

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

Ramazan KÖYLÜ\*, Ahmet AK\*, Öznur KÖYLÜ\*\*, Başar CANDER\*, Adil GÖKALP\*

\* Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Acil Tıp AD

\*\*Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Kan Merkezi

Dr. Ramazan Köylü : drkoylu@yahoo.com

## ÖZET :

**Giriş:** Bu çalışmada, ratlarda deneysel olarak oluşturulan kafa travması ve hemorajik şok modelinde sıvı resusitasyonu ve dimetil sülfoksitin beyinde doku laktik asidozu ve lipid peroksidasyonu üzerine etkisi araştırıldı. **Gereç ve Yöntem:** Denekler 5 ayrı gruba ayrıldı. İlk 2 grup (n=8) sham ve kontrol grubunu, son 3 grup (n=7) ise tedavi verilen grubu oluşturdu. Deneklere Marmarou metoduyla kafa travması ve ayrıca hemorajik şok oluşturuldu. Üçüncü grupta ortalama arteriyel basıncın 60 mm Hg, 4.grupta OAB 80 mmHg olacak şekilde sadece sıvı replasman tedavisi, 5. grupta ise OAB 80 mmHg olacak şekilde sıvı replasmanına ek olarak antioksidan tedavi amacıyla dimetil sülfoksit verildi. Beyin dokusundaki laktik asidoz ve lipid peroksidasyonunun derecesi, bu dokudaki laktat ve malondialdehit seviyelerinin ölçülmesi ile tespit edildi.

**Bulgular:** Beyin dokusu malondialdehit değerleri, 2., 3. ve 4. gruplarda, sham grubuna göre belirgin olarak artmış olarak tespit edilmesine rağmen (P<0,05), antioksidan tedavi verilen 5. grupta bu oranda bir artış tespit edilmedi. Doku laktat düzeyleri ise tedavi verilmeyen 2.grup ve ortalama arteriyel basıncın 60 mmHg civarında tutulduğu 3. grupta, sham grubuna göre belirgin (P<0,05) olarak artmışken, ortalama arteriyel basıncın 80 mmHg civarında tutulduğu 4. ve 5. grupta istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptanmadı

**Sonuç:** Ratlarda deneysel kombine kafa travması ve hemorajik şok modelinde erken dönemde uygun sıvı tedavisi ile birlikte verilen dimetil sülfoksitin daha yüksek ortalama arteriyel basınç değerlerinde doku laktik asidozu ve lipid peroksidasyonu üzerine etkili olduğu bulundu.

**ANAHTAR SÖZCÜKLER :** Kafa travması, hemorajik şok, dimetil sülfoksit, laktat, MDA.

## SUMMARY

**Objectives:** To determine the effects of volume replacement and dimethyl sulfoxide (DMSO) on brain tissue lactate and malondialdehyde (MDA) levels in a rat model of combined hemorrhagic shock and traumatic brain injury.

**Materials and Methods:** Rats were assigned to one of five groups: control (no treatment, n=8), sham (n=8), and three treatment groups (n=7 in each), in which Marmarou's method of traumatic brain injury and hemorrhagic shock was applied. Volume replacement was administered to maintain a mean arterial blood pressure (MAP) >60 mmHg in the third group and >80 mmHg in the fourth and fifth groups. In addition, DMSO was given to the fifth group. Brain tissue lactic acidosis and lipid peroxidation were evaluated by measuring the levels of lactate and MDA in brain tissue samples.

**Results:** MDA levels were significantly higher than control in the second, third and fourth groups (P<0.05). No elevation was seen in the fifth compared to the sham group. Tissue lactate levels increased markedly in the sham and group 3 (MAP >60 mmHg) rats compared to the control group (P<0.05), but no statistically significant increase was found in groups 4 and 5 (MAP > 80 mmHg).

**Conclusion:** DMSO and volume replacement therapy to achieve a higher MAP is effective in decreasing markers of lactic acidosis and lipid peroxidation during the acute phase of a rat model of combined hemorrhagic shock and head trauma.

**KEY WORDS :** head trauma, hemorrhagic shock, dimethyl sulfoxide, lactate, malondialdehyde.

## GİRİŞ

Son zamanlarda hemorajik şok modellerinde sekonder organ hasarını önlemeye ya da azaltmaya yönelik çok sayıda çalışma yapılmıştır. Aynı şekilde deneysel kafa travmasına yönelik çalışmalar da dikkat çekmektedir. Ancak her ikisinin de birlikte olduğu, yani kafa travması

ile birlikte hemorajik şok modelinin beraber uygulandığı deneysel çalışma sayısı oldukça azdır. Bu çalışmada, deneysel kafa travmasıyla birlikte olan hemorajik şok modelinde farklı ortalama arteriyel basınç (OAB) değerleri hedeflenerek verilen sıvı replasmanlarının ve antioksidan tedavinin, doku laktik asidozu ve lipid peroksidasyonu

üzerine etkileri ve bu tedavi rejimlerinin birbirlerine üstünlükleri olup olmadığını araştırmak amaçlanmıştır. Çoklu travması olan hastaların yaklaşık % 20-80'inde şok ve %30-50'sinde hipoksi görüldüğü bildirilmektedir<sup>(1)</sup>. Beyin fonksiyonlarını ileri derecede baskılayan bu durumlar, öncelikle tanınmalı ve tedavi edilmelidir. En acil olarak yapılacak iş yeterli bir havayolu sağlanması ve pulmoner ventilasyonun temin edilmesidir. İkinci aşama muhtemel bir kanamanın kontrol edilmesidir ki bu, şok tedavisini ve gizli kanama odağının tanımlanmasını da kapsar.

Hemorajik şok sonucu gelişen yaygın doku iskemisine bağlı olarak hücrede ATP üretimi azalır ve anaerobik glikolizde artış görülür. Sonuçta doku laktik asit seviyesi yükselir, laktik asidoz oluşur. Travmatik beyin hasarları insanlarda mortalite ve morbiditenin en önemli nedenlerinden birisidir. Mekanik beyin hasarının etkileri konküzyondan ağır koma ve ölüme kadar değişmektedir<sup>(2)</sup>. Travmatik beyin hasarı, ilk yardım sürecinde ve yoğun bakım ünitelerinde olduğu kadar, acil servislerde de hekimlerin üstesinden gelmeleri gereken başlıca sorunlardandır. Çoklu yaralanmalı hastalarda kafa travması (KT) ve hemorajik şokun tabloya eşlik etmesi sık görülen bir durumdur<sup>(2)</sup>. KT'lı bir hastada ilk müdahaleye hasta acil servise veya yoğun bakıma geldiğinde değil, travmanın olduğu yerde başlanmalıdır. Hastaya travma anından, devamlı tedavisinin yapılacağı kliniğe gidene kadar naklin her aşamasında sistematik ve hızlı yaşam desteği başlanmalı ve sürdürülmelidir.

Travma hastalarının %20'sinin, ilk travma anında veya nakil sırasında kaybedildikleri, buna da en çok hipotansiyon ve ikinci sıklıkta hipoksinin sebep olduğu düşünülürse, bu hastaların erken tanı ve tedavisinin ne kadar önemli olduğu anlaşılır. Devlet İstatistik Enstitüsü'nün 1999 - 2003 yılları arasındaki verilerine göre her yıl 4596 - 2811 arasında değişen sayıda ölüm ve 109.889 - 95607 arasında kayıtlı yaralanma olmaktadır. Bu verilerine göre kaza ve yaralı sayısında belirgin bir değişiklik olmamasına rağmen 1999 yılından sonra ölümlerin azalmasına nedeni ülkemizde özellikle son yıllarda giderek önemi daha iyi anlaşılan ilk yardım ve acil yaşam desteği bilincinin artması ve donanımın gelişmesine bağlanabilir.

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

Deneysel ve klinik bulgular, beyin hasarının ilk darbe sonrası oluşan birincil hasar ile bitmediğini, aksine izleyen saatler ve günler içerisinde ilerlediğini ve ikincil hasarın prognozda daha önemli olduğunu göstermektedir. Hasarın en önemli nedeni boşaltılması gereken intrakranyal hematoma tanısı ve tedavisindeki gecikmedir. Medikal tedavi böyle bir durumda cerrahinin yerini tutamaz, ancak operasyon öncesi zaman kazandırabilir. İntrakranyal yer tutan travmatik lezyonların cerrahi olarak boşaltılması,

alternatifi olmayan tartışmasız bir terapötik önceliktir. Bunun yanısıra, sekonder hasarı oluşturan hemorajik şok gibi doku perfüzyon yetersizliğine neden olabilecek ekstraserebral faktörlerden korunma ve tedavi, tıbbi tedavinin esasını oluşturur.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu deneysel çalışma, Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Deneysel Araştırma ve Uygulama Merkezi'nde yapılmıştır. Çalışmada ağırlıkları 180-200 gr. arasında değişen 60 adet dişi Sprague-Dawley rat kullanıldı. Bütün ratlar intraperitoneal olarak Ketamin HCL %5 (25 mg/kg) ve Xylasin HCL %2 (15 mg/kg) ile uyutuldu. İlave dozlar gerektiği kadar verildi ve spontan solunum deney boyunca korundu. Denekler anesteziden hemen sonra monitörize edilerek, sistolik, diyastolik ve ortalama arteriyel basınçları (OAB), solunum sayısı ve nabız takipleri yapıldı. Monitörize edilen denekler prone pozisyonunda sabitlendikten sonra kafa derisi tamamen traş edildi. Orta hatta frontal bölgeden oksipital bölgeye kadar uzanan median vertikal insizyon yapılarak frontoparietal bölge açığa çıkarıldı. Marmarou yöntemine (55) uygun olacak şekilde hazırlanan kafa travması modeli düzeneğini modifiye edip, parietal bölge üzerine 1 metre yükseklikten 90 derece açıyla, 450 gr. ağırlık düşürerek, kapalı kafa travması oluşturuldu. Daha sonra yüksek devirli bir matkap kullanılarak frontoparietal bölgede 2 mm çapında, dura mater sağlam kalacak şekilde delik açılarak bir prob vasıtasıyla intrakranyal basınç (İKB) monitörüne bağlandı ve basınç takibi yapıldı. Kafa travmasından hemen sonra deneklere supin pozisyonu verildi ve alt batın orta hat bölgesinden insizyon yapılarak abdominal aorta açığa çıkarıldı. Aorta 16 gauge'lik intraketle kanüle edilerek arteriyel basınç monitörüne bağlandı. Ortalama arteriyel basınç (OAB) 30 mmHg'ya düşüp hedeflenen şok tablosu oluşturulduktan sonra kanama odağı klemplenip aşağıda belirtilen farklı tedavi planlarına göre %9'luk NaCl ile sıvı replasmanı uygulandı.

Deney boyunca deneklerin monitörizasyonu sürdürüldü ve İKB takipleri yapıldı. Deneklerin 180 dk yaşatılması hedeflendiğinden bu süre sonunda sağ kalan 37 rat giyotin ile sakrifiye edilerek beyin dokusu örnekleri alındı. Sıvı resusitasyonu hedeflerine göre denekler 5 ayrı gruba ayrıldı. İlk 2 grup (n=8) sham ve kontrol grubunu, son 3 grup (n=7) ise tedavi verilen grubu oluşturdu.

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

**Grup 2 (kontrol grubu):** Bu gruptaki deneklere kafa travması ve şok oluşturulduktan sonra ortalama arteriyel basınç (OAB) 30 mmHg olunca kanama odağı klempe edildi. Denekler sıvı resusitasyonu yapılmadan 3 saat monitörize olacak şekilde gözlemlendi. Bu süre sonunda sakrifiye edilerek beyin dokusu örnekleri alındı.

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

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

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

Alınan beyin dokusu örneklerinden malondialdehid (MDA) ve laktat düzeyleri çalışıldı. Elde edilen veriler gruplar arasında karşılaştırılarak istatistiksel olarak anlamlılığı değerlendirildi.

## BULGULAR

Deneysel çalışma sonucunda toplam 5 farklı gruptan alınan beyin dokularında ölçülen MDA ve laktat düzeyleri aşağıdaki tablolarda verilmiştir (Tablo 1 ve 2). Doku laktat ve MDA düzeyleri ile İKB değerlerinin gruplara göre ortalama ve standart sapmaları Tablo 3’de verilmiştir. İstatistiksel Analiz

Elde edilen veriler kodlanarak bilgisayar ortamına aktarıldı. İstatistik analizi “SPSS for Windows 10.0 paket programı” yardımı ile yapıldı. Veriler ortalama  $\pm$  standart sapma ve % olarak özetlendi. Gruplar arası farklılık, Kruskal-Wallis varyans analizi ve Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi. Test anlamlılık derecesi 0.05 olarak değerlendirildi (Tablo 4).

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

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

istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptanmadı.

## TARTIŞMA

Kafa travması ile birlikte hemorajik şok tablosundaki hastaların önemli bir bölümü travma anında veya hastaneye nakil esnasında hayatlarını kaybederler. Bu yüzden beyin cerrahisi ve diğer cerrahi bölümlerin etkisi, sınırlı sayıda ve hastanelere canlı getirilebilmiş hastalar üzerinde olabilmektedir. Hastanelere ulaşabilmiş hastalarda bile çeşitli merkezlerin istatistiklerine göre mortalite ortalama % 40 civarındadır<sup>(2)</sup>.

Beyni iskemiden korumada serebral oksijen metabolizma hızını azaltan ajanların daha etkili oldukları kabul edilmektedir<sup>(3)</sup>. Serbest oksijen radikallerinin (SOR), subaraknoid kanamalarda serebral vasospazma neden oldukları tespit edildikten sonra kafa travmalarında da beyin ödemi ve iskemisinin en önemli mediyatörü olduğu anlaşılmıştır<sup>(4)</sup>.

SOR’nin akut travmalarda primer ve sekonder lezyonlarda anahtar rolü oynadıklarına, lipid peroksidasyonuna neden olarak doku hasarını başlattıklarına dair güçlü kanıtlar vardır<sup>(5)</sup>. Glutamat ve kalsiyum antagonistleri ve diğer serbest radikal temizleyicileri deneysel iskemide umut verici sonuçlar göstermektedir<sup>(6,8)</sup>. Çalışmamızda çoklu yaralanmalı deneklerde sıvı tedavisi ile birlikte bir OH radikal giderici olan Dimetil sulfoksit (DMSO) kullanmayı tercih ettik.

Beyin yaralanması sırasında yüksek enerjili fosfatlar önce adenezime, daha sonra da hipoksantine yıkılır. ATP azalması laktat birikimine neden olan anaerobik metabolizmayı artırır. Laktat birikimi de intrasellüler kalsiyum artışına yol açar. Bu durum daha ileri ATP eksikliğine ve daha fazla laktat ve MDA oluşumuna neden olur<sup>(9,10)</sup>. Laktat ve MDA doku hasarının göstergeleridir. Doku laktat ve MDA düzeyleri nöronal yaralanmadan hemen sonra yükselmeye başlar ve yaklaşık travmadan bir saat sonra en üst düzeye ulaşmaktadır<sup>(11)</sup>. Çalışmamızda da doku hasarını değerlendirmek için bu parametreler kullanılmıştır. Marshall ve arkadaşları, beşi ciddi kafa travması bir tanesi de gebelikle alakalı kortikal venöz tromboza bağlı intrakraniyal basınç artışı saptanan 6 hastada İKB’ı kontrol altına almak amacıyla DMSO kullanmışlar ve yeterince basınç kontrolü sağlamışlardır. Fakat bu hastalarda DMSO’in yanı sıra barbitüratlar da kullanıldığı için, mevcut olumlu etkinin barbitüratlar tarafından potansiyelize edilebileceği düşünülmüştür. Çünkü barbitüratlar da hidrofobik çöppüler sınıfı bir antioksidandır<sup>(12)</sup>. Karaca ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, kapalı kafa travması bulunan ve İKB’ı 40-127 mmHg arasında tespit edilen 10 hastada intravenöz olarak DMSO kullanılmış ve 24 saat içinde İKB’da düşme tespit edilmiştir<sup>(13)</sup>. Brown ve arkadaşları, kafa travmalarında DMSO ile mannitolü kıyaslamış, DMSO grubunda, mannitol grubu ve hiç tedavi almayan gruba göre daha yüksek serebral perfüzyon basıncı değerleri elde etmişlerdir<sup>(14)</sup>. Kulah ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da benzer sonuçlar elde

edilmiştir<sup>(15)</sup>.

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

Beşinci grubun MDA değerlerinde, diğer travma gruplarının aksine, kontrol grubuna göre anlamlı bir artış tespit edilmedi. Bu da bize DMSO ile yapılan antioksidan tedavinin doku hasarını önlemede etkin olduğunu göstermektedir.

Laktat düzeylerine bakıldığında; 4. ve 5. gruplarda sham grubu hariç diğer gruplara göre daha düşük değerler tespit edildi. Ancak, bu iki grup arasında laktat değerleri açısından anlamlı bir fark tespit edilmedi.

Barişkaner ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, tavşanlarda bilateral karotis arterler bağlanarak oluşturulan serebral iskemi modelinde bir antioksidan olan deferoksamin verilmiş ve MDA değerlerindeki artış deferoksamin ile azaltılabilirken, laktat değerlerinde bu azalma elde edilememiştir<sup>(7)</sup>. Çalışmamızın sonuçları bu çalışmanın sonuçları ile uyumludur.

Üstün ve arkadaşlarının, tavşanlar üzerinde yaptığı deneysel kafa travma modelinde de travma sonrası artan laktat ve MDA düzeyleri MgSO<sub>4</sub> uygulamasını takiben gerileme göstermiştir<sup>(16)</sup>. Ercan ve arkadaşlarının yaptığı benzer bir çalışmada ise; nimodipinin, kafa travmasının akut fazında uygulandığı zaman lipid peroksidasyonunu azalttığı gösterilmiştir<sup>(17)</sup>.

Bu çalışmaların aksine Ak ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada kafa travması oluşturulan tavşanlarda doku MDA ve laktat düzeylerinde belirgin artış olmakla birlikte, nimodipin verildikten sonra ölçülen değerlerde bir fark saptanmamıştır<sup>(6)</sup>.

De la Torre JC. ve arkadaşları da; fructose 1,6-diphosphate ve DMSO kombinasyonunun, farelerde oluşturulan kafa travmasında, sensorinöral kaybı ve beyin doku hasarını önlemede sinerjik etki gösterdiklerini ortaya koymuşlardır<sup>(18)</sup>.

Chiueh CC. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yine kafa travmasında DMSO ile serbest radikal oluşumunun baskılandığı gösterilmiştir<sup>(19)</sup>.

Dokuda oksijenasyon bozukluğu yüksek fosfatlı bileşenlerin

kullanılmasını engeller ve organizmayı anaerobik metabolizmaya yönlendirir. Anaerobik metabolizmanın harekete geçmesi sonucunda dokuda serbest oksijen radikalleri oluşur. Oluşan serbest oksijen radikalleri mikro vasküler hasara yol açarlar. Bu olay hipoksiyi daha da derinleştirir ve anaerobik metabolizmayı hızlandırır<sup>(20,21)</sup>.

Bayır ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada tavşanlarda, hemorajik şok oluşturulup, sıvı resusitasyonu ile birlikte DMSO verilmiştir. Sonuçta değişik sıvıların resusitasyon yapılan ya da sıvı resusitasyonu ile birlikte DMSO verilen gruplar arasında MDA değerleri açısından fark tespit edilmemiştir<sup>(22)</sup>.

Bazı araştırmacılar da deneysel hipovolemik şok tedavisinde kullanılan antioksidanların (a tokoferol, allopurinol, süperoksit dismutaz, E vitamini analogları gibi ) ağır doku hasarını önlediğini belirtmektedirler<sup>(23,27)</sup>.

Kapoor ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada; deneysel hemorajik şok modelinde, iskemi öncesi dönemde verilen süperoksit dismutaz (SOD) ve katalaz gibi antioksidanların doku MDA değerleri üzerine olumlu etkilerinin olduğunu bulmuşlar ve antioksidan kullanımının dokuda oksidatif hasarı azaltacağını belirtmişlerdir<sup>(28)</sup>.

Murthy ve arkadaşları deneysel hipovolemik şok modelinde iskemi öncesi E vitamini analogu ve 5-aminosalisilik asit verilen gruplarda plazma MDA değerini kontrol grubuna göre düşük bulduklarını belirtmişlerdir<sup>(29)</sup>.

Walsh ve arkadaşları ise; kombine kafa travması ve hemorajik şok modelinde, ilk 6 saatte, İKB'ı arttırmadan hipertonic sıvılarla yapılacak hızlı sıvı replasmanının beyin hasarına yol açmadan cerrahi için vakit kazandırdığını belirtmişlerdir<sup>(30)</sup>.

Stern ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise; yine kombine kafa travması ve hemorajik şok modelinde, halen kabul edilen görüşün aksine travma sonrası erken agresif sıvı tedavisinin kanama miktarını arttırdığı ve serebrovasküler parametreleri kontrol altına almada yetersizliklere sebep olduğunu, ılımlı hipotansiyonun (OAB=60mmHg) ise 60 dakikaya kadar iyi tolere edilebildiğini, serebrovasküler hemodinamikleri bozmadığını belirtmişlerdir<sup>(31)</sup>. Benzer şekilde, Bourguignon ve arkadaşları da hemorajik şok ve kafa travmasında erken dönemde ringer laktat ile yapılan sıvı tedavisinin serebral hemodinamik parametreleri bozduğunu, serebral otoregülasyon mekanizmasının sıvı tedavisine gereksinim olmaksızın yeterli serebral oksijen akımını sağlayabildiğini göstermişlerdir<sup>(32)</sup>.

Ablin ve arkadaşları, köpeklere etanol verilmesini takiben kafa travması ve hemorajik şok oluşturmuşlar ve DMSO'nun etkinliğini araştırmışlardır. Etanolün serbest radikal oluşumunu ve beyin hasarını arttırdığını, DMSO'nun ise nöronal doku hasarını önlediğini ve serbest radikal çöpçüsü olarak çok etkin olduğunu göstermişlerdir<sup>(33)</sup>.

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

### SONUÇ

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

olmalıdır.

Çalışmamızda; kafa travmasının ve hemorajik şokun serbest radikal oluşumuna ve ağır bir laktik asidoz tablosunun ortaya çıkmasına sebep olduğunu, uygun sıvı resusitasyonu ile bu istenmeyen durumların geri döndürülebileceğini ortaya koyduk. Ek olarak sekonder hasara neden olan serbest oksijen radikallerine (SOR) yönelik antioksidan tedavinin de doku hasarının göstergesi olan MDA değerlerinde anlamlı düşümlere sebep olduğunu gösterdik.

Laktat düzeyleri incelendiğinde; özellikle OAB'in 80 mmHg'da tutulduğu 4. grupta, kontrol grubuna ve OAB'in 60 mmHg'da tutulduğu 3. gruba göre doku laktat düzeylerinde belirgin düşme saptanmıştır. Ancak aynı ortalama arteriyel basınçta verilen antioksidan tedavinin laktat düzeyleri üzerine ek bir katkısı olmadığı saptanmıştır.

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

Tablo 1: Beyin dokusu MDA değerleri

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

Tablo 2: Beyin dokusu laktat değerleri

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

Tablo 3: Doku laktat, MDA ve İKB'in ortalama ve standart sapma değerleri

**KRUSKAL-WALLİS VARYANS ANALİZİ VE BONFERRONİ DÜZELTMELİ MANN-WHİTNEY U TESTİ**

	F	P	1-2	1-3	1-4	1-5	2-3	2-4	2-5	3-4	4-5
MDA	19,29	0,001	*	*	*	-	-	-	-	-	-
LAKTAT	25,66	0,000	*	*	-	-	-	*	*	*	-
İKB	19,840	0,001	*	*	*	*	-	-	-	-	-

Tablo 4. İstatistiksel karşılaştırma tablosu (\*:İstatistiksel olarak anlamlı)

**KAYNAKLAR**

- Gökalp HZ, Erongun U: Kafa Travması: Nöroşirurji 1988; sf. 202- 51.
- Şahinoğlu H: Kafa Travmaları: Yoğun Bakım 2003; sf. 347- 406.
- Green AR, Ashwood T: Free radical trapping as a therapeutic approach to neuroprotection in stroke: experimental and clinical studies with NXY- 059 and free radical scavengers: Curr Drug Targets CNS Neurol Disord 2005 Apr; 4(2):109- 18.
- Macdonald RL, Marton LS, Andrus PK, Hall ED, Johns L, Sajdak M: Time course of production of hydroxyl free radical after subarachnoid hemorrhage in dogs: Life Sci. 2004 Jul; 9;75(8):979- 89.
- Cho S, Park EM, Febbraio M, Anrather J, Park L, Racchumi G: Scavenger receptor CD36 mediates free radical production and tissue injury in cerebral ischemia: J Neuroscience 2005 Mar; 9;25(10):2504- 12.
- Ak A, Ustun ME, Ogun CO, Duman A, Bor MA: Effects of nimodipine on tissue lactate and malondialdehyde levels in experimental head trauma: Anaesth Intensive Care 2001 Oct; 29(5):484- 8.
- Bariskaner H, Ustun ME, Ak A, Yosunkaya A, Dogan N, Gurbilek M: Effects of deferoxamine on tissue lactate and malondialdehyde levels in cerebral ischemia: Methods Find Exp Clin Pharmacol 2003 Jun; 25(5):371- 6.
- Ustun ME, Duman A, Ogun CO, Vatansev H, Ak A: Effects of nimodipine and magnesium sulfate on endogenous antioxidant levels in brain tissue after experimental head trauma: J Neurosurg Anesthesiol. 2001 Jul; 13(3):227- 32.
- Shapira Y, Yadid G, Cotev S, Shohami E: Accumulation of calcium in the brain following head trauma: Neurol Res 1989 Sep;11(3):169- 72.
- Ikeda Y, Long DM: The molecular basis of brain injury and brain edema: the role of oxygen free radicals: Neurosurgery 1990 Jul; 27(1):1- 11.
- Rolfen ML, Davis WR: Cerebral function and preservation during cardiac arrest: Crit Care Med. 1989 Mar; 17(3):283- 92.
- Marshall LF, Camp PE, Bowers SA: Dimethyl sulfoxide for the treatment of intracranial hypertension: a preliminary trial, Neurosurgery 1984 Jun;14(6):659- 63.
- Karaca M, Bilgin UY, Akar M, de la Torre JC: Dimethyl sulphoxide lowers ICP after closed head trauma: Eur J Clin Pharmacol. 1991; 40(1):113- 4.
- Brown FD, Johns LM, Mullan S: Dimethyl sulfoxide in experimental brain injury, with comparison to mannitol: J Neurosurg 1980 Jul; 53(1):58- 62.
- Kulah A, Akar M, Baykut L: Dimethyl sulfoxide in the management of patient with brain swelling and increased intracranial pressure after severe closed head injury: Neurochirurgia 1990 Nov; 33(6):177- 80.
- Ustun ME, Gurbilek M, Ak A, Vatansev H, Duman A: Effects of magnesium sulfate on tissue lactate and malondialdehyde levels in experimental head trauma: Intensive Care Med. 2001 Jan; 27(1):264- 8.
- Ercan M, Inci S, Kilinc K, Palaoglu S, Aypar U: Nimodipine attenuates lipid peroxidation during the acute phase of head trauma in rats: Neurosurg Rev 2001 Jul; 24(2- 3):127- 30.
- de la Torre JC: Treatment of head injury in mice, using a fructose 1,6-diphosphate and dimethyl sulfoxide combination: Neurosurgery 1996 Jan; 38(1):232.
- Chiueh CC, Wu RM, Mohanakumar KP, Sternberger LM, Krishna G, Obata T: In vivo generation of hydroxyl radicals and MPTP-induced dopaminergic toxicity in the basal ganglia: Ann N Y Acad Sci. 1994 Nov; 17;738: 25- 36.
- Bengtsson A: Cascade system activation in shock: Acta Anaesthesiol Scand 1993; 37 (98): 7- 10.
- Parks DA, Bulkley GB, Granger N: Role of oxygen free radicals in shock, ischemi and organ preservation: Surgery 1993; 94 (3): 428- 32.
- Bayir A, Kafali ME, Ak A, Sahin M, Karagozlu E, Gul M ve ark: Effects of hypertonic saline, HAES and dimethylsulphoxide on free oxygen radicals in haemorrhagic shock oxygen radicals in haemorrhagic shock: Ulus Travma Acil Cerrahi Derg 2003 Jul; 9(3):154- 9.
- Bauer C, Walcher F, Holanda M, Mertzluft F, Larsen R, Marzi I: Oxidative resuscitation solution prevents leukocyte adhesion in the liver after hemorrhagic shock: The J Trauma 1999; 46 (5): 886-93.
- Itoh P, Guth PH: Role of oxygen derived free radicals in hemorrhagic shock – induced gastric lesions in the rat: Gastroenterology 1985; 88: 1162- 7.
- Stewart JR, Crute SL, Loughlin V, Hess ML Greenfield LJ: Prevention of free radical induced myocardial reperfusion injury with allopurinol: J Thorac Cardiovasc Surg 1985; 90: 68- 72.
- Demirbaş A, Bozoklu S, Özdemir A, Bilgin A, Haberal M: Effect of  $\mu$  tocopherol on the prevention of reperfusion injury caused by free oxygen radicals in the canine kidney autotransplantation model: Transplantation Proceedings 1993; 25 (3): 2274.
- Spain DA, Fruchterman TM, Matheson PJ: Complement activation mediates intestinal injury after resuscitation from hemorrhagic shock: J Trauma 1999; 46 (2):224-33.
- Kapoor R, Prasad K: Role of oxyradicals in cardiovascular depression and cellular injury in hemorrhagic shock and reinfusion: Effect of SOD and catalase: Circ Shock 1994; 43:79- 94.
- Murthy S, Hui-qi Q, Sakai T, Depace DE, Fondacaro JD: Ischemia / reperfusion injury in the rat colon: Inflammation 1997; 21 (2): 173- 90.
- Jon C Walsh, Zhuang J, Steven R: A comparison of Hypertonic to isotonic fluid in the resuscitation of brain injury and hemorrhagic shock: J Surgical research 1991; 50: 284-92.
- Stern SA, Zink BJ, Mertz M, Wang X, Dronen SC: Effect of initially limited resuscitation in a combined model of fluid-percussion brain injury and severe uncontrolled hemorrhagic shock: J Neurosurg. 2000 Aug; 93(2):305-14.
- Bourguignon PR, Shackford SR, Shiffer C, Nichols P, Nees AV: Delayed fluid resuscitation of head injury and uncontrolled hemorrhagic shock: Arch Surg. 1998 Apr; 133(4): 390- 8.
- Albin MS, Bunegin L: An experimental study of craniocerebral trauma during ethanol intoxication: Crit Care Med. 1986 Oct;14(10): 841- 6.