



T.C
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**TRAVMATİK BEYİN HASARI SONRASI OLUŞAN
İMMÜNOLOJİK, HİSTOLOJİK VE OKSİDATİF
DEĞİŞİKLİKLER AÇISINDAN BETA-GLUKAN VE
LEVETİRASETAMIN ETKİLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Serkan BİCAN

**ACİL TIP ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
YRD.DOÇ.DR.MEHMET EDİZ SARIHAN**

**MALATYA
MART –2017**

TEŞEKKÜR

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı'nda hazırlamış olduğum tıpta uzmanlık tezimin seçimi ve yürütülmesinde bana ışık tutup yol gösteren uzmanlık eğitimim süresince engin tecrübe ve bilgisinden en üst düzeyde yararlandığım, her türlü konuda yardım ve desteğini esirgemeyen tez danışmanımsayın Yrd. Doç. Dr. M. Ediz SARIHAN ve Anabilim Dalı Başkanımız Doç. Dr. Hakan OĞUZTÜRK başta olmak üzere, uzmanlık eğitimim süresince bilgi, birikim ve deneyimlerini aktararak bu disiplinde yetişmemi sağlayan sayın hocalarım Doç. Dr. Neslihan YÜCEL'e, Doç. Dr. M. Gökhan TURTAY'a ve Yrd. Doç. Dr. Şükrü GÜRBÜZ'e teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Biyokimyasal ve immunolojik çalışmalarımı büyük bir özveriyle sonuçlandıran, istatistiki çalışmalarımı yapan, tez çalışmam boyunca her konuda yardım ve desteğini esirgemeyen Farmakoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi sayın Doç. Dr. Osman ÇİFTÇİ'ye, histopatolojik incelemeleri büyük bir titizlikle sonuçlandıran Histoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi sayın Yrd. Doç. Dr. Aslı TAŞLIDERE'ye, kafa travması deney modelini hassasiyetle uygulayan Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. M. Namık ÖZTANIR'a, tez çalışmalarımın her aşamasında desteğini gördüğüm Farmakoloji Anabilim Dalı Arş. Gör. Neşe Başak TÜRKMEN'e, Türkiye Cumhuriyeti İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Projeleri koordinasyon birimine 2015/44 nolu projeme vermiş olduğu maddi destekten dolayı, uzmanlık eğitimim süresince acil serviste birlikte çalıştığım mesai arkadaşlarıma, hemşirelere, sağlık memurlarına, yardımcı sağlık personeline, sekreterlere, acil servis güvenlik ekibine, her zaman desteğini gördüğüm ve benim bu günlere gelmemde büyük emek veren annem Nesrin BİCAN ve babam Bünyamin BİCAN başta olmak üzere tüm aileme, asistanlığım süresince her türlü zorlukta yardımını ve desteğini esirgemeyen hayat arkadaşım sevgili eşim Zeynep BİCAN'a, bu zorlu eğitim sürecinde büyüdüğünü göremediğim canım oğlum Rüzgar Yusuf BİCAN'a

Sonsuz teşekkür ederim...

ÖZET

Travmatik Beyin Hasarı Sonrası Oluşan İmmünolojik, Histolojik ve Oksidatif Değişiklikler Açısından Beta-glukan ve Levetirasetamın Etkilerinin Karşılaştırılması

Amaç: Bu çalışmadaki amacımız ratlarda oluşturulan kafa travması sonrası antiepileptik ajan olan Levetirasetamın ve literatürde bu konuda yeterli bilgi bulunmayan Beta-glukanın; immünolojik, histolojik ve oksidatif değişikliklere karşı oluşan etkilerinin karşılaştırılmasıdır.

Materyal ve Metod: Bu çalışmamızda 6-8 haftalık, 250-300 gr. ağırlığında 32 adet Sprague-Dawley cinsi erkek rat kullanıldı. Bütün ratlara hazırlanan kafa travması modeli düzeneğinde parietal bölge üzerine 1 metre yükseklikten 90 derece açıyla, 450 gr. ağırlık düşürerek, kapalı kafa travması oluşturuldu. Ratlar her grupta sekizer rat olacak şekilde dört grupta incelendi. 1.gruba kafa travması yapıp, serum fizyolojik, 2. gruba kafa travması yapıp Levetirasetam 150 mg/kg dozunda, 3. gruba kafa travması yapıp Beta-glukan 50mg/kg dozunda, 4. gruba kafa travması yapıp Levetirasetam 150 mg/kg dozunda ve Beta-glukan 50 mg/kg dozunda, gavaj olarak, günde 1 defa 20 gün boyunca verildi. Yirmi gün sonunda ratlar dekapite edilerek alınan kan örnekleri biyokimyasal açıdan doku örnekleri de immunohistokimyasal ve histopatolojik açıdan incelendi.

Bulgular: Travma sonrası serum sitokin düzeyleri kontrol grubunda, Levetirasetam, Beta-glukan ve Levetirasetam + Beta-glukan verilen gruplarda artış gösterdi. Genel olarak Levetirasetam, Beta-glukan ve Levetirasetam + Beta-glukan verilen gruplarda sitokin düzeyleri kontrol grubuna göre düşük gözlemlendi ve Levetirasetam + Beta-glukan grubunda tüm gruplarda rakamsal olarak en düşük sitokin seviyeleri gözlemlendi. Travma oluşturulan ratlarda oksidatif hasarın göstergesi olan tiyobarbitürat reaktif maddeler (TBARS) düzeyinin kontrol grubunda diğer tüm gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttığı tespit edildi ve ayrıca bu grupta antioksidan savunma sistemi elemanları olan, indirgenmiş glutatyon (GSH), süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GPx) ve katalaz (CAT) düzeylerinde istatistik olarak anlamlı düzeyde azalma olduğu belirlendi ($P<0.01$). İlaçla yapılan tedaviler sonrası tüm ilaç gruplarının anlamlı düzeyde GSH, SOD, CAT ve GPx düzeylerini

arttırdığı saptandı ve bununla birlikte SOD ve GPx düzeylerinde en fazla yükseliş Levetirasetam + Beta-glukan grubunda olduğu gözlemlendi.

Sonuç: Çalışmamızda ratlarda yapılan kafa travması sonrası histolojik, immunolojik ve biyokimyasal parametreler açısından Levetirasetamın ve Beta-glukanın tek başlarına uygulandıklarında immunolojik, histolojik ve oksidatif değişiklikler açısından nörolojik iyileşmede faydalı oldukları, ancak en yararlı bulguların kafa travması sonrası Levetirasetam ile Beta-glukanın birlikte uygulanan grupta olduğu tespit edildi.

Anahtar Kelimeler: Kafa Travması, Beta-glukan, Levetirasetam



SUMMARY

Comparison Of The Effects Of Beta-glucan And Levatiracetam With Respect To Immunologic, Histologic And Oxidative Changes After Traumatic Brain Injury

Objective: Our objective in this study is to compare effects of antiepileptic agents beta-glucan, which has inadequate information in literature, and levatiracetam; immunologically, histologically and in response to oxidative stress after head trauma in rats.

Materials and Methods: In this study, we used 32 Sprague-Dawley male rats, ranging between 6-8 weeks age and 250-300 grams weight. Our head trauma model setup consisted of a 450 g mass, dropped from a height of 1 meter with 90 degrees angle, on to the parietal region and thereby resulting in a closed head trauma. Rats were grouped into 4 separate groups with each containing 8 rats. First group were subjected to head trauma and given saline; second group were subjected to head trauma and given levatiracetam at a 150 mg/kg dose; third group were subjected to head trauma and given Beta-glucan at a 50 mg/kg dose; fourth group were subjected to head trauma and given Levatiracetam at a 150 mg/kg dose and Beta-glucan at a 50 mg/kg dose; orogastric gavaj, once a day for 20 days. After 20 days, rats were decapitated and blood samples taken were inspected biochemically; tissue samples were inspected immunohistochemically and histopathologically.

Results: Serum cytokine levels were increased after trauma in; control, Levatiracetam, Beta-glucan and Levatiracetam + Beta-glucan groups. Generally, cytokine levels of Levatiracetam, Beta-glucan and Levatiracetam + Beta-glucan groups were lower, compared to control group with Beta-glucan + Levatiracetam group having lowest cytokine levels. As an indication of oxidative injury Tiyobarbiturate reactive species (TBARS) level was significantly higher after trauma in control group, compared to others and also members of antioxidant defense system; reduced glutathione (GSH), superoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GPx), and catalase (CAT) were all reduced significantly ($P < 0.01$). After treatment with medication, all medication groups showed elevated GSH, SOD, CAT and GPx levels and highest increase in SOD and GPx was in Levatiracetam + Beta-glucan group.

Conclusions: We found that after head trauma in rats, from a perspective of histologic, immunologic and biochemical parameters, Levatiracetam and Beta-glucan were beneficial in neurologic recovery on their own immunologically, histologically and with respect to oxidative changes; but the best results were acquired in the group that were given Levatiracetam and Beta-glucan together.

Key Words:Head Trauma, Beta-glucan, Levatiracetam



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET	ii
SUMMARY.....	iv
İÇİNDEKİLER	vi
TABLO DİZİNİ.....	ix
ŞEKİL VE GRAFİKLERİN DİZİNİ.....	x
RESİMLERİN DİZİNİ	xi
KISALTMALAR.....	xii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. KAFA TRAVMASI.....	3
2.1.1. Kafa Travmalarının Epidemiyolojisi	3
2.1.2. Kafa Travmalarının Fizyopatolojisi.....	4
2.1.2.1 Nöronal dokuda oluşan süreç.....	4
2.1.2.2 Vasküler Dokuda Oluşan Süreç:.....	5
2.1.2.3 Kan-Beyin Bariyerinde Oluşan Süreç ve Beyin Ödemi:	6
2.1.2.4 İnflamatuar Süreç:.....	6
2.1.3 Primer Beyin Hasarı.....	7
2.1.4 Kafa travmasının değerlendirilmesi.....	9
2.1.5 Kafa travmalarında tedavi.....	10
2.1.5.1. Enzimatik olan antioksidan sistemler	11
2.1.5.2. Non-Enzimatik antioksidan sistemler	12
2.1.6 Sekonder Beyin Hasarı	12
2.1.6.1 Sekonder Beyin Hasarında Temel Biyolojik Mekanizmalar	13

2.1.6.1.1. Eksitotoksisite ve Kalsiyum Bağımlı Hücre Hasarı	14
2.1.6.1.2. Metabolik Disfonksiyon ve Laktat	16
2.1.6.1.3. Enflamasyon	16
2.1.6.1.4. Oksidatif Hasar	18
2.1.6.1.5. Apoptozis	18
2.2. SİTOKİNLER	20
2.3. LEVETİRASETAM	21
2.3.1. Etki mekanizması	22
2.3.2. Farmakolojik özellikleri	22
2.3.3. Endikasyonları	22
2.3.4. Etkileri	23
2.4. Beta-Glukan	23
2.4.1 β -Glukanın Temel İmmuno-Farmakolojik Fonksiyonları	24
3. MATERYAL VE METOD	25
3.1. Materyaller	25
3.1.1. Deney Hayvanları	25
3.1.2. Deney Grupları	26
3.1.3. Travma aleti	26
3.1.4. Ratların hazırlanması	27
3.1.5. Kafa travmasının oluşturulması:	27
3.2. Metod	27
3.2.1. Örneklerin Alınması ve Hazırlanması	27
3.2.2. Homojenatların Hazırlanması	28
3.2.3. Doku TBARS Düzeylerinin Ölçümü	28
3.2.4. Doku MDA Düzeylerinin Ölçümü	28

3.2.5. Doku SOD Aktivitesi Ölçümü.....	29
3.2.6. Doku GPx Aktivite Ölçümü	29
3.2.7. Doku CAT Enzim Aktivitesinin Ölçümü	29
3.2.8. Doku GSH Ölçümü.....	30
3.2.9. Doku Protein Ölçümü	30
3.2.10. Histolojik İncelemeler.....	30
3.2.11. İstatistiksel Analizler	31
4. BULGULAR.....	32
4.1. İMMUNOLOJİK BULGULAR	32
4.2. BİYOKİMYASAL BULGULAR.....	36
4.3. HİSTOPATOLOJİK BULGULAR	37
5. TARTIŞMA.....	44
6. SONUÇ.....	48
7. KAYNAKLAR	49

TABLO DİZİNİ

Tablo 2.1. Glasgow Koma Skalası	9
Tablo 3.1. Ratlara Verilen Yemin Bileşimi	25
Tablo 4.1. Ratlarda Tnf- α , IL-4, IL-6 ve IL-1 beta düzeyleri.....	32
Tablo 4.2. Ratlarda TBARS, SOD, CAT, GSH ve GPx düzeyleri.....	37



ŞEKİL VE GRAFİKLERİN DİZİNİ

Şekil 2.1. Sekonder hücre hasarında gelişen biyolojik mekanizmalar	19
Grafik 4.1. Rat gruplarında ölçülen IL-1 beta düzeyleri.....	33
Grafik 4.2. Rat gruplarında ölçülen IL-4 düzeyleri.....	34
Grafik 4.3. Rat gruplarında ölçülen IL-6 düzeyleri.....	35
Grafik 4.4. Rat gruplarında ölçülen Tnf- α düzeyleri.....	36



RESİMLERİN DİZİNİ

Resim 4.1. Kontrol grubunda beyin dokusunda piamater tabakasındaki histopatolojik bulgular.....	39
Resim 4.2. Travma + Levetirasetam grubunda beyin dokusunda piamater tabakasındaki histopatolojik bulgular.....	40
Resim 4.3. Travma + Beta-glukan grubunda beyin dokusunda piamater tabakasındaki histopatolojik bulgular.....	41
Resim 4.4. Travma + Levetirasetam + Beta-glukan grubunda beyin dokusunda piamater tabakasındaki histopatolojik bulgular.....	42
Resim 4.5. Kontrol grubunda beyincik dokusundaki histopatolojik bulgular.....	42
Resim 4.6. Travma + Levetirasetam, Travma + Beta-glukan ve Travma + Levetirasetam + Beta-glukan gruplarında beyincik dokusu ve Purkinje hücrelerinde histopatolojik bulgular.....	43

KISALTMALAR

ATP	: Adenozin trifosfat
AMPA	: Amino 3-Hidroksi 5-Metil 4-Isoxazole Propiyonik Asid
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
CAT	: Katalaz
DFO	: Desferoksamin
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
DNA	: Deoksi ribonükleik asit
DAH	: Diffuz aksonal hasar
DTNB	: 5,5'-ditiyo-bis 2-nitrobenzoik asit
EAA	: Eksitatör aminoasitler
eNOS	: Nitrik oksit sentetaz
FDA	: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
β -Glukan	:Beta Glukan
GABA	: Gamma-aminobutirik asit
GPx	: Glutasyon Peroksidaz
GKS	: Glaskow koma skoru
GSHrd	: Glutasyon Redüktaz
GST	: Glutasyon S-Transferaz
GSH	: İndirgenmiş glutasyon
GSSG	: Yükseltgenmiş glutasyon
Ig	: İmmüoglobülin
IFN- γ	: İnterferon- γ
IL-1	: İnterlökin-1
IL-4	: İnterlökin-4
IL-6	: İnterlökin-6
IL-10	: İnterlökin-10
IL-1R	:İnterlökin-1 Reseptörü
iNOS	: İnflamatuar nitrik oksit sentetaz
İNÜ-DEHÜM	: İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Araştırma Merkezi

KBB	: Kan beyin bariyeri
KİB	: Kafa içi basıncı
KİBAS	: Kafa içi basınç artışı sendromu
Lev	: Levetirasetam
LP	: Lipopolisakkarit
MDA	: Malondialdehit
NBT	: Nitroblue tetrazolium
NK	: Naturel killer
NMDA	: N-Metil D-Aspartat
nNOS	: Nöronal kaynaklı olan nitrit oksit sentetaz
NO	: Nitrik oksid
OAKB	: Ortalama arteriyel kan basıncı
ROT	: Reaktif oksijen türleri
SOD	: Süperoksit dismutaz
SOR	: Serbest oksijen radikalleri
SPB	: Serebral parsiyel basınç
SSS	: Santral sinir sistemi
SV2A	: Sinaptik vezikül proteini 2A
TBARS	: Tiyobarbitürat reaktif maddeler
TBH	: Travmatik beyin hasarı
TGF- β	: Transforme edici (dönüştürücü) büyüme faktörü beta
Tnf- α	: Tümör nekroz faktör alfa
VEGF	: Vasküler endotelial büyüme faktör

1. GİRİŞ

Bütün ülkelerde sağlık sorunları içerisinde travmalar önemli bir yere sahiptir. DSÖ (Dünya Sağlık Örgütü) tahminlerine göre her yıl 3,5 milyon insan dünyada travmadan dolayı (kaza ve şiddet nedenli) hayatını kaybetmektedir (1). Genç erişkin nüfusta (0–44 yaş arası) travma en önemli mortalite sebeplerindedir (2). Gelişmiş ülkelerde kafa travmaları halen travmaya bağlı ölümlerin en önemli nedenlerinden birisidir (3). Dünyada kafa travmaları en sık trafik kazaları sonucu oluşur Türkiye’de de travmaların % 60–68’i trafik kazaları sebebiyle meydana gelir ve trafik kazalarından sonra sırasıyla en sık düşmeler, silahla yaralamalar sonucu görülür (4). Travma sonrası ölüm nedenleri arasında kafa travmaları ülkemizde 3. sırada bulunmaktadır (1,3,5).

Travma sonrasında santral sinir sisteminde (SSS) birincil olarak primer beyin hasarı oluşmaktadır. Primer hasar, tek başına kafa travması sonrası meydana gelen hasardan sorumlu değildir. Sekonder beyin hasarı, primer beyin hasarından sonra ortaya çıkan birçok karmaşık fizyopatolojik olaylara bağlı olarak saatler veya günler sonra görülür. Sekonder hasarın travmatik beyin hasarı (TBH) olan hastalarda prognozu kötü yönde etkilediği gösterilmiştir. Nörotransmitter salınımı, gen aktivasyonu, kalsiyum bağımlı hücre hasarı, serbest radikal oluşumu, mitokondrial disfonksiyon ve enflamasyon sekonder hasarda görevli mekanizmalar arasında bulunmaktadır (6).

Travma sonucu beyinde antioksidan mekanizmalar arasında dengelerin bozulmasıyla ortaya çıkan serbest oksijen radikalleri (SOR) ile oluşan lipid peroksidasyonu (LP) sekonder beyin hasarının önemli bir bölümünü meydana getirmektedir. SSS’de travma veya iskemi sonucu meydana gelen klinik ve histopatolojik olayları; serbest oksijen radikal engelleyicilerinin, tedavi edici etkileri ile olumlu şekilde etkilediği bildirilmiştir. Böylece morbidite ve mortalitenin düşmesi mümkün olabilir (7).

SOD, GPx ve CAT gibi antioksidanlar serbest oksijen radikal engelleyicileridir (8).

Nörolojik sekellerinin varlığı ve epilepsi kafa travmasının ciddiyetini göstermektedir ayrıca kafa travması sebepli beyin hasarlanmasına sekonder gelişen,

tekrarlayan epileptik nöbetler olarak belirtilen postravmatik epilepsi kafa travması neticesinde herhangi bir zamanda meydana gelebilen bir durumdur (9).

Antiepileptik ilaç olan fenitoinin üzerinde pek çok çalışma yapılmış, epilepsi tedavisinde faydalı olduğu kanıtlanmıştır ve erken posttravmatik epilepsi profilaksi tedavisi için kullanılması tavsiye edilmiştir (10). Antiepileptiklerden levetirasetamın (Lev), travmatik beyin hasarı sonrası meydana gelen epileptik nöbetin profilaktik tedavisinde kullanılması araştırılmış ve Lev'in de fenitoin gibi travma sonrası epilepside faydalı etkinlik gösterdiği tespit edilmiştir (11). Ayrıca Lev kullanımında yan etkilerin daha az izlenmesi sebebiyle bu ilacın fenitoine alternatif olabileceği söylenmiştir (11). Günlük Lev tedavisinin, travmatik beyin hasarı sonrasında nörolojik iyileşmenin moleküler, histolojik ve davranışsal alanları üzerinde faydalı etkileri gösterilmiştir (12).

Beta glukan ise kafa travmalarında henüz tam anlamıyla araştırılmamış antioksidan, antiinflamatuvar etkileri olan yeni nesil bir ilaçtır.

1.1. Amaç

Projenin amacı kafa travmalı ratlarda tedavilerinde kullanılacak Beta glukan ve Levetirasetamın beyin dokusu üzerine antiinflamatuvar, antioksidan, antiödem etkilerinin karşılaştırılması, tedavinin monoterapi etkinliği, politerapi etkinliği, tedavinin faydalı, faydasız veya etkisiz olduğu gösterilmeye çalışılacaktır. Ve sonuç olarakta acil servislere kafa travması ile başvuran hastaların tedavi protokollerinin düzenlenmesi ve kafa travması ile oluşan ciddi morbidite ve mortalitenin uygulanacak bu tedavi protokolüyle önüne geçilmesine ışık tutulmaya çalışılacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KAFA TRAVMASI

Kafa travmaları uzun süre tedavi ve bakım gerektiren öldürücü, sakat bırakıcı patolojik bir durumdur. Kafa travmalarının insidansı ve buna bağlı mortalite ve morbidite riski her gün daha fazla hızlanan hayat şartlarında giderek artmaktadır. Kontüzyondan ağır koma ve ölüme varan seviyelerde mekanik kafa travmasının sonuçları değişmektedir. Glaskow koma skoru (GKS) ≤ 8 gelirse hasta, ağır kafa travması düşünülmektedir. Mortalite oranı bu hastalarda (yaşlı hastalarda daha fazla olmak üzere) %30-50 oranında değişmektedir. TBH sonucu gelişen ölümlerin yaklaşık %90'ı ilk 48 saat içinde oluşmakta ve bunun genellikle kontrolsüz kafa içi basınç artışı sendromuna (KİBAS) ve beyin sapı herniasyonuna bağlı olduğu düşünülmektedir (13).

Yaklaşık 300 milyon kişinin yaşadığı ABD'de her yıl yaklaşık 1,4 milyon insan TBH geçirmekte, bunların 1,1 milyonu hastanelerin acil polikliniklerine başvurmakta, 235,000 hasta yatırılmakta ve de 50,000 hasta kaybedilmektedir (15)

Ülkemizde yapılan bir çalışmada, 2006 yılı boyunca acil polikliniğine kafa travması nedeniyle başvuran 1787 olgudan kliniğe yatırılan 430 olgu değerlendirilmiş, TBH'nın en sık iki nedeninin yüksekte düşme (%40) ve motorlu taşıt kazaları (%37) olduğu gözlenmiştir (14)

2.1.1. Kafa Travmalarının Epidemiyolojisi

Hayatın erken dönemlerinde meydana gelen kafa travmaları ölüm ve sakatlıkların en yaygın sebebidir. Erkeklerde kadınlardan 2-4 kat daha fazla görülür ve sıklıkla 15-30 yaşları arasındaki insanları etkilemektedir. Kafa travması her 15 saniyede bir ve kafa travmasına bağlı ölüm 12 dakikada bir görüldüğünden, her gün acil doktorları, bu tip hastalarla karşılaşmaktadır. Kafa travması bütün travma ölümlerinin %50'sinde birliktelik göstermektedir (16).

Kafa travmasına bağlı hastanedeki ölümlerin 2/3'ü ilk 24 saat içinde olmakta, ölümlerin %50'si ise hastaneye ulaşmadan gelişmektedir. Bu ölümlerden sekonder beyin hasarına bağlı ölümlerin %90'ı kontrol edilemeyen kafa içi basınç artışı ile ilgili iken 1/3'ü primer beyin hasarı sebebiyledir (17).

2.1.2. Kafa Travmalarının Fiziopatolojisi

Dokularda kafa travmaları sonucu ortaya çıkan patofizyolojik değişiklikleri řu şekilde sınıflayarak değerlendirebiliriz.

1) Nöronal dokuda oluşan süreç

a) Akson

b) Sinaptik aralık

2) Vasküler dokuda oluşan süreç

3) Beyin ödemi ve Kan-beyin bariyerinde oluşan süreç

4) İnflamatuvar süreç

Travmatik beyin yaralanmaları sonucu beyin dokusunun, beyindeki vasküler yapıların ve kafatası kemiklerinin mekanik olarak distorsiyonu klinik tablonun oluşmasına neden olur. Bu mekanik distorsiyonun lokalizasyonu ve şiddeti ile travmanın diffuz veya fokal olduğu belirlenir. Primer travmatik etkiler, travmada etkilenen yapılara bağlı olarak beyin vasküler dokusu, nöronal dokusu veya her ikisini de kapsar. Bu etkiler daha geç ortaya çıkan sekonder olaylar ile etkilenebilirler. Afferent sinir impulslarında kesilme ve eliminasyon gibi geç ortaya çıkan ikincil etkiler gecikmiş hücre ölümü ile neticelenebilir. İskemi, beyin ödemi, artımış kafa içi basıncı sekonder olaylardır. Fokal beyin yaralanmalarında lokal kitle etkisi meydana getiren travmatik kontüzyon veya hematomlar beyinde herniasyonlara, şifte ve beyin sapı basılarına neden olur (18).

2.1.2.1 Nöronal dokuda oluşan süreç

a) Akson:

Aksonlarda kısmi hasarlanmaların daha çok olup aksonların tamamen yırtılmasının çok az olduğu son yıllarda yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir. Darbenin etkisi temel olarak Ranvier nodunda gerilmelere neden olur ve bu gerilme çoğunlukla tam bir hasarlanma ile sonuçlanmaz ve gelişen diğer fiziopatolojik olaylar sonucu ya ikincil olarak aksotomiye dönüşür veya iyileşerek normal fonksiyonel yapıya geçer bazen de bu nodal gerilme hızlı bir aksonal hasarlanma ile sonuçlanabilir (18).

b) Sinaptik Aralık:

Direkt travmanın etkisiyle, deneysel olarak yapılan kafa travması çalışmalarında birçok nörotransmitter seviyelerinde değişiklikler olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmalarda özellikle ekstrasellüler potasyumun ve eksitatör aminoasitlerin (EAA) bu bölgede 3-4 kat fazla miktarda olduğu gösterilmiştir. Travmanın üzerine iskemik olaylarda eklendiğinde 50-60 kat eksitatör aminoasitlerde artış görülebilmektedir. Postsinaptik aralıkta birtakım reseptörlere bağlanarak, EAA'ler etkilerini göstermektedirler. EAA'ler, bu reseptörlerden olan N-Metil D-Aspartat (NMDA) reseptörlerin kendisine bağlanması ile nöronda depolarizasyona neden olarak hücre içerisine sodyum ve kalsiyum girişine neden olur. Hücre için temel fonksiyonlar olan mitozun başlaması, regülasyonu, büyüme, sekresyon, motilite gibi işlevleri düzenleyen kalsiyum iyonları yaşamın temel mesajcıları olarak kabul edilir; fakat kontrolden çıktığında özellikle nöronlar için ölümcül olur. Hücre içinde bulunan proteaz, fosfolipaz ve lipazları aktive eden travmadan sonra oluşan, hücre içindeki kalsiyum miktarlarındaki artış hücre lipidlerin, proteinlerinin ve deoksiribonükleik asit (DNA)'nın sindirilip parçalanmasına neden olur. Hidroksil yapımını posttravmatik EAA'lerin artışı arttırmaktadır. Ayrıca kalıcı nöronal hasarlanmaya, artmış hücre içi kalsiyumun da sebep olduğu fosfolipaz aktivitesi nedeniyle artmış araşidonik asitlerin yıkımı ve bunun sonucunda oluşan serbest radikallerin LP'sine de sebep olur (18).

2.1.2.2 Vasküler Dokuda Oluşan Süreç:

Nöral, glial dokuda olabileceği gibi primer travma ile mekanik hasarlanma doğal olarak vasküler yapılarda da görülebilir. Beyin kan akımındaki azalma, bu yaralanmalar sonucu meydana gelen intraserebral kanama ve kontuzyonların etrafındaki dokuda ciddi boyutlarda görülmektedir. İyonik homeostazisi sağlayacak olan enzimlerin çalışmadığı ve bu noktadan itibaren laktatın artmasından hücrede asidozise ve kalsiyum üzerinden hücrenin yıkımına kadar uzanan süreç kan akımı 18 ml/100 gr/dk'nın altına düştüğünde görülmektedir. Aslında posttravmatik erken dönemlerde hasarlanan hücrelerde aşırı derecede enerji isteği olmasına, travmanın direkt etkisi ile oluşan iyonik dengenin bozulması ve bunun sonucunda oluşan dengesi bozuk ortamın düzeltilmesi sebep olur. Bu dokudaki hasarlanma, bölgesel kan akımında azalma oluşmasıyla birlikte artan

enerji ihtiyacının giderilememesi veya anaerobik glikoliz ile giderilebilmesi neticesinde daha fazla artar (18).

2.1.2.3 Kan-Beyin Bariyerinde Oluşan Süreç ve Beyin Ödemi:

Ağır kafa travmalı olguların tamamına yakınında, orta şiddetteki kafa travmalarında ise %5-10 oranında beyin ödemi oluşur. Travmanın oluşturduğu mekanik etkiye bağlı olarak kan-beyin bariyerindeki orta ağırlıklı moleküller için olan geçici açılma sonucu ekstrasellüler volümde artış posttravmatik ilk 30 dakika içerisinde olur. Ekstrasellüler mesafe posttravmatik 1. saatten sonra hızlı bir şekilde küçülerek hücre içerisinde su molekülleri birikmeye başlar. Bu sırada sekonder gelişen iskemi sebebi ile iyonik hemostazın tekrar sağlanamaması veya oluşan glikozun mikrosirkülasyona ulaşmaması hücre içi ödemin daha da fazla oluşmasına sebep olur (18).

KBB bütünlüğünün bozulmasıyla damar içi hidrostatik basınç, plazma ve türevlerini hücreler arası boşluğa sürükler ve bu geçiş suyu da beraberinde taşır ve vazojenik ödem oluşur. Oluşma, yayılma, dengelenme ve çözülme olarak üç dönemi vardır. Birikim daha çok beyaz cevherde olur (19).

İskemiye takiben sinaptik aralıkta biriken eksitatuar aminoasitlerin ilgili reseptörleri aşırı uyarmasıyla gliyal hücre membranında bulunan Na^+/K^+ iyon pompası durmakta ve hücrede Na^+ ve Ca^{++} birikimi olmaktadır. Na^+ 'u su izlemekte ve Ca^{++} artısında hücre içinde destrüktif mekanizmaları harekete geçirmektedir. Sonuçta gliyal hücre zarında iyon alısvetisi durmasını takiben hücreler arası boşlukta Na^+ ve su birikmektedir ve sitotoksik ödem oluşmaktadır. İntersitisyel ödem vazojenik ödemden, ödem sıvısının BOS özelliğinde olması ve KBB'nin sağlam olmasıyla ayrılır. Sistemik hipertansiyon ve serebroventriküler oteoregülasyonun bozulması sonucu hidrostatik ödem oluşur. Plazma ozmolaritesi çeşitli nedenlerle düşerse artan ozmotik basınç farkıyla su beyin dokusuna geçer ve osmotik ödem gelişir (20).

2.1.2.4 İnflamatuar Süreç:

Posttravmatik inflammatuar yanıt, kafa travmalarında travma sonrası hemen ortaya çıkan fiziksel hasarlanmayı takiben devam eden ikincil doku hasarlarına neden olan olaylar zincirinin bir halkasını oluşturur. Primer travmanın yol açtığı doku

hasarlarının ortamdaki uzaklaştırılma isteği bu yanıtın temel kaynağı olmaktadır. Nötrofillerin dokuya infiltrasyonu bu işlem sırasındaki en önemli noktadır. Bu infiltrasyonda inflamatuvar medyatörlerin üretimi, sellüler adheziv moleküllerin salgılanması, yüzeyel antikoagülan mekanizmaların bozulması ile oluşan endotel hücre hasarlanması ile tetiklenir. Serbest radikaller nötrofillerin aktive olmaları neticesinde salgılanır ve proteazlar açığa çıkar. Kan-beyin bariyerini bozan bu mekanizmalar vasküler yapılarda hasarlanmalara neden olarak beyin ödemeine sebep olur. Bu oluşum içerisinde aslında vasküler yapının tonitesinde etkili olan, nöronlar arasında iletişimi sağlayan ve pıhtı oluşumu ile nötrofiller üzerinde toplayıcı etkisi olan nitrik oksid (NO) yer alır. Nitrik oksidi sentezleyen enzimlerden olan endotelyal kaynaklı nitrik oksit sentetaz (eNOS), kafa travmaları sonrası ortamda oluşan serebral mikrosirkülasyonda vazodilatatör etki ile prognozu iyileştirici etkide sorumlu iken serbest radikaller oluşturarak mitokondrial fonksiyonları bozan ve DNA yıkımı ile direkt hücre ölümlerine sebep olanlar ise nöronal kaynaklı olan (nNOS) ve inflamatuvar olaylarda indüklenen inflamatuvar nitrik oksit sentetaz (iNOS) enzimleridir (18).

Kafa travması sonucu meydana gelen yaralanmalar primer beyin hasarı (birincil yaralanma) ve sekonder beyin hasarı (ikincil yaralanma) şeklinde iki grupta sınıflandırılmaktadır (21).

2.1.3 Primer Beyin Hasarı

Makroskopik düzeyde bakıldığında primer beyin hasarında; beyaz madde yollarında kopma, intraserebral veya ekstraserebral hematomlar, fokal kontüzyonlar ve diffüz ödem görülebilir. Hücresel düzeyde ise, membranlarda küçük deliklerin oluşması, proteinlerde yapısal değişiklikler ve iyon kanallarından sızıntılar gibi erken sinir hasarı bulguları ilk hasardan dakikalar ya da saatler sonra meydana gelir. Mikrohemorajilere şiddetli yırtılmalar neden olabilir.

Primer beyin hasarı patofizyolojik açıdan diffüz ve fokal olarak ikiye ayrılmaktadır. Kubbe ve kaide kırıkları gibi kafatası kırıkları, kontüzyon ve hematomlar fokal beyin hasarında görülür (6).

Morbidite ve mortaliteyi, fokal travmalarda esas olarak travmanın büyüklüğü ve lokalizasyonu etkiler. Motorlu araç yaralanmaları ise diffüz aksonal hasarların sıklıkla

nedenidir. Diffüz aksonal hasar beyaz cevherde diffüz dejenerasyona yol açar ve beyin ile beyin sapı boyunca aksonlarda morfolojik ve fonksiyonel hasarla karakterizedir (22).

Diffüz aksonal hasar ve fokal hasarlar klinik pratikte sıklıkla birlikte görülürler (23).

Kafa travmalarının aşağıdaki gibi sınıflaması bulunmaktadır (24).

Skalp yaralanmaları

Künt travmalarda ezilme ve sıyrıлма şeklinde yaralanma olabileceği gibi şiddetli travmalarda parçalanma ve hatta kranyum üzerinden tamamen sıyrıлма şeklinde ciddi yaralanmalar olabilir. En sık görülen skalp yaralanması laserasyon veya avuzyon şeklinde olmaktadır (24).

Kafatası kırıkları

Kafatası kırıkları lineer, komünike veya çökme kırıkları şeklinde olabilir. Kırıkların üstünde uzanan bir laserasyonun varlığına veya kırıkların paranasal sinüslere ya da orta kulağa uzanımına göre, açık veya kapalı kırıklar olarak daha ileri bir sınıflaması yapılabilir (24).

Kafa içi hasarlanmalar

- a-**Kommosyo serebri
- b-**Kontüzyon ve laserasyon
- c-**Epidural hematom
- d-**Subdural hematom
- e-**İntraserebral hematom
- f-**Beyin ödemi

Kranyumun penetran yaralanmaları

Enfeksiyon

Sık görülmeyen yaralanmalar

- a-**Arter yaralanmaları
- b-**Travmatik anevrizmalar

- c-Travmatik kortiko kavernöz fistül
- d-Serebrospinal sıvı fistülleri
- e-Pnömatosel
- f-Leptomeningeal kist

2.1.4 Kafa travmasının değerlendirilmesi

Beyin harabiyetinin şiddetini pratik olarak en iyi gösterdiği kabul edilen GKS kullanılmaktadır (Tablo 1) (18). Canlılık ve serebral korteksin fonksiyonlarını GKS belirler.

GKS; hastaların hafif, orta ve ağır olarak sınıflandırılmasına olanak verir (18).

13-15 puan: Minör kafa travması

9-12 puan: Orta şiddette kafa travması

8 puan ve altı: Ağır kafa travması olup, komayı ifade eder.

3 puan: En kötü durumdur.

Tablo 2.1. Glasgow Koma Skalası

Göz açma (G)	Skor	Motor cevap (M)	Skor	Sözel cevap (S)	Skor
Kendiliğinden	4	Emirlere uyar	6	Oryante	5
Sesli uyarıyla	3	Ağrıyı lokalize eder	5	Konfüze	4
Ağrılı uyarıyla	2	Ağrı ile çeker	4	Uygunsuz cevap	3
Cevap yok	1	Fleksör cevap	3	Anlaşılmas ses	2
		Ekstensör cevap	2	Cevap yok	1
		Cevap yok	1		

Hafif (Minör) kafa travmaları hastanın giriş GKS ölçümü 13-15 olan, geçici hafıza kayıplarının olabildiği, travma anında sommolans, konfüzyon ve oryantasyon bozukluğunun görülebildiği fakat hemiparezi gibi fokal nörolojik defisitlerin görülmediği bir klinik durumdur. Hastanın giriş GKS 9 ile 13 arasında olduğunda orta kafa travması olarak tanımlanmaktadır. Bu hastalar komatöz değildir. Ancak kelimeleri konuşmada, göz açmada veya komutları takip etmede yetersizlik tanımlanmıştır. Orta şiddetli kafa travması beyin parankiminde kontüzyon ve laserasyonları, kafatası kırıkları

ve bazen DAH kapsarlar. Bu hastalar başlangıçta dikkatli araştırmayı gerektirirler ve takiplerine daha sonra ara yoğun bakım ünitesinde devam edilmelidir. İyileşme sıklıkla tanımlanan sekeller ile komplike olsa da yaşam prognozları genellikle iyidir. Ciddi (Ağır) kafa travması GKS 8 ve daha düşük olan ciddi hastalardır. Bu hastalar komatöz olarak tanımlanırlar. Hastalar başlangıçta kelimeleri konuşabilir, gözü açık olabilir, komutları izleyebilir ancak hızlıca bilinçleri kapanır. Kritik yaralanmalı hastalar GKS 3 ve 4 olan hastalar olarak tanımlanmıştır, bunların prognozu GKS 5 ve 8 olanlara göre daha kötüdür. GKS’de diğer iki komponente göre motor komponent daha önemlidir. Fleksör veya ekstansör postürde olanların prognozu ağrıyı lokalize edebilenlere göre daha kötüdür (25).

2.1.5 Kafa travmalarında tedavi

Sistemik ve nörolojik dengenin sağlanması ve nörolojik bozulmanın erken tespit edilmesi kafa travmalı hastaların takip ve tedavisindeki iki temel amacı oluşturur. Bunun için üzerinde durulması gereken noktalar; yeterli serebral parsiyel basınç (SPB)’nin temini ve KİB’in düşürülmesi, hipoksi, elektrolit dengesizliği, koagulyasyon bozuklukları, hipotansiyon, epilepsi ve infeksiyon gibi sebeplerden kaynaklanan sekonder beyin hasarının önlenmesi veya azaltılmasıdır (26).

Genel olarak tedavide dolaşımın düzenlenmesi ve ortalama arteriyel kan basıncı (OAKB) takibi, solunumun düzenlenmesi ve arteriyel oksijenizasyon takibi, başın kaldırılması, epilepsi profilaksisi, KİB monitörizasyonu ve BOS drenajı, osmotik tedavi, diüretikler, hipotermi ve antioksidanlar kullanılır.

Serbest radikallerin oluşumu ve bunların meydana getirdiği hücre hasarını önlemek için organizmalar birçok savunma mekanizması geliştirmişlerdir. Bunlar “antioksidan savunma sistemleri” veya kısaca “antioksidanlar” olarak isimlendirilirler. Antioksidanlar, endojen (doğal) ve ekzojen kaynaklı olmak üzere iki ana gruba ayrılabilir gibi, enzim ve enzim olmayanlar şeklinde de sınıflandırılabilirler (27).

Antioksidanlar hücrenin sitozolik ya da membran kısımlarında veya ekstrasellüler ortamda bulunabilirler (28).

2.1.5.1. Enzimatik olan antioksidan sistemler

a) SOD: Süperoksit radikallerinin oksijene ve hidrojen peroksite (H_2O_2) dismutasyonunu katalizleyen bir metalloproteindir. İlk defa Mc Cord ve Fridovich'in araştırmaları ile 1968 yılında bir antioksidan olarak SOD'un önemi, ortaya konulmuştur (29).

Geçirmiş olduğu travma sonucunda organizma biriken süperoksit radikallerini antioksidanlar aracılığıyla temizlemeye ve bu yolla travmaya cevap vermeye çalışır. Organizmanın travmaya cevabı olarak antioksidan bir enzim olan SOD'un artması beklenir. Travmanın şiddetiyle de orantılıdır.

b) GPx: H_2O_2 ve lipid peroksitlerin GSH reaksiyona girerek, H_2O ya ve yükseltgenmiş glutatyon (GSSG) oluşmasını katalizleyen enzimdir.

İlk defa Mills tarafından 1957 yılında bu enzimin varlığı memeli eritrositlerinde tespit edilmiştir. GPx, endotel hücrelerinde özellikle akciğerde etkili bir enzimdir. Enzim aktivitesinin %60-75'i hücrelerin sitoplazmasında, %25-40'ı ise mitokondride bulunur. Eritrositler ve karaciğer aktivitenin en fazla olduğu yerlerdir (30).

GPx, yaklaşık olarak 85000 D molekül ağırlığında, dört eşit subunitten oluşan, mol başına 4 atom selenyum içeren bir enzimdir. Selenosistein enzimin aktif bölgesinde bulunur. İnsan dokularında 2 GPx formu belirlenmiştir:

Se-Bağımlı GPx: Substrat olarak hem H_2O_2 'yi hem de organik hidroperoksitleri kullanır (30).

Se-Bağımsız GPx: Substrat olarak organik hidroperoksitleri kullanır, H_2O_2 yıkımını kataliz etmez (30).

c) Doku CAT: H_2O_2 bir radikal olmamasına rağmen, reaktivitesi en fazla olan reaktif oksijen türü olan OH^\cdot 'in öncüsüdür ve bu nedenle birçok reaktif oksijen türünden daha fazla oksidatif hasara neden olur. CAT, katalitik aktivitesiyle H_2O_2 'yi dekompoze ederek su ve oksijene dönüştürmektedir (9).

d) Glutatyon Redüktaz (GSHrd)

e) Glutatyon S-Transferaz (GST)

2.1.5.2. Non-Enzimatik antioksidan sistemler

a) C Vitamini (Askorbik Asit)

b) E Vitamini: α , β , γ ve δ olarak dört tokoferolün karışımıdır. Doğada en çok bulunan, biyolojik etkisi en fazla olan ve antioksidan etkisi en fazla olan tokoferol α -tokoferoldür. Yapısındaki hidroksil gruplu aromatik halka vitaminin kimyasal olarak aktif kısmını oluşturur. Mitokondri ve mikrozom gibi membrandan zengin hücre kısımlarında E vitamini en yüksek konsantrasyonda bulunur, ayrıca miyokard membranındaki miktarı da fazladır. Serbest radikal etkisinden, hücre membranındaki fosfolipidlerde bulunan çoklu doymamış yağ asitlerini koruyan ilk savunma elemanıdır. Bir molekül E vitamini 100 molekül yağ asiti peroksidasyonunu engelleyebilir. HO^{\cdot} , O_2 , singlet O_2 , lipid peroksit radikallerini ve diğer radikalleri E vitamini temizler. Karbon tetraklorür, etanol, dikuat, parasetamol, kalsiyum deşarjı ve diğer uyarıcılarla oluşan hepatosit peroksidasyonunu α -tokoferol inhibe eder. Deneysel olarak oluşturulan beyin iskemisinde E vitamini seviyesinin azaldığı, reperfüzyonda ise dışardan verilen E vitamininin peroksidatif hasarı önlemede yardımcı olduğu gösterilmiştir (31).

c) Diğer: Karotenoidler, ürik asit, desferoksamin (DFO), melatonin, sistein, albümin, serüloplazmin, haptoglobülinler, transferrin ve laktoferrin, bilirübin, ferritin, mannitol, oksipurinol, probukol .

2.1.6 Sekonder Beyin Hasarı

Sekonder beyin hasarının oluşmasında temel rolü hipoksi ve hipotansiyon oynamaktadır. Travmadan sonraki ilk 24 saat içinde serebral kan akımı azalmakta ve normal bireylerdekinin yarısına kadar inmektedir. Yapılan otopsilerde post travmatik iskemik lezyonlara % 80 oranında rastlanmıştır (23).

Kafa travması sürecinde intrakraniyal olarak birbirlerine karşı etkileri karmaşık olabilen olaylar genellikle aynı anda gerçekleşebilmektedir. Beyin perfüzyon basıncındaki düşüş, sistemik arteriyel basıncın azalmasına ve intrakraniyal basıncın artması nedeniyledir. Sonuçta serebral dolaşım zarar görebilmektedir. Beyin oksijenasyonu eğer sistemik hipoksi mevcutsa daha fazla tehlike altında olduğu söylenebilir (32).

100 gram beyin dokusundan 1 dk'da geçen mililitre cinsinden kan miktarı serebral kan akımıdır ve beyinde bölgesel olarak değişmekle beraber ortalama 50 mL/100g/dk'dır. Geri dönüşümsüz nöronal hasar serebral kan akımı 18 mL/100g/dak'ın altına düşerse ortaya çıkar. Kanı beyine iten güç serebral perfüzyon basıncı olup ortalama arteriyel kan basıncı ve kafa içi basıncı arasındaki farktan oluşur [Serebral perfüzyon basıncı = ortalama arteriyel kan basıncı - kafa içi basıncı (KİB)]. Kanın serebral arterlerden venlere doğru akımına karşı koyan güç ise serebral vasküler dirençtir. Bu da başlıca vasküler faktörlere ve kan viskozitesine bağlıdır (24,33).

Sekonder hasar da prognozu etkileyen en önemli faktörlerden olan KİB arttığında önce kan, sonra da BOS kafa içi boşluğunu terk eder ve bunların terk ettiği yeri sıkışmış beyin dokusu doldurur ve herniyasyon tabloları oluşur. Kafa travmalarında KİB'nin normal sınırlarda tutulması, mortalite ve morbiditeyi düşürmektedir. Tüm tedavilerde KİB'ı azaltmak amaçlanmalıdır (23). KİB azaltılması, hematomun boşaltılması veya serebral ödemde mannitol kullanılması şeklindedir. Mannitol beyinden sıvı atılmasını sağlar. Eksternal ventriküler direnç intrakranial hipertansiyon tedavisinde erken dönemde intrakranial volümü azaltır. Ancak hiperventilasyonla arteriyel CO₂ nin 30 mmHg altına inmesi serebral kan akımını azaltarak sekonder iskemiye yol açabileceğinden yükselmiş KİB tedavisinde etkisi kısıtlıdır. Hiperventilasyon, akut nörolojik bozulma ve refrakter KİB artışında önerilir. Aynı durum barbitürat koma tedavisi için de geçerlidir. Ciddi kafa travmalı hastalarda mevcut kanıtların büyük çoğunluğu steroidlerin iyileşmeyi arttırmadığı, KİB'ı azaltmadığı yönündedir (34).

2.1.6.1 Sekonder Beyin Hasarında Temel Biyolojik Mekanizmalar

Beyin hasarına TBH sonrası iyon kanallarının açılması, serbest radikal bağlayıcılarının inaktivasyonu, serbest radikal oluşumu, kalsiyum akışı ve beyin ödemi neden olur (35).

Bütün kafa travmaları değişik süreç ve sonuçlara yol açabilecek birçok farklı patofizyolojik mekanizmaları (Şekil 1) başlatabilir. Sekonder hasar; kalsiyuma bağımlı hücre hasarı, reaktif oksijen türlerinin (ROT) oluşumu, nörotransmitter salınımı,

mitokondriyal disfonksiyon, gen aktivasyonu ve enflamatuar yanıtı içerir ve saatler veya günler sonra gelişir (6).

2.1.6.1.1. Eksitotoksisite ve Kalsiyum Bağımlı Hücre Hasarı

Travma sonucu gelişen birincil beyin hasarına bağlı yaygın nöronal depolarizasyon, ekstrasellüler glutamat artışı ve glikoliz meydana gelir (36,37). İkincil iskemi sonucu ise ATP üretimi azalır, bunun sonucunda homeostazis işlevinden sorumlu transmembran Na/K pompasının çalışması engellenir. Sonuçta ekstrasellüler sodyum seviyesi düşer, Na/glutamat kotansportu tersine döner ve ekstrasellüler glutamat artar. Membran geçirgenliği ve fosfolipaz aktivitelerin artması sonucu hücrelerden glutamat sızar. İntrasellüler sodyum yoğunluğunun artması sonucu sodyum hücre yüzeyindeki reseptörlere bağlanarak kalsiyum kanallarının açılmasına ve difüzyonuna neden olur. Bu da hücre içine su girişini artırır. Sonuçta sensitif reseptörler aktive olarak glutamat salınımına neden olur. Bu kör döngü hücre ölümüne neden olur (38,39).

Travmanın mekanik etkisi elektrolit dengesi değişikliklerine, enerji yetersizliğine, nöronlarda depolarizasyona neden olur. Ekstrasellüler kalsiyum artar. Merkezi sinir sistem eksitörleri glutamat ve aspartatı da içeren anormal nörotransmitter salınımı başlar. Sürece eklenen biyokimyasal ve nörokimyasal olaylar sonucu hızla lipoliz, proteoliz, hücre membranı bozulması, hücre iskeletinde bozulma ve fosforilasyon meydana gelir. Her ne kadar travmadan geniş ölçekte nöronlar ve fonksiyonel bağlantıları etkilenmekteyse de, glial doku ve serebral damarların da etkilenmesi söz konusudur. Bu nedenle primer serebral travma ile tabloya geç dönemde eklenen hücresel apoptoz, sekonder aksototomi, Wallerian dejenerasyonu, global ve rejijonal hücresel iskemi birbiriyle bağlantılıdır. Travmatik ve iskemik mekanizmalar arasındaki etkileşim, hasarlanma sürecinin çok erken döneminde oluşur (40).

Beyaz ve gri cevherdeki sekonder hasarın ilerlemesinde, anormal kalsiyum dengesi önemli rol oynamaktadır. Sinir hücre hasarında eksitotoksik hücre ölümü, programlanmış hücre ölümünün başlaması ve postsinaptik reseptör modifikasyonları ile ilişkilidir. Aksonal hasarda kalsiyum, aksonlar arasındaki bağlantının kesilmesi ile

sonuçlanan olaylar kaskadını başlatır. Hem sinir hem de aksonal hasarda hücreye fazla kalsiyum girişi erken mitokondriyal şişme ile ilişkilidir (41).

Mitokondri de fazla kalsiyum birikmesi kendi membranında depolarizasyona, membran permeabilite geçiş porlarının açılmasına ve programlanmış hücre ölümü faktörlerinin salınışının başlamasına neden olur (42). Mitokondriyal fonksiyonun kaybolması yalnız kalsiyum tamponlama kapasitesini elimine etmez, aynı zamanda ATP bağımlı iyon pompalarının bozulması ile sonuçlanan kalsiyum akışına katkıda bulunur (43).

Beyin travmasını takiben uyarıcı bir nörotransmitter olan glutamatın hücre dışı konsantrasyonu artar (44). Presinaptik membrana bağlı iyon pompalarının bozulması ve kalsiyum aracılı ekzositoz, nöronlardan depolarizasyona bağlı glutamat salınımına neden olur (45). Bu fazla nörotransmisyonun hücre içi kalsiyum konsantrasyonunun toksik düzeyde artışına katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Glutamat reseptörleri kimyasal agonistlerine duyarlılıklarına göre AMPA (a-amino- 3-hidroksi-5-metil-4-isoksazolepropionik asit) veya NMDA (N-metil-D-aspartik asit) reseptörleri olarak sınıflandırılır. Kortikal nöronlara travmatik hasar AMPA reseptör agonistlerine artmış iletim cevabına yol açar. Hasarlı nöronlarda daha fazla AMPA reseptör iyon iletimi, güçlü hipereksitabilite, hücre içi serbest kalsiyum konsantrasyonlarında artış görülür ve diğer toksik olmayan konsantrasyonlardaki sentetik glutamat reseptör analoglarına duyarlılık gösterirler (46).

AMPA reseptör duyarsızlaşmasında azalma veya fazla duyarlılık olduğunda, travmadan sonra sinaptik glutamatın kısa süreli artışına bağlı nörotoksisite hipereksitabiliteye, epileptik aktiviteye veya kalsiyuma bağlı hücre şişmesine, hücre hasarı ve ölümüne yol açabilir (47). Sinaptik glutamat ile birleştiğinde, hasarlı glia ve enflamatuar hücrelerden salınan TNF-a tarafından kompozisyonu yeniden düzenlenen

AMPA reseptörleri, hasar sonrası kalsiyumun aşırı yüklenmesine yol açar. Bir enflamatuar mediatör ve glutamaterjik sinir iletimi arasındaki bu ilişki, AMPA reseptörlerine bağlı gecikmişeksitotoksisite için yeni bir ışık tutmaktadır (48).

Unterberg ve ark. (49) 2004 yılında yaptıkları çalışmalarda travmatik hasarlı dokuda vazojenik ve sitotoksik beyin ödemi artırıcı maddeler gösterilmiştir. Glutamat,

hidrojen iyonları, potasyum iyonları, kalsiyum iyonları, araşidonik asit ve metabolitleri, serbest oksijen radikalleri, histamin ve kininler bu maddeler arasındadır.

2.1.6.1.2. Metabolik Disfonksiyon ve Laktat

2.1.6.1.3. Enflamasyon

Son yirmi yıldır SSS'nin dış uyarılara karşı enflamatuvar yanıt oluşturabildiği düşünülmektedir. Beyin dokusu KBB, hücreler ve çözülmüş maddelere karşı geçirgen olmadığı ve lenfatik sistemi olmadığı için bu zamana kadar immünolojik açıdan ayrıcalıklı olarak değerlendirilmekteydi (50). TBH'dan sonra KBB'den immün hücrelerin özellikle de lökositlerin geçtiğini yapılan çalışmalar göstermiştir (51).

"İmmünolojik açıdan ayrıcalıklı" olma teorisinin temelinde olan KBB'nin geçirimsizliğinin bozulması, artık travmadan sonraki immünolojik olaylarda kolaylaştırıcı faktör olarak düşünülmekte ve günümüzde iç doku bileşenleri ile devam eden nöroinflamasyon olarak adlandırılmaktadır (52).

Son zamanlarda TBH, SSS'nin nöroinflamatuvar bir hastalığı olarak değerlendirilmektedir. Beyinde aktive nötrofillerin, mikrogliaların ve ödemin bulunması erken enflamasyonun göstergesidir. Patojenlerin tutulması, konakçı savunması ve doku onarımı için gerekli olan mikroglia, immün reaktif denetleyici bir hücre gibi davranır (53).

Sık kullanılan nöroinflamasyon modellerinde interlökinler ve ROT gibi proinflamatuvar moleküllere mikroglianın ana kaynak olduğu bildirilmiştir (BH). Aynı zamanda astrositlerin glial skar oluşumunda rolü olduğu bilinmektedir ve nöronların canlılığı ve aksonal rejenerasyonda tartışmalı bir faktördür (55).

Beyin kontüzyonuna bağlı olarak TBH sonrası ilk 24 saatte nötrofilik infiltrasyon ve 3–5 günde makrofajlarla takviye edilen enflamatuvar süreç gerçekleşir (56). Buna karşılık astrosit ve mikroglianın immün aktivasyonu ve periferik makrofajların infiltrasyonu, sistemik dolaşımdan akut nötrofil cevabı olmadan, deneysel diffüz aksonal hasarda gösterilmiştir. Bu immün reaksiyonlardaki farklılığa kişinin gösterdiği immün yanıt ya da KBB'deki değişik derecelerdeki bozulmalar neden

olabilir. Birçok deneysel TBH araştırması fokal hasar modellerine odaklanmakla birlikte DAH'daki immün yanıt son yıllarda aydınlanmaya başlamıştır (57).

İntratekal ve sistemik olarak çeşitli immün ve immün olmayan hücrelerden üretilen sitokinler, serebrovasküler geçirgenliğin artması, periferden hematojen hücrelerin desteği ve SSS'deki kalıcı hücrelerin aktivasyonunun sürmesi nöroenflamasyona aracılık yapar (58). Bu mediatörler, yalnızca nöroenflamatuvar yanıtın yayılmasından sorumlu değil bunun yanında nöroenflamatuvar yanıtın varlığının bir göstergesidir. Sitokinlerin nörotrofik ve nöroprotektif etkileri gösterilmiş olmakla beraber sinir gelişimi ve normal SSS fonksiyonlarının sürdürülmesi içinde gerekli oldukları iyi bilinmektedir (50).

İnterlökin 1 (IL-1)'in zararlı etkileri, fokal hasarda mikroglialardan, diffüz hasarda nöronlar ve travmanın erken dönemlerinde açığa çıkan reaktif astrositlerden eksprese edilen IL-1 reseptörü (IL-1R) aracılığıyla (57, 59).

IL-1 ile devam eden nöroinflamasyonun kötü prognoz ile ilişkili olduğu deneysel olarak gösterilmiştir. TBH olan hastalardan serebrospinal sıvılarında yüksek IL-1 düzeylerine sahip olanlarda Glaskow Koma Skalası daha düşük bulunmuştur (60).

Transforme edici (dönüştürücü) büyüme faktörü beta (TGF- β) ve İnterlökin-10 (IL-10) immünsüpresif etkileri olan antiinflamatuvar sitokinlerdir. Etkilerini tümör nekroz faktör alfa (Tnf- α), interferon- γ ve interlökin-1 (IL-1) gibi proinflamatuvar sitokinleri baskılayarak gösterirler. IL-10, santral nöroenflamasyonu azaltırken politravmalı hastalarda periferik olarak immunosüpresyona yol açar. Bu etki multitravmalı hastalarda çok değerlidir çünkü sistemik antiinflamatuvar yanıtlar sekonder beyin hasarına, enfeksiyona yatkınlığı arttırmak gibi katkıda bulunabilirler (61).

Lökosit iletişimi ve göçündeki rolleri ile bilinen kemokinler, TBH'dan sonra periferik lökositlerin göçünü başlatırlar. Yapılan çalışmalarda kemokinlerin intraserebral üretimi gösterilmiştir (62).

2.1.6.1.4. Oksidatif Hasar

Serbest radikaller en dış yörüngede serbest elektronu olan kimyasal bileşiklerdir. Oksidasyonla sonuçlanan başka bir biyolojik moleküle bu elektron kolayca transfer edilebilir. Serbest radikal moleküllerini bu özellik fazlasıyla reaktif yapar. Serbest radikallerin üretimi mitokondrideki elektron naklinin normal bir sonucu ve tüm aerobik hayat formlarının önemli bir özelliğidir. Normal fizyolojik durumlar altında, doğal olarak ortaya çıkan serbest oksijen radikalleri ile antioksidanlar, radikal formasyonlarını kaybederler. Antioksidan savunma sistemleri ve serbest radikaller arasındaki bu etkileşim normal beyin işlevinin bir parçasıdır. Buna rağmen serbest radikallerin yüksek seviyede üretimine çeşitli patofizyolojik süreçler (örneğin; TBH) sebep olur. Travma sonrası nöronal dejenerasyon ve ölümden doğal, savunma mekanizmaları tarafından idare edilen serbest radikallerin fazla miktarda oluşması önemli bir rol oynar (63).

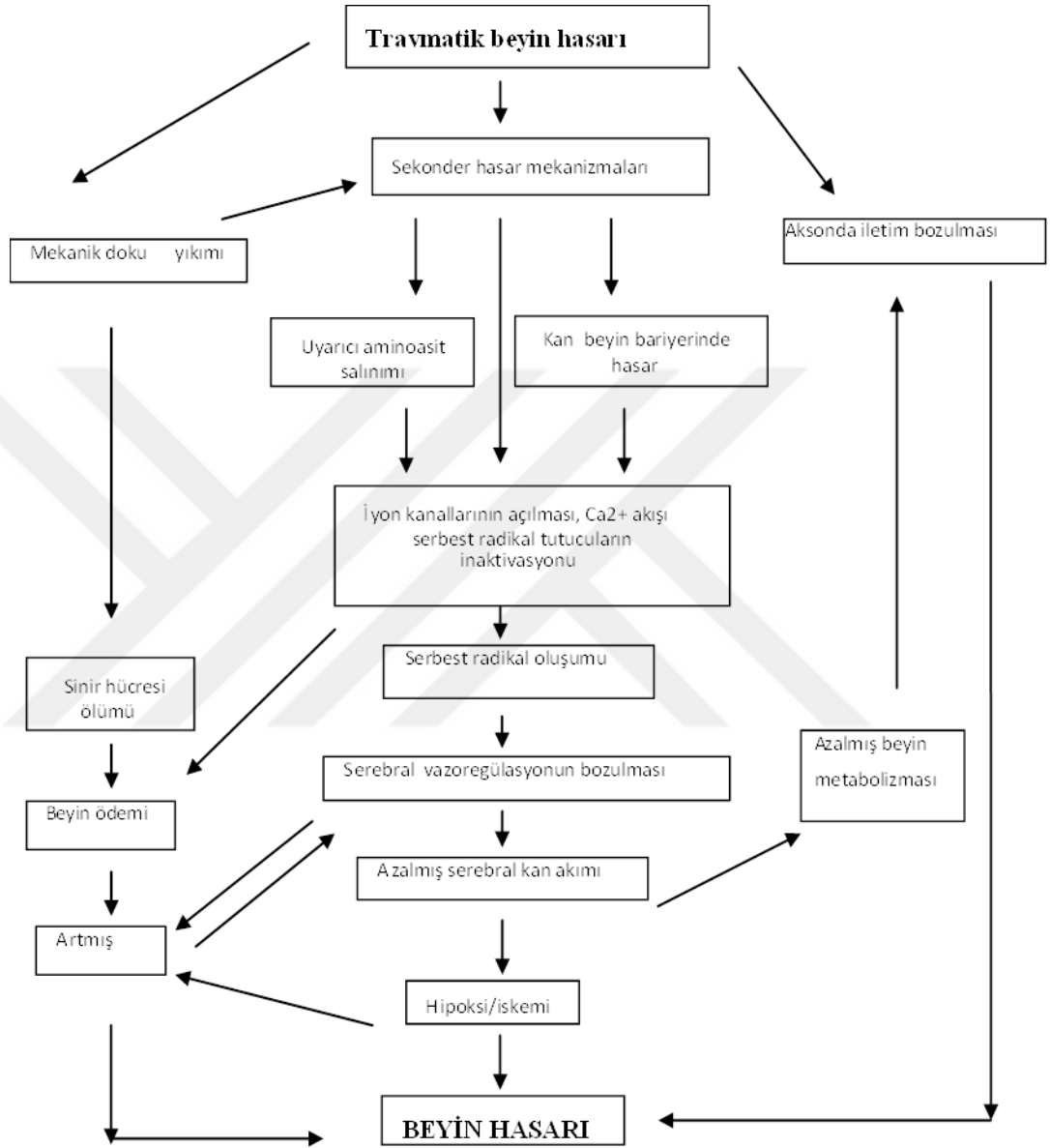
Hücre zarları oksidasyona duyarlı ve doymamış yağ asitlerince zengin olan fosfolipidleri içerirler. Serbest radikaller, oksijen varlığında doymamış yağ asitlerinin çift bağlarını kırarak zincirleme bir reaksiyon meydana getirirler. Yeni oluşmuş kimyasal radikaller tükenene kadar bu reaksiyon devam eder. Hücre membran stabilizasyonu bozulur, permeabilite etkilenir, membran potansiyeli oluşturabilme yeteneği zarar görür. Hücre içinde aşırı kalsiyum birikir ve hücre ölümü olur (64).

Oksijen serbest moleküllerin üretimine ilişkin çeşitli yollar bulunmaktadır. Bunlar araşidonik asit metabolizması, mitokondriden kalsiyum nedenli çıkış, katekolaminin oto-oksidasyonu, ekstrasöz hemoglobin bozukluğu ve ksantin oksidaz aktivasyonudur. Oksijen radikallerini yan ürün olarak üreten araşidonik asit yolu, travmatik hasarı takip eden serbest radikallerin tahminen en etkin kaynağıdır (65).

2.1.6.1.5. Apoptozis

Beyin hasarından sonra iskemi ve hücre ölümünün %50'sinden ve her durumda da bu süreci başlatan hücre içi ve hücre dışı sinyallerden apoptozis sorumlu olabilir. Memeli hücrelerinde başlıca iki apoptozis yolu tanımlanmıştır; 1) Fas/TNF-R reseptör yolu ve 2) Mitokondriyal yol. TBH'daki apoptotik süreç için kesin mekanizmalar tam belli değildir. Aksonlarda mitokondriyal sitokrom C salınımı Büki ve ark. tarafından

tanımlanmıştır (AR).Mitokondriden sitokrom c salınımına yol açan mekanizmaların aydınlatılması akut kafa travmasında apoptozisin anlaşılmasında önemlidir (66).



Şekil 2.1. Sekonder hücre hasarında gelişen biyolojik mekanizmalar (35).

2.2. SİTOKİNLER

Sitokinler; uyarılmış lenfositler, makrofajlar, monositler ile diğer bazı hücrelerde sentezlenen ve salındıkları zaman, hücre çevresindeki hücelere (parakrin) veya salındıkları hücreler üzerine doğrudan (otokrin) etkili, çoğu 20-30 kD bir grup potent peptid veya glikoprotein yapısındaki solübl maddelere verilen addır. Lenfositler tarafından salınan sitokinlere “lenfokin”, monosit/makrofajlar tarafından salınan sitokinlere “monokin” adı verilir. Sitokinler antijen için spesifik değildir. Çoğunlukla hedef hücreleri etkilemeleri ve sentezlenmeleri için bir uyarı gerektirir, kendi içlerinde agonist ve antagonist etkileşimler gösterebilir. Sitokin salgılanması kendini sınırlayıcı özelliktedir, antijenlerin eliminasyonunda, lenfositlerin büyüme ve farklılaşmasında, hematopoetik hücrelerin gelişiminde görev alır. Hedef hücrelerdeki spesifik membran reseptörlerine bağlanmaları ile sitokinlerin etkileri başlar. Sitokinler, lenfoid hücrelerin farklılaşmasını ve çoğalmasını sağlar. Bağışık yanıtı düzenler, inflamasyona katılan hücreleri aktive eder, bu hücreleri reaksiyon yerine toplayarak orada tutar, çeşitli biyolojik etkinliklere yol açar. Bazı hipofiz hormonlarının sentez ve salınımına sebep olur. Ateş ve akut faz cevabını meydana getirir. Bazıları antiviral etkinlik gösterir. Baş ağrısı, ateş, miyalji gibi genel infeksiyon semptomatolojisi, yüksek dozlarda şok, toksik, hatta öldürücü etkiler oluşturur (67).

a) IL-1: İnfeksiyon ve diğer inflamatuvar uyaranlara karşı konak cevabın mediatörüdür. Tnf- α ile beraber etki gösterir. Ana kaynağı; aktive mononükleer fagositlerdir. Tnf- α 'dan farklı olarak nötrofiller, endotel hücreleri ve epitelyal hücreler tarafından da sentezlenir. IL-1 beta ve α olmak üzere iki polipeptid zincirinden oluşmaktadır. Dolaşımda en çok IL-1 beta bulunmaktadır. Düşük dozlarda, lokal inflamasyon medyatörüdür. Endotel hücrelerinde lökosit adezyonunu düzenleyen yüzey moleküllerinin ifadenmesini arttırır. Yüksek dozlarda, dolaşıma geçerek endokrin etkiler gösterir. Etkileri doza bağlıdır (67).

b) İnterlökin-4 (IL-4): B hücre büyüme faktörü diğer adıdır. Aktive T hücrelerinden (Th2) salınır. IgG1 üretiminde artışın sağlanması, immünoglobülin (Ig) izotipinin IgE ifadenmesi dönüşümünün aktivasyonu, IFN- γ 'nın hücresele bağışıklıktaki etkilerinin inhibisyonu, Th2 hücrelerinin aktivasyonu ve inflamatuvar makrofaj deaktivasyonu gibi görevleri vardır. Ayrıca IFN- γ ile oluşmuş makrofaj aktivasyonunun bir inhibitörüdür (67).

c) İnterlökin-6 (IL-6): B lenfosit, T lenfosit (özellikle Th2), makrofaj ve fibroblastlardan salgılanır. Doğal ve kazanılmış bağışıklıkta görev alır. Doğal bağışıklıkta, kemik iliği öncüllerinden nötrofil yapımını ve hepatositlerden akut faz reaktanlarının sentezlenmesini sağlar. Kazanılmış bağışıklıkta ise; antikor yapımı için farklılaşmış B hücrelerinin büyümesini uyarır, myelomlardan köken alan ve monoklonal antikor yapan hibridomaların gelişimini indükler. IL-6 plazmada yüksek seviyede ise plazmasitoma, düşük seviyede ise myeloma, BOS'taki artışı viral ya da bakteriyel menenjit, sinoviyal sıvıda artışı romatoid artrit, idrardaki artışı organ nakli sonrası doku reddinin başladığını gösterir (67).

d) Tnf- α : Gram (-) bakterilere ve diğer infeksiyöz ajanlara karşı gelişen akut inflamatuvar yanıtın ana mediyatörüdür. Mononükleer fagositler sentezleyen ana hücrelerdir. Antijen ile uyarılmış T lenfosit, mast ve naturel killer (NK) hücreler tarafından da sentezlenir. LPS (lipolisakkarit), makrofajlardan sentezlenmesini uyarın en kuvvetli uyarandır. Tnf- α salınımını, T ve NK hücreleri de IFN- γ sentezleyerek artırır. Tnf- α , infeksiyon bölgesine nötrofil ve monositlerin gelmesinde önemli rol oynar. Düşük dozlarda endotel ve lökositlerde akut inflamasyonu uyarır. Normal dozlarda inflamasyonun sistemik etkilerini düzenler. Yüksek dozlarda septik şokun patolojik anormalliklerine sebep olur (67).

2.3. LEVETİRASETAM

Epilepsi tedavisinde son 10-15 yılda kullanılmaya başlanan yeni kuşak antiepileptik bir ilaçtır (68).

Lev (α -etil-2-okso-1-pirolidin asetamidin S-enantiomeri), pirasetamın etil analogunun S-kimyasal bileşenidir. Diğer antiepileptik ilaçlarla kimyasal benzerliği yoktur (69, 70).

1999'da Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından antiepileptik ilaç olarak onay alan Lev 2000 yılından itibaren klinikte kullanılmaya başlanmıştır. İlk zamanlarda diğer antiepileptik ilaçlara direnç gösteren, parsiyel nöbetli (ikincil jeneralizasyon olan veya olmayan) erişkin hastalarda kullanılırken, son 5 yıl içerisinde 1 aylıktan itibaren kullanılmaya başlanmıştır. Ancak yenidoğan döneminde kullanım onayı yoktur (70).

2.3.1. Etki mekanizması

Lev'in antiepileptik etki mekanizması hala tam olarak açıklanamamaktadır. Yapılan invitro çalışmalarda N-tipi yüksek voltajlı aktive kalsiyum kanallarını kısmi olarak kapatarak hücre içi depolardan kalsiyumu azaltarak etki ettiği gösterilmiştir. Aynı zamanda gamma-aminobutirik asit (GABA) ve glisin ile düzenlenen akımlardaki azalmayı kısmen tersine çevirir (70).

Antiepileptik olmayan bir özelliği ise presinaptik düzeyde sinaptik vezikül proteini 2A'ya (SV2A) spesifik olarak bağlanması ve bu proteinin ekzositoz işlevini düzenlemesidir. Zar glikoproteini olan SV2A en fazla sinaptik ve endokrin hücrelerin vezikül zarlarında bulunmaktadır. Lev'in SV2A üzerinden de antiepileptik etkisinin olduğu ileri sürülmüştür. Lev dışındaki diğer antiepileptik ilaçların SV2A'ya etkinliği yoktur (71).

2.3.2. Farmakolojik özellikleri

Ağızdan alındıktan sonra tama yakın olarak emilir. Gıda ile birlikte alımı biyoyararlanımı etkilemez ancak emilim oranı yavaşlar. Çocuklarda günlük idame doz erişkinin %130-140'ına biyoeşdeğerdir. Günlük çocuk dozu: 10-20 mg/kg/gün başlanılıp, haftalık 10 mg/kg arttırılarak 32-60 mg/kg/gün dozuna kadar verilebilir. Lev KC'de metabolize olmaz, plazma proteinlerine bağlanma oranı düşük olduğundan diğer antiepileptik ilaçlarla alındığında etkileşime girmez. Kararlı plazma düzeyine 2 gün içinde ulaşmaktadır. Alınan miktarının % 66-76'sı değişmeden idrar ile atılmakta ve % 27'si aktif olmayan metabolitlere dönüşmektedir. Yarılanma ömrü 7 saat olup böbrek yetersizliğinde bu süre uzamaktadır (70).

2.3.3. Endikasyonları

Bir ayın üstündeki bebek, çocuk ve erişkin epilepsili hastalarda, semptomatik ve idiyopatik jeneralize nöbetlerde, ikincil jeneralize olan veya olmayan parsiyel başlangıçlı nöbetlerin ek tedavisinde etkilidir (70).

2.3.4. Etkileri

Yan etkiler tedavi başlangıcının ilk 5 ayında genellikle görülmektedir. %17.2 – 51.3 oranında yan etki sıklığı bildirilmiştir. Yorgunluk, halsizlik, uyuklama, ajitasyon, depresyon, sinirlilik, davranışsal bozukluklar, saldırganlık ve kişilik değişikliği gibi nöropsikiyatrik yan etkiler görülebilir. Pridoksin (vitamin B6) ile birlikte kullanıldığında yan etki olarak görülen davranış bozukluğunun düzeldiği bildirilmiştir. Hastaneye yatış gerektiren yan etkiler veya ölüm gibi ciddi olumsuz durumlar bildirilmemiştir (72).

Yapılan hayvan çalışmalarında nöbetleri kontrol altına almasının yanında Lev'in nöron koruyucu etkisinin de olduğu bildirilmiştir (68).

Lev tedavisi ile erişkin sıçanlarda orta beyin arterinin bağlanmasıyla oluşturulan beyin hasarının azaldığı gösterilmiştir. Lev'in antiepileptik etkinin yanında antiepileptogenezis etkisinin de olduğu Hanon ve ark. erişkin sıçanlar üzerinde yaptıkları çalışmada bildirilmiştir (73).

Yenidoğan sıçanlarda Kim ve ark. status epileptikus oluşturdukları çalışmada Lev'in yüksek dozlarda beyin dokusunda apoptozisi önlediği histopatolojik olarak tespit edilmiştir (74).

2.4. Beta-Glukan

İmmünomodülatör aktiviteleri hakkında geniş şekilde araştırma yapılan Beta-Glukanlar (β -Glukan), bakteri, maya, mantar, yulaf ve arpa gibi bazı tahıl bitkilerinin hücre duvarlarının önemli bir bölümünü oluştururlar. Kaynak ve izole edilme tipine bağlı olarak β -Glukanların yapısı değişmektedir. Araştırmalarda en sık kullanılan β -Glukan *Saccharomyces Cerevisiae*'den (ekmek mayasından) elde edilmektedir. β -Glukanlar yaklaşık 2×10^6 moleküler ağırlıklı bir polisakkarit polimer kompleksi olarak, maya ve mantarların hücre duvarı glukanları ile yulaf ve arpanın endosperm hücre duvarında bulunur (75,76).

β -Glukanlar farklı konsantrasyonlarda intraperitoneal, subkutan ve intravenöz gibi çeşitli uygulama yolları ile araştırıldı. En kolay uygulama olmasına rağmen β -Glukan ile oral tedavi yıllarca gözardı edildi. Bununla birlikte, son 15 yıl içinde bu

maddenin tekrar ilgi çekmesi ile oral β -Glukan uygulaması konusunda önemli çalışmalar yapıldı ve yapılmaya devam ediyor (75).

2.4.1 β -Glukanın Temel İmmuno-Farmakolojik Fonksiyonları

Konakçının viral, bakteriyel, fungal ve parazitik enfeksiyonlara karşı direncini artırır (77). β -Glukanlar hem doğal immüniteyi hem de adaptif immüniteyi etkilerler (78). Temel olarak humoral immün mekanizmaları stimüle eder, makrofajların sayı ve aktivitelerini arttırmaları (79). β -Glukanlar immün sistem stimülatörü ve biyolojik cevap değiştirici olarak bilinen bir ilaç sınıfı içerisinde gruplandırılırlar (80). Ayrıca β -Glukan FDA'ya göre zararsız olarak kabul edilir ve hiçbir toksik veya yan etkisi yoktur (81). β -Glukanların etkilerini oluşturmada temel mekanizmaları, makrofajların makrofaj spesifik β -Glukan reseptörüne bağlanma yolu ile aktive edilmesidir. Bununla birlikte, son çalışmalar β -Glukanların T ve B hücreleri, NT hücreleri, eozinofiller ve nötrofilleri kapsayan diğer immün hücrelerin aktivitelerini de direkt etkileyebileceği gösterildi (82).

Ayrıca araştırmalarda β -Glukanların;

- serbest radikal süpürücü (antioksidan) olarak iş görebileceği,

- makrofajları radyasyon, toksinler, ağır metaller ve serbest radikallerin oluşturabileceği hasarlardan koruyabileceği bildirildi (81).

β -glukanın antibakteriyel, antifungal, antiviral, antitümöral, antiinflamatuvar etkileri ve makrofaj aktivasyonuna etkileri bildirilmiştir (83-84). Sıçanlarda yürütülen deneysel çalışmalar, β -glukan uygulamasının granülosit ve makrofaj üretimini arttırdığını göstermiştir. Bilindiği gibi makrofajlar yara iyileşmesinde anahtar hücrelerdir (85).

Ayrıca β -glukan, etkili bir serbest oksijen radikali temizleyicisi olarak antioksidan özellik de gösterir (106). β -Glukanın makrofaj uyarıcı olduğu bilinmektedir (86).

Histopatolojik açıdan gruplar arasında β -glukanın kullanıldığı yara iyileşmesinde PMNL aktivasyonunda farklılık olması β -glukanın nötrofil migrasyonunu aktive etmesinin sonucudur (87).

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Materyaller

3.1.1. Deney Hayvanları

Bu çalışmada İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Araştırma Merkezi'nden (İNÜ-DEHÜM) temin edilen 6-8 haftalık, 250 - 300 gr. ağırlığında 32 adet Sprague-Dawley cinsi erkek rat kullanıldı ve çalışma İNÜ-DEHÜM'de gerçekleştirildi. Ratlar standart şartlarda (sabit ısı ve havalandırılmalı odalarda; 12 saat gün ışığı ve 12 saat karanlık olmak üzere) 4'erli gruplar halinde özel kafeslerde bekletildi. Ratlara taze su ve yem ad libitum olarak verildi. Ratların beslenmesinde 8 mm'lik rat pellet yemleri kullanıldı. Ratların beslenmesinde kullanılan yemin bileşimi Tablo 2.'de verilmistir.

Tablo 3.1. Ratlara Verilen Yemin Bileşimi

YEM BİLESİMİ	ORAN (%)
Su (en çok)	12
Ham protein (en az)	24
Ham selüloz (en çok)	7
Ham kül (en çok)	8
HCl'de çözünmeyen kül (en çok)	2
NaCl (en çok)	1
Mineral Karması *	1.25
Vitamin Karması **	1.25
Metabolik enerji	2650 kcal/kg

* Mineral Karması: Kalsiyum (% 1.0-2.8), Fosfor (% 0.9), Sodyum (%0.5-0.7), Mangan (10 mg/kg), Çinko (4 mg/kg). ** Vitamin Karması: Vitamin A (300 IU/kg), Vit. D3 (1000 IU/kg), Vit. E (60 mg/kg), Vit. B2 (4 mg/kg).

Yaygın beyin hasarını laboratuvar şartlarında oluşturmak oldukça güçtür. İnsanlardaki kafa travmasına benzer deneysel model oluşturmak üzere çeşitli metodlar geliştirilmiştir (88). Direkt kraniuma, dura üzerine ya da durayı açıp direkt nöral dokuya travma uygulanması şeklindeki metodlara ek olarak deney hayvanlarında sıvı kullanılarak yapılan vurmalar (sıvı perküsyon) şeklinde travmatik hasar metodları da geliştirilmiştir (89,90). Mekanik travmanın sağlam kafatasına uygulanması direkt dura üzerine travma oluşturmaktan daha diffüz hasara yol açmaktadır (91).

İnsanlarda sık görülen, en çok motorlu taşıt kazalarına bağlı olarak meydana gelen diffüz kafa travması ile benzerliği nedeniyle, bu çalışmada Marmarou ve ark.'nın tanımladığı kafatasının sağlam kaldığı kapalı kafa travması modeli uygulandı (92).

3.1.2. Deney Grupları

Her grupta 8 hayvan olacak şekilde ratlar 4 gruba ayrıldı.

1) Kontrol grubu

2) Travma + Lev: Kafa travması yapıp Lev 150 mg/kg dozunda, gavaj olarak, günde 1 defa 20 gün boyunca verilen grup

3) Travma + β -Glukan : Kafa travması yapıp, β -Glukan 50 mg/kg dozunda, gavaj olarak, günde 1 defa 20 gün boyunca verilen grup

4) Travma + Lev + β -Glukan: Kafa travması yapıp, Lev 150 mg/kg dozunda, β -Glukan 50 mg/kg dozunda, gavaj olarak, günde 1 defa 20 gün boyunca birlikte uygulanan grup

3.1.3. Travma aleti

Travma aletinin ana prensibi, metallerden yapılmış 450 g ağırlığın yer çekiminin etkisi ile metal boru içerisinden ratların kafatasındaki metal diske düşürülmesinden ibarettir. Travma aleti 2.15 m boyunda, iç çapı 19 mm, dış çapı 25 mm olan metal bir boru, bu boruya ait vertikal bir sabitleyici, ratların yerleştirildiği 12x12x43 cm ebatlarında metal muhafaza ile korunmuş köpük madde, 3 mm yüksekliğinde, 10 mm

çapında paslanmaz çelikten metal disk ve 50 g ağırlığında 18 mm çapında 9 adet metalik segment içermektedir.

3.1.4. Ratların hazırlanması

Ratların kafasındaki tüyler traş edildi. Steril şartlarda ve lokal anestezi altında orta hat skalp insizyonu yapıldı. Orta hatta frontal bölgeden oksipital bölgeye kadar uzanan median vertikal insizyon yapılarak frontopariyetal bölge açığa çıkarıldı. Verteksi kaplayan periost dissektör ile ayrıldı. Düşen ağırlıkların diffüz kranial hasar oluşturması ve daha geniş kranial temas düzeyi sağlamak için ratın verteksine koronal ve lomboid sütürler arasında paslanmaz çelikten metal disk dental akrilik ile yapıştırıldı, disk ile verteks arasındaki boşluk akrilik ile doldurulmuş oldu.

3.1.5. Kafa travmasının oluşturulması:

Bütün ratlar intraperitoneal olarak ketamin HCL %5 (25 mg/kg) ve xylasin HCL %2 (15 mg/kg) ile uyutuldu. İlave dozlar gerektiği kadar verildi ve spontan solunum deney boyunca korundu. Travma aleti hazır olduğunda, ratlar yüzükoyun pozisyonunda köpük yatağın üzerine yerleştirildi. Hayvan travma sırasında köpük yatağın üzerinden düşmemesi için bant ile tespit edildi. Metal tüpün alt ucu direkt olarak hayvanın kafatasındaki metal diske gelecek şekilde kondu. Marmarou yöntemine (93) uygun olacak şekilde hazırlanan kafa travması modelinde parietal bölge üzerine 1 metre yükseklikten 90 derece açıyla, 450 gr. ağırlık düşürerek, orta şiddette kapalı kafa travması oluşturuldu.

3.2. Metod

3.2.1. Örneklerin Alınması ve Hazırlanması

Yirmi gün sonunda ratlar dekapite edilerek alınan doku örneklerinde malondialdehit (MDA) düzeyleri ile SOD, CAT, GPx, GSH ve protein ölçümleri yapılmaya kadar örnekler -20°C'de muhafaza edildi.

3.2.2. Homojenatların Hazırlanması

Derin dondurucudan alınan dokular tartılarak cam tüplere konuldu. Üzerine 1/10 (g/h) oranında dilüsyon olacak şekilde %1.15'lik potasyum klorür ilave edildikten sonra soğuklukları muhafaza edilerek cam-teflon homojenizatörde 16.000 devir/dakika hızda 3 dakika homojenize edildi. Hazırlanan bu homojenatlarda doku MDA ve protein tayinleri yapıldı. Geri kalan homojenat +4°C'de 45 dakika süreyle 3500 rpm'de santrifüj edilerek süpernatant elde edildi. Bu süpernatantlarda GSH ve protein düzeyleri ile GPx ve CAT enzim aktiviteleri ölçüldü. Geri kalan süpernatant kısmına kloroform/etanol (3/5, h/h) karışımından oluşan ayraç 1/1 (h/h) oranında ilave edildi ve vorteks yardımıyla karıştırıldı. Daha sonra 45 dakika 3500 rpm'de santrifüj edildi. Üstte kalan kloroform/etanol fazında SOD enzim aktivitesi ve protein ölçümleri tekrar yapıldı.

3.2.3. Doku TBARS Düzeylerinin Ölçümü

Doku TBARS düzeylerinin tayini spektrofotometrik olarak Ohkawa ve ark. tarafından önerilen metoda göre yapıldı (90).

Doku TBARS tayini; aerobik şartlar altında ve pH:3,5'te, doku homojenatının kaynar su banyosunda bir saat inkubasyonu sonucu, lipid peroksidasyonunun sekonder ürünü olan MDA'nın tiyobarbitürik asit ile oluşturduğu pembe renkli kompleksin 532 nm'de spektrofotometrik olarak ölçümü esasına dayanır.

3.2.4. Doku MDA Düzeylerinin Ölçümü

Üç veya daha fazla çift bağ içeren yağ asitlerinin peroksidasyonu MDA oluşumuyla sonuçlanmaktadır. Membran komponentlerinin (protein, lipid gibi) polimerizasyonuna ve çapraz bağlanmalarına neden olan MDA; deformabilite, iyon transportu, enzim aktivitesi ve hücre yüzeyindeki determinantların agregasyonu gibi intrinsek membran özelliklerini değiştirebilir. MDA ayrıca nükleer membrandan diffüze olabildiğinden, DNA'nın nitrojen bazları ile de reaksiyona girebilmekte ve pürin – pirimidin yapılarında modifikasyona ve DNA iplikçiklerinde kopmalara neden olabilmektedir (94).

Doku MDA düzeylerinin tayini spektrofotometrik olarak Ohkawa ve ark. tarafından önerilen metoda göre yapıldı (90).

Doku MDA tayini; aerobik sartlar altında ve pH:3.5'te, doku homojenatının kaynar su banyosunda bir saat inkubasyonu sonucu, LP'nin sekonder ürünü olan MDA'nın tiyobarbitürik asitle oluşturduğu pembe renkli kompleksin 532 nm'de spektrofotometrik olarak ölçümü esasına dayanır.

3.2.5. Doku SOD Aktivitesi Ölçümü

SOD, oksidatif enerji üretimi sırasında oluşan toksik süperoksit radikallerinin (O_2) H_2O_2 ve moleküler oksijene dismutasyonunu hızlandırır. Dokulardaki SOD enzim aktivitesi Sun ve ark. tarafından tarif edilen metoda göre yapıldı (93).

Bu yöntemde SOD aktivitesi, ksantin/ksantin oksidaz sistemi ile üretilen süperoksitin nitroblue tetrazoliumu (NBT) indirgenmesi esasına dayanmaktadır. Oluşan O_2 'nin NBT'yi indirgenmesi ile oluşan renkli formazon spektrofotometrik olarak ölçülür. Bu kompleks 560 nm'de maksimum absorbans verir. Enzimin olmadığı ortamlarda indirgenme meydana gelerek mavi-mor renk oluşmaktadır. Ortamda SOD bulunduğu ise indirgenme olmayıp mavi-mor renk oluşmaz ve enzim aktivitesine bağlı olarak daha açık bir renk oluşur.

3.2.6. Doku GPx Aktivite Ölçümü

GPx, redükte glutasyonu kullanarak H_2O_2 'nin suya dönüşümünü katalizleyen bir enzimdir. Dokulardaki GPx aktivitelerinin tayini Beutler tarafından tarif edilen metoda göre yapıldı (95).

GPx, H_2O_2 varlığında GSH'yi GSSG'a dönüşmesini katalize eder. H_2O_2 'nin bulunduğu ortamda GPx'in oluşturduğu GSSG, glutasyon redüktaz ve NADPH yardımıyla tekrar GSH'a dönüştürülür. GPx aktivitesi, deney ortamındaki NADPH'nin $NADP^+$ 'ya çevrilmesi ile optik dansitede meydana gelen absorbans farkının 340 nm'de spektrofotometrik olarak ölçülmesi ile hesaplanır.

3.2.7. Doku CAT Enzim Aktivitesinin Ölçümü

H_2O_2 bir radikal olmamasına rağmen, reaktivitesi en fazla olan reaktif oksijen türü olan OH^{\cdot} 'in öncüsüdür ve bu nedenle birçok reaktif oksijen türünden daha fazla

oksidatif hasara neden olur. CAT, katalitik aktivitesiyle H_2O_2 'yi dekompoze ederek su ve oksijene dönüştürmektedir (96).

Dokulardaki CAT enzim aktivitelerinin tayini Aebi tarafından tarif edilen metoda göre yapıldı (97).

H_2O_2 , 240 nm dalga boyunda maksimum absorbanans göstermektedir. Deney ortamına ilave edilen H_2O_2 'nin CAT enzimi tarafından parçalanması, ultraviyole spektrumda bir absorbanans azalması olarak takip edilir. Absorbansta görülen bu azalma enzim aktivitesi ile doğru orantılıdır.

3.2.8. Doku GSH Ölçümü

Dokulardaki GSH aktiviteleri Ellman tarafından ditiyonitrobenzoik asit geri çevirim metodu olarak tanımlanan yöntemle göre tayin edildi (98).

5.5'-ditiyo-bis (2-nitrobenzoik asit) (DTNB), sülfhidril bileşikleri tarafından redükte edilerek bir disülfid bileşiği olan sarı renkli kompleks oluşturur. Bu sarı renkli bileşiğin optik dansitesi 412 nm dalga boyunda ölçülerek GSH aktivitesi saptanır.

3.2.9. Doku Protein Ölçümü

Homojenat ve süpernatantlardaki protein miktarı tayinleri Lowry ve ark. tarafından tarif edilen yöntemle göre ölçüldü (99).

Alkali Cu^{++} ayırıcındaki, Cu^{++} peptid bağları ile kompleks yapmaktadır. Her 7 veya 8 aminoasit artığı 1 atom Cu^{++} bağlamaktadır. Folin- Fenol ayırıcı, bakır ile muamele edilmiş karışıma ilave edildiğinde mor-mavi bir renk şekillenir. Oluşan bu renk 650 nm'de okunur.

3.2.10. Histolojik İncelemeler

Histopatolojik incelemeler için alınan doku örnekleri %10'luk formaldehit içerisinde tespit edildi. Tespit edilen dokulara rutin doku takip işlemleri uygulandı ve doku örnekleri parafin bloklar içine gömüldü. Hazırlanan bloklardan 5 µm kalınlığında kesitler alındı. Alınan kesitler Hematoksilen- Eozin boya metodu ile boyandı. Kesitler Leica DFC 280 ışık mikroskobu ve Leica Q Win Görüntü Analiz sistemi kullanılarak

incelendi.

3.2.11. İstatistiksel Analizler

İstatistiksel değerlendirmeler, ‘‘SPSS for Windows 12.0’’ paket programı kullanılarak yapıldı. Normallik testi yapıldıktan sonra tek yollu varyans analizi (One Way ANOVA) ile gruplar arası farklılıklar karşılaştırıldı. Sonuçlar ortalama \pm standart hata olarak ifade edildi ve $p < 0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



4. BULGULAR

4.1. İMMUNOLOJİK BULGULAR

Tüm gruplarda travma sonrası serum sitokin düzeyleri travma oluşturulan ve Lev, β -Glukan ve Lev + β -Glukan verilen grupta artış gösterdi. Genel olarak Lev, β -Glukan ve Lev + β -Glukan verilen gruplarda sitokin düzeyleri kontrol grubuna göre düşüş gösterdi. IL1 beta düzeyleri Lev ve β -Glukan tedavisi ile düşmezken, Lev + β -Glukan kombine tedavisi ile anlamlı oranda düştü. Lev ve β -Glukan tedavilerinde istatistiksel olarak sitokin düzeyleri açısından anlamlı farklılıklar saptanmadı. Ancak kombine tedavinin yapıldığı Lev + β -Glukan grubunda rakamsal olarak en düşük seviyeler gözlemlendi. Böylece kombine tedavinin tek başına tedaviden daha etkili olduğu saptandı. Tüm immunolojik bulgular Tablo 3'te gösterilmiştir.

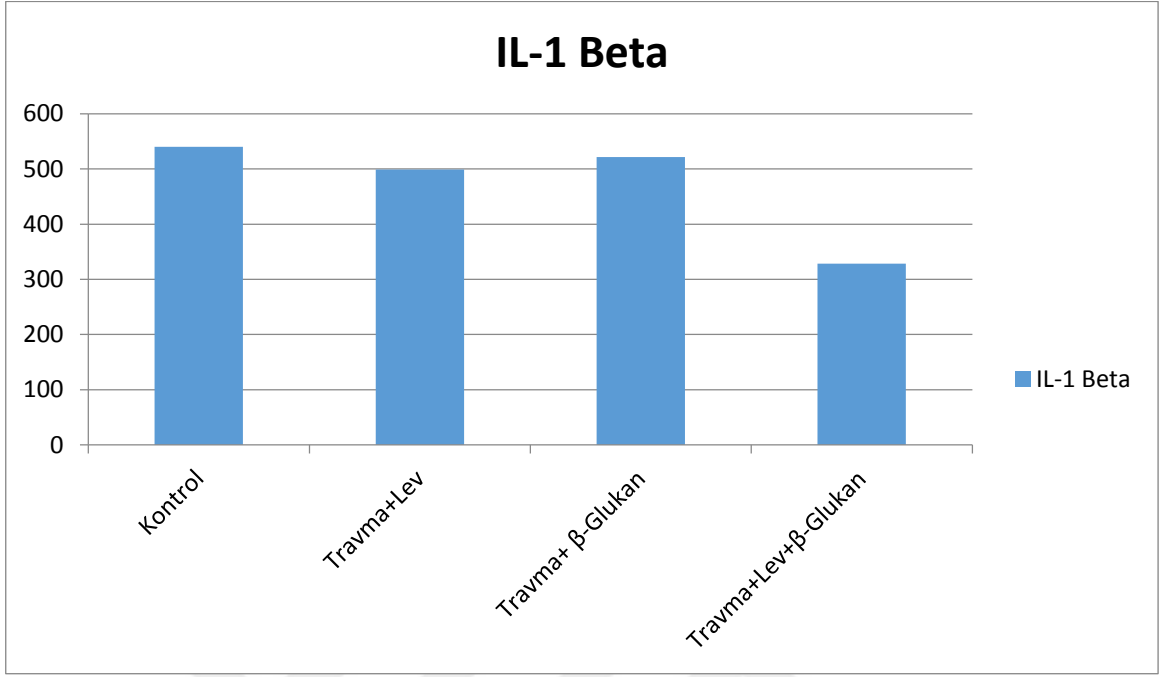
Table 4.1: Ratlarda Tnf- α , IL-4, IL-6 ve IL-1 beta düzeyleri (n=7, mean \pm SD)

	IL-1 beta	IL-4	IL-6	TNF-a
Kontrol	540,1 \pm 78,4 ^a	334,2 \pm 23,1 ^a	23,1 \pm 3,85 ^a	245,4 \pm 38,2 ^a
Travma+Lev	498,7 \pm 62,7 ^a	222,4 \pm 19,6 ^b	13,4 \pm 4,03 ^b	191,5 \pm 35,6 ^b
Travma+ β -Glukan	521,5 \pm 83,4 ^a	231,2 \pm 28,4 ^b	14,1 \pm 4,21 ^b	185,6 \pm 41,2 ^b
Travma+Lev+ β -Glukan	328,6 \pm 82,4 ^b	216,5 \pm 24,7 ^b	12,7 \pm 3,76 ^b	172,1 \pm 32,8 ^b

Aynı sütunda farklı harfler istatistiksel anlamlılığı göstermektedir ($P<0.01$).

IL-1 beta: İnterlökin 1 beta, IL-4: İnterlökin 4, IL-6: İnterlökin 6, Tnf- α : Tümör nekroz faktör alfa

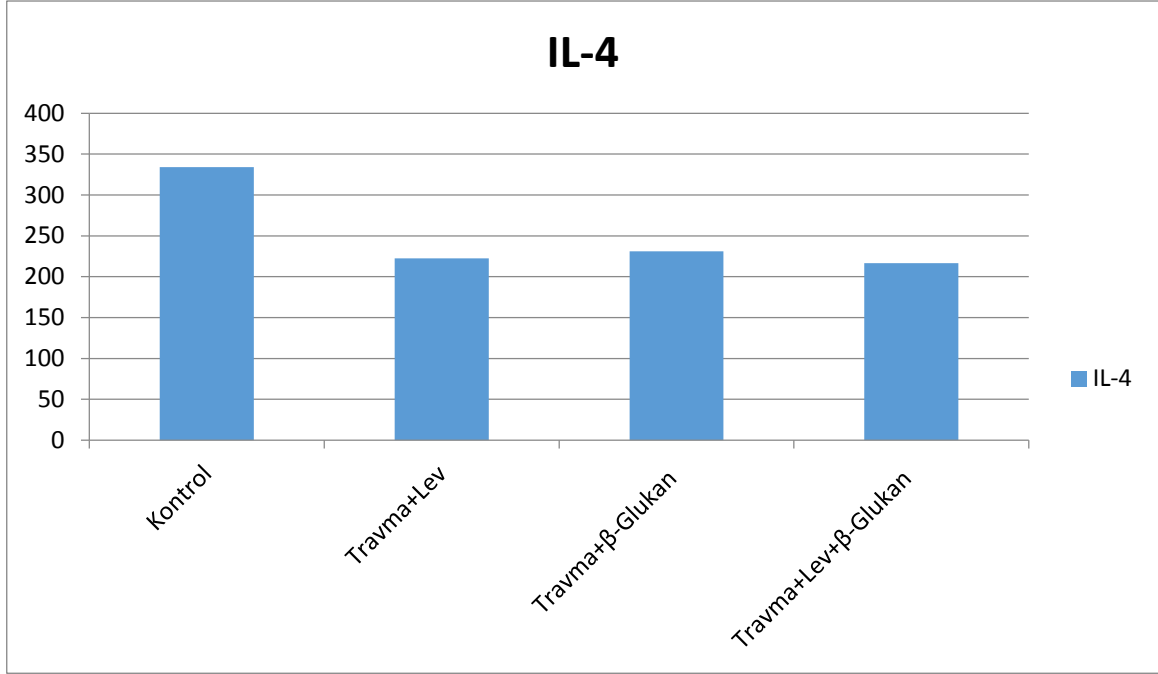
Rat gruplarında IL-1 beta düzeyleri Grafik 1'de gösterilmiştir. Lev, β -Glukan ve Lev + β -Glukan verilen gruplarda sitokin düzeyleri kontrol grubuna göre düşüş gösterdi. IL-1 beta düzeyleri Lev ve β -Glukan tedavisi ile anlamlı oranda düşmezken Lev + β -Glukan kombine tedavisi ile anlamlı oranda düştü ($P<0.01$). Lev ve β -Glukan tedavilerinde istatistiksel olarak sitokin düzeyleri açısından anlamlı farklılıklar saptanmadı.



Lev: Levetirasetam, β-Glukan: Beta-Glukan IL-1beta: İnterlökin 1 beta

Grafik 4.1.Rat gruplarında ölçülen IL-1 beta düzeyleri

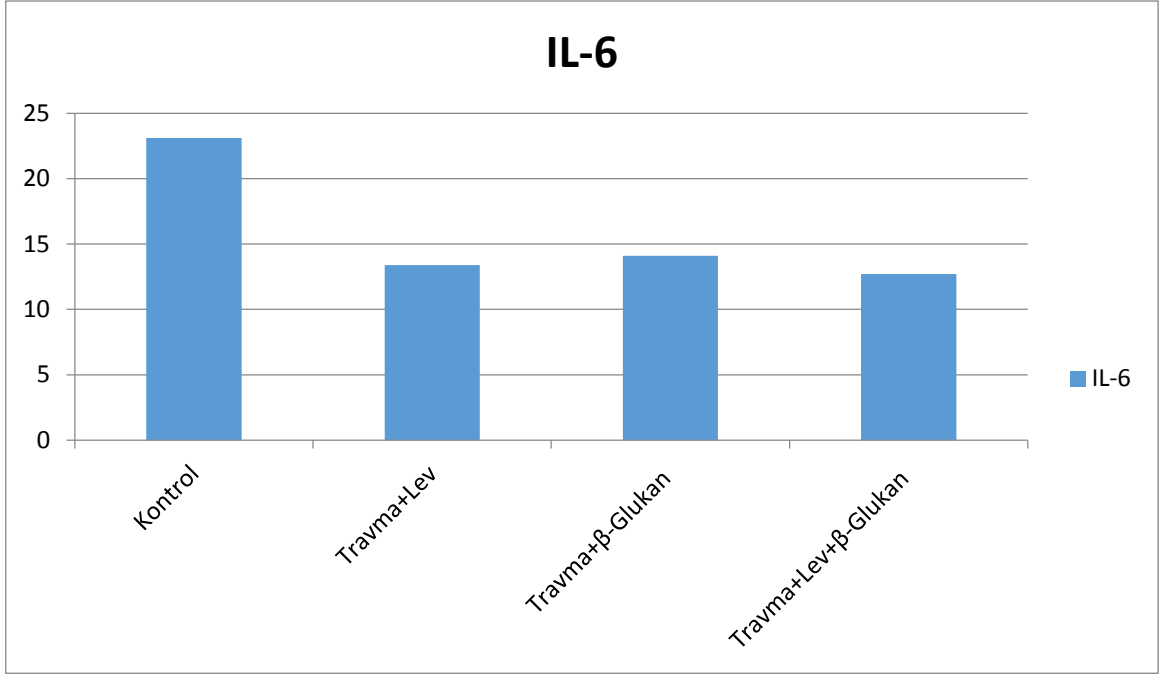
Rat gruplarında IL-4 düzeyleri Grafik 2’de gösterilmiştir. Lev, β-Glukan, Lev + β-Glukan verilen gruplarda sitokin düzeyleri kontrol grubuna göre düşüş gösterdi. Lev, β-Glukan, Lev + β-Glukan tedavilerinde istatistiksel olarak kontrol grubuna sitokin düzeyleri açısından anlamlı farklılıklar saptandı ($P<0.01$). En fazla sitokin düzeylerindeki düşüş Lev + β-Glukan kombine tedavisinde saptandı.



Lev: Levetirasetam, β-Glukan: Beta-Glukan IL-4: İnterlökin 4

Grafik 4.2.Rat gruplarında ölçülen IL-4 düzeyleri

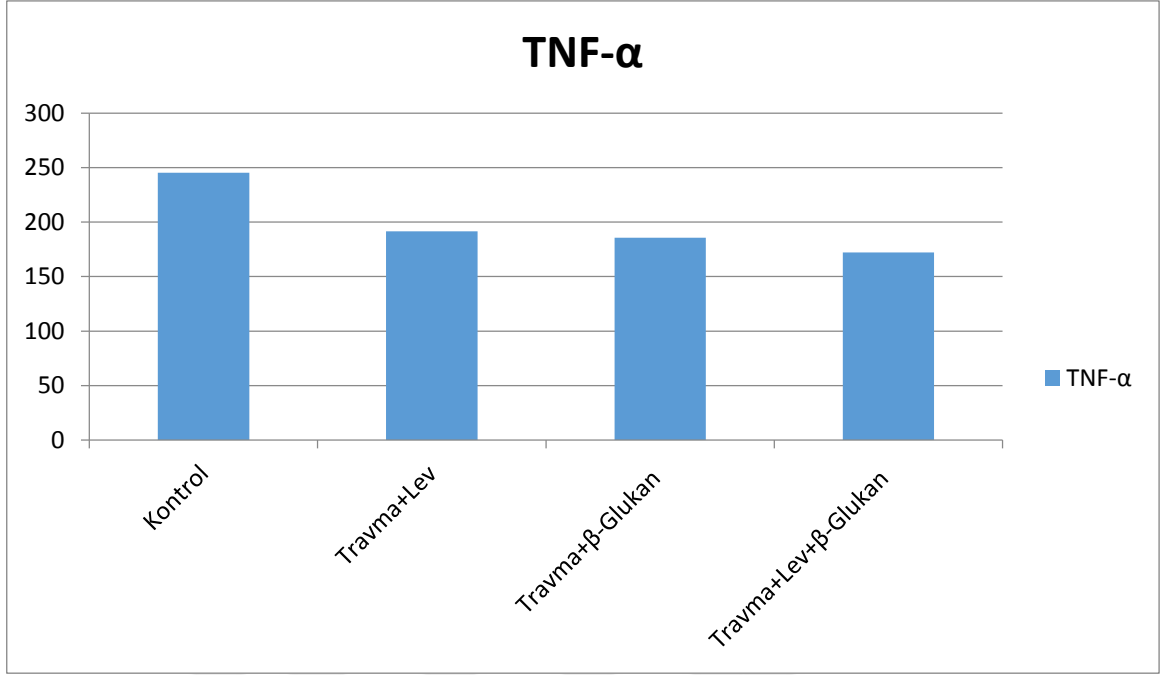
Rat gruplarında IL-6 düzeyleri Grafik 3'te gösterilmiştir. Lev, β-Glukan, Lev + β-Glukan verilen gruplarda sitokin düzeyleri kontrol grubuna göre düşüş gösterdi. Lev, β-Glukan, Lev + β-Glukan tedavilerinde istatistiksel olarak kontrol grubuna sitokin düzeyleri açısından anlamlı farklılıklar saptandı ($P < 0.01$). Lev, β-Glukan. Lev + β-Glukan tedavilerinde kendi içlerinde istatistiksel olarak sitokin düzeyleri açısından anlamlı farklılıklar saptanmadı. Sitokin düzeylerindeki en fazla düşüş Lev + β-Glukan kombine tedavisinde saptandı.



Lev: Levetirasetam, β-Glukan:Beta-GlukanIL-6: İnterlökin 6

Grafik 4.3.Rat gruplarında ölçülen IL-6 düzeyleri

Rat gruplarında Tnf- α düzeyleri Grafik 4'te gösterilmiştir. Lev, β -Glukan, Lev + β -Glukan verilen gruplarda sitokin düzeyleri kontrol grubuna göre düşüş gösterdi. Lev, β -Glukan, Lev + β -Glukan tedavilerinde istatistiksel olarak kontrol grubuna sitokin düzeyleri açısından anlamlı farklılıklar saptandı ($P<0.01$). Sitokin düzeylerindeki en fazla düşüş Lev + β -Glukan kombine tedavisinde saptandı.



Lev: Levetirasetam, β-Glukan: Beta-Glukan, Tnf-α: Tümör nekroz faktör alfa

Grafik 4.4.Rat gruplarında ölçülen Tnf-α düzeyleri

4.2. BİYOKİMYASAL BULGULAR

TBARS, SOD, CAT, GSH ve GPx düzeylerine ait değerler Tablo 4 de verilmiştir. Yapılan değerlendirmeler sonucunda travma oluşturulan ratlarda oksidatif hasarın göstergesi olan TBARS düzeyinin kontrol ve diğer tüm gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttığı tespit edildi. Ayrıca, aynı deney grubunda travma oluşturulmasına bağlı olarak antioksidan savunma sistemi elemanları olan GSH, SOD, GPx ve CAT düzeylerinde istatistik olarak önemli düzeyde azalmaya neden olduğu belirlendi.

Bununla birlikte Lev ve β-Glukan tedavisinin travmanın neden olduğu TBARS artışını hem tek tek hem de kombine olarak kullanıldığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalttığı saptandı. GSH, SOD, CAT ve GPx düzeylerinde yalnız travma grubu ile Lev, β-Glukan, Lev + β-Glukan grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılığın olduğu ve travma sonrası antioksidan parametrelerde belirgin bir azalmanın olduğu belirlendi. İlaçla yapılan tedaviler sonrası tüm ilaç gruplarının anlamlı düzeyde

GSH, SOD, CAT ve GPx düzeylerini arttırdığı saptandı. SOD ve GPx düzeylerinde en fazla yükselişin Lev + β -Glukan grubunda olduğu gözlemlendi. Sonuç olarak antioksidan değerlendirme açısından en etkin grubun Lev + β -Glukan kombine tedavi grubunda olduğu tespit edildi.

Tablo 4.2. Ratlarda TBARS, SOD, CAT, GSH ve GPx düzeyleri

	SOD	GSH	TBARS	CAT	GPx
Kontrol	28,1 \pm 4,37 ^a	208,4 \pm 18,4 a	10,1 \pm 1,42 a	0.028 \pm 0.0012 a	284.3 \pm 11.4 a
Travma+Lev	43,5 \pm 6,09 b	244,5 \pm 15,3 b	6,23 \pm 1,05 b	0.020 \pm 0.0010 b	216.1 \pm 13.5 b
Travma+ β - Glukan	35,3 \pm 6,13 ^c	242,8 \pm 19,7 b	6,92 \pm 1,43 b	0.021 \pm 0.0011 b	221.8 \pm 14.8 c
Travma+Lev + β -Glukan	49,6 \pm 8,74 b	228,1 \pm 21,0 b	6,34 \pm 0,98 b	0.017 \pm 0.0011 c	211.7 \pm 11.9 b

Aynı sütunda farklı harfler istatistiksel anlamlılığı göstermektedir ($P < 0.01$).

Lev: Levetirasetam, β -Glukan: Beta-Glukan SOD: Süperoksit dismutaz, GSH:

İndirgenmiş glutatyon, TBARS: Tiyobarbiturat reaktif maddeler, CAT: Katalaz, GPx:

Glutatyon peroksidaz

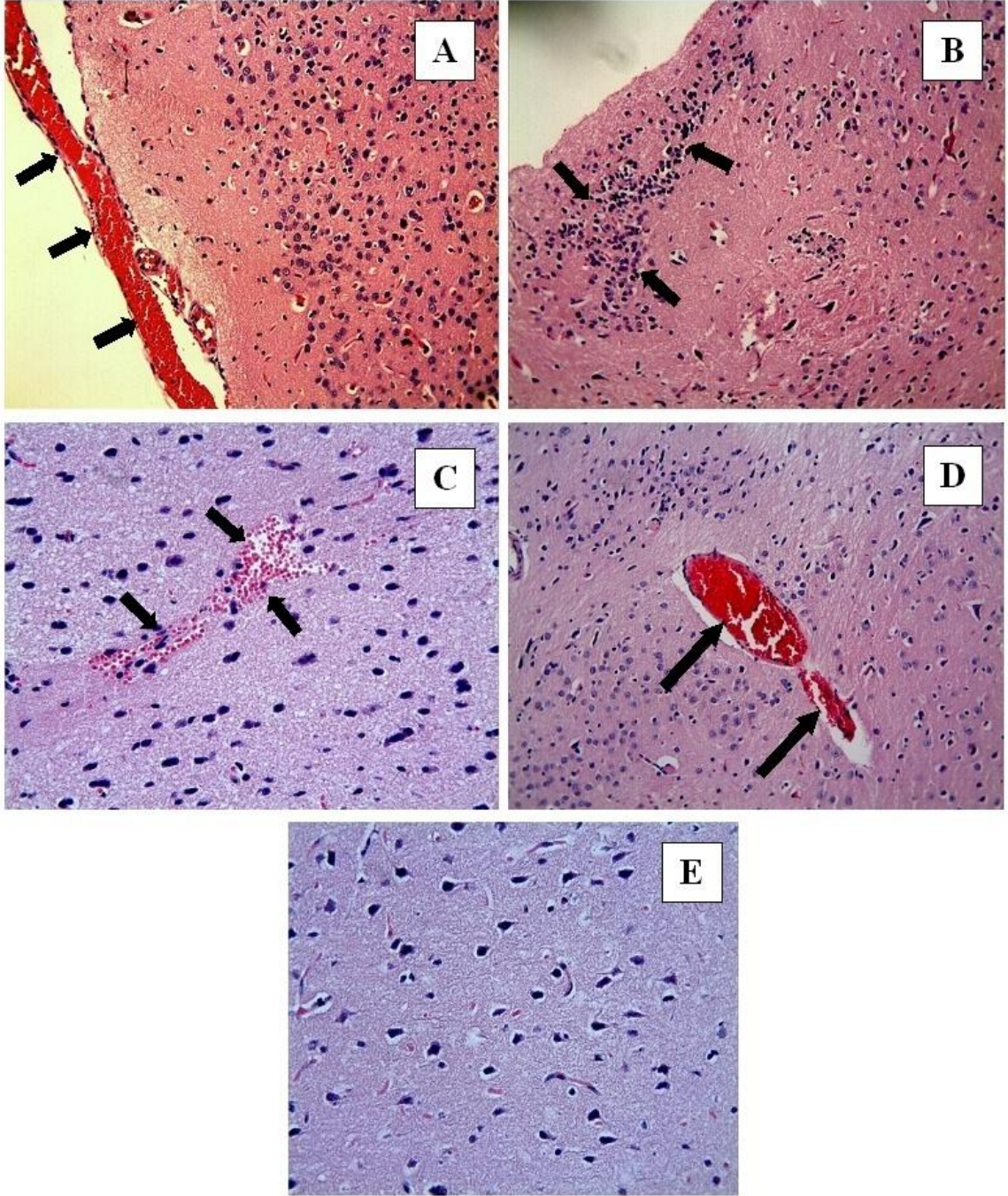
4.3. HİSTOPATOLOJİK BULGULAR

Kontrol grubunda Hematoksilin- Eozin (H-E) ile boyanan beyin doku örneklerinde belirgin histolojik hasar olduğu tespit edildi. Kontrol grubunda beyin dokusunda pia mater tabakasında vasküler konjesyon (Şekil 1A) (oklar), mononükleer hücre infiltrasyonu (oklar) (Şekil 1B), hemoraji (oklar) (Şekil 1C), vasküler konjesyon (Şekil 1D) (oklar), nöron dejenerasyonu (Şekil 1E) tespit edildi. Travma + β -Glukan grubunda pia mater tabakasında vasküler konjesyonda (Okular) (Şekil 2A), mononükleer hücre infiltrasyonunda (Okular) (Şekil 2B), hemorajide (Okular) (Şekil 2C), nöron dejenerasyonda belirgin derecede azalma (Şekil 2D) gözlemlendi. Travma + Levetirasetam grubunda pia mater tabakasında vasküler konjesyonda (Okular) mononükleer hücre infiltrasyonunda (Okular) (Şekil 3A, B), vasküler konjesyonda (Okular) (Şekil 3C), nöron dejenerasyonda belirgin derecede azalma (Şekil 3D) gözlemlendi. Travma + Levetirasetam

+ β - glukan grubunda (Şekil 4A, B) beyin dokusunda histopatolojik hasarda belirgin derecede azalma olduğu gözlemlendi. Nöron dejenerasyonunda azalma olduğu tespit edildi (Şekil 4B). Bütün gruplarda beyincik dokusu incelendiğinde ise Kontrol (Şekil 5A,B) grubunda belirgin Purkinje hücre denenerasyonu gözlemlendi. Travma + β - Glukan (Şekil 6A) ve Travma + Levetirasetam (Şekil 6B) gruplarında beyincik dokusunda Purkinje hücre dejenerasyonunda azalma gözlemlendi. Travma + Levetirasetam + β - Glukan grubunda ise (Şekil 6C) beyincik dokusunda Purkinje hücrelerinin normal histolojik görünümde olduğu gözlemlendi.

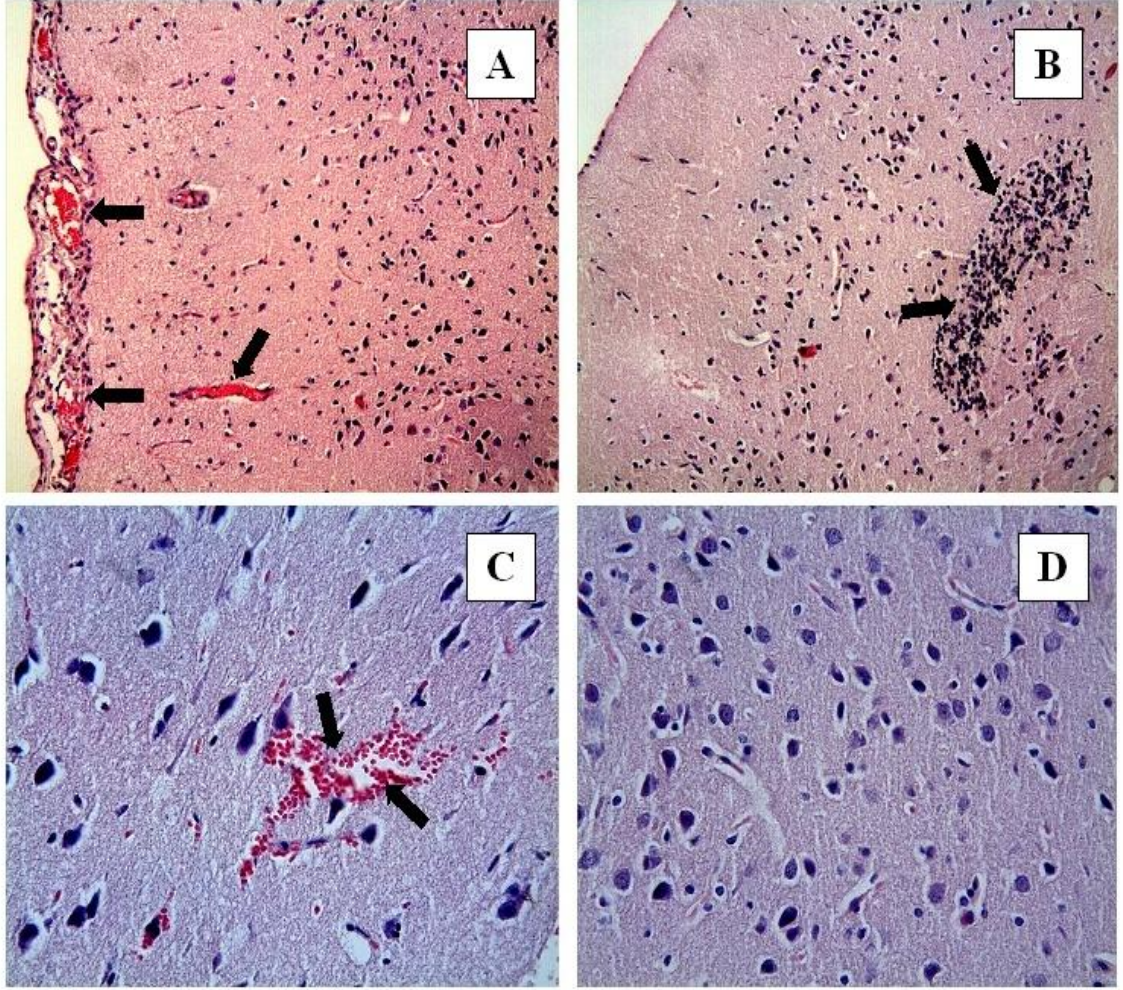


KONTROL



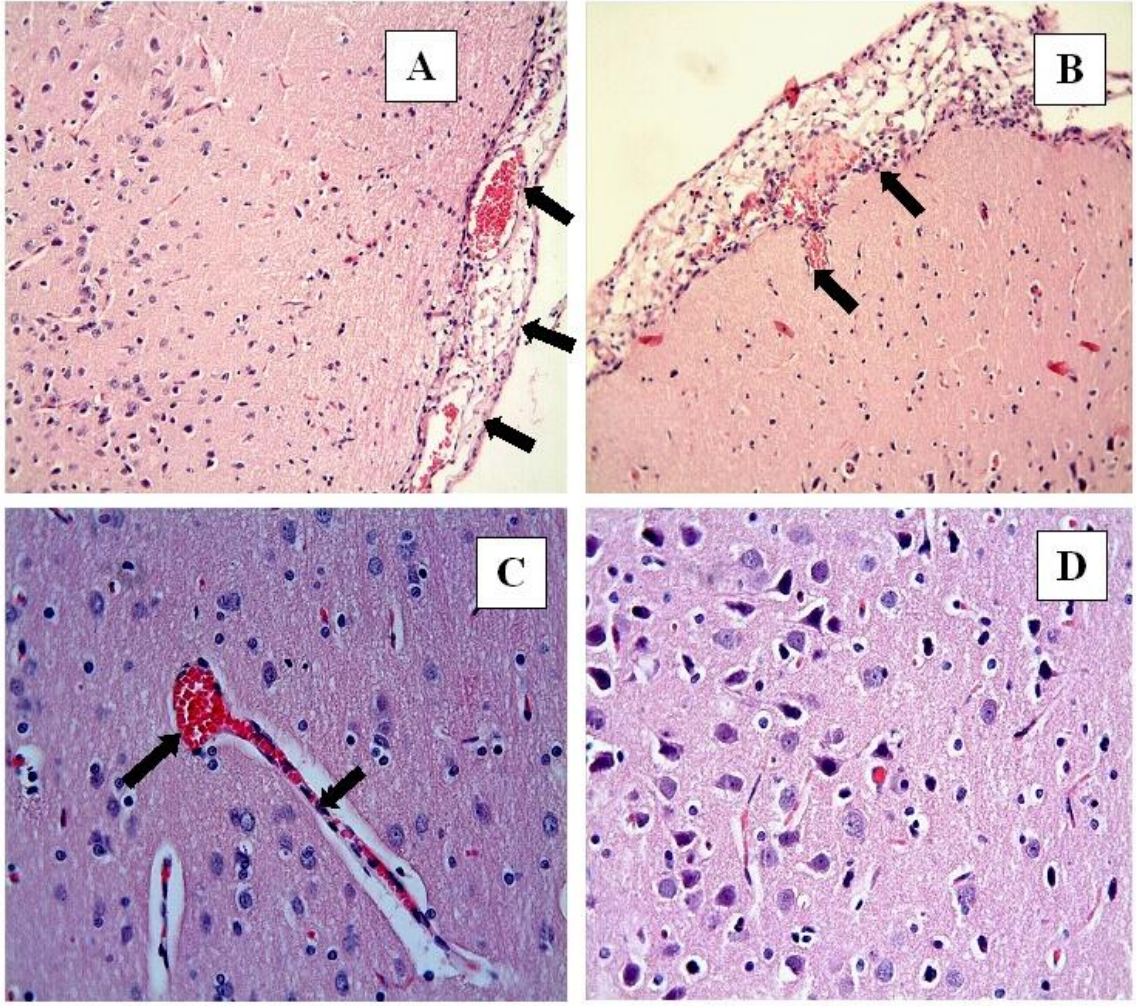
Resim 4.1: Kontrol grubunda beyin dokusunda pia mater tabakasında vasküler konjesyon (A) (oklar), mononükleer hücre infiltrasyonu (oklar) (B), hemoraji (oklar) (C), vasküler konjesyon (D) (oklar), nöron dejenerasyonu (E) tespit edildi. A, B: H-E; X20, C: H-E; X40, D: H-E; X40, E: H-E; X40..

TRAVMA + β -GLUKAN



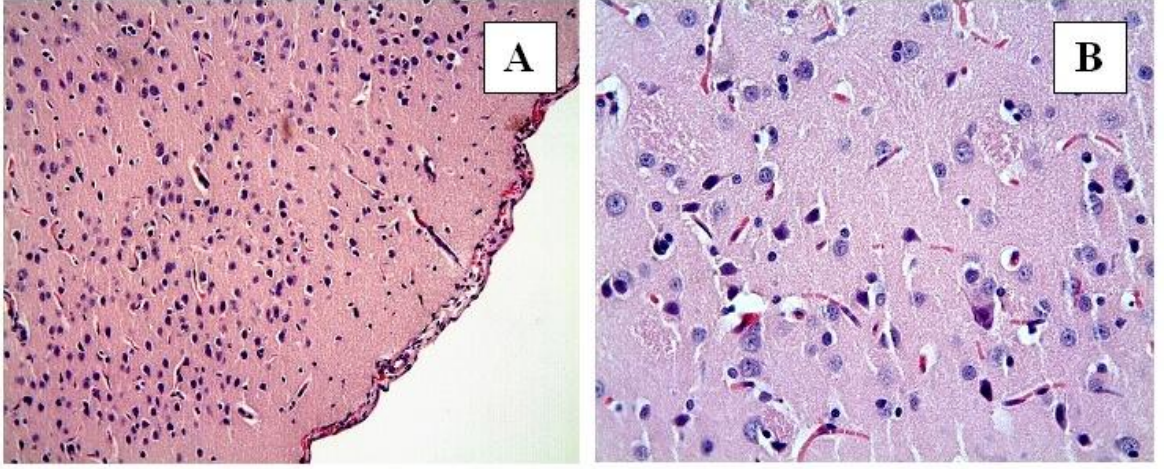
Resim 4.2: Travma + β -Glukan grubunda pia mater tabakasında vasküler konjesyonda (Oklar) (A), mononükleer hücre infiltrasyonunda (Oklar) (B), hemorajide (Oklar) (C), nöron dejenerasyonda belirgin derecede azalma (D) gözlemlendi. A, B: H-E; X20, C, D: H-E; X40.

TRAVMA + LEVETİRESETAM



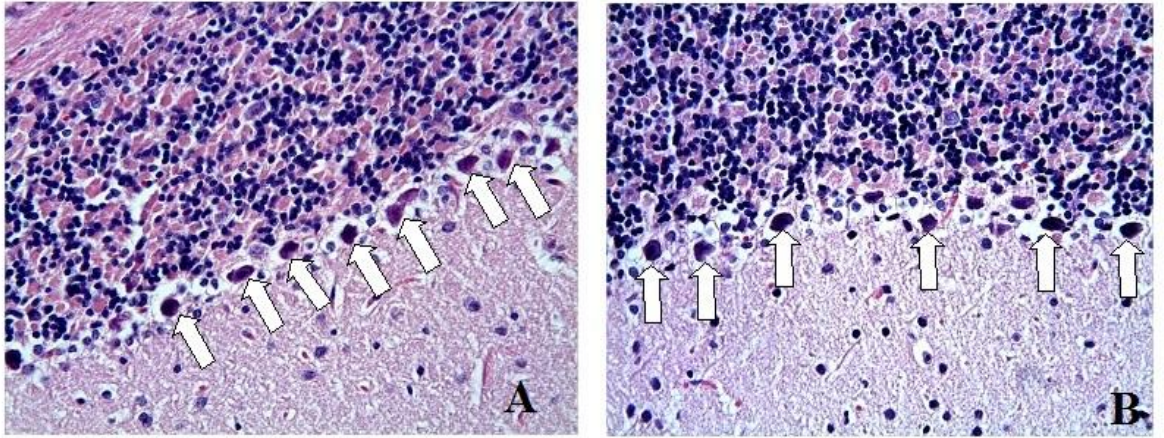
Resim 3: Travma + Levetirasetam grubunda pia mater tabakasında vasküler konjesyonda (Oklar) mononükleer hücre infiltrasyonunda (Oklar) (A, B), vasküler konjesyonda (Oklar) (C), nöron dejenerasyonda belirgin derecede azalma (D) gözlendi. A, B: H-E; X20, C, D: H-E; X40.

TRAVMA + LEVETİRESETAM + β -GLUKAN

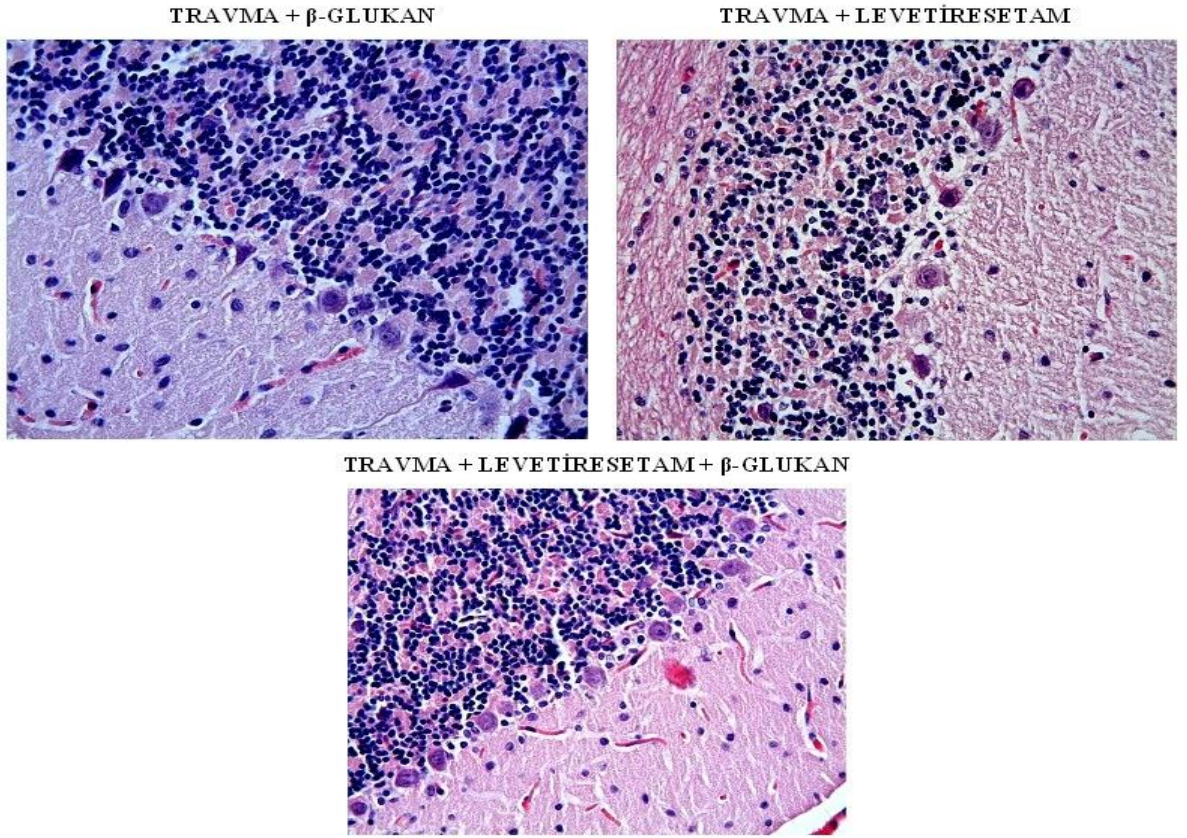


Resim 4.4: Travma + Levetirasetam + β - Glukan grubunda (A, B) beyin dokusunda histopatolojik hasarda (A,B) ve nöron dejenerasyonunda (B) belirgin derecede azalma olduğu tespit edildi. A: H-E;X20, B: H-E; X40.

KONTROL



Resim 4.5:Kontrol (A,B) beyincik dokusu. Kontrol (A,B) grubunda belirgin Purkinje hücre denegerasyonu (oklar) gözlendi. A, B, H-E; X40.



Resim 4.6: Travma + β - Glukan (A), Travma + Levetirasetam (B), Travma + Levetirasetam + β - Glukan (C) gruplarında beyincik dokusu. Travma + β - Glukan, Travma + Levetirasetam gruplarında Purkinje hücre dejenerasyonunda azalma gözlemlendi. Travma + Levetirasetam + β - Glukan grubunda ise normal histolojik görünümde Purkinje hücreleri tespit edildi. A, B, C : H-E; X40.

5. TARTIŞMA

Bütün ülkelerde sağlık sorunları içerisinde travmalar önemli bir yere sahipken, bizim ülkemizde de durum değişmemektedir. Her yıl travmatik beyin hasarına bağlı birçok kişi yaralanmakta, ciddi iş gücü kaybı ve ölümlerle sonuçlanabilen kazalar olmaktadır. Durum böyle olunca travmatik beyin hasarına bağlı araştırmalar üzerinde yoğunlaşmış ve deneylerle travmaya sekonder hasarın en aza indirilmesi için bir takım ilaçlar tek tek veya kombine olarak kullanılmıştır.

TBH'da prognozu önemli ölçüde olumsuz etkilediği gösterilen sekonder beyin hasarına neden olan faktörlerin bir kısmı tedaviyle ortadan kaldırılarak mortalite ve morbiditenin azaltılması sağlanabilir (44).

Bizim çalışmamızda da travmatik beyin hasarı sonrası oluşan immünolojik, histolojik ve oksidatif değişiklikler açısından β -Glukan ve Lev'in etkilerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır. Çalışmamızda IL-1 beta, IL-4, IL-6 ve Tnf- α düzeylerinde kontrol grubuna göre en fazla düşüş travma yapıp Lev ile β - Glukan'nın birlikte verildiği tedavi grubunda olmuştur.

Irami ve arkadaşları (100) yapmış oldukları çalışmada İnce barsak iskemi reperfüzyon hasarında β -glukanın bakteriyal translokasyonu önlediği, TNF-alfa, IL-1beta, İL6 gibi inflamatuvar sitokinlerini düşürdüğü ve İL-10 gibi anti-inflamatuvar sitokinleri arttırdığı göstermiştir. β -glukan'ın bu etkisi diğer çalışmalarda da gösterilmiştir (101,102).

Kafa travması sonrası epilepsi insidansı %1.9-30 oranında değişmektedir. Bu oranı etkileyen en önemli faktörlerden biri kafa travmasının şiddetidir. Travma sonrası epilepside nörolojik defisit gelişmesi ile oran %7-39'a kadar yükselebilmektedir (33). Posttravmatik epilepsi, tüm popülasyona göre semptomatik epilepsi tanısı ile izlenen olguların %20'sini oluşturmakta olup epilepsi merkezlerine başvuran olguların ise %5'ini oluşturmaktadır (9). Posttravmatik epilepsi profilaktik tedavisi nörolojik defisit gelişmesinin engellenmesi açısından önemlidir.

Antiepileptik ilaç olan fenitoinin erken posttravmatik epilepsi profilaksi tedavisi için kullanılması tavsiye edilmiştir (10). Antiepileptiklerden Lev'in, travmatik beyin hasarı sonrası meydana gelen epileptik nöbetin profilaktik tedavisinde kullanılması araştırılmış ve Lev'in de fenitoin gibi travma sonrası epilepside faydalı etkinlik gösterdiği tespit edilmiştir ve Lev kullanımında yan etkilerin daha az izlenmesi sebebiyle bu ilacın fenitoin'e güzel bir alternatif olabileceği söylenmiştir (11). Günlük Lev tedavisinin, travmatik beyin hasarı sonrasında nörolojik iyileşmenin moleküler, histolojik ve davranışsal alanları üzerinde faydalı etkileri gösterilmiştir (12). Yapılan hayvan çalışmalarında nöbetleri kontrol altına almasının yanında Lev'in nöron koruyucu etkisinin de olduğu bildirilmiştir (67).

Hanon ve ark (73) Lev tedavisi ile erişkin sıçanlarda orta beyin arterinin bağlanmasıyla oluşturulan beyin hasarının azaldığını göstermişler ve Lev'in antiepileptik etkinin yanında antiepileptogenezis etkisinin de olduğu bildirmişlerdir.

Oliveira ve ark. yaptığı çalışmada Lev'in erişkin sıçanlarda Pilocarpin ile indüklenmiş nöbetlerde LP'yi ve oksidatif stresi azalttığı gösterilmiştir (103).

Önemli bir antioksidan olarak L-karnitin ile yapılan çalışmada antioksidatif savunma mekanizmasındaki üç enzimin GPx, CAT ve SOD'un artışını sağlayarak L-karnitin peroksidatif hasardan korunmada ve esasen serbest radikallerin neden olduğu yaşla meydana gelen değişikliklerin normal hale getirilmesinde katkısı gösterilmiştir (104).

Bizim çalışmamızda da yapılan değerlendirmeler sonucunda travma oluşturulan ratlarda oksidatif hasarın göstergesi olan TBARS düzeyinin kontrol grubunda diğer tüm gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttığı tespit edildi ($P<0.01$). Lev ve β -Glukan tedavisinin travmanın neden olduğu TBARS artışını hem tek tek hem de kombine olarak kullanıldığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalttığı saptandı. İlaçla yapılan tedaviler sonrası tüm ilaç gruplarının anlamlı düzeyde GSH, SOD, CAT ve GPx düzeylerini arttırdığı saptandı. SOD ve GPx düzeylerinde en fazla yükselişin Lev + β -Glukan grubunda olduğu gözlemlendi. Sonuç olarak antioksidan değerlendirme açısından en etkin grubun Lev + β -Glukan kombine tedavi grubunda olduğu tespit edildi.

Yaptığımız literatür taramasında β -Glukan ile yapılmış kafa travması ile ilgili immunolojik, histolojik ve biyokimyasal başka literatürlere rastlanmamıştır. Yaptığımız çalışmada kafa travması yapıp sadece β -Glukan verilen ratlarda IL-1 beta, IL-4, IL-6 ve Tnf- α düzeyleri kontrol grubuna göre düşüş göstermiş olup IL-4, IL-6 ve Tnf- α düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş gözlemlendi.

Kalaycı ve ark. yaptığı çalışmada, travma uygulanan beyin parankimi dokusunda beyaz ve gri cevherde belirgin ödem, vasküler konjesyon yanı sıra nöronal zedelenmenin bulguları olarak nöronal nükleuslarda hiperkromazi, nükleer piknoz, stoplazmada eozinofilik dejenerasyon, aksonal ödem izlendi. Travma alanına uyan bölgede fokal nöronal kayıp yanı sıra gliozis alanları görüldü. Bu çalışmada membran stabilizasyonunda rol oynayan güçlü bir antioksidan olan KoQ 10 verilen ratlarda nöronal dejenerasyon bulgularının şiddetinin belirgin olarak daha az yoğunlukta olduğu görüldü (105).

Bizim çalışmamızda histolojik incelemede travma yapıp β -Glukan verilen grupta beyin dokusunda pia mater tabakasında vasküler konjesyonda; mononükleer hücre infiltrasyonunda, hemoraji ve nöron dejenerasyonda belirgin derecede azalma gözlemlendi. Ayrıca beyincik dokusunda vasküler konjesyonda ve Purkinje hücrelerinde dejenerasyonda belirgin azalma tespit edildi. Travma + Levitiresetam + β -glukan grubunda beyin dokusunda histopatolojik hasarda belirgin derecede azalma olduğu gözlemlendi. Nöron dejenerasyonunda azalma olduğu tespit edildi.

Tüm çalışma boyunca en anlamlı sonuçlar travma yapıp Lev ile β -Glukan birlikte verildiği tedavi grubunda tespit edildi. Ratlarda IL-1 beta, IL-4, IL-6 ve Tnf- α düzeyleri kontrol grubuna göre en fazla düşüş Lev ile β -Glukan birlikte uygulandığı grupta saptandı ve istatistiksel olarak anlamlıydı. Aynı grupta histolojik incelemede beyin dokusunda histopatolojik hasarda belirgin derecede azalma olduğu gözlemlendi. Kontrol grubu hariç diğer tüm gruplarda nöron dejenerasyonunda azalma olduğu tespit edildi. SOD ve GPx düzeylerinde en fazla yükseliş Lev ile β -Glukan birlikte uygulandığı grupta olduğu gözlemlendi. TBARS artışının kombine tedavi kullanıldığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma en çok bu grupta saptandı.

Sonuçlara bakıldığında travmanın doku hasarı oluştururken kullandığı immunolojik, biyokimyasal ve histolojik yolları tedavi etme ve koruma amacı ile ratlara verilen ajanların etkisi ile baskı altına alındığı görülmüştür. Bu bulgulardan hareketle bu çalışma her iki ajanın kafa travmasının başlangıç aşamalarında birlikte veya ayrı ayrı verilmesinin ikincil hasara karşı koruyucu olduğu gösterdi. Hastalarda kafa travması sonrası epilepsi profilaksisin de Lev kullanımı klinik kullanıma girmiş olmasına rağmen β -Glukan'nın tek başına ya da Lev ile birlikte kullanımı henüz klinik kullanımda uygulanmamaktadır. Kafa travması sonrası Lev epilepsi profilaksisinde kullanılmaktadır. Ancak hem Lev'in hem de β -Glukan'nın ikisinin beraber kafa travması sonrası sekonder beyin hasarında koruyucu etkiler açısından klinik kullanımları yoktur. Bu çalışma kafa travması sonrası bu koruyucu etkiler açısından Lev ve β -Glukan'nın tekli veya kombine tedavi açısından klinik kullanımlarını akla getirmektedir. Ancak klinik kullanımları için bu konuda yapılacak başka çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ

Bizim çalışmamızda ratlarda yapılan kafa travması sonrası histolojik, immunolojik ve biyokimyasal parametreler açısından Lev ve β -Glukan'nın tek başlarına uygulandıklarında nörolojik iyileşmede faydalı oldukları ancak bu konuda en yararlı sonuçların kafa travma sonrası Lev ile β -Glukan'ın birlikte uygulandığında olduğu tespit edildi.



7. KAYNAKLAR

- a. 1. Binder, S., Corrigan, J. D., & Langlois, J. A. (2005). The public health approach to traumatic brain injury: an overview of CDC's research and programs. *The Journal of head trauma rehabilitation*, 20(3), 189-195
2. Çırak, B., Berker, M., Özcan, O. E., & Özgen, T. (1999). Kafa travmalarinin etken ve sonuçlarına bir bakış: epidemiyolojik bir çalışma. *Ulus Travma Derg*, 5, 90-2.
3. Hyder, A. A., Wunderlich, C. A., Puvanachandra, P., Gururaj, G., & Kobusingye, O. C. (2007). The impact of traumatic brain injuries: a global perspective. *NeuroRehabilitation-An Interdisciplinary Journal*, 22(5), 341-354
4. Karasu, A., Sabancı, P. A., Cansever, T., Hepgül, K. T., İmer, M., Dolaş, İ., & Taviloğlu, K. (2009). [Epidemiological study in head injury patients]. *Ulusal travma ve acil cerrahi dergisi= Turkish journal of trauma & emergency surgery: TJTES*, 15(2), 159-163
5. Kırış, T., İş, M., İmer, M., Güleç, İ., Hepgül, K., Ünal, F., & İzgi, N. (1998). Nöroşirürjide Travma Pratiği, Prospektif Epidemiyolojik Çalışma. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*, 4(4), 281-284
6. Maas, A. I., Stocchetti, N., & Bullock, R. (2008). Moderate and severe traumatic brain injury in adults. *The Lancet Neurology*, 7(8), 728-741.
7. Wilson, J. X., & Gelb, A. W. (2002). Free radicals, antioxidants, and neurologic injury: possible relationship to cerebral protection by anesthetics. *Journal of neurosurgical anesthesiology*, 14(1), 66-79.
8. Rausch, W. D., Liu, S., Gille, G., & Radad, K. (2006). Neuroprotective effects of ginsenosides. *Acta Neurobiol Exp (Wars)*, 66(4), 369-375.
9. Agrawal, A., Timothy, J., Pandit, L., & Manju, M. (2006). Post-traumatic epilepsy: an overview. *Clinical neurology and neurosurgery*, 108(5), 433-439.
10. Beghi, E. (2003). Overview of studies to prevent posttraumatic epilepsy. *Epilepsia*, 44(s10), 21-26.
11. Torbic, H., Forni, A. A., Anger, K. E., Degrado, J. R., & Greenwood, B. C. (2013). Use of antiepileptics for seizure prophylaxis after traumatic brain injury. *Am J Health Syst Pharm*, 70(9), 759-66. 48.

12. Zou, H., Brayer, S. W., Hurwitz, M., Niyonkuru, C., Fowler, L. E., & Wagner, A. K. (2013). Neuroprotective, neuroplastic, and neurobehavioral effects of daily treatment with levetiracetam in experimental traumatic brain injury. *Neurorehabilitation and neural repair*, 27(9), 878-888.
13. Park, E., Bell, J. D., & Baker, A. J. (2008). Traumatic brain injury: can the consequences be stopped?. *Canadian Medical Association Journal*, 178(9), 1163-1170.
14. Karasu A, Sabancı P, Cansever T, Hepgöl K, Imer M, Dolağ Ė ve ark. Epidemiological study in head injury patients. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2009;15:159-163.
15. Rutland-Brown W, Langlois JA, Thomas KE, Xi YL. Incidence of traumatic brain injury in the United States, 2003. *J Head Trauma Rehabil.* 2006;21:544- 8.
16. Alewander RHP, H.J. (1993). *Head Trauma in Advanced Trauma Life Support*. Chicago
17. Jennett, B., & Bond, M. (1975). Assessment of outcome after severe brain damage: a practical scale. *The Lancet*, 305(7905), 480-484.
18. Uzan, M., Tanriover, N., Topal-Sarikaya, A., Tanriverdi, T., Tuzgen, S., & Cevherkesin, B. (2003). Concentrations of inducible nitric oxide synthase (iNOS) and neuronal nitric oxide synthase (nNOS) in cerebrospinal fluid of patients with severe head injuries. *Neurosurgery Quarterly*, 13(2), 117-124.
19. Klatzo, I. (1967). Neuropathological Aspects Of Braix Edema. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, 26(1), 1-14.
20. Pollay M., Wilkins RH. (1996). Blood Barrier; Cerebral Edema (pp: 335-340) Rengachary SS(eds): *Neurosurgery*. Mc Graw Hill, New York.
21. Batjer HH., Loftus CM. (2003) Cranial and Cerebral Trauma Section (pp:2795-2803). *Textbook of Neurological Surgery*
22. Cernak, I. (2005). Animal models of head trauma. *NeuroRx*, 2(3), 410-422.
23. Marik, P. E., Varon, J., & Trask, T. (2002). Management of head trauma. *CHEST Journal*, 122(2), 699-711.
24. Gökalp HZ., Erongun U. (1988). Kafa travmaları (pp:202-234). *Nörosiruji Ders Kitabı*. Mars, ANKARA

25. Batjer HH, Loftus CM., X. (2003). Cranial and Cerebral Trauma Section. Textbook of Neurological Surgery, 2795- 2803
26. Miller JD, Piper IR, Jone PA., Narayan RK, Wilberger JE, Povjishock JT. (1996) Pathophysiology of head injury (pp: 61-70). Neurotrauma.McGraw Hill Company, New York. 49
27. Bast, A., Haenen, G. R., & Doelman, C. J. (1991). Oxidants and antioxidants: state of the art. *The American journal of medicine*, 91(3), S2-S13.
28. Halliwell, B. (1991). Reactive oxygen species in living systems: source, biochemistry, and role in human disease. *The American journal of medicine*,91(3), S14-S22.
29. Moddares, M. (2001). Evaluation of erythrocyte glutathione peroxidase, superoxide dismutase and total antioxidants in cataract patients. *Archives of Iranian Medicine*, 4(3), 124-126.
30. Malone, W. F. (1991). Studies evaluating antioxidants and beta-carotene as chemopreventives. *The American journal of clinical nutrition*, 53(1), 305S-313S.
31. Vinson, J., Hsu, C., Possanza, C., Drack, A., Pane, D., Davis, R., ... & Wang, X. (1994). Lipid peroxidation and diabetic complications: effect of antioxidant vitamins C and E. In *Free Radicals in Diagnostic Medicine* (pp. 430-432). Springer US.
32. Hatton, J. (2001). Pharmacological treatment of traumatic brain injury. *CNS drugs*, 15(7), 553-581.
33. D'Ambrosio, R., & Perucca, E. (2004). Epilepsy after head injury. *Current opinion in neurology*, 17(6), 731-5.
34. Greenwald BD, Burnett DM, Miller MA. Congenital and Acquired Brain Injury. 1. Brain Injury: Epidemiology and Pathophysiology. *Arch Phys Med Rehabil*. 2003;84 Suppl 1: 3-7.
35. Jain KK. (2008). Neuroprotection in traumatic brain injury. *Drug Discov Today*. 13(2324): 1082–9
36. Koura SS, Doppenberg EM, Marmarou A, Choi S, Young HF. Relationship between excitatory amino acid release and outcome after severe human head injury. *Acta Neurochir Suppl*. 1998;71:244-46.

37. Nicholls D, Attwell D. The release and uptake of excitatory amino acids. *Trends Pharmacol Sci.* 1990;11(11):462-68.
38. Alessandri B, Doppenberg E, Zauner A, Woodward J, Choi S, Bullock R. Evidence for time-dependent glutamate-mediated glycolysis in head-injured patients: a microdialysis study. *Acta Neurochir Suppl.* 1999;75:25-28.
39. Johnson Jr EM, Deckwerth TL. Molecular mechanisms of developmental neuronal death. *Annu Rev Neurosci.* 1993;16:31-46.
40. Andrews BT; *intensive Care in Neurosurgery*, New York, Thieme, 2003.
41. Buki A, Povlishock JT. All roads lead to disconnection? Traumatic axonal injury revisited. *Acta Neurochir (Wien).* 2006;148:181-194.
42. Saelens X, Festjens N, Vande Walle L, van Gurp M, van Loo G, Vandenabeele P. Toxic proteins released from mitochondria in cell death. *Oncogene.* 2004;23:2861-2874.
43. Buki A, Okonkwo DO, Povlishock JT. Postinjury cyclosporin A administration limits axonal damage and disconnection in traumatic brain injury. *J Neurotrauma.* 1999;16:511-521.
44. Yi JH, Hazell AS. Excitotoxic mechanisms and the role of astrocytic glutamate transporters in traumatic brain injury. *Neurochem Int.* 2006;48:394-403
45. Dirnagl U, Iadecola C, Moskowitz MA. Pathobiology of ischaemic stroke: an integrated view. *Trends Neurosci.* 1999;22:391-397.
46. Goforth PB, Ellis EF, Satin LS. Enhancement of AMPA-mediated current after traumatic injury in cortical neurons. *J Neurosci.* 1999;19:7367-7374.
47. Isaac JT, Ashby M, McBain CJ. The role of the GluR2 subunit in AMPA receptor function and synaptic plasticity. *Neuron.* 2007;54:859-871.
48. Sensi SL, Jeng JM. Rethinking the excitotoxic ionic milieu: the emerging role of Zn(2+) in ischemic neuronal injury. *Curr Mol Med.* 2004;4:87-111
49. A. W. Unterberg, J. Stover, B. Kress, K.L. Kiening. Edema and brain trauma. *Neuroscience.* 2004;129:1021-1029.
50. Benveniste, E. N. (1998). Cytokine actions in the central nervous system. *Cytokine & growth factor reviews*, 9(3), 259-275. 50
51. Hickey, W. F., Hsu, B. L., & Kimura, H. (1991). T-lymphocyte entry into the central.

52. Morganti-Kossmann MC, Rancan M, Otto VI, Stahel PF, Kossmann T. Role of cerebral inflammation after traumatic brain injury: a revisited concept. *Shock*. 2001;16:165-177.
53. Kreutzberg, G. W. (1996). Microglia: a sensor for pathological events in the CNS. *Trends in neurosciences*, 19(8), 312-318
54. Nakajima, K., & Kohsaka, S. (2004). Microglia: neuroprotective and neurotrophic cells in the central nervous system. *Current Drug Targets-Cardiovascular & Hematological Disorders*, 4(1), 65-84.
55. Rostworowski M, Balasingam V, Chabot S, Owens T, Yong VW. Astrogliosis in the neonatal and adult murine brain post-trauma: elevation of inflammatory cytokines and the lack of requirement for endogenous interferon-gamma. *J Neurosci*. 1997;17:3664-3674.
56. Clark, R. S., Schiding, J. K., Kaczorowski, S. L., Marion, D. W., & Kochanek, P. M. (1994). Neutrophil accumulation after traumatic brain injury in rats: comparison of weight drop and controlled cortical impact models. *Journal of neurotrauma*, 11(5), 499-506.
57. Csuka, E., Hans, V. H., Ammann, E., Trentz, O., Kossmann, T., & MorgantiKossmann, M. C. (2000). Cell activation and inflammatory response following traumatic axonal injury in the rat. *Neuroreport*, 11(11), 2587-2590
58. Lucas, S. M., Rothwell, N. J., & Gibson, R. M. (2006). The role of inflammation in CNS injury and disease. *British journal of pharmacology*, 147(S1), S232-S240.
59. Lu KT, Wang YW, Yang JT, Yang YL, Chen HI. Effect of interleukin-1 on traumatic brain injury-induced damage to hippocampal neurons. *J Neurotrauma*. 2005;22:885-895.
60. Shiozaki T, Hayakata T, Tasaki O, Hosotubo H, Fujita K, Mouri T, et al. Cerebrospinal fluid concentrations of anti-inflammatory mediators in early phase severe traumatic brain injury. *Shock*. 2005;23:406-410.
61. Kremlev, S. G., & Palmer, C. (2005). Interleukin-10 inhibits endotoxin-induced pro-inflammatory cytokines in microglial cell cultures. *Journal of neuroimmunology*, 162(1), 71-80.
62. Ransohoff RM, Tani M. Do chemokines mediate leukocyte recruitment in post-traumatic CNS inflammation? *Trends Neurosci*. 1998;21:154-159.

63. Marzatico, F., & Cafe, C. (1992). Oxygen radicals and other toxic oxygen metabolites as key mediators of the central nervous system tissue injury. *Functional neurology*, 8(1), 51-66.
64. Manwaring JD, Csallary AS. Malondialdehyde containing proteins and their relationship to E. Lipids Biochem. Biopharmacol. 1988;23:651-5.
65. Braughler JM, Hall ED. Central nervous system trauma and stroke: I. Biochemical consideration for oxygen free radical formation and lipid peroxidation. *Free Radic. Biol Med.* 1989;6(3):303-13.
66. Lewen A, Fujimura M, Sugawara T, Matz P, Copin JC, Chan PH. Oxidative Stress- Dependent Release of Mitochondrial Cytochrome c After Traumatic Brain Injury. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2001;21:914-920.
67. Özbal, Y. (2000). *Temel İmmunoloji*, 2. baskı, Nobel kitapevi LTD.
68. Mazarati, A. M., Baldwin, R., Klitgaard, H., Matagne, A., & Wasterlain, C. G. (2004). Anticonvulsant effects of levetiracetam and levetiracetam–diazepam combinations in experimental status epilepticus. *Epilepsy research*, 58(2), 167-174.
69. Verrotti, A., D’Adamo, E., Parisi, P., Chiarelli, F., & Curatolo, P. (2010). Levetiracetam in childhood epilepsy. *Pediatric Drugs*, 12(3), 177-186.
70. Patsalos, P. N. (2004). Clinical pharmacokinetics of levetiracetam. *Clinical pharmacokinetics*, 43(11), 707-724.
71. Lynch, B. A., Lambeng, N., Nocka, K., Kensel-Hammes, P., Bajjalieh, S. M., Matagne, A., & Fuks, B. (2004). The synaptic vesicle protein SV2A is the binding site for the antiepileptic drug levetiracetam. *Proceedings of the National academy of sciences of the United States of America*, 101(26), 9861-9866.
72. Major, P., Greenberg, E., Khan, A., & Thiele, E. A. (2008). Pyridoxine supplementation for the treatment of levetiracetam-induced behavior side effects in children: preliminary results. *Epilepsy & Behavior*, 13(3), 557-559.
73. Hanon, E., & Klitgaard, H. (2001). Neuroprotective properties of the novel antiepileptic drug levetiracetam in the rat middle cerebral artery occlusion model of focal cerebral ischemia. *Seizure*, 10(4), 287-293.

74. Kim, J. S., Kondratyev, A., Tomita, Y., & Gale, K. (2007). Neurodevelopmental impact of antiepileptic drugs and seizures in the immature brain. *Epilepsia*, 48(s5), 19-26.
75. Vetvicka v, Terayama k, Mandeville R, Brousseau p, Kournikakis b, Ostroff g. orally- administered yeast 1,3-glucan prophylactically protects against anthrax infection and cancer in mice. *Journal of american nutraceutical* 2002; 5: 1-5
76. Yun ch, Estrada a, Van kessel a, park bc, laarveld b. β -glucan, extracted from oat, enhances disease resistance against bacterial and parasitic infections. . 2003; 35(1):67-75
77. Leibovich sj, danon d. Promotion of wound repair in mice by application of glucan. *J reticuloendothel soc* 1980; 27: 1-11.
78. Akramiene D, Kondrotas A, Didziapetriene J, Kevelaitis E. Effects of β -glucans on the immune system. 2007;43:597-606.
79. Delatte SJ, Evans J, Hebra A, et al. Effectiveness of β -glucan collagen for treatment of partial-thickness burns in children. 2001; 36: 113-118.
80. Portera ca, love ej, memore l, et al. Effect of macrophage stimulation on collagen biosynthesis in the healing wound. 1997; 63: 125-31.
81. Wolk m, danon d. Promotion of wound healing by yeast glucan evaluated on single animals. 1985; 63: 73-80.
82. Gross rl, newberne pm. Role of nutrition in immunologic funtion.1980; 60: 188-302
83. Di luzio nr, williams dl. Protective effect of glucan against systemic staphylococcus aureus septicemia in normal and leukemic mice. 1978; 20: 804-810.
84. Janusz mj, austen kf, czop jk. Isolation of soluble yeast β -glucans that inhibit Human monocyte phagocytosis mediated by β -glucan receptors.1986; 137: 3270-3276.
85. Leibovich SJ, Ross R. The role of the macrophage in wound repair. A study with hydrocortisone and antimacrophage serum. 1975; 78: 71-100.
86. Williams dl, sherwood er, mcnamee rb, et al. Chemoimmunotherapy of experimental hepatic metastases. *Hepatology* 1987; 7: 1296-1304.

87. Sato t, iwabuchi k, nagaoka i, et al. Induction of human neutrophil chemotaxis by candida albicans-derived β - 1,6-long glycoside side-chain-branched β -glucan. *J leukoc biol* 2006; 80: 204- 211
88. Abd-Elfattah Foda, M. A., & Marmarou, A. (1994). A new model of diffuse brain injury in rats: Part II: Morphological characterization. *Journal of neurosurgery*,80(2), 301-313.
89. Abbas A.K., Lichtman A.H. (2003). *Cellular and molecular immunology*. Philadelphia, Saunders
90. Ohkawa, H., Ohishi, N., & Yagi, K. (1979). Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Analytical biochemistry*, 95(2), 351-358.
91. Dixon, C. E., Lyeth, B. G., Povlishock, J. T., Findling, R. L., Hamm, R. J., Marmarou, A., ... & Hayes, R. L. (1987). A fluid percussion model of experimental brain injury in the rat. *Journal of neurosurgery*, 67(1), 110-119.
92. Marmarou, A., Foda, M. A. A. E., Brink, W. V. D., Campbell, J., Kita, H., & Demetriadou, K. (1994). A new model of diffuse brain injury in rats: Part I: Pathophysiology and biomechanics. *Journal of neurosurgery*, 80(2), 291-300.
93. Sun, Y. I., Oberley, L. W., & Li, Y. (1988). A simple method for clinical assay of superoxide dismutase. *Clinical chemistry*, 34(3), 497-500.
94. Meldrum, B. S., & Horton, R. W. (1973). Physiology of status epilepticus in primates. *Archives of Neurology*, 28(1), 1-9.
95. Beutler E (1975). Red cell metabolism. In: *A Manual of Biochemical Methods* (p. 67-69). Grune & Stratton
96. Patsalos, P. N. (2000). Pharmacokinetic profile of levetiracetam: toward ideal characteristics. *Pharmacology & therapeutics*, 85(2), 77-85.
97. Aebi, H. (1984). [13] Catalase in vitro. *Methods in enzymology*, 105, 121-126.
98. Ellman, G. L. (1959). Tissue sulfhydryl groups. *Archives of biochemistry and biophysics*, 82(1), 70-77.
99. Lowry, O. H., Rosebrough, N. J., Farr, A. L., & Randall, R. J. (1951). Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J biol Chem*, 193(1), 265-275. 53
100. Irami Araújo-Filho., Amália Cíntia Meneses Rêgo., Prevention of bacterial translocation using β -(1-3)-D-glucan in small bowel ischemia and reperfusion in rats. *Acta Cir. Bras.* vol.21 suppl.4 São Paulo 2006

101. Şener G, Toklu H, Ercan F, Erkanlı G. Protective effect of beta-glucan against oxidative organ injury in a rat model of sepsis. *Int Immunopharmacol* 2005; 5(9): 1387–1396.
102. Toklu HZ, Şener G, Jahovic N, Uslu B, Arbak S, Yeğen BÇ. B-glucan protects against burn-induced oxidative organ damage in rats. *Int Immunopharmacol* 2006; 6(2):156–169.
103. Oliveira, A. A., Almeida, J. P. C., Freitas, R. M., Nascimento, V. S., Aguiar, L. M. V., Júnior, H. V. N., ... & Fonteles, M. M. F. (2007). Effects of levetiracetam in lipid peroxidation level, nitrite–nitrate formation and antioxidant enzymatic activity in mice brain after pilocarpine-induced seizures. *Cellular and molecular neurobiology*, 27(3), 395-406.
104. Gülçin, İ. (2006). Antioxidant activity of caffeic acid (3, 4-dihydroxycinnamic acid). *Toxicology*, 217(2), 213-220.
105. Kalayci, M., Unal, M. M., Gul, S., Acikgoz, S., Kandemir, N., Hanci, V., ... & Acikgoz, B. (2011). Effect of Coenzyme Q 10 on ischemia and neuronal damage in an experimental traumatic brain-injury model in rats. *BMC neuroscience*, 12(1), 1.