşı ilaç Sanayii, İstanbul) – 35 mg/kg- ve Rompun (xylazine %2'lik solüsyon, Bayer, İstanbul)- 1,5 mg/kg – İM yolla verilerek anestezi uygulandı. Gerektiğinde ek dozlar verildi. Çalışma süresinde oksijen saturasyonu, kalp atım hızları, sistolik, diastolik ve ortalama arteryel kan basıncı devamlı olarak monitörüze edildi ve vücut ısısı rektal probe yardımıyla ölçüldü. Deney süresince dört denek kaybedildi ve yerlerine yenileri konuldu.

2.SİSTERNA MAGNA PONKSİYONU:

Denekler anestezi uygulandıktan sonra düz bir zemin üzerinde yan yatar pozisyonda konumlandı. Joshita ve ark. tekniğinden faydalanılarak baş hiperfleksiyona getirildi ve atlanto-oksipital bölgeden kelebek set ile sisterna magnaya ponksiyon yapıldı. Bu şekilde deneklerden 1 cc BOS örneği alındı.

3.CERRAHİ İŞLEM VE TRAVMA OLUŞTURULMASI:

Denekler anestezi altında prone pozsiyonda konumlandıktan sonra yaklaşık 4 cm uzunluğunda median vertikal insziyon yapıldı. Fronto paryetal bölge her iki taraf doğru açıldı orta hat ve sağ koronar stur açığa çıkarıldı periost, sağda ortaya konana sahada kemikten sıyrıldı. Temporal adele yapışma yerinden kesilerek temporal kemik üzeri serbestleştirildi. Daha sonra dental tur kullanılarak dura bütünlüğü bozulmadan sağ paryetal kemiğin ortasında bir delik açıldı. açılan bu delik kıvrık uçlu bir hemsotatik klemp(adson classic delicate, hemsotatik forseps 30-4464, codman) ve ronger kullanılarak genişletildi ve 15*15mm boyutlarında bir kraniektomi sahası oluşturuldu. Serebral korteksi hasardan korumak için dura sağlam bırakıldı. Soğuk injury tekniğinden faydalanarak, travma gruplarındaki deneklerde standart kafa travması oluşturuldu(111. tarvmadan hemen sonra solunumu kısmen düzensizleşen, pupilları genişleyen ve bazıları da nöbet geçiren deneklere gerekli olduğu durumlarda yeterli düzeyde solunumları gelene kadar mekanik solunum desteği sağlandı.

4.PERFÜZYON-DEKAPİTASYON-DOKU ÖRNEKLERİNİN ALINMASI:

Bütün gruplardaki denekler; belirlenen zaman dilimi (96 saat) sonrasında tekrar aynı yöntemle uyutuldu. Torakotomi yapılarak; sol ventrikülden aortaya ilerletilen kateter yolu ile, 1000 cc. %0,9'luk NaCl, 100 mmHg basınçla verildi. Sağ atrium açılarak verilen serum fizyolojik geri alındı. Sıvı berrak gelene kadar perfüzyona devam edildi. Daha sonra dekapitasyon ile denekler sakrifiye edildi. Skalp açılarak, kraniotomi yapıldı ve kalvaryum ortaya konuldu. Beyin ve beyin sapı bir bütün olarak çıkarıldı. Travmanın oluşturulduğu sağ hemisferden ve karşı hemisferden 3x3x3 mm'lik doku örnekleri alındı. Bu örnekler hızlı bir şekilde zaman kaybına yol açmadan ağırlık ölçümü yapılarak etüve konuldu. Bu işlemler sırasında mikroskop ve mikroşirurji aletleri kullanıldı.

C.TEDAVİ ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ:

1. BOS Biyokimyası ve osmolalite tayini:

Alfa-lipoik asit'in BOS osmolalitesine etkisi sisterna magna ponksiyonu ile alınan BOS örneklerinde araştırıldı. Bu amaçla alınan BOS örneklerinden glukoz, BUN, Na çalışıldı ve osmolalite değerleri hesaplandı.

2. Beyin dokusu su oranı tayini:

Bütün gruplardaki denekler, 96. Saatin sonunda anestezi uygulamasını takiben dekapite edildi. Beyin ek hasar oluşturulmadan hızlı bir şekilde çıkarıldı. Travma sonrası oluşan beyin ödemini ve tedavinin etkinliğini belirleyebilmek amacıyla her gruptan altı denek olmak üzere toplam 36 denekte beyin dokusu su oranı tayin edildi. Hasar merkezi ve karşı hemisfer olmak üzere iki ayrı bölgeden doku örnekleri alınarak ağırlıkları önceden belirlenmiş ve numaralanmış alüminyum kağıtlarla tartılarak kaydedildi. Tartı işleminden hemen sonra Memmert marka etüvde 105 derecede 48 saat bekletilen örnekler yeniden tartılarak kuru ağırlıklar saptandı. Elde edilen veriler aşağıdaki formüle yerleştirilerek, beyin dokusunun su oranı hesaplandı(34,113).

$$\%\text{Beyin dokusu su oranı} = \frac{\text{Yaş beyin ağırlığı(g) - Kuru beyin ağırlığı}}{\text{Yaş beyin ağırlığı}} \times 100$$

D- İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Çalışmanın sonucunda elde edilen beyin dokusu su oranı değerleri, Kruskal-Wallis nonparametrik Anova testi ve Mann-Whitney U testi paket bilgisayar programı (spss for W. 9.05) kullanılarak istatistiksel açıdan değerlendirildi. 0,05'in altındaki p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

Gruplardaki bütün deneklerin BOS biyokimya (Na, Glukoz, BUN) ve osmolarite değerleri Tablo. 3 de verilmiştir.

Tablo 3. Çalışma gruplarının BOS biyokimya değerleri

	Denek No	Kontrol	T1	T2	T3	T4	T0
Na	1	139.00	172.00	159.00	142.00	140.00	138.00
	2	140.00	155.00	150.00	143.00	142.00	141.00
	3	144.00	156.00	154.00	146.00	144.00	139.00
	4	145.00	155.00	160.00	147.00	146.00	146.00
	5	132.00	172.00	142.00	135.00	137.00	135.00
	6	140.00	155.00	152.00	142.00	140.00	139.00
Glukoz	1	87	100	142	90	88	86
	2	88	103	98	90	89	85
	3	74	98	90	84	83	80
	4	69	127	110	76	74	70
	5	68	111	123	118	90	72
	6	63	98	82	77	75	60
BUN	1	19	29	27	22	23	20
	2	26	30	26	28	30	25
	3	11	23	25	15	14	12
	4	19	27	25	21	23	21
	5	18	32	29	20	22	19
	6	19	30	28	21	17	20

Tablo 4. incelendiğinde; osmolarite değerleri hasarlı grupta yüksek iken kontrol, tedavi ve travma oluşturulmadan alfa lipoik asit verilen gruplarda ise düşük bulunmuştur.

Tablo 5. Çalışma gruplarının osmolarite sonuçları

Osmolarite	**Mean±SD**	**Median (min-max)**
Kontrol	290,7±9,12	292 (274-300)
T1	337,7±17,8	326 (325-361)
T2	321,9±14,3	320 (301-340)
T3	297,4±7,6	298 (208-305)
T4	295,2±6,4	295 (286-304)
T0	280,4±7,8	288 (280-303)

Çalışma gruplarının osmolarite değerleri, istatistiksel olarak incelendiğinde;

1.Kontrol grubuyla T1 ($p < 0,05$), T2 ($p < 0,05$) grupları arasındaki farkın anlamlı oldukları görülmektedir.

2.Kontrol grubuyla T3 ($p > 0,05$), T4 ($p > 0,05$) grupları arasındaki farkın anlamsız olduğu,

3.T2 grubu ile kontrol ($p < 0,05$), T3 ($p < 0,05$) ve T0 ($p < 0,05$) grupları arasındaki farkın anlamlı olduğu görülmektedir.

Buna göre travma sonrası toplam 3 doz tedavi verilen grupta tedavi etkinliğinin en fazla olduğu görülmektedir.

Çalışma gruplarının beyin doku su oranları değerleri kuru ve yaş ağırlık olarak Tablo. 5 ve Tablo. 6 de gösterilmiştir.

Tablo 6. Çalışma gruplarının beyin yaş ağırlık sonuçları

Yaşağırlık	**Mean±SD**	**Median (min-max)**
Kontrol	75,4±2,14	76 (72-78)
T1	82,4±2,38	83 (78-84)
T2	81,5±1,52	81 (79-83)
T3	78,7±2,66	77 (75-82)
T4	77±2,03	76 (74-80)
T0	77,3±1,52	77 (75-79)

Tablo 7. Çalışma gruplarının beyin kuru ağırlık sonuçları

Kuruağırlık	**Mean±SD**	**Median (min-max)**
Kontrol	-	-
T1	80,9±1,23	81 (79-82)
T2	79,3±1,9	78 (77-82)
T3	77,1±2,15	76 (75-81)
T4	76,4±2,15	76 (74-78)
T0	-	-

Tablo.5 incelendiğinde beyin dokusu yaş ağırlık değerleri hasarlı grupta yüksek iken kontrol , tedavi ve travma oluşturmadan alfa lipoik asit verilen gruplarda düşük bulunmuştur.

Çalışma gruplarının beyin dokusu su oranları değerleri, istatistiksel olarak incelendiğinde;

1. Kontrol grubuyla T1 (P<0.05) , T2 (P<0.05) , T3 (P<0.05) , T4 (P<0.05) grupları arasındaki farkın anlamlı olduğu görülmektedir.
2. Kontrol grubuyla ve T0 (P<0.05) grubu arasındaki farkın anlamlı olduğu,
3. T4 grubu ile T0 (P>0.05) arasındaki farkın anlamsız olduğu,
4. T4 grubu ile T1 (P<0.05) , T2 (P<0.05) , T3 (P<0.05) grupları arasındaki farkın anlamlı olduğu görülmektedir

Buna göre travma ve kontrol grupları arasında bariz fark vardır. Tedavi grupları ile bu fark göreceli olarak kontrole yaklaşmıştır.

5.TARTIŞMA

Beyin ödemi ile ilgili son yıllarda yapılan klinik ve laboratuar çalışmalar, beyin ödeminin fizyopatalojisinin çoğu yönünü ortaya koyup açıklamıştır. Ancak buna rağmen tedavinin tamamen standardize edildiği söylenemez. Beyin ödemi halen önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Bu amaçla geçmişten günümüze kadar olan dönemde birçok tedavi ilkesi kabul edildiği gibi birçok tedavi ajanının da kullanıldığı görülmektedir. Bu nedenle bu konuda yapılan çalışmalar ve özellikle de uygun deney modeli oluşturulması büyük önem arz etmektedir.

Günümüzde, deneysel kafa travması oluşturulmasında birçok deneysel travma modeli kullanılmaktadır. Kullanılan modeller arasında; soğuk hasar(focal freze injury), iskemik hasar(ischemic injury), sıvı çarpma hasarı(fluid percussion injury), çarpma-akselerasyon, lokal gerilim, enjeksiyon, penetran yaralanmalar ve diğer travma modelleri sayılabilir (4,7,29,40). Bu modellerden; deneysel soğuk hasar modeli, ilk kez Klatzo (19,29) tarafından 1958 yılında tanımlanmıştır. Bu modelde hasar yerindeki ödemin başlangıçta odaksal olduğu ve plazmanın çeper dışına sızmasıyla ödem sıvısının hasar bölgesinden çevreye yayıldığı vurgulanmıştır (19,29). Hasar bölgesinin merkezinde nekroz ve etrafında ise vazojenik ödem geliştiği görülmektedir (34,131).

İskemik hasar modelinde ise, kan beyin bariyeri ilk aşamada değil, daha geç dönemde bozulmakta ve bu nedenle de bazı araştırıcılar tarafından kullanılmaktadır (130,132-135). Santral ve lateral sıvı çarpma modeli, kan beyin bariyeri ve serebral kan akımı değişiklikleri ile karakterizedir. Santral sıvı çarpma modelinde özellikle beyin sapında aksonal hasar, lateral sıvı çarpma modelinde ise hipokampal hasar oluşmaktadır (136). Lokal gerilim modelinde; yük, kortekse veya duraya uygulanarak kontüzyon oluşturulmaktadır (136). Enjeksiyon modelinde ise kan veya diğer sıvılarla kafa içinde hematom oluşturulmakta ve nekroz geliştirilmektedir.

Bizim çalışmamızda 1958 yılında Klatzo (127) tarafından tanımlanan ve soğuk azot sıkılarak deneysel kafa travması oluşturulan model kullanılmıştır. Bu travma modeli; kolay uygulanabilir ve etkili olması, ödemin gelişme sürecinin insanda oluşan kafa travmasına oldukça benzemesi gibi nedenlerle tarafımızdan tercih edilmiştir.

Beyin dokusu su oranın yönünden diğer çalışmalar incelendiğinde; hacimsel olarak beyin dokusunun önemli bir kısmını, gri cevherin %80, beyaz cevherin yaklaşık %68, birlikte ortalama %75'ini beyin suyunun oluşturduğu bildirilmiştir (137). Serebral ödemde beyin dokusu su oranı gri cevherde %81-82, beyaz cevherde ise %76-79 arasındadır (24). Bu sonuçlara göre bizim çalışmamızın da sonuçları beyin ödeminin oluşturulması yönünden uyumlu bulunmuştur. Bu nedenle deney modelimiz başarılır ve böyle bir çalışmaya (travmatik beyin ödemi) uygundur.

Çalışmamızda deney hayvanı olarak tavşan kullanılmıştır. Santral sinir sistemi yapılanmasının insana benzemesi, üremesi ve dolayısıyla da temininin nispeten kolay oluşu, kullanılması düşünülen travma modeline uygun oluşu, cerrahi işlem ve sisterna manga ponksiyonu yapılarak, osmolalite tayini için gerekli BOS örneği alımı oldukça kolay olabileceği düşünülerek deney hayvanı olarak tavşan seçilmiştir.

Günümüze kadar uygulanan tedavi yöntemlerini ve kullanılan tedavi ajanlarını incelediğimizde tamamen etkin bir ajanın olmadığını görmekteyiz. Bu amaçla uygulanan osmotik tedavi, doku suyunu ve beyin ödemini azaltmanın en hızlı ve etkili yöntemidir (5,45,91). Oral ya da IV verilen üre, albumin, glikoz çözeltisi, deksran ve gliserol gibi ajanlar serebral ödemin tedavisinde 1940'lardan 1970'lere kadar kullanılmış ancak renal ve hemodinamik bozukluklar gibi sistemik etkilerden dolayı

yararlılıkları sınırlı kalmıştır (92,93,94). Beyin şişliğinde denenen ilk osmotik ajan üredir ve oldukça da etkili bulunmuştur (93,94,95). Ancak hematüri, infiltrasyonla birlikte cilt soyulması ve uzamış protrombin zamanı gibi yan etkiler mannitol kullanımına göre daha fazla bulunmuş ve bu yüzden de mannitol, ürenin yerini almıştır (95). Günümüzde osmoterapide en yaygın olarak kullanılan ajan ise mannitoldür. Plazma ve beyin arasında osmotik basınç farkı oluşturarak ödem sıvısının beyinden plazmaya geçişini sağlar (97). Yani makromolekül olma özelliği ile dokudan onkotik basınç doğrultusunda damar içine sıvı çektiği kabul edilir (97). Halen diüretik ve/veya mannitol, aralıklı olarak ve serum osmolaritesi denetlenerek beyin ödemi tedavisinde etkili bir şekilde uygulanmaktadır. Mannitolün etkinliği, lup üzerinden etki eden diüretiklerin kullanımı ile birleştirildiği zaman, sinerjik olarak artar. Bu ilaçların sıra ile kullanılması önerilmektedir (99). Lup üzerinden etki eden diüretikler, serebral ödemi azaltarak (muhtemelen serum tonisitesini artırarak) ve BOS yapımını yavaşlatarak intrakranial basıncı düşürürler (18).

Glukokortikoidlerin beyin ödeminde ve kafa travmalarındaki kullanımları ise tümörle ilişkili beyin ödemini azaltmadaki etkinliklerinin açıklandığı 1960'lı yıllarda başlamıştır (101,102). Sonraki yıllarda kullanımı daha da yaygınlaşmıştır (87). Ancak ciddi kafa travmalı çocuklar ve erişkinlerde daha dikkatli yapılan kontrollü prospektif çalışmalarda yüksek dozlar kullanılmış bile olsa, intrakranial basınç ve altı aylık klinik sonuçlar açısından istenen fayda sağlanamamıştır (103,104,105).

Barbituratların serebral iskemide ve intrakranial basıncı düşürmede yararlı etkileri olduğu kabul edilmektedir (122,124). Barbitüratlar etki mekanizması olarak serebral metabolizmayı düşürerek beyin enerji talebini azaltırlar, böylece iskemi durumunda ve serebral komplians azaldığında, kalıcı hasar gelişmeden endojen tamir mekanizmaları görev yapabilir. BOS boşaltılması intrakranial basıncı düşürmede oldukça etkili bir yöntemdir. Hem kafa içi kitle etkisinin azaltılması hem de proinflamatuar kemokinlerin ortamdan uzaklaştırılması amacıyla uygulanır. En önemli komplikasyonları %2-4 oranında görülen infeksiyon ve hematom gelişimidir (125). Beyin ödemi sonucu gelişen intrakranial basınç artışının tedavisinde subtemporal dekompresyon Dandy tarafından öne sürülmüş ve yıllarca nöroşirurji pratiğinde sonuçları fazla irdelenmeden uygulanmıştır. Daha sonraki yıllarda özellikle ağır kafa

travmalarında daha geniş dekompresyon denemeleri ise mortalite ve morbidite yönünden farklılık getirmemiştir. Eğer tüm medikal tedaviler uygun olarak kullanılır ve intrakranial basınç artışı bunlara rağmen önlenilemez ise özellikle genç hastalarda dekompresyon düşünülebilir (25).

Travmatik beyin ödemi tedavisinde fizyolojik yönden uyumlu bir maddenin kullanılması organizma içi dengelerin korunması açısından oldukça önem taşımaktadır. Bu nedenle bizim çalışmamızda alfa lipoik asit kullanılması tercih edilmiştir. Travmatik beyin yaralanmasında serbest radikal metabolizması, hasardan sorumlu önemli bir faktör olarak görülmektedir. Hücre içinde oluşan serbest radikal hasarına karsın enzimatik ve non-enzimatik savunma mekanizmaları mevcuttur. A, C ve E vitaminleri ile glutatyon nonenzimatik savunma mekanizmaları arasında önemli yer tutarken, süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GSH-Px) ve katalaz
(CAT) enzimleri, hücre içinin enzimatik savunma mekanizmalarıdır. Travma sonrası reperfüzyonda, oksijenden başka, kan hücreleri ve kompleman sisteminin aktivasyonu gibi diğer bazı faktörler de doku hasarına yol açar. Yapılan çalımsalar tam kan reperfüzyonundaki polimorfonükleer (PMN) lökositlerin de bu hasarın oluşmasında önemli bir rolü olduğunu göstermiştir. Lökositlerin doku içine göçü için mutlaka endotel ile temas etmeleri gerekir. İnfiltre olan aktif nötrofiller reaktif oksijen radikalleri ve proteazları salgılarlar. Hücre içi savunma mekanizmalarında kullanılan serbest radikal süpürücü SOD ve peroksit yıkıcı KAT ve GPx enzimleri, lökositlerin salgıladıkları bu sitotoksik reaktif oksijen metabolitleri tarafından oluşturulan hasarı azaltabilme kapasitesine sahiptir(38). Fakat bu radikal süpürücü ajanlar hücre içinde bulundukları için, hücre dısı mekanizmalarla olan bir hasarı önlemede yetersiz kalabilecekleri düşünülmektedir. Bu nedenle serbest radikal süpürücü ajanların dışarıdan vücuda verilmesi uygun bir tedavi seçeneği olabilir.

Bizde bu düşünceden yola çıkarak alfa lipoik asidin hasarlanmayı önleyici etkisini araştırmaya karar verdik. _ lipoik asit, serbest radikalleri temizleme, diğer antioksidanlarla etkileşim, metallerle şelat yapma yeteneği, emiliminde yüksek biyolojik yararlılığı ve hücre konsantrasyonu, gen ekspresyonuna etkileri, molekülünün membran veya sıvı fazda lokalize olması, oksidatif hasarı onarma özelliklerinin hepsine birden sahip olması ile diğer antioksidanlardan üstündür.

Bizim çalışmamızda, alfa lipoik asit intravenöz yolla verilerek serbest radikalleri temizleme, diğer antioksidanlarla etkileşim ve oksidatif hasarı onarma özellikleri ile ödem sıvısının azaltılacağı düşünüldü. Bu amaçla anestezi altındaki deneklere sisterna manga ponksiyonu uygulayarak alınan örneklerden BOS biyokimya ve osmolalite tayini yapıldı. İntravenöz alfa lipoik asit verilerek tedavi grupları oluşturuldu. Bu çalışmada oluşturulan beyin ödeminde; alfa lipoik asit uygulamasının tedavi edici etkisi, BOS osmolalitesi ve beyin dokusu su oranı olmak üzere iki parametre üzerinden değerlendirildi.

Çalışma gruplarının osmolalite değerleri incelendiğinde; kontrol grubuyla travma grubu (T1) arasında istatistiki yönden oldukça anlamlı bir farklılık saptandı. Yine kontrol grubuyla 4.saatte (T2) tek doz tedavi verilen grup karşılaştırıldığında istatistiki yönden anlamlı farklılık olduğu saptandı. Ancak kontrol grubuyla hem 4.saatte hem de 24.saatte (T3) iki doz tedavi verilen ve hem 4.saatte hem 24.saatte hem de 72. saatte üç doz tedavi verilen (T4) gruplar karşılaştırıldığında istatistiki yönden farkın anlamsız olduğu görüldü. Ayrıca travma grubu (T1) ile T2 ve T3 grupları arasında da istatistiki yönden anlamlı farklılık tespit edildi. Buna göre osmolarite değerleri travmalı grupta yüksek iken kontrol, tedavi ve travma oluşturulmadan alfa lipoik asit verilen gruplarda ise düşük bulunmuştur. Kontrol grubuyla, kraniektomi yapılıp travma oluşturularak üç doz tedavi verilen (4.,24.,72.saat) grubu arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur. Buna göre ilk üç gün içinde 4., 24., ve 72. Saatte tedavi verilmesinin daha etkili olacağı sonucuna varılabilir. Travma olmaksızın 4., 24. Ve 72.saatte toplam 3 doz alfa lipoik asit verilen (T0) grup kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak farklılık saptanmamıştır.

Daha önce yapılan bir çalışmada, sıçanlarda deneysel beyin ödemi oluşturularak 4. Ve 24. Saatlerde hipoosmolar ve hiperosmolar albumin verilmiş, hasarlı grupta yükselen osmolalitenin tedavi verilen grupta azaldığı gösterilmiştir (22). Hiperosmolar ve hipoosmolar albumin kullanılmasının osmolalite sonuçlarında istatiksel bir fark oluşturmadığı görülerek, makromolekülün su çekici özelliğinin derişiminin yanı sıra yapısal durumu ile de ilgili olabileceği lehine yorumlanmıştır (22). Bizim çalışmamızda ise alfa lipoik asit , ödemin en yoğun olduğu dönem olarak bilinen travmadan sonraki

ilk üç gün içinde verilmiştir. Elde edilen osmolalite sonuçları tedavi etkinliği yönünden bu çalışmaya benzer olarak uyumlu bulunmuştur.

Çalışma gruplarının beyin dokusu su oranları değerleri incelendiğinde; kontrol gurubuyla travma grubu arasında istatistiki yönden oldukça anlamlı bir farklılık saptandı. Travma grubu ile T1, T2 ve T3 grupları arasında da istatistiki yönden anlamlı farklılık tespit edildi. Buna göre beyin dokusu su oranları değerleri travma grubunda yüksek iken T1, T2 ve T3 ve kontrol gruplarında düşük bulundu. Bu sonuçlar ile tedavi etkinliği gösterilmiştir.

Travma olmaksızın sadece 4., 24. Ve 72. Saatte toplam üç doz alfa lipoik asit verilen grup, kontrol grup ile karşılaştırıldığında beyin dokusu su oranı değerleri yönünden istatistiksel olarak farklılık saptanmıştır. Bu çalışmanın doz-zaman çeşitliliği ile yapılacak ileri çalışmalara katkıda bulunabileceği düşüncesindeyiz.

6.SONUÇ

Yapılan bu deneysel çalışmada, travma sonucu deneklerde diffüz beyin ödemi oluşturuldu. Tedavi grubundaki tavşanlara kraniektomi yapılıp, travma gerçekleştirildikten sonra 4., 24. Ve 72.saatlerde intravenöz alfa lipoik asit verildi. BOS osmolalite ve beyin dokusu su oranı değerleri hesaplanarak tedavi etkinlikleri karşılaştırıldı. Osmolalite değerleri istatistiksel olarak değerlendirildiğinde, kontrol grubuyla; T1,T2 ve T3 grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Kontrol grubuyla, T4 ve T0 grupları arasındaki fark anlamsız idi ($p>0,05$). Bu sonuç tedavi lehine değerlendirildi. T4 grubu ile T1,T2 ve T3 grupları arasındaki farklılık da istatistiksel olarak anlam ifade diyordu ($P<0,05$).

Grupların beyin dokusu su oranları karşılaştırıldığında ise; kontrol grubuyla T1, T2, T3 ve T4 grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,05$). Ayrıca T4 grubu ile T1,T2 ve T3 grupları arasındaki farklılık anlam ifade ediyordu ($p<0,05$).

Bu değerlere göre travma sonrası toplam üç doz tedavi verilen grupta tedavi etkinliğinin en fazla, bir doz tedavi verilen grupta ise etkinliğin en az olduğu sonucuna varıldı.

Osmolalite değerleri ve beyin dokusu su oranları karşılaştırıldığında, travma grupları ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu. Bu sonuç da tedavinin etkinliğini göstermektedir.

7.ÖZET

Travmatik beyin ödemi ile ilgili olarak son yıllarda birçok klinik ve laboratuar çalışma yapılmaktadır. Beyin ödemi fizyopatolojisinin çoğu yönünün açıklık kazanmasına rağmen tedavi tamamen standardize edilememiştir. Bu amaçla geçmişten günümüze birçok tedavi ilkesi kabul edildiği gibi değişik tedavi ajanlarının da kullanıldığı görülmektedir. Ancak etkin tedavi olanaklarının kısıtlı olması travmatik beyin ödeminin mortalite ve morbidite nedeni oluşuna yol açmaktadır.

Bu deneysel çalışmada; denek olarak kullanılan tavşanlara kraniektomi yapılarak, soğuk azot uygulanması yöntemi uygulanmış ve travmatik beyin ödemi oluşturulmuştur. Denekler altı değişik çalışma gruplarına ayrılarak, tedavi gruplarına değişik zamanlarda alfa lipoik asit verilmiştir. Fizyolojik bir molekül olan alfa lipoik asit intravenöz verilerek ödem serbest radikalleri temizleme, diğer antioksidanlarla etkileşim ve oksidatif hasarı onarma özellikleri ile ödemin çözülmesi amaçlanmıştır.

Tedavi etkinliği ise, beyin omurilik sıvısı osmolalitesi ve beyin dokusu su oranı tayini olmak üzere iki parametre üzerinden değerlendirilmiştir. Çalışma gruplarının sonuçları incelendiğinde; travma ile kontrol arasında farkın istatistiksel yönden bariz olduğu, tedavi grupları ile bu farkın göreceli olarak kontrole yaklaştığı görülmektedir. Özellikle travmadan sonraki ilk 72 saat içinde iki ve/veya üç doz alfa lipoik asit verilen gruplardaki tedavi etkinliğinin oldukça anlamlı olduğu görülmektedir. Buna göre yapılan deneysel çalışmanın amacına ulaştığı bundan sonra da bu konuda yapılabilecek çalışmalara katkısı olabileceği düşünülmektedir.

8.KAYNAKLAR

1. Rengachary S, Duke D:Increades intracranial pressure, cerebral edema and brain herniation. In Wilkins RH, Rengachary SS(eds): Principles of Neurosurgery New york 1994, pp 465-482

2. Korfalı E, İpekoğlu Z: Artmış intrakranial basınç, beyin herniasyonu ve tedavisi. Temel Nöroşirürji I, Ankara 1997,ss 1-18

3. Duhaime AC: Therapetic Interventions;Conventional drug therapies for head injury. In Narayan RK, Wiberger JE, Poulishock JT (eds): Neurotrauma Chapter 26, Mc Graw Hill, New York 1996, pp:365-374

4. Schadford SR, Rhuong J, Schmoker J: Intravenous fluid tonicity; effect on intracranial pressure, cerebral blood flow and cerebral oxygen delivery in focal brain injury. J Neurosurg 1992, 76:91-98

5. Hartwell RC, Sutton LN: Mannitol, intracranial pressure and vasogenic edema. Neurosurgery 1993,32:444-450.

6. Pollay M, Fullenwider C, Roberts PA, Stevens FA: Effect of mannitol and furosemide on blood-brain osmotic gradient and intracranial pressure. J Neurosurg 1983, 59:945-950

7. Roberts PA, Pollay M, Engles C, Pendleton B, Reynolds E, Stevens FA:Effect on intracranial pressure of furosemide combined with varying doses and administrationrates of mannitol.J Neurosurg 1987,66:440-446

8. Wise BL, Chater N:The value of hypertonic mannitol solution in decreasing brain mass and lowering cerebrospinal-fluid pressure. J Neurosurg 1962,19:1038-1043

9. Brown F, Johns L, Jafar J, Crockard A: Detailed monitoring of the effects of mannitol folowing expermental head injury. J Neurosurg 1979, 50:423-432

10. Cohen D, Quest B: Increased intracranial pressure, brain herniation and their control. In Wilkins RH, Regachary SS (eds): Neurosurgery Volume I, New York, Mc Graw Hill, 1996, pp 345-356

11. Kaufmann A, Cardoso E: Aggravation of vasogenic edema by multiple dose mannitol. J Neurosurg 1992, 77:584-589

12. Muizelaar P, Lutz H, Becher D:Effect of mannitol on ICP and CBF and correlation with pressure outoregulation in severyly head injured patients. J Neurosurg 1984,61:700-706

13. Rosenorn J,Westergard L, Hansen P: Mannitol-induced rebleding from intracranial aneurysm. J Neurosurg 1983,59:529-530

14. Lanfitt TW:Increased intracranial pressure and the cerebral circulation. In Youmans (ed):Neurological Surgery, Volume I, WB Saunders, Philadelphia 1996,pp.482-490

15. Cao M, Lisheng H, Shouzeng Z: Resolution of brain edema in severe brain injury at controlled high and low intracranial pressures. J Neurosurg 1984,61:707-712

16. Cruz J, Miner ME, Allen SJ, Alves WM, Generalli TA: Continuous monitoring of cerebral oxygenation in acute brain injury: injection of mannitol during hyperventilation. J Neurosurg 1990,73:725-730

17. Smith HP, Kelly DL, Mcworther JM, Armstrong D, Johnson R, Transou C, Howard G: Comparison of mannitol regimens in patients with severe head injury undergoing intracranial monitoring. J Neurosurg 1986,65:820-824

18. Greenberg MS: Handbook of Neurosurgry, 3. Baskı , Greenberg Graphics Inc,1994,pp.553-556

19. Long DM: Traumatic brain edema. Clin Neurosurg 1982, 29:174-202

20. Yang GY, Betz AL, Chenevert TL, Brunberg JA, Hoff JT. Experimental intracerebral hemorrhage: relationship between brain edema, blood flow, and blood-brain barrier permeability in rats. J Neurosurg 1994,29:93-102

21. Bullock R:experimental drug therapies for head injury. In Narayan RK, Wiberger JE, Poulishock JT (eds): Neurotrauma Chapter 26, Mc Graw Hill, New York 1996, pp:375-391

22. Önal Ç: Deneysel beyin ödeminde ventrikül içi albumin uygulamasının etkisi. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nöroşirurji Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, 1996

23. Önal Ç, Ünal F, Turantan Mİ, Üzüm G, Hasanoğlu A, Kaynar MY:The effect of intraventricular albumin in experimental brain oedema.11997,139:661-669

24. İş M: Deneysel diffüz beyin ödemi modelinde ventrikül içi albumin uygulanmasının sonuçları. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nöroşirürji Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi,1999

25. Alp H: Beyin ödemi. Temel Nöroşirürji I. Ankara 1997, ss 1-15

26. Astrups J: Energy reguring cell functions in the ischemic brain. J Neurosurg, 1982,56:482-497

27. Jafar JJ, Johns LM, Mullan SF: The effect of mannitol on cerebral blood flow. J Neurosurg 1986,64:754-759

28. Aarabi B, Long DM. Dynamics of cerebral edema. J Neurosurg 1979, 51:779-784

29. Kimelberg HK: Current concepts of brain edema review of laboratory investigations. J Neurosurg 1995, 83:1051-1059

30. Adams F: The genuine Works of Hipprocrates. London, Sydenham society, 1894 (1):440,(2) 847-848,852

31. Morgagni GB: De Dedibus et Causis Morborum Per Anatomen İndicagatis: Venice, Remondini, 1761, Libre V.

32. Monro A: Observations on the structure of the nervous system. Edinburg, W Creech,1783

33. Weed LH and McKibben PS: Expertimentel alteration of brain bulk. Am j Physiol 1919,48:531-558

34. Klatzo I: Presidental adres; Neuropatological aspects of brain edema. J Neuropathol Exp. Neurol 1967,26:1-14

35. Miller JD: Travmatic brain swelling and edema, in Cooper PR (ed): Head injury. Baltimore, Williams and Wilkins,1993,pp 331-353

36. Utenberg A, Schmidth W, Whal M, Baetmann A: Role of Leukotriens as mediator compound in brain edema. In Long D,(ed) Advences in Neurology 52. New York, Raven pres, 1990, pp:211-215

37. Solly S: The human brain ; Its structure, physiology and diseases with a description of the typical forms of brain in the animal kingdom, London, Longman Brown, Green and Longmans 1847,ed.2 p 374

38. Bruce JN, Criscuolo GR, Merril MJ, Moquin RR, Blacklook JB and Oldfield EH: Vascular permeability induced by protein product of malignant brain tumors; Inhibition by dexamethasone J Neurosurg 1987,67:880-884

39. Shapira Y, Setton D, Artru AA, Shohami E: Blood brain barrier permeability, cerebral edema and neurologic function after closed head injury in rats Anesth-Analg. 1993, 77(1):141-148

40. Meyer FB, Anderson RE, Sundt TM, Yoksh TL: Treatment of experimental focal cerebral ischemia with mannitol. J Neurosurg 1987, 66:109-115

41. Dick AR, McCallum ME, Maxwell JA, Nelson SA: Effect of dexamethasone on experimental brain edema in cats. J Neurosurg 1976,45:141-147

42. Tornheim PA, McLaurin RL: Effect of dexamethasone on cerebral edema from cranial impact in the cat. J Neurosurg 1978,48:220-227

43. Arieft AL: Hyponatremia, convulsion respiratory arrest and permanent brain damage after elective surgery in healty women. N Engl. J Med.1986,314:1529-1535

44. Del Bigio MR: Hydrocephalus-induced changes in the composition of cerebrospinal fluid. Review article. Neurosurgery 1989,25:416-423

45. Pollay M: Blood-brain Barrier; Cerebral Edema. Wilkins RH, Rengachary SS (eds): Neurosurgery, Mc Graw Hill, New York, Second Edition, Volume I, 1996, pp:335-340

46. Imer SM: Sıçanda akut fokal serebral iskemi oluşturulması ve bu deneysel modelin uygunluğunun çeşitli yöntemler ile araştırılması. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nöroşirurji Anabilim Dalı, Uzmanlık tezi, 1991.

47. Matsui T, Sinyama H, Asano T: Beneficial effect of prolonged administration of albumin on ischemic cerebral edema and infarction after occlusion of middle cerebral artery in rats. Neurosurgery 1993, 33:293-300

48. Dux E, Doczi T, Joo F, Szerdahelyi P: Reverse pinosystosis induced in cerebral endotelial cells by injection of histamine into the cerebral ventricle. Acta Neuropathol 1988, 76:484-488

49. Menzies SA, Betz AL, Hoff JT: Contributions of ions and albumin to the formation and resoltion of ischemic brain edema. J Neurosurg 1993,78:257-266

50. Brightman MW: The anatomic basic of the blood-brain barrier . ın Neuwalt EA (ed): Implication of the Blood-brain barrier and its manipulation, vol 1. New York, Plenum Medicale Book Co,1989,pp 53-58

51. Weed LH, McKibben PS: Pressure changes in the cerebrospinal fluid following intravenous injection of solutions of various concentrations. Am J Physiol 1919,48:512-530

52. Wiedeman MP: Dimension of blood vessels from distributing artery to collecting vein. Circ Res 1963, 12:375-378

53. Long DM: Capillary ultrastructure and the blood-brain barrier in human malignant brain tumors. J Neurosurg 1970,32:127-144

54. Whal M, Utenberg A, Baetmann A, Schilling L: Mediator of blood-brain barrier disfunction and formation of vasogenic brain edema. J Cereb. Blood Flow Metab.1988, 8:621-634

55. Ehrlich P: Das Sauerstoff-bedurfnis der organismus eine farbenanalytische studie. Berlin, Hirswald, 1885

56. Black KL, Hoff JT: Leukotrien increases blood-brain barrier permeability following intraparechimal injection in rats. Ann Neurol 1987, 6:632-640

57. Colden-Stanfield M, Schillng WP, Ritchie AK, et all: Bradikinin induced increased in cytostic calcium and ionic currents in cultured bovine aortic endothelial cells. Circ Res. 1987,6:632-640

58. Gross PM: Cerebral Histamine: Indications for neuronal and vascular regulation, J Cereb Blood Flow Metab.1982,2:3-23

59. Demopoulos HB, Flamm E, Seligman M, Pietronigro DD: Oxygen free radicals in sentral nervous system ischemia and trauma, in Autor AP(ed): Pathology of Oxygen, New York, Academic Press,1982,pp 127-155

60. Cerchiari EL, Hoel TM, Safar PP, Sclabssi RJ: Protective effects of combined superoxide dismutase and desferoxamine on recovery of cerebral blood flow and function after cardiac arrest in dogs. Stroke 1987, 18:869-878

61. Barut S, Canbolat A, Bilge T, Aydın Y, Çokneseli B, Kaya U: Lipid peroxidation in experimental spinal cord injury: time-level relationship. Neurosurgery Rev. 1993; 16:53-59

62. Liau LM, Bergsneider M, Becker DP in Youmans JR (ed): NeurologicalSurgery. W.B. Saounders Co.4 th ed 1997

63. Del Maestro FR: An aproch to free radicals in medicine. Acta Physiol Scand 1980; 492:153-168

64. Gutteridge JMC: Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. Clin Chem 1975; 41(12):1819-182

65. Uzan M:Medulla spinalis yaralanmalarında fizyopatoloji, In Hancı M; Medulla spinalis yaralanmaları 2000; pp 152-161

66. Sakamoto A, Ohnishi ST, Ohnishi T et al. Relationship between free radikal production and lipid peroxidation during ischemia-reperfusion injury in the rat brain. Brain Res 1991; 554:186-192

67. Heffner JE, Repine JE: Pulmonary strategies of antioxidant defence. Am. Res. Dis. 1989; 140:531

68. Schiller HJ, Reilly PM, Bulkley GB. (1993). Tissue perfusion in critical illnesses. Antioxidant therapy. Crit Care Med. 21: 92-102.

69. Sorg O. (2004). Oxidative stress: a theoretical model or a biological reality? C R Biologies. 327: 649-662.

70. Halliwell B. (1996). Vitamin C: Antioxidant or pro-oxidant in vivo? Free Radic Res 25: 439-454.

71. Nordberg J, Arner ESJ. (2001). Reactive oxygen species, antioxidants and the mammalian thioredoxin system. Free Radical Biology Medicine. 31: 1287-1312.

72. Young AJ, Lowe GM. (2001). Antioxidant and prooxidant properties of carotenoids. Archieves of Biochemistry and Biophysics. 385: 20-27.

73. Navari-Izzo F, Quartacci MF, Sgherri C. (2002). Lipoic acid: a unique antioxidant in the detoxification of activated oxygen species. Plant Physiol. Biochem. 40: 463-470.

74. Packer L, Witt EH, Tritschler HJ. (1995). Alpha-lipoic acid as a biological antioxidant. Free Radic Biol Med. 19: 227-250.

75. Packer L, Tritschler HJ. (1996). Alpha-lipoic acid: the metabolic antioxidant. Free Radic Biol Med. 20: 625-626.

76. Malcok UA, Sengul G, Kadioglu HH, Aydin IH. Therapeutic effect of vitamin D3 in a rat diffuse axonal injury model. J Int Med Res. 2005;33(1):90-5.

77. Packer L, Tritschler HJ. Neuroprotection by the metabolic antioxidant _-Lipoic Acid. Free Radical Biology Medicine. Vol 22 : 359-378,1997

78. Clough G: Relationship between microvascular permeability and ultrastructure. Prog-biopshys. Mol Biol 1991, 55:47-69

79. Mayno G, Palade GE: Studies on inflamation I: The effect of histamine and serotonin on vascular permeability. J Biophys Cytol 1961,11:571-595

80. Wood JH: Cerebrospinal Fluid: Technigues of Access and Analytical Interpretation. Wilkins RH, Rengachary SS(eds): Neurosurgery, Mc Graw Hill, New York 1996, volume IA,pp:165-177

81. Rosner MJ, Coley IB: Cerebral perfusion pressure, Intrcranial pressure and head elevation. J Neurosurg 1986,65:636-641

82. Feldman Z, Kanter MJ, Robertson CS, et al.: Effect of Head Elevation on Intracranial Pressure, Cerebral Perfusion Pressure and Cerebral Blood Flow in Head-Injured Patients. J Neurosurg 1992, 76: 207-211.

83. Marion DW, Bouman GT: The use of stable xenon-enhanced computed tomographic studies of cerebral blood flow to define changes in cerebral carbon dioxide vasoresponsivity caused by a severe head injury. Neurosurgery 1991, 29: 869-873.

84. Muizeloar JP, Marmarou A, Word JD, Kontos HA, Choi SC, Becker DP, Gruemer H, Young HF: Adverse effects of prolonged hyperventilation in patients with severe head injury: a randomized clinical trial. J Neurosurg 1991, 75: 731-739.

85. Cruz J, Raps EC, Hoffstead OJ, Joggi JL, Gennarelli TA: Cerebral oxygenation monitoring. Crit Care Med 1993, 21: 1242-1246.

86. Sheinberg M, Kantar MJ, Robertson CS, Contant CF, Narayan RK, Grossman RG: Continuos monitoring of juguler venous oxygen saturation in head-injured patients. J Neurosurg 1992, 76: 212-217.

87. Marsall LF, King J, Langfitt TW: The complications of high-dose corticostreoid therapy in neurological patients: A prospective study. Ann Neurol 1977, 1: 201-203.

88. Braakman R, Schouten HJA, Disheoeck MB, Minderhoud JM: Mega dose steroids in severe head injury: Results of a prospective double-blind clinical trial. J Neurosurg 1983, 58: 326-330.

89. Deutschman CS, Konstantinides FN, Raup S, Cerra FB: Physiologic and metabolic response to isolated closed head injury: Part 2 Effects of steroids on metabolism.

Potentiation of protein wasting and abnormalities of substrate utilization. J Neurosurg 1987, 66: 388-395.

90. Sapolsky RM, Pulsinelli WA: Glucocorticoids potentiate ischemic injury to neurons: Therapeutic implications. Science 1985, 229: 1397-1400.

91. Marshall LF: Treatment of brain swelling and brain edema in man. Adv Neurol 1980, 28: 459-469.

92. Gates EM, Craing WM: The use of serum albumin in cases of cerebral edema: Preliminary report. Proc Staff Meet Mayo Clin 1948, 23: 89-93.

93. Javid M, Settlage P: Effect of urea on cerebrospinal fluid pressure in human subjects: Preliminary report. JAMA 1956, 160: 943-949.

94. Cantore GP, Guidetta B, Verno M: Oral glycerol fort he reduction of intracranial pressure. J Neurosurg 1964, 21: 278-283.

95. Javid M: Urea in intrakranial surgery: A new method. J Neurosurg 1961, 18: 51-57.

96. Mason MS, Raaf J: Physiological alterations and clinical effects of urea-induced diuresis. J Neurosyrg 1961, 18: 645-653.

97. Kayaalp SO: Tıbbi Farmakoloji, 2. Cilt 4.bölüm Ankara 1988, s 1421.

98. Node Y, Yajima K, Nakazawa S: A Study of Mannitol and Glycerol on the Reduction of Raised Intracranial Pressure on Their Rebaund Phemonenon. In Intracranial Pressure V, Ishii S, Nagai H and Brock M (eds). Springer-Verlag: 1983, pp: 738-741.

99. Garretson HD, McGraw Cp, O' Connor C, et al: Effectiveness of Fluid Restriction, Mannitol abd Furosemide in Reducing ICP. In Intracranial Pressure V, Ishii S, Nagai H, and Brock M (eds), Springer-Verlag: Berlin 1983, pp: 742-745.

100. Schettini A, Stahurskin B, Young HF: Osmotic and and osmotic loop diuresis in brain surgery. Effects on plasma and CSF electrolytes and ion excretion. J Neurosurg 1982, 56: 679-684.

101. Sparacio RR, Lin TH, Cook AW: Methylprednisolone sodium succinate in acute craniocerebral trauma. Surg Gynecol onstet 1965, 121: 523-516.

102. French LA: Steroids in the treatment of cerebral edema. Bull NY Acad Med 1966, 42: 301-311.

103. Gudeman SK, Miller JD, Becker DP: Failure of high-dose steroid therapy to influence intracranial pressure in patients with severe head injury. J Neurosurg 1979, 51: 301-306.

104. Cooper PR, Moody S, Clarck WK, et al: Dexamethasone and severe head injury: A prospective double-blind study. J Neurosurg 1979, 51: 307-316.

105. Dearden NM, Gibson JS, McDowall DG, et al: Effect of high dose dexamethasone on outcome from severe head injury J Neurosurg 1986, 64: 81-88.

106. Giannotta SL, Weiss MH, Apuzzo ML, Martin E: High dose glucocorticoids in the management of severe head injury. Neurosurgery 1984, 15: 497-501.

107. Saul TG, Ducker TB, Salcman M, Carro E: Steroids in severe head injury: A prospective randomized clinical trial. J Neurosurg 1981, 54: 596-600.

108. Du Plessis JJ: High dose dexamethasone therapy in head injury: A patient group that my benefit from therapy. Br J Neurosurg 1992, 6: 145-147

109. Robertson CS, Clifton GL, Goodman JC: Steroid administration and nitrogen excration in the head injured patient. J Neurosurg 1985, 63: 714-718.

110. Ford EG, Jennings LM, Andrassy RJ: Steroid administration potentiates urinary nitrogen loses in head injured children. J Trauma 1987, 27: 1074-1077.

111. Nelson SR: Effects of drugs on experimental brain edema in mice. J Neurosurg 1974, 41: 193-199.

112. Maxwell RE, Long DM, French LA: The effects of glucosteroids on experimental cold-induced brain edema: Gross morphological alterations and vasculer permeability changes. J Neurusurg 1971, 34: 477-487.

113. Hall ED: High dose glucocorticoid treatment improves neurological recovery in head injured mice. J Neurosurg 1985, 62: 882-887.

114. Kobrine AI, Kempe LG: Studies in head injury: Part II. Effect of dexamethasone on traumatic brain swelling. Surg Neurol. 1973, 1: 38-42.

115. Chan K, Dearden NM, Miller JD, et al: Multimodality monitoring as a guide to treatment of intracranial hypertension after severe brain injury. Neurosurgery 1993; 32: 547-553.

116. Sperry RJ, Bailey PL, Reichman MV, et al: Fentanyl and sufentanil increase intracranial pressure in head trauma patients. Anesthesiology 1992, 77: 416-420.

117. Chiolero RL, de Tribolet N: Sedatives and antagonists in the management of severely head injured patient. Acta Neurochir (Wien) 1992, 55: 43-46.

118. Nakayama DK, Waggoner T, Venkataraman ST, et al: The use of drugsin emergency airway management in pediatric trauma. Ann Surg 1992, 216: 205-211.

119. McGill WA: Anesthesia, in Eichelberger MR (ed): Pediatric Trauma: Prevention, Acute Care, Rehabilitation St. Louis: Mosby-Year Book, 1993: 217-225.

120. Redan JA, Livingstone DH, Tortella BJ, Rush BFJ: The value of intubating and paralyzing patients with suspected head injury in the emergency department. J Trauma 1991, 31: 371-375.

121. Syverud SA, Borron SW, Storer DL, et al: Prehospital use of neurpmusculer blocking agents in a helicopter ambulanca program. Ann Emerg Med 1988, 17: 236-242.

122. Eisenberg H, Frankowski R, Contant C, Marshall LF, Walker MD: High dose barbiturate control of elevated intracranial pressure in patients with severe head injury. J Neurosurg 1988, 69: 15-23.

123. Marshall L, Smith R, Shapiro H: The outcome with aggressive treatment in severe head injuries. Acute and chronic barbiturate administration in the management of head injury. J Neurosurg 1979, 50: 26-30.

124. Reea G, Rockswold G: Barbiturate therapy in uncontrolled intracranial hypertension. Neurosurgery 1983, 12: 401-404.

125. Mayhall CG, Archer NH, Lamb VA: Ventriculostomy-relates infections: A prospective epidemiologic study. N Engl J Med 1984, 310: 553-559.

126. Johshita H, Kassell NF, Sasaki T, et al. Biphasic constriction rabbit basilar artery following experimental subarachnoid hemorrhage: a morphometric study. Surg Neurol 1992, 37: 106-114.

127. Feeney Dm, Boyeson MG, Linn RT: Responses to cortical injury. Methodology and local effects of contusions in the rat. Brain Res 1981, 211: 67-77.

128. Üstün ME, Gürbilek M, Ak A, Vatansev H, Duman A: Effects of magnesium sulfate on tissue lactate and malondialdehyde level in experimental head travma. Intensice Care Med 2001, 27: 264-268.

129. Kaplan LA, Pesce AJ: Osmolality; In theory, analysis and correlation, section three Clinical Chemistry 1984, pp: 1071-1072.

130. Tominaga T, Ohnishi ST: Ion movements and edema formation CNS injury. Central Nervous System Trauma and Research Techniques. Ohnishi ST, Ohnishi T (Eds), CRC Press-Boca Raton New York 1995, pp: 85-94.

131. Clasen RA, Pandolfi S, Lasing I, Casey D: Experimental cerebral edema produced bu focal freezing. J Neurosurg 1974, 41: 576-581.

132. Betz AL, Coester HC: Effect of steroid therapy on ischaemic brain edema and blood to brain sodium transport. Acta Neurochir Suppl 1990, 51: 256-258.

133. Cole DJ, Schell RM, Drummond JC, Reynolds L: Focal cerebral ischemia in rats. Effect of hypervolemic hemodilution with diaspirin cross-linked hemoglobin versus albumin on brain injury and edema. Anesthesiology 1993, 78(2): 335-342.

134. Little JR, Slugg RM, Latchaw JP, Lesser RP: Treatment of acute focal cerebral ischemia with concentrated albumin. Neurosurgery 1981, 9: 552-558.

135. Pappius HM: Cerebral edema and the blood-brain barrier. Neuwelt EA(ed): Implications of the blood-brain barrier and its manipulation, 1989. Vol 1, Basic science aspects. New York, Plentum Medical Book Co, pp: 293-309.

136. Gennorelli TA: Animate models of human head injury. J Neurotrauma 1994, 11: 357-368.

137. Adachi M, Feigin I: Cerebral edema and the water content of normal white matter. J Neurosurg Psychiatry 1966, 29: 446-450.

138. Huh PW, Belayev L, Zhao W, Busto R, Saul I, Ginsberg MD: The effect of high dose albumin therapy on local cerebral perfusion after transient focal cerebral ischemia in rats. Brain Res 1998, 804: 105-113.

139. Baban N: Plazma Proteinleri, Protein Biyokimyası, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları, İstanbul 1980, pp 80-85.

140. Irmak S, Emiroğlu F, Gökhan N: Beyin dolaşımı, Fizyoloji Dersleri, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nöroşirurji Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, 1991.

141. Sullivan HG, Allison HD: Physiology of Cerebrospinal Fluid. Wilkins RH, Rengachary SS (Eds): Neurosurgery, Mc Graw Hill, New York, 1985, vol: 3, pp: 2125-2135.

142. Marmarou A, Hochwald G, Nakamura T, Tanaka K, Weaver J, Dunbar J: Brain edema resolution by CSF pathways and brain vasculature in cats. Am J Physiol 1994, 267: H 514-520.

143. Ohata K, Marmarou A, Povlishock JT: An immunocytochemical study of protein clearance in brain infusion edema. Acta Neuropathol 1990, 81: 162-177.

144. Reulen HJ, Tsuyumu M, Tack A, Fenske AR, Prioleau GR: Clearance of edema fluid into cerebrospinal fluid. A mechanism for resolution of vasogenic brain edema. J Neurosurg 1978, 48: 754-764.

145. Uhl E, Wrba E, Nehring V, Chang RC, Baethmann A, Reulen HJ: Technical note: A new model for quantitative analysis of brain edema resolution into the ventricles and subarachnoid space. Acta Neurochir (Wien) 1999, 141: 89-92.

146. Fenstermacher JD: Volume regulation of the central nervous system. In: Staub NC, Taylor AE (eds). Edema, Raven Press, New York, 1984, pp: 383-404.

147. Reulen HJ, Graham R, Spatz M, Klatzo I: Role of pressure gradients and bulk flow in dynamics of vasogenic brain edema. J Neurosurg 1997, 46: 24-35.

148. Tomita H, Ito U, Tone O, Masaoka H, Tominaga B: High clloid oncotic therapy for contusional brain edema. Acta Neurochir (Wien) 1994, 60: 547-549.