

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ MERAM TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI
DOÇ.DR. BAŞAR CANDER
ANABİLİM DALI BAŞKANI

DENEYSEL KOMBİNE KAFA TRAVMASI VE HEMORAJİK ŞOK MODELİNDE
SIVI RESUSİTASYONU VE ANTİOKSİDAN TEDAVİNİN BEYİN DOKU LAKTİK
ASİDOZU VE LİPİD PEROKSİDASYONU ÜZERİNE ETKİLERİ

UZMANLIK TEZİ
DR. RAMAZAN KÖYLÜ

Tez Danışmanı
DOÇ. DR. ADİL GÖKALP
KONYA-2006

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
1. GİRİŞ	3
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Kafa travması	5
2.1.1. Kafa travmasının niteliği	5
2.1.2. Kafa travmasına organizmanın verdiği karşılık	5
2.1.3. Kafa travmalarının komplikasyonları	11
2.1.4. Kafa travmalarında tedavi	12
2.2. Şok	14
2.2.1. Etiyolojisi	14
2.2.2. Patofizyolojisi	16
2.2.3. Klinik	16
2.2.4. Hipovolemik şokta tedavi	17
2.3. Serbest radikaller	19
2.3.1. Serbest oksijen radikalleri	20
2.3.2. Serbest radikallerin ve toksik metabolitlerin insan fizyolojisi ve fizyopatolojisindeki rolü	22
2.3.3. Serbest radikallerle oluşan biyokimyasal mekanizmalar	24
2.3.4. Antioksidan savunma sistemleri	25
2.3.4.1. Endojen antioksidanlar	25
2.3.4.2. Egzojen antioksidanlar	27
2.3.5. Laktik asit metabolizması ve laktik asidoz	30
3. MATERYAL VE METOD	31
3.1. Deneyin yapılışı	31
3.2. Doku malondialdehid (MDA) tayini	33
3.3. Doku laktat tayini	34
4. BULGULAR	35
4.1. İstatistiksel analiz	36
5. TARTIŞMA	37
6. SONUÇ	42
7. ÖZET	43
8. SUMMARY	44
9. KAYNAKLAR	45
10. TEŞEKKÜR	51

KISALTMALAR:

ADP:Adenozin difosfat

SOD: Süperoksit Dismutaz

ATN: Akut tubuler nekroz

SOR: Serbest oksijen radikalleri

ATP:Adenozin trifosfat

SKA: Serebral kan akımı

BOS: Beyin omurilik sıvısı

SKH: Serebral kan hacmi

CVP: Santral venöz basınç

SPB: Serebral perfüzyon basıncı

DIC: dissemine intravasküler koagülasyon

SVR: Serebral vasküler rezistans

DMSO: Dimetil sülfoksit

TBA: Thiobarbütürik asit

GKS: Glaskow koma skorlaması

GSH-Px: Glutasyon peroksidaz

HKT: Hafif Kafa Travması

İKB: Intrakranial basınç

İP: İntraperitoneal

KİB: Kafa içi basınç

KT: Kafa travması

LDH: Laktat dehidrogenaz

MAP: Mean arterial pressure(ortalama arteriyel basınç)

MDA: Malondialdehid

OAB: Ortalama arteriyel basınç

Pi : İnorganik fosfat

1.GİRİŞ

ABD’de 5-34 yaş grubu ölümlerin başta gelen nedeni travmadır ve travmaya bağlı ölüm oranı diğer bütün hastalıklardan ölenlerin toplamından daha fazladır. Trafik kazaları travmaların büyük bir kısmını oluşturmaktadır (1). Türkiye’de yılda 5-7 bin kişi, dünyada ise yaklaşık 200 bin kişi trafik kazaları nedeniyle yaşamlarını yitirmektedir (2).

Multipl travması olan hastaların %20-80 gibi değişen oranlarda şokta ve %30-50 oranında hipokside oldukları bildirilmektedir. Beyin fonksiyonlarını ileri derecede baskılayan bu durumlar öncelikle tanınmalı ve tedavi edilmelidir. En acil olarak yapılacak iş yeterli bir havayolu sağlanması ve pulmoner ventilasyonun temin edilmesidir. İkinci aşama muhtemel bir kanamanın kontrol edilmesidir ki bu, şok tedavisini ve gizli kanama odağının tanımlanmasını da kapsar (3).

Hemorajik şok sonucu gelişen yaygın doku iskemisine bağlı olarak hücrede ATP üretimi azalır ve anaerobik glikolizde artış görülür. Sonuçta doku laktik asit seviyesi yükselir, laktik asidoz oluşur. Travmatik beyin hasarları insanlarda mortalite ve morbiditenin en önemli nedenlerinden birisidir. Mekanik beyin hasarının etkileri konkuzyondan ağır koma ve ölüme kadar değişmektedir.

Travmatik beyin hasarı, ilk yardım sürecinde, yoğun bakım ünitelerinde olduğu kadar, acil servislerde de hekimlerin üstesinden gelmeleri gereken başlıca sorunlardandır. Endüstri ve teknolojiadaki gelişmelere paralel olarak multipl vücut yaralanmaları artmaktadır. Multipl yaralanması bulunan hastalarda kafa travması (KT) ve hemorajik şokun tabloya eşlik etmesi sık görülen bir durumdur. KT’lı bir hastada ilk müdahaleye hasta acil servise veya yoğun bakıma geldiğinde değil, travmanın olduğu yerde başlanmalıdır. Hastaya travma anından, devamlı tedavisinin yapılacağı kliniğe gidene kadar transportun her aşamasında sistematik ve hızlı yaşam desteği başlanmalı ve sürdürülmelidir.

Travma hastalarının %20’sinin, ilk travma anında veya transport sırasında kaybedildikleri, buna da en çok hipotansiyon ve ikinci sıklıkta hipoksinin sebep olduğu düşünülürse, bu hastaların erken tanı ve tedavisinin ne kadar önemli olduğu anlaşılır. Ülkemizde de trafik kazaları, KT’na bağlı ölümler içerisinde en yüksek orana sahiptir. 1999 - 2003 yılları arasındaki Devlet İstatistik Enstitüsü (DİE) verilerine göre her yıl 4596 - 2811 arasında değişen sayıda ölüm ve 109.889 - 95607 arasında kayıtlı yaralanma olmaktadır. DİE

verilerine göre 1999 - 2003 yılları arasında kaza sayısında ve yaralı sayısında belirgin bir değişiklik olmamasına rağmen 1999 yılından sonra ölümlerin azalmasının nedeni ölkemizde özellikle son yıllarda giderek önemi daha iyi anlaşılan ilk yardım ve acil yaşam desteği bilincinin artması ve donanımının gelişmesine bağlanabilir.

Çoğu hastada prognoz, uygun ilk müdahale, cerrahi girişim ve tıbbi tedavi ile düzeltilebilir. Cerrahi yer tutan lezyonların acil tanısı ve tedavisinin yanı sıra hipotansiyon ve hipoksi gibi klinik bozulma ve gerilemelerden sakınılması, yaşamsal açıdan en önemli konulardır.

Son 10 yılda travma patofizyolojisinin anlaşılmasında ilerlemeler olmuştur. Deneysel ve klinik bulgular, beyin hasarının ilk darbe sonrası oluşan birincil hasar ile bitmediğini, aksine izleyen saatler ve günler içerisinde ilerlediğini ve ikincil hasarın prognozda daha önemli olduğunu göstermektedir.

Hasarın en önemli nedeni boşaltılması gereken intrakranial hematomun tanı ve tedavisindeki gecikmedir. Medikal tedavi böyle bir durumda cerrahinin yerini tutamaz, ancak operasyon öncesi zaman kazandırabilir. İntrakranial yer tutan travmatik lezyonların cerrahi olarak boşaltılması, alternatifli olmayan tartışmasız bir terapötik önceliktir. Bunun yanı sıra, sekonder hasarı oluşturan hemorajik şok gibi doku perfüzyon yetersizliğine neden olabilecek ekstraserebral faktörlerden korunma ve tedavi, tıbbi tedavinin esasını oluşturur.

Son zamanlarda sekonder hasarları önlemeye yönelik farklı stratejiler üzerinde yoğun bir şekilde çalışılmaktadır. Bu deneysel çalışmada, kafa travmasıyla birlikte olan hemorajik şok modelinde, farklı OAB değerleri hedeflenerek travma sonrası sıvı resusitasyonu uygulandı ve verilen sıvı replasman tedavilerinin organ fonksiyonları, doku laktik asidozu, lipid peroksidasyonu üzerine etkileri incelendi. Bu tedavi rejimlerinin birbirlerine üstünlükleri olup olmadığı değerlendirildi ve sıvı replasman tedavileri ile birlikte uygulanan antioksidan tedavinin temel destek tedavilerine katkısı olup olmadığı araştırıldı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KAFA TRAVMASI:

2.1.1. KAFA TRAVMASININ NİTELİĞİ:

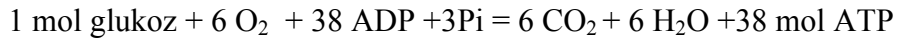
Kafa travmaları (KT), saçlı deri, kranium ve kranium içi tüm yapıların, çarpan, ezen veya penetre eden çeşitli dış fiziksel güçlerin etkisi ile yırtılması, kırılması, ani hareketlenmesi ve bunların sonucu gelişen çeşitli fizyopatolojik olayların tümünün genel adıdır (4). Travmalar, kraniuma gelen darbelerin niteliğine bağlı olarak (akselerasyon, deselerasyon, rotasyonel, kompresif, penetran, darbeler vs.) skalpte yırtılmalara, kraniumda fraktürlere, kemiğin içeri çökmesi ile dura ve beyin yüzeyinde lokal değişikliklere yol açar. Subaraknoid, intraserebral veya serebellar kanamalara, beyin dokusunda kontüzyona, köprü venlerde veya kortikal venlerde kopma ve hemorajilere, diffüz aksonal yaralanmalara sebep olurlar.

2.1.2. KAFA TRAVMASINA ORGANİZMANIN VERDİĞİ KARŞILIK:

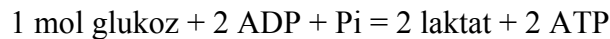
Beyin dokusunun, enerji ihtiyacını karşılamak için aerobik bir ortama ve devamlı oksijen (O₂) ve glikoza ihtiyacı vardır. Beyin, vücut ağırlığının %2'sini oluşturmaya karşılık kardiyak debinin % 20'sini, tüm vücudun kullandığı oksijen ve glikozun % 15-20'si gibi önemli bir miktarını kullanır.

Arteriyel kan ortalama 19,6 ml/dl oksijene sahiptir, internal juguler venöz kan ise ortalama 12,9 ml/dl oksijen içerir. Beyin tarafından kullanılan oksijen veya arterio-venöz oksijen farkı ortalama 6,7 ml/dl'dir.

Glukoz, hücre içerisinde mitokondrilerde, krebs-trikarboksilik asit siklusu ile oksidatif olarak kullanılarak yüksek enerjili fosfatların üretimini sağlar. Aerobik glikolizis şu şekilde formüle edilir:



Diğer taraftan bir travma sonrası oluşabilecek hipoksik veya anoksik koşullarda hücrelerde anaerobik glikoliz olur ki aşağıdaki gibi formüle edilir:



Yani O₂ varlığında kendi metabolizması için gerekli olan yüksek enerjili fosfatları üretebilen hücre, anaerobik koşullarda artık enerji üretemez. Bu olay diğer hücrelerin de harabiyetine sebep olur. İntraserebral laktik asidozise neden olur.

Her ne kadar glukoz santral sinir sisteminin primer enerji kaynağı ise de beyin birçok başka substratı metabolize ederek de enerji üretebilir. Bu alternatif substratlar, keton cisimleri olan Beta hidroksi butirat, asetoasetat, kısa zincirli yağ asitleri, laktat ve piruvattır. Serebral hipoksi veya iskemi durumlarında anaerobik yollar ile glukozun artan metabolizması ilave nöronal hasarlara yol açar. Diğer taraftan nonglukoz substratların artan miktarlarda bulunuşu hücreler üzerinde koruyucu etkiye sahiptir.

Şiddetli KT'larını takiben serebral metabolizma, aerobik ve anaerobik glukoz metabolizmasına bağlanır. Çünkü diğer enerji substratlarının temini sınırlanmıştır. Diğer enerji substratları beyin tarafından enerji üretmek üzere % 16 oranında kullanılır. Şiddetli KT'sına eşlik eden hipermetabolik durumun en iyi göstergesi hiperglisemi ve ketogenezin supresyonudur. Bu yüzden KT'larının erken iyileşme döneminde hastalara infüze edilen (mayi vermek veya kalori temini için)glukozun ketogenezin daha çok süprese edilmesine, dolayısıyla da non glikotik enerji substratlarının temininin iyice sınırlanmasına yol açacağı kesindir. Bu olaylar laktik asit üretiminin daha da artarak beyin dokusunun hasarının artmasına ve yayılmasına yol açacaktır. Ketogenezin supresyonu da KT sonucu ölümler ile ilişkilidir. Hipoketonemi, iskemik laktik asidoza katkıda bulunur. Hastalara glukoz yerine salin infüze edilmesi bu olayı tersine çevirir ve ketogenez supresyonunu azaltır, serebral ve BOS laktat konsantrasyonlarında azalmaya yol açar (4).

İskemiye en duyarlı hücreler nöronlardır. Normal beyin metabolizmasının sağlanmasında en önemli unsurlardan birisi serebral kan akımı (SKA) ve onun komponentleri olan serebral kan hacmi (SKH) ve serebral perfüzyon basıncı (SPB)'dir.

SKA normal erişkin bir insanda kortekste 45±7 ml/100 gr/dakikadır. Medullada ise 25±4 ml/100 gr/dakika olarak tespit edilmiştir. SKA 1 yaşında en fazla, hayatın ilk 10 yılında fazla iken 40-50 yaşlarında hafifçe azalır.

SKA'nı etkileyen en önemli üç faktör;

1. Perfüzyon basıncındaki değişiklikler,
2. Serebrovasküler damar tonusunun yol açtığı direnç,
3. Serebral oksijen metabolizma hızıdır.

SKA'nın 16-18 ml/100 gr/ dakikanın altına düştüğünde beyin spontan ve uyarılmış elektrik aktivitesi azalır.

Serebral kan akımı = serebral perfüzyon basıncı / serebral vasküler rezistans

$$(SKA = SPB / SVR)$$

$$= (\text{Ort. arteriyel basınç-venöz basınç}) / SVR$$

Serebral perfüzyon basıncı kanı serebral dolaşıma iten arteriyel basınç ile onu geri çeken venöz basınç arasındaki farka eşittir. Serebral perfüzyon basıncı normal olduğunda venöz basınç ihmal edilebilir, böylece serebral perfüzyon basıncı, arteriyel basınca eşit olur. Denkleme göre arteriyel kan basıncı düştüğünde veya venöz basınç arttığında serebral perfüzyon basıncı ve serebral kan akımı azalır (5).

Normotansiflerde ortalama arteriyel basınç 70-100 mmHg arasında iken serebral kan akımı sabit kalır ve 70 mmHg'nın altına inmedikçe etkilenmez. Hipertansiflerde ise ortalama arteriyel basınç 110-150 mmHg düzeyinde iken sabit olan serebral kan akımı, basınç 110 mmHg'nın altına indiğinde, azalmaktadır (6,7).

Beyin ödemi ve akut beyin şişmesi:

Ciddi beyin travmalarının çok sık görülen bir komponentidir. Beyin ödemi osmotik dengesizliklere bağlı olarak ekstrasellüler ve intravasküler mesafelerde sıvı birikmesi ile parankim kütesinin artması, hücre integrasyonunun bozulması ve intrakranial basıncın artması olayıdır. Beyin ödeminde bradikinin, serotonin, histamin, arakidonik asit, eicosanoid ve serbest oksijen radikalleri gibi mediatörlerin ortamda üretimleri ve miktarları artar. Klatzo (1972'de) beyin ödemi vazojenik ve sitotoksik olarak ikiye ayırmıştır (8).

1.Vazojenik ödem: Endotel permeabilitesinin artması ve solutların, suyun ve özellikle yüksek moleküllü proteinlerin ekstrasellüler boşluklarda birikmesidir. Osmoterapiye iyi cevap verirler. Çünkü beyinde yüksek enerjili fosfat bileşiklerinde çok fazla azalmaya neden olmazlar. Ödem oluşumu büyük ölçüde sistemik kan basıncının etkisi altındadır. Ödem bir taraftan SKA'nda, kafa içi basıncını artırarak azalmaya yol açarken, diğer taraftan da azalan SKA doku hipoksisi oluşturup beyin ödemi agreve edebilir. Serbest oksijen radikallerinin vazojenik ödem patogeneğinde en önemli rolü oynadıkları bugün artık bilinmektedir. Vazojenik ödemde intakt kan-beyin bariyeri geçirgen hale gelmiştir. Ödem 2-3. günlerde en üst noktaya gelir. Vazojenik ödemde beyin kreatin fosfat ve ATP değerlerinde azalma olmadan laktat değerleri artar ama beyin iskemisinde yüksek enerjili fosfat değerleri daima düşük bulunmuştur. Deneysel olarak serebral travma ile aktive olan kallikrein-kinin mediatörleri de vazojenik beyin ödeme neden olur, kan beyin bariyerini bozar ve vazodilatasyona yol açar. Bu sistemin aprotinin ile blokajı ödemi engellemiştir (9,10).

2. Sitotoksik(sellüler) ödem: Toksik maddeler ve serbest radikaller ile hücre membranı yapısının fonksiyonu bozularak ödem sıvısı hücre içerisine dolar. Travmalara bağlı beyin yaralanmalarında ve sıklıkla gri cevherdeki astrositlerde görülür.

Gri madde, beyin hacminin yarısını oluşturduğuna göre bu bölgenin sıvı kompartmanının değişmesi çok büyük bir biyolojik öneme sahiptir. Astrositler perinöral ve perikapiller gibi stratejik bölgelerde yerleştiklerinden onların şişmesi ile serebral kapillerlerden nöronlara oksijen ve gerekli solutların geçişi bozulur ve dolayısıyla nöron metabolizması da olumsuz yönde etkilenir. Bu ödem tipinde vazojenik ödemde olduğu gibi kitle etkisi ve İKB artması olmaz. Travma sonrası oluşan bu astroglial sitotoksik ödemi başlatan sebep, hücre içi potasyumun hipoksi ve iskemi nedeniyle ekstrasellüler boşluğa çıkması ve bu hücre dışı potasyumun teşviki ile birçok nörotransmitterin ekstrasellüler kompartmana salıverilmesidir. Her iki beyin ödeminde de kan beyin bariyeri lokal olarak bozulmuştur.

Bu iki grup haricinde **akut beyin şişmesi** olarak adlandırılan durum ise, pediatrik yaş grubunda daha sık görülen, çok şiddetli akselerasyon deselerasyon travması sonucu ve beyin ödemi gelişmeden önce akut olarak meydana gelen, serebral konjesyonun ve serebral kan hacminin artmasıdır. Beynin resistans damarlarında ani vasodilatasyon vardır. Beyin dokusu şişir ve intrakranial basınç şiddetli bir şekilde artmıştır. Ödemden farkı, bu olayda SKA ve SKH artmıştır. BBT’de izo veya hiperdens sahalar şeklinde görülürler.

İntrakranial basınç (İKB) ve hacim-basınç ilişkileri:

Normal İKB yan dekubitus pozisyonunda lomber paksiyon ile 100-180 mmH₂O veya intrakranial 0-10 mmHg basıncına eşittir. Pratik olarak 15 mmHg ve üzerini artmış İKB olarak yorumlamak gerekir.

İKB, intrakranial hacmi oluşturan beyin parankimi, vasküler yatak ve kan hacmi, serebrospinal sıvı hacmi ve ekstrasellüler mesafe miktarındaki değişiklikler ile serebral kompliansa tabidir. Komplians intrakranial kavitenin, İKB’ı artırmadan yeni hacim oluşumlarını emme becerisine denir, zamana tabidir. Hızlı büyüyen ve beyin kan dolaşım veya BOS dolanımını, çabuk veya erken bozan olaylar İKB’nın erkenden artmasına yol açarlar. İKB’nın yükselmesi KT’larında en çok korkulması gereken intrakranial herniasyonlara yol açar ve dolayısıyla morbidite ve mortalitenin de yükselmesine neden olur.

İKB, en çok yer işgal eden, kitle etkisi yapan patolojilerde yükselir(basınç 40 mmHg üzerine çıkar). Artan İKB’ı serebral komplians ve beyin esnekliği(elastans) kompanse etmeye çalışır. İKB arttıkça intrakranial komplians azalır.

Beyin aniden bir travmaya uğrarsa, şok dalgası ve direk darbe etkisi ile kortikal arteriollerde refleks olarak dilatasyon olur, kan hacmi artar, böylece intrakapiller basıncı artar. Bu artış venöz basınçta artma ve BOS absorpsiyonunda azalmaya yol açar. İKB ve kan hacmi arttıkça SKA azalır. CO₂ ortamda artar. O₂ azalır. Otoregülasyon ve kan engeli bozulur, permeabilite artar. Serebral laktat düzeyleri venöz kan ve BOS'ta artarlar. Travmada intrasellüler kalsiyum miktarı artar, serbest oksijen radikalleri, arakidonik asit metabolitleri serbestleşir, vasküler endotelin artar, nöronal membran hasarı artarak geçirgenliği değişir, aspartat ve glutamat gibi eksitator aminoasitlerin miktarı artar, yüksek enerjili fosfatlar azalır. Bu olaylar iki tip lezyonun gelişmesine neden olurlar.

1)Primer beyin lezyonları

2)Sekonder beyin lezyonları

Bu lezyonları birbirinden ayırmak zordur ve aynı anda her iki grup lezyon birlikte oluşabilir.

1.Primer beyin lezyonları: Özellikle akselere-deselere darbelerde görülen, ani, yaygın, Polar (temporal, frontal, oksipital kutuplarda) bölgelerde veya beyin sapında fokal de olabilen kapiller endotel hücreleri ile nöron ve nöroglial hücrelerde ve onların uzantılarında görülen lezyonlar ile konküzyon, kontüzyon ve laserasyonları kapsarlar. Hastaların bilinç düzeylerinde değişikliklere neden olurlar. Bu lezyonlar ve sekonder lezyonlar neticesinde beyin hücrelerinde hipoksi, anoksi ve iskemi hatta infarktlar gelişebilir. Bu sebepten, primer lezyonlarda hipoksi veya iskemi oluşmadan önleyici tedavilere acilen başlanması gerekir.

a. Hücresel seviyedeki değişiklikler: Hücrelerde hipoksiye bağlı şişme, nissil cisimlerinde erime, çekirdeklerde eksantrikleşme ve kromatoliz görülür. Membran fosfolipidlerinin yapısı bozulur. Mitokondrilerde ATP yapımı azalır. Membran geçirgenliği bozulur. K⁺ hücre dışına çıkarken Kalsiyum Ca⁺⁺ ve Na⁺ hücre içerisine girer. Bunun sonucunda sitotoksik ödem ve hücre asidozu gelişir. Protein sentezi bozulur. Membran fosfolipitlerin metabolizması dolayısıyla arakidonik asit metabolizmasında değişiklikler olur. Arakidonik asit metabolizması hızlanır ve erken lipid peroksidasyonu gelişir. Son 20 yılda, hücre harabiyetine serbest radikallerin de eşlik ettiği gözlenmiştir. Serbest radikaller bütün aerobik hücrelerde yapılır ve toksiktirler. Ayrıca iskemi gibi durumlar serbest radikal yapımının artmasına yol açar.

b. Vasküler değişiklikler: Vasküler yapılarda ise vasoparalizi, endotel harabiyeti ve permeabilite artması, mikrohemoraji ve ödem oluşur.

c. Aksonal değişiklikler: Aksonlarda gerilmeler, kırılma ve kesilmeleri ile Wallerian dejenerasyonu ve demiyelinizasyon görülür.

d. Konküzyon: Konküzyon genellikle akselerasyon kuvvetlerinin travmaları ile oluşan geçici geri dönüşlü nörolojik fonksiyon bozukluklarıdır. Kısa (20 dakikadan az) ve geçici bilinç kaybı, retrograd veya antograd amnezi gelişebilir. Vurma (temas) yaralanmaları konküzyona çok ender neden olurlar.

e. Kontüzyon ve laserasyon: Kontüzyonlar nöral parankimin travmatik lezyonlarıdır. En sık girusların tepe noktalarında veya beyin dokusunun yüzeysel kısımları ile damarların çevrelerinde görülürler. Tabanı kortekste, tavanı derinde nöral parankimada olan “kama” şeklinde lezyonlar olmaya meyillidirler. Kapiller staz, eritrositlerin ekstrasvazasyonu, nöralparankimada kapiller damarlarda küçük yırtılmalar, peteşial, subpial ve subaraknoid kanamalara sık rastlanır. Basit bir kontüzyonda pia-glial membran sağlamdır. Bu membran bozulmuş ve yırtılmışsa laserasyondan söz edilir. Daha çok lokal lezyonlardır. Kontüzyon laserasyonsuz olabilir ama laserasyon daima kontüzyon ile beraberdir. Laserasyonlarda bilinç bozukluğu uzun süreli olup morbidite ve mortaliteleri yüksektir(%40).

f. Direkt beyin sapı travması: Daha çok travma sonrası diğer beyin hasarları ile birlikte görülürse de beyin sapının izole soliter kontüzyon, laserasyon ve pontomedüller yırtılmalar şeklinde de görülebilir. Pontomedüller yırtılmalar sıklıkla kranium veya üst servikal vertebra kırıkları ile birlikte görülürler. Özellikle başın boyun üzerinden hiperekstansiyonu ve rotasyonu ile olurlar. Bu esnada vertebro-basiler arterler sıkışarak dolaşımlarının kesilmesi neticesi, tegmentum ventral pons iskemisi ile Locked-in (Monte Kristo) sendromu oluşabilir. Bu olay sıklıkla geçici olarak meydana gelir. Bu sendrom, beyin sapında kortikospinal ve kortikobulber yolların tutulmasına bağlı olarak dört ekstremitede flask pleji, afoni ama bilincin açık olması ile karakterizedir. Çoğunlukla supranükleer oküle motor yollar korunmuş olduğundan göz hareketleri ile cevap verebilirler.

g. Travmatik intraserebral hematomlar: Kontüzyonlardaki gibi hematomlar da darbenin kafatasına isabet eden yerin hemen altındaki (coup) beyin dokusu içerisinde veya travma noktasının uzağındaki (countre coup) beyin parankiması içerisine olan kanamalardır.

h. Travmatik subaraknoid kanamalar: Hemen daima kortikal kontüzyo ile birlikte görülür. Klinik olarak kendini, şiddetli baş ağrısı, bilinç bozukluğu, huzursuzluk ile belli eder.

2. Sekonder beyin lezyonları: Primer lezyonlar sonucu gelişen, İKB yükselmesi, herniasyon, vasküler oklüzyon veya sistemik hipotansiyona sekonder çeşitli vasküler

hipoksi ile iskemik lezyonlar ve enfeksiyonları kapsar. Kafa travmasında yaralanmayı artıran, şiddetlendiren en önemli sekonder faktörler hipoksi, hipotansiyon, hiperkapni, hiperglisemi ve anemidir.

2.1.3. KAFA TRAVMALARININ KOMPLİKASYONLARI

Kafa travmalarının klinikte en sık görülen komplikasyonları:

1. Saçlı deri(skalp) yaralanmaları: Laserasyonlar, avulsiyonlar, yanıklar, nekrozlar, sefal ve subgaleal hematomlar ve ampiyemdir.

2. Kranium kırıkları: Travmanın olduğu yerde içeri(çökme), kenarlarda dışarı (linear) bükülmeler olur. Kendisi, vasküler veya nöral elemanlar ve beyin zarlarına zarar vermedikten sonra nörolojik sakatlığa neden olmayan bir durumdur. Kranium kırıkları linear, çökme, basiler, bileşik ve maksilo-fasial kırık çeşitlerine ayrılırlar. Kranial kırıklarda kallus teşekkülü olmaz. Fibrozis ve kalsifikasyon ile iyileşirler. Fraktürler, başa gelen darbelerin şiddetini absorbe ederler. Kendileri kırılarak serebral dokunun hasarını azaltırlar.

3. Kranium içi komplikasyonlar:

a) Travmatik intrakranial kanamalar: Epidural, subdural, intraserebral ve serebellar hematomlar, subdural higroma, gecikmiş intrakranial hematomlar(spat apopleksi), dissemine intravasküler koagülasyon (DİK) ve subaraknoid kanamalardır.

b) Akut beyin şişmesi ve beyin ödemi

c) Kranium içi basınç artmasına bağlı beyin dokusunun yer değiştirmeleri, herniasyonlar

d)Enfeksiyonlar

e) Vasküler lezyonlar

1.Ekstrakranial: Karotid ve vertebral arter hasarları, oklüzyonlar, travmatik anevrizma ve fistülleri

2.İntrakranial: Damar oklüzyonu, travmatik anevrizma, arterio-venöz fistüller (kavernöz sinüs fistülü), vasospazm.

f) Penetran ve perforan yaralanmalar: Özellikle ateşli silah yaralanmaları

g) Hipotalamik ve hipofizer lezyonlar:

1. Hipo veya hipertermi

2. Travmatik diabet insipidus

3. Uygun olmayan antidiüretik hormon sekresyon sendromu

h) Epilepsiler

- i) Kranial sinir yaralanmaları
- j) Leptomeningeal kistler
- k) Metabolik değişiklikler: Yağ embolileri, hiperglisemi

Son 10 yılda travma patofizyolojisinin anlaşılmasında çok ilerlemeler olmuştur. DeneySEL ve klinik bulgular, beyin hasarının ilk darbe sonrası oluşan birincil hasar ile bitmediğini, aksine izleyen saatler ve günler içerisinde ilerlediğini ve ikincil hasarın prognozda daha önemli olduğunu göstermektedir.

İkincil hasar nedenleri, intrakranial ve ekstrakranial olarak ikiye ayrılabilir:

1.İntrakranial sebebler: KİBAS, yer işgal eden lezyonlar, ödem, hidrosefali, enfeksiyonlar, beyin kan akımındaki değişiklikler, serbest radikal ve eksitotoksik ajanlara bağlı hasarlar sayılabilir.

2.Ekstrakranial sebebler: Arteriyel hipotansiyon, hipoksi, anemi, hipertermi, hiper veya hipokapni, elektrolit dengesizliği, hiper veya hipoglisemi, asit-baz dengesi bozuklukları sıralanabilir.

2.1.4. KAFA TRAVMALARINDA TEDAVİ

Hasarın en önemli nedeni boşaltılması gereken intrakranial hematomun tanı ve tedavisindeki gecikmedir. Medikal tedavi böyle bir durumda cerrahinin yerini tutamaz, ancak operasyon öncesi zaman kazandırabilir. İntrakranial yer tutan travmatik lezyonların cerrahi olarak boşaltılması, alternatifi olmayan tartışmasız bir terapötik önceliktir. Bunun yanı sıra, sekonder hasarı oluşturan ekstraserebral faktörlerden korunma ve tedavi, tıbbi tedavinin esasını oluşturur. Sistemik homeostazisin, titizlikle ve dikkatle sürdürülmesi, sadece sekonder beyin iskemisi ya da hipoksiden korumaz, lezyonu olmayan hastalarda kafa içi basınç artışını sınırlayarak cerrahi kadar yarar sağlar. Kafa Travmaları (KT) Glaskow koma skorlamasındaki (GKS) puanlamaya göre 3 gruba ayrılmaktadır.

1.Hafif KT

2.Orta KT

3.Ağır KT

GKS, tüm dünyada kabul gören kaydedilmesi kolay bir skala olup Teasdale ve Jennett tarafından 1974 yılında, bozulmuş bilinç durumu ile komanın süresinin ve derinliğinin değerlendirilebilmesi için oluşturulan ilk travma skorlarından birisidir(Tablo 1). En düşük skor 3, en yüksek skor 15'tir. GKS'sına göre; 13-15 arasında olanlar Hafif Kafa Travması,

Organ	Yanıt	Puan
Gözler	Spontan açık	4 Puan
	Sözel Uyarana Açar	3 Puan
	Ağrılı Uyarana Açar	2 Puan
	Cevapsız	1 Puan
Motor Cevap	Emirlere Uyar	6 Puan
	Ağrıyı Lokalize eder	5 Puan
	Ağrıya Fleksör Cevap	4 Puan
	Anormal Fleksör Cevap	3 Puan
	Ağrıya Ekstensör Cevap	2 Puan
	Cevapsız	1 Puan
Sözel Cevap	Oryante	5 Puan
	Dezoryante	4 Puan
	Anlamsız Kelimeler	3 Puan
	Anlaşılmaz Sesler	2 Puan
	Cevapsız	1 Puan

GKS; 9-12 arasında olanlar Orta derecede kafa travması, GKS; 8 ve altındakiler ise Ağır kafa travması olarak kabul edilmektedirler (11).

Hafif Kafa Travması (HKT), tüm kafa travmalarının %70-80'ini oluşturur. Glasgow Koma Skalası(GKS) 13-15 arasındadır. GKS 13 olan HKT'li hastalarda, bilgisayarlı beyin tomografisinde (BBT) %38 oranında patolojik bulgu saptanmış ve bunların %8'ine cerrahi tedavi uygulandığı bildirilmiştir (12). Orta ve ağır kafa travmalı hastalarda (glasgow <13) erken fazda (ilk 8 saat) serebral kan akımındaki düşüklüğün şiddetli olması ve serebral vazospazmın uzun sürmesinin prognozun kötülüğüne işaret ettiği bildirilmiştir(11).

Tablo 1.Glasgow Koma Skalası

Ağır KT lerde tedavi edilenlerde mortalite % 38 iken, edilmeyenlerde mortalite % 70 - 77 arasındadır. Kafa içi basınç (KİB) monitarizasyonu ile tedavi edilenlerde sağkalım % 12 lerde kalmaktadır. Ağır KT yaklaşım ve tedavi prensipleri ile ilgili olarak klinik ve deneysel temellere dayanan pek çok klavuz yayımlanmıştır.

İlk kurtarma, transport, acil servis, cerrahi girişimler ve yoğun bakım hizmetlerinde son yıllarda gözle görülür iyileşmelere karşın, hiç bir çaba kazalardan korunma kadar basit, kolay uygulanabilir, ucuz ve etkili değildir. Bu nedenle tıp dışı sektörlerin de, kaza ile ilgili korunma ve önlemler konularında gerekli titizliği göstermelerinin yaşamsal önemi açıktır.

Kafa travmalarında tedavinin amacı: Artmış İKB'ı düşürmek, baskı altındaki beyin dokusunu ilave hasarlar ve komplikasyonlardan korumak, beyini sekonder nöronal lezyonlardan koruyucu veya bu lezyonları sınırlayıcı tedbirler almak, beyin dokusundaki iyileşme potansiyeli olan hücrelerin iyileşmelerini teşvik için en iyi biyolojik çevre koşullarını sağlamaktır.

KT'ndan ölenlerin çoğunda doku hipoksisinin uzaması İKB artmasının kontrol edilemeyişi veya kardiopulmoner durma, hipovolemi, dissemine intravasküler koagülopati, elektrolit dengesizliği veya renal yetmezlik gibi önlenemeyen sistemik olaylar görülür. Bu yüzden tedavide:

1. İKB'ı artırıcı baskıları ve beyin ödemi acilen ortadan kaldırmak,
2. Hücrelerin oksijenizasyonunu temin etmek, hava yolunu açmak, yeterli ventilasyon
3. Hiperkapniye engel olup yeterli perfüzyon basıncı ve kan akımını sağlamak, dolaşımı sağlamak,
4. Uygun nutrisyonu sağlamak için nitrojen dengesini temin edip enerji açığına yerine koymak,
5. Travma ile başlayan ve beyin dokusu için zararlı bir seri olayın (Ca^{++} 'un iyonik yer değiştirmesi, doku asidozu, kan beyin bariyerinin permeabilitesinin artması, enerji depoları ve ATP sentezinin azalması, laktat seviyelerinin beyin sapı ve kortekste artması, sitotoksik ödem, membran geçirgenliğinin ve fosfolipidlerinin bozulması, eicosanoidlerin artması, serbest oksijen radikalleri ve platelet agreve edici faktör üretiminin artması gibi) farmakolojik tedavisini yapmak,
6. Sistemik bozuklukları önlemek,
7. Posttravmatik epilepsi, enfeksiyon ve ateş gibi komplikasyonlar ile mücadele etmek esas hedeflerimizi oluşturmaktadır.

2.2.ŞOK:

Vücut dokularında hipoksiye ve metabolizmanın bozulmasına neden olan kan dolaşımı ve doku perfüzyonu azalmasıdır.

2.2.1. ETİYOLOJİSİ:

- 1- Hipovolemik şok:** Kan kaybı, kusma ve ishale sıvı kaybı, plasma kaybı gibi nedenler
- 2- Kardiyojenik şok:** Etijolojik olarak;

Miyokard yetersizliği: Miyokart infarktüsü, miyokardit, dilate kardiyomiyopati, septik şokta miyokart depresyonunun gelişmesi.

Volüm yüklenmesi (Preload artışı ön planda): Kapak yetmezlikleri, şantlı konjenital kalp hastalıkları, akut VSD, prostetik kapak disfonksiyonu.

Basınç yüklenmesi (Afterload artışı ön planda): Kapak darlığı, akut akciğer embolisi, atriyal trombus, miksoma, hipertrofik obstrüktif kardiyomiyopati...

Kalp dolumunun önlenmesi: Perikardiyal tamponat, konstriktif perikardit
Aritmiler sayılabilir.

3- Periferik dolaşım regülasyonunun bozulması (Distrubütif şok):

Septik şok

Anafilaktik şok (Tip 1 allerjik reaksiyon)

Nörojenik şok

Endokrinolojik şok

Şok, etiyolojisi ne olursa olsun, zamanında tedavi edilemediği takdirde, renal perfüzyon azalmasına bağlı oligüri/anüri tablosu, koroner perfüzyonun bozulmasına bağlı kalpte diastolik ve sistolik yetmezlik, akciğerlerde şok akciğeri tablosu (trombosit aggregasyonu, mikroemboliler, interstisyel ödem, surfaktan azalmasıyla birlikte mikroatelektazilerin gelişimi, hiyalen membranların oluşması, intrapulmoner şantlar ve komplians azalması sonucu oksijen difüzyonunun bozulması ve en sonunda respiratuar yetmezlik tehlikesinin -ARDS- ortaya çıkması), pıhtılaşma sisteminin bozulması, dissemine intravasküler koagülasyon (DIC) ve multiorgan yetersizliği gelişimi ile sonuçta hastanın kaybına yol açabilir.

2.2.2. PATOFİZYOLOJİ:

Kardiyojenik şoklarda kalbin dolumunun engellenmesi veya kalbin sistolik yetersizliği nedeniyle kalp atım hacmi ve debisi azalır. Kalp debisinde düşüklük, kan basıncında düşüklük ve kalp içi diastolik dolum basınçlarının yüksek olması ile şok bulgularının birlikte olmasına kardiyojenik şok denir.

Oligemik (hipovolemik) şokta kan hacminin azalması preload'un azalmasına ve kalbin atım hacmiyle birlikte debisinin de azalmasına yol açar.

Distrubütif şok adı da verilen periferik dolaşım düzeninin bozulduğu şoklarda ise; sistemik vasküler direncin aniden azalması, mikrodolaşımın bozulması ve kalp fonksiyonlarının deprese olmasına bağlı olarak hipotansiyon gelişir. Sonuçta kan basıncı düşer ve hayati organların kan dolaşımını bozulur.

Ağır şok sırasında böbrek kan akımı hemen hemen tamamen durur. Vücut bütün savunma mekanizmalarıyla sadece beyin ile kalbin kan perfüzyonunu sağlamaya çalışır. Bu duruma böbrekler yaklaşık 1,5 saat dayanabilirler. Renal perfüzyon 1,5 saatten daha uzun bir süre bozuk kalırsa, başta akut tubuler nekroz (ATN) olmak üzere yapısal böbrek harabiyeti başlar. Aynı zamanda dokuların oksijenasyonu bozulduğu için anaerobik enerji metabolizması ön plana çıkarak metabolik asidoza yol açar. Metabolik asidoz ve hipoksi kapiller dolaşımın dahada bozulmasına ve prekapiller atoni ile post kapiller spazmın gelişmesine, vasküler permeabilitenin artmasına ve sonuçta da damarlar içinde mikrotrombozise ve tüketim koagülopatisinin gelişmesine kadar giden olaylara yol açar.

2.2.3. KLİNİK:

Hipovolemik şokun başlıca 3 evresi vardır.

1. evrede kan basıncında belirgin bir düşme olmamakla beraber, cilt soğuk, soluk ve nemlidir.
2. evrede nabız hızı 100/dakikanın üzerinde, sistolik kan basıncı 100 mmHg'nın altında, mukozalar kurudur ve susuzluk hissi vardır. Yatarken boyun ve el sırtı venlerinde kollaps gözlenir. Oligüri gelişir. Şok indeksinde anlamlılık belirir.

$$\text{Şok indeksi} = \text{Nabız hızı (vuru/dakika)} / \text{sistolik kan basıncı (mmHg)}$$

Şok indeksi > 1 ise şok tehlikesi var demektir

3. evrede sistolik kan basıncı 60 mmHg'dan düşük, nabız zayıf alınmakta veya alınamamakta, solunum hızlı olup, şuur bozukluğu, anüri, pupil reflekslerinde bozulma görülür.

Kaybedilen sıvı miktarı (ml)	Toplam kan hacmine oranı (%)	Klinik bulgular
500	10	Yok, seyrek olarak kan donörlerinde görülen vasovagal senkop
1000	20	İstirahatte klinik bulgu olmayabilir. Belki hafif postural hipotansiyon, egzersizle taşikardi
1500	30	İstirahatte ve yatarken kan basıncı normal, postural hipotansiyon
2000	40	İstirahatte ve yatarken bile kalp atım hacmi ve kan basıncı normalden az, hava açlığı var, nabız hızlı ve zayıf, cilt soğuk soluk ve nemli
2500	50	Laktik asidoz, ağır şok, ölüm

Tablo 2. Kan kaybına bağlı bulgular ve bunların kaybedilen kan miktarı açısından anlamı

Şok indeksi	Intravasküler sıvı kaybı (%)
0.5	0-10
0.8	10-20
1.0	20-30
1.1	30-40
1.5	40-50

Tablo 3. Şok indeksi

Hemorajik olaylarda genç ve sağlıklı kişilerde kan hacminin 1/5-1/3'ü (1-1,5 litre) kaybedilmedikçe anlamlı düzeyde hipotansiyon gelişmez. Buna karşın, toplam kan hacminin %10'u dahi kaybedilse santral venöz basınçta (CVP) düşme görülür (normal CVP:3-7 cm Su).

2.2.4 HİPOVOLEMİK ŞOKTA TEDAVİ:

a) Sıvı tedavisi: Kardiyojenik şok dışında bütün şok tiplerinde sıvı tedavisi endikasyonu vardır. Hipovolemik şoklardaysa sıvı tedavisi hayat kurtarıcıdır. Hipovolemik şoklarda vasokonstriktif ajanların kontrendike olduğu unutulmamalıdır. Sıvı tedavisi yapılırken hem CVP (14 cm suyu aşmadan) takibi, hemde venöz dolgunluk takibi (dil kökü venleri, juguler venler) yapılmalıdır. 2000 ml sıvı kristalloid verildiği halde vital bulgular stabilleşmiyorsa ve yeterli doku perfüzyonu sağlanamıyorsa kan transfüzyonu yapılması gerekir. Büyük kan kayıplarında eritrosit kaybı ve bunun yol açtığı doku hipoksisi hastada semptom ve bulgulara yol açıyorsa kristalloid + eritrosit suspansiyonuyla tedaviye başlanması gerekir.

Her eritrosit suspansiyonu için 3 katı kadar hacimde kristalloid sıvı replasmanının yapılması önerilmektedir. Hastaya 4 ünite eritrosit suspansiyonu verilmesine rağmen şok tablosu düzelmiyor ise tam kan transfüzyonuna geçilmelidir. Burada kullanılacak kanın taze olması, en azından 4 günlükten daha taze olması sağlanmaya çalışılmalıdır. Çünkü taze tam kanda pıhtılaşma faktörleri henüz korunmuş, potasyum ile hidrojen iyonları ve diğer metabolitler birikmemiş ve eritrosit canlılığı daha iyidir. Ancak trombositler 24 saat içinde fonksiyonlarının tamamını kaybetmektedir. Masif kanamalarda doğrudan ve mümkünse taze tam kan verilmelidir.

Masif kanamanın tanımları:

- *24 saat içinde transfüze edilen kan miktarı toplam kan hacmine eşit veya daha fazla ise
- *24 saat içinde 10 üniteden fazla tam kan veya 20 üniteden fazla eritrosit eritrosit suspansiyonu transfüze edilmişse
- *3 saat veya daha az bir sürede kan hacminin %50'sinden fazlası replase edilmişse
- *Kan kaybı 150 ml/dakika veya daha hızlıysa

Akut kanamayla başvuran bir hastada kanamanın masif olup olmadığı en iyi şok indeksi ile anlaşılabilir.

Kaybı fazla olan hastalarda kanama sürüyorsa veya 10 ünite ve yukarısındaki miktarlarda kan verilmişse, pıhtılaşma fonksiyonları ve trombosit sayısı kontrol edilmelidir. Trombosit sayısı 50.000/mm³'ün altındaysa trombosit suspansiyonu vermek, protrombin zamanı 16 saniyenin üzerinde ve parsiyel tromboplastin zamanı 60 saniyenin üzerinde olanlara ise plasma ve hatta kriyopresipitat verilebilir. Kriyopresipitat genellikle kan fibrinojen düzeyi 100 mg/dl'nin altına düşenlere önerilir. Bu nedenlerle, genel olarak transfüze edilen her 10 ünite kan için 2 ünite taze donmuş plazma transfüzyonu yapılması önerilmektedir.

Her torba kan için, ilk 5-10 dakika olası transfüzyon reaksiyonlarını gözlemek için yavaş, sonra hastanın tolere edebileceği kadar yüksek hızda yapmak gerekir. Hızlı transfüzyonlarda 4 üniteden fazla kan kullanılacaksa kan torbaları vücut ısısına getirilmelidir. Daha az miktardaki transfüzyonlarda paroksizmal nokturnal hemoglobinüri veya soğuk agglutinin hastalığı olanlar haricinde kanın vücut ısısına kadar ısıtılmasına gerek yoktur.

Kan komponentlerinin dilüsyonu için % 0.9 NaCl dışında başka hiçbir sıvı kullanılmamalıdır. Kan ürünlerine hiç bir ilaç eklenmemelidir. %5 Dextroz hemolize, Ringer Laktat gibi kalsiyum içeren solusyonlar kan torbasındaki sitratı bağlayarak pıhtılaşmaya neden olurlar. 4 üniteden fazla transfüzyon yapılacağı zaman dokularda mikroagregatlar birikebileceğinden 170 mikrometrelik filtrelerle sahip normal kan setleri yerine 30-40 mikrometrelik mikroagregat filtreler tercih edilmelidir.

Masif kan transfüzyonu komplikasyonları

- Dilüsyonel koagülasyon faktörleri eksikliği
- Dilüsyonel trombositopeni

- Hipokalsemi
- Hipopotasemi
- Sitrat toksisitesi
- Hipotermi
- Transfüzyonla bulaşan enfeksiyonlar

b) Metabolik asidozun düzeltilmesi (Laktatlı tampon solüsyonları kontrendikedir)

c) Üretral kateterizasyon ve diürez kontrolü şok böbreği profilaksisi veya erken tanısı için

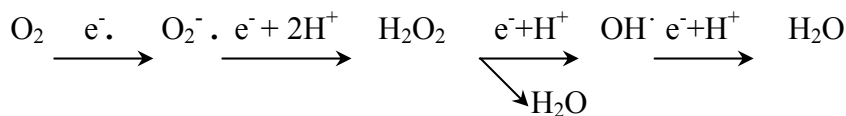
d) Şok akciğeri gelişmiş olgularda pozitif ekspiryum sonu basınçlı solunum yardımı (PEEP), glukokortikosteroidler

e) Nedenin ortadan kaldırılmasına yönelik girişimler ve tedaviler

2.3. SERBEST RADİKALLER:

Serbest radikaller dış orbitallerinde tek sayıda ortaklanmamış elektron taşıyan elektrik yüklü ve ya yüksüz olabilen atom veya molekülerdir. Bu bileşikler organizmada normal metabolik yolların işleyişi sırasında oluştuğu gibi çeşitli dış etkenlerin etkisi ile de oluşmaktadır. Çok kısa yaşam süreli, ancak yapılarındaki dengesizlik nedeni ile çok aktif yapılı olan serbest radikaller tüm hücre bileşenleri ile etkileşebilme özelliği göstermektedirler (13). Organizmada serbest radikallerin zararlı etkilerini ortaya koymadan etkisizleştirilmesini sağlayan güçlü savunma sistemi bulunmaktadır. Serbest radikal oluşum hızı ile, etkisizleştirilme hızı dengede olduğu sürece organizma bu bileşiklerden etkilenmemektedir. Serbest radikaller başlıca oksijenden türemektedir. Fakat organizmada oksijen türevi serbest radikaller dışında karbon ve kükürt merkezli radikaller de oluşmaktadır (14,15).

Oksijen canlıların yaşamlarını sürdürmeleri için mutlak gerekli bir elementtir. Hücre içinde çeşitli reaksiyonlardan geçerek su haline dönüşmektedir. Bu sırada hücre kendisi için gerekli enerjiyi sağlamaktadır. Fakat bu süreçte oksijenin %1-3'ü tam olarak suya dönüşmez, süperoksit anyonu ve hidroksil radikali oluşur (16).

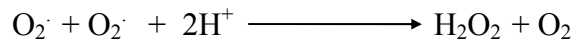


2.3.1. SERBEST OKSİJEN RADİKALLERİ:

Serbest oksijen radikallerinin (SOR), doku hasarı ve değişik hastalıkların etyopatogenezindeki rolü, son yıllarda tıpta giderek artan ilgi alanı oluşturmaktadır. Oksidatif stres, artmış oksidana maruz kalma ya da azalmış antioksidan kapasite olarak tanımlanabilir (17). Organizma, oksidana maruz kalmayı minimum düzeye indirmek için antioksidanlara sahiptir, ancak serbest oksijen radikallerinin aşırı üretiminde ya da varlığında, bu koruyucu sistem yetersiz kalmakta ve oksidan hasar meydana gelmektedir (18). SOR, doğrudan solunum yolu düz kas kontraksiyonuna, doku harabiyetine, damar geçirgenliğinde artışa, bronş aşırı duyarlılığına ve medyatör salımına neden olmaktadır(19). Ayrıca SOR, mast hücrelerinden histamin salımına ve hava yolu epitel hücrelerinden mukus salgılanmasına neden olmaktadır (20).

1-Süperoksit Radikali (O_2^-)

Canlılarda süperoksit radikali diğer serbest oksijen radikallerinin oluşumunu etkileyen bir maddedir. Dış orbitalinde eşlenmiş iki elektron bulunduran moleküler oksijen bir elektron aldığı zaman süperoksit radikali (O_2^-), iki elektron aldığı zaman ise süperoksit anyonu (O_2^{2-}) oluşmaktadır. Diğer taraftan süperoksit radikali bir oksitleyici gibi davranıp bir elektron daha alarak peroksi radikalini ($2O_2^-$) oluşturur. Oluşan peroksi radikali ise ortamdan iki proton daha alarak hidrojen peroksidi oluşturabilir, veya süperoksit radikali aldığı elektronu bir başka elektron alıcısına vererek bir indirgeyici ajan gibi davranabilir. Ya da iki süperoksit radikali birbiri ile etkileşerek biri oksitlenir diğeri indirgenir ve sonuçta yine hidrojen peroksit ve moleküler oksijen meydana gelebilir (21,22).



Bu olayların hepsi dismutasyon reaksiyonu olarak bilinir ve bu reaksiyonda, enzimatik ya da spontan olarak meydana gelebilir. Ayrıca süperoksit radikali bir dizi kimyasal reaksiyonlar ile alkoksi radikalleri (RO), tiol radikalleri (RS), tekli oksijen ($1O_2$) başka radikallerin oluşumuna da neden olmaktadır. Sonuç olarak bütün bu radikaller, iskemi ve iskemi-reperfüzyondan sonra ortaya çıkan toksik metabolitlerdir. SOD ise süperoksit radikallerinin ve buradan türeyen diğer radikallerin oluşumunu önlemektedir(23,24).

2-Hidrojen Peroksit (H₂O₂)

Hidrojen peroksit, süperoksit radikallerinin spontan dismutasyonu veya SOD'nin katalizlediği bir reaksiyonla oluşmaktadır.



Aynı zamanda glukoz oksidaz tarafından katalize edilen bir reaksiyonla, oksijenin doğrudan redüksiyonu sonucunda da meydana gelebilir. Hidrojen peroksit organizmada bütün membranlardan geçebilmektedir. Hidrojen peroksit iki reaksiyonla parçalanmaktadır. Bunlardan biri düşük hidrojen peroksit konsantrasyonlarında da etkisini gösteren GSH-px'in katıldığı reaksiyonla olmaktadır. Bu reaksiyonla redükte glutatyon (GSH), okside glutatyon (GSSG) dönüşmektedir.

Diğer bir yol ise, yüksek hidrojen peroksit konsantrasyonlarında daha fazla etkili olan

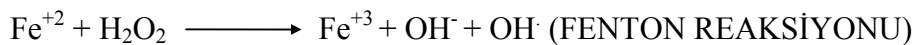
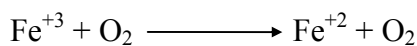


katalaz yardımıyla gerçekleşen reaksiyondur(25).

3-Hidroksil Radikali (OH·)

Hidrojen peroksit daha ileri indirgenmeye maruz kaldığında, son derece reaktif ve oksijen radikalleri içinde en fazla toksik olan hidroksil radikale (OH·) dönüşmektedir. Hidroksil radikaller o kadar reaktiftir ki, onu yeterince etkileyebilen fazla enzim sistemi yoktur. Hücreler direkt olarak onun oluşumunu önlemeye çalışmaktadır. Bunu da hidroksil radikalının oluşumunda rol alan hidrojen peroksidi ve geçiş metallerini inaktif bölgelere taşıyarak sağlamaktadır. Hidroksil radikali birkaç mikrosaniye yarı ömre sahiptir. Ayrıca hücre içerisindeki hidrojen peroksit hücre membranlarını geçip, daha uzak yerlere taşınarak da hidroksil radikal oluşumunda rol alabilir (26,27).

Hidrojen peroksit, demir (Fe⁺²) ya da bakır (Cu⁺²) iyonlarıyla reaksiyona girerek reaktif hidroksil radikale dönüşebilir (Fenton reaksiyonu).



Hidroksil radikali üretimi, toksik etkilerinin yanısıra, fagositoz ve diğer bir çok enzimatik reaksiyonları içeren normal biyolojik fonksiyon için de gereklidir. Eksojen antioksidanlardan mannitol, DMSO ve desferoksaminin, hidroksil radikaline direkt etki ettiği bilinmektedir (28).

Oksijenle yaşayan tüm canlılarda, normal metabolik işleyiş sırasında serbest oksijen radikalleri kaçınılmaz bir şekilde üretilmektedir. Bu nedenle normal metabolizmada oksiredüksiyon reaksiyonlarının ürünleri olan serbest oksijen radikallerinin oluşması biyolojik bir bozukluk olarak düşünülmemelidir. Serbest oksijen radikallerine bağlı hücre hasarı, antioksidan mekanizmalarla, bu radikaller arasındaki dengenin bozulduğu durumlarda ortaya çıkmaktadır (29-31).

2.3.2. SERBEST RADİKALLERİN VE TOKSİK METABOLİTLERİN İNSAN FİZYOLOJİSİ VE FİZYOPATOLOJİSİNDEKİ ROLÜ:

Serbest radikaller (Tablo 4.) ve toksik oksidanların insan vücudunda birçok fizyolojik ve fizyopatolojik olaylarda rol aldığı çok sayıda yapılan çalışmalarda gösterilmiştir(32). Serbest radikaller ve toksik oksidanların rol oynadığı olaylar iki başlıkta toplanmaktadır.

1. Fizyolojik Olaylar

ATP oluşumu için hidrokarbonların oksidatif metabolizması, mikroorganizmaların fagositozla yok edilmesi, ovülasyonun oluşumu ve bazı kimyasal maddelerin enzimatik detoksifikasyonu fizyolojik olaylarda etkin rol almaktadır.

2. Fizyopatolojik Olaylar:

Toksik etkisi olan bazı kimyasal ajanların karaciğer parankimi üzerine olan etkilerinde (Etil alkol ve CCl₄'ün karaciğer üzerine, ozon, sigara dumanı ve hava kirliliğinin akciğer üzerine olduğu gibi), bleomisin, adriamisin, streptozotosin gibi ilaçların farmakokinetik süreçlerinde, hiperbarik oksijene maruz kalınan durumlarda (hiperbarik oksijen toksisitesi, retrolental fibroplazi), iskemi-reperfüzyon hasarında (iskemik hepatit, iskemik pankreatit, neonatal iskemik kolit, intestinal iskemi-reperfüzyon, myokard infarktüsü, beyin ve santral sinir sisteminin iskemik hasarı), transplante organ veya deri fleplerinin reddinde, akut tübüler nekrozda, bazı enflamatuar hastalıklarda (artrit, bağ dokusu hastalıkları, barsak

hastalıkları, immün yetmezlik sendromları), yaşlanma, diabetes mellitus, atheroskleroz ve hipovolemik şok gibi birçok olayda serbest oksijen radikalleri rol alır(33).

A- Oksijen Merkezli Serbest Radikaller	
-Moleküler Oksijen	
Triplet	$^3\text{O}_2$
Singlet	$^1\text{O}_2$
- Süperoksid Radikali	O_2^-
- Hidroksil Radikali	$\text{OH}^\cdot$
- Alkoksi Radikali	$\text{RO}^\cdot$
- Peroksit Radikali	$\text{ROO}^\cdot$
B- Oksijen Merkezli Olmayan Serbest Radikaller	
- Karbon merkezli olanlar	
Lipid radikalleri	$\text{L}^\cdot$
Alkoksi radikalleri	$\text{R}^\cdot$
- Kükürt merkezli olanlar	
Thiol	$\text{R-S}^\cdot$
- Hidrojen merkezli olanlar	
Hidrojen atomu	$\text{H}^\cdot$
- Demir merkezli olanlar	
Perferril radikal	$\text{Fe}^{+3} - \text{O}_2 - \text{Fe}^{+2}$
C- Radikal Olmayan Toksik Metabolitler	
- Ozon	O_3
- Hidroperoksitler	
Hidrojen peroksit	H_2O_2
Lipid peroksit	LOOH
- Hipokloroz asit	HOCl
- Kloraminler	$\text{R}'\text{RNCI}$

Tablo 4: Serbest oksijen radikalleri ve metabolitleri (32)

2.3.3. SERBEST RADİKALLERLE OLUŞAN BİYOKİMYASAL MEKANİZMALAR:

Lipid peroksidasyonuna yol açan serbest radikaller bir ya da, daha çok sayıda eşleşmemiş elektronları içeren moleküllerdir. Eşleşmemiş iki elektronu nedeniyle kararsız yapıda olan moleküler oksijenin indirgenmesi sonucunda, süperoksid anyonu, hidrojen peroksid, hidroksil radikali ve tekil oksijen gibi, serbest oksijen radikalleri ortaya çıkmaktadır(33-34).

Serbest radikaller patolojik durumlarda üretildikleri kadar fizyolojik olaylarda da bir miktar üretilirler. Potansiyel olarak toksik etkiye sahiptirler ve lipid peroksidaz formasyonu ile sonuçlanırlar. Lipid peroksidasyon ürünleri biyolojik membranların fiziksel ve kimyasal özelliklerini değiştirirler ve makromoleküllere olduğu kadar membran bağımlı enzimlerde zarar verirler.

Lipid peroksidasyonu reaksiyonu, hücre membranında bulunan poliansatüre yağ asitlerinin, serbest radikaller tarafından peroksitler, alkoller, aldehidler, hidroksi yağ asitleri, etan ve pentan gibi çeşitli ürünlere yıkılmasına yol açar. Bunun sonucunda zarın lipid yapısı, hücre yapı ve fonksiyonları bozulur. Lipid peroksidasyonunda rol oynayan en önemli serbest oksijen radikali, hidroksil radikali olup bu radikalın de olağanüstü tahrip edici etkisi vardır(35). Hidroksi radikali son derece reaktif olduğundan dolayı canlı hücrelerde bulunan DNA, proteinler, karbonhidratlar dahil bütün biyomoleküllerle süratle reaksiyona girer(36). Biyomembranlar, membran fosfolipidlerindeki poliansatüre yağ asitlerine sahip olmaları nedeniyle lipid peroksidasyon hasarının en çok olduğu yerdir. Poliansatüre yağ asitleri yapılarında bir yada daha fazla karbon çift bağı taşırlar. Bu biyokimyasal özellikleri onları serbest radikallerin yol açtığı oksidatif hasara daha duyarlı kılar. Hidroksil radikali poliansatüre yağ asitlerini, monoansatüre ya da satüre yağ asitlerinden daha hızlı hasara uğratar. Çift bağ sayısı ne kadar fazlaysa hidrojen (H^+) atomunun yer değiştirmesi de o ölçüde kolaydır (37-39).

Serbest radikallerin etkisiyle poliansatüre yağ asitleri zincirinden hidrojen atomu uzaklaşır ve lipid radikalleri ortaya çıkar. Oluşan lipid radikali ($L^{\cdot}$) dayanıksız bir yapıya sahiptir ve bir dizi spontan değişikliğe uğramaktadır. Öncelikle molekül çift bağ aktarımıyla konjuge dienler meydana gelir. Konjuge dienler moleküler oksijen ile reaksiyona girer ve lipid peroksid radikali ($LOO^{\cdot}$) oluşur. Bu radikallerde hidrojen atomu alarak, lipid hidroperoksidlerine ($LOOH$) dönüşmektedirler. Bu otokatalitik reaksiyonlar sonucunda aldehid, etan ve pentan gibi ürünler oluşur(23, 24, 27, 35). Aldehidler bilinen en toksik ürünlerdir. Lipid peroksidasyonu ile oluşan ürünlerin tiobarbitürik asit (TBA) ile reaksiyona

girmeleri sonucu malondialdehit (MDA) oluşur. Mutajenik, genotoksik ve karsinojenik bir bileşik olan MDA, lipid peroksidasyonunun son ürünüdür. MDA proteinlerin amino gruplarına, fosfolipidlere veya nükleik asitlere bağlanarak toksik etkisini göstermektedir. MDA doku, kan ve vücut sıvılarında ölçülerek lipid peroksidasyonunun bir göstergesi olarak kullanılmaktadır (40).

İnsanlarda birçok hastalığın etyopatogenezinde, serbest oksijen radikallerinin neden olduğu lipid peroksidasyonuna bağlı olarak organ ve dokularda açığa çıkan hücre membranı hasarı suçlanmaktadır (41).

2.3.4. ANTİOKSİDAN SAVUNMA SİSTEMLERİ

Organizmada normal metabolik fonksiyonlar sırasında az miktarda serbest medikal üreten bazı kimyasal bileşikler vardır. Bunlara pro oksidan bu molekülleri ortadan kaldıran baskılayan yada ters etki gösteren moleküllere ise antioksidan adı verilir. Normal hücre içinde antioksidanlarla prooksidanlar arasında denge vardır. Patolojik durumlarda iskemi yada travma gibi serbest radikal üretimi artar. Antioksidan savunma sistemleri yetersiz kalır. Oksidanların zararlı etkileri görülür (42-45).

Antioksidan savunma sistemleri etkilerini 4 şekilde gösterirler (46).

a-Toplayıcı Etki: Serbest oksijen radikallerini daha zayıf bir moleküle çevirme yada tutma etkisi.

b-Bastırıcı Etki: Serbest oksijen radikallerine bir hidrojen yön vererek inaktif hale getirme veya etkisini azaltma.

c-Tamir Edici Etki: Bu etki ile okside proteinler proteolitik enzimler tarafından membran lipidleri ise lipazlar, açıl transferazlar ve peroksidazlar ortadan kaldırılır.

d-Zincir kırıcı etki: Serbest oksijen radikallerini bağlayarak reaksiyon zincirini kırarlar.

2.3.4.1. ENDOJEN ANTİOKSİDANLAR

-Enzimatik Defans Mekanizmaları:

Serbest radikal reaksiyonlarının başlaması için gerekli radikal miktarını azaltırlar. Bu nedenle primer antioksidanlar adı verilir.

Mitokondriyal Sitokrom Oksidaz: Bu sistem moleküler oksijenin % 95-98'ini kullanarak radikal oluşumunu önler (21,32,47).

a- **Süperoksit Dismutaz:** SOD süper oksit radikalının toksik etkilerine karşı koruyucu bir enzimdir. (31,37). SOD aktivitesi oksijen basıncına göre değişiklik gösterir. Yüksek oksijen kullanımı olan dokularda aktivitesi daha fazladır. Süperoksit

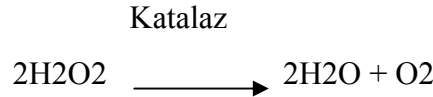
anyonunun hidrojen peroksida dönüştürülmesinde katalizör olarak görev alır. Bu reaksiyon spontan dismutasyon reaksiyonundan 10.000 kat daha hızlıdır (34).



Oluşan Hidrojen peroksitte toksik bir üründür. Katalaz ve glutatyon peroksidaz tarafından su ve oksijene parçalanır. Böylece SOD süperoksit anyonu ve hidrojen peroksitten hidroksil radikali oluşumunu engeller (46).

SOD'nin % 85'i ekstrasellüler sıvı ve sitoplazmada, % 15 'ise mitokondride bulunur. Mitokondrideki SOD'nin yüzeyinde Mn, sitoplazmadakinde ise Zn ya / yada Cu bulunur. Her iki SOD'de aynı reaksiyonu katalizlerler (48,49).

b- **Katalaz:** İki H₂O₂ molekülünden birini elektron alıcısı diğerini ise elektron vericisi olarak kullanıp suya çevrilmesini sağlar. Hidroksil radikali gibi bazı toksik metabolitlerin oluşumunu önler.

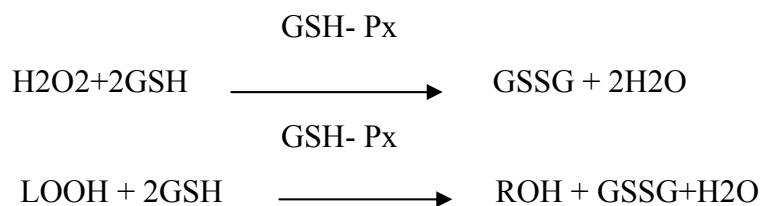


Bu reaksiyon H₂O₂ miktarının yüksek olduğu durumlarda gerçekleşir. Peroksidazlar hidrojen peroksitin düşük seviyelerinde bu molekülleri alkol ve suya çevirirler(50).

c- **Glutatyon peroksidaz :** GSH-Px hidroperoksitlerin indirgenmesinden sorumludur. Lipid peroksitlerini toksik olmayan alkole çevirir (32). Hidrojen peroksiti detoksifiye eder. Elektronlarını glutatyondan sağlar. Yani anti oksidan etkisi için glutatyona ihtiyaç duyar. Glutatyon glisin, sistein ve glutamattan oluşan tripeptittir. Yükseltgenmesinde glutatyon peroksidaz indirgenmesinde glutatyon redüktaz enzimi görev alır (51).

Glutatyon peroksidazın selenyumlu formu hem H₂O₂'nin hemde lipid peroksitlerinin yıkılmasında etkilidir (25,32,52).

Glutatyon peroksidaz hidroperoksitleri glutatyonun iki molekülünü glutatyon disülfite oksitleyerek indirger. Glutatyon redüktaz NADPH yardımı ile glutatyon disülfiti tekrar glutatyona çevirir.





Bu reaksiyonda son elektron vericisi NADPH'dur. Eritrositlerde NADP'ye bağı NADPH üretiminin tek yolu glukozun heksoz monofosfat şantındaoksidasyonudur. Bu metabolik yoldaki bir enzim eksikliği (Glukoz – 6 Fosfat Dehidrogenaz eksikliği gibi) NADPH üretimini ve antioksidan koruyucu sistem aktivitesini azaltır (21).

Mitokondride serbest radikal üretimindeki artış GSH konsantrasyonunda azalmaya yol açar. Bu azalma GSH-Rd aktivitesi ile NADPH temini arasındaki dengenin bozulmasından kaynaklanır. Bunun yanında GSH – Px'in devamlı oluşan H₂O₂'yi ortadan kaldırma çabası da glutatyonda azalma ile sonuçlanır. İskemik dokudan GSH sızıntısı ve artmış metabolik kullanımı nedeniyle de, iskemide doku GSH düzeyinde azalma meydana gelir (44).

B-Enzimatik Olmayan Defans Mekanizmaları:

Hücrelerde serbest radikallere karşı birçok endojen nonenzimatik antioksidan mekanizmalar vardır. Başlıcaları alfa tokoferol (Vit E), beta karoten (Vit A), asorbik asit (Vit C) ile yürütülen mekanizmalardır. Diğer antioksidan toplayıcılar, toksik oksijen metabolitleri ile direk reaksiyona girerek daha stabil bileşikler oluştururlar. Transferrin ve ferritin demiri bağlayarak sekonder toksik ürünlerin salınımını engeller (45,53).

2.3.4.2. EGZOJEN ANTİOKSİDANLAR

Egzojen antioksidanlar serbest radikallerin salınımını engelleyerek oluşmuş radikalleri toplayarak veya endojen antioksidan defansı artırarak etki ederler. Aşağıda Tablo 5 de egzojen antioksidanlar görülmektedir (32).

A – Ksantin Oksidaz İnhibitörleri - Allopürinol - Oksipürinol - Folik asit	Ksantin oksidaz “ “
B- NADPH Oksidaz İnhibitörleri - Adenozin - Lokal Anestezikler - Kalsiyum kanal blokörleri - Nonsteroid antienflamatuarlar - NADPH oksidaza karşı monoklonal antikorlar	NADPH oksidaz “ “ “ “
C – Süperoksit Dismutaz (SOD) - Doğal SOD - Ig A’ya bağlı SOD - PEG – SOD (polietilen glikol polimerli SOD) - Lipozom enkapsüle SOD	Süperoksit Radikali “ “ “
D- SOD benzerleri - CuDIPS [Bakır II (3,5 – dizopropilsalisilikasit) 2] - CuTIM. CuDIM - CuTMeTIM - Desferal nitroksitler - Siklik nitroksitler	Süperoksit Radikali “ “ “ “
E- Katalaz - Doğal katalaz - PEG katalaz - Lipozom enkapsüle katalaz	Hidrojen Perosit “ “
F- Nonenzimatik Serbest Radikal Gidericiler - Mannitol - Albumin - DMSO (Dimetil sülfoksit) - DMTU (Dimetiltioüre)	Hidroksil Radikali Lipid Peroksitleri OH OH.H ₂ O ₂ .HICI
G- Demir Redoks Döngüsü İnhibitörleri - Desferrioksamin - Seruloplazmin	Fe ³⁺ “
H- Glutasyon Peroksidaz Aktivitesini Arttıranlar - Oltipraz - Ebselen - Glutasyon - N-Asetil Sistein	GSH “ “ “
I- Nötrofil Adezyonu İnhibitörleri - CDII / CD 18 kompleksine karşı monoklonal antikorlar	Nötrofil

Tablo 5: Ekzojen antioksidanlar

DMSO (Dimetil sülfoksit): Dimetil sülfoksit ilk kez 1866'da sentez edilmiştir. Bu tarihten itibaren DMSO kimya ve tıp alanında geniş bir şekilde çalışılmıştır. DMSO hücre membranlarını ve organellerini rahatça geçebilen küçük (78 moleküler ağırlık) bir moleküldür. DMSO'daki serbest elektron çifti elektronların transferine katılmasına izin verir ve onu hidroksil radikalleri için yüksek bir spesifitesi olan non enzimatik serbest radikal temizleyicisi yapar. Bunun yanında DMSO'nun invitro olarak Na⁺-K⁺-ATPaz'ı inhibe ettiği de bilinmektedir. DMSO'nun barsak, böbrek, kas ve deri de dahil olmak üzere bir çok dokuda iskemi ve reperfüzyon hasarını azalttığı gösterilmiştir .

DMSO'nun antiinflamatuvar etkisi de olduğu ve nötrofil fonksiyonlarını inhibe ettiği çeşitli deneysel çalışmalarda gösterilmiştir.

Serbest oksijen radikalleri bilindiği gibi birçok fizyopatolojik durumda mikrovasküler düzeyde parankimal hücre hasarı sonrası ortaya çıkan yüksek reaktif özellikleri olan moleküllerdir

Normalde serbest radikallerin küçük bir kısmı mitokondrial elektron transport zincirindeki sızıntı yerlerinden fizyolojik olarak üretilirler

Patolojik durumlarda serbest radikaller ksantin oksidaz metabolizmasından, aktif nötrofillerden, katekolamin oksidasyonundan, endotelyal hücrelerden ve prostaglandinlerden derive olurlar

Pek çok çalışma serbest oksijen radikallerini iskemi-reperfüzyon hasarının reperfüzyon komponentinin mediatörleri olarak göstermiştir

Reperfüzyon sırasında ortaya çıkan serbest radikaller lipid ve nükleik asitlerin peroksidasyonu, sulfidril gruplarının oksidizasyonuna, sitokrom enzimlerinin inaktivasyonuna, transport proteinlerin yapılarında değişikliklerle doku hasarına neden olurlar Hasara uğrayan veya iskemik kalan bölgeye aktif granülositlerin gelmesi önemli bir reaktif oksijen radikal kaynağıdır.

Oksijen tüm canlılarda oluşan biyokimyasal olaylarda hayati bir rol oynar. Aerob canlılar hayatlarının devamı için oksijene ihtiyaç duymalarına rağmen, normal havaya göre daha yüksek konsantrasyondaki oksijenin, bu canlılarda hasara neden olduğu da bilinmektedir. İskemi ve reperfüzyonda oluşan bu hasar oksiradikallerin etkisiyle meydana gelmektedir. Serbest radikallerin etkisiyle hücre membranındaki doymamış yağ asitlerinden hidrojen atomu uzaklaştırılmakta ve lipid peroksidasyonu başlamaktadır.

Serbest oksijen radikallerinin aşırı derecede artışına yol açan önemli faktörlerden birisi doku iskemisidir. İskeminin başlangıcında anaerobik metabolizma ile bu artış geçici bir süre için

önlenmeye çalışılsa bile, iskemi süresi uzadığında hücresel enerji kaynaklarının tükenmesiyle hücre ölümü olmaktadır.

Hücre membranındaki fosfolipitlerin yapısında bulunan poliansatüre yağ asitleri ile reaktif oksijen reaksiyona girer. Lipid hidro peroksilleri oluşur. Lipid hidro peroksidasyonu sonucu aldehit, pentan, etan gibi toksik radikaller oluşur. Bunlardan en toksik olanı aldehitlerdir. Üç yada daha fazla çift bağ içeren poliansatüre yağ asitlerinin reaksiyonu sonucu MALONDİALDEHİT (MDA) oluşur. MDA hücre için toksik bir molekül olup, kandaki seviyesi lipid peroksidasyonu derecesi ile doğru orantılıdır. TBA (Thiobarbütürik asit) ile reaksiyon verir.

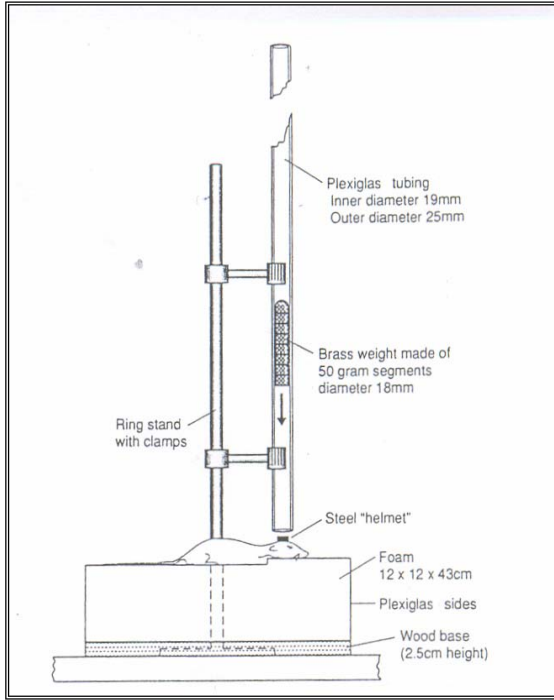
2.3.5. LAKTİK ASİT METABOLİZMASI VE LAKTİK ASİDOZ

Laktik asid glikolizin bir ara ürünüdür. Laktat dehidrogenaz (LDH) enzimi etkisiyle ve NADH-H⁺ varlığında piruvik asidden oluşur. Laktik asid birikimi doku hipoksisi ve anoerobik metabolizma varlığını gösteren bir indekstir. Normal koşullarda küçük miktarlarda biriken piruvat, anoksik şartlarda okside olamaz ve laktik asid oluşur. Kanda laktik asid birikmesiyle beraber H⁺ iyon konsantrasyonundaki artışla seyreden laktik asidoz, bir asid-baz metabolizması bozukluğudur. Doku hipoksisi başta olmak üzere sistemik bozukluklar, ilaçlar ve toksinler, doğuştan olan metabolizma bozuklukları laktik asidoza yol açabilir (54).

3. MATERYAL VE METOD

3.1. DENEYİN YAPILIŞI:

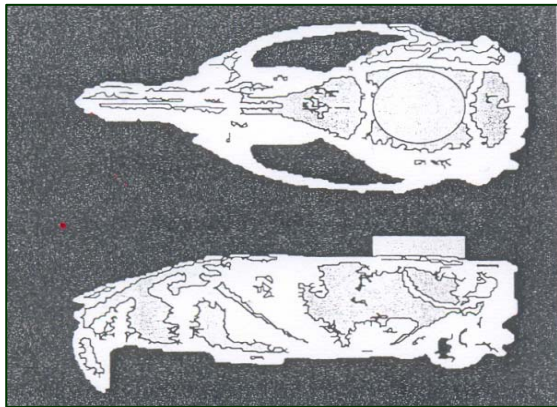
Bu deneysel çalışma, SÜMTF Deneysel Araştırma ve Uygulama Merkezinde yapılmıştır. Çalışmada ağırlıkları 180-200 gr. arasında değişen 60 adet dişi Sprague-Dawley rat kullanıldı. Bütün ratlar intraperitoneal olarak Ketamin HCL %5 (25 mg/kg) ve Xylasin



HCL %2 (15 mg/kg) ile uyutuldu. İlave dozlar gerektiği kadar verildi ve spontan solunum deney boyunca korundu. Denekler anesteziden hemen sonra monitörize edilerek, sistolik, diyastolik ve ortalama arteriyel basınçlar(OAB), solunum sayısı ve nabız takipleri yapıldı. Monitörize edilen denekler prone pozisyonunda sabitlendikten sonra scalp tamamen traş edildi. Orta hatta frontal bölgeden oksipital bölgeye kadar uzanan median vertikal insizyon yapılarak frontopariyetal bölge açığa çıkarıldı. Marmarou yöntemine (55) uygun olacak şekilde (Şekil 1) hazırlanan kafa travması modeli düzeneğini

Şekil 1. Kafa travma Modeli(55)

modifiye edip, parietal bölge üzerine 1 metre yükseklikten 90 derece açıyla, 450 gr. ağırlık düşürerek, kapalı kafa travması oluşturuldu. (Şekil 2, Resim 1-2) Daha sonra yüksek devirli bir drill kullanılarak frontopariyetal bölgede 2 mm çapında, dura mater sağlam kalacak şekilde delik açılarak bir prob vasıtasıyla İKB monitörüne bağlandı ve basınç takibi yapıldı. Kafa travmasından hemen sonra deneklere supin pozisyonu verildi ve alt batin orta hat bölgesinden insizyon yapılarak abdominal aorta



Şekil 2. Travmanın Uygulama Yeri (55)

açığa çıkarıldı (Resim 3-4). Aorta 16 gauge'lik intraketle kanüle edilerek arteriyel basınç monitörüne bağlandı. Ortalama arteriyel basınç (OAB) 30 mmHg'ya düşüp hedeflenen şok tablosu oluşturulduktan sonra kanama odağı klemplenip aşağıda belirtilen farklı tedavi planlarına göre %9'luk NaCl ile sıvı replasmanı uygulandı.

Deney boyunca deneklerin monitörizasyonu sürdürüldü ve İKB takipleri yapıldı. Deneklerin 180 dk yaşatılması hedeflendiğinden bu süre sonunda sağ kalan 37 rat sakrifiye edilerek beyin dokusu örnekleri alındı.



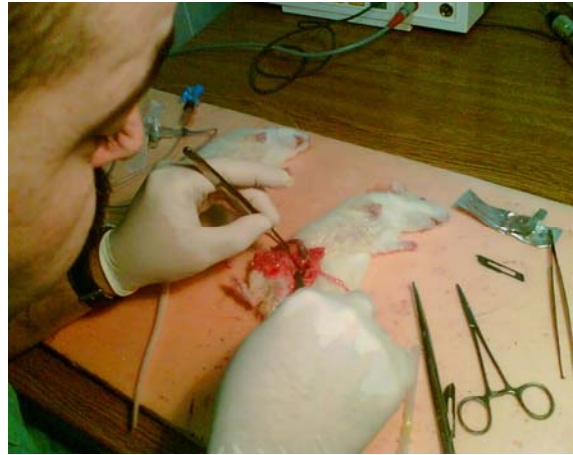
Resim 1



Resim 3



Resim 2



Resim 4

Sıvı resusitasyonu hedeflerine göre denekler 5 ayrı gruba ayrıldı. İlk 2 grup (n=8) sham ve kontrol grubunu, son 3 grup (n=7) ise tedavi verilen grubu oluşturdu.

Grup 1(Sham grubu): Bu gruptaki deneklere kafa travması ve şok oluşturulmadan İKB, OAB, dakikalık solunum ve kalp atım sayısı gibi kayıtları tutuldu. Daha sonra beyin doku örneği örneği alındı.

Grup 2 (kontrol grubu): Bu gruptaki deneklere kafa travması ve şok oluşturulduktan sonra ortalama arteriyel basınç (OAB) 30 mmHg olunca kanama odağı klempe edildi. Denekler sıvı

resusitasyonu yapılmadan 3 saat monitörize olacak şekilde gözlemlendi. Bu süre sonunda sakrifiye edilerek beyin dokusu örnekleri alındı.

Grup 3 (OAB=60 mmHg): Bu gruptaki deneklere kafa travması ve şok oluşturulduktan sonra ortalama arteriyel basınç (OAB) 30 mmHg olunca kanama odağı klempe edilip hemen %0.9 NaCl ile resusitasyona başlandı. OAB 60 mmHg civarında tutulacak şekilde sıvı resusitasyonuna devam edildi. Denekler 3 saat monitörize olacak şekilde gözlemlendikten sonra sakrifiye edilerek beyin dokusu örnekleri alındı.

Grup 4 (OAB=80 mmHg): Bu gruptaki deneklere kafa travması ve şok oluşturuldu ve OAB 30 mmHg olunca kanama odağı klempe edilip hemen %0.9 NaCl ile resusitasyona başlandı. OAB 80 mmHg civarında tutulacak şekilde sıvı resusitasyonuna devam edildi. Denekler 3 saat monitörize olacak şekilde gözlemlendikten sonra sakrifiye edilerek beyin dokusu örnekleri alındı.

Grup 5 (Antioksidan tedavi verilen grup): Bu gruptaki deneklere kafa travması ve şok oluşturuldu ve OAB 30 mmHg olunca kanama odağı klempe edilip hemen iv yoldan 500mg/kg dozunda (100 mg) DMSO verildi ve aynı zamanda %0.9 NaCl ile sıvı resusitasyonuna başlandı. OAB 80 mmHg civarında tutulacak şekilde sıvı resusitasyonuna devam edildi. Denekler 3 saat monitörize olacak şekilde gözlemlendikten sonra sakrifiye edilerek beyin dokusu örnekleri alındı.

Alınan beyin dokusu örneklerinden malondialdehid “MDA” ve Laktat çalışıldı. Elde edilen veriler gruplar arasında karşılaştırılarak istatistiksel olarak anlamlılığı değerlendirildi.

3.2. DOKU MALONDİALDEHİD (MDA) TAYİNİ

-80 °C de saklanan beyin dokuları, 150 mM soğuk KCl kullanılarak, % 10'luk homojenat oluşacak şekilde homojenize edildi. Homojenatlarda Ohkawa metodu kullanılarak lipid peroksidasyonunun bir göstergesi olan MDA ölçümü yapıldı (56). Bu metod lipid peroksidasyonunun ürünü olan MDA'nın tiobarbitürik asit ile reaksiyona girerek 532 nm dalga boyunda maksimum absorban veren, pembe renkli bir kompleks oluşturması esasına dayanmaktadır.

Her tüpe 0,4 ml %10'luk doku homojenatı, + 0,2 ml % 8,1'lik Nadodecyl sulfate, + 1,5 ml %20'lik asetik asit + 1,5 ml % 0,8'lik TBA (Thiobarbituric acid) ve 0,4 ml distile su konulup vortexte karıştırıldı. Daha sonra 95 °C'de 60 dk kaynatıldı. Soğuduktan sonra 1'er ml

distile su ve 5'er ml nButanol/pyridine (15/1) solüsyonundan eklenip kuvvetle karıştırıldı. Heraeus Sepatech marka, Megafuge 1.0R model santrifüj aleti kullanılarak 4000 devirde +4 °C de 10 dk santrifüj edildikten sonra süpernatandan, Shimadzu marka UV 2100 model spektrofotometrede, 532 nm absorbands değerinde, kör numuneye karşı okuma yapıldı. Kör numune hazırlanırken sadece homojenat yerine 0,4 ml distile su konuldu fakat diğer reaktifler aynı miktarda kullanıldı.

Ayrıca homojenattan alınan numuneler 4000 devirde +4 °C de 10 dk santrifüj edildikten sonra elde edilen süpernatandan Spinreact marka (REF 1001025) ticari kit solüsyonları kullanılarak, spektrofotometrede 598 nm dalga boyunda mikroprotein çalışıldı ve mg/L olarak ifade edildi. MDA miktarı nmol/mgram protein yaş doku olarak belirlendi.

3.3. DOKU LAKTAT TAYİNİ

Doku laktat tayini Spinreact Marka(REF 1001330) marka ticari kit solüsyonları kullanılarak test prosedürüne uygun olarak spektrofotometrede 505 nm dalga boyunda, enzimatik kolorimetrik metod ile çalışıldı. Sonuçlar mg/mg protein yaş doku cinsinden hesaplandı.

4. BULGULAR

Deneyisel çalışma sonucunda toplam 5 farklı gruptan alınan beyin dokularında ölçülen MDA ve laktat düzeyleri aşağıdaki tablolarda verilmiştir (Tablo 6 ve 7).

MDA				
GRUP 1	GRUP 2	GRUP 3	GRUP 4	GRUP 5
2,02	2,77	3,09	2,62	2,54
1,78	3,21	2,80	2,87	3,05
2,34	2,95	3,02	2,51	2,80
1,59	2,95	3,02	2,51	2,80
1,70	2,98	2,82	2,90	2,84
1,80	3,13	3,09	2,27	2,70
1,90	2,65	2,57	2,46	1,51
2,23	2,93			

Tablo 6. Beyin dokusu MDA değerleri

LAKTAT				
GRUP 1	GRUP 2	GRUP 3	GRUP 4	GRUP 5
4,00	12,50	12,50	9,00	11,10
2,60	13,65	13,60	4,50	7,50
8,60	11,30	13,10	6,30	5,60
4,80	9,90	10,20	9,20	12,30
5,70	14,20	13,40	8,50	6,70
6,10	12,70	11,40	8,80	8,20
8,30	13,20	13,40	7,40	5,60
6,80	14,90			

Tablo 7. Beyin dokusu laktat değerleri

Doku laktat ve MDA düzeyleri ile İKB değerlerinin gruplara göre ortalama ve standart sapmaları Tablo 8’da verilmiştir.

	GRUP 1 (SHAM)		GRUP 2 (KONTROL)		GRUP 3		GRUP 4		GRUP 5	
	Ortalama	Standart Sapma ±	Ortalama	Standart Sapma ±	Ortalama	Standart Sapma ±	Ortalama	Standart Sapma ±	Ortalama	Standart Sapma ±
Doku laktat	5,8625	2,0577	12,7938	1,6041	12,5143	1,2707	7,6714	1,7356	8,1429	2,6286
MDA	1,9200	,2603	2,9250	,1881	2,8229	,2742	2,6229	,2285	2,6286	,5205
İKB	11,2500	1,8323	32,6250	10,5822	29,4286	3,5989	28,5714	5,6231	31,8571	4,0591

Tablo 8. Doku laktat, MDA ve İKB’in ortalama ve standart sapma değerleri

4.1. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Yukarıdaki veriler kodlanarak bilgisayar ortamına aktarıldı. İstatistik analizi SPSS for Windows 10.0 paket programı yardımı ile yapıldı. Veriler ortalama $\pm$ standart sapma ve % olarak özetlendi. Gruplar arası farklılık, Kruskal-Wallis varyans analizi ve Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi. Test anlamlılık derecesi 0.05 olarak değerlendirildi (Tablo 9).

Kruskal-Wallis varyans analizi ve Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney U Testi											
	F	P	1-2	1-3	1-4	1-5	2-3	2-4	2-5	3-4	4-5
MDA	19,29	0,001	*	*	*	-	-	-	-	-	-
LAKTAT	25,66	0,000	*	*	-	-	-	*	*	*	-
İKB	19,840	0,001	*	*	*	*	-	-	-	-	-

Tablo 9. İstatistiksel karşılaştırma tablosu

Yukarıdaki verilere göre beyin dokusu MDA değerleri 2., 3. ve 4. gruplarda, sham grubuna göre artmış olarak bulundu ($P < 0.05$). Antioksidan tedavi verilen 5. grupta ise MDA değerleri artmasına rağmen bu artış anlamlı değildi ($P > 0,05$).

Doku laktat düzeyleri ise kontrol grubunda ve OAB'in 60 mmHg civarında tutulduğu 3. grupta, sham grubuna göre belirgin olarak artmışken ($P < 0,05$); OAB'in 80 mmHg civarında tutulduğu 4. grupta ve OAB'in 80 mmHg tutulup sıvı tedavisi ile birlikte antioksidan ilaç verilen 5. grupta istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptanmadı.

5.TARTIŞMA

Yaşamın ilk yılı hariç genç yaş grubunda (1-44 yaş) en sık ölüm nedeni travmadır. Travma sonrası ölümler 3 dönemde incelenir: Birinci grup (ölümlerin %20-30'u) olay yerinde ciddi beyin ve spinal kord travmaları, kalp ve büyük damar yaralanmaları sonucu ölümleri içerir. İkinci grup (ölümlerin %50'si) altın saatler denilen travma sonrası ilk birkaç saatlik dönem içerisindeki ölümlerdir. Bu ölümler doğru ve zamanında müdahale ile önlenabilirler. Üçüncü dönem ölümler ise yoğun bakıma alınan, ameliyat edilen veya izlenen olgularda ortaya çıkan sepsis ve çoklu organ yetmezliği sonucu olan geç dönem ölümleri kapsar.

İkinci gruptaki önlenabilir nitelikteki ölümler, genellikle kanama ve havayolu problemlerinden kaynaklanmaktadır. Bu gruptaki hastalar erken dönemde etkili bir sıvı tedavisi ve/veya uygun cerrahi girişimlerle kardiyopulmoner-serebral resusitasyon yapılırsa yeniden hayata döndürülebilmektedir. Çoğul travmalı ve hemorajik şoktaki bir hastada erken dönemde hava yolu açıklığının sağlanması ve uygun sıvı replasman tedavisi hayat kurtarıcı ilk ve en önemli adımlardır.

Son zamanlarda hemorajik şok modellerinde sekonder organ hasarını önlemeye ya da azaltmaya yönelik çok sayıda çalışma yapılmıştır. Aynı şekilde deneysel kafa travmasına yönelik çalışmalar da dikkat çekmektedir. Ancak her ikisinin de birlikte olduğu, yani kafa travması ile birlikte hemorajik şok modelinin beraber uygulandığı deneysel çalışma sayısı oldukça azdır. Bu çalışmada, deneysel kafa travmasıyla birlikte olan hemorajik şok modelinde farklı ortalama arteriyel basınç (OAB) değerleri hedeflenerek verilen sıvı replasmanlarının ve antioksidan tedavinin, doku laktik asidozu ve lipid peroksidasyonu üzerine etkileri ve bu tedavi rejimlerinin birbirlerine üstünlükleri olup olmadığını araştırmak amaçlanmıştır. Çalışmanın sonuçlarının, multitravmalı ve şoktaki bir hastaya olay yerinde, ambulans içinde ya da acil servislere müdahale eden sağlık ekibine sıvı replasmanı konusunda fikir verici olacağını düşünmekteyiz.

Kafa travması ile birlikte hemorajik şok tablosundaki hastaların önemli bir bölümü travma anında veya hastaneye nakil esnasında hayatlarını kaybederler. Bu yüzden beyin cerrahisi ve diğer cerrahi bölümlerin etkisi, sınırlı sayıda ve hastanelere canlı getirilebilmiş hastalar üzerinde olabilmektedir. Hastanelere ulaşabilmiş hastalarda bile çeşitli merkezlerin istatistiklerine göre mortalite ortalama % 40 civarındadır (4). Bugün, son 15 yılda tanı ve tedavide anlamlı ilerlemeler olmuştur. Ancak daha etkili tedavi yöntemlerine ulaşabilmek için travmanın nörobiyolojisinin ve fizyopatolojisinin daha iyi anlaşılmasına yönelik araştırmaların artırılması gerekmektedir.

Gelecekte de kafa travmalarında kitle etkisi yapan lezyonlar belki yine cerrahi yöntemler ile boşaltılacaktır, ama travmanın beyin hücrelerinde meydana getirdiği ve doku iskemisine yol açan patolojik süreçler (kalsiyumun hücre içine akışı, ATPaz transport bozukluğu, ATP sentezinin bozulması, fosfolipid metabolizmasının bozulması, kan-beyin bariyeri ve hücre membran geçirgenliğinin bozulması, serbest oksijen radikalleri üretimi ve lipid peroksidasyonunun artması, platelet agreve edici faktör üretiminin artması gibi) etkin farmakolojik ajanlar ile tedavi edilecek gibi görünmektedir. Günümüzde mevcut ajanlardan, serebral oksijen metabolizma hızını azaltan ajanların beyni iskemiden korumada daha etkili oldukları kabul edilmektedir (57). Serbest oksijen radikallerinin (SOR), subaraknoid kanamalarda serebral vasospazma neden oldukları tespit edildikten sonra kafa travmalarında da beyin ödemi ve iskemisinin en önemli bir mediatörü olduğu anlaşılmıştır (58).

SOR'nin akut travmalarda primer ve sekonder lezyonlarda anahtar rolü oynadıklarına, lipid peroksidasyonuna neden olarak doku hasarını başlattıklarına dair güçlü kanıtlar vardır (59). Lipid peroksidasyonunda rol oynayan en önemli serbest oksijen radikali, hidroksil radikali olup bu radikalin olağanüstü tahrip edici etkisi vardır. Biyomembranlar, membran fosfolipidlerindeki poliansatüre yağ asitlerine sahip olmaları nedeniyle lipid peroksidasyon hasarının en çok olduğu yerdir. Lipid peroksidasyonu laboratuvar ortamında MDA ile ölçülebilmektedir.

SOR'ine karşı koruyucu ajanlar tedavide kullanılmaktadırlar. Glutamat ve kalsiyum antagonistleri ve diğer serbest radikal temizleyicileri deneysel iskemide umut verici sonuçlar göstermektedir (60-62). Çalışmamızda multitravmalı deneklerde sıvı tedavisi ile birlikte bir OH radikal giderici olan Dimetil sulfoksit (DMSO) kullanmayı tercih ettik.

Beyin yaralanması sırasında yüksek enerjili fosfatlar önce adenezine, daha sonra da hipoksantine yıkılır. ATP azalması laktat birikimine neden olan anaerobik metabolizmayı artırır. Laktat birikimi de intrasellüler kalsiyum artışına yol açar. Bu durum daha ileri ATP eksikliğine ve daha fazla laktat ve MDA oluşumuna neden olur (63,64).

Laktat ve MDA doku hasarının göstergeleridir. Doku laktat ve MDA düzeyleri nöronal yaralanmadan hemen sonra yükselmeye başlar ve yaklaşık travmadan bir saat sonra en üst düzeye ulaşmaktadır (65). Çalışmamızda da doku hasarını değerlendirmek için bu parametreler kullanılmıştır.

Marshall ve arkadaşları, beşi ciddi kafa travması bir tanesi de gebelikle alakalı kortikal venöz tromboza bağlı intrakraniyal basınç artışı saptanan 6 hastada İKB'ı kontrol altına almak amacıyla DMSO kullanmışlar ve yeterince basınç kontrolü sağlamışlardır. Fakat bu hastalarda DMSO'in yanı sıra barbitüratlar da kullanıldığı için, mevcut olumlu etkinin barbitüratlar

tarafından potansiyelize edilebileceği düşünülmüştür. Çünkü barbitüratlar da hidrofobik çöpçüler sınıfı bir antioksidandır (66).

Karaca ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, kapalı kafa travması bulunan ve İKB'ı 40-127 mmHg arasında tespit edilen 10 hastada intravenöz olarak DMSO kullanılmış ve 24 saat içinde İKB'da düşme tespit edilmiş (67).

Brown ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada kafa travmalarında DMSO ile mannitol kıyaslanmış, DMSO grubunda, mannitol grubu ve hiç tedavi almayan gruba göre daha yüksek serebral perfüzyon basıncı değerleri elde edilmiştir (68). Kulah ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiştir (69).

Bizim yaptığımız çalışmada ise İKB değerleri incelendiğinde, DMSO verilen grupta diğer gruplara göre daha düşük değerler elde edilmesine rağmen bu fark anlamlı bulunmamıştır. Diğer çalışmaların metodlarına ilave olarak çalışmamızda hemorajik şok da oluşturulması nedeniyle travmanın şiddeti artmıştır ve bu sebeple çalışma 180. dakikada sonlandırılmıştır. Yukarıdaki araştırmalarda travmadan sonraki 24.saatlerde İKB değerlerinde belirgin düşmeler görülmüştür. Çalıştığımız travma modelinde sıvı resusitsyonu ile birlikte verilen DMSO'nun KIB'ı üzerine olan uzun dönem etkileri ayrı bir çalışma olarak planlanabilir.

Çalışmamızda ayrıca farklı tedavi rejimlerinin doku hasarının göstergeleri olan MDA ve laktat seviyeleri üzerine etkileri araştırıldı. OAB'ı 80 mmHg civarında tutulan ve antioksidan tedavi verilen 5.grubun MDA değerlerinde, diğer travma gruplarının aksine, kontrol grubuna göre anlamlı bir artış tespit edilmedi. Bu da bize DMSO ile yapılan antioksidan tedavinin doku hasarını önlemede etkin olduğunu göstermektedir.

Laktat düzeylerine bakıldığında; OAB 80 mmHg civarında tutulup sadece sıvı replasmanı yapılan 4. grupta ve OAB 80 mmHg civarında tutulup sıvı replasmanına ilave olarak DMSO verilen 5. grupta sham grubu hariç diğer gruplara göre daha düşük değerler tespit edildi. Ancak, 4. ve 5. grupların laktat değerleri arasında anlamlı bir fark tespit edilmedi.

Barışkaner ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, tavşanlarda bilateral carotis arterler bağlanarak oluşturulan serebral iskemi modelinde bir antioksidan olan deferoxamine verilmiş ve MDA değerlerindeki artış deferoxamine ile süprese edilebilirken, laktat değerlerinde bu supresyon elde edilememiştir (61). Çalışmamın sonuçları bu çalışmanın sonuçları ile uyumludur.

Üstün ve arkadaşlarının, tavşanlar üzerinde yaptığı deneysel kafa travma modelinde de travma sonrası artan laktat ve MDA düzeyleri MgSO₄ uygulamasını takiben gerileme

göstermiştir (70). Ercan ve arkadaşlarının yaptığı benzer bir çalışmada ise; nimodipinin, kafa travmasının akut fazında uygulandığı zaman lipid peroksidasyonunu azalttığı gösterilmiştir (71).

Bu çalışmaların aksine Ak ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada kafa travması oluşturulan tavşanlarda doku MDA ve laktat düzeylerinde belirgin artış olmakla birlikte, nimodipin verildikten sonra ölçülen değerlerde belirgin bir fark saptanmamıştır (60).

De la Torre JC. ve arkadaşlarının yaptıkları diğer bir çalışmada da; fructose 1,6-diphosphate ve DMSO kombinasyonunun, farelerde oluşturulan kafa travmasında, sensorinöral kaybı ve beyin doku hasarını önlemede sinerjik etki gösterdiklerini ortaya koymuşlardır (72).

Chiueh CC. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yine kafa travmasında DMSO ile serbest radikal oluşumunun baskılandığı gösterilmiştir (73).

Hemorajik şok tüm vücutta iskemiye yol açmakta ve beraberinde kafa travması gibi ek travmalar olduğu zaman klinik tablo daha da ağırlaşmaktadır. Travma sonucu gelişen doku hipoperfüzyonu organizmanın enerji kaynakları üzerinde inhibe edici etkiye sahiptir. Dokuda oksijenasyon bozukluğu yüksek fosfatlı bileşenlerin kullanılmasını engeller veya dokuda ATP gibi enerji kaynaklarının azalması ya da dokunun enerji kaynaklarını yeterince kullanamaması organizmayı anaerobik metabolizmaya yöneltir. Anaerobik metabolizmanın harekete geçmesi sonucunda dokuda serbest oksijen radikalleri oluşur. Oluşan serbest oksijen radikalleri mikro vasküler hasara yol açarlar ve bu olay hipoksiyi derinleştirir ve anaerobik metabolizmayı hızlandırır (74,75).

Bayır ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada tavşanlarda, hemorajik şok oluşturulup, sıvı resusitasyonu ile birlikte DMSO verilmiştir. Sonuçta değişik sıvılarla resusitasyon yapılan ya da sıvı resusitasyonu ile birlikte DMSO verilen gruplar arasında MDA değerleri açısından fark tespit edilmemiştir (76).

Bazı araştırmacılar da deneysel hipovolemik şok tedavisinde kullanılan antioksidanların (α tokoferol, allopurinol, süperoksit dismutaz, E vitamini analogları gibi) ağır doku hasarını önlediğini belirtmektedirler (77-81).

Kapoor ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada deneysel hemorajik şok modelinde iskemi öncesi dönemde verilen SOD ve katalaz gibi antioksidanların doku MDA ölçümlerini kontrol grubuna yakın fakat antioksidan verilmeyen gruptan anlamlı olarak düşük bulmuşlardır. Antioksidan kullanımının dokuda oksidatif hasarı azaltacağını belirtmişlerdir (82).

Murthy ve arkadaşları deneysel hipovolemik şok modelinde iskemi öncesi E vitamini analogu ve 5-aminosalisilik asit verilen gruplarda plazma MDA değerini kontrol grubuna göre düşük bulduklarını belirtmişlerdir (83).

Yukarıdaki çalışmalarda görüldüğü gibi DMSO'nun etkinliği kafa travması ya da hemorajik şok modellerinde ayrı ayrı çalışılmıştır.

Walsh ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; kombine kafa travması ve hemorajik şok modelinde, ilk 6 saatte, İKB'ı arttırmadan hipertonic sıvılarla yapılacak hızlı sıvı replasmanının beyin hasarına yol açmadan cerrahi için vakit kazandırdığını belirtmişlerdir (84).

Stern ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise; yine kombine kafa travması ve hemorajik şok modelinde, halen kabul edilen görüşün aksine travma sonrası erken agresif sıvı tedavisinin kanama miktarını arttırdığı ve serebrovasküler parametreleri kontrol altına almada yetersizliklere sebep olduğunu, ılımlı hipotansiyonun (OAB=60mmHg) ise 60 dakikaya kadar iyi tolere edilebildiğini, serebrovasküler hemodinamikleri bozmadığını belirtmişlerdir (85). Benzer şekilde, Bourguignon ve arkadaşları da hemorajik şok ve kafa travmasında erken dönemde ringer laktat ile yapılan sıvı tedavisinin serebral hemodinamik parametreleri bozduğunu, serebral otoregülasyon mekanizmasının sıvı tedavisine gereksinim olmaksızın yeterli serebral oksijen akımını sağlayabildiğini göstermişlerdir (86).

Hem kafa travması hem de hemorajik hipotansif durum yaratılan bir çalışmada Ablin ve arkadaşları, köpeklerle etanol verilmesini takiben kafa travması ve hemorajik şok oluşturmuşlar ve DMSO'in etkinliğini araştırmışlar. Etanolün serbest radikal oluşumunu ve beyin hasarını arttırdığını ve DMSO'in nöronal doku hasarını önleyici ve serbest radikal çöpçüsü olarak çok etkin olduğunu göstermişlerdir (87).

Biz de çalışmamızda; kafa travmasının ve hemorajik hipotansif durumun, serbest radikal oluşumuna ve ağır bir laktik asidoz tablosunun ortaya çıkmasına sebep olduğunu, uygun sıvı resusitasyonu ile OAB'in yeterli serebral perfüzyonu sağlayacak seviyelerde tutulması ile bu istenmeyen durumların geri döndürülebileceğini ortaya koyduk. Etkin sıvı replasmanına ek olarak sekonder hasara neden olan SOR'ne yönelik antioksidan tedavinin, doku hasarının göstergesi olan MDA değerlerinde ve laktik asidozun göstergesi olan laktat değerlerinde anlamlı düşümlere sebep olduğunu da gösterdik.

6.SONUÇ

Travmalar, 18 yaşından küçüklerdeki ölüm sebepleri arasında ilk sırada, erişkinlerde ise beşinci sıradadır. Multitравmalı hastaya ilk yaklaşımda, solunum ve dolaşım bozukluğu gibi sekonder hasar oluşumunu tetikleyen faktörleri engelleyici tedavilere acil olarak başlanması yaşam kurtarıcı olacaktır.

Kafa travmalı ve şoktaki bir hastanın resusitasyonu, beyin ödemi artırmadan hipotansiyonu tedavi etme gereksinimi nedeniyle biraz zordur. İdeal olan tedavi tüm dokuların bozulan perfüzyonunu düzeltirken, kafa içi basıncını artırmadan yeterli serebral kan akımını sağlamak olmalıdır.

Biz de çalışmamızda, hemorajik hipovolemik şok ve kafa travması sırasında gelişen doku hipoksisi ve iskemik hasarın önlenmesi ya da ortadan kaldırılmasında farklı ortalama arteriyel basınçlar hedeflenerek yapılan sıvı replasman tedavileri ve replasman sıvısı ile birlikte kullanılan DMSO'nun etkilerini karşılaştırdık. Bu amaçla doku hasarının göstergesi olarak kabul edilen doku MDA ve laktat düzeylerini çalıştık.

Etkin sıvı resusitasyonu ile birlikte DMSO verilen grubun MDA değerlerinde, diğer travma gruplarının aksine, kontrol grubuna göre anlamlı bir artış göstermedi. Bu da bize sıvı tedavisi ile birlikte kullanılan DMSO'in etkili olduğunu göstermektedir. Özellikle OAB'ın 80 mmHg'da tutulduğu grupta, kontrol grubuna göre ve OAB'ın 60 mmHg'da tutulduğu gruba göre doku laktat düzeylerinde belirgin düşme saptanmıştır. Ancak aynı ortalama arteriyel basınçta verilen antioksidan tedavinin laktat düzeyleri üzerine ek bir katkısı olmadığı saptanmıştır.

7. ÖZET

Bu çalışmada, ratlarda deneysel olarak oluşturulan kafa travması ve hemorajik şok modelinde sıvı resusitasyonu ve DMSO'nun doku laktik asidozu ve lipid peroksidasyonu üzerine etkisi araştırıldı.

Denekler 5 ayrı gruba ayrıldı. İlk 2 grup (n=8) sham ve kontrol grubunu, son 3 grup (n=7) ise tedavi verilen grubu oluşturdu. Deneklere Marmarou metoduyla kafa travması ve ayrıca hemorajik şok oluşturuldu. 3.grupda OAB 60 mmHg, 4.grupta OAB 80 mmHg olacak şekilde sadece sıvı replasman tedavisi, 5. grupta ise OAB 80 mmHg olacak şekilde sıvı replasmanına ek olarak antioksidan tedavi amacıyla DMSO verildi. Laktik asidoz ve lipid peroksidasyon derecesi, beyin dokusunda laktat ve MDA seviyelerinin ölçülmesi ile değerlendirildi. Beyin dokusu MDA değerleri, 2., 3. ve 4. gruplarda, sham grubuna göre belirgin olarak artmış olarak tespit edilmesine rağmen ($P < 0,05$), antioksidan tedavi verilen 5. grupta bu oranda bir artış tespit edilmedi. Doku laktat düzeyleri ise tedavi verilmeyen 2.grup ve OAB'ın 60 mmHg civarında tutulduğu 3. grupta, sham grubuna göre belirgin ($P < 0,05$) olarak artmışken, OAB'ın 80 mmHg civarında tutulduğu 4. ve 5. grupta istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptanmadı

Sonuç olarak; ratlarda deneysel kombine kafa travması ve hemorajik şok modelinde erken dönemde uygun sıvı tedavisi ile birlikte verilen DMSO'nun daha yüksek ortalama arteriyel basınç değerlerinde doku laktik asidozu ve lipid peroksidasyonu üzerine etkili olduğu bulundu.

Anahtar kelimeler: Kafa travması, hemorajik şok, DMSO, laktat, MDA.

8. SUMMARY

In the present study, the effects of volume replacement and DMSO on brain tissue lactate and malondialdehyde (MDA) levels after combined experimental hemorrhagic shock and traumatic brain injury in rats was studied.

Rats were assigned to five groups. First two of five (n=8, each) were constituted as sham and control, the others were treatment groups (n=7, each). Except sham group, experimental hemorrhagic shock and traumatic brain injury according to Marmarou's method were performed. No treatment was given to control group. Volume replacement was administered to maintain a mean arterial blood pressure (MAP) of >60 mmHg in the third group and of >80 mmHg in the fourth and fifth groups. In addition to volume replacement, DMSO was given to the fifth groups as an anti-oxidant treatment.

The degree of lactic acidosis and lipid peroxidation was evaluated by measuring the levels of lactate and MDA of damaged brain tissue.

Although there was a markedly increase of MDA levels in the second, third and the fourth groups ($P < 0,05$), no significant differences were found in the fifth, according to sham group.

And the lactate levels, This therapy resulted in substantially higher lactate levels in the third group (MAP of >60 mmHg) and untreated group than those of groups of rats that had been treated with 9 % physiological saline solution at higher MAP (of >80 mmHg) ($P < 0,05$). As a result, we concluded that DMSO and convenient volume replacement therapy at higher MAP is effective on lactic acidosis and lipid peroxidation during the acute phase of combined experimental hemorrhagic shock and head trauma model in rats.

Key words: Head trauma, hemorrhagic shock, DMSO, Lactate, MDA.

9. KAYNAKLAR

1. Judith E.Tintinalli. Emergency Medicine,2002; 1127-31.
2. Cırak B, Rousan N, Kocak A, Palaoğlu O, Palaoğlu S, Kilic K. Melatonin as a free radical scavenger in experimental head trauma. *Pediatr Neurosurg* 1999; 31: 298-301
3. Gökalp HZ, Erongun U. Nöroşirurji ders kitabı. Ankara 1988; 202-51
4. Şahinoğlu H.,Yoğun Bakım,29.bölüm:kafa travmaları, 2003, sf.347-406
5. Koldaş L., Hipertansiyon Acilleri, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Sempozyum Dizisi No: 29 Mart 2002; s. 95-108
6. Strandgaard S. Autoregulation of cerebral blood flow in hypertensive patients:the modifying influence of prolonged antihypertensive treatment on the tolerance to acute drug induced hypotension. *Circulation* 1976; 53:720-7.
7. Wallace J, Levy LL. Blood pressure after stroke. *JAMA* 1981; 246:2177-2180.
8. Klatzo I. Et al.,Testing of a hypothesis for osmotic opening of the blood-brain barrier.*Am J Physiol.* 1972 Aug;223(2):323-31)
9. Aoki M, Jonas RA, Nomura F, et al. Effects of aprotinin on acute recovery of cerebral metabolism in piglets after hypothermic circulatory arrest. *Ann Thorac Surg* 1994;58:146-53.
10. Wachtfogel YT, Kucich U, Hack CE, Niewiarowski S, Colman RW, Edmunds LH. Aprotinin inhibits the contact, neutrophil, and platelet activation systems during simulated extracorporeal perfusion. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;106:1-9.
11. Teasdale G, Jennet B. Assessment of coma and impaired consciousness: a practical scale. *Lancet* 1974; 2: 81-4.
12. Ramundo ML, Knight T, Kempf J ve ark. Clinical predictors of computed tomographic abnormalities following pediatric traumatic brain injury. *Pediatr Emerg Care* 1995; 11: 1-4.
13. Kehrer JP. Smith CV. Free radicals in biology: Sources Reactivities and Roles in the Etiology of Human Diseases. *Natural Antioxidants in Human and Disease.* 1994 ; 25-62.
14. Halliwell B. Oxidative stress, nutrition and health. Experimental strategies for optimization of nutritional antioksidant intake in humans. *Free radicals Res.* 1996 ; 25 : 57-74.
15. Southorn PA. Free radicals in medicine. Chemical nature and biological reactions. *Mayo Clin. Proc.* 1998 : 63 : 381-89.
16. Nakazawa H. Pathological aspects of active oxygen/free radicals. *Japan J. Physiol.* 1996 ; 46 : 15-32.

17. Horvath I, Donnelly LE, Kíss A et al. Combined use of exhaled hydrogen peroxide and nitric oxide in monitoring asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158;1042-1046.
18. Vural H, Uzun K, Erel Ü. Antioxidant status and lipid peroxidation in asthma. *Solunum Hastalıkları* 1999;10:77-83.
19. Jarjour NN, Calhoun WJ. Enhanced production of oxygen radicals in asthma. *J Lab Clin Med.* 1994;123:131-7.
20. Hatch GE. Asthma, inhaled oxidants, and dietary antioxidants. *Am J Clin Nutr.* 1995; 61 (suppl):625S-30S.
21. Kılınç K. Oksijen radikalleri : Üretilmeleri, fonksiyonları ve toksik etkileri. *Biyokimya Dergisi* 1985 ; 2 : 59-89.
22. Lee ES , Greenburg AG, Maffuid PW, Melcher ED, Velk TS. Superoxide radicals and hemorrhagic shock: Are intravascular radicals associated with mortality? *J Surg Res* 1987; 42: 1-6
23. Cadenas E. Biochemistry oxygen toxicity. *Annu. Rev. Biochem.* 1989 ; 58 : 79-110..
24. Clemens MR, Waller HD. Lipid peroxidation in erythrocytes. *Chem Phys Lipids* 1987 ; 45 : 251-268.
25. Freeman BA, Crapo J. D. Biology of disease. *Lab Invest* 1982 ; 47 . 412-426.
26. Seven A., Candan G. Serbest radikaller lipid peroksidasyonu. *Klinik Gelişim* 1995 ;8 : 3906-3911.
27. Fahn S, Cohen G. The oxidant stress hypothesis in Parkinson's disease : Evidence supporting it. *Ann. Neurol.* 1992 ; 32 : 804-812.
28. Sokol RJ, Devereaux M, Khandwala R, O'Brien K. Evidence for involvement of oxygen free radicals in bile acid toxicity to isolated rat hepatocytes. *Hepatology* 1993 ; 17 : 869-881.
29. Köse K, Doğan P. Lipid peroksidasyonu. *Erciyes Tıp Dergisi* 1992 1992, Prof. Dr. Ahmet Bilge Ek Sayısı : 340-350
30. Yoshikawa T. Free radicals and their scavengers in Parkinson's disease. *Eur Neurol* 1993 ; 33 : 60-68.
31. Koster JF, Biemond P, Stam H. Lipid peroxidation and myocardial ischaemic damage: Cause or sequence? *Am J Cardiol* 1995 ; 68 : 253-260.
32. Reilly PM, Schiller HJ, Bulkley GB. Pharmacologic approach to tissue injury mediated by free radicals and other reactive oxygen metabolites. *Am J Surg* 1991 ; 161 : 488-503.
33. Yagi K Lipid peroxides and human diseases. *Chem Phys Lipids* 1987 ; 45 : 337-351

34. Gutteridge JMC, Halliwell B. The measurement and mechanism of lipid peroxidation in biological systems. *Trends Biochem Sci* 1990 ; 15 : 129-135.
35. Henderson LM, Chappell, Jones TG. Internal pH changes associated with the activity of NADPH oxidase of human neutrophils. *Biochem J* 1988; 251: 563-7.
36. Grace PA. Ischaemia-reperfusion injury. *Br J Surg* 1994;81:637-647.
37. Marubayashi S, Dohi K, Ochi K, Kawasaki T. Role of free radicals in ischemic rat liver cell injury: Prevention of damage by α -tocopherol administration. *Surgery* 1986;99:184-191.
38. Dormandy TL. In praise of peroxidation. *The Lancet* 1988;12:1126-1128.
39. Kunitomo F, Morita T, Ogawa R, Fujita T. Inhibition of lipid peroxidation improves survival rate of endotoxemic rats. *Circ Shock* 1987;21:15-22.
40. Van Bebber IPT, Boekholz WKF, Goris RJA et al. Neutrophil function and lipid peroxidation in a rat model of multiple organ failure. *J Surg Res* 1989;47:471-475.
41. Caraceni P, Rosenblum ER, Van Thiel DH, Borle AB. Reoxygenation injury in isolated rat hepatocytes: Relation to oxygen free radicals and lipid peroxidation. *Am J Physiol (Gastrointest Liver Physiol 29)* 1994;266:G799-G806.
42. Halliwell B. Reactive oxygen species in living systems: cruosity, cause, or consequence? *Lancet* 1994; 344:721-4.
43. Liu K, Cuddy E, Pierce GN. Oxidative status of lipoproteins in coronary disease patients. *Am Heart Journal* 1992; 123: 285-90.
44. Cheeseman KH, Slater TF. An introduction to free radical biochemistry. *Br Med Bull* 1993; 49: 479-80.
45. Halliwell B, Gutteridge JMC. Lipid peroxidation, oxygen radicals, cell damage and antioxidant theraphy. *Lancet* 1984; 23: 1396-7.
46. Marzatico M, Cafe C. Oxygen radicals and other toxic metabolites as key mediators of the central nerveus system tissue injury. *Funct Neurol* 1993; 8:51-66.
47. Erden M. Serbest Radikaller. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi* 1992; 12:201-7.
48. Mihmanlı A, Astımlı Hastalarda Serbest Oksijen Radikalleri ve Antioksidanların Aktiviteleri, *Toraks Dergisi*; Aralık 2003, Cilt 4, Sayı 3, Sayfa(lar) 264-268
49. Cabellos PI, Trivier JM, Nicole A. Age correlated medifications of copper – zinc süperoxide dismutase and glutathione –related enzyme activities in human erythrocytes. *Clin Chem* 1992; 38: 66-70.
50. Wheeler CR, Salzman JA, Elsayed NM, Omaye ST, Korte DW Jr., Automated assays for superoxide dismutase, catalase, glutathione peroxidase, and glutathione reductase activity., *Anal Biochem.* 1990 Feb 1;184(2):193-9.

- 51.** Kraus RJ, Ganther E. Reaction of cyanide with glutathione peroxidase. *Biochem and Biophys Res Com* 1980; 96: 1116-22.
- 52.** Klebanof SJ: Oxygen metabolism and toxic properties of phagocytes. *Ann Int Med* 1980; 93: 480-9.
- 53.** Best A, Haenen G. Oksidants and antioksidants: State of the art. *Am J Med* 1991; 91: 25-135.
- 54.** Konukoğlu D, Akçay T, Hatemi H, Laktik Asit Metabolizması ve Laktik Asidoz, 1993, İstanbul Tabip Odası - Klinik Gelişim Dergisi, Cilt 6 / No: 11
- 55.** Marmarou A. et al., A new model of diffuse brain injury in rats. Part I: Pathophysiology and biomechanics. *J Neurosurg.*, 1994, Feb; 80(2): 291-300.
- 56.** Ohkawa, Ohishi N, yagi K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal Biochem* 1979; 95: 391-398
- 57.** Green AR, Ashwood T., Free radical trapping as a therapeutic approach to neuroprotection in stroke: experimental and clinical studies with NXY-059 and free radical scavengers., *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord.*, 2005 Apr; 4(2): 109-18.
- 58.** Macdonald RL, Marton LS, Andrus PK, Hall ED, Johns L, Sajdak M., Time course of production of hydroxyl free radical after subarachnoid hemorrhage in dogs., *Life Sci.* 2004 Jul 9; 75(8): 979-89
- 59.** Cho S, Park EM, Febbraio M, Anrather J, Park L, Racchumi G, Silverstein RL, Iadecola C., The class B scavenger receptor CD36 mediates free radical production and tissue injury in cerebral ischemia., *J Neurosci.* 2005 Mar 9; 25(10): 2504-12.
- 60.** Ak A, Ustun ME, Ogun CO, Duman A, Bor MA., Effects of nimodipine on tissue lactate and malondialdehyde levels in experimental head trauma., *Anaesth Intensive Care.* 2001 Oct; 29(5): 484-8.
- 61.** Bariskaner H, Ustun ME, Ak A, Yosunkaya A, Dogan N, Gurbilek M., Effects of deferoxamine on tissue lactate and malondialdehyde levels in cerebral ischemia., *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 2003 Jun; 25(5): 371-6.
- 62.** Ustun ME, Duman A, Ogun CO, Vatansev H, Ak A., Effects of nimodipine and magnesium sulfate on endogenous antioxidant levels in brain tissue after experimental head trauma., *J Neurosurg Anesthesiol.* 2001 Jul; 13(3): 227-32.
- 63.** Shapira Y, Yadid G, Cotev S, Shohami E., Accumulation of calcium in the brain following head trauma., *Neurol Res.* 1989 Sep; 11(3): 169-72.
- 64.** Ikeda Y, Long DM., The molecular basis of brain injury and brain edema: the role of oxygen free radicals., *Neurosurgery.* 1990 Jul; 27(1): 1-11.

65. Rolfsen ML, Davis WR., Cerebral function and preservation during cardiac arrest., *Crit Care Med.* 1989 Mar;17(3):283-92.
66. Marshall LF, Camp PE, Bowers SA., Dimethyl sulfoxide for the treatment of intracranial hypertension: a preliminary trial., *Neurosurgery.* 1984 Jun;14(6):659-63
67. Karaca M, Bilgin UY, Akar M, de la Torre JC., Dimethyl sulphoxide lowers ICP after closed head trauma., *Eur J Clin Pharmacol.* 1991;40(1):113-4.
68. Brown FD, Johns LM, Mullan S, Dimethyl sulfoxide in experimental brain injury, with comparison to mannitol., *J Neurosurg.* 1980 Jul;53(1):58-62.
69. Kulah A, Akar M, Baykut L., Dimethyl sulfoxide in the management of patient with brain swelling and increased intracranial pressure after severe closed head injury., *Neurochirurgia (Stuttg).* 1990 Nov;33(6):177-80.
70. Ustun ME, Gurbilek M, Ak A, Vatansev H, Duman A., Effects of magnesium sulfate on tissue lactate and malondialdehyde levels in experimental head trauma., *Intensive Care Med.* 2001 Jan;27(1):264-8.
71. Ercan M, Inci S, Kilinc K, Palaoglu S, Aypar U., Nimodipine attenuates lipid peroxidation during the acute phase of head trauma in rats., *Neurosurg Rev.* 2001 Jul;24(2-3):127-30.
72. de la Torre JC., Treatment of head injury in mice, using a fructose 1,6-diphosphate and dimethyl sulfoxide combination., *Neurosurgery.* 1996 Jan;38(1):232.
73. Chiueh CC, Wu RM, Mohanakumar KP, Sternberger LM, Krishna G, Obata T, Murphy DL., In vivo generation of hydroxyl radicals and MPTP-induced dopaminergic toxicity in the basal ganglia., *Ann N Y Acad Sci.* 1994 Nov 17;738:25-36
74. Bengtsson A. Cascade system activation in shock. *Acta Anaesthesiol Scand* 1993; 37 (98): 7-10.
75. Parks DA, Bulkley GB, Granger N. Role of oxygen free radicals in shock, ischemi and organ preservation. *Surgery* 1993; 94 (3): 428-32.
76. Bayir A, Kafali ME, Ak A, Sahin M, Karagozoglu E, Gul M, Karabulut K., Effects of hypertonic saline, HAES and dimethylsulphoxide on free oxygen radicals in haemorrhagic shock oxygen radicals in haemorrhagic shock., *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2003 Jul;9(3):154-9.
77. Bauer C, Walcher F, Holanda M, Mertzlufft F, Larsen R, Marzi I. Oxidative resuscitation solution prevents leukocyte adhesion in the liver after hemorrhagic shock. *The J Trauma* 1999; 46 (5): 886-93.
78. Itoh P, Guth PH. Role of oxygen derived free radicals in hemorrhagic shock – induced gastric lesions in the rat. *Gastroenterology* 1985; 88: 1162-7.

- 79.** Stewart JR, Crute SL, Loughlin V, Hess ML Greenfield LJ. Prevention of free radical induced myocardial reperfusion injury with allopurinol. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985; 90: 68-72.
- 80.** Demirbaş A, Bozoklu S, Özdemir A, Bilgin A, Haberal M. Effect of α tocopherol on the prevention of reperfusion injury caused by free oxygen radicals in the canine kidney autotransplantation model. *Transplantation Proceedings* 1993; 25 (3): 2274.
- 81.** Spain DA, Fruchterman TM, Matheson PJ. Complement activation mediates intestinal injury after resuscitation from hemorrhagic shock. *J Trauma* 1999; 46 (2):224-33.
- 82.** Kapoor R, Prasad K. Role of oxyradicals in cardiovascular depression and cellular injury in hemorrhagic shock and reinfusion: Effect of SOD and catalase. *Circ Shock* 1994; 43:79-94.
- 83.** Murthy S, Hui-qi Q, Sakai T, Depace DE, Fondacaro JD. Ischemia / reperfusion injury in the rat colon. *Inflammation* 1997; 21 (2): 173-90.
- 84.** Jon C Walsh, Zhuang J, Steven R. A comparison of Hypertonic to isotonic fluid in the resuscitation of brain injury and hemorrhagic shock. *J of Surgical research* 1991; 50: 284-92
- 85.** Stern SA, Zink BJ, Mertz M, Wang X, Dronen SC., Effect of initially limited resuscitation in a combined model of fluid-percussion brain injury and severe uncontrolled hemorrhagic shock., *J Neurosurg.* 2000 Aug;93(2):305-14.
- 86.** Bourguignon PR, Shackford SR, Shiffer C, Nichols P, Nees AV., Delayed fluid resuscitation of head injury and uncontrolled hemorrhagic shock., *Arch Surg.* 1998 Apr;133(4):390-8.
- 87.** Albin MS, Bunegin L., An experimental study of craniocerebral trauma during ethanol intoxication., *Crit Care Med.* 1986 Oct;14(10):841-6.

10. TEŞEKKÜR

“Deneyisel Kombine Kafa Travması Ve Hemorajik Şok Modelinde, Sıvı Resusitasyonu Ve Antioksidan Tedavinin Beyin Doku Laktik Asidozu Ve Lipid Peroksidasyonu Üzerine Etkileri” adlı uzmanlık tezimi hazırlamamda emeği geçen başta tez danışmanım Doç.Dr. Adil Gökalp ve Yard.Doç.Dr.Ahmet Ak olmak üzere, Bölüm Başkanımız Doç.Dr. Başar Cander Hocama ve Acil Tıp Anabilim Dalı’nda çalışan diğer öğretim üyelerine, araştırma görevlisi arkadaşlarıma, acil servis personeline, istatistiksel analizlerde büyük yardımları olan Prof.Dr. Sait Bodur ile biyokimyasal çalışmalarımız için araştırma laboratuvarını kullanımımıza sunan S.Ü. Veteriner Fakültesi Öğretim Üyesi Prof. Dr. Behiç Serpek ve biyokimyasal parametreleri manuel olarak çalışan eşim Uzm. Dr. Öznur Köylü ile tüm laboratuvar çalışanlarına teşekkürü bir borç bilirim.

Dr. Ramazan Köylü