

138606

T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROŞİRÜRJİ ANABİLİM DALI

İNTRASİSTERNAL UYGULANAN HİPEROSMOLAR
ALBUMİNİN TAVŞANLARDA OLUŞTURULAN
DENEYSEL BEYİN ÖDEMİNE ETKİSİ

138606

Dr.Ayhan TEKİNER

Tıp Fakültesi Nöroşirürji Anabilim Dalı
Uzmanlık Tezi

Tez Yöneticisi

Prof.Dr.Şevket TEKTAŞ

MALATYA- 2001

T.C.
İnönü Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanlığına

Bu çalışma jürimiz tarafından Nöroşirürji Anabilim Dalında Uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

.../.../2001

Başkan:

Üye:

Üye:

Üye:

Üye:

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANİSYON MERKEZİ

ONAY

Yukarıdaki imzaların, adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

Prof.Dr. Şevket TEKTAŞ
Cerrahi Tıp Bilimleri Bölüm Başkanı

TEŞEKKÜR

Uzmanlık tezimin hazırlanmasında, her türlü ilgi ve yardımlarını gördüğüm danışman hocam sayın Prof. Dr. Şevket TEKTAŞ'a en derin saygılarımı sunarım.

Yine tez projemin hazırlanmasında her zaman desteğini yanımda hissettiğim sayın Yrd.Doç.Dr.Çağatay Önal'a, çalışmamın deneysel aşamalarının gerçekleşmesinde yardımlarını esirgemeyen, tüm Nöroşirürji ihtisasım süresince de hoşgörülerini, sabırları ve bilgileri ile bana büyük destek veren, sayın Yrd.Doç.Dr.Ayhan Koçak'a, sayın Yrd.Doç.Dr.Süleyman Çaylı'ya, sayın Yrd.Doç.Dr.M.Arif Aladağ'a teşekkür ederim.

Deney aşamasında beni yalnız bırakmayan Dr.Baran Şahinbeyoğlu'na teşekkürlerimi sunuyorum.

Tüm çalışmalarım boyunca desteklerini gördüğüm Nöroşirürji Anabilim Dalı Araştırma görevlisi arkadaşlarım, Dr.Erol Duran, Dr.Burhan Orzan, Dr.Metin Şenel, Dr.Ali Karayol, Dr.Özcan Tarım, Dr.Tugay Atalay'a teşekkürlerimi sunuyorum.

Son olarak, ihtisasım süresince ve tez çalışmalarım sırasında bana sabırla katlanan ve manevi desteğini hiç eksik etmeyen sevgili eşim Dr. Selda Tekiner'e teşekkürü borç bilirim.

Dr. Ayhan Tekiner

Malatya, 2001

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
1- GİRİŞ VE AMAC	1- 2
2- GENEL BİLGİLER.....	3-17
2.1. Tanım	3
2.2. Tarihçe.....	3
2.3. Fiziopatoloji.....	4
a. Ödem Sıvısının Özellikleri.....	5- 6
b. Kan-Beyin Bariyeri Fizyolojisi	6-7
c. Kan Beyin Bariyer Fonksiyon Bozuklukları Mekanizmaları.....	8
d. Kan Beyin Bariyer Fonksiyonunun Kimyasal Kontrolü.....	8-9
e. Beyin Ödemi Gelişmesinde İnflamasyonun Rolü.....	9-10
2.4. Sınıflandırma.....	10-12
a. Vazojenik Ödem	
1. Oluşum ve Yayılım Dönemi	
2. Dengelenme Dönemi	
3. Çözülme Dönemi	
b. Sito-toksik veya selüler Ödem	
c. İnterstisyel Ödem	
d. Hidrostatik Ödem	
e. Osmotik Ödem	
2.5. Tedavi	12-17
3- GEREÇ VE YÖNTEM.....	18- 21
4- BULGULAR.....	22-24
5- TARTIŞMA.....	25-29
6- SONUÇ.....	30
7- ÖZET.....	32
8- KAYNAKLAR.....	33-42
9- EK.....	43-46

KISALTMALAR

c-AMP	Siklik ADENOZİN 3'-5' Monofosfat
c-GMP	" GUANOZİN "
ADH	Anti Diüretik Hormon
BUN	Blood Urea Nitrogen
BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
GKS	Glaskow Koma Skoru
MTP	Mikro Total Protein
KİBAS	Kafa İçi Basınç Artışı Sendromu
K	Kontrol grubu (Travma uygulanmayan ve albumin verilmeyen deneklerden oluşan grup).
TAO	Kafa travması oluşturulup albumin verilmeyen ve 96 saat sonra sakrifiye edilen deneklerden oluşan grup.
TA4	Kafa travması oluşturulup travma sonrası 4. saatde tek doz hiperosmolar albumin verilen ve 96 saat sonra sakrifiye edilen deneklerden oluşan grup.
TA4,24	Kafa travması oluşturulup travma sonrası 4. ve 24. saatde iki doz hiperosmolar albumin verilen ve 96 saat sonra sakrifiye edilen deneklerden oluşan grup.
TA4,24,72	Kafa travması oluşturulup travma sonrası 4., 24. ve 72. saatde üç doz hiperosmolar albumin verilen ve 96 saat sonra sakrifiye edilen deneklerden oluşan grup.
A4,24,72	Kafa travması olmaksızın 4., 24. ve 72. saatde üç doz hiperosmolar albumin verilen ve 96 saat sonra sakrifiye edilen deneklerden oluşan grup

TABLolar VE GRAFİKLER LİSTESİ

	Sayfa No
Tablo 3. 1. Çalışma Gruplarında Bulunan Denek Sayıları	19
Tablo 4. 1. Çalışma Gruplarının Osmolalite Sonuçları	22
Tablo 4. 2. Çalışma Gruplarının Beyin Dokusu Su Oranı Değerleri	23
Grafik 4.1. Çalışma Gruplarının Osmolalite Sonuçlarına Göre Dağılımı	22
Grafik 4.2. Beyin Dokusu Su Oranı Değerlerine Göre Dağılımı	24
EK Tablo 1. Çalışma Gruplarını Oluşturan Bütün Deneklerin BOS Elektrolit (Na, Cl, K, Ca) Değerleri	43
EK Tablo 2. Çalışma Gruplarını Oluşturan Bütün Deneklerin BOS Glikoz MTP, BUN Değerleri	44
EK Tablo 3. Çalışma Gruplarını Oluşturan Bütün Deneklerin BOS Osmolalite Değerleri	45
EK Tablo 4. Çalışma Gruplarını Oluşturan Bütün Deneklerin Beyin Dokusu Su Oranı Değerleri	46

1. GİRİŞ VE AMAÇ

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

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

Diürece bağlı hipotansiyon, elektrolit bozuklukları, tubuler hasar ve rebound etki ile kafa içi basıncını artırması en önemli yan etkilerdir. Özellikle de akut böbrek yetmezliği ve nefrojen diabetes insipitus gelişimi rapor edilmiştir (2,11,14).

Yine beyin ödemi tedavisinde; BOS boşaltılması, barbitüratlar ve hiperventilasyon sınırlı da olsa kullanılabilir (10,15-18). Halen, bilinen ve kullanılan antiödem

tedavi yöntemleri incelendiğinde, beraberinde taşıdıkları olumlu ve olumsuz yönleri göz önüne alınarak değerlendirildiğinde; antiödem tedavinin tam olarak çözüme ulaşmadığı görülmektedir.

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

Yapılan bu deneysel çalışmada, yüksekte ağırlık düşürülerek tavşanda travma oluşturulmuş ve ventrikül içi albumin verilerek, ödemli dokudaki sonuçları araştırılmıştır. Ventrikül içine verilen albuminin interstisyel ödemi azaltabileceği düşünülmüştür. Bu çalışmadan olumlu sonuç alındığı takdirde ventrikül içi uygulanan bazı hiperonkotik ajanlar ile antiödem tedavi gündeme gelebilecektir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1 Tanım:

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

2.2 Tarihçe:

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

1761'de Morgagni (31), sol tarafında kapsüler infarkt, afazi ve hemiplejisi olan bir hastada, vazojenik ödemin de olaya eşlik ettiğini bildirdi. Monro (32) 1783'te basılan " Sinir sisteminin yapısı ve fonksiyonları ile ilgili gözlemler " adlı yazısında vazojenik ödemden bahsetmiştir.

1908' de, Harvey Cushing, ağır kafa travmalarına eşlik eden, beyin şişmelerini ve tedavilerini geniş şekilde ele almıştır. 1919' da Weed ve Mc Kibben(33) değişik

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

2.3 Fizyopatoloji:

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

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

Bunlar, hidrostatik kuvvetler sonucu oluşan serebral ödem örneklerinin en sık gözlenen şekilleridir (25,38). Hidrostatik kuvvetlere, bir de protein ve iyonların sızmasına bağlı olarak ortaya çıkan plazma kolloid osmotik basıncındaki azalma da eşlik ederse oluşan sinerjik etki ile sıvı kaybı ciddi boyutlara ulaşabilir (25). Hücresel şişme

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

Yapılan çalışmalar; serum sodyum konsantrasyonuna bağlı olan serum osmolaritesinin beyin ödemi oluşumu için kritik bir eşik değer taşıdığını ortaya koymaktadır (25,41,42,43). Hipoosmolarite süresi de transvasküler sıvı geçişini etkiler. Bu nedenle gerek hiponatreminin derecesi gerekse hiponatreminin devam süresi, ödem gelişimine birlikte aracılık etmektedir. Bu tür ödeme eşlik eden hiponatreminin derecesi, genellikle bir endokrinopati ile yakından ilişkilidir. Buna en iyi örnek uygunsuz ADH salgınımıdır.

a. Ödem sıvısının özellikleri: Ödemli beyin dokusunun kimyasal bileşiminin belirlenmesi, değişik ödem tiplerinin ayırt edilmesinde önemlidir. Kimyasal analiz yöntemi ile ödem sıvısının elektrolit ve protein içeriği saptanabilir (44,45). Bu yaklaşım doku tarafından emilen sıvının niteliği, başka bir deyişle plazma türevi, plazma ultrafiltratı ya da plazma ile ilintisiz bir sıvı özelliği taşıdığına karar vermek açısından önem taşır (45). Su içeriğinin ölçülmesi ödem varlığının doğrulanmasında hassas bir

ölçüttür (39,46). Örnek beyin dokusunda ödem varlığı ve miktar tayini için en kolay ve en çok kullanılan yöntemlerin başında yüzde kuru ağırlık ölçümü gelmektedir.

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

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

b. Kan-Beyin Bariyeri Fizyolojisi: Beyni diğer organlardan farklı kılan anatomik ve fizyolojik özelliklerden, belki de en önemli olanı özel yapıdaki damar sistemi ve vasküler yüzeyleridir. Bu yüzey, esas olarak sıvı ve çözülebilen maddelerin sistemik dolaşımdan interstitiuma sınırsız geçişine karşı bir bariyer olarak görev yapar. Kan Beyin Bariyeri, ilk defa 19. Yüzyılda yaşamış bir bakteriolog olan Paul Erlich'in çalışmaları ile gündeme gelmiştir. Araştırmacı kullandığı boya maddesini intravasküler olarak uyguladıktan sonra, beyin dışında bütün organların boyandığını gözlemlemiştir (50). 1913 yılında Erlich'in öğrencisi olan Edwin E. Godman'ın trypan mavisini intratekal vermesi ile beynin boyandığını fakat boyanın kan akımından beyne geçmediği anlaşılmıştır (50). Kan Beyin Bariyeri, beynin ekstraselüler ortamının sıkı bir şekilde düzenli olmasını sağlayan sistemdir. Nöronların elektrofizyolojik güçlerini sürdürebilmeleri için elektrolit dengesinin sabit tutulması gerekmektedir. Beynin, özel yapıdaki vasküler endoteli sayesinde iyon transportunu ve beyin fonksiyonları için gerekli metabolitlerin iki yönlü hareketini yönetme yeteneğindedir. Dolaşımla beyin dokusu arasındaki, iyon, metabolik maddeler ve sıvı değişimleri esas olarak kapiller damarlar boyunca gerçekleşir. Az miktarda küçük venüller ve arterioller düzeyinde de bu değişim olabilir (51,52). Kapillerlerin sınıflandırılmasında, ultrastrüktürel özellikleri kullanılır (53). Mikrovasküler kan beyin bariyerinin ultrastrüktürel yapısı incelendiğinde; endotel hücreli pentalaminar sıkı bağlantılar, devamlı kapiller bazal membran, endotelial

hücrelerin mikropinositik aktivitelerinin kısıtlılığı, endotel hücrelerinin bol miktarda mitokondria içermeleri, endotel hücrelerinde fenestrasyonların olmaması, kapiller bazal membranların astroglial uzantılarla sıkı şekilde desteklenmiş olduğu gözlenmektedir.

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

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

- a- Kapiller seviyede serebrovasküler permeabilitede artma
- b- Kan sıvısının vasküler bölümden interstisiüma geçişini artıran hidrostatik basınç artışı,
- c- Sıvının eksravazasyonunu artıran kolloid osmotik basınçta azalma

d- Damar dışına çıkan sıvının ekstrasvasküler alanda birikmesi

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

- a- Endotel hücreler arasındaki tight junction ların kesintiye uğramaları ve ayrılmaları,
- b- Vesiküler transportun artması,
- c- Transendotelial kanalların veya porların genişlemesi,
- d- Endotel hücre membranlarının biyokimyasal veya yapısal değişikliği.

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

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

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

Vazoaktif aminler, histamin ve serotonin de permeabilite artırıcı ve vazodilatatör etkiye sahiptirler. Bu aminlerin hücrel kaynakları, damar duvarı, nöronlar, mikroglia ve perivasküler mast hücreleridir. Gerek histamin, gerekse de serotonin vasodilatasyon yaparlar ve pial damarlarda vasküler permeabiliteyi artırır. Histaminin, kan-beyin

bariyeri fonksiyon bozukluğunda rolü olduğuna dair veriler yetersizdir (58). H1 ve H2, histamin reseptör antagonistleri uygulayarak yapılan çalışmalar göstermiştir ki, ışınlama sonrası ve perinatal pnömotoraksta gözlenen beyin ödemi, bu antagonistlerle azaltılabilmektedir. Fakat diğer modellerle yapılan çalışmalar bu durumu doğrulamamıştır. Demopoulos ve arkadaşları bazı nedenlerden dolayı, santral sinir sisteminin serbest radikallere karşı fazla duyarlı olduğunu öne sürmüşlerdir (59). Bu nedenler:

1. Santral sinir sistemindeki hücre membranı lipidleri doymamış yağ asitleri ve kolesterolden zengindir. Bu nedenle de serbest radikallere de duyarlıdır. Beyin, radikallere karşı koruyucu enzimlerden yoksundur.
2. Beyinde demir konsantrasyonu yüksektir bu da serbest radikal oluşumunu artırıcı bir özelliktir (59). Serbest oksijen radikali oluşumu başladıktan sonra kendiliğinden yayılan bir olaydır. Bu olay oksijen ve demirin varlığında daha da şiddetlenmektedir. Beyin ödeminin tedavisi için bu radikallerin başlattığı katabolik olayın durdurulması gerekmektedir. Birçok deneysel çalışma, beyin ödeminin azaltılmasında ve iskemi yada travmayı takiben nörolojik fonksiyonların düzeltilmesinde serbest radikal temizleyicilerinin yararlı olacağını vurgulamaktadır (60).

e. Beyin Ödemi Gelişmesinde İnflamasyonun Rolü: Beyin ödeminin neden olan vasküler sızıntının ortaya çıkmasında, klasik inflamatuvar olayların da rol oynadığı bilinmektedir. Bilindiği gibi, permeabilite artışı, ya sıkı bağlantıların geçişi olarak açılmaları ile ya hücrelerarası geçişin artışı ile yada bu iki olayın birlikte ortaya çıkmasıyla gerçekleşmektedir(61). Bu noktada, endotel hücre vesiküllerinin, transselüler kanalların ve interselüler bağlantıların inflamatuvar uyarılarla uyarıldıklarına dair ipuçları bulunmaktadır. Serebrovasküler permeabilite bariyerinin mekanik olarak açılması, sıvı ve makromoleküllerin kandan interstitiuma geçişine yol açması görüşünü destekleyen ilk morfolojik kanıt, Manjo ve Palade'nin çalışmaları ile gösterilmiştir. Bu çalışmada inflmasyona yanıt olarak interendotelial yarıkların geliştiği gösterilmiştir (62). Gerçekte de endotelin kontraktıl yeteneği bilinmektedir. Endotel hücreleri tıpkı, hareketli fibroblastlar gibi, intraselüler mikroflaman proteinleri içermekte ve bu sayede de serebrovasküler permeabiliteyi düzene sokabilmektedirler. Endotel hücrelerin kontraksiyonları, aynı zamanda bağlantıları oluşturan proteinlerin gerilme kuvvetini de kontrol eden intraselüler Ca konsantrasyonu ile uyarılmaktadır. Buna göre kan-beyin

bariyerinin permeabilitesinin artırılmasındaki ana adımı intraselüler Ca konsantrasyonundaki artış sağlar (25).

2.4 Sınıflandırma:

Yukarıda bahsedilen bilgilerin ışığı altında beyin ödemi şu şekilde sınıflandırabiliriz;

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

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

Kan beyin bariyerinin bozulması nedeniyle, kapiller sıvı iletimi artmakta, dokunun hidrostatik ve onkotik basıncının etkisiyle de sıvının dokuya yayılımı sağlanmaktadır (63). Ödem sıvısı değişken ağırlıklı pekçok madde içermekte ve bunlar hasar bölgesinden doku basınç farkları doğrultusunda aynı hızla ventriküllere ve subaraknoid aralığa doğru yayılmaktadırlar. Bu tarz hareket ise, "kitle akımı" şeklinde ifade edilmektedir (23). Vazojenik ödemin lezyon bölgesinden yayılım hızını; gerçek hasar alanı, arteriyel basınç ve ödemli doku ile BOS arasındaki basınç farkı belirler. Farkın artması ödem sıvısının temizlenmesini hızlandırırken, azalması ters etki oluşturur (22,63).

2. Dengelenme dönemi: Hasar bölgesinden sızan sıvı ile ödem alanından temizlenen sıvının dinamik bir denge oluşturduğu bir dönemdir. Kan beyin bariyeri denge

noktasında açık kalmaktadır. Hücre dışı mesafe genişlemiş ve bu nedenle doku içindeki basınç farkları en aza inmiştir (45). Ödemli alana bu koşullarda da sıvı akımının devam etmesine karşın, ödem sıvısının boşalması ile dengelendiğinden ödem alanında artış görülmez (22,45). BOS'a olan bu boşalma, doku basınç farkları düştükçe azalmaktadır. Bu olay ödem sıvısının kitle etkisinden ziyade difüzyon yolu ile olmaktadır (22,45). Sıvı ve moleküllerin BOS' dan venöz sisteme boşalımı ise hidrostatik basınç, difüzyon ve/veya kitle akımı aracılığıyla gerçekleşir (22).

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

b. Sito-toksik veya sellüler ödem: Bu ödem tipi de ilk kez Klatzo tarafından tanımlanmıştır. İskemi sonucu gelişen bir dizi olay, hücre içinde sıvı birikmesine ve hücrenin şişmesine neden olmaktadır. İskemiyi takiben sinaptik aralıkta artan eksitator aminoasitlerin ilgili reseptörleri uyarmasıyla, glial hücre zarında Na^+-K^+ iyon pompası durmakta; hücre içinde Na^+ ve Ca^{2+} artışı olmaktadır. Na^+ u pasif olarak su izlemekte, Ca^{2+} artışı ise hücre içinde ikincil otodestruktif mekanizmaların tetiklenmesine neden olmaktadır. Sonuç olarak, lipid peroksidasyonu ve serbest radikallerin de etkisiyle hücre membranında yıkım başlamaktadır. Membrana bağlı enzimlerden $Na^+ - K^+$ adenosin trifosfatazın etkilenmesiyle hücre dışına sodyum atılımı azalmakta ve hücre şişmesi artmaktadır(25). Glial hücre zarında iyon alışverişi durduğundan, hücrelerarası boşlukta giderek Na^+ birikir. Sonuçta hücre içi sıvı artışına ek olarak hücrelerarası boşlukta su birikir (63). Beyin dokusunda metabolik olarak aktif hücreler gri cevherde daha fazla olduğundan dolayı ödem gri cevherde daha belirgindir (25).

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

c. İnterstisyel ödem: 1967 yılında, Fishman, akut hidrosefalide olduğu gibi beyin-omurilik sıvısının transependimal sızması ile ortaya çıkan interstisyel ödemi tanımlamıştır (45). Hidrosefalide ventrikül içi basınç doku basıncından yüksektir ve

basınç farklılığı nedeniyle BOS, epandimden periventriküler beyaz cevherdeki hücrelerarası sahaya geçer. Vazojenik ödemden sıvının BOS özelliğinde olması ve kan beyin bariyerinin sağlam olması ile ayrılır (45,63).

d. Hidrostatik ödem: Schutta ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Sistemik hipertansiyon ve serebrovasküler otonöregülasyonunda bozukluk sonucu oluşan, transmural basınç gradienti değişikliklerine bağlı olarak meydana geldiği düşünülmektedir (45).

e. Osmotik ödem: Stern ve Coxon tarafından tanımlanmıştır. Distile suyu deneysel amaçla periton boşluğuna verdiklerinde serum osmolaritesinde belirgin bir düşme olduğunu gördüler ve bunun sonucunda difüz beyin ödemi geliştiğini gösterdiler (45). Normalde BOS ve hücrelerarası sıvı osmolalitesi plazmadan yüksektir. Klinikte, uygunsuz ADH salımı, hipovolemide sıvı kaybının dekstrozun sudaki solusyonu ile karşılanması ya da hızlı hemodiyaliz gibi nedenlerle plasma osmolalitesi düşerse, artan osmotik basınç farkıyla su beyin dokusuna geçer ve ödem gelişir (45).

2.5 TEDAVİ:

Günümüzde beyin ödemi tedavisindeki temel amaç, hidrostatik, osmotik, onkotik etkilerin kontrolü ve serebrovasküler permeabilite bariyerinin sağlanmasıyla KİBAS'ın ortadan kaldırılmasına yöneliktir (3,18,21,22,25,45,63).

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

yönlendirilmesini zorlaştırdığıdır. Bu nedenle agresif farmakoterapinin komplikasyon ve sınırları belirlenerek, tedavi kişinin gereksinimine göre düzenlenmelidir (21).

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

I. Hasta bakımı ile ilgili bazı temel ilkeler;

a. Uygun pozisyon:

Yatakbaşının 30-45 derece olması aşağıdaki iki faktör arasındaki dengeyi en uygun duruma getirir: yatakbaşı yükseltildiğinde, intrakranial basınç azalır (venöz akımı artırarak ve BOS' un intrakranial kompartmandan spinal kompartmana yer değiştirmesini sağlayarak) ve ortalama arter basıncı ile serebral perfüzyon basıncını düşürür (18,24). Bazı çalışmalar, başın yükseltilmesinin zararlı etkilerini göstermişlerdir (64). Son çalışmalar ise, ortalama karotid basıncının azalmasına rağmen, intrakranial basıncın da azaldığını ve serebral kan akımının yatakbaşının 30 derece yükseltilmesinden etkilenmediğini göstermiştir (65). Yatakbaşını yükseltmenin etkisinin başlaması ise hemen olmaktadır.

b. Solunum desteği ve hiperventilasyon:

Solunum sıkıntısı içinde bulunan ve/veya GKS' u < 8 olan hastalar entübe edilir. Erişkinde pCO₂ düzeyinin 25-30 mmHg, çocukta ise 15-25 mmHg düzeyinde olmasına çalışılır (22). Son yıllarda yapılan çalışmalarda, uygun olmayan ve aşırı hiperventilasyonun, serebral vazokonstriksiyon sonucunda serebral kan akımını düşürerek serebral iskemiye yol açtığı bildirilmektedir (66,67). İskemi oluşturmadan intrakranial basıncı kontrol etmede pCO₂' nin 30 mmHg düzeyinde tutulmasının ve bunun aralıklı kontrolünün uygun olduğu bildirilmektedir (68,69). Etkinliğin belirli olmayan süresi ve beraberindeki serebral kan akımı değişiklikleri, uzamış hiperventilasyon uygulamasını tartışmalı yapmıştır. Hiperventilasyon, belki en iyi biçimde, geçici intrakranial basınç yükselmelerinin hızlı tedavisi amacıyla kısa süreli olarak kullanılabilir.

c. Sıvı tedavisi:

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

d. Metabolik fonksiyonların düzenlenmesi:

Beynin metabolik fonksiyonlarının organizmanın metabolik fonksiyonları ile yakın ilişki içinde olması nedeniyle oldukça önemli bir ilkedir. Özellikle arteriel tansiyon ve

kan şekeri düzenlenmeli, hiperglisemiden ve hipoglisemiden korunma sağlanmaya çalışılmalıdır (70-73).

II. Medikal Tedavi:

a. Osmotik tedavi:

Doku suyunu ve beyin ödemi azaltmanın en hızlı ve etkili yöntemi osmoterapidir (5,45,74). İntrakranial basınç ve IV verilen hipertonic solusyonlar arasındaki ilişki üzerinde 20. yüzyılın başlarından beri çalışılmaktadır (51). Oral yada IV verilen üre, albumin ve gliserol gibi ajanlar serebral ödemin tedavisinde 1940' lardan 1970'lere kadar kullanılmış ancak renal ve hemodinamik bozukluklar gibi sistemik etkilerinden dolayı yararlılıkları sınırlı kalmıştır (75,76,77). Beyin şişliğinde denenen ilk osmotik ajan üredir ve oldukça da etkili bulunmuştur (76,77,78). Ancak hematuri, infiltrasyonla birlikte cilt soyulması ve uzamış protrombin zamanı gibi yan etkiler mannitol kullanımına göre daha fazla bulunmuş ve bu yüzden de mannitol, ürenin yerini almıştır (79). Halen diüretik ve/veya mannitol tedavisi aralıklı olarak ve serum osmolaritesi denetlenerek beyin ödemi tedavisinde etkili bir şekilde uygulanmaktadır (7).

1. Mannitol:

Altı karbonlu ve altı hidroksil içeren bir basit şekerdir. Vücutta metabolize edilmez, plazma proteinlerine bağlanmaz (80). Travmatik beyin ödeminin tedavisinde kullanılan en yaygın ajandır. Etki mekanizması olarak plazma ve beyin arasında bir osmotik basınç farkı oluşturarak ödem sıvısının beyinden plazmaya geçişini sağlar. Bolus uygulama ile intra kranial basınç düşürücü etkisinin başlaması 1-5 dakikada ortaya çıkar; en yüksek etki 20-60 dakikalar arasındadır (5,6,7,16). İntra kranial basıncın uzun süreli düşürülmesi istendiği zaman, infüzyon zamanı 60 dakikaya kadar uzatılmalı ve doz düşürülmelidir (66). Önceki yüksek doz, daha sonraki dozun etkinliğini azaltır; bu nedenle, en küçük etkin doz kullanmak gerekir (81). Ayrıca doz ayarlamasını, intra kranial basınca göre ayarlamak yerine düzenli aralıklarla yapmak daha fazla mannitol kullanımına neden olmaktadır (82). Mannitolün damla damla kullanımı da tarif edilmiştir (18). Mannitolün etkinliği, lup üzerinden etki eden diüretiklerin kullanımı ile birleştirildiği zaman, sinerjik olarak artar ve bu ilaçları sıra ile kullanmak önerilmektedir (7,82).

2. Furosemid:

Lup üzerinden etki eden diüretikler, serebral ödemi azaltarak (muhtemelen serum tonisitesini artırarak) ve BOS yapımını yavaşlatarak intrakranial basıncı düşürürler (82,83). Ayrıca , mannitol ile sinerjik olarak etki gösterirler. Schettini ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada yalnız mannitol kullanımında diürezin ilk 30 dakikada 17 ml/dakika, sonraki 70 dakikada ise 4 ml/dakika olduğunu, furosemidle birlikte kullanıldığında ise aynı sürelerde önce 42 ml/dakika, sonra ise 17 ml/dakika idrar çıkışı olduğunu saptamışlardır (83).

b. BOS salgılanmasını azaltıcı tedavi:

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

c. Steroidler:

Glukokortikoidlerin beyin ödeminde ve kafa travmalarındaki kullanımları; tümörle ilişkili beyin ödeminin azaltmadaki etkinliklerinin açıklandığı 1960' lı yıllara dayanmaktadır (84,85). Sonraki yıllarda ise, ciddi kafa travmalarının sonuçlarının kötü olmasından dolayı steroid kullanımı daha da yaygınlaşmıştır (70). Ancak, ciddi kafa travmalı çocuklar ve erişkinlerde daha dikkatli yapılan kontrollü prospektif çalışmalarda yüksek dozlar kullanılmış bile olsa, intrakranial basınç ve altı aylık klinik sonuçlar açısından istenen fayda sağlanamamıştır (71,86,87,88). Diğer çalışmalarda, kafa travması geçirmiş bir grup hastada verilen yüksek doz steroid tedavisinin sonuçlarının daha iyi olduğu gösterilmiştir (89,90,91). Bazı başka çalışmalarda ise, steroidin yalnızca etkisiz bulunmakla kalmayıp, daha kötü nörolojik sonuçlarda doğurabildiği gösterilmiştir (88,89,90). Yüksek doz kısa dönem steroid tedavisi ile ilgili metabolik değişiklikler kafa travmalı çocuk ve erişkinlerde nitrojen dengesini ters etkilemektedir (72,92,93).

Hayvan modellerine göre, oluşturulan fokal ödemlerde örneğin soğuk lezyonlarda kortikosteroid kullanımı ile ödemin azaltılmasında başarı sağlanmıştır. Ancak, etkinliğin gösterilebilmesi ile ilgili yapılan çoğu çalışmada lezyon oluşmadan önce ilaç verildiğinde, ilacın potansiyel klinik yararlılığı sınırlı kalmıştır (41,94,95). Kemirgenler ve kedilerdeki soğuk lezyonların çevresindeki ödemin beyin şişmesindeki patofizyolojisini insan kafa travmasından ayırt etmenin güçlüğü açıktır (42). Kedilerde çarpmaya bağlı oluşan ödem deksametazondan minimal derecede etkilenirken farelerde çarpmadan bir saat sonra motor yetenekler metilprednisolon ile düzelme göstermektedir

(42,96). Çarpmadan sonra deksametazon ile tedavi edilen maymunlarda da yaşam süresinin arttığı ve ödemin azaldığı belirtilmiştir (97). Kortikosteroidlerin hayvanlarda iskemik yaraları, muhtemelen hiperglisemiye bağlı olarak potansiyelize ettiği de gösterilmiştir (73).

d. Sedatif ve Analjezikler:

Bazı yazarlar bu ilaçların akut durumlarda intrakranial basıncın epizodik yükselmesine karşı koruyucu olarak kullanılacağına inanırlar. Diğerleri; dikkatsiz kullanılabilecek olan sedatiflerin hemodinamik etkilerinin serebral iskemi ile sonuçlanabilecek azalmış serebral perfüzyon epizodlarına karşı uyardıkları (98,99,100). Bugüne kadar sedatif ve analjeziklerin yararlı etkileri tam olarak belirlenmemiştir, ancak bu alandaki çalışmalar çok azdır ve sıklıkla aynı anda kullanılan diğer ilaçların arasında gizli kalmıştır (100,101). Akut dönemde en sık kullanılan narkotik, intravenöz morfindir. Sedatif dozlarda, özellikle ventilasyon kontrol altında iken intrakranial basınçta artışlara neden olmaz (101).

e. Paralitik tedavi:

Kafa travmalı yada multiple travmalı hastalarda farklı paralize ajanların resusitasyon, entübasyon ve cerrahi anestezide kullanılmaları ile ilgili olarak birçok yayın mevcuttur (102,103,104). Süksinil kolin, vekuronium, kürar, pankuronium ve atrokurium gibi kas gevşeticiler bu amaçla kullanılmaktadır.

f. Yüksek doz barbitürat tedavisi:

Barbitüratların serebral iskemide ve intrakranial basıncı düşürmede yararlı etkileri olduğu kabul edilmektedir (105,106,107). Barbitüratlar etki mekanizması olarak serebral metabolizmayı düşürerek beynin enerji talebini azaltırlar, böylece iskemi durumunda ve serebral komplians azaldığında kalıcı hasar gelişmeden endojen tamir mekanizmaları görev yapabilir.

III. BOS boşaltılması ve Dekompresyon Cerrahisi :

BOS boşaltılması intrakranial basıncı düşürmede oldukça etkili bir yöntemdir. Hem kafa içi kitle etkisinin azaltılması hem de lökotrien C4 ve IL-6 gibi proinflamatuvar

kemokinlerin ortamdandan uzaklaştırılması amacıyla uygulanır. En önemli komplikasyonları % 2-4 oranında görülen infeksiyon ve hematom gelişimidir (108).

Beyin ödemi sonucu gelişen intrakranial basınç artışının tedavisinde subtemporal dekompresyon Dandy tarafından öne sürülmüş ve yıllarca nöroşirürji pratiğinde sonuçları fazla irdelenmeden uygulanmıştır. Daha sonraki yıllarda özellikle ağır kafa travmalarında daha geniş dekompresyon denemeleri ise mortalite ve morbidite yönünden farklılık getirmemiştir. Literatürde dekompresyon sadece kısıtlı olgularda özellikle gençlerde önerilmektedir. Fakat yine son yıllarda yapılan deneysel çalışmalar iskemik olaylarda dekompresyonun infarkt alanını azalttığına gösterilmesiyle tekrar gündeme gelmeye başlamıştır. Eğer tüm medikal tedaviler uygun olarak kullanılır ve intrakranial basınç artışı bunlara rağmen önlenilemez ise özellikle genç hastalarda dekompresyon düşünülebilir (2).

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

3. GEREÇ VE YÖNTEM

I. GEREÇ

Bu çalışma, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Laboratuvarında yapıldı. Deneyde; daha önce herhangi bir çalışmada kullanılmamış, ağırlıkları 2,2 -2,8 kg. arasında değişen, hepsi erkek otuz altı adet Yeni Zellanda ırkından tavşanlar kullanıldı. Hayvanlar deney süresince standart hayvan yemi ile beslendi ve yeterli miktarda su verildi. Oniki saat açık, oniki saat karanlık ortamda bırakıldı ve hayvanlara, Helsinki Nihai Senedi' nin ilgili maddeleri ile Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Sağlık Enstitüsü'nün ortaya koyduğu esaslara uyularak bakıldı. Yüksekten ağırlık düşürerek kafa travması oluşturma , sisterna magna ponksiyonu ve sakrifikasyon işlemleri aynı laboratuvarında yapıldı. BOS biyokimya ve osmolalite tayini, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı laboratuvarlarında, beyin dokusu su oranı tayini ise; İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı laboratuvarlarında gerçekleştirildi. Yapılan cerrahi işlemlerde ve dekapitasyon sırasında mikroskop (Zeiss OpMi 99) ve mikroşirürji aletlerinden yararlandı.

II. YÖNTEM

A- DENEY GRUPLARI:

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

1. **Kontrol (K)** : Kraniektomi yapılan, travma uygulanmayan ve tedavi verilmeyen deneklerden oluşturuldu.
2. **Grup (TAO)** : Kraniektomi ve kafa travması oluşturulup, albumin verilmeyen ve 96 saat sonra sakrifiye edilen deneklerden oluşturuldu
3. **Grup (TA4)** : Kraniektomi ve kafa travması oluşturulup, travma sonrası 4. saatte tek doz hiperosmolar albumin verilen ve 96 saat sonra sakrifiye edilen deneklerden oluşan grup.
4. **Grup (TA4,24)**: Kraniektomi ve kafa travması oluşturulup travma sonrası 4. ve 24. saatte hiperosmolar albumin verilen ve 96 saat sonra sakrifiye edilen deneklerden oluşturuldu.
5. **Grup (TA4,24,72)** : Kraniektomi ve kafa travması oluşturulup, travma sonrası 4., 24. ve 72. saatte toplam üç doz hiperosmolar albumin verilen ve 96 saat sonra sakrifiye edilen deneklerden oluşturuldu.
6. **Grup (A4,24,72)** : Kraniektomi yapıp kafa travması olmaksızın 4,24. ve 72. saatde hiperosmolar albumin verilen ve 96 saat sonra sakrifiye edilen deneklerden oluşturuldu.

Buna göre; çalışma grupları ile denek sayıları aşağıda Tablo 3.1' de görülmektedir.

Tablo 3.1. Çalışma Gruplarında Bulunan Denek Sayıları

Çalışma Grupları	Kontrol	TA0	TA4	TA424	TA42472	A42472
Denek Sayısı	6	6	6	6	6	6

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

1. ANESTEZİ:

Tüm gruplarda cerrahi işlem öncesi deneklere, Ketamine-hidroklorid (Ketalar %5'lik solusyon, Parke-Davis lisansı ile Eczacıbaşı İlaç Sanayii, İstanbul)- 35 mg/kg- ve Rompun (Xylazine %2'lik solusyon, Bayer, İstanbul)-1,5 mg/kg- intramusküler yolla verilerek anestezi uygulandı gerektiğinde ek dozlar verildi. Çalışma süresince oksijen saturasyonu, kalp atım hızı, sistolik, diastolik ve ortalama arteriyel kan basıncı devamlı olarak moniterize edildi ve vücut ısısı rektal prope yardımıyla ölçüldü. Deney süresince dört denek kaybedildi ve yerlerine yenileri konuldu.

2. SİSTERNA MAGNA PONSİYONU VE HİPEROSMOLAR ALBUMİN UYGULAMASI:

Denekler, anestezi uygulandıktan sonra düz bir yüzey üzerinde, yan yatar pozisyonda konulandı. Joshita ve ark. tekniğinden faydalanarak; baş hiperfleksiyona getirildi ve atlanto-oksipital bölgeden kelebek set (23 G, scalp vein set) ile sisterna magna ponsiyon yapıldı (109). Bu şekilde deneklerden yaklaşık 1 cc. BOS örneği alındı. Hiperosmolar albumin uygulaması da aynı yolla yapıldı. Bu şekilde 0,1ml (1/10 ml) hiperosmolar albumin, (344 miliosmol/l) (Human Albumin %20-Octopharma, Schweiz) tedavi gruplarındaki deneklerde sisterna magna içine verildi.

3. CERRAHİ İŞLEM VE TRAVMA OLUŞTURULMASI:

Denekler anestezi altında prone pozisyonda konulandıktan sonra; yaklaşık 4 cm. uzunluğunda median vertikal insizyon yapıldı. Frontoparietal bölge her iki tarafa doğru

açıldı. Orta hat ve sağ koronal sütür açığa çıkarıldı. Periost, sağda ortaya konan sahada kemikten sıyrıldı. Temporal adele yapışma yerinden kesilerek temporal kemik üzeri serbestleştirildi. Daha sonra dental tur kullanılarak, dura bütünlüğü bozulmadan sağ parietal kemiğin ortasında bir delik açıldı. Açılan bu delik kıvrık uçlu bir hemostatik klemp (Adson classic delicate, Hemostatik forseps 30-4464, Codman) ve ronger kullanılarak genişletildi ve 15x15 mm. boyutlarında bir kraniektomi sahası oluşturuldu. Serebral korteksi hasardan korumak için dura sağlam bırakıldı. Feeney' in (110) tarif ettiği ağırlık düşürme tekniğinden faydalanarak, travma gruplarındaki deneklerde standart kafa travması oluşturuldu (111). Buna göre; 20 g. ağırlığındaki metal çubuk, vertikal açıdan ve 40 cm. yükseklikten, iç çapı 11mm., dış çapı 13 mm. olan bir cam tüp (üzerinde hava çıkmasına imkan veren delikleri bulunan) içerisinden, kraniektomi alanına düşürüldü (20g x 40cm = 800 g.cm). Travmadan hemen sonra solunumu kısmen düzensizleşen, pupillaları genişleyen ve bazıları da nöbet geçiren deneklere gerekli olduğu durumlarda yeterli düzeyde solunumları gelene kadar mekanik solunum desteği sağlandı.

4. PERFÜZYON-DEKAPİTASYON-DOKU ÖRNEKLERİNİN ALINMASI:

Bütün gruplardaki denekler; belirlenen zaman dilimi (96 saat) sonrasında tekrar aynı yöntemle uyutuldu. Torakotomi yapılarak; sol ventrikülden aortaya ilerletilen kateter yolu ile, 1000 cc. %09' luk NaCl, 100 mmHg basınçla verildi. Sağ atrium açılarak verilen serum fizyolojik geri alındı. Sıvı berrak gelene kadar perfüzyona devam edildi. Daha sonra dekapitasyon ile denekler sakrifiye edildi. Skalp açılarak, kraniotomi yapıldı ve kalvaryum ortaya konuldu. Beyin ve beyin sapı bir bütün olarak çıkarıldı. Travmanın oluşturulduğu sağ hemisferden ve karşı hemisferden 3x3x3 mm.'lik doku örnekleri alındı. Bu örnekler hızlı bir şekilde zaman kaybına yol açmadan ağırlık ölçümü yapılarak etüve konuldu. Bu işlemler sırasında mikroskop ve mikroşirürji aletleri kullanıldı.

C- TEDAVİ ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ:

1. BOS Biyokimyası ve Osmolalite tayini:

Hiperosmolar insan serum albuminin osmolaliteye etkisi, sisterna magna ponksiyonu ile alınan BOS örneklerinde araştırıldı. Bu amaçla alınan BOS örneklerinden Glikoz, BUN, Na, K, Cl, Ca, MTP (Mikro Total Protein) çalışıldı ve Osmolalite değerleri hesaplandı (Olympus AU-600) (112).

2. Beyin Dokusu Su Oranı Tayini:

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

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

D- İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

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

4. BULGULAR

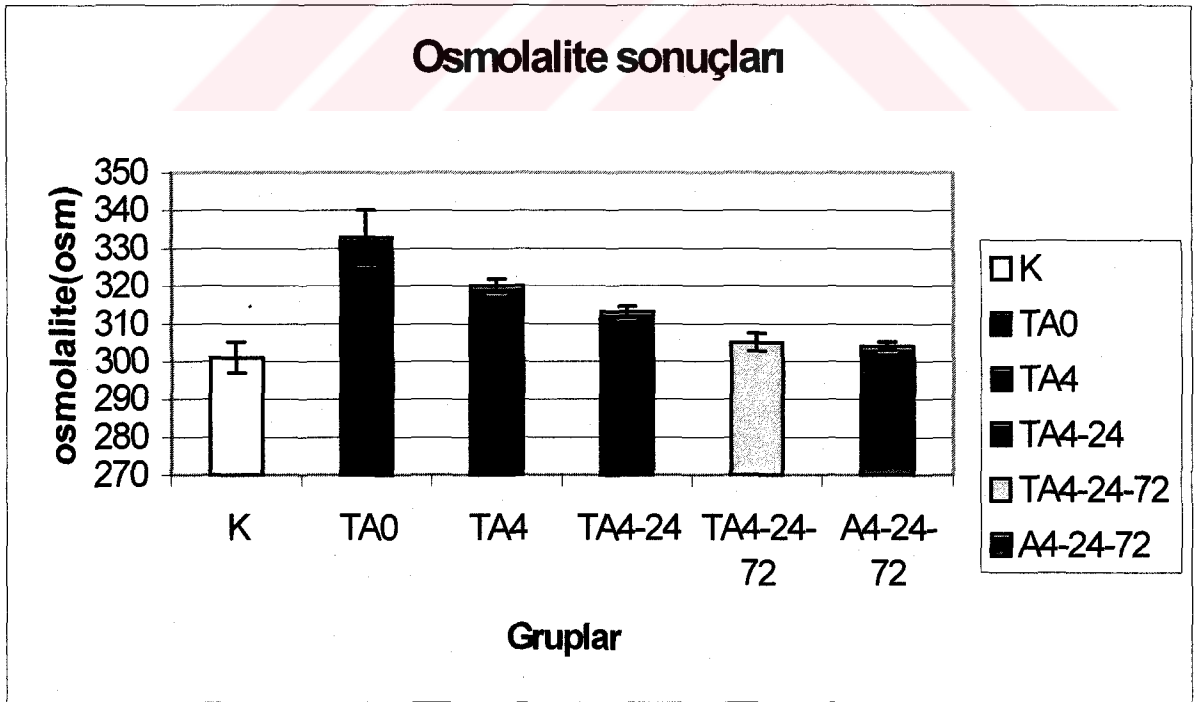
Çalışma gruplarının vital parametrelerinin değerleri Ek Tablo 1.de verilmiştir. İstatistiksel olarak gruplar arasında bu değerler yönünden anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (Bkz. EKLER). Gruplardaki bütün deneklerin BOS biyokimya (Na,Cl, K, Ca, Glikoz, BUN, MTP) ve osmolalite değerleri Ek Tablo. 2-3-4. de gösterilmiştir (Bkz. EKLER). Grupların BOS osmolalite değerleri ise Tablo 4.1. de verilmiştir

Tablo 4.1. Çalışma Gruplarının Osmolalite Sonuçları

Gruplar/Osmolalite	Kontrol	TA0	TA4	TA4,24	TA4,24,72	A4,24,72
Ortalama	301,00	333,83	320,33	313,83	305,66	304,50
SD	9,98	17,52	4,17	3,71	5,85	2,66
Std.hata	4,07	7,15	1,70	1,51	2,38	1,08

Grafik 4.1 de Tablo 4.1. de verilen değerler ve standart hataları grafik olarak düzenlenmiştir.

Grafik 4.1. Çalışma Gruplarının Osmolalite değerlerine Göre Dağılımı



Tablo 4.1 ve Grafik 4.1 incelendiğinde; osmolalite değerleri hasarlı grupta yüksek iken kontrol, tedavi ve travma oluşturulmadan albumin verilen gruplarda ise düşük bulunmuştur.

Çalışma gruplarının osmolalite değerleri, istatistiksel olarak incelendiğinde;

1. Kontrol grubuyla TA0 ($p < 0,05$), TA4 ($p < 0,05$), TA4,24 ($p < 0,05$) grupları arasındaki farkın anlamlı olduğu görülmektedir.
2. Kontrol grubuyla TA4,24,72 ($p > 0,05$) ve A4,24,72 ($p > 0,05$) grupları arasındaki farkın anlamsız olduğu,
3. TA4,24,72 grubu ile A4,24,72 ($p > 0,05$) arasındaki farkın anlamsız olduğu,
4. TA4,24,72 grubu ile TA0 ($p < 0,05$), TA4 ($p < 0,05$), TA4,24 ($p < 0,05$) grupları arasındaki farkın anlamlı olduğu görülmektedir.

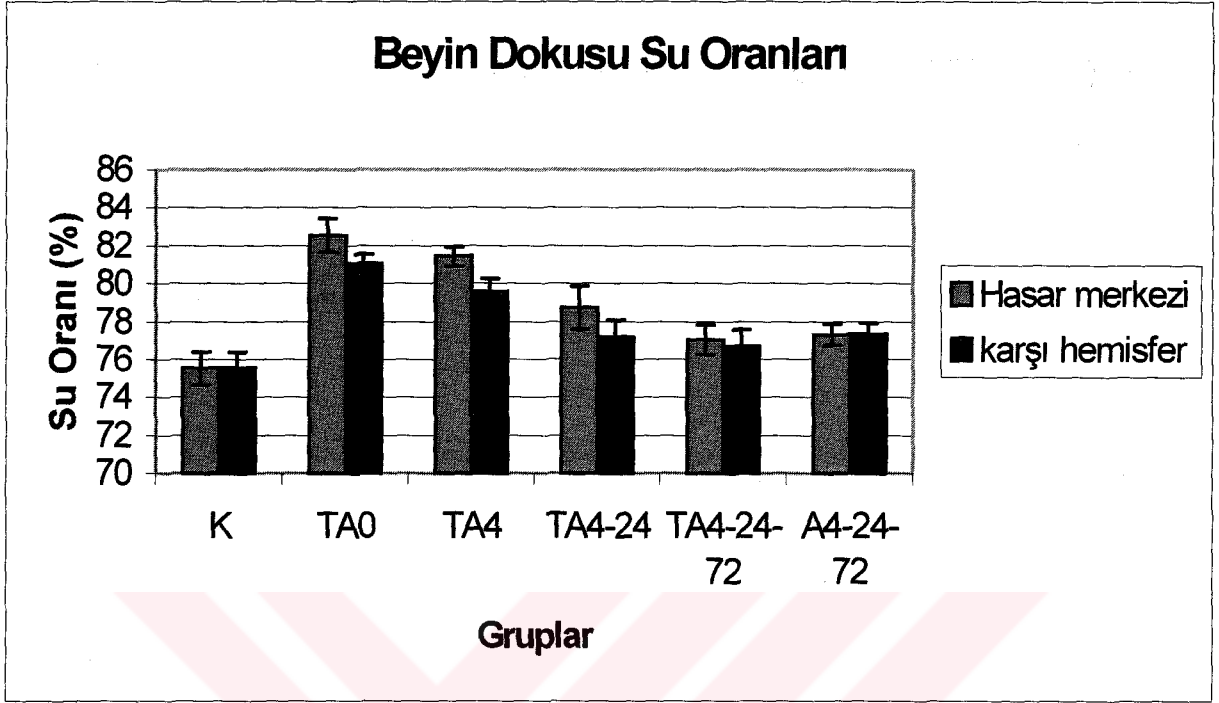
Buna göre travma sonrası toplam üç doz tedavi verilen grupta tedavi etkinliğinin en fazla, bir doz tedavi verilen grupta ise en az olduğu görülmektedir.

Çalışma gruplarının Beyin Dokusu Su Oranı Değerleri Tablo 4.2. de , tüm deneklerin değerleri ise Ek Tablo 4. de verilmiştir. Grupların Ortalama, SD ve Standart Hata değerleri ise Tablo 4.2 ve Grafik 4.2 de gösterilmiştir.

Tablo 4.2. Çalışma Gruplarının Beyin Dokusu Su Oranı Değerleri

Gruplar / Beyin Dokusu Su Oranı		Ortalama	SD	Std.hata
Kontrol	M	75,54	2,12	0,86
	--			
TA0	M	82,54	2,20	0,89
	K	81,03	1,24	0,50
TA4	M	81,44	1,29	0,52
	K	79,54	1,79	0,73
TA4,24	M	78,72	2,75	1,12
	K	77,18	2,17	0,88
TA4,24,72	M	77,02	1,96	0,80
	K	76,71	2,13	0,87
A4,24,72	M	77,39	1,43	0,53
	--			

Grafik 4.1. Çalışma Gruplarının Beyin Dokusu Su Oranı Değerlerine Göre Dağılımı



Tablo 4.2 ve Grafik 4.2 incelendiğinde; beyin dokusu su oranı değerleri hasarlı grupta yüksek iken kontrol, tedavi ve travma oluşturulmadan albumin verilen gruplarda ise düşük bulunmuştur.

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

1. Kontrol grubuyla TA0 ($p < 0,05$), TA4 ($p < 0,05$), TA4,24 ($p < 0,05$), TA4,24,72 ($p < 0,05$) grupları arasındaki farkın anlamlı olduğu görülmektedir.
2. Kontrol grubuyla ve A4,24,72 ($p < 0,05$) grubu arasındaki farkın anlamlı olduğu,
3. TA4,24,72 grubu ile A4,24,72 ($p > 0,05$) arasındaki farkın anlamsız olduğu,
4. TA4,24,72 grubu ile TA0 ($p < 0,05$), TA4 ($p < 0,05$), TA4,24 ($p < 0,05$) grupları arasındaki farkın anlamlı olduğu görülmektedir.

Buna göre beyin dokusu su oranları karşılaştırıldığında travma ile kontrol arasında bariz fark vardır. Tedavi grupları ile bu fark göreceli olarak kontrole yaklaşmıştır.

5. TARTIŞMA

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

Günümüzde, deneysel kafa travması oluşturulmasında birçok deneysel travma modeli kullanılmaktadır. Kullanılan modeller arasında; soğuk hasar (focal freeze injury), iskemik hasar (ischemic injury), sıvı çarpma hasarı (fluid percussion injury), çarpma-akselerasyon, lokal gerilim, enjeksiyon, penetran yaralanmalar ve diğer travma modelleri sayılabilir (4,7,29,40). Bu modellerden; deneysel soğuk hasar modeli, ilk kez Klatzo (19,29) tarafından 1958 yılında tanımlanmıştır. Bu modelde hasar yerindeki ödemin başlangıçta odaksal olduğu ve plazmanın çeper dışına sızmasıyla ödem sıvısının hasar bölgesinden çevreye yayıldığı vurgulanmıştır (19,29). Hasar bölgesinin merkezinde nekroz ve etrafında ise vazojenik ödem geliştiği görülmektedir (34,114). İskemik hasar modelinde ise, kan beyin bariyeri ilk aşamada değil, daha geç dönemde bozulmakta ve bu nedenle de bazı araştırmacılar tarafından kullanılmaktadır (113,115-118). Santral ve lateral sıvı çarpma modeli, kan beyin bariyeri ve serebral kan akımı değişiklikleri ile karakterizedir. Santral sıvı çarpma modelinde özellikle beyin sapında aksonal hasar, lateral sıvı çarpma modelinde ise hipokampal hasar oluşmaktadır (119). Lokal gerilim modelinde; yük, kortekse veya duraya uygulanarak kontüzyon oluşturulmaktadır (119). Enjeksiyon modelinde ise kan veya diğer sıvılarla kafa içinde hematoma oluşturulmakta ve nekroz geliştirilmektedir.

Bizim çalışmamızda 1981 yılında Feeney (110) tarafından tanımlanan ve yüksekte ağırlık düşürülerek deneysel kafa travması oluşturulan model kullanılmıştır. Bu travma modeli; kolay uygulanabilir ve etkili olması, ödemin gelişme sürecinin insanda oluşan kafa travmasına oldukça benzemesi gibi nedenlerle tarafımızdan tercih edilmiştir.

Beyin dokusu su oranı yönünden diğer çalışmalar incelendiğinde; hacimsel olarak beyin dokusunun önemli bir kısmını, gri cevherin %80, beyaz cevherin yaklaşık %68, birlikte ortalama %75'ini beyin suyunun oluşturduğu bildirilmiştir (120). Serebral ödemde beyin

dokusu su oranı gri cevherde %81-82, beyaz cevherde ise %76-79 arasındadır (24). Bu sonuçlara göre bizim çalışmamızın da sonuçları beyin ödeminin oluşturulması yönünden uyumlu bulunmuştur. Bu nedenle deney modelimiz başarılıdır ve böyle bir çalışmaya (travmatik beyin ödemi) uygundur.

Çalışmamızda deney hayvanı olarak tavşan kullanılmıştır. Santral sinir sistemi yapılanmasının insana benzemesi, üremesi ve dolayısıyla da temininin nisbeten kolay oluşu, kullanılması düşünülen travma modeline uygun oluşu, cerrahi işlem ve sisterna magna ponksiyonu yapılarak, osmolalite tayini için gerekli olan BOS örneği alımı ve tedavi amaçlı hiperosmolar albumin verilmesinin de oldukça kolay olabileceği düşünülerek deney hayvanı olarak tavşan seçilmiştir.

Günümüze kadar uygulanan tedavi yöntemlerini ve kullanılan tedavi ajanlarını incelediğimizde tamamen etkin bir ajanın olmadığını görmekteyiz. Bu amaçla uygulanan osmotik tedavi, doku suyunu ve beyin ödemi azaltmanın en hızlı ve etkili yöntemidir (5,45,74). Oral ya da IV verilen üre, albumin, glikoz çözeltisi, deksran ve gliserol gibi ajanlar serebral ödemin tedavisinde 1940'lardan 1970'lere kadar kullanılmış ancak renal ve hemodinamik bozukluklar gibi sistemik etkilerinden dolayı yararlılıkları sınırlı kalmıştır (75,76,77). Beyin şişliğinde denenen ilk osmotik ajan üredir ve oldukça da etkili bulunmuştur (76,77,78). Ancak hematuri, infiltrasyonla birlikte cilt soyulması ve uzamış protrombin zamanı gibi yan etkiler mannitol kullanımına göre daha fazla bulunmuş ve bu yüzden de mannitol, ürenin yerini almıştır (78). Günümüzde osmoterapide en yaygın olarak kullanılan ajan ise mannitoldür. Plazma ve beyin arasında osmotik basınç farkı oluşturarak ödem sıvısının beyinden plazmaya geçişini sağlar (80). Yani makromolekül olma özelliği ile dokudan onkotik basınç doğrultusunda damar içine sıvı çektiği kabul edilir (80). Halen diüretik ve/veya mannitol, aralıklı olarak ve serum osmolaritesi denetlenerek beyin ödemi tedavisinde etkili bir şekilde uygulanmaktadır. Mannitolün etkinliği, lup üzerinden etki eden diüretiklerin kullanımı ile birleştirildiği zaman, sinerjik olarak artar. Bu ilaçların sıra ile kullanılması önerilmektedir (82). Lup üzerinden etki eden diüretikler, serebral ödemi azaltarak (muhtemelen serum tonisitesini artırarak) ve BOS yapımını yavaşlatarak intrakranial basıncı düşürürler (18).

Glukokortikoidlerin beyin ödeminde ve kafa travmalarındaki kullanımları ise; tümörle ilişkili beyin ödemi azaltmadaki etkinliklerinin açıklandığı 1960' lı yıllarda başlamıştır (84,85). Sonraki yıllarda kullanımı daha da yaygınlaşmıştır (70). Ancak, ciddi kafa travmalı çocuklar ve erişkinlerde daha dikkatli yapılan kontrollü prospektif çalışmalarda

yüksek dozlar kullanılmış bile olsa, intrakranial basınç ve altı aylık klinik sonuçlar açısından istenen fayda sağlanamamıştır (86,87,88).

Barbitüratların serebral iskemide ve intrakranial basıncı düşürmede yararlı etkileri olduğu kabul edilmektedir (105,106,107). Barbitüratlar etki mekanizması olarak serebral metabolizmayı düşürerek beynin enerji talebini azaltırlar, böylece iskemi durumunda ve serebral komplians azaldığında, kalıcı hasar gelişmeden endojen tamir mekanizmaları görev yapabilir. BOS boşaltılması intrakranial basıncı düşürmede oldukça etkili bir yöntemdir. Hem kafa içi kitle etkisinin azaltılması hem de proinflatuar kemokinlerin ortamdan uzaklaştırılması amacıyla uygulanır. En önemli komplikasyonları % 2-4 oranında görülen infeksiyon ve hematom gelişimidir (108). Beyin ödemi sonucu gelişen intrakranial basınç artışının tedavisinde subtemporal dekompresyon Dandy tarafından öne sürülmüş ve yıllarca nöroşirürji pratiğinde sonuçları fazla irdelenmeden uygulanmıştır. Daha sonraki yıllarda özellikle ağır kafa travmalarında daha geniş dekompresyon denemeleri ise mortalite ve morbidite yönünden farklılık getirmemiştir. Eğer tüm medikal tedaviler uygun olarak kullanılır ve intrakranial basınç artışı bunlara rağmen önlenilemez ise özellikle genç hastalarda dekompresyon düşünülebilir (25).

Travmatik beyin ödemi tedavisinde fizyolojik yönden uyumlu bir maddenin kullanılması organizma içi dengelerin korunması açısından oldukça önem taşımaktadır. Bu nedenle bizim çalışmamızda albumin kullanılması tercih edilmiştir. Albumin intravenöz, intratekal ve intrasisternal olarak deneysel beyin ödeminde kullanılabilen bir ajandır. İnsan plazmasının temel proteindir ve total proteinlerinin %60'ını oluşturmaktadır. Albuminin %40'ı plazmada %60'ı ise ekstraselüler boşlukta bulunur. Düşük molekül ağırlıklı ve yüksek konsantrasyonda olduğundan, albumin insan plazmasının osmotik basıncının %75-80' inden sorumludur (24). Proteinler kapiller membranının porlarını rahatlıkla geçemeyen erimiş maddeler oldukları için kapiller membrandaki ozmotik basınçtan sorumlu olan maddelerdir. Bu ozmotik basıncı, hücre zarında görülen basınçtan ayırmak için kolloid ozmotik veya onkotik basınç olarak isimlendirilir. Albumin genellikle ilaçlar, yağ asitleri, hormonlar, enzimler, eser elementler gibi değişik maddeleri bağlama ve taşıma özelliğine sahiptir ve bu şekilde zararlı maddeleri detoksifiye edebilmektedir. Bakır iyonlarını bağlayarak bakır iyonuna bağlı lipid peroksidasyonu ve hidroksil radikal oluşumunu inhibe edebilir (121).

Albumin BOS' ta serumdakinin %0,4' ü düzeyinde bulunur ve fizyolojik olarak venöz sinüslerden emilmektedir (122,123,124). Nöral doku içine radyoaktif işaretli albumin verilerek yapılan çalışmalarda başlıca ventriküler bölgeye göç ettiği gösterilmiştir (49,125-

128). Bu şekilde ödem sıvısının da travma yerinden ventriküllere ve subaraknoid boşluğa doğru basınç farklarına bağlı olarak kitle akışıyla hareket ettiği düşünülmektedir (18,129,130). İntravenöz albumin ile yapılan tedavi hiperonkotik tedavi olarak isimlendirilir. Bu tedavide yavaş bir şekilde beyin parankiminden kana su çekilmektedir. Starling kanunu değerlendirildiğinde onkotik basınç farkı normalin 5 mmHg yukarısında tutulduğunda yaklaşık günde 20 ml. suyun beyin dokusundan kana geçtiği bildirilmiştir (131).

Bizim çalışmamızda, hiperosmolar albumin sisterna magna içine verilerek makromolekülün su çekici etkisi ile ödem sıvısının, subaraknoid aralığa ve ventriküllere çekilerek azaltılacağı düşünüldü. Bu amaçla anestezi altındaki deneklere sisterna magna ponksiyonu uygulayarak alınan örneklerden BOS biyokimya ve osmolalite tayini yapıldı. Yine aynı yolla hiperosmolar albumin verilerek tedavi grupları oluşturuldu. Bu çalışmada oluşturulan beyin ödeminde; hiperosmolar albumin uygulamasının tedavi edici etkisi, BOS osmolalitesi ve beyin dokusu su oranı olmak üzere iki parametre üzerinden değerlendirildi.

Çalışma gruplarının osmolalite değerleri incelendiğinde; kontrol grubuyla travma grubu (TA0) arasında istatistiki yönden oldukça anlamlı bir farklılık saptandı. Yine kontrol grubuyla 4. saatte (TA4) ve hem 4. saatte hem de 24. saatte (TA4,24) iki doz tedavi verilen gruplar karşılaştırıldığında istatistiki yönden anlamlı farklılık bulundu. Ayrıca travma grubu ile TA4 ve TA4,24 grupları arasında da istatistiki yönden anlamlı farklılık tesbit edildi. Buna göre osmolalite değerleri travma grubunda yüksek iken kontrol grubuyla TA4 ve TA4,24 gruplarında düşük bulundu. Kontrol grubuyla, kraniektomi yapıp travma oluşturularak üç doz tedavi verilen (4.,24., 72. saat) grubu arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur. Buna göre ilk üç gün içinde 4., 24. ve 72. saatte tedavi verilmesinin daha etkili olacağı sonucuna varılabilir. Travma olmaksızın sadece 4.,24. ve 72. saatte toplam üç doz albumin verilen (A4,24,72) grup kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak farklılık saptanmamıştır. Daha önce yapılan bir çalışmada, sıçanlarda deneysel beyin ödemi oluşturularak 4. ve 24. saatlerde hipoosmolar ve hiperosmolar albumin verilmiş, hasarlı grupta yükselen osmolalitenin tedavi verilen grupta azaldığı gösterilmiştir (22). Hiperosmolar ve hipoosmolar albumin kullanılmasının osmolalite sonuçlarında istatistiksel bir fark oluşturmadığı görülerek, makromolekülün su çekici özelliğinin derişiminin yanısıra yapısal durumu ile de ilgili olabileceği lehine yorumlanmıştır (22). Bizim çalışmamızda ise sadece hiperosmolar albumin, ödemin en yoğun olduğu dönem olarak bilinen travmadan sonraki ilk üç gün içinde verilmiştir. Elde edilen osmolalite sonuçları tedavi etkinliği yönünden bu çalışmayla uyumlu bulunmuştur.

Çalışma gruplarının beyin dokusu su oranları değerleri incelendiğinde; kontrol grubuyla travma grubu arasında istatistiki yönden oldukça anlamlı bir farklılık saptandı. Travma grubu ile TA4, TA4,24 ve TA4,24,72 grupları arasında da istatistiki yönden anlamlı farklılık tesbit edildi. Buna göre beyin dokusu su oranları değerleri travma grubunda yüksek iken TA4, TA4,24 TA4,24,72 ve kontrol gruplarında düşük bulundu. Bu sonuçlar ile tedavi etkinliği gösterilmiştir. Yine sıçanlarda yapılan bir çalışmada, beyin dokusu su oranı değerleri incelendiğinde; hipoosmolar albumin sadece geç dönemde etkili iken, hiperosmolar albuminin ise hem erken hem de geç dönemde etkili olduğu gösterilmiştir(22).

Travma olmaksızın sadece 4., 24. ve 72. saatte toplam üç doz hiperosmolar albumin verilen grup, kontrol grup ile karşılaştırıldığında beyin dokusu su oranı değerleri yönünden istatistiksel olarak farklılık saptanmıştır. Albuminin normal dokuda ödem yapan bu özelliği, daha önce yapılan literatürdeki çalışma ile uyumludur (24). Literatürdeki bu çalışmada; travma sonrası 12. saatte ventrikül içi verilen bir doz hiperosmolar albuminin antiödem etkisinin olduğu gösterilmiştir (24).

Bizim çalışmamız yapılan bu çalışmalarla uyumlu bulunmuş ve üçüncü doz hiperosmolar albumin 72. saatte verilerek ödemin yoğun olduğu varsayılan ilk üç gün içerisinde verilmesinin tedavi etkinliği yönünden daha etkili olabileceği gösterilmiştir. Bu çalışmanın doz-zaman çeşitliliği ile yapılacak ileri çalışmalara katkıda bulunabileceği düşüncesindeyiz.

6. SONUÇ

Yapılan bu deneysel çalışmada, travma sonucu deneklerde diffüz beyin ödemi oluşturuldu. Tedavi grubundaki tavşanlara kraniektomi yapıp, travma gerçekleştirildikten sonraki 4., 24. ve 72. saatlerde sisterna magnaya ponksiyon yapılarak hiperosmolar albumin verildi. BOS osmolalite ve beyin dokusu su oranı değerleri hesaplanarak tedavi etkinlikleri karşılaştırıldı. Osmolalite değerleri istatistiksel olarak değerlendirildiğinde; kontrol grubuyla; TA0, TA4 ve TA4,24 grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). Kontrol grubuyla, TA4,24,72 ve A4,24,72 grupları arasındaki fark anlamsız idi ($p>0.05$). Bu sonuç tedavi lehine değerlendirildi. TA4,24,72 grubu ile TA0, TA4 ve TA4,24 grupları arasındaki farklılık da istatistiksel olarak anlam ifade ediyordu ($P<0.05$).

Grupların beyin dokusu su oranları karşılaştırıldığında ise; kontrol grubuyla TA0, TA4, TA4,24. ve TA4,24,72 grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.05$). Ayrıca, TA4,24,72 grubu ile TA0,TA4 ve TA4,24 grupları arasındaki farklılık da anlam ifade ediyordu ($p<0.05$).

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

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

7. ÖZET

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

Bu deneysel çalışmada; denek olarak kullanılan tavşanlara kraniektomi yapılarak, yüksekte ağırlık düşürme yöntemi uygulanmış ve travmatik beyin ödemi oluşturulmuştur. Denekler altı değişik çalışma gruplarına ayrılarak, tedavi gruplarına değişik zamanlarda hiperosmolar albumin verilmiştir. Fizyolojik bir makromolekül olan insan albumininin sisterna magnadan verilerek ödem sıvısını subaraknoid mesafeye çekerek ödemin çözülmesi amaçlanmıştır.

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

8. KAYNAKLAR

1. Rengachary S, Duke D: Increased intracranial pressure, cerebral edema and brain herniation. In Wilkins RH, Rengachary SS(eds): Principles of Neurosurgery New York 1994, pp 465-482.
2. Korfalı E, İpekoğlu Z: Artmış intrakranial basınç, beyin herniasyonu ve tedavisi. Temel Nöroşirürji I, Ankara 1997, ss 1-18.
3. Duhaime AC: Therapeutic Interventions; Conventional drug therapies for head injury. In Narayan RK, Wiberger JE, Poulshock JT (eds): Neurotrauma Chapter 26, Mc Graw Hill, New York 1996, pp: 365-374.
4. Schadförd SR, Rhuong J, Schmoker J: Intravenous fluid tonicity; effect on intracranial pressure, cerebral blood flow and cerebral oxygen delivery in focal brain injury. J Neurosurg 1992, 76: 91-98.
5. Hartwell RC, Sutton LN: Mannitol, intracranial pressure and vasogenic edema. Neurosurgery 1993, 32: 444 - 450.
6. Pollay M, Fullenwider C, Roberts PA, Stevens FA: Effect of mannitol and furosemide on blood-brain osmotic gradient and intracranial pressure. J Neurosurg 1983, 59: 945-950.
7. Roberts PA, Pollay M, Engles C, Pendleton B, Reynolds E, Stevens FA: Effect on intracranial pressure of furosemide combined with varying doses and administration rates of mannitol. J Neurosurg 1987, 66: 440-446.
8. Wise BL, Chater N: The value of hypertonic mannitol solution in decreasing brain mass and lowering cerebrospinal-fluid pressure. J Neurosurg 1962, 19: 1038-1043.
9. Brown F, Johns L, Jafar J, Crockard A: Detailed monitoring of the effects of mannitol following experimental head injury. J Neurosurg 1979, 50:423-432.
10. Cohen D, Quest B: Increased intracranial pressure, brain herniation and their control. In Wilkins RH, Regachary SS (eds): Neurosurgery Volume I, New York, Mc Graw Hill, 1996, pp 345-356.
11. Kaufmann A, Cardoso E: Aggravation of vasogenic edema by multiple dose mannitol. J Neurosurg 1992, 77: 584-589.

12. Muizelaar P, Lutz H, Becher D: Effect of mannitol on ICP and CBF and correlation with pressure autoregulation in severely head injured patients. *J Neurosurg* 1984, 61: 700-706.
13. Rosenorn J, Westergard L, Hansen P: Mannitol-induced rebleeding from intracranial aneurysm. *J Neurosurg* 1983, 59: 529-530.
14. Lanfitt TW: Increased intracranial pressure and the cerebral circulation. In Youmans (ed): *Neurological Surgery, Volume I*, WB Saunders, Philadelphia 1996, pp. 482-490.
15. Cao M, Lisheng H, Shouzeng Z: Resolution of brain edema in severe brain injury at controlled high and low intracranial pressures. *J Neurosurg* 1984, 61:707-712.
16. Cruz J, Miner ME, Allen SJ, Alves WM, Genneralli TA: Continuous monitoring of cerebral oxygenation in acute brain injury; injection of mannitol during hyperventilation. *J Neurosurg* 1990, 73: 725-730.
17. Smith HP, Kelly DL, Mcworther JM, Armstrong D, Johnson R, Transou C, Howard G: Comparison of mannitol regimens in patients with severe head injury undergoing intracranial monitoring. *J Neurosurg* 1986, 65: 820-824.
18. Greenberg MS: *Handbook of Neurosurgery*, 3. Baskı, Greenberg Graphics Inc, 1994, pp. 553-556.
19. Long DM: Traumatic brain edema. *Clin Neurosurg* 1982, 29: 174-202.
20. Yang GY, Betz AL, Chenevert TL, Brunberg JA, Hoff JT: Experimental intracerebral hemorrhage; relationship between brain edema, blood flow, and blood-brain barrier permeability in rats. *J Neurosurg* 1994, 29: 93-102.
21. Bullock R: Experimental drug therapies for head injury. In Narayan RK, Wiberger JE, Poulshock JT (eds): *Neurotrauma Chapter 26*, Mc Graw Hill, New York 1996, pp: 375-391.
22. Önal Ç: Deneysel beyin ödeminde ventrikül içi albumin uygulamasının etkisi. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nöroşirürji Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, 1996.
23. Önal Ç, Ünal F, Turantan Mİ, Üzüm G, Hasanoğlu A, Kaynar MY: The effect of intraventricular albumin in experimental brain oedema. *Acta Neurochir (Wien)* 1997, 139: 661-669.

24. İş M: Deneysel diffüz beyin ödemi modelinde ventrikül içi albumin uygulamasının sonuçları. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nöroşirürji Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, 1999.
25. Alp H: Beyin ödemi. Temel Nöroşirürji I. Ankara 1997, ss 1-15.
26. Astrups J: Energy reguring cell functions in the ischemic brain. J Neurosurg 1982, 56: 482-497.
27. Jafar JJ, Johns LM, Mullan SF: The effect of mannitol on cerebral blood flow. J Neurosurg 1986, 64: 754-759.
28. Aarabi B, Long DM. Dynamics of cerebral edema. J Neurosurg 1979, 51: 779-784.
29. Kimelberg HK: Current concepts of brain edema review of laboratory investigations. J Neurosurg 1995, 83: 1051-1059.
30. Adams F: The genuine works of Hippocrates. London, Sydenham society, 1894 (1): 440, (2): 847-848, 852.
31. Morgagni GB: De Dedibus et Causis Morborum Per Anatomen İndicagatis: venice, Remondini, 1761, Libre V.
32. Monro A: Observations on the structure of the nervous system. Edinburg, W. Creech, 1783.
33. Weed LH and McKibben PS: Experimental alteration of brain bulk. Am j Physiol 1919, 48: 531-558.
34. Klatzo I: Presidential adress; Neuropatological aspects of brain edema. J Neuropathol Exp. Neurol 1967, 26: 1-14.
35. Miller JD: Travmatic brain swelling and edema, in cooper PR (ed): Head injury. Baltimore, Williams and Wilkins, 1993, pp 331-353.
36. Utenberg A, Schmidth W, Whal M, Baetmann A: Role of Leukotrienes as mediator compound in brain edema. In Long D, (ed) Advences in Neurology 52. New York, Raven press, 1990, pp: 211-215.
37. Solly S: The Human Brain; Its structure, physiology and Diseases with a Description of the Typical Forms of Brain in the Animal Kingdom, London, Longman. Brown, Green and Longmans 1847, ed. 2 p 374.
38. Bruce JN, Criscuolo GR, Merril MJ, Moquin RR, Blacklook JB and Oldfield EH: Vascular permeability induced by protein product of malignant brain tumors; Inhibition by dexamethasone J Neurosurg 1987, 67: 880-884.

39. Shapira Y, Setton D, Artru AA, Shohami E: Blood brain barrier permeability, cerebral edema and neurologic function after closed head injury in rats. *Anesth-Analg.* 1993, 77(1): 141-148.
40. Meyer FB, Anderson RE, Sundt TM, Yoksh TL: Treatment of experimental focal cerebral ischemia with mannitol. *J Neurosurg* 1987, 66: 109-115.
41. Dick AR, McCallum ME, Maxwell JA, Nelson SA: Effect of dexamethasone on experimental brain edema in cats. *J Neurosurg* 1976, 45: 141-147.
42. Tornheim PA, McLaurin RL: Effect of dexamethasone on cerebral edema from cranial impact in the cat. *J Neurosurg* 1978, 48: 220-227.
43. Arieft AL: Hyponatremia, convulsion respiratory arrest and permanent brain damage after elective surgery in healthy women. *N Engl. J Med.* 1986, 314: 1529-1535.
44. Del Bigio MR: Hydrocephalus-induced changes in the composition of cerebrospinal fluid. Review article. *Neurosurgery* 1989, 25: 416-423.
45. Pollay M: Blood-Brain Barrier; Cerebral Edema. Wilkins RH, Rengachary SS (Eds): *Neurosurgery*, Mc Graw Hill, New York, Second Edition, Volume I, 1996, pp: 335-340.
46. Imer SM: Şıçanda akut fokal serebral iskemi oluşturulması ve bu deneysel modelin uygunluğunun çeşitli yöntemler ile araştırılması. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp fakultesi Nöroşirürji Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, 1991.
47. Matsui T, Sinyama H, Asano T: Beneficial effect of prolonged administration of albumin on ischemic cerebral edema and infarction after occlusion of middle cerebral artery in rats. *Neurosurgery* 1993, 33: 293-300.
48. Dux E, Doczi T, Joo F, Szerdahelyi P: Reverse pinocytosis induced in cerebral endothelial cells by injection of histamine into the cerebral ventricle. *Acta Neuropathol* 1988, 76: 484-488.
49. Menzies SA, Betz AL, Hoff JT: Contributions of ions and albumin to the formation and resolution of ischemic brain edema. *J Neurosurg* 1993, 78: 257-266.
50. Brightman MW: The anatomic basis of the blood-brain barrier. In Neuwalt EA (ed): *Implication of the Blood-Brain Barrier and its manipulation*, vol 1. New York, Plenum Medica Book Co, 1989, pp 53-58.
51. Weed LH, McKibben PS: Pressure changes in the cerebrospinal fluid following intravenous injection of solutions of various concentrations. *Am J Physiol* 1919, 48: 512-530.

52. Wiedeman MP: Dimension of blood vessels from distributing artery to collecting vein. *Circ Res* 1963, 12: 375-378.
53. Long DM: Capillary ultrastructure and the blood-brain barrier in human malignant brain tumors. *J Neurosurg.* 1970, 32: 127-144.
54. Whal M, Utenberg A, Baetmann A, Schilling L: Mediators of blood-brain barrier dysfunction and formation of vasogenic brain edema. *J Cereb. Blood Flow Metab.* 1988, 8: 621-634.
55. Ehrlich P: Das Sauerstoff-bedurfnis der organismus eine farbenanalytische studie. Berlin, Hirshwald, 1885.
56. Black KL, Hoff JT: Leukotrien increases blood-brain barrier permeability following intraparenchymal injection in rats. *Ann Neurol* 1987, 6: 632-640.
57. Colden-Stanfield M, Schilling WP, Ritchie AK, et al: Bradikinin induced increased in cytosolic calcium and ionic currents in cultured bovine aortic endothelial cells. *Circ Res.* 1987, 6: 632-640.
58. Gross PM: Cerebral Histamine: Indications for neuronal and vascular regulation, *J Cereb Blood Flow Metab.* 1982, 2: 3-23.
59. Demopoulos HB, Flamm E, Seligman M, Pietronigro DD: Oxygen free radicals in central nervous system ischemia and trauma, in Auer AP(ed): *Pathology of Oxygen*, New York, Academic Press, 1982, pp 127-155.
60. Cerchiari EL, Hoel TM, Safar PP, Scialbi RJ: Protective effects of combined superoxide dismutase and desferoxamine on recovery of cerebral blood flow and function after cardiac arrest in dogs. *Stroke* 1987, 18: 869-878.
61. Clough G: Relationship between microvascular permeability and ultrastructure. *Prog-Biophys. Mol Biol* 1991, 55: 47-69.
62. Mayno G, Palade GE: Studies on inflammation I: The effect of histamine and serotonin on vascular permeability. *J Biophys Cytol* 1961, 11: 571-595.
63. Wood JH: *Cerebrospinal Fluid: Techniques of Access and Analytical Interpretation.* Wilkins RH, Rengachary SS(Eds): *Neurosurgery*, Mc Graw Hill, New York 1996, Volume IA, pp: 165-177.
64. Rosner MJ, Coley IB: Cerebral Perfusion Pressure, Intracranial Pressure and Head Elevation. *J Neurosurg* 1986, 65: 636-641.

65. Feldman Z, Kanter MJ, Robertson CS, et al.: Effect of Head Elevation on Intracranial Pressure, Cerebral Perfusion Pressure and Cerebral Blood Flow in Head-Injured Patients. *J Neurosurg* 1992, 76: 207-211.
66. Marion DW, Bouman GT: The use of stable xenon-enhanced computed tomographic studies of cerebral blood flow to define changes in cerebral carbon dioxide vasoresponsivity caused by a severe head injury. *Neurosurgery* 1991, 29: 869-873.
67. Muizeloar JP, Marmarou A, Word JD, Kontos HA, Choi SC, Becker DP, Gruemer H, Young HF: Adverse effects of prolonged hyperventilation in patients with severe head injury: a randomized clinical trial. *J Neurosurg* 1991, 75: 731-739.
68. Cruz J, Raps EC, Hoffstead OJ, Joggi JL, Gennarelli TA: Cerebral oxygenation monitoring. *Crit Care Med* 1993, 21: 1242-1246.
69. Sheinberg M, Kantar MJ, Robertson CS, Contant CF, Narayan RK, Grossman RG: Continuous monitoring of jugular venous oxygen saturation in head-injured patients. *J Neurosurg* 1992, 76: 212-217.
70. Marsall LF, King J, Langfitt TW: The complications of high-dose corticosteroid therapy in neurological patients: A prospective study. *Ann Neurol* 1977, 1:201-203.
71. Braakman R, Schouten HJA, Disheoek MB, Minderhoud JM: Mega dose steroids in severe head injury: Results of a prospective double-blind clinical trial. *J Neurosurg* 1983, 58:326-330.
72. Deutschman CS, Konstantinides FN, Raup S, Cerra FB: Physiologic and metabolic response to isolated closed head injury: Part 2 Effects of steroids on metabolism. Potentiation of protein wasting and abnormalities of substrate utilization. *J Neurosurg* 1987, 66: 388-395.
73. Sapolsky RM, Pulsinelli WA: Glucocorticoids potentiate ischemic injury to neurons: Therapeutic implications. *Science* 1985, 229: 1397-1400.
74. Marshall LF: Treatment of brain swelling and brain edema in man. *Adv Neurol* 1980, 28: 459-469.
75. Gates EM, Craing WM: The use of serum albumin in cases of cerebral edema: Preliminary report. *Proc Staff Meet Mayo Clin* 1948, 23: 89-93.
76. Javid M, Settlege P: Effect of urea on cerebrospinal fluid pressure in human subjects: Preliminary report. *JAMA* 1956, 160: 943-949.

77. Cantore GP, Guidetta B, Verno M: Oral glycerol for the reduction of intracranial pressure. *J Neurosurg* 1964, 21: 278-283.
78. Javid M: Urea in intrakranial surgery: A new method. *J Neurosurg* 1961, 18: 51-57.
79. Mason MS, Raaf J: Physiological alterations and clinical effects of urea-induced diuresis. *J Neurosurg* 1961, 18: 645-653.
80. Kayaalp SO: *Tibbi Farmakoloji*, 2. Cilt 4. Bölüm Ankara 1988, s 1421.
81. Node Y, Yajima K, Nakazawa S: A Study of Mannitol and Glycerol on the Reduction of Raised Intracranial Pressure on Their Rebound Phenomenon. In *Intracranial Pressure V*, Ishii S, Nagai H and Brock M (eds). Springer-Verlag: 1983, pp: 738-741.
82. Garretson HD, McGraw CP, O' Connor C, et al: Effectiveness of Fluid Restriction, Mannitol and Furosemide in Reducing ICP. In *Intracranial Pressure V*, Ishii S, Nagai H, and Brock M (eds.), Springer-Verlag: Berlin 1983, pp: 742-745.
83. Schettini A, Stahurskin B, Young HF: Osmotic and and osmotic loop diuresis in brain surgery. Effects on plasma and CSF electrolytes and ion excretion. *J Neurosurg* 1982, 56: 679-684.
84. Sparacio RR, Lin TH, Cook AW: Methylprednisolone sodium succinate in acute craniocerebral trauma. *Surg Gynecol Obstet* 1965, 121: 523-516.
85. French LA: Steroids in the treatment of cerebral edema. *Bull NY Acad Med* 1966, 42: 301-311.
86. Gudeman SK, Miller JD, Becker DP: Failure of high-dose steroid therapy to influence intracranial pressure in patients with severe head injury. *J Neurosurg* 1979, 51: 301-306.
87. Cooper PR, Moody S, Clark WK, et al: Dexamethasone and severe head injury: A prospective double-blind study. *J Neurosurg* 1979, 51:307-316.
88. Dearden NM, Gibson JS, McDowall DG, et al: Effect of high dose dexamethasone on outcome from severe head injury *J Neurosurg* 1986, 64: 81-88.
89. Giannotta SL, Weiss MH, Apuzzo ML, Martin E: High dose glucocorticoids in the management of severe head injury. *Neurosurgery* 1984, 15: 497-501.
90. Saul TG, Ducker TB, Salzman M, Carro E: Steroids in severe head injury: A prospective randomized clinical trial. *J Neurosurg* 1981, 54: 596-600.

91. Du Plessis JJ: High dose dexamethasone therapy in head injury: A patient group that may benefit from therapy. *Br J Neurosurg* 1992, 6: 145-147.
92. Robertson CS, Clifton GL, Goodman JC: Steroid administration and nitrogen excretion in the head injured patient. *J Neurosurg* 1985, 63: 714-718.
93. Ford EG, Jennings LM, Andrassy RJ: Steroid administration potentiates urinary nitrogen losses in head injured children. *J Trauma* 1987, 27: 1074-1077.
94. Nelson SR: Effects of drugs on experimental brain edema in mice. *J Neurosurg* 1974, 41: 193-199.
95. Maxwell RE, Long DM, French LA: The effects of glucosteroids on experimental cold-induced brain edema: Gross morphological alterations and vascular permeability changes. *J Neurosurg* 1971, 34: 477-487.
96. Hall ED: High dose glucocorticoid treatment improves neurological recovery in head injured mice. *J Neurosurg* 1985, 62:882-887.
97. Kobrine AI, Kempe LG: Studies in head injury: Part II. Effect of dexamethasone on traumatic brain swelling. *Surg Neurol.* 1973, 1: 38-42.
98. Chan K, Dearden NM, Miller JD, et al: Multimodality monitoring as a guide to treatment of intracranial hypertension after severe brain injury. *Neurosurgery* 1993; 32: 547-553.
99. Sperry RJ, Bailey PL, Reichman MV, et al: Fentanyl and sufentanil increase intracranial pressure in head trauma patients. *Anesthesiology* 1992, 77: 416-420.
100. Chiolerio RL, de Tribolet N: Sedatives and antagonists in the management of severely head injured patient. *Acta Neurochir (Wien)* 1992, 55: 43-46.
101. Nakayama DK, Waggoner T, Venkataraman ST, et al: The use of drugs in emergency airway management in pediatric trauma. *Ann Surg* 1992, 216: 205-211.
102. McGill WA: Anesthesia, in Eichelberger MR (ed): *Pediatric Trauma: Prevention, Acute Care, Rehabilitation*. St. Louis: Mosby-Year Book, 1993: 217-225.
103. Redan JA, Livingstone DH, Tortella BJ, Rush BFJ: The value of intubating and paralyzing patients with suspected head injury in the emergency department. *J Trauma* 1991, 31: 371-375.
104. Syverud SA, Borron SW, Storer DL, et al: Prehospital use of neuromuscular blocking agents in a helicopter ambulance program. *Ann Emerg Med* 1988, 17: 236-242.

105. Eisenberg H, Frankowski R, Contant C, Marshall LF, Walker MD: High dose barbiturate control of elevated intracranial pressure in patients with severe head injury. *J Neurosurg* 1988, 69: 15-23.
106. Marshall L, Smith R, Shapiro H: The outcome with aggressive treatment in severe head injuries: Acute and chronic barbiturate administration in the management of head injury. *J Neurosurg* 1979, 50: 26-30.
107. Reea G, Rockswold G: Barbiturate therapy in uncontrolled intracranial hypertension. *Neurosurgery* 1983, 12: 401-404.
108. Mayhall CG, Archer NH, Lamb VA: Ventriculostomy-related infections: A prospective epidemiologic study. *N Engl J Med* 1984, 310: 553-559.
109. Johshita H, Kassell NF, Sasaki T, et al. Biphasic constriction of rabbit basilar artery following experimental subarachnoid hemorrhage: a morphometric study. *Surg Neurol* 1992, 37: 106-114.
110. Feeney DM, Boyeson MG, Linn RT: Responses to cortical injury. Methodology and local effects of contusions in the rat. *Brain Res* 1981, 211: 67-77.
111. Üstün ME, Gürbilek M, Ak A, Vatansev H, Duman A: Effects of magnesium sulfate on tissue lactate and malondialdehyde level in experimental head trauma. *Intensive Care Med* 2001, 27: 264-268.
112. Kaplan LA, Pesce AJ: Osmolality ; In theory, analysis and correlation, section three *Clinical Chemistry* 1984, pp: 1071-1072.
113. Tominaga T, Ohnishi ST: Ion movements and edema formation in CNS injury. *Central Nervous System Trauma and Research Techniques*. Ohnishi ST, Ohnishi T (Eds), CRC Press-Boca Raton New York 1995, pp: 85-94.
114. Clasen RA, Pandolfi S, Lasing I, Casey D: Experimental cerebral edema produced by focal freezing. *J Neurosurg* 1974, 41: 576-581.
115. Betz AL, Coester HC: Effect of steroid therapy on ischaemic brain edema and blood to brain sodium transport. *Acta Neurochir Suppl* 1990, 51: 256-258.
116. Cole DJ, Schell RM, Drummond JC, Reynolds L: Focal cerebral ischemia in rats. Effect of hypervolemic hemodilution with diaspirin cross-linked hemoglobin versus albumin on brain injury and edema. *Anesthesiology* 1993, 78(2): 335-342.
117. Little JR, Slugg RM, Latchaw JP, Lesser RP: Treatment of acute focal cerebral ischemia with concentrated albumin. *Neurosurgery* 1981, 9: 552-558.

118. Pappius HM: Cerebral edema and the blood-brain barrier. Neuwelt EA(ed): Implications of the blood-brain barrier and its manipulation. 1989. Vol 1, Basic science aspects. New York, Plenum Medical Book Co, pp:293-309.
119. Gennorelli TA: Animate models of human head injury. J Neurotrauma 1994, 11: 357-368.
120. Adachi M, Feigin I: Cerebral edema and the water content of normal white matter. J Neurosurg Psychiatry 1966, 29: 446-450.
121. Huh PW, Belayev L, Zhao W, Busto R, Saul I, Ginsberg MD: The effect of high dose albumin therapy on local cerebral perfusion after transient focal cerebral ischemia in rats. Brain Res 1998, 804: 105-113.
122. Baban N: Plazma Proteinleri, Protein Biyokimyası, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları, İstanbul 1980, pp 80-85.
123. Irmak S, Emiroğlu F, Gökhan N: Beyin dolaşımı, Fizyoloji Dersleri, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nöroşirurji Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, 1991.
124. Sullivan HG, Allison JD: Physiology of Cerebrospinal Fluid. Wilkins RH, Rengachary SS (Eds): Neurosurgery, Mc Graw Hill, New York, 1985, vol: 3, pp: 2125-2135.
125. Marmarou A, Hochwald G, Nakamura T, Tanaka K, Weaver J, Dunbar J: Brain edema resolution by CSF pathways and brain vasculature in cats. Am J Physiol 1994, 267: H 514-520.
126. Ohata K, Marmarou A, Povlishock JT: An immunocytochemical study of protein clearance in brain infusion edema. Acta Neuropathol 1990, 81: 162-177.
127. Reulen HJ, Tsuyumu M, Tack A, Fenske AR, Prioleau GR: Clearance of edema fluid into cerebrospinal fluid. A mechanism for resolution of vasogenic brain edema. J Neurosurg 1978, 48: 754-764.
128. Uhl E, Wrba E, Nehring V, Chang RC, Baethmann A, Reulen HJ: Technical note: A new model for quantitative analysis of brain edema resolution into the ventricles and the subarachnoid space. Acta Neurochir (Wien) 1999, 141:89-92.
129. Fenstermacher JD: Volume regulation of the central nervous system. In: Staub NC, Taylor AE (eds). Edema, Raven Press, New York, 1984, pp:383-404.
130. Reulen HJ, Graham R, Spatz M, Klatzo I: Role of pressure gradients and bulk flow in dynamics of vasogenic brain edema. J Neurosurg 1997, 46: 24-35.

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



EK Tablo 1. Çalışma Gruplarının Vital Bulgularının Değerlendirilmesi

	Kontrol	TA0	TA4	TA4,24	TA4,24,72	A4,24,72
Vücut Ağırlığı (g)	2495,00 ± 130,00	2620,00 ± 153,00	2518,00 ± 140,56	2605,00 ± 228,00	2528,00 ± 174,00	2565,00 ± 145,00
Vücut Isısı (rectal) °C	39,07 ± 0,33	38,34 ± 0,28	38,60 ± 0,38	38,73 ± 0,25	38,76 ± 0,34	38,45 ± 0,04
Solumun Sayısı / dk.	44,00 ± 4,85	49,50 ± 6,20	45,16 ± 3,52	48,80 ± 4,20	47,13 ± 5,35	48,05 ± 5,01
Kalp Atım Sayısı / dk	235,55 ± 29,35	236,52 ± 19,24	235,25 ± 29,31	237,00 ± 19,33	242,00 ± 18,18	239,00 ± 24,78
Kan Basıncı (sistolik) mmHg	115,00 ± 95,00	120,00 ± 75,00	110,00 ± 85,00	108,00 ± 68,00	109,00 ± 72	112,00 ± 65,00
Kan Basıncı (diastolik) mmHg	72,00 ± 65,00	76,00 ± 35,00	69,00 ± 80,00	74,00 ± 52,00	72,00 ± 35,00	75,00 ± 30,00

* p > 0.05

EK Tablo 2. Çalışma Gruplarını Oluşturan Bütün Deneklerin BOS Elektrolit (Na,Cl,K,Ca) Değerleri

	Denek No	K	TA0	TA4	TA4,24	TA4,24,72	A4,24,72
Na	1	144,00	170,00	153,00	149,00	148,00	146,00
	2	145,00	153,00	149,00	152,00	149,00	145,00
	3	149,00	154,00	153,00	153,00	149,00	146,00
	4	150,00	153,00	154,00	149,00	151,00	146,00
	5	137,00	170,00	156,00	150,00	144,00	146,00
	6	145,00	153,00	153,00	152,00	143,00	144,00
	Ort.	145,83	158,83	153,00	150,83	147,33	145,50
	SD	5,03	8,65	2,28	1,72	3,14	0,83
	Cl	1	126,00	144,00	130,00	127,00	124,00
2		125,00	131,00	129,00	129,00	122,00	125,00
3		127,00	131,00	131,00	131,00	127,00	122,00
4		127,00	130,00	132,00	127,00	129,00	128,00
5		128,00	146,00	131,00	125,00	125,00	126,00
6		128,00	130,00	132,00	131,00	124,00	125,00
Ort.		126,83	135,33	130,83	128,33	125,16	125,16
SD		1,16	7,52	1,16	2,42	2,48	1,94
K		1	2,70	3,40	3,10	4,30	2,80
	2	2,70	3,30	3,10	3,30	3,30	2,70
	3	3,50	3,10	3,10	3,00	3,50	3,00
	4	2,90	3,10	3,10	2,80	2,90	2,80
	5	2,90	3,40	3,10	2,90	2,70	2,90
	6	5,60	3,10	3,00	3,30	2,70	2,70
	Ort.	3,38	3,23	3,08	3,26	2,98	2,83
	SD	1,12	0,15	0,04	0,54	0,33	0,12
	Ca	1	5,10	5,10	5,20	5,10	5,40
2		5,30	5,60	5,10	5,30	5,50	5,20
3		5,20	5,30	5,30	5,70	5,20	5,30
4		5,30	5,20	5,40	5,20	5,30	5,20
5		5,30	5,40	5,20	5,10	5,30	5,40
6		5,20	5,80	5,20	5,30	5,10	5,30
Ort.		5,23	5,40	5,23	5,28	5,30	5,30
SD		0,01	0,26	0,10	0,22	0,14	0,08

EK Tablo 3. Çalışma Gruplarını Oluşturan Bütün Deneklerin BOS Glikoz, MTP, BUN Değerleri

	Denek No	K	TA0	TA4	TA4,24	TA4,24,72	A4,24,72
Glikoz	1	82,00	86,00	131,00	83,00	75,00	109,00
	2	83,00	102,00	91,00	140,00	88,00	83,00
	3	69,00	98,00	107,00	132,00	69,00	83,00
	4	64,00	131,00	123,00	80,00	84,00	115,00
	5	63,00	98,00	136,00	93,00	80,00	109,00
	6	58,00	131,00	91,00	86,00	82,00	80,00
	Ort.	69,83	107,66	113,16	2,33	79,66	96,50
	SD	10,41	18,85	19,78	26,55	6,77	16,07
MTP	1	27,00	119,00	27,00	123,00	52,00	24,00
	2	31,00	82,00	52,00	87,00	58,00	31,00
	3	96,00	87,00	73,00	27,00	96,00	78,00
	4	36,00	31,00	101,00	94,00	39,00	64,00
	5	34,00	96,00	103,00	58,00	23,00	24,00
	6	71,00	59,00	66,00	43,00	31,00	27,00
	Ort.	49,16	79,00	70,33	72,00	49,83	41,33
	SD	27,91	30,54	29,14	35,69	26,05	23,54
BUN	1	17,00	20,00	23,00	23,00	34,00	19,00
	2	24,00	23,00	36,00	12,00	17,00	24,00
	3	9,00	20,00	18,00	14,00	19,00	34,00
	4	17,00	23,00	24,00	16,00	12,00	15,00
	5	16,00	41,00	20,00	23,00	23,00	19,00
	6	17,00	25,00	17,00	19,00	17,00	23,00
	Ort.	16,66	25,33	23,00	17,83	20,33	22,33
	SD	4,76	7,91	6,92	4,62	7,58	6,56

EK Tablo 4. Çalışma Gruplarını Oluşturan Bütün Deneklerin Osmolalite Değerleri

	Denek No	Kontrol	TA0	TA4	TA4,24	TA4,24,72	A4,24,72
Osmolalite	1	299,00	352,00	323,00	311,00	312,00	305,00
	2	303,00	320,00	316,00	316,00	308,00	303,00
	3	305,00	321,00	318,00	318,00	305,00	303,00
	4	308,00	323,00	323,00	308,00	310,00	306,00
	5	309,00	360,00	327,00	312,00	302,00	304,00
	6	282,00	327,00	317,00	316,00	297,00	305,00
Ortalama		301,00	333,83	320,33	313,83	305,66	304,50
SD		9,98	17,52	4,17	3,71	5,85	2,66

EK Tablo 5. Çalışma Gruplarını Oluşturan Bütün Deneklerin Beyin Dokusu Su Oranı Değerleri

		1	2	3	4	5	6	Ortalama	SD
Kontrol		78,28	76,22	75,88	73,21	76,84	72,82	75,54	2,12

TA0	M	84,00	78,73	81,35	83,87	84,63	82,71	82,54	2,20
	K	82,15	79,28	80,64	80,28	82,65	81,21	81,03	1,24
TA4	M	83,55	80,91	79,90	82,21	81,43	80,65	81,44	1,29
	K	82,18	78,25	77,84	81,35	78,41	79,25	79,54	1,79
TA424	M	82,85	77,21	81,35	76,88	75,91	78,15	78,72	2,75
	K	81,28	76,35	77,84	75,23	76,18	76,25	77,18	2,17
TA4,24,72	M	80,18	78,14	76,13	74,62	77,28	75,82	77,02	1,96
	K	74,81	74,35	75,21	78,17	78,91	78,11	76,71	2,13
A4,24,72	M	77,82	76,91	79,86	76,28	77,64	75,81	77,39	1,43
	K	-----							