

Deneysel Olarak Oluşturulan Beyin Ödeminde İntrasisternal Hiperosmolar Albuminin Antiödem Etkisi

The Antiedema Effect of Intracisternal Hyperosmolar Albumine on Experimental Created Brain Edema

Beyin Ödeminde Hiperosmolar Albuminin Antiödem Etkisi /
The Efficacy of Hyperosmolar Albumine on Brain Edema

Ayhan Tekiner[1], Çağatay Önal[2] Ayhan Koçak[2], Süleyman Rüştü Çaylı[2], Mehmet Akif Bayar[1], Şevket Tektaş[3].
[1]Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Beyin Cerrahisi Kliniği Ankara, Türkiye.
[2]İnönü Üniversitesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı Malatya, [3]Emekli Öğretim Görevlisi, Ankara, Türkiye.

Özet

Amaç

Santral sinir sistemi hastalıkları ve travması sonucu oluşan beyin ödemi günümüzde halen önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Travmatik beyin ödemi ile ilgili olarak son yıllarda birçok klinik ve laboratuar çalışma yapılarak fizyopatolojisinin çoğu yönünün açıklık kazanmasına rağmen ödem tedavisi tamamen standardize edilememiştir. Bu amaçla geçmişten günümüze birçok tedavi ilkesi kabul edildiği gibi değişik tedavi ajanlarının da kullanıldığı görülmektedir.

Gereç ve Yöntemler

Bu deneysel çalışmada; ağırlıkları 2,2 -2,8 kg. arasında değişen, otuz altı adet Yeni Zellanda ırkı tavşan kullanılmıştır. Deneklere kraniektomi yapılarak, yüksekten ağırlık düşürme yöntemi uygulanmış ve travmatik beyin ödemi oluşturulmuştur. Denekler altı değişik çalışma grubuna ayrılarak, tedavi gruplarına değişik zamanlarda hiperosmolar albumin verilmiştir. Fizyolojik bir makromolekül olan insan albumininin sisterna magnadan verilerek ödem sıvısını subaraknoid mesafeye çekerek ödemin çözülmesi amaçlanmıştır. Tedavi etkinliği ise, beyin omurilik sıvısı osmolalitesi ve beyin dokusu su oranı tayini olmak üzere iki parametre üzerinden değerlendirilmiştir.

Bulgular

Çalışmanın sonucunda elde edilen beyin omurilik sıvısı osmolalite ve beyin dokusu su oranı değerleri, Kruskal-Wallis nonparametrik ANOVA testi ve Mann-Whitney U testi kullanılarak istatistiksel açıdan değerlendirilmiştir. 0,05' in altındaki p değerleri istatiksel olarak anlamlı ka-

Abstract

Aim

The brain edema caused by central nervous system diseases and trauma is an important reason of morbidity and mortality currently. Although the most of physiopathology of traumatic brain edema has been elucidated through many clinical and laboratory studies, the treatment of edema couldn't been standardized. For this purpose, from past to the present although many treatment principles have been accepted, also different treatment agents are being used.

Material and Methods

In this experimental study thirty six New Zealander rabbits weighing between 2.2 and 2.8 kg were used. Craniectomi was applied to the subjects and gravity was dropped from high in order to develop traumatic brain edema. The subjects were divided into six groups and hyperosmolar albumine was given to each group on different time periods. It was aimed to resolve the edema by drawing the edema liquid to subarachnoid distance by giving human albumin a physiologic macromolecule through cysterna manga. The efficacy of tretment was evaluated through two parameters: the first cerebrospinal fluid osmolality and the second the rate of brain tissue fluid.

Results

Cerebrospinal fluid osmolality and brain tissue fluid ratio gained at the result of the study were statistical evaluated by Kruskal-Wallis nonparametric ANOVA

DOI: 10.4328/JCAM.10.1.16 **Received:** 29.09.2009 **Accepted:** 25.10.2009 **Printed:** 01.01.2010 J.Clin.Anal.Med. 2010;1.1:31-38
Corresponding author: Ayhan Tekiner, Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Beyin Cerrahisi Kliniği, Ankara, TURKEY,
GSM:+90 505 6251402, **E-mail:** tekinerayhan@hotmail.com

bul ediliştir

Sonuç

Çalışma gruplarının sonuçları incelendiğinde; travma ile kontrol arasında farkın istatistiksel yönden bariz olduğu , tedavi grupları ile bu farkın göreceli olarak kontrole yaklaştığı görülmektedir. Özellikle travmadan sonraki ilk 72 saat içinde iki ve/veya üç doz hiperosmolar albumin verilen gruplardaki tedavi etkinliğinin oldukça anlamlı olduğu görülmektedir. Buna göre yapılan deneysel çalışmanın amacına ulaştığı bundan sonra da bu konuda yapılabilecek çalışmalara katkısı olabileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler

Travmatik Beyin Hasarı, Beyin Ödemi, Hiperosmolar Albumin.

test and Mann-Whitney U test. p value<0,05 was accepted statistical significant.

Conclusion

When compared the results of the study groups the difference was significant between trauma and control group and the difference was relatively close to the control group at the treatment group. The treatment was significantly efficient at the groups which were applied hyperosmolar albumine two or three times in the first 72 hours after trauma. According to these results we can declare this experimental study has reached to the purpose and can contribute to future studies about the same subject.

Keywords

Traumatic Brain Injury, Brain Edema, Hyperosmolar Albumine.

Giriş

Tüm dokularda, herhangi bir zedelenmeye karşı ortaya çıkan yanıt şişme şeklindedir ve kendisini bir veya daha fazla doku kesiminde hacimsel artış olarak belli eder. Daha iyi bir tanımlama ile ekstravasküler doku sıvısındaki artış, ödem olarak bilinmektedir. Bu durum, gerek serbest ekstrasellüler sıvının tek başına artışıyla, gerekse ekstrasellüler ve intrasellüler sıvıların birlikte artışıyla karşımıza çıkabilir [1]. Fakat klinik olarak ''serebral ödem'' terimi, beyin hacmindeki sıvı içeriğinin artışını ifade etmektedir. 1908'de, Harvey Cushing, ağır kafa travmalarına eşlik eden, beyin şişmelerini ve tedavilerini geniş şekilde ele almıştır. 1919'da Weed ve Mc Kibben değişik osmolaritelerdeki sıvıların beyin ödemindeki etkilerini deneysel olarak araştırmışlardır [1]. 1966 yılında ise Igor Klatzo, vazojenik ödemi tanımlamış; vazojenik ve sitotoksik ödemin patofizyolojik mekanizmalarını ayrıntılı bir şekilde açıklamıştır. 1979 yılında ise, Miller sınıflandırmayı genişleterek, hidrostatik ödemi tanımlamıştır [1]. Bu tanımlamada, damar duvarının iki tarafı arasındaki Starling dengesinin bozulması ile hipoosmolar taraftan hiperosmolar tarafa sıvı geçmesinin patolojinin esasını oluşturduğu ortaya konmuştur. Beyin ödeminin bir çok patofizyolojik tanımları yapılmıştır. Vazojenik ve sitotoksik ödemin patofizyolojileri ilk kez Klatzo tarafından tanımlanmıştır [1,2]. Klatzo, vasküler geçirgenlik artışı sonucu, ekstravasküler alanda sıvı birikimi ile hücre membranlarındaki defektler ya da membran iyon pompasındaki fonksiyon bozuklukları sonucu, zarar gören hücrelerin şişmesi arasındaki farklılığı ilk vurgulayan araştırıcıdır. Vazojenik ödem terimi, esas olarak intravasküler alandan interstitiuma büyük oranda protein ve çözünür maddelerin geçişi ile karakterize olan, kan-beyin bariyerinin bütünlüğünün kaybını ifade eden olaydır. Kan-beyin bariyerinin bütünlüğünün bozulmasına, ozmotik ve onkotik gradient değişiklikleri eşlik eder ve dokuya sıvı geçişleri kolaylaşır [1,3]. Bu tanımlamanın tersine, Schutta ve arkadaşları, ekstravasküler alana sıvı hareketinde, izole hidrostatik basınç gradienti üzerinde durmuşlardır [4]. Starling yasalarına göre, dokuya sıvı giriş-çıkışı, damar içindeki hidrostatik basıncın kanın sıvı kısmını dışarıya itmeye çalışması ve kolloid ozmotik basıncın aynı sıvıyı damar içinde tutmaya çalışması ile dengelenmektedir. Hipertansiyon ve vazodilatasyon artan hidrostatik basınç, vasküler alandan sıvı kaybına neden olabilmektedir. Hidrostatik kuvvetlere, bir de protein ve iyonların sızmasına bağlı olarak ortaya çıkan plasma kolloid ozmotik basıncındaki azalma da eşlik ederse oluşan sinerjik etki ile sıvı kaybı ciddi boyutlara ulaşabilir [1]. Hücresel şişme ile ortaya çıkan beyin ödemi, sitotoksik ödem olarak tanımlanır [1,5]. Hücre hacminin artmasıyla, doku sıvı miktarındaki artışı yansıtır. Bu tip ödem, hücre membranı iyon pompası fonksiyonunun kaybı ile karekterizedir [1,5,6]. Hücre sıvı dengesinin korunmasında önemli olan iyonlara ait gradientin sağlanması, esas olarak oksijen bağımlı Na+/K+ iyon oranı ve ATPaz ile gerçekleşebilir. Hücrenin hipoksik kaldığı koşullarda oksidatif fos-

forilasyonun gerçekleşmesi bozulacağından ATP üretimi azalır, sonuç olarak intrasellüler sodyum konsantrasyonu artar. Buna bağlı olarak, su da ozmotik gradient doğrultusunda hücre içine geçer ve hücresel şişme gerçekleşir. Bu arada, kalsiyumun da hücre içine girmesi ile membran fonksiyon bozukluğu daha da belirginleşir. Bu ödem tipi, hipoksi ve iskemi sonrası sık gözlenir. Stroke ve travmatik beyin zedelenmesini takip eden dönemlerde de ortaya çıkan en önemli olaydır. Hidrostatik kuvvetlerin yanısıra kolloid ozmotik basınçta sıvıların intravasküler-ekstravasküler bölümler arasındaki hareketine etki eder [1]. Periferik dolaşımdaki vasküler geçirgenlik bozukluklarının kimyasal aracılarla gerçekleştiği bugün bilinmektedir. Kimyasal medyatörlerin, endotelyal fonksiyonlar üzerine doğrudan etkilerinin yanısıra, vasomotor etkinlik de gösterdikleri bilinmektedir. Serebral hipoksi, iskemi ve travmalar gibi bir çok beyin zedelenmelerinde, Arasidonik asit salınımı gerçekleşmektedir. Bunun da serebral ödem gelişmesine en az iki şekilde neden olduğu bilinmektedir [1,7]. Öncelikle bu yağ asidi Amfolitik özelliği nedeniyle fosfolipit tabakaya hızla girmekte ve de bu membranın fonksiyonel özelliklerini değiştirebilmektedir. İkinci olarak da endotele lökosit adhezyonu ve penetrasyonu artmakta bu da endotelin zedelenmesine neden olmaktadır. Araşidonik asit metabolitleri, özellikle de lökotrienler, kan-beyin bariyeri fonksiyon bozukluklarında potansiyel mediatörler olarak bilinmektedir [1,8]. Bradikinin de aynen araşidonik asit gibi, etkilerini, vazomotor regülasyonunu doğrudan etkileyerek, lökositleri aktive ederek veya lökositlerin endotele yapışmasını artırarak veya doğrudan olarak endoteliyal geçirgenliği artırarak gerçekleştirebilir. Bradikinin, plazma proteazlarına ait kinin sisteminin önemli bir bileşenidir ve kan beyin bariyeri fonksiyonunu etkilemektedir [1,2,9]. Bradikinin serebrovasküler geçirgenliği, büyük moleküllü maddelere ve suya karşı, artırmakta ve güçlü bir arteryel dilatatör olarak görev yapmaktadır. Günümüzde beyin ödemi tedavisindeki temel amaç, hidrostatik, osmotik, onkotik etkilerin kontrolü ve serebrovasküler geçirgenlik bariyerinin sağlanmasıyla KİBAS'ın ortadan kaldırılmasına yöneliktir [10-14]. Bu amaçla travma sonrası gelişen beyin ödemi ve artmış intrakranial basıncın tedavisine yönelik çeşitli ilaçlar kullanılmaktadır. Bu nedenle agresif farmakoterapinin komplikasyon ve sınırları belirlenerek, tedavi kişinin gereksinimine göre düzenlenmelidir [15]. Sonuç olarak artmış intrakranial basıncın tedavisinde tüm tedavi modaliteleri algoritmik bir şekilde düzenli ve dikkatli bir şekilde uygulanılmalıdır [1].

Gereç ve Yöntemler

Bu çalışma, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Laboratuvarında yapılmıştır. Deneyde; ağırlıkları 2,2 -2,8 kg. arasında değişen, otuz altı adet Yeni Zellanda ırkı tavşan kullanılmıştır. Hayvanlara, Helsinki Nihai Senedi'nin ilgili maddelerinin ortaya koyduğu esaslara uyularak bakıldı. Yüksekten ağırlık düşürerek kafa travması oluşturma, sisterna magna ponksiyonu ve sakrifikasyon işlemleri aynı laboratuarda yapıldı. BOS biyokimya ve osmolalite tayini, Biyokimya Anabilim Dalı laboratuarlarında, beyin dokusu su oranı tayini ise; Mikrobiyoloji Anabilim Dalı laboratuarlarında gerçekleştirilmiştir.

Deney Grupları

Tavşanlar randomize olarak gruplara ayrıldı ve gruplar şu şekilde düzenlendi.

1-Kontrol (K): Kraniektomi yapılan, travma uygulanmayan ve tedavi verilmeyen denekler.

2-Grup (TAO): Kraniektomi ve kafa travması oluşturulup, albumin verilmeyen ve 96 saat sonra sakrifiye edilen deneklerden oluşturuldu

3-Grup (TA4): Kraniektomi ve kafa travması oluşturulup, travma sonrası 4. saatte tek doz hiperosmolar albumin verilen ve 96 saat sonra sakrifiye edilen deneklerden oluşan grup.

4-Grup (TA4,24): Kraniektomi ve kafa travması oluşturulup travma sonrası 4. ve 24. saatte hiperosmolar albumin verilen ve 96 saat sonra sakrifiye edilen deneklerden oluşturuldu.

5-Grup (TA4,24,72): Kraniektomi ve kafa travması oluşturulup, travma sonrası 4., 24. ve 72. saatte toplam üç doz hiperosmolar albumin verilen ve 96 saat sonra sakrifiye edilen deneklerden oluşturuldu.

6-Grup (A4,24,72): Kraniektomi yapılıp kafa travması olmaksızın 4, 24. ve 72. saatde hiperosmolar albumin verilen ve 96 saat sonra sakrifiye edilen deneklerden

oluşturuldu.

Sisterna magna ponksiyonu, cerrahi işlem, travma oluşturulması ve perfüzyon dekapitasyon-doku örneklerinin alınması işlemleri

Tüm gruplarda, Ketamine-hidroklorid (Ketalar %5'lik solusyon, Parke-Davis lisansı ile Eczacıbaşı İlaç Sanayii, İstanbul)- 35 mg/kg- ve Rompun (Xylazine %2'lik solusyon, Bayer, İstanbul)-1,5 mg/kg- intramusküler yolla verilerek anestezi uygulandı. Çalışma süresince oksijen saturasyonu, kalp atım hızı, sistolik, diastolik ve ortalama arteriel kan basıncı devamlı olarak monitorize edildi. Denekler, anestezi uygulandıktan sonra düz bir yüzey üzerinde, yan yatar pozisyonda konumlandı. Joshita ve ark. tekniğinden faydalanarak; baş hiperfleksiyona getirildi ve atlanto-oksipital bölgeden kelebek set (23 G, scalp vein set) ile sisterna magnaya ponksiyon yapıldı [16]. Bu şekilde deneklerden yaklaşık 1 cc. BOS örneği alındı. Hiperosmolar albumin uygulaması da aynı yolla yapıldı. Bu şekilde 0,1ml (1/10 ml) hiperosmolar albumin, (344 miliosmol/lt) (Human Albumin %20 -Octopharma, Schweiz) tedavi gruplarındaki deneklerde sisterna magna içine verildi. Denekler anestezi altında prone pozisyonda konumlandıktan sonra; yaklaşık 4 cm. uzunluğunda median vertikal insizyon yapıldı. Periost, sağda ortaya konan sahada kemikten sıyrıldı. Dental tur kullanılarak, 15x15 mm. boyutlarında bir kraniektomi sahası oluşturuldu. Serebral korteksi hasardan korumak için dura sağlam bırakıldı. Feeney' in tarif ettiği ağırlık düşürme tekniğinden faydalanarak, travma gruplarındaki deneklerde standart kafa travması oluşturuldu [17,18]. Buna göre; 20 g. ağırlığındaki metal çubuk, vertikal açıdan ve 40 cm. yükseklikten, iç çapı 11mm., dış çapı 13 mm. olan bir cam tüp içerisinden, kraniektomi alanına düşürüldü (20gx40cm=800 g.cm). Travmadan hemen sonra solunumu kısmen düzensizleşen, pupillaları genişleyen ve bazıları da nöbet geçiren deneklere gerekli olduğu durumlarda yeterli düzeyde solunumları gelene kadar mekanik solunum desteği sağlandı. Bütün gruplardaki denekler; belirlenen zaman dilimi (96 saat) sonrasında tekrar aynı yöntemle uyutuldu. Daha sonra dekapitasyon ile denekler sakrifiye edildi. Skalp açılarak, kraniotomi 3x3x3 mm.'lik doku örnekleri alındı. Bu işlemler sırasında mikroskop ve mikroşirürji aletleri kullanıldı.

BOS biyokimyası ve osmolalite tayini

Hiperosmolar insan serum albuminin osmolaliteye etkisi, sisterna magna ponksiyonu ile alınan BOS örneklerinde araştırıldı. Bu amaçla alınan BOS örneklerinden Glikoz, BUN, Na, K, Cl, Ca, MTP değerleri ölçüldü ve osmolalite değerlerleri hesaplandı [19].

Beyin dokusu su oranı tayini

Bütün gruplardaki denekler, 96. saatin sonunda anestezi uygulamasını takiben dekapite edildi. Beyin ek hasar oluşturulmadan hızlı bir şekilde çıkarıldı. Travma sonrası oluşan beyin ödemini ve tedavinin etkinliğini belirleyebilmek amacıyla her gruptan altı denek olmak üzere toplam 36 denekte beyin dokusu su oranı tayin edildi. Hasar merkezi ve karşı hemisfer olmak üzere iki ayrı bölgeden doku örnekleri alınarak ağırlıkları önceden belirlenmiş ve numaralanmış aluminyum kağıtlarda tartılarak kaydedildi. Tartı işleminden hemen sonra etüvde 105 derecede 48 saat bekletilen örnekler yeniden tartılarak kuru ağırlıklar saptandı. Elde edilen veriler aşağıdaki formüle yerleştirilerek, beyin dokusunun su oranı hesaplandı [20,21].

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

İstatistiksel değerlendirme

Çalışmanın sonucunda elde edilen BOS osmolalite ve beyin dokusu su oranı değerleri, Kruskal-Wallis nonparametrik ANOVA testi ve Mann-Whitney U testi kullanılarak istatistiksel açıdan değerlendirildi. 0,05' in altındaki p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

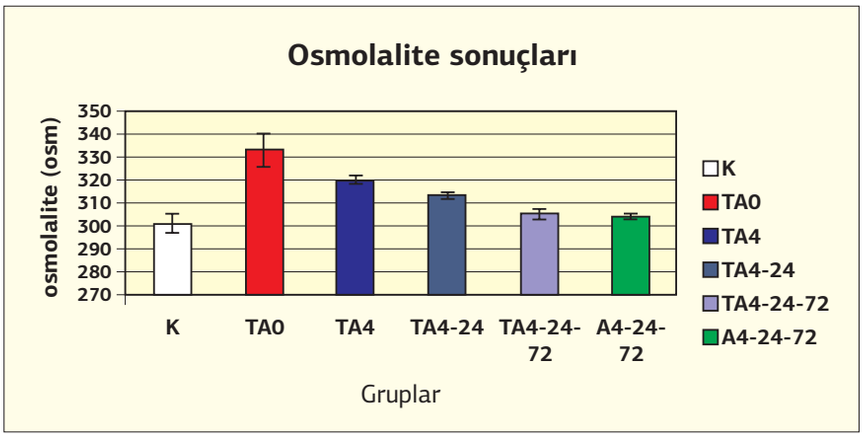
Grupların BOS osmolalite değerleri ise Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Çalışma Gruplarının Osmolalite Sonuçları

Gruplar/Osmolalite	Kontrol	TA0	TA4	TA424	TA42472	A42472
Ortalama	301.00	333.83	320.33	313.83	305.66	304.50
SD	9.98	17.52	4.17	3.71	5.85	2.66
Std.hata	4.07	7.15	1.70	1.51	2.38	1.08

Şekil 1'de Tablo1'de verilen değerler ve standart hataları grafik olarak düzenlenmiştir.

Şekil 1. Çalışma gruplarının osmolalite değerlerine göre dağılımı



Tablo 1 ve Şekil 1 incelendiğinde; osmolalite değerleri hasarlı grupta yüksek iken kontrol, tedavi ve travma oluşturulmadan albumin verilen gruplarda ise düşük bulunmuştur.

Çalışma gruplarının osmolalite değerleri, istatistiksel olarak incelendiğinde;

1. Kontrol grubuyla TA0 ($p < 0,05$), TA4 ($p < 0,05$), TA424 ($p < 0,05$) grupları arasındaki farkın anlamlı olduğu görülmektedir.

2. Kontrol grubuyla TA42472 ($p > 0,05$) ve A42472 ($p > 0,05$) grupları arasındaki farkın anlamsız olduğu,

3. TA42472 grubu ile A42472 ($p > 0,05$) arasındaki farkın anlamsız olduğu,

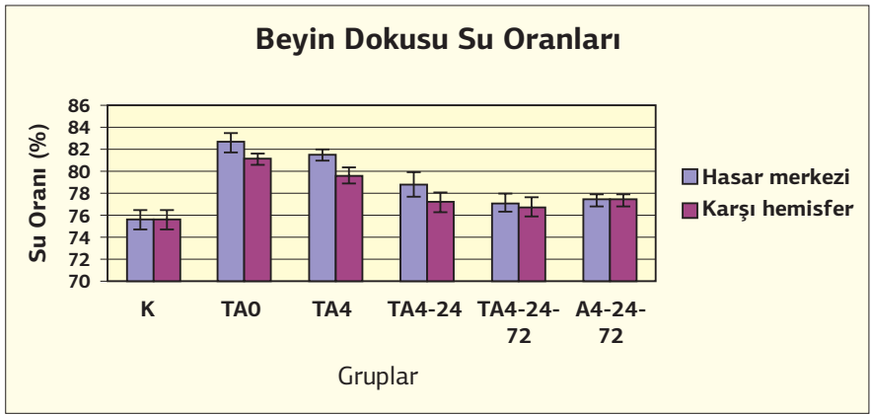
4. TA42472 grubu ile TA0 ($p < 0,05$), TA4 ($p < 0,05$), TA424 ($p < 0,05$) grupları arasındaki farkın anlamlı olduğu görülmektedir. Buna göre travma sonrası toplam üç doz tedavi verilen grupta tedavi etkinliğinin en fazla, bir doz tedavi verilen grupta ise en az olduğu görülmektedir.

Çalışma gruplarının beyin dokusu su oranı değerleri Tablo 2'de Grupların Ortalama, SD ve Standart Hata değerleri ise Tablo 2 ve Şekil 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Çalışma gruplarının beyin dokusu su oranı değerleri

Gruplar / Beyin Dokusu Su Oranı		Ortalama	SD	Std. hata
Kontrol	M	75.54	2.12	0.86
TA0	M	82.54	2.20	0.89
	K	81.03	1.24	0.50
TA4	M	81.44	1.29	0.52
	K	79.54	1.79	0.73
TA424	M	78.72	2.75	1.12
	K	77.18	2.17	0.88
TA42472	M	77.02	1.96	0.80
	K	76.71	2.13	0.87
A42472	M	77.39	1.43	0.53
	--			

Şekil 2. Çalışma gruplarının beyin dokusu su oranı değerlerine göre dağılımı



Tablo 2 ve Şekil 2 incelendiğinde; beyin dokusu su oranı değerleri hasarlı grupta yüksek iken kontrol, tedavi ve travma oluşturulmadan albumin verilen gruplarda ise düşük bulunmuştur.

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

1. Kontrol grubuyla TA0 ($p < 0,05$), TA4 ($p < 0,05$), TA424 ($p < 0,05$), TA42472 ($p < 0,05$) grupları arasındaki farkın anlamlı olduğu görülmektedir.
2. Kontrol grubuyla ve A42472 ($p > 0,05$) grubu arasındaki farkın anlamsız olduğu,
3. TA42472 grubu ile A42472 ($p > 0,05$) arasındaki farkın anlamsız olduğu,
4. TA42472 grubu ile TA0 ($p < 0,05$), TA4 ($p < 0,05$), TA424 ($p < 0,05$) grupları arasındaki farkın anlamlı olduğu görülmektedir. Buna göre beyin dokusu su oranları karşılaştırıldığında travma ile kontrol arasında bariz fark vardır. Tedavi grupları ile bu fark göreceli olarak kontrole yaklaşmıştır.

Tartışma

Beyin ödemi halen önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Bu amaçla geçmişten günümüze kadar olan dönemde birçok tedavi ilkesi kabul edildiği gibi birçok tedavi ajanının da kullanıldığı görülmektedir. Günümüzde, deneysel kafa travması oluşturulmasında birçok deneysel travma modeli kullanılmaktadır. Bizim çalışmamızda ise 1981 yılında Feeney tarafından tanımlanan ve yüksekten ağırlık düşürerek deneysel kafa travması oluşturulan model kullanılmıştır [17,18]. Bu travma modeli; kolay uygulanabilir ve etkili olması, ödemin gelişme sürecinin insanda oluşan kafa travmasına oldukça benzemesi nedenleriyle tarafımızdan tercih edilmiştir. Çalışmamızda deney hayvanı olarak tavşan kullanılmıştır. Santral sinir sistemi yapılanmasının insana benzemesi, üremesi, temininin nisbeten kolay oluşu, kullanılması düşünülen travma modeline uygun oluşu, cerrahi işlem ve sisterna magna ponksiyonu yapılarak, osmolalite tayini için gerekli olan BOS örneği alımı ve tedavi amaçlı hiperosmolar albumin verilmesinin de oldukça kolay olabileceği düşünülerek deney hayvanı olarak tavşan seçilmiştir. Sıvı tedavisi olarak günümüzde hipertonik, hiperonkotik sıvılar kullanılmaktadır. Oral ya da IV verilen üre, albumin, glikoz çözeltisi, deksran ve gliserol gibi ajanlar serebral ödemin tedavisinde 1970'lere kadar kullanılmış ancak renal ve hemodinamik bozukluklar gibi sistemik etkilerinden dolayı yararlılıkları sınırlı kalmıştır [22-24]. Sonraki yıllarda ise, ciddi kafa travmalarının sonuçlarının kötü olmasından dolayı steroid kullanımı daha da yaygınlaşmıştır [25]. Ancak, ciddi kafa travmalı çocuklar ve erişkinlerde daha dikkatli yapılan kontrollü prospektif çalışmalarda yüksek dozlar kullanılmış bile olsa, intrakranial basınç ve altı aylık klinik sonuçlar açısından istenen fayda sağlanamamıştır [26-29]. Diğer çalışmalarda, kafa travması geçirmiş bir grup hastada verilen yüksek doz steroid tedavisinin sonuçlarının daha iyi olduğu gösterilmiştir [30-32]. Travmatik beyin ödemi tedavisinde fizyolojik yönden uyumlu bir maddenin kullanılması organizma içi dengelerin korunması açısından oldukça önem taşımaktadır. Bu nedenle de bizim çalışmamızda albumin kullanılması tercih edilmiştir. Albumin insan plazmasının temel proteinidir ve total proteinlerinin %60'nı oluşturmaktadır. %40'ı plazmada %60'ı ise ekstrasellüler boşlukta bulunur. Düşük molekül ağırlıklı ve yüksek konsantrasyonda olduğundan, albumin insan plazmasının ozmotik basıncının %75-80'inden sorumludur. Proteinler kapiller membranının porlarını rahatlıkla geçemeyen erimiş maddeler oldukları için kapiller membrandaki ozmotik basınçtan sorumlu olan maddelerdir. Albumin genellikle ilaçlar, yağ asitleri, hormonlar, enzimler, eser elementler gibi değişik maddeleri bağlama ve taşıma özelliğine sahiptir. Nöral doku içine radyoaktif işaretli albumin verilerek yapılan çalışmalarda başlıca ventriküler bölgeye göç ettiği gösterilmiştir [18]. Bu şekilde ödem sıvısının da travma yerinden ventriküllere

ve subaraknoid boşluğa doğru basınç farklarına bağlı olarak kitle akışıyla hareket ettiği düşünülmektedir [17]. Bizim çalışmamızda ise, hiperosmolar albuminin sisterna magna içine verilerek makromolekülün su çekici etkisi ile ödem sıvısının, subaraknoid aralığa ve ventriküllere çekilerek azaltılacağı düşünüldü. Bu amaçla anestezi altındaki deneklere sisterna magna ponksiyonu uygulayarak alınan örneklerden BOS biyokimya ve osmolalite tayini yapıldı. Yine aynı yolla hiperosmolar albumin verilerek tedavi grupları oluşturuldu. Bu çalışmada oluşturulan beyin ödeminde; hiperosmolar albumin uygulamasının tedavi edici etkisi, BOS osmolalitesi ve beyin dokusu su oranı olmak üzere iki parametre üzerinden değerlendirildi. Çalışma gruplarının osmolalite değerleri incelendiğinde; kontrol grubuyla kraniektomi yapılıp travma uygulanan ancak tedavi verilmeyen grup arasında istatistiki yönden oldukça anlamlı bir farklılık saptandı. Yine kontrol grubuyla 4. ve hem 4. hem de 24. saatte iki doz tedavi verilen gruplar karşılaştırıldığında istatistiki yönden anlamlı farklılık bulundu. Ayrıca travma oluşturulup tedavi verilmeyen grup ile bir ve iki doz tedavi verilen grup arasında da istatistiki yönden anlamlı farklılık tespit edildi. Buna göre osmolalite değerleri hasarlı grupta yüksek iken kontrol grubuyla bir doz (4. saat) ve iki doz (4. ve 24. saat) tedavi verilen gruplarda düşük bulundu. Kontrol grubuyla, kraniektomi yapılıp travma oluşturularak üç doz tedavi verilen (4., 24., 72. saat) grupta ise farklılık istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur. Bu durumda üç doz tadavi verilen grup lehine değerlendirilebilir. Yine travma oluşturulup üç doz tedavi verilen grup iki ve bir doz tedavi verilen grupla karşılaştırıldığında gruplar arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmektedir. Buna göre ilk üç gün içinde 4., 24. ve 72. saatte tedavi verilmesinin daha etkili olacağı sonucuna varılabilir. Travma olmaksızın sadece 4., 24. ve 72. saatte toplam üç doz albumin verilen grup kontrol grup ile karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak farklılık saptanmamıştır. Bu durum albuminin diğer bazı çalışmaların aksine tek başına osmolalite artışına neden olmadığı lehine değerlendirilebilir. Çalışma gruplarının beyin dokusu su oranları değerleri incelendiğinde; kontrol grubu ile kraniektomi yapılıp travma uygulanan ancak tedavi verilmeyen grup arasında istatistiki yönden oldukça anlamlı bir farklılık saptandı. Yine kontrol grubuyla 4. ve hem 4. hem de 24. saatte iki doz tedavi verilen gruplar karşılaştırıldığında istatistiki yönden anlamlı farklılık bulundu. Ayrıca travma oluşturulup tedavi verilmeyen grup ile bir ve iki doz tedavi verilen grup arasında da istatistiki yönden anlamlı farklılık tesbit edildi. Buna göre beyin dokusu su oranları değerleri hasarlı grupta yüksek iken kontrol grubuyla bir doz tedavi (4. saat) ve iki doz (4. ve 24. saat) tedavi verilen gruplarda düşük bulundu. Kontrol grubuyla, kraniektomi yapılıp travma oluşturularak üç doz tedavi verilen (4., 24.,72. saat) grupta ise farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Yine travma oluşturulup üç doz tedavi verilen grup iki doz tedavi verilen grupla karşılaştırıldığında gruplar arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamsız olduğu görülmektedir. Bu durum iki doz tedavi ile üç doz tedavi verilmesi arasında fark olmadığı lehine değerlendirilebilir. Buna göre ilk üç gün içinde 4., 24. ve 72. saatte tedavi verilmesinin daha etkili olacağı sonucuna varılabilir. Travma olmaksızın sadece 4., 24. ve 72. saatte toplam üç doz albumin verilen grup kontrol grup ile karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak farklılık saptanmamıştır.

Kaynaklar

1. Alp H: Beyin ödemi. Temel Nöroşirürji I. Ankara 1997: 1-15.
2. Utenberg A, Schmidth W, Whal M, Baetmann A: Role of Leukotrienes as mediator compound in brain edema. In Long D, (ed) Advences in Neurology 52. New York, Raven press, 1990 : 211-215.
3. Miller JD: Travmatic brain swelling and edema, in cooper PR (ed): Head injury. Baltimore, Williams and Wilkins, 1993:331-353.
4. Solly S: The Human Brain; Its structure, physiology and Diseases with a Description of the Typical Forms of Brain in the Animal Kingdom, London, Longman. Brown, Green and Longmans 1847, ed. 2 p 374.
5. Klatzo I: Presidental adress; Neuropatological aspects of brain edema. J Neuropathol Exp. Neurol 1967, 26: 1-14.
6. Astrups J: Energy requiring cell functions in the ischemic brain. J Neurosurg 1982, 56: 482-497.
7. Whal M, Utenberg A, Baetmann A, Schilling L: Mediators of blood-brain barrier disfunction and formation of vasogenic brain edema. J Cereb. Blood Flow Metab. 1988, 8: 621-634.
8. Black KL, Hoff JT: Leukotrien increases blood-brain barrier permeability following intraparechimal injection in rats. Ann Neurol 1987, 6: 632-640.
9. Colden-Stanfield M, Schillng WP, Ritchie AK, et all: Bradikinin induced increased in cytostic calcium and ionic currents in cultured bovine aortic endothelial cells. Circ Res. 1987, 6: 632-640.
10. Lanfitt TW: Increased intracranial pressure and the cerebral circulation. In Youmans (ed): Neurological Surgery, Volume I, WB Saunders, Philadelphia 1996:482-490.

11. Pollay M: Blood-Brain Barrier; Cerebral Edema. Wilkins RH, Rengachary SS (Eds): Neurosurgery, Mc Graw Hill, New York, Second Edition, Volume I, 1996: 335-340.
12. Önal Ç: Deneysel beyin ödeminde ventrikül içi albumin uygulamasının etkisi. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakultesi Nöroşirürji Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, 1996.
13. Wood JH: Cerebrospinal Fluid: Technigues of Access and Analytical Interpretation. Wilkins RH, Rengachary SS(Eds): Neurosurgery, Mc Graw Hill, New York 1996, Volume IA,: 165-177.
14. Duhaime AC: Therapetic Interventions; Conventional drug therapies for head injury. In Narayan RK, Wiberger JE, Poulishock JT (eds): Neurotrauma Chapter 26, Mc Graw Hill, New York 1996: 365-374.
15. Bullock R: Experimental drug therapies for head injury. In Narayan RK, Wiberger JE, Poulishock JT (eds): Neurotrauma Chapter 26, Mc Graw Hill, New York 1996: 375-391.
16. Johshita H, Kassell NF, Sasaki T, et al. Biphasic constriction of rabbit basilar artery following experimental subarachnoid hemorrhage: a morphometric study. Surg Neurol 1992, 37: 106-114.
17. Feeney DM, Boyeson MG, Linn RT: Responses to cortical injury. Methodology and local effects of contusions in the rat. Brain Res 1981, 211: 67-77.
18. Üstün ME, Gürbilek M, Ak A, Vatansev H, Duman A: Effects of magnesium sulfate on tissue lactate and malondialdehyde level in experimental head travma. Intensive Care Med 2001, 27: 264-268.
19. Kaplan LA, Pesce AJ: Osmolality; In theory, analysis and correlation, section three Clinical Chemistry 1984: 1071-1072.
20. Imer SM: Sıçanda akut fokal serebral iskemi oluşturulması ve bu deneysel modelin uygunluğunun çeşitli yöntemler ile araştırılması. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp fakultesi Nöroşirürji Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, 1991.
21. Tominaga T, Ohnishi ST: Ion movements and edema formation in CNS injury. Central Nervous System Trauma and Research Techniques. Ohnishi ST, Ohnishi T (Eds), CRC Press-Boca Raton New York 1995: 85-94.
22. Gates EM, Craing WM: The use of serum albumin in cases of cerebral edema: Preliminary report. Proc Staff Meet Mayo Clin 1948, 23: 89-93.
23. Javid M, Settlage P: Effect of urea on cerebrospinal fluid pressure in human subjects: Preliminary report. JAMA 1956, 160: 943-949.
24. Cantore GP, Guidetta B, Verno M: Oral glycerol for the reduction of intracranial pressure. J Neurosurg 1964, 21: 278-283.
25. Marsall LF, King J, Langfitt TW: The complications of high-dose corticosteroid therapy in neurological patients: A prospective study. Ann Neurol 1977, 1:201-203.
26. Gudeman SK, Miller JD, Becker DP: Failure of high-dose steroid therapy to influence intracranial pressure in patients with severe head injury. J Neurosurg 1979, 51: 301-306.
27. Cooper PR, Moody S, Clarck WK, et al: Dexamethasone and severe head injury: A prospective double-blind study. J Neurosurg 1979, 51:307-316.
28. Braakman R, Schouten HJA, Disheoeck MB, Minderhoud JM: Mega dose steroids in severe head injury: Results of a prospective double-blind clinical trial. J Neurosurg 1983, 58:326-330.
29. Dearden NM, Gibson JS, McDowall DG, et al: Effect of high dose dexamethasone on outcome from severe head injury J Neurosurg 1986, 64: 81-88.
30. Giannotta SL, Weiss MH, Apuzzo ML, Martin E: High dose glucocorticoids in the management of severe head injury. Neurosurgery 1984, 15: 497-501.
31. Saul TG, Ducker TB, Salcman M, Carro E: Steroids in severe head injury:A prospective randomized clinical trial. J Neurosurg 1981, 54: 596-600.
32. Du Plessis JJ: High dose dexamethasone therapy in head injury: A patient group that may benefit from therapy. Br J Neurosurg 1992, 6: 145-147.