

**T.C
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**TRAVMATİK BEYİN HASARI SONRASI OLUŞAN İMMÜNOLOJİK,
HİSTOLOJİK VE OKSİDATİF DEĞİŞİKLİKLER AÇISINDAN FELBAMATİN
VE LEVETİRESETAMİN ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. İrfan BAYHAN

**ACİL TIP ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ**

**Bu araştırma İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından
2015/45 proje numarası ile desteklenmiştir.**

**TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. M. GÖKHAN TURTAY**

**MALATYA
NİSAN –2016**

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 danışmanım ve Anabilim Dalı Başkanımız sayın Doç. Dr. M. Gökhan TURTAY'a başta olmak üzere, uzmanlık eğitimim süresince bilgi, birikim ve deneyimlerini aktararak bu disiplinde yetişmemi sağlayan sayın hocalarım Doç. Dr. Hakan OĞUZTÜRK'e, Doç. Dr. Neslihan YÜCEL'e, Yrd. Doç. Dr. M. Ediz SARIHAN'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 ÇETİN'e, 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'a, 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 Gül BAYHAN ve rahmetle andığım babam İlhan BAYHAN başta olmak üzere tüm aileme, tıp fakültesinde öğrencilik dönemimde ve asistanlığım süresince her türlü zorlukta yardımını ve şefkatini esirgemeyen hayat arkadaşım sevgili eşim Dr. Pelin ÇON BAYHAN'a

Sonsuz teşekkür ederim...

ÖZET

Travmatik Beyin Hasarı Sonrası Oluşan İmmünolojik, Histolojik ve Oksidatif Değişiklikler Açısından Felbamatın ve Levetirasetamın Etkilerinin Karşılaştırılması

Amaç: Bu çalışmadaki amacımız ratlarda oluşturulan kafa travması sonrası antiepileptik ajanlar olan Levetirasetamın ve literatürde bu konuda yeterli bilgi bulunmayan Felbamatın; 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 Levetirasetamın 50 mg/kg dozunda, 3. gruba kafa travması yapıp Felbamat 100 mg/kg dozunda, 4. gruba kafa travması yapıp Levetirasetamın 50 mg/kg dozunda ve Felbamat 100 mg/kg dozunda, intraperitoneal 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, Felbamat ve Levetirasetam + Felbamat verilen gruplarda artış gösterdi. Genel olarak Levetirasetam, Felbamat ve Levetirasetam + Felbamat verilen gruplarda sitokin düzeyleri kontrol grubuna göre düşük gözlemlendi ve Felbamat + Levetirasetam 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 + Felbamat grubunda olduğu gözlemlendi.

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

Anahtar Kelimeler: Kafa Travması, Felbamat, Levetirasetam

SUMMARY

Comparison Of The Effects Of Felbamate 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 felbamate, 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 50 mg/kg dose; third group were subjected to head trauma and given Felbamate at a 100 mg/kg dose; fourth group were subjected to head trauma and given Levatiracetam at a 50 mg/kg dose and Felbamate at a 100 mg/kg dose; intraperitoneal, 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, Felbamate and Levatiracetam + Felbamate groups. Generally, cytokine levels of Levatiracetam, Felbamate and Levatiracetam + Felbamate groups were lower, compared to control group with Felbamate + 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 + Felbamate group.

Conclusions: We found that after head trauma in rats, from a perspective of histologic, immunologic and biochemical parameters, Levatiracetam and Felbamate 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 Felbamate together.

Key Words: Head Trauma, Felbamate, Levatiracetam

İÇİNDEKİLER

KAPAK.....	i
TEŞEKKÜR.....	ii
ÖZET	iii
SUMMARY.....	iv
İÇİNDEKİLER.....	v
TABLO DİZİNİ.....	vii
ŞEKİL VE GRAFİKLERİN DİZİNİ.....	viii
RESİMLERİN DİZİNİ	ix
KISALTMALAR.....	x
1. GİRİŞ.....	1
1.1. Amaç.....	2
2. GENEL BİLGİLER.....	2
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. İnflamatuvar Süreç	6
2.1.3. Primer Beyin Hasarı	7
2.1.4. Kafa travmasının değerlendirilmesi.....	8
2.1.5. Kafa travmalarında tedavi	9
2.1.5.1. Enzimatik olan antioksidan sistemler	10
2.1.5.2. Non-Enzimatik antioksidan sistemler.....	11
2.1.6. Sekonder Beyin Hasarı	11
2.1.6.1. Sekonder Beyin Hasarında Temel Biyolojik Mekanizmalar	13
2.1.6.1.1. Eksitotoksikite ve Kalsiyum Bağımlı Hücre Hasarı	13
2.1.6.1.2. Metabolik Disfonksiyon ve Laktat	13
2.1.6.1.3. Enflamasyon	13
2.1.6.1.4. Oksidatif Hasar	15
2.1.6.1.5. Apoptozis.....	16
3. SİTOKİNLER.....	17
4. LEVETİRESETAM.....	19
4.1. Etki mekanizması	19
4.2. Farmakolojik özellikleri	19
4.3. Endikasyonları	20

4.4. Etkileri	20
5. FELBAMAT.....	21
6. MATERYAL VE METOD	22
6.1. Materyaller.....	22
6.1.1. Deney Hayvanları	22
6.1.2. Deney Grupları	23
6.1.3. Travma aleti.....	23
6.1.4. Ratların Hazırlanması.....	23
6.1.5. Kafa travmasının oluşturulması:.....	24
6.2. Metod.....	24
6.2.1. Örneklerin Alınması ve Hazırlanması	24
6.2.2. Homojenatların Hazırlanması.....	24
6.2.3. Doku TBARS Düzeylerinin Ölçümü.....	24
6.2.4. Doku MDA Düzeylerinin Ölçümü	25
6.2.5. Doku SOD Aktivitesi Ölçümü.....	25
6.2.6. Doku GPx Aktivite Ölçümü	25
6.2.7. Doku CAT Enzim Aktivitesinin Ölçümü	26
6.2.8. Doku GSH Ölçümü	26
6.2.9. Doku Protein Ölçümü.....	26
6.2.10. Histolojik İncelemeler	26
6.2.11. İstatistiksel Analizler	27
7.1. İMMUNOLOJİK BULGULAR	28
7.2. BİYOKİMYASAL BULGULAR.....	31
7.3. HİSTOPATOLOJİK BULGULAR.....	32
8. TARTIŞMA.....	39
9. SONUÇ.....	46
10. KAYNAKLAR.....	47

TABLO DİZİNİ

Tablo 1. Glasgow Koma Skalası

Tablo 2. Ratlara Verilen Yemin Bileşimi

Tablo 3. Ratlarda Tnf- α , IL-4, IL-6 ve IL-1 beta düzeyleri

Tablo 4. Ratlarda TBARS, SOD, CAT, GSH ve GPx düzeyleri



ŞEKİL VE GRAFİKLERİN DİZİNİ

Şekil 1. Sekonder hücre hasarında gelişen biyolojik mekanizmalar

Grafik 1. Rat gruplarında ölçülen IL-1 beta düzeyleri

Grafik 2. Rat gruplarında ölçülen IL-4 düzeyleri

Grafik 3. Rat gruplarında ölçülen IL-6 düzeyleri

Grafik 4. Rat gruplarında ölçülen Tnf- α düzeyleri



RESİMLERİN DİZİNİ

Resim 1. Kontrol grubunda beyin dokusunda piamater tabakasındaki histopatolojik bulgular.

Resim 2. Travma + Levetirasetam grubunda beyin dokusunda piamater tabakasındaki histopatolojik bulgular.

Resim 3. Travma + Felbamat grubunda beyin dokusunda piamater tabakasındaki histopatolojik bulgular.

Resim 4. Travma + Levetirasetam + Felbamat grubunda beyin dokusunda piamater tabakasındaki histopatolojik bulgular.

Resim 5. Kontrol grubunda beyincik dokusundaki histopatolojik bulgular.

Resim 6. Travma + Levetirasetam, Travma + Felbamat ve Travma + Levetirasetam + Felbamat gruplarında beyincik dokusu ve Purkinje hücrelerinde histopatolojik bulgular.

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
Fel	: Felbamat
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	: İmmünoglobülin
IFN- γ	: İnterferon- γ
IL-1	: İnterlökin-1
IL-4	: İnterlökin-4
IL-6	: İnterlökin-6
IL-10	: İnterlökin-10
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
LPS	: 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 nedeni) 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). Koruyucu hekimlik programlarında kafa travmaları aslında sınırlı bir şekilde ele alınan, üzerinde az sayıda araştırma yapılmış, ekonomik maliyeti ve morbidite - mortalitesi yüksek olan bir sağlık problemidir (4, 5). 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 (6). 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 (7).

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 (8).

SOD, GPx ve CAT gibi antioksidanlar serbest oksijen radikal engelleyicileridir (9).

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

tekrarlayan epileptik nöbetler olarak belirtilen posttravmatik epilepsi kafa travması neticesinde herhangi bir zamanda meydana gelebilen bir durumdur (10).

Antiepileptik ilaç olan fenitoinin üzerinde pek çok çalışma yapılmış, epilepsi tedavisinde faydalı olduğu kanıtlanmıştır ve erken posttravmatik epilepsi profilaksi tedavisi için kullanılması tavsiye edilmiştir (11). Antiepileptiklerden levetirasetamin (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 (12). Ayrıca Lev kullanımında yan etkilerin daha az izlenmesi sebebiyle bu ilacın fenitoin'e alternatif olabileceği söylenmiştir (12). Günlük Lev tedavisinin, travmatik beyin hasarı sonrasında nörolojik iyileşmenin moleküler, histolojik ve davranışsal alanları üzerinde faydalı etkileri gösterilmiştir (13).

Felbamat (Fel) kafa travmalarında immunolojik, histolojik ve oksidatif değişiklikler açısından henüz tam anlamıyla araştırılmamış antiepileptik etkileri olan yeni nesil bir ilaçtır.

1.1. Amaç

Acil servislerde, kafa travması sonrası gelen hastalarda gelişebilecek epilepsinin profilaktik tedavisinde Lev kullanılmaktadır. Fel ise kafa travmalarında henüz tam anlamıyla araştırılmamış, antiepileptik etkileri olan yeni nesil bir ilaçtır. Bu çalışmadaki amacımız ratlarda oluşturulan kafa travması sonrası antiepileptik ajanlar olan Lev ve literatürde bu konuda yeterli bilgi bulunmayan Fel'in; immünolojik, histolojik ve oksidatif değişikliklere karşı oluşan etkilerinin karşılaştırılmasıdır.

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 (14).

2006 yılı boyunca acil polikliniğine kafa travması nedeniyle başvuran 1787 olgudan kliniğe yatırılan 430 olgu değerlendirilmiş, TBH'ın en sık iki nedeninin motorlu taşıt kazaları (%37) ve yüksekten düşme (%40) olduğu gözlenmiştir (5).

Her yıl Amerika Birleşik Devletlerinde yaklaşık 1.100.000 kişi hastaneye kafa travması nedeniyle başvurmakta, 50.000 kişi hayatını kaybetmekte ve 235.000 hasta yatırılarak tedavi edilmektedir (15).

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 Fizyopatolojisi

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 beynin 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, artmış 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 fizyopatolojik 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 eksitator aminoasitlerin (EAA) bu bölgede 3-4 kat fazla miktarda olduğu gösterilmiştir. Travmanın üzerine iskemik olaylarda eklendiğinde 50-60 kat eksitator 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 lipitlerin, 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 ulaşamaması 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. Olusma, yayılma, dengelenme ve çözülme olarak üç dönemi vardır. Birikim daha çok beyaz cevherde olur (19).

İskemiye takiben sinaptik aralıkta biriken eksitatuvar 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^{++} artışı hücre içinde destrüktif mekanizmaları harekete geçirmektedir. Sonuçta gliyal hücre zarında iyon alışverişi 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 otonöregülasyonun 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 ortamdan uzaklaştırılma isteği bu yanıtın temel kaynağı olmaktadır. Nötrofillerin dokuya infiltrasyonu bu işlem sırasındaki en önemli noktadır. Bu infiltrasyonda inflammatuar 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 ödeminde 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 endotelial 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 (7).

Morbidite ve mortaliteyi, fokal travmalarda esas olarak travmanın büyüklüğü ve lokalizasyonu etkilerler. 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).

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

Kafa travmalarının aşağıdaki gibi sınıflaması bulunmaktadır (24).

Skalp yaralanmaları

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

Kafatası Kırıkları

Kafatası kırıkları lineer, kommunike 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 (18). (Tablo 1). 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 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	Anlaşılmaz 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, koagülasyon 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 ayrılabilirdiği 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 peroksitine (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 peroksidlerin 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 hidroperoksidleri kullanır (30).

Se-Bağımsız GPx: Substrat olarak organik hidroperoksitleri kullanır, H₂O₂ yıkımını kataliz etmez (31).

c) Doku CAT: H₂O₂ bir radikal olmamasına rağmen, reaktivitesi en fazla olan reaktif oksijen türü olan OH[·]'in öncüsüdür ve bu nedenle birçok reaktif oksijen türünden daha fazla oksidatif hasara neden olur. CAT, katalitik aktivitesiyle H₂O₂'yi dekompoze ederek su ve oksijene dönüştürmektedir (10)

d) Glutasyon Redüktaz (GSHrd)

e) Glutasyon 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[·], O₂, singlet O₂, 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 (32).

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 (33).

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 (24,34).

Serebral arterler, venler, kapillerler ve venüller serebral kan akımı değişikliklerinde önemli rol oynarlar. Serebral vasküler direnç serebral kan akımı değerlerini değiştirir. Direnci azaltan ve serebral vazodilatasyona neden olan serebral metabolizmanın artması, kan pH düşmesi, pCO₂'nin artması ve pO₂'nin 50 mmHg'nın altına inmesi gibi faktörler serebral kan akımını artırır. Direnci artıran ve serebral kan akımını azaltan serebral metabolizmanın azalması, kan pH yükselmesi ve pCO₂'nin azalması gibi faktörler de serebral vazokonstriksiyona neden olur (35).

"Cushing refleksi cevabı" olarak bilinen koruyucu mekanizma klinikte ani tansiyon yükselmesi ile kendini gösterir. Bunun nedeni ise KİB'in artmasına neden olan akut kafa travmasının serebral kan akımını azaltması ile başlayan ve serebral kan akımı azalması sonucu olarak beyine gitmek üzere arkus aorta ve karotid arterlerden geçen kan miktarının azalıp aortik ark ve karotid sinüste bulunan baroreseptörlerden kalkan impulsların bulbusta bulunan vazomotor refleksi uyararak kalpten pompalanan kanı artırmasıdır. Böylece sistemik arteriyel kan basıncı artarak serebral kan akımının artmasına neden olur ve beyin dokusunun beslenmesi için gerekli olan perfüzyon basıncını sağlamaya çalışır (36).

Serebral dokuların kanlanması için gerekli olan perfüzyon basıncı akut kafa travmalı hastalarda, 70 mmHg'nın üzerinde olmalıdır (AG). 50 mmHg'nın altına

indiğinde hipoksi, 40 mmHg'nın altına indiğinde iskemi oluşur ve beyinde otoregülasyon bozularak irreversible değişiklikler başlar (37).

KİB, kafa travmasında prognozu etkileyen faktörlerden birisidir. KİB'in erişkinlerdeki normal değerleri 0–10 mmHg'dır. Erişkinlerde 20 mmHg (1 mmHg = 1.36 cmH₂O) üzeri basıncın 5 dakikadan uzun sürmesi patolojik olarak kabul edilir. KİB arttığında önce kan, sonra da BOS kafa içi boşluğunu terk eder ve bunların terk ettiği bölgeyi beyin doldurur ve herniyasyon tabloları gelişir. Kafa travmalarında mortalite ve morbiditeyi, KİB'in normal sınırlarda tutulması etkilemektedir ve tüm tedavilerde KİB'i azaltmak amaçlanmalıdır (23).

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 (38).

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 enflamatuvar yanıtı içerir ve saatler veya günler sonra gelişir (7).

2.1.6.1.1. Eksitotoksisite ve Kalsiyum Bağımlı Hücre Hasarı

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 (39). TBH'dan sonra KBB'den immün hücrelerin özellikle de lökositlerin geçtiğini yapılan çalışmalar göstermiştir (40).

Travmadan sonraki immünolojik olaylarda, KBB'nin kontrollü geçişinin bozulması kolaylaştırıcı faktör olarak düşünülmektedir. İç doku bileşenleri ile devam eden nöroenflamasyon olarak günümüzde anlatılmaktadır (41).

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 (42).

Travmayı takiben periferik makrofajdan, immunolojik ve morfolojik olarak, mikroglia ayırt edilemez duruma gelir (AT). Sık kullanılan nöroenflamasyon modellerinde interlökinler ve ROT gibi proenflamatuvar moleküllere mikroglianın ana kaynak olduğu bildirilmiştir (43).

Beyin kontüzyonuna bağlı olarak TBH sonrası ilk 24 saatte nötrofilik infiltrasyon ve 3-5 günde makrofajlarla takviye edilen enflamatuvar süreç gerçekleşir (44). 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 (45).

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 (46). 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 (39).

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 proenflamatuvar 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 (47).

TBH'dan sonra periferik lökositlerin göçünü, lökosit göçü ve iletişimindeki rolleri ile tanınan kemokinler başlatırlar. Kemokinlerin intraserebral üretimi yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (48).

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 (49).

TBH'da gelişen sekonder hasarın önemli bir bileşeni olan oksidatif hasar sırasında, geçiş elementlerinin veya redoks potansiyeline sahip elementlerin varlığında özellikle H_2O_2 den Fenton reaksiyonu olarak bilinen bir reaksiyonla daha potent bir SOR olan $OH\cdot$ üretilmektedir. Bu radikalın yarı ömrü çok kısa olmakla birlikte bulunduğu ortamdaki kimyasal bileşiklerle veya yapılarla kolayca reaksiyona girerek hasar oluşturabilecek kapasitededir (50).

Yüksek oranlı okside edici metabolizmasıyla ve geniş lipid içeriği ile birlikte beyin, oksijen radikal aracılı hücre sel yıkım için iyi bir hedefdir. Oksijen serbest moleküllerin üretimine ilişkin çeşitli yollar bulunmaktadır. Bunlar mitokondriden kalsiyum nedenli çıkış, araşidonik asit metabolizması, ekstrasvaze hemoglobin bozukluğu, katekolaminin oto-oksidasyonu ve ksantin oksidaz aktivasyonudur. Travmatik hasarı takip eden serbest radikallerin tahminen en etkin kaynağı oksijen radikallerini yan ürün olarak üreten araşidonik asit yoludur. Kalsiyumun hücre içine akışına neden olan eksitatör aminoasit çıkışı çok sayıda zararlı proteazları ve lipazları aktive eder (örneğin fosfolipaz A₂, lipooksijenaz ve siklooksijenaz). Sonuç olarak, bu enzimler araşidonik asidi; prostaglandinler, lökotrienler, tromboksan A₂ ve serbest aminoasitlere çevirirler. Serbest oksijen radikallerini bu bozulma ürünleri üretir (51).

3. SİTOKİNLER

Sitokinler; uyarılmış lenfositler, makrofajlar, monositler ile diğer bazı hücrelerde sentezlenen ve salındıkları zaman, salındıkları 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 (54).

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 artırır. Yüksek dozlarda, dolaşıma geçerek endokrin etkiler gösterir. Etkileri doza bağlıdır (54).

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 (54).

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 (54).

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 uyararak 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 (54).

4. LEVETİRESETAM

Epilepsi tedavisinde son 10-15 yılda kullanılmaya başlanan yeni kuşak antiepileptik bir ilaçtır (55).

Lev (α -etil-2-okso-1-pirolidin asetamidin S-enantiomeri), pirasetamın etil analogunun S-kimyasal bileşenidir. Diğer antiepileptik ilaçlarla kimyasal benzerliği yoktur (56, 57).

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 (57).

4.1. 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 (57).

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 (58).

4.2. 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 (57).

4.3. 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 (57).

4.4. 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 (59).

Yapılan hayvan çalışmalarında nöbetleri kontrol altına almasının yanında Lev'in nöron koruyucu etkisinin de olduğu bildirilmiştir (55).

Lev tedavisi ile erişkin sıçanlarda orta beyin arterinin bağlanmasıyla oluşturulan beyin hasarının azaldığı gösterilmiştir. Lev'in antiepileptik etkinin yanında antiepileptogenesis etkisinin de olduğu Hanon ve ark. erişkin sıçanlar üzerinde yaptıkları çalışmada bildirilmiştir (60).

Lev'in erişkin sıçanlarda pilokarpinin indüklediği nöbetlerde hipokampüste LP'yi ve oksidatif stresi azalttığı Oliveira ve ark. yaptığı çalışmada gösterilmiştir (61).

Yenidoğan sıçanlarda Kim ve ark. status epileptikus oluşturdukları çalışmada Lev'in yüksek dozlarda beyin dokusunda apoptozisi önlediği histopatolojik olarak tespit edilmiştir (62).

5. FELBAMAT

Avrupa'da Shering Plough, Amerika'da da Wallace tarafından geliştirilmiştir. Bir çok nöbet modeli üzerinde ilaç etkindir. Etki mekanizması günümüzde halen incelenmektedir. Fel, iki ayrı yolla sentez edilebilir. 2-fenil-1,3-propandiol 1. yöntemde etilkarbamatla, 2. yöntemde ise önce fosgenle daha sonra amonyak ile reaksiyona sokulur. Majör metabolitleri, 2-hidroksifelbamat, p-hidroksifelbamat ve 2-fenil-1,3-propandiol monokarbamattır. Fakat bunlar aktif metabolitler değildir (63).

Muhtemel NMDA reseptör blokajı ve sodyum kanal modülasyonu üzerinden etkisini göstermektedir. İlacın atılımı %50 renal yoldan, %50 hepatik yoldandır (64).

Lennox-Gastaut sendromunda 2 yaşından büyüklerde, fokal nöbetlerde 14 yaşından büyüklerde kullanım endikasyonu vardır (65).

Fel'in ciddi yan etkisi olarak aplastik anemi, hepatik yetersizlik, Steven-Johnson sendromu minör yan etkisi olarak kusma, anoreksi, insomni, somnolans ve baş ağrısı bulunmaktadır (66).

6. MATERYAL VE METOD

6.1. Materyaller

6.1.1. 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 2. 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 (67). 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 (68, 69). Mekanik travmanın sağlam kafatasına uygulanması direkt dura üzerine travma oluşturmaktan daha diffüz hasara yol açmaktadır (70).

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 (71).

6.1.2. Deney Grupları

Her grupta 8 hayvan olacak şekilde ratlar 4 gruba ayrıldı.

1) Kontrol grubu

2) Travma + Lev: Kafa travması yapıp Lev 50 mg/kg dozunda, intraperitoneal olarak, günde 1 defa 20 gün boyunca verilen grup

3) Travma + Fel: Kafa travması yapıp, Fel 100 mg/kg dozunda, intraperitoneal olarak, günde 1 defa 20 gün boyunca verilen grup

4) Travma + Lev + Fel: Kafa travması yapıp, Lev 50 mg/kg dozunda, Fel 100 mg/kg dozunda, intraperitoneal olarak, günde 1 defa 20 gün boyunca birlikte uygulanan grup

6.1.3. Travma aleti

Travma aletinin ana prensibi, metallere 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

6.1.4. 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 arasına paslanmaz çelikten metal disk dental akrilik ile yapıştırıldı, disk ile verteks arasındaki boşluk akrilik ile doldurulmuş oldu.

6.1.5. 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 (73) 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.

6.2. Metod

6.2.1. 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.

6.2.2. 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.

6.2.3. Doku TBARS Düzeylerinin Ölçümü

Doku TBARS düzeylerinin tayini spektrofotometrik olarak Ohkawa ve ark. tarafından önerilen metoda göre yapıldı (69).

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.

6.2.4. 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 (72).

Doku MDA düzeylerinin tayini spektrofotometrik olarak Ohkawa ve ark. tarafından önerilen metoda göre yapıldı (69).

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

6.2.5. 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 (73).

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

6.2.6. 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 (74).

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'ın NADP⁺'ya çevrilmesi ile optik dansitede meydana gelen absorbans farkının 340 nm'de spektrofotometrik olarak ölçülmesi ile hesaplanır.

6.2.7. Doku CAT Enzim Aktivitesinin Ölçümü

H₂O₂ bir radikal olmamasına rağmen, reaktivitesi en fazla olan reaktif oksijen türü olan OH[·]'in öncüsüdür ve bu nedenle birçok reaktif oksijen türünden daha fazla oksidatif hasara neden olur. CAT, katalitik aktivitesiyle H₂O₂'yi dekompoze ederek su ve oksijene dönüştürmektedir (75).

Dokulardaki CAT enzim aktivitelerinin tayini Aebi tarafından tarif edilen metoda göre yapıldı (76).

H₂O₂, 240 nm dalga boyunda maksimum absorbans göstermektedir. Deney ortamına ilave edilen H₂O₂'nin CAT enzimi tarafından parçalanması, ultraviyole spektrumda bir absorbans azalması olarak takip edilir. Absorbansta görülen bu azalma enzim aktivitesi ile doğru orantılıdır.

6.2.8. Doku GSH Ölçümü

Dokulardaki GSH aktiviteleri Ellman tarafından ditiyonitrobenzoik asit geri çevirim metodu olarak tanımlanan yöntemle göre tayin edildi (77).

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.

6.2.9. Doku Protein Ölçümü

Homojenat ve süpernatantlardaki protein miktarı tayinleri Lowry ve ark. tarafından tarif edilen yöntemle göre ölçüldü (78).

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.

6.2.10. 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.

6.2.11. 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.



7. BULGULAR

7.1. İMMUNOLOJİK BULGULAR

Tüm gruplarda travma sonrası serum sitokin düzeyleri kontrol grubunda ve Lev, Fel ve Lev + Fel verilen grupta artış gösterdi. Genel olarak Lev, Fel ve Lev + Fel verilen gruplarda sitokin düzeyleri kontrol grubuna göre düşüş gösterdi. Kombine tedavinin yapıldığı Lev + Fel grubunda tüm gruplarda rakamsal olarak en düşük sitokin seviyeleri gözlemlendi. Lev + Fel tedavi grubunun tek başına tedaviden daha etkili olduğu saptandı ($P<0.01$). Tüm immunolojik bulgular Tablo 3'te gösterilmiştir.

Table 3: Ratlarda Tnf- α , IL-4, IL-6 ve IL-1 beta düzeyleri (n=8, mean \pm SD)

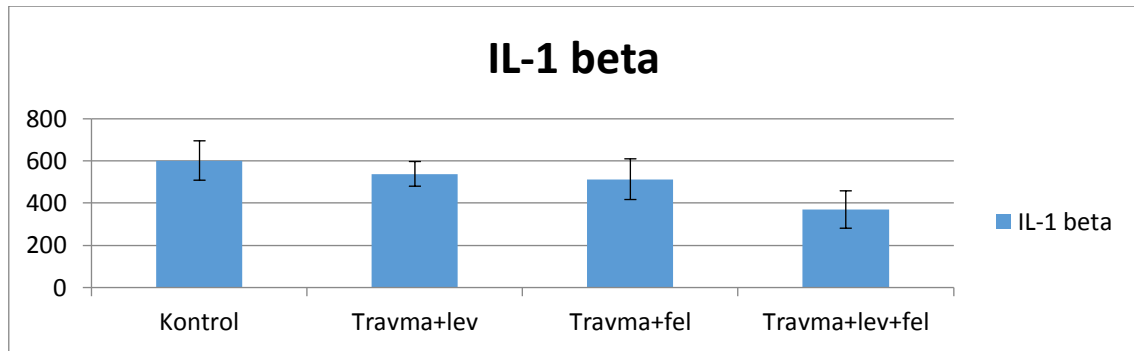
	IL-1 beta	IL-4	IL-6	Tnf- α
Kontrol	600,8 \pm 92,1 ^a	301,1 \pm 28,2 ^a	21,8 \pm 4,96 ^a	256,2 \pm 48,7 ^a
Travma+Lev	538,0 \pm 58,3 ^a	209,8 \pm 25,5 ^b	14,6 \pm 4,64 ^b	209,3 \pm 33,5 ^{ab}
Travma+Fel	512,2 \pm 95,9 ^a	216,6 \pm 35,1 ^b	14,9 \pm 4,80 ^b	171,9 \pm 47,0 ^b
Travma+Lev+Fel	369,3 \pm 88,6 ^b	197,8 \pm 34,6 ^b	11,5 \pm 3,63 ^b	163,0 \pm 35,9 ^b

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

Fel: Felbamat, Lev: Levetirasetam, 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, Fel ve Lev + Fel verilen gruplarda sitokin düzeyleri kontrol grubuna göre düşüş gösterdi. IL-1 beta düzeyleri Lev ve Fel tedavisi ile anlamlı oranda düşmezken Lev + Fel kombine tedavisi ile anlamlı oranda düştü ($P<0.01$). Lev ve Fel tedavilerinde istatistiksel olarak sitokin düzeyleri açısından anlamlı farklılıklar saptanmadı.

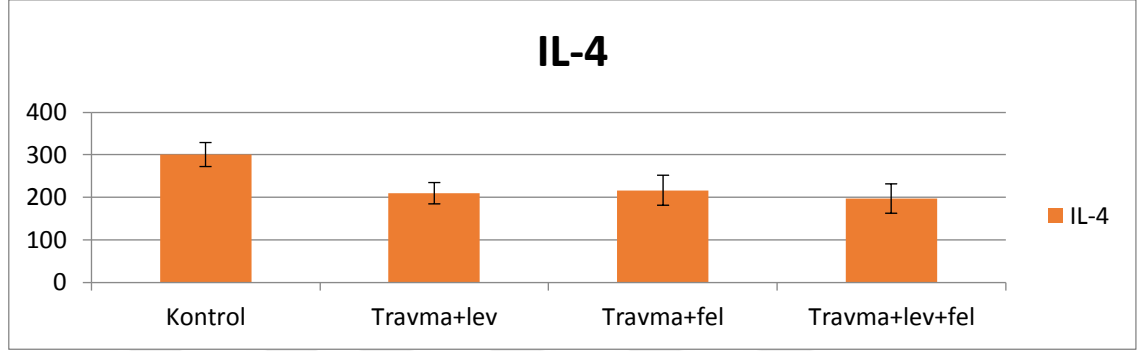
Grafik 1. Rat gruplarında ölçülen IL-1 beta düzeyleri



lev: Levetirasetam, fel: Felbamat, IL-1beta: İnterlökin 1 beta

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

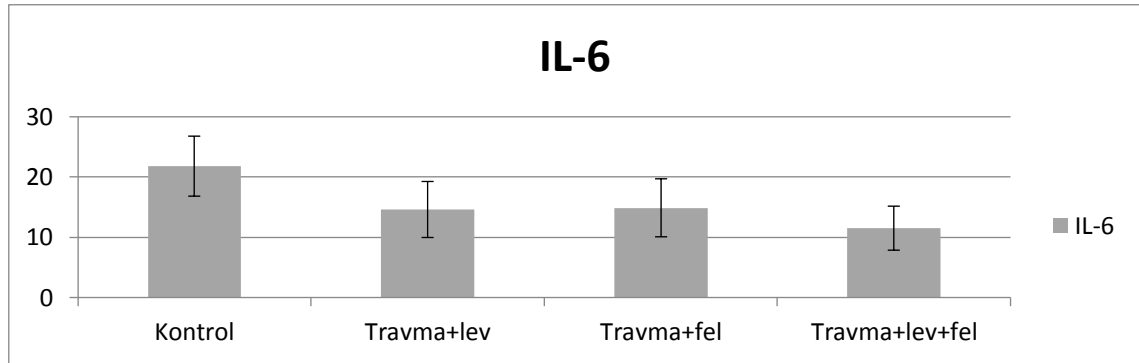
Grafik 2. Rat gruplarında ölçülen IL-4 düzeyleri



Fel: Felbamat, Lev: Levetirasetam, IL-4: İnterlökin 4

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

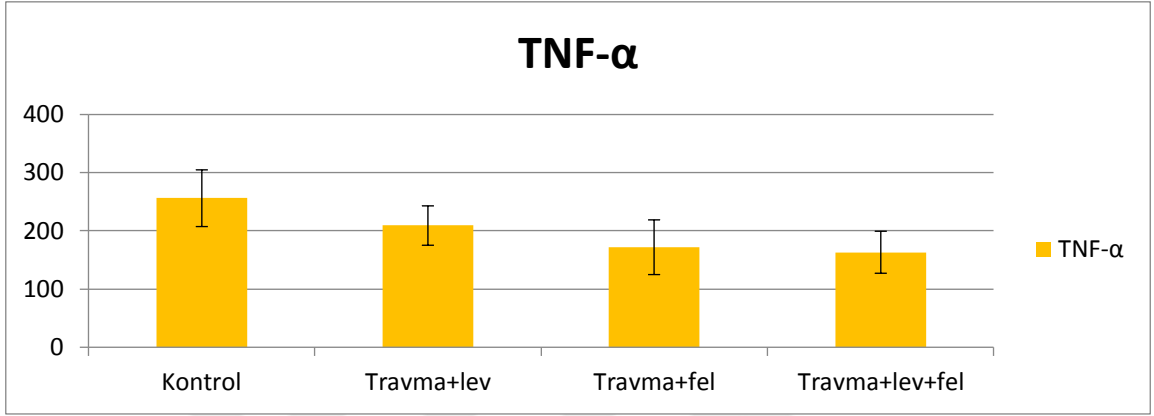
Grafik 3. Rat gruplarında ölçülen IL-6 düzeyleri



Fel: Felbamat, Lev: Levetirasetam, IL-6: İnterlökin 6

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

Grafik 4. Rat gruplarında ölçülen Tnf- α düzeyleri



Fel: Felbamat, Lev: Levetirasetam, Tnf- α : Tümör nekroz faktör alfa

7.2. 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 grubunda diğer tüm gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttığı tespit edildi ($P<0.01$). 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 ($P<0.01$).

Bununla birlikte Lev ve Fel tedavisinin travmanın neden olduğu TBARS artışını hem tek tek hem de kombine olarak kullanıldığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalttığı saptandı ($P<0.01$). Yalnız TBARS düzeyindeki azalmanın Lev grubunda Fel grubuna göre daha fazla olduğu gözlemlendi. GSH, SOD, CAT ve GPx düzeylerinde kontrol grubu ile Lev, Fel ve Lev + Fel grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılığın olduğu ($P<0.01$) ve travma sonrası antioksidan parametrelerde belirgin bir azalmanın olduğu belirlendi. İlaçla yapılan tedaviler sonrası tüm ilaç gruplarının anlamlı düzeyde GSH, SOD, CAT ve GPx arttırdığı saptandı ($P<0.01$). SOD ve GPx düzeylerinde en fazla yükseliş Lev+Fel grubunda olduğu gözlemlendi. Sonuç olarak antioksidan değerlendirme açısından antioksidanları en fazla artıran grubun Lev + Fel tedavi grubu olduğu tespit edildi.

Tablo 4. Ratlarda TBARS, SOD, CAT, GSH ve GPx düzeyleri

	SOD U/mg protein	İNDİRGENMİŞ GSH nmol/ml	TBARS nmol/g	CAT k/mg protein	GPx U/mg protein
Kontrol	31,0±4,73 ^a	198,0±22,0 ^a	9,76±1,15 ^a	0.026±0.0011 ^a	263.1±10.3 ^a
Lev	54,2±10,9 ^b	235,3±12,0 ^b	6,76±0,59 ^b	0.018±0.0012 ^b	195.2±12.7 ^b
Fel	46,9±7,31 ^c	247,3±21,7 ^b	7,72±1,85 ^c	0.019±0.0014 ^b	210.9±15.9 ^c
Lev+Fel	66,9±12,8 ^b	230,3±12,1 ^b	6,03±0,62 ^b	0.015±0.0012 ^c	190.8±13.1 ^b

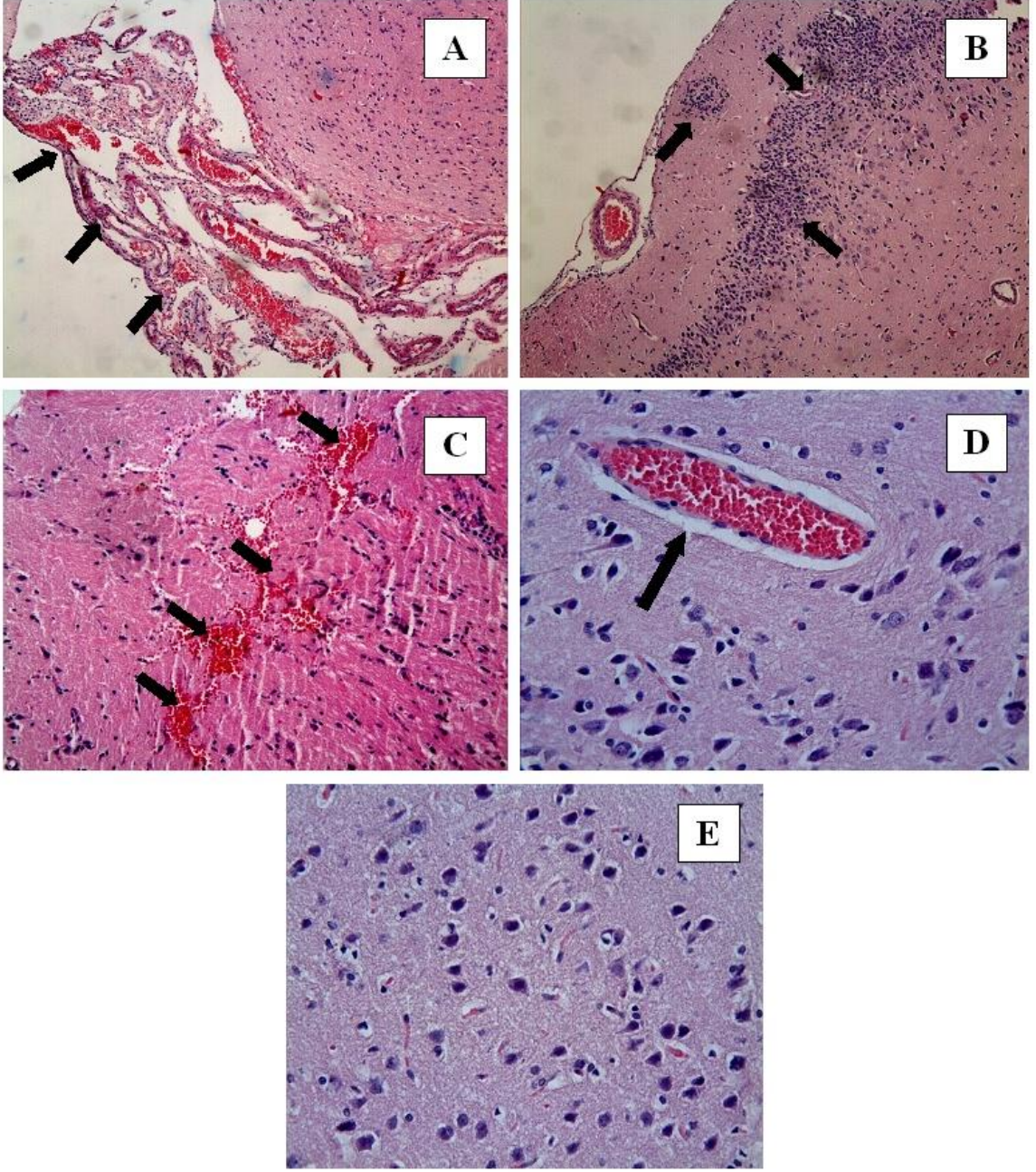
Aynı sütunda farklı harfler istatistiksel anlamlılığı göstermektedir ($P<0.01$).

Lev: Levetirasetam, Fel: Felmamat, SOD: Süperoksit dismutaz, GSH: İndirgenmiş glutatyon, TBARS: Tiyobarbiturat reaktif maddeler, CAT: Katalaz, GPx: Glutatyon peroksidaz

7.3. HİSTOPATOLOJİK BULGULAR

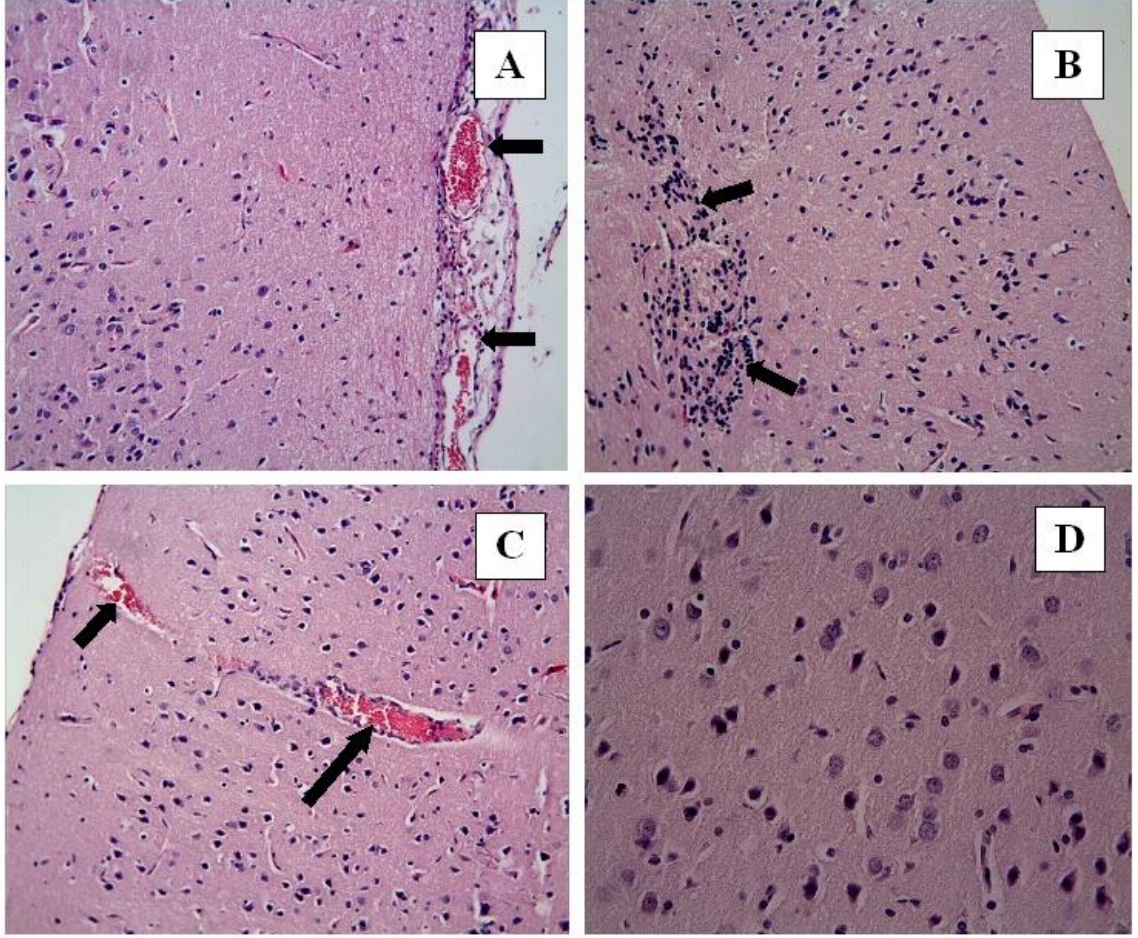
Kontrol grubunda beyin dokusunda belirgin histopatolojik hasar olduğu tespit edildi. Kontrol grubuna ait Hematoksilen- Eozin (H-E) ile boyanan beyin dokusunda pia mater tabakasında vasküler konjesyon (Resim 1A), serebral kortekste mononükleer hücre infiltrasyonu (Şekil 1B), hemoraji (Resim 1C), vasküler konjesyon (Resim 1D) ve serebral korteksin nöronlarında belirgin dejenerasyon (Resim 1E) olduğu izlendi. Travma + Lev grubunda pia mater tabakasında vasküler konjesyonda (Resim 2A), mononükleer hücre infiltrasyonunda (Resim 2B), hemoraji ve vasküler konjesyonda (Resim 2C), nöron dejenerasyonunda belirgin derecede azalma (Resim 2D) gözlemlendi. Travma + Fel grubunda ise pia mater tabakasında vasküler konjesyonda (Resim 3A), mononükleer hücre infiltrasyonunda (Resim 3B), hemorajide (Resim 3C) ve nöron dejenerasyonunda (Resim 3D) belirgin azalma gözlemlendi. Travma + Lev + Fel grubunda (Resim 4A, B) beyin dokusunda histopatolojik hasarda belirgin derecede azalma olduğu gözlemlendi. Nöron dejenerasyonunda belirgin azalma olduğu, nöronların normal histolojik görünümde olduğu tespit edildi (Resim 4B). Bütün gruplarda beyincik dokusu incelendiğinde ise kontrol grubunda vasküler konjesyon (Resim 5A, C), ve belirgin Purkinje hücre denegerasyonu (Şekil 5B, D) gözlemlendi. Travma + Lev (Resim 6A, B) ve Travma + Fel (Resim 6C, D) gruplarında beyincik dokusunda vasküler konjesyonda (Resim 6A, C) ve Purkinje hücre dejenerasyonunda (Resim 6B, D) azalma gözlemlendi. Travma + Lev + Fel grubunda ise (Resim 6E, F) beyincik dokusunun normal histolojik görünümde olduğu ve Purkinje hücrelerinin de (Resim 6F) normal histolojik görünümde olduğu gözlemlendi.

KONTROL



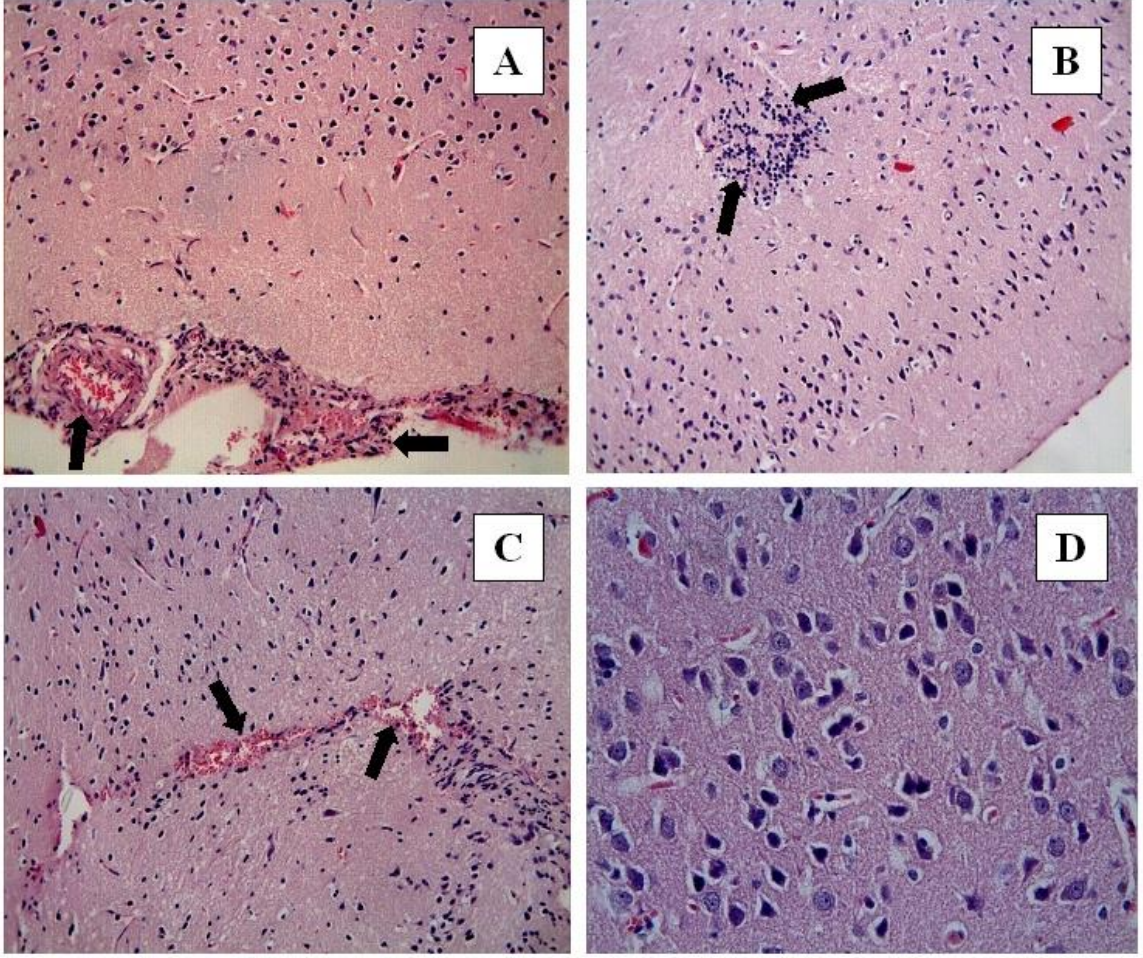
Resim 1: Kontrol grubunda beyin dokusunda pia mater tabakasında vasküler konjesyon ve hücre infiltrasyonu (oklar) (A), mononükleer hücre infiltrasyonu (oklar) (B), hemoraji (oklar) (C), vasküler konjesyon (ok) (D), nöron dejenerasyonu (E) tespit edildi. A, B: Hematoksilen-Eozin boyama metodu ile 10'luk büyütmede, C: Hematoksilen-Eozin boyama metodu ile 20'lik büyütmede, D, E: Hematoksilen-Eozin boyama metodu ile 40'lık büyütmede

TRAVMA + LEVETİRESETAM



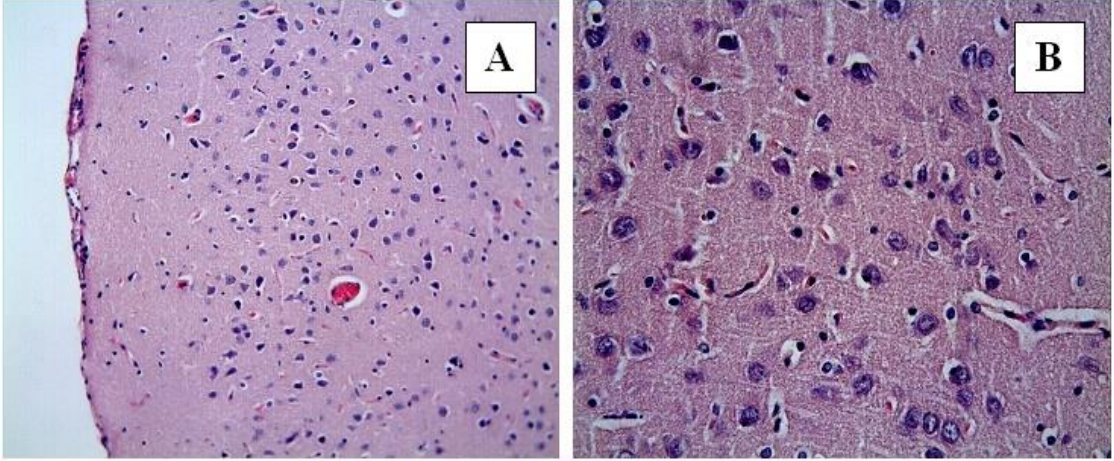
Resim 2: Travma + Lev grubunda beyin dokusunda pia mater tabakasında vasküler konjesyonda (oklar) (A), mononükleer hücre infiltrasyonunda (oklar) (B), hemoraji ve vasküler konjesyonda (oklar) (C), nöron dejenerasyonda belirgin derecede azalma (D) gözlemlendi. A, B, C: Hematoksilen-Eozin boyama metodu ile 20'lik büyütmede, D: Hematoksilen-Eozin boyama metodu ile 40'lık büyütmede

TRAVMA + FELBAMAT



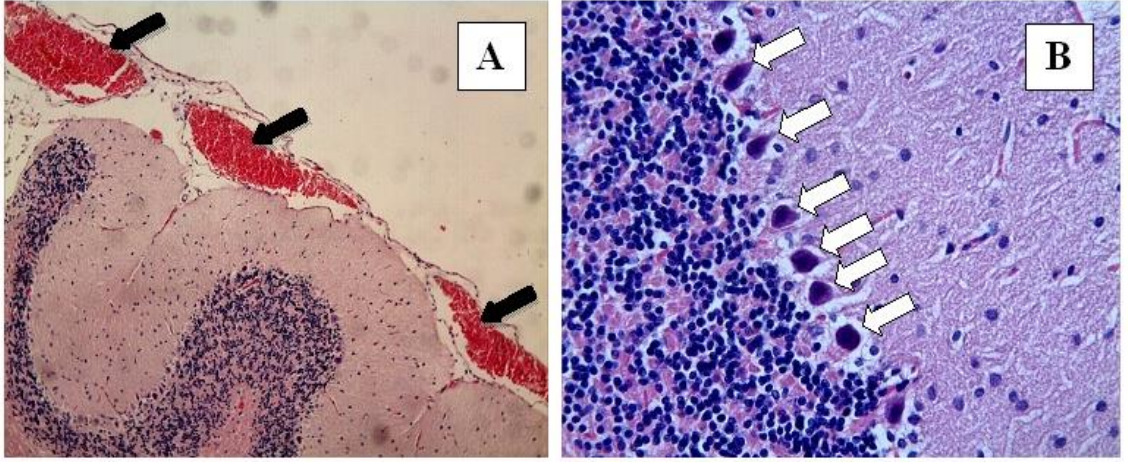
Resim 3: Travma + Fel grubunda beyin dokusunda pia mater tabakasında vasküler konjesyonda (A), mononükleer hücre infiltrasyonunda (oklar) (B), hemorajide (oklar) (C), nöron dejenerasyonunda azalma (D) gözlemlendi. A, B, C: Hematoksilen-Eozin boyama metodu ile 20'lik büyütmede, D: Hematoksilen-Eozin boyama metodu ile 40'lık büyütmede

TRAVMA + LEVETİRESETAM + FELBAMAT



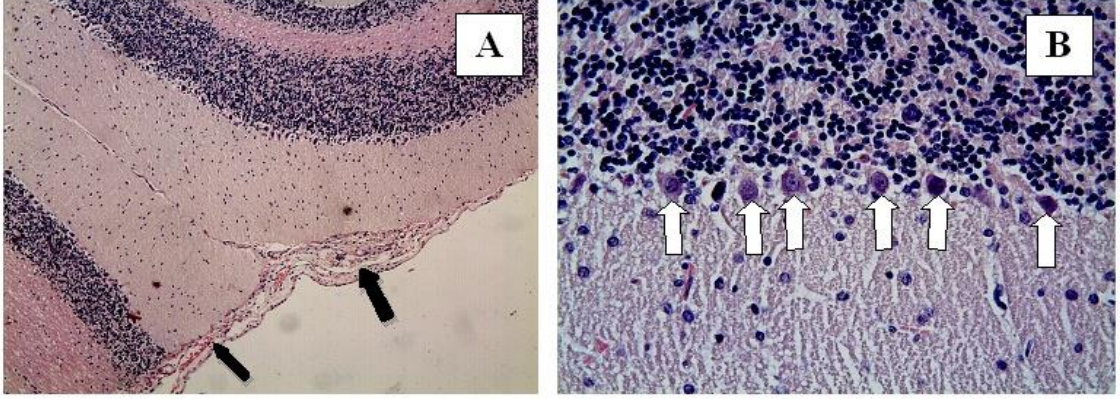
Resim 4: Travma + Lev + Fel grubunda beyin dokusunda piamater tabakasında histopatolojik hasarda belirgin derecede azalma (A, B) olduğu gözlemlendi. Nöron dejenerasyonunda azalma olduğu (B) tespit edildi. A: Hematoksilen-Eozin boyama metodu ile 20'lik büyütmede, B: Hematoksilen-Eozin boyama metodu ile 40'lık büyütmede

KONTROL

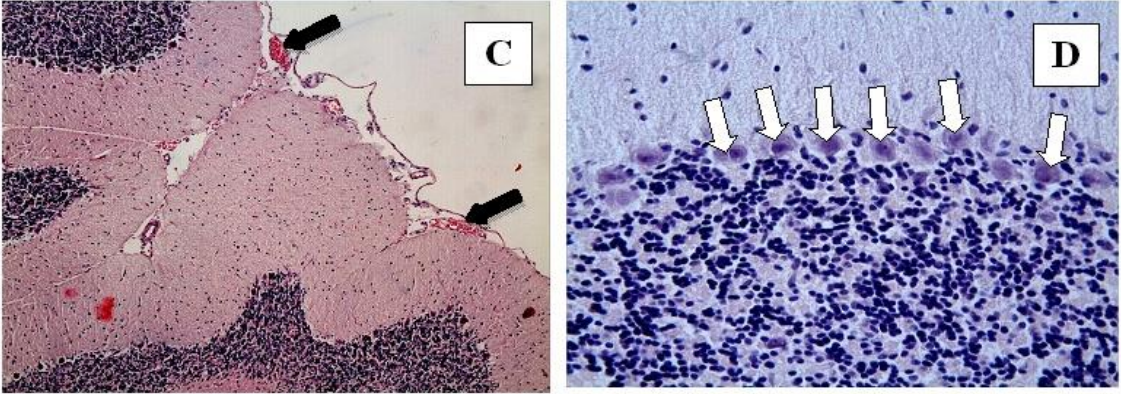


Resim 5: Kontrol grubunda beyincik dokusu (A, B). Kontrol grubunda vasküler konjesyon (oklar) (A), belirgin Purkinje hücre denegerasyonu (oklar) (B) gözlendi. A: Hematoksilen-Eozin boyama metodu ile 10'luk büyütmede, B: Hematoksilen-Eozin boyama metodu ile 40'lık büyütmede

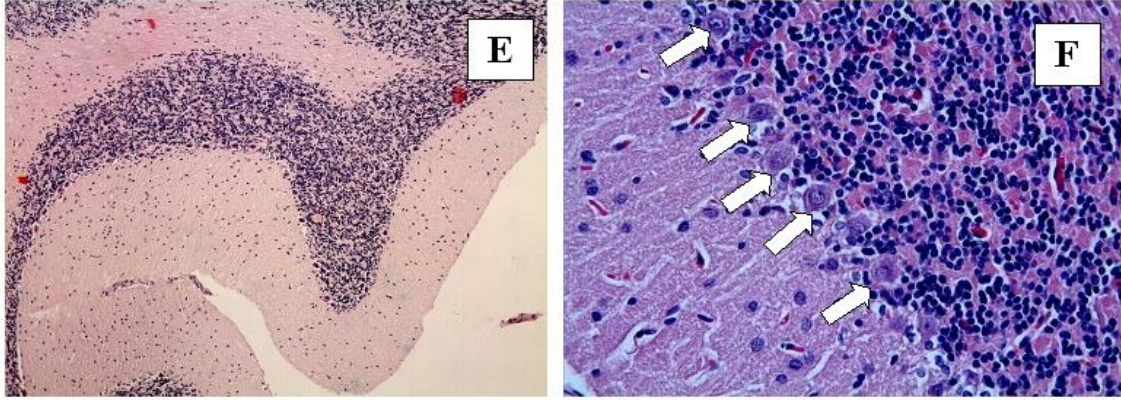
TRAVMA + LEVETİRESETAM



TRAVMA + FELBAMAT



TRAVMA + LEVETİRESETAM + FELBAMAT



Resim 6: Travma + Lev (oklar) (A), Travma + Fel (C) (Okular) gruplarında beyincik dokusunda vasküler konjesyonda belirgin azalma, gözlenirken Travma + Lev + Fel grubunda (E) ise beyincik dokusunda normal histolojik görünüm izlendi. Travma + Lev (oklar) (B), Travma + Fel (oklar) (D) gruplarında Purkinje hücrelerinde dejenerasyonda belirgin azalma gözlemlendi. Travma + Lev + Fel grubunda (oklar) (F) ise normal histolojik görünümde Purkinje hücreleri izlendi. A: Hematoksilen-Eozin boyama metodu ile 10' luk büyütmede, B: Hematoksilen-Eozin boyama metodu ile 40' lük büyütmede

8. TARTIŞMA

Çalışmamızda IL-1 beta, IL-4, IL-6 ve Tnf- α düzeylerinde kontrol grubuna göre en fazla düşüş travma yapıp Lev ile Fel'in birlikte verildiği tedavi grubunda gösterdi. Histolojik incelemede beyin dokusunda histopatolojik hasarda belirgin derecede azalma ve kafa travma sonrası TBARS artışının istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaldığı Lev ile Fel'in birlikte verildiği grupta saptandı. SOD ve GPx düzeylerinde en fazla yükseliş Lev ile Fel'in birlikte uygulandığı grupta olduğu gözlemlendi. Lev ile Fel birlikte verilen grupta beyin dokusunda histopatolojik hasarda ve nöron dejenerasyonunda belirgin azalma olduğu, nöronların normal histolojik görünümde olduğu tespit edildi. Lev veya Fel verilen gruplarda beyin dokusunda pia mater tabakasında vasküler konjesyonda, mononükleer hücre infiltrasyonunda, hemoraji ve vasküler konjesyonda, nöron dejenerasyonunda belirgin derecede azalma gözlemlendi. Lev ile Fel'in birlikte verildiği tedavi grubunda beyincik dokusunun ve Purkinje hücrelerinin normal histolojik görünümde olduğu gözlemlendi.

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 (34). Posttravmatik epilepsi, tüm popülasyona göre semptomatik epilepsi tanısı ile izlenen olguların %20'sini oluşturmaktadır olup epilepsi merkezlerine başvuran olguların ise %5'ini oluşturmaktadır (79). Posttravmatik epilepsi profilaktik tedavisi nörolojik defisit gelişmesinin engellenmesi açısından büyük öneme sahiptir.

Antiepileptik ilaç olan fenitoinin erken posttravmatik epilepsi profilaksi tedavisi için kullanılması tavsiye edilmiştir (11). 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 (12). Günlük Lev tedavisinin, travmatik beyin hasarı sonrasında nörolojik iyileşmenin moleküler, histolojik ve davranışsal alanları üzerinde faydalı etkileri gösterilmiştir (13). Yapılan hayvan çalışmalarında nöbetleri kontrol altına almasının yanında Lev'in nöron koruyucu etkisinin de olduğu bildirilmiştir (55).

Gibbs ve ark. çalışmasında ise status epileptikus oluşturulmuş erişkin sıçanlarda Lev' in glutasyon düzeyini doz bağımlı arttırarak mitokondriyal işlevler üzerinde olumlu etkisi olduğu ve bunun nöron koruyucu etkiye yol açtığı ileri sürülmüştür (80). Lev tedavisi ile erişkin sıçanlarda orta beyin arterinin bağlanmasıyla oluşturulan beyin hasarının azaldığı gösterilmiştir (81). Lev'in erişkin sıçanlarda pilokarpinin indüklediği nöbetlerde hipokampüste LP'yi ve oksidatif stresi azalttığı gösterilmiştir (82).

Kainik asit ile yapılan çalışmada oluşturulan nörotoksositeye karşı Lev'in MDA düzeyini azaltarak nöron koruyucu etkisinin olduğu bildirilmiştir (83). Akut kafa travması sonrasında posttravmatik epilepsi riskli çocuklarda Lev'in etkileri incelenmiş ve intrakranial kanama, kafatası kırığı, delici yaralanma veya travma sonrası nöbet oluşma varlığı da dahil olmak üzere posttravmatik epilepsi gelişimi için bir veya daha fazla risk faktörü araştırılmış tedavi edilen denekler posttravmatik 8 saat içinde, 30 gün boyunca Lev tedavisi verilerek Lev'in güvenli olduğu ve bu popülasyonda faydalı olduğu tespit edilmiştir (84).

Travmatik beyin hasarında günlük Lev tedavisinin nöroprotektif, nöroplastik ve nörodavranışsal etkileri incelenmiş sonuçta günlük Lev uygulamasının, motor fonksiyonları iyileştirdiği, daha fazla hipokampal hücreyi koruduğu ve kontrollü kortikal hasar/salin uygulanan ratlar ile karşılaştırıldığında kontüzyon volümlerinin azaldığı bulunmuştur. Ayrıca günlük Lev uygulaması kontrollü kortikal hasar sonrası 20 günde bölgesel glutamat transporter expression ve nöroplastik marker proteinlerinde azalmaya neden olan travmatik beyin hasarını geri çevirdiği belirlenmiş ve günlük Lev tedavisinin travmatik beyin hasarı sonrası bölgesel IL-1beta expresyonunu da azalttığı tespit edilmiştir. Bu sonuçlar, günlük Lev tedavisinin travmatik beyin hasarı sonrası nörolojik iyileşmenin histolojik, moleküler ve davranışsal alanları üzerindeki yararlı etkilerini göstermiştir (85).

Bizim yaptığımız çalışmada da kafa travması yapıp sadece levetiresasetam verilen ratlarda IL-1 beta, IL-4, IL-6 VE Tnf- α düzeyleri kontrol grubuna göre düşüş gösterdi. IL-4, IL-6 ve Tnf- α düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş gözlemlendi. Histolojik olarak travma yapıp Lev verilen grupta pia mater tabakasında vasküler konjesyonda, mononükleer hücre infiltrasyonunda, hemoraji ve vasküler konjesyonda, nöron dejenerasyonda belirgin derecede azalma gözlemlendi. Travma yapıp Lev verilen grupta histolojik incelemede ayrıca beyincik dokusunda vasküler konjesyonda ve Purkinje hücrelerinde dejenerasyonda belirgin azalma tespit edilmiştir ve daha önce

literatürde Lev ile yapılan çalışmalarda tespit edilen bulgularla uyumlu sonuçlar tespit edilmiştir.

Wallis ve ark. yaptığı çalışmasında hipokampüsün travmatik nöronal yaralanmaya karşı Fel'in nöron koruyuculuğunu araştırmış, Fel ötedavisinin, nöronal yaralanmaya karşı ilaçsız tedaviyle kıyaslandığında güçlü bir koruyucu olduğunu bulmuştur. Bu çalışma, Fel travmatik nöronal yaralanmaya karşı nöron koruyucu olduğunu göstermiştir (86).

Yaptığımız literatür taramasında Fel ile yapılmış kafa travması ile ilgili immunolojik, histolojik ve biyokimyasal başka literatürlere rastlanmamıştır. Yaptığımız çalışmada kafa travması yapıp sadece Fel 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. Histolojik incelemede travma yapıp Fel verilen grupta beyin dokusunda pia mater tabakasında vasküler konjesyonda; mononükleer hücre infiltrasyonunda, hemoraji ve vasküler konjesyonda, nöron dejenerasyonda belirgin derecede azalma gözlemlendi. Ayrıca beyincik dokusunda vasküler konjesyonda ve Purkinje hücrelerinde dejenerasyonda belirgin azalma tespit edildi.

Travmayı izleyen çeşitli nöropatolojik süreçlerle ilişkili olan sitokinler; interlökinleri (IL-1, IL-6 ve IL-8) ve Tnf- α 'yı içerir (87).

TBH sonrası yaralı dokuda hem vazojenik, hemde sitotoksik beyin ödemi artıran maddeler gösterilmiştir. Bu maddeler Tnf- α , IL-1, hidrojen iyonları, potasyum iyonları, kalsiyum iyonları, araşidonik asit ve metabolitleri, serbest oksijen radikalleri, histamin ve kininlerdir (88).

TBH'da salınımı artan çeşitli immün ve immün olmayan hücrelerden sistemik ve intratekal üretilen ve nöroinflamasyona aracılık eden sitokinler nöroinflamatuvar yanıtın varlığının bir göstergesidir (89). Deneysel diffüz beyin hasar modellerinde, beyin dokusunda ekspresyon olmadan 24 saat içinde proinflamatuvar bir sitokin olan Tnf- α 'nın hasar alanını infiltre ettiği ve serumda düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (90). Tnf- α 'nın ayrıca hücre içinde aşırı kalsiyum birikimine neden olduğu bunun da serbest radikallerin oluşumu ve LP ile sonuçlanan süreci tetiklemekte, aynı zamanda da mitokondriyal solunumu engelleyen ve toksik hidroksil radikallerini oluşturan kalmodulin bağlantılı nitrik oksit sentezinin aktivasyonuna neden olduğu söylenmiştir (91). Ayrıca Tnf- α 'nın

TBH'ında önemli rol oynadığı, glial, mikroglial, astrositik ve nöronal hasara yol açtığı gösterilmiştir (92, 93).

Tnf- α inhibitörü etanerceptinin beyin ve spinal kordu sekonder hasardan korumak için lökosit infiltrasyonunu engellediği ve böylece beyin enflamatuar cevabını durduğu gösterilmiştir (94).

Antioksidan olan L-karnitin kardiyoprotektif etkisinde infalamatuvar sitokinlerin rolünün çalışıldığı bir hayvan deneyinde L-karnitin uygulamasının IL-1 beta, IL-6 ve Tnf- α seviyelerini önemli oranda azaltarak inflamatuvar süreci zayıflattığı gösterilmiştir (95). Ratlarda oluşturulan başka bir çalışmada artrit modellerinde L-karnitin ile beraber α -lipoik asit uygulamasının Tnf- α seviyelerini anlamlı oranda düşürdüğü gösterilmiştir (96).

SSS'de travma sonrası SOR ve LP oluşumunun fizyopatolojik önemi ile ilgili çok sayıda araştırma yapılmıştır. Hall ve ark. tarafından 1993 yılında yapılan bir çalışmada ratlarda deneysel akut kafa travması oluşturulmuş ve OH⁻ radikali düzeyleri spektrofotometrik yöntemle ölçülmüştür. OH⁻ radikallerinin travmadan hemen sonra artmaya başladığı ve 1 saat sonra en üst düzeye ulaştığı gösterilmiştir. Sonuç olarak OH⁻ radikallerinin vasküler endotelde hasar oluşturduğu ve KBB'yi bozarak beyin membranlarında LP'yi başlattığı bildirilmiştir (97).

Smith ve ark. ratlarda oluşturdukları deneysel akut kafa travmasından 5 dk. sonra KBB hasarının belirgin olduğunu ve buna paralel olarak LP oluşmasında anahtar rol oynayan OH⁻ radikali düzeylerinin arttığını göstermişlerdir (98).

Özellikle iskemi, hipoksi ve travma gibi oksijenlenmenin azaldığı veya tamamen ortadan kalktığı durumlarda reperfüzyondan sonra dışarıdan antioksidanların takviye edilmesine ihtiyaç vardır (74). Beyin dokusunda antioksidan enzimlerin aktivitelerinin diğer organ ve dokulara göre daha az olduğu bilinen bir gerçektir (99). Yapılan başka bir çalışmada ratlarda oluşturulan deneysel akut kapalı beyin travmasından sonra beyin dokusunda SOD aktivitesinin azaldığı gözlenmiştir (100).

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

(101). Bizim çalışmamızda da ilaçla yapılan tedaviler sonrası tüm ilaç gruplarının anlamlı düzeyde GSH, SOD, CAT ve GPx düzeylerini arttırdığı saptandı. SOD ve GPx düzeylerinde en fazla yükseliş Lev ile beraber Fel verilen grupta olduğu gözlemlendi. Bu bulgulardan hareketle sonuç olarak her iki ajanın kafa travmasının başlangıç aşamalarında birlikte veya ayrı ayrı verilmesinin ikincil hasara karşı koruyucu olduğu fakat antioksidan değerlendirme açısından en etkin grubun Lev ile Fel kombine tedavi grubunda olduğu tespit edildi.

Yapılan çalışmalarda, LP'nin yıkım ürünü ve önemli bir göstergesi olan doku MDA düzeylerinin deneysel kapalı kafa travmasından sonra akut dönemde arttığı gösterilmiştir (102). Willmore ve Rubin tarafından yapılan bir çalışmada ratlarda MDA'nın doku düzeyleri ile fokal ödem arasında bir paralellik olduğu gösterilmiştir (103). Öztürk ve arkadaşları, sıçanlarda kapalı kafa travması sonrası propofol ve eritropoetin antioksidan özellikleri araştırmışlar, kafa travması yapıp serum fizyolojik verilen grupta serum MDA düzeyi, sham grubundaki serum MDA düzeyinden önemli ölçüde daha yüksek bulunmuştur (104). Bizim çalışmamızda 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. Lev ve Fel tedavisinin travmanın neden olduğu TBARS artışını hem tek tek hem de kombine olarak kullanıldığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalttığı saptandı. Yalnız TBARS düzeyindeki azalmanın Lev grubunda Fel grubuna göre daha fazla olduğu gözlemlendi. En çok azalma Lev ile Fel'in birlikte verildiği tedavi grubunda tespit edildi.

Travmatik beyin ödeminde KBB yıkılması sonucu gelişen vazojenik ödemin klinik kötüleşmede tek başına bir neden olmadığı, buna iskemiyle ilişkili sellüler ödemin de katıldığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (105). Deneysel çalışmalarda (rat beyin kortikal nöronlarının kültürlerinde) antioksidan olan Asetil L-karnitin bir eksitotoksik glutamat antagonisti olan NMDA'nın ortaya çıkışını izleyerek gelişen akut ve kronik hücre ölümünü önemli oranda inhibe ettiği gösterilmiştir (106). Başka bir çalışmada akut travmatik beyin hasarında, antioksidan özelliği olan etanercept tedavisinin inflamasyon ve ödemi, glial apoptozisi, nöronal ve astrositik hücre hasarını azaltarak sekonder travmatik beyin hasarına karşı koruyucu olabileceği gösterilmiştir (107).

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 gliosis 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 (108).

Bizim çalışmamızda da kontrol grubunda beyin dokusunda pia mater tabakasında vasküler konjesyon, serebral kortekste mononükleer hücre infiltrasyonu, hemoraji, vasküler konjesyon ve serebral korteksin nöronlarında belirgin dejenerasyon izlenirken Lev veya Fel verilen gruplarda pia mater tabakasında vasküler konjesyonda, mononükleer hücre infiltrasyonunda, hemoraji ve vasküler konjesyonda, nöron dejenerasyonda belirgin derecede azalma gözlemlendi. Lev ile Fel birlikte verilen grupta ise beyin dokusunda nöron dejenerasyonunda belirgin azalma olduğu, nöronların normal histolojik görünümde olduğu tespit edildi. Çalışmamızın sonuçları yapılan çalışmalarla uyumluydu.

Tüm çalışma boyunca en anlamlı sonuçlar travma yapıp Lev ile Fel'in 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 Fel'in 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 Fel'in 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 görülmektedir. 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 kullanımını klinik kullanıma girmiş olmasına rağmen Fel'in tek başına ya da Lev ile birlikte kullanımını henüz klinik kullanımda

uygulanmamaktadır. Kafa travması sonrası Lev epilepsi profilaksisinde kullanılmaktadır. Ancak hem Lev'in hem de Fel'in ikisinin beraber kafa travması sonrası sekonder beyin hasarında koruyucu etkiler açısından klinik kullanımları yoktur. Bu çalışma kafa travması sonrası bu koruyucu etkiler açısından Fel ve Lev'in tekli veya kombine tedavi açısından klinik kullnımlarını akla getirmektedir. Ancak klinik kullanımları için bu konuda yapılacak başka çalışmalara ihtiyaç vardır.



9. SONUÇ

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



9. KAYNAKLAR

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. Çirak, 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. Akköse, Ş., Armağan, E., Bulut, M., Tokyay, R., Mihmanlı, A., Tahoğlu, K., ... & Sakız, D. (2002). Trauma Care System In Turkey And Approach To Patient Suffering Head Trauma PMID: 11881301 Pages 1-2. *Trauma*, 8(1).
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. 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.
7. Maas, A. I., Stocchetti, N., & Bullock, R. (2008). Moderate and severe traumatic brain injury in adults. *The Lancet Neurology*, 7(8), 728-741.
8. 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.
9. Rausch, W. D., Liu, S., Gille, G., & Radad, K. (2006). Neuroprotective effects of ginsenosides. *Acta Neurobiol Exp (Wars)*, 66(4), 369-375.
10. Agrawal, A., Timothy, J., Pandit, L., & Manju, M. (2006). Post-traumatic epilepsy: an overview. *Clinical neurology and neurosurgery*, 108(5), 433-439.
11. Beghi, E. (2003). Overview of studies to prevent posttraumatic epilepsy. *Epilepsia*, 44(s10), 21-26.
12. 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.

13. 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.
14. Park, E., Bell, J. D., & Baker, A. J. (2008). Traumatic brain injury: can the consequences be stopped?. *Canadian Medical Association Journal*, 178(9), 1163-1170.
15. Rutland-Brown, W., Langlois, J. A., Thomas, K. E., & Xi, Y. L. (2006). Incidence of traumatic brain injury in the United States, 2003. *Journal of Head Trauma Rehabilitation*, 21(6), 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.

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. Malone, W. F. (1991). Studies evaluating antioxidants and beta-carotene as chemopreventives. *The American journal of clinical nutrition*, 53(1), 305S-313S.
32. 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.
33. Hatton, J. (2001). Pharmacological treatment of traumatic brain injury. *CNS drugs*, 15(7), 553-581.
34. D'Ambrosio, R., & Perucca, E. (2004). Epilepsy after head injury. *Current opinion in neurology*, 17(6), 731-5.
35. Bouma, G. J., Muizelaar, J. P., Choi, S. C., Newlon, P. G., & Young, H. F. (1991). Cerebral circulation and metabolism after severe traumatic brain injury: the elusive role of ischemia. *Journal of neurosurgery*, 75(5), 685-693.
36. Kocsis, B. E. R. N. A. T., Fedina, L. A. S. Z. L. O., & Pasztor, E. M. I. L. (1991). Effect of preexisting brain ischemia on sympathetic nerve response to intracranial hypertension. *Journal of Applied Physiology*, 70(5), 2181-2187.
37. Marmarou, A., Anderson, R. L., Ward, J. D., Choi, S. C., Young, H. F., Eisenberg, H. M., ... & Jane, J. A. (1991). Impact of ICP instability and hypotension on outcome in patients with severe head trauma. *Special Supplements*, 75(1S), S59-S66.
38. Jain KK. (2008). Neuroprotection in traumatic brain injury. *Drug Discov Today*. 13(2324): 1082-9
39. Benveniste, E. N. (1998). Cytokine actions in the central nervous system. *Cytokine & growth factor reviews*, 9(3), 259-275.

40. Hickey, W. F., Hsu, B. L., & Kimura, H. (1991). T-lymphocyte entry into the central
41. Morganti-Kossmann, M. C., Rancan, M., Otto, V. I., Stahel, P. F., & Kossmann, T. (2001). Role of cerebral inflammation after traumatic brain injury: a revisited concept. *Shock*, *16*(3), 165-177.
42. Kreutzberg, G. W. (1996). Microglia: a sensor for pathological events in the CNS. *Trends in neurosciences*, *19*(8), 312-318.
43. 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.
44. 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.
45. Csuka, E., Hans, V. H., Ammann, E., Trentz, O., Kossmann, T., & Morganti-Kossmann, M. C. (2000). Cell activation and inflammatory response following traumatic axonal injury in the rat. *Neuroreport*, *11*(11), 2587-2590.
46. 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.
47. 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.
48. Ransohoff, R. M., & Tani, M. (1998). Do chemokines mediate leukocyte recruitment in post-traumatic CNS inflammation?. *Trends in neurosciences*, *21*(4), 154-159.
49. 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.
50. Halliwell, B., & Gutteridge, J. (1992). Biologically relevant metal ion-dependent hydroxyl radical generation An update. *FEBS letters*, *307*(1), 108-112.
51. Braughler, J. M., & Hall, E. D. (1989). Central nervous systems trauma and stroke: I. Biochemical considerations for oxygen radical formation and lipid peroxidation. *Free Radical Biology and Medicine*, *6*(3), 289-301.

52. Manwaring JD, Csallary AS. (1988). Malondialdehyde-containing proteins and their relationship to vitamin E. *Biopharmacol*, 23(7), 651-5.
53. Jain KK. (2008). Neuroprotection in traumatic brain injury. *Drug Discov Today*. 13(2324): 1082-9
54. Özbal, Y. (2000). Temel İmmunoloji, 2. baskı, Nobel kitapevi LTD.
55. 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.
56. Verrotti, A., D'Adamo, E., Parisi, P., Chiarelli, F., & Curatolo, P. (2010). Levetiracetam in childhood epilepsy. *Pediatric Drugs*, 12(3), 177-186.
57. Patsalos, P. N. (2004). Clinical pharmacokinetics of levetiracetam. *Clinical pharmacokinetics*, 43(11), 707-724.
58. 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.
59. 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.
60. 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.
61. 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.
62. 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.
63. Çalış, Ü. (2000). Antiepileptik İlaçlar (pp:350,351). *Farmasötik Kimya*, Irmak Matbaası, Ankara.

64. Shorvon S. (2006). Epilepsy. Warlow C (edt). *Handbook of Treatment in Neurology* (p.29-73). Edinburgh, Elsevier
65. Panayiotopoulos CP. (2005). Pharmacopoeia of prophylactic antiepileptic drugs. In *The Epilepsies: Seizures, Syndromes and Management* (pp 497-520). Oxford, Bladon Medical Publishing.
66. Brodie, M. J., & French, J. A. (2000). Management of epilepsy in adolescents and adults. *The Lancet*, 356(9226), 323-329.
67. 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.
68. Abbas A.K., Lichtman A.H. (2003). *Cellular and molecular immunology*. Philadelphia, Saunders,
69. Ohkawa, H., Ohishi, N., & Yagi, K. (1979). Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Analytical biochemistry*, 95(2), 351-358.
70. 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.
71. 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.
72. Meldrum, B. S., & Horton, R. W. (1973). Physiology of status epilepticus in primates. *Archives of Neurology*, 28(1), 1-9.
73. Sun, Y. I., Oberley, L. W., & Li, Y. (1988). A simple method for clinical assay of superoxide dismutase. *Clinical chemistry*, 34(3), 497-500.
74. Beutler E (1975). Red cell metabolism. In: *A Manual of Biochemical Methods* (p. 67-69). Grune & Stratton.
75. Patsalos, P. N. (2000). Pharmacokinetic profile of levetiracetam: toward ideal characteristics. *Pharmacology & therapeutics*, 85(2), 77-85.
76. Aebi, H. (1984). [13] Catalase in vitro. *Methods in enzymology*, 105, 121-126.
77. Ellman, G. L. (1959). Tissue sulfhydryl groups. *Archives of biochemistry and biophysics*, 82(1), 70-77.
78. 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.

79. Agrawal, A., Timothy, J., Pandit, L., & Manju, M. (2006). Post-traumatic epilepsy: an overview. *Clinical neurology and neurosurgery*, 108(5), 433-439.
80. Gibbs, J. E., & Cock, H. R. (2007). Administration of levetiracetam after prolonged status epilepticus does not protect from mitochondrial dysfunction in a rodent model. *Epilepsy research*, 73(2), 208-212.
81. 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.
82. 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.
83. Marini, H., Costa, C., Passaniti, M., Esposito, M., Campo, G. M., Ientile, R., ... & Minutoli, L. (2004). Levetiracetam protects against kainic acid-induced toxicity. *Life sciences*, 74(10), 1253-1264.
84. Pearl, P. L., McCarter, R., McGavin, C. L., Yu, Y., Sandoval, F., Trzcinski, S., ... & Klein, P. (2013). Results of phase II levetiracetam trial following acute head injury in children at risk for posttraumatic epilepsy. *Epilepsia*, 54(9), e135-e137.
85. 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.
86. Wallis, R. A., & Panizzon, K. L. (1995). Felbamate neuroprotection against CA1 traumatic neuronal injury. *European journal of pharmacology*, 294(2), 475-482.
87. Marmarou, A., Holdaway, R., Ward, J. D., Yoshida, K., Choi, S. C., Muizelaar, J. P., & Young, H. F. (1993). Traumatic brain tissue acidosis: experimental and clinical studies. In *Mechanisms of Secondary Brain Damage* (pp. 160-164). Springer Vienna.
88. Unterberg, A. W., Stover, J., Kress, B., & Kiening, K. L. (2004). Edema and brain trauma. *Neuroscience*, 129(4), 1019-1027.
89. 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.

90. Kamm, K., VanderKolk, W., Lawrence, C., Jonker, M., & Davis, A. T. (2006). The effect of traumatic brain injury upon the concentration and expression of interleukin-1 β and interleukin-10 in the rat. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 60(1), 152-157.
91. Knoblach, S. M., Fan, L., & Faden, A. I. (1999). Early neuronal expression of tumor necrosis factor- α after experimental brain injury contributes to neurological impairment. *Journal of neuroimmunology*, 95(1), 115-125.
92. Ådén, U., Favrais, G., Plaisant, F., Winerdal, M., Felderhoff-Mueser, U., Lampa, J., ... & Gressens, P. (2010). Systemic inflammation sensitizes the neonatal brain to excitotoxicity through a pro-/anti-inflammatory imbalance: key role of TNF α pathway and protection by etanercept. *Brain, behavior, and immunity*, 24(5), 747-758.
93. Kato, K., Liu, H., Kikuchi, S. I., Myers, R. R., & Shubayev, V. I. (2010). Immediate anti-tumor necrosis factor- α (etanercept) therapy enhances axonal regeneration after sciatic nerve crush. *Journal of neuroscience research*, 88(2), 360-368.
94. Genovese, T., Mazzon, E., Crisafulli, C., Di Paola, R., Muià, C., Bramanti, P., & Cuzzocrea, S. (2006). Immunomodulatory effects of etanercept in an experimental model of spinal cord injury. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 316(3), 1006-1016.
95. Miguel-Carrasco, J. L., Mate, A., Monserrat, M. T., Arias, J. L., Aramburu, O., & Vázquez, C. M. (2008). The role of inflammatory markers in the cardioprotective effect of L-carnitine in L-NAME-induced hypertension. *American journal of hypertension*, 21(11), 1231-1237.
96. Tastekin, N., Aydogdu, N., Dokmeci, D., Usta, U., Birtane, M., Erbas, H., & Ture, M. (2007). Protective effects of L-carnitine and alpha-lipoic acid in rats with adjuvant arthritis. *Pharmacological research*, 56(4), 303-310.
97. Hall, E. D., Andrus, P. K., & Yonkers, P. A. (1993). Brain hydroxyl radical generation in acute experimental head injury. *Journal of neurochemistry*, 60(2), 588-594.
98. Smith, S. L., Andrus, P. K., Zhang, J. R., & Hall, E. D. (1994). Direct measurement of hydroxyl radicals, lipid peroxidation, and blood-brain barrier disruption following unilateral cortical impact head injury in the rat. *Journal of neurotrauma*, 11(4), 393-404.

99. Wasowicz, W., Neve, J., & Peretz, A. (1993). Optimized steps in fluorometric determination of thiobarbituric acid-reactive substances in serum: importance of extraction pH and influence of sample preservation and storage. *Clinical Chemistry*, 39(12), 2522-2526.
100. Hicdonmez, T., Kanter, M., Tiryaki, M., Parsak, T., & Cobanoglu, S. (2006). Neuroprotective effects of N-acetylcysteine on experimental closed head trauma in rats. *Neurochemical research*, 31(4), 473-481.
101. Gülçin, İ. (2006). Antioxidant activity of caffeic acid (3, 4-dihydroxycinnamic acid). *Toxicology*, 217(2), 213-220.
102. Yilmaz, N., Dulger, H., Kiyamaz, N., Yilmaz, C., Gudu, B. O., & Demir, I. (2007). Activity of mannitol and hypertonic saline therapy on the oxidant and antioxidant system during the acute term after traumatic brain injury in the rats. *Brain research*, 1164, 132-135.
103. Willmore, L. J., & Rubin, J. J. (1984). Effects of antiperoxidants on FeCl₂-induced lipid peroxidation and focal edema in rat brain. *Experimental neurology*, 83(1), 62-70.
104. Ozturk, E., Demirbilek, S., But, A. K., Saricicek, V., Gulec, M., Akyol, O., & Ersoy, M. O. (2005). Antioxidant properties of propofol and erythropoietin after closed head injury in rats. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 29(6), 922-927.
105. Faden, A. I., Demediuk, P., Panter, S. S., & Vink, R. (1989). The role of excitatory amino acids and NMDA receptors in traumatic brain injury. *Science*, 244(4906), 798-800.
106. Tastekin, A., Gepdiremen, A., Ors, R., Buyukokuroglu, M. E., & Halici, Z. (2006). Protective effect of L-carnitine against bilirubin-induced neuronal cell death. *Brain and development*, 28(7), 436-439.
107. Aykanat Ö., Dinç C. (2014). Deneysel Kafa Travmasında Etanercept'in Akut Dönemdeki Antienflamatuar, Antiödem Ve Nöroprotektif Etkisi (pp:48). *Dr. Ömer Aykanat Beyin ve Sinir Cerrahisi Uzmanlık Tezi*. Düzce Üniversitesi.
108. 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.