



T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIP FAKÜLTESİ
FİZYOLOJİ ANA BİLİM DALI



**DENEYSEL TRAVMATİK BEYİN HASARINDA
ÜRİDİN VE TERAPÖTİK HİPOTERMİ KOMBİNASYONUNUN
OLASI KORUYUCU ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI**

VAHİDE ASLIHAN DURAK

DOKTORA TEZİ

BURSA-2022





T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIP FAKÜLTESİ
FİZYOLOJİ ANA BİLİM DALI

**DENEYSEL TRAVMATİK BEYİN HASARINDA
ÜRİDİN VE TERAPÖTİK HİPOTERMİ KOMBİNASYONUNUN
OLASI KORUYUCU ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI**

VAHİDE ASLIHAN DURAK

(DOKTORA TEZİ)

DANIŞMANLAR:

Prof. Dr. Tülin ALKAN

Prof. Dr. Mehmet CANSEV

DDP(T)-2018/14-BAP

BURSA-2022

T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ETİK BEYANI

Doktora tezi olarak sunduğum “Deneysel Travmatik Beyin Hasarında Üridin ve Terapötik Hipotermi Kombinasyonunun Olası Koruyucu Etkinliğinin Araştırılması” adlı çalışmanın, proje safhasından sonuçlanmasına kadar geçen bütün süreçlerde bilimsel etik kurallarına uygun bir şekilde hazırlandığını ve yararlandığım eserlerin kaynaklar bölümünde gösterilenlerden oluştuğunu belirtir ve beyan ederim.

Vahide Aslıhan DURAK
Tarih ve İmza

TEZ KONTROL ve BEYAN FORMU

.13/05/2022

Adı Soyadı: Vahide Aslıhan DURAK

Ana Bilim Dalı: Fiziyojji Ana Bilim Dalı

Tez Konusu: Deneysel Travmatik Beyin Hasarında Üridin ve Terapötik Hipotermi Kombinasyonunun Olası Koruyucu Etkinliğinin Araştırılması

<u>ÖZELLİKLER</u>	<u>UYGUNDUR</u>	<u>UYGUN DEĞİLDİR</u>	<u>AÇIKLAMA</u>
Tezin Boyutları	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Dış Kapak Sayfası	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
İç Kapak Sayfası	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Kabul Onay Sayfası	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Sayfa Düzeni	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
İçindekiler Sayfası	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Yazı Karakteri	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Satır Aralıkları	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Başlıklar	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Sayfa Numaraları	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Eklerin Yerleştirilmesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Tabloların Yerleştirilmesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Kaynaklar	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

DANIŞMAN ONAYI

Unvanı Adı Soyadı: Prof. Dr. Tülin ALKAN

Unvanı Adı Soyadı: Prof. Dr. Mehmet CANSEV

İÇİNDEKİLER

Dış Kapak	
İç Kapak	
ETİK BEYAN.....	II
KABUL ONAY.....	III
TEZ KONTROL BEYAN FORMU.....	IV
İÇİNDEKİLER.....	V
TÜRKÇE ÖZET.....	VII
İNGİLİZCE ÖZET.....	VIII
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Travmatik beyin hasarı.....	4
2.1.1. Travmatik beyin hasarı tanımı.....	4
2.1.2. Travmatik beyin hasarı tarihçesi.....	4
2.1.3. Travmatik beyin hasarı epidemiyolojisi.....	6
2.1.4. Travmatik beyin hasarı etiyojisi	6
2.1.5. Travmatik beyin hasarı sınıflandırılması.....	7
2.1.6. Travmatik beyin hasarı biyomekanığı	12
2.1.7. Travmatik beyin hasarı fizyopatolojisi	13
2.1.7.1. Primer hasar	14
2.1.7.2. Sekonder hasar	14
2.1.8. Travmatik beyin hasarında radyolojik tanı yöntemleri	22
2.1.9. Travmatik beyin hasarı tanısında biyobelirteçlerin kullanımı.....	22
2.1.10. Travmatik beyin hasarında tedavi yaklaşımları.....	24
2.1.11. Nöroprotektif tedavi yaklaşımları.....	25
2.2. Travmatik beyin hasarında deneysel modeller.....	28
2.2.1. Sıvı perküsyon modeli.....	29
2.2.2. Kontrollü kortikal darbe modeli.....	30
2.2.3. Patlama hasarı modeli.....	31
2.2.4. Ağırlık düşürme modeli.....	32
2.3. Terapötik hipotermi.....	33
2.3.1. Vücut sıcaklığının düzenlenmesi.....	33
2.3.2. Vücut sıcaklığının ölçülmesi.....	34
2.3.3. Hipotermi / Terapötik hipotermi tanımı.....	34
2.3.4. Tarihçesi ve klinikte kullanımı.....	35
2.3.5. Terapötik hipotermi indüksiyon metodları.....	36
2.3.5.1. Lokal hipotermi.....	36
2.3.5.2. Genel hipotermi.....	37
2.3.6. Terapötik hipotermi aracılı nöroproteksiyonun etki mekanizmaları.....	39
2.3.7. Terapötik hipotermi ve kombine tedavi olarak uygulanması.....	44
2.4. Üridin.....	46
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	49
3.1. Travmatik beyin hasarının oluşturulması.....	49
3.2. Nörolojik muayene.....	51
3.3. Hipotermi uygulaması.....	51
3.4. Üridin uygulanması.....	51
3.5. Çalışma grupları.....	52
3.6. Beyin dokusu analizleri.....	52
3.6.1. TTC boyaması ile diffüz / fokal hasar miktarının saptanması.....	53

3.6.2. Oksidasyon ve inflamasyon parametrelerinin ELISA analizleri.....	53
3.6.3. Western Blot analizleri.....	53
3.7. İstatistiksel analiz.....	54
4. BULGULAR.....	55
4.1. Deney gruplarında vücut sıcaklıkları ve vücut ağırlıkları.....	55
4.2. Modifiye Bederson nörolojik muayene skoru.....	56
4.3. Mortalite.....	56
4.4. TTC boyama sonuçları.....	56
4.5. ELISA testi analiz sonuçları.....	57
4.5.1. GSH-Px.....	57
4.5.2. Katalaz.....	57
4.5.3. SOD.....	57
4.5.4. MDA.....	57
4.5.5. MPO.....	57
4.5.6. IL-1 β	59
4.5.7. IL-6.....	59
4.5.8. TNF- α	59
4.6. Western-Blot analiz sonuçları.....	62
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	63
6. KAYNAKLAR.....	72
7. SİMGELER VE KISALTMALAR.....	107
8. EKLER.....	109
9. TEŞEKKÜR.....	111
10. ÖZGEÇMİŞ.....	112

TÜRKÇE ÖZET

Travmatik beyin hasarı dünya çapında morbidite ve mortalitesi yüksek bir acil durumdur. Hastaneye başvuran hastaların çoğuna hafif travmatik beyin hasarı tanısı konmakla birlikte hastalarda uzun dönemde kalıcı hasarlar bırakabilmektedir. Travmatik beyin hasarı fizyopatolojik süreçlerinde birbirini takip eden; primer hasar ve sekonder hasar dönemi yer almaktadır. Primer beyin hasarı travmadan hemen sonra oluşmakta iken sekonder hasar primer hasardan sonra saatler ve günler sonra ortaya çıkmaktadır. Çalışmamızın amacı; deneysel olarak travmatik beyin hasarı modeli uygulaması ile sekonder hasar dönemi ile ilişkili oksidatif, inflammatuar ve apoptotik parametrelerde meydana gelen değişiklikleri incelemek ve Üridin ve/veya hipotermi kombine tedavisinin nöroprotektif etkisini araştırmaktır.

Çalışmamızda, Marmarou ve arkadaşlarının tanımladığı serbest ağırlık düşürme modeli kullanılarak travmatik beyin hasarı oluşturulmuş ve hafif hipotermi ($32-34.0\pm 1^{\circ}\text{C}$) 4 saat boyunca uygulanmıştır. Üridin travmatik beyin hasarını takiben 7 gün boyunca 500mg/kg intraperitoneal uygulanmıştır. Takiben beyin dokusu analizleri, TTC, Western Blot ve ELISA kitleri kullanılarak yapılmıştır.

Oksidatif parametreler içerisinde Glutasyon Peroksidaz kombine tedavi uygulaması ile artarken, Katalaz ve Myeloperoksidaz azalmıştır. İnflammatuar belirteçlerden olan İnterlökin-1 β ve İnterlökin-6 ise kombine tedavi uygulaması ile azalma göstermiştir. Nekrotik süreçte görev alan Poli ADP-riboz polimeraz-1 ise TBH sonrası artarken, hipotermi, üridin ve kombine tedavi uygulaması ile azalmıştır.

Travmatik beyin hasarına yaklaşımda esas hedef sekonder hasar döneminde oluşan etkilere karşı hastayı korumak olup çalışmamızda Üridin-hipotermi kombinasyon tedavisinin etkinliği yedi günlük tedavi uygulaması sonrasında gösterilmiş olup bu açıdan literatürde ilk olma özelliği taşımaktadır. Bu alanda yapılacak diğer çalışmalar ile hafif travmatik beyin hasarında rutin uygulamada kullanılabilecek bir tedavi yaklaşımı olması ve travma hastasının yönetimi kılavuzlarında yer alması hedeflenmektedir.

Anahtar Kelimeler: Hipotermi, travmatik beyin hasarı, üridin

İNGİLİZCE ÖZET

Investigation of possible protective effects of combination of uridine and therapeutic hypothermia in experimental traumatic brain injury

Traumatic brain injury is accepted as an emergency situation with high morbidity and mortality rates worldwide. Although most of the patients admitted to the hospital are diagnosed with mild traumatic brain injury, permanent damage could be seen in the long term period. The physiopathological processes of traumatic brain injury are classified as; primary injury and secondary injury period. While primary brain injury occurs immediately after trauma, secondary injury occurs hours and days after primary injury. The aim of this study is to examine the changes in oxidative, inflammatory and apoptotic parameters within the secondary injury period in an experimental model of traumatic brain injury and to investigate the neuroprotective effect of Uridine and/or hypothermia combination therapy.

In our study, the free weight drop model defined by Marmarou et al. was used and mild hypothermia ($32-34.0\pm 1^{\circ}\text{C}$) was applied for 4 hours. Uridine was administered intraperitoneally in 500mg/kg dose for 7 days following traumatic brain injury. Subsequently, brain tissue analyzes were performed using TTC, Western Blot and ELISA kits.

Among the oxidative parameters, Glutathione Peroxidase was increased with the combination therapy, while Catalase and Myeloperoxidase were decreased. Interleukin- 1β and Interleukin-6, which are accepted as inflammatory markers, decreased with combination therapy. Poly ADP-ribose polymerase-1, which is involved in the necrotic process, was increased after TBI and decreased with hypothermia, uridine and combination therapy.

The main goal in the approach to traumatic brain injury is to protect the patient against the effects that occur during the secondary injury period. In our study, the efficacy of Uridine-hypothermia combination therapy was demonstrated after seven days of treatment, which is the first in the literature in this respect. With other studies to be conducted in this area, it is aimed to be a treatment approach that can be used in routine practice in mild traumatic brain injury and to be included in trauma patient management guidelines.

Keywords: Hypothermia, traumatic brain injury, uridine

1. GİRİŞ

Travmatik beyin hasarı (TBH); doğrudan etki, ani akselerasyon ve deselerasyon, penetran travma (ateşli silah yaralanması) veya patlama gibi dış kuvvetler sonucunda beyin işlevlerinde bozulma ya da beyinde radyolojik olarak travmaya ait bulguların gösterilmesi olarak tanımlanmakta olup bireylerde fiziksel, davranışsal ve kognitif fonksiyon bozukluklarına neden olmaktadır (Maas, Stocchetti, & Bullock, 2008; Menon, Schwab, Wright, & Maas, 2010).

TBH sınıflandırmasında hasarın ağırlığına ve hasarın anatomik dağılımına göre sınıflamalar kullanılabilmektedir. Hasarın ağırlığına göre hafif, orta ve ağır TBH olarak sınıflandırılırken, anatomik sınıflama ise fokal ve diffüz olarak yapılmaktadır (Andriessen, Jacobs, & Vos, 2010; Teasdale & Jennett, 1974).

TBH fizyopatolojik süreçlerinde birbirini takip eden; primer hasar ve sekonder hasar dönemi yer almaktadır. Primer beyin hasarı travma esnasında oluşmakta olup en sık neden olan mekanizmalar doğrudan etki, ani hızlanma/yavaşlama, delici yaralanma ve patlayıcı yaralanmadır. Hasar, fokal kontüzyon ve hematomlar ve diffüz aksonal hasar ile serebral ödem ve şişme ile sonuçlanır (Werner, & Engelhard, 2007). Sekonder hasar ise travmanın indirekt sonuçlarından biridir. Primer hasardan saatler ve günler sonra ortaya çıkar ve morbidite ve mortaliteden önemli ölçüde sorumludur (Werner & Engelhard, 2007).

Oksidatif stres TBH sonrası ortaya çıkan sekonder hasarın en önemli bileşenlerinden biri olup Malondialdehid (MDA), Superoksit dismutaz (SOD), Glutasyon peroksidaz (GSH-Px), Myeloperoksidaz (MPO) ve Kalataz gibi enzimler görev almaktadır (Greenwald, 1990; Huang ve ark., 2020; Jensen, 2003; Wang ve ark., 2016).

TBH, beyin dokusundaki immün cevapları başlatan bir fizyopatolojik süreçtir. Primer hasar sonrası gelişen kan-beyin bariyer bozulması bir dizi inflamatuvar reaksiyonların başlamasına neden olmakta ve İnterlökin-1 β (IL-1 β), İnterlökin-6 (IL-

6) ve Tümör Nekroze Edici Faktör-alfa (TNF- α) gibi proinflamatuvar enzimlerin düzeyi artmaktadır (Werner, & Engelhard, 2007).

TBH sonrası meydana gelen nekroz, eksitator nörotransmitterlerin aşırı salınımı, metabolik yetersizlikle birlikte şiddetli mekanik veya iskemik doku harabiyetine yanıt olarak oluşmakta olup PARP-1 (Poli ADP-riboz polimeraz) aktivasyonu olduğu görülmektedir (Eldadah, & Faden, 2000).

Apoptozis ise intrinsek ve ekstrinsek yollarla gerçekleştirilmektedir. İntrinsek hücre apoptozisi; kaspaz ailesi ile ilişkilendirilmektedir. Ekstrinsek hücre apoptozisi ise Fas/FasL aracılığı ile gerçekleşmektedir. Fas artışı ile kaspaz-8 aktive olmakta ve takiben doğrudan ve dolaylı olmak üzere 2 yolla kaspaz-3'ü aktive ederek apoptozise yol açmaktadır (Sun, Zhang, Fan, & Li, 2019).

TBH klinik tedavi yaklaşımları; hastane öncesi dönemde yapılan, havayolunu korumaya yönelik yaklaşımlar, sistemik oksijenizasyon ve serebral perfüzyonun sağlanmasına ek olarak farmakolojik ajanların tedaviye eklenmesi ile oluşturulan kombine tedavi protokollerinden oluşmaktadır (Picetti, Iaccarino, & Servadei, 2017).

TBH patofizyolojisinde yer alan primer ve sekonder nöron kaybı klinikte değişen derecelerde ortaya çıkan nörolojik defisitlerle görülmektedir. Bu amaçla yapılan deneysel ve klinik çalışmalarla nöronal hasarın düzeyi azaltılmaya çalışılırken nöroprotektif tedavi yaklaşımları gündeme gelmektedir (Xiong, Mahmood, & Chopp, 2013).

Hipotermi; vücut merkez sıcaklığının 36°C'nin altında olması olarak tanımlanmaktadır. Terapötik hipotermi ise vücut merkez sıcaklığının kontrollü bir şekilde 36°C'nin altına indirilmesi olarak tanımlanmaktadır. Terapötik hipoterminin dereceleri; hafif (32.0-35.0°C), orta (28.0-32°C) ve ağır hipotermi (<28.0°C) olarak sınıflandırılmaktadır (Aslam, Aslam, Vasavada, & Khan, 2006; So, 2010).

Günümüzde yapılan deneysel ve klinik çalışmalar ile terapötik hipoterminin nöroprotektif etkisi; TBH, kardiyak arrest, hipoksik iskemik ensefalopati (HİE), inme ve spinal kord yaralanmasında kanıtlanmıştır. Terapötik hipotermi uygulanması sonrasında nöronların metabolik hızı azalmaktadır.

Buna ek olarak; glukoz depolanması artmakta, laktat üretimi azalmakta ve plazma gliserol, serbest yağ asidi ve ketoasit düzeyi artmaktadır (Sun ve ark., 2019).

Literatürde yeralan çalışmalarda; hafif hipotermi ve diğer tedavilerin kombine olarak verilmesinin daha büyük oranda nöroprotektif etkileri olduğu görülmektedir (Gao ve ark., 2014; Jia, Mao, Liang, & Jiang, 2009, 2014; Song, Wang, Yang, Kong, & Sun, 2020).

Üridin, urasil ve riboz şekerinden oluşan bir pirimidin nükleozidi olup insandaki majör pirimidin bileşimidir. Üridin nükleotidleri; purinerjik P2Y reseptörlerine bağlanarak etki göstermektedir ve bu reseptörlerin uyarımı ile nöronal proliferasyon, ve nöroproteksiyonda görev aldığı (Cansev, 2008) TBH (Kabadi & Maher, 2010), deneysel hiperoksik beyin hasarı (Al, Çakir, Koç, Cansev, & Alkan, 2020), hipoksik iskemik beyin hasarı (Koyuncuoglu ve ark., 2015) ve kognitif bozukluklarda saptanmıştır (Baumel, Doraiswamy, Sabbagh, & Wurtman, 2021).

Çalışmamızda, Marmarou ve ark.'nın 1994 yılında tanımladığı ve Uçar ve ark. tarafından 2006 yılında modifiye edilen serbest ağırlık düşürme modeli kullanılarak TBH oluşturulmuş ve (Marmarou ve ark., 1994, Uçar ve ark., 2006) hafif hipotermi ($32-34.0\pm 1^{\circ}\text{C}$) 4 saat boyunca uygulanmıştır. Üridin ise TBH takiben 7 gün boyunca intraperitoneal (i.p.) uygulanmıştır. Takiben beyin dokusu analizleri, 2,3,5 Trifenil Tetrazolium Klorid (TTC), Western Blot ve ELISA kitleri kullanılarak yapılmış ve üridin-terapötik hipotermi kombinasyon tedavisinin olası nöroprotektif etkinliği çalışılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Travmatik beyin hasarı

2.1.1. Travmatik beyin hasarı tanımı

TBH; doğrudan etki, ani hızlanma veya yavaşlama, delici travma (ateşli silah yaralanması) veya patlama gibi dış kuvvetler sonucunda beyin işlevlerinde bozulma ya da beyinde radyolojik olarak travmaya ait bulguların gösterilmesi olarak tanımlanmakta olup bireylerde fiziksel, davranışsal ve kognitif fonksiyon bozukluklarına neden olmaktadır (Maas ve ark., 2008; Menon ve ark., 2010).

Literatürde yer alan bazı kaynaklarda her ne kadar kafa travması ve TBH eşdeğer anlamlarda kullanılsa da aralarındaki farkın ayrt edilmesi son derece önemlidir. Kafa travması kavramı; yüz ve skalpi de içeren travmaları kapsamakta, TBH ise altında yatan kompleks fizyopatolojik mekanizmalar sebebi ile ortaya çıkan bir süreç olarak tanımlanmaktadır (Werner & Engelhard, 2007).

2.1.2. Travmatik Beyin Hasarı Tarihçesi

Kafa travması kavramı M.Ö. yıllara kadar uzanan bir kavram olup Mezopotamya uygarlıklarından elde edilen kaynaklarda; kafa travması ve buna bağlı meydana gelen nöbet, felç, görme ve konuşma kaybı gibi etkilerinden bahsedildiği görülmektedir (Noegel, 2019; Scurlock & Andersen, 2005).

MÖ 1650-1550 dönemine ait olan Edwin Smith papirüsünde ise çeşitli kafa travması türleri, semptomları ve sınıflamaları yer almaktadır. Bu papirüste yer alan olgular yüzyıllar öncesinden yazılmış olup ve içeriğindeki; beyin, meninksler, spinal kord ve serebrospinal sıvı kavramları ile günümüz nörobilim alanına katkı sağlamaktadır (Sanchez & Burrige, 2007).

İnka imparatorluğu dönemine ait mezarlarda bulunan kafataslarının incelenmesi ile trepenasyonların başlangıçta batıl nedenler daha sonra ise tedavi amaçlı kullanıldığı anlaşılmıştır (dos Santos Castro & Landeira-Fernandez, 2010).

Avrupa'da tedavi amacı ile yapılan ilk trepanasyonlar Hipokrat (M.Ö.460-355), Cornecius Celcus (M.S.1.yüzyıl), Galen (M.S.131-201) gibi eski Roma doktorları tarafından uygulanmıştır. İbni Sina (Avicenna) ise M.S. 9. yüzyılda trepanasyonu önermiştir (Auerbach, 1984).

Anadolu'da erken bronz çağında Kültepe yöresinde yaşamış Asurların trepanasyon yaptıkları arkeolojik çalışmalarda ortaya çıkarılmıştır (Erbengi, 1993).

Orta Çağda hekimler tarafından kafa travması bulguları daha detaylı olarak tanımlanmaya başlamış ve konküzyon terimi yaygın kullanılır hale gelmiştir. Konküzyon semptomlarının sistematik olarak ilk tanımı ise 16. yüzyılda Berengario da Capri tarafından yapılmıştır (Auerbach, 1984).

Onsekizinci yüzyılda ilk defa TBH sonrasındaki fizyopatolojik değişikliklerden kafaiçi basıncın sorumlu olduğu anlaşılmış ve 19. yüzyılda kafatasını açarak basıncın düşürülmesinin bir tedavi yöntemi olabileceği ortaya konmuştur.

20. yüzyılda teknolojinin gelişimi ile beraber Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) gibi radyolojik görüntüleme yöntemleri geliştirilmiş ancak kafa travmasına bağlı mortalite oranlarının yüksek seyrettiği ve rehabilitasyon kavramının nadir olarak uygulandığı görülmüştür. Birinci Dünya Savaşı döneminde patlayıcıların yaygın kullanımı sonucu olan patlama tarzı yaralanmalarda araştırmacılar beyin fonksiyonlarını daha iyi inceleme imkanı bulmuşlardır.

1970'li yıllarda TBH konusunda toplumsal bir farkındalık yaratılarak bu alanda kapsamlı çalışmalar yapılmaya başlanmış ve primer / sekonder beyin hasarı kavramları ortaya çıkmıştır (Granacher, 2015; Marshall, 2000). 1990'lı yıllarda ise TBH tedavisi için standart kılavuzlar ve ilaç protokolleri oluşturularak sağkalım oranının artması sağlanmış ve nörobilim alanındaki gelişmeleri teşvik eden yaygın çalışmalar yapılmıştır (Marshall, 2000).

Günümüzde TBH araştırma alanında yeni tanısal modaliteler olarak biyobelirteçler ve bu moleküllerin görüntüleme yöntemleri, prognozda kullanılan ölçütler ve genetik polimorfizmle kombine tedavileri çalışılmakta iken (Lorente, 2015; Mayer & Quinn, 2021; Slavoaca ve ark., 2020) güncel tedavi yaklaşımlarından ise kök

hücre, hipotermi ve hiperbarik oksijen ile tedavi yöntemleri üzerine çalışılmaktadır (Daly ve ark., 2018; Lucke-Wold ve ark., 2018; Weston & Sun, 2018).

2.1.3. Travmatik beyin hasarı epidemiyolojisi

TBH hayatın erken dönemlerinde ölüm ve sakatlıkların en sık nedenidir ve erkeklerde kadınlara oranla 3 kat daha fazla rastlanmaktadır (Peeters ve ark., 2015).

TBH olan hastaların yaş gruplarına bakıldığında ise sırasıyla 75 yaş ve üzeri hastalar, 0-4 yaş arası çocuklar ve 15-24 yaş arası erişkinlerin yer aldığı görülmektedir (Centers for Disease Control and Prevention, 2019).

Centers for Disease Control (CDC) tarafından yayımlanan raporda Amerika'da Acil Servislere yılda 2,87 milyon TBH ilişkili nedenlerle başvuru olduğu, 56.800 hastanın bu sebeple kaybedildiği ve 288.000 hastanın ise yine aynı nedenle hastaneye yatışının yapıldığı saptanmıştır (Centers for Disease Control and Prevention, 2019).

TBH'ye bağlı uzun dönem sağlık problemleri ve ölümler açısından ise riskli gruplar arasında ise etnik olarak azınlık grupta yer alanlar, askeri görevde çalışanlar, evsiz olanlar, şiddete maruz kalan insanlar ve kırsal bölgelerde yaşayanlar yer almaktadır (Chapital ve ark., 2007; Daugherty, Waltzman, Sarmiento, & Xu, 2019; Durand ve ark., 2017; Ivany & Schminkey, 2016; Stubbs ve ark., 2020).

Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre travmalara bağlı ölüm oranı tüm dünya için 100,000'de 83,7 iken, ülkemizde 100,000'de 120 olup TBH sonucu ölüm, tüm travmalar içinde 1/3 oranında bildirilmektedir ve mortalite hızı, travmayı takip eden erken dönemde en yüksektir. Ölümcül seyreden kafa travmalarının yarısı hastaneye ulaştırılmadan ölümle sonuçlanmaktadır. Travmaya bağlı olup hastanede gerçekleşen ölümlerin 2/3'si ilk 24 saat içerisinde ve bir hekim tarafından değerlendirilmesine rağmen meydana gelmektedir (Ergüner, 2010).

2.1.4. Travmatik beyin hasarı etiyolojisi

TBH nedenleri arasında; düşmeler TBH kaynaklı yatışların yarısından sorumlu olan etken grubunda yer almaktadır (Centers for Disease Control and Prevention, 2019).

Ateşli silah yaralanması ise TBH'ye bağlı ölümlerde en sık etken olarak saptanmıştır. Diğer nedenler arasında ise motorlu taşıt kazaları ve istismar durumu yer almaktadır (Daugherty ve ark., 2019; Miller, Kegler, & Stone, 2020).

Hyder ve arkadaşları TBH'lerin %60'ının trafik kazalarına, %20-30'unun düşmelere, %10'unun şiddet maruziyetine ve kalan %10'unun ise iş kazaları ve spor yaralanmalarına bağlı olduğunu tespit etmiştir (Hyder, Wunderlich, Puvanachandra, Gururaj, & Kobusingye, 2007).

IMPACT çalışmasında da benzer bir dağılım tespit edilmiştir; trafik kazaları %53-80, düşmeler %12-30, şiddete maruziyet %1,5-10, kalan %10 ise iş kazaları (%0,5-8), spor kazaları (%0,2-4,5) ve diğer yaralanmalar (%1,5-16) olarak bildirilmiştir. Şiddet maruziyetine ikincil TBH sıklığının son 20-25 yılda artarak %7-10 düzeylerine ulaştığı dikkat çekmektedir (Butcher ve ark., 2007).

Orta ve ağır şiddetteki TBH olguları uzun dönem nörolojik ve fonksiyonel sorunlarla karşılaşmaktadırlar. ABD'de TBH ilişkili uzun dönem sakatlık prevalansının 3,2 – 5,3 milyon kişi veya nüfusun %1-2'si olduğu tahmin edilmektedir (Summers, Ivins, & Schwab, 2009).

2.1.5. Travmatik beyin hasarı sınıflandırılması

TBH sınıflandırmasında hasarın ağırlığına ve hasarın anatomik dağılımına göre sınıflamalar kullanılabilmektedir.

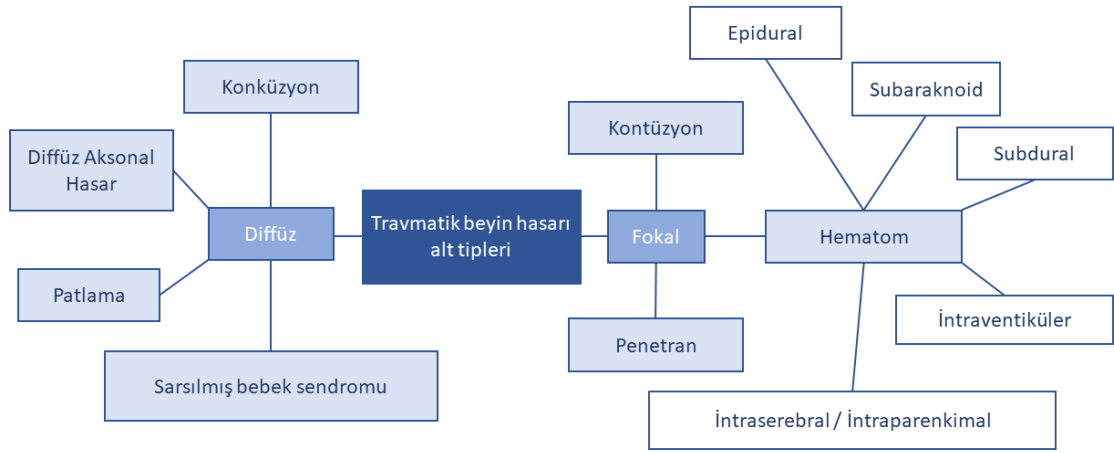
Hasarın ağırlığına göre sınıflandırma; hafif, orta ve ağır olarak 3 gruba ayrılmaktadır. Günümüzde halen Glasgow Koma Skalası (GKS) travmatik yaralanma sonrası klinik durum ve bilinç düzeyinin değerlendirilmesi için en sık kullanılan skorlama sistemidir.

GKS; hastaların bilinç düzeyini 3-15 puan arasında bir skalada değerlendirmekte olup hastanın sözel yanıtı, motor yanıtı ve göz açma reaksiyonları esas alınır (Tablo 1). GKS'ye göre 13 ve üzeri olması hafif TBH, 9-12 arasında olması orta TBH, 8 ve altında olması ise ağır TBH olarak değerlendirilmektedir (Teasdale & Jennett, 1974).

Tablo 1: GKS ve komponentleri

Göz yanıtı		Motor yanıt		Verbal yanıt	
4	Spontan	6	Komutlara uyuyor	5	Oryante
3	Sözel uyararla	5	Uyarıyı lokalize ediyor	4	Konfüze
2	Ağrılı uyararla	4	Uyarandan kaçınma	3	Anlamsız kelimeler çıkarma
1	Yanıt yok	3	Global fleksör yanıt	2	Anlamsız sesler çıkarma
		2	Global ekstansör yanıt	1	Yanıt yok
		1	Yanıt yok		

TBH anatomik olarak sınıflandırıldığında ise fokal ve diffüz yaralanmalar olarak ayrılmaktadır (Andriessen ve ark., 2010).



Şekil 1: TBH anatomik olarak sınıflandırılması (Hill ve ark. tarafından yapılan çalışmadan uyarlanmıştır (Hill, Coleman, & Menon, 2016).

Fokal beyin yaralanmaları içerisinde yer alan kontüzyon; ağır kafa travması vakalarının %20-30'unda görülmekte olup mental fonksiyonlarda gerilemeye, hatta acil bir durum olan herniasyon tablosuna kadar ilerleyebilmektedir. Kontüzyonlar çoğunlukla cerrahi girişim gerektirmeden kendiliğinden düzelen yaralanmalardır (Van de Zande ve ark., 2020).

Kafa travması sonrası kontüzyon, coup veya counter-coup yaralanma olarak ortaya çıkar. Counter-coup yaralanmalarda; kontüzyon çarpma tarafının karşısında olur. Kontüzyon en sık travma tarafında kortikal doku içerisinde, özellikle kafatasının keskin ve çıkıntılı kısımlarının altında meydana gelir. Kontüzyon alanları özellikle frontal ve temporal kemiklerin altında ve orbita tavanı üzerindeki kafatası çıkıntılarında meydana geldikleri için travma sonrası hayatta kalan hastalarda dikkat, hafıza, duygu durum bozukluğu gibi semptomların sık olması kaçınılmazdır (Bigler ve ark., 2000; Graham, Mcintosh, Maxwell, & Nicoll, 2000; Muszynski, Yoganandan, Pintar, & Gennarelli, 2005).

Herniasyona bağlı kontüzyonlar temporal lobun medial kısımlarının tentoriyal sınırla temas ettiği bölgelerde (örn. unkal herniasyon) veya serebellar tonsillerin foramen magnum ile temas ettiği bölgede (örn. tonsiller herniasyon) ortaya çıkar (Bell, 1996; Graham ve ark., 1996).

İntrakraniyal hematomlar içerisinde yer alan epidural hematom, travma sonrası kafatası kemiği ile dura arasında ortaya çıkan kanamalardır. Kanama sonrası beyin dokusuna bası yapması ve herniasyona sebep olabilmesinden dolayı mortal seyredebilir. Kafa travmalarının %1-3'ünde epidural hematom izlenir ve epidural hematomların %15-20'si ölümcül seyreder. Arteriyel kaynaklı epidural hematomlar en sık temporoparietal kırıklar ile birlikte görülür. Dura ve kemiğin ayrılması sonrası orta meningeal arter yaralanması ile ortaya çıkar. Venöz kaynaklı epidural hematomlar tüm epidural hematomların ancak %10'unu oluşturur (Warburton & Shepherd, 2004). Epidural kanama kliniğinde, travma sonrası ortaya çıkan bilinç kaybı sonrasında kısa süreli bir düzelleme (lucid interval) ve ardından tekrar hızlı bir kötüleşme görülür. Bu klinik triad vakaların ancak %4-21'inde izlenmektedir. Sadece epidural hematom varlığında cerrahi sonrası nörolojik düzelleme tamamen olmakta iken, ek olarak subdural hematom veya parankimal yaralanma varlığında bu oran %44'lere düşmektedir (Hartings ve ark., 2011).

Subaraknoid hematom; beyinde subaraknoid mesafe içerisine genellikle arteriyel nadiren de venöz nedenlere bağlı olarak meydana gelen kanamadır. Etyolojisinde travma, anevrizma, vasküler malformasyonlar, kanama bozuklukları, beyin tümörleri, antikoagülan tedavi komplikasyonları yer almakta olup vakaların

%20'sinde herhangi bir neden bulunmamaktadır. Bu hasta gruplarında en sık görülen semptom ani ve şiddetli baş ağrısıdır. Baş ağrısı genellikle rüptür ile sonuçlanıncaya kadar devam etmektedir. Diğer bulgular ise bulantı, kusma, baş dönmesi, boyun ağrısı, ekstraoküler hareket bozuklukları, görme kaybı, görme alanı defektleri ve III. kranial sinir paralizileridir (Modi, Agrawal, & Sinha, 2016).

Lomber ponksiyon subaraknoid kanama şüphesi olan olgularda kesin tanı konulmasını sağlamakta ve bakteriyel menenjit gibi enfeksiyöz durumlardan da ayırıcı tanıda yardımcı olmaktadır. Görüntüleme yöntemi olarak ise ilk tercih olarak bilgisayarlı tomografidir. Subaraknoid kanamalı hastalarda medikal komplikasyonlar oldukça sık görülmektedir. Bu oran %40 olarak ifade edilmektedir ve bunlar içerisinde en sık görülenleri; anemi, hipertansiyon, aritmi, karaciğer enzimlerinde yükselme, elektrolit bozuklukları, atelektazi, pulmoner ödem ve pnömonidir (Meurer, Walsh, Vilke, & Coyne, 2016).

Subdural hematom, sıklıkla travma sonrası dura mater ile araknoid mater arasında olan kanamalardır ve köprü venlerinin yırtılması ile meydana gelirler. Kanama; beyin parankimine basıya, şift ve kafa içi basıncının artmasına sebep olur. Kanamanın ilk 48 saatlik sürecine 'akut subdural hematom' denir ve içeriği pıhtılaşmış kandan oluşur. 3-14 günler ise arası subakut dönem olarak tanımlanmaktadır. Akut subdural hematomlar hayati tehlike yaratan kanamalardır. Kronik subdural hematomlar ise iyi yönetildiğinde iyi prognoza sahip kanamalardır. Ondört günden sonraki dönem ise kronik dönem olarak adlandırılır. Subdural hematomların %60'ı akut subdural hematomlardır ve bunlarında %60'ı mortal seyredir (Hartings ve ark., 2011). Toplumda antikoagülan kullanımının artmasından dolayı özellikle yaşlı popülasyonda basit travmalar ile subdural hematom ortaya çıkabilmektedir ve beyin atrofisine bağlı bası bulguları geç semptom vereceği için bu grupta tanı daha çok kronik dönemde konabilmektedir (Tabuchi, 2014; Uno, Toi, & Hirai, 2017).

İntraventriküler hematom; serebral kaynaklı kanamanın beyin ventriküler sistemine açılması sonucunda meydana gelmektedir. Erişkin yaş grubunda ve yenidoğan yaş grubunda sık görülmekte olup yenidoğanlarda germinal matriks kanaması sonucu meydana gelmektedir. Bu yaş grubunda sağkalım sağlanması durumunda serebral palsi, gelişme geriliği, sağırılık ve körlük benzeri nörolojik

sekeller görülmektedir. Güncel tedavi yaklaşımları serebrospinal sıvı drenajını sağlayarak posthemorajik hidrosefali oluşmasını önlemeyi hedef almakta ancak gerek erişkin gerekse neonatal yaş grubunda tam olarak klinik seyirde düzelme sağlamamaktadır (Garton, Hua, Xiang, Xi, & Keep, 2017; Qureshi, Mendelow, & Hanley, 2009).

İntraserebral/intraparankimal hematomlar travmatik beyin yaralanmalarının yaklaşık %20'sini oluşturduğu gibi anevrizmalar, arterio venöz malformasyonlar ve beyin tümörlerine bağlı da ortaya çıkabilir. Erişkinlerde çocuklardan daha sık ortaya çıkar ve sıklıkla penetran travmalarla veya çökme fraktürleriyle, akselerasyon/deselerasyon travmalarında görülür (Muszynski ve ark., 2005). Hematomu çevreleyen alanda ödem, apoptozis, nekroz ve inflamatuvar hücreler görülmektedir. Tanıda BT ilk seçenek olsa da MR görüntüleme ile hiperakut intraserebral hematom saptanabilmektedir. Kanamanın sekonder nedenlerinin (anevrizma, arteriovenöz malformasyon, dural venöz tromboz ve vaskülit) saptanmasında ise serebral anjiyografi önerilmektedir (Goldstein ve ark., 2007; Kaste ve ark., 2006; Qureshi ve ark., 2009).

Bu hasta gruplarında en sık görülen klinik bulgular; hızlı başlayan fokal nörolojik defisitler, bilinç bulanıklığı ve beyin sapı disfonksiyonu bulgularıdır. Tedavide; erken tanı konulmasını takiben havayolu desteği, kan basıncı kontrolü, intrakraniyal basıncın tedavisi ve antikoagülasyonun tersine çevrilmesi öne çıkmaktadır (Goldstein ve ark., 2006; Qureshi ve ark., 2005).

Diffüz beyin yaralanmaları içerisinde yer alan konküzyon, hafif kafa travması olarak da isimlendirilebilir. Travmatik beyin yaralanmasının en sık görülen formudur. Kranial BT'de akut patolojinin olmadığı, geçici bilinç kaybı eşlik eden kafa travması olarak tanımlanır. Kranial MR görüntülemeye sitotoksik ödem izlenebilir. Semptomlar fiziksel, emosyonel ve kognitif bozukluklardan oluşmakta ve değişkenlik göstermektedir (Barkhoudarian, Hovda, & Giza, 2011).

Hasarın mekanizması ile ilgili literatürde yer alan çalışmalarda; travmayı takiben glutamat salındığı ve N-metil D-aspartat (NMDA) reseptörü üzerinden K^+ hücre dışarı çıkarken, Na^+ ve Ca^{++} hücre içine girmekte ve nöronal depolarizasyon

meydana gelmektedir. Hasar sonrası akut dönemde; nöronal membran potansiyelini korumak için $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{ATPaz}$ pompası yüksek oranda çalışmakta ve glukoz metabolizmasında artış olmaktadır. Glukozun artışı takiben, konküzyon meydana gelmiş olan beyin dokusunda, metabolik süreçlerin baskılanması görülmektedir. Ca^{++} artışının devam etmesi ile mitokondrial oksidasyon mekanizmaları bozulmakta ve apoptoze gidış gerçekleşmektedir (Giza & Hovda, 2014).

Diffüz aksonal hasar ise kuvvetli rotasyonel akselerasyon veya deselerasyon travmaları ile beyaz cevherdeki aksonal liflerin yaralanması ile ortaya çıkan bir klinik tablodur. Ağır kafa travması sonrası ortaya çıkan ve düzelmeyen bilinç kaybı, persistan vejetatif durumun en sık sebebidir (Wasserman, Zhu, & Schlichter, 2007).

Diffüz aksonal yaralanmalar oluşum mekanizması gereği en sık motorlu araç kazalarından sonra ortaya çıkar. Sarsılmış bebek sendromu ve çocuk istismarı olgularında da görülebilir (Hardman & Manoukian, 2002; Smith, Meaney, & Shull, 2003).

Diffüz aksonal yaralanmaya ait lezyonlar serebral hemisfer beyaz cevherinde, korpus kallosumda ve beyin sapı kruslarında ortaya çıkar. Diffüz aksonal yaralanmaya bağlı radyolojik bulgular travmadan sonra saatler ve günler içerisinde ortaya çıkar. Bu lezyonlar en iyi kranial MR ile görüntülenebilir (Wasserman ve ark., 2007). Diffüz aksonal yaralanmaya bağlı radyolojik bulgular travmadan sonra saatler ve günler içerisinde ortaya çıkar. Yaralanmaya bağlı mikrohemorajiler akselerasyona en çok duyarlı olan korpus kallosum, üçüncü ventrikül çevresi, serebral pedinküller, internal kapsül gibi lokalizasyonlarda ortaya çıkar. Fonksiyonel iyileşmeyi aksonal hasarın yeri ve ciddiyeti belirlemektedir (Smith ve ark., 2003).

2.1.6. Travmatik beyin hasarı biyomekaniği

TBH'ye neden olan mekanik faktörlerin anlaşılması etkin önlem stratejilerinin sağlanması ve travmanın kısa ve uzun dönemdeki olumsuz sonuçlarının azaltılması için gereklidir. Mekanik gücün yönü, büyüklüğü, uygulama hızı, süresi ve yeri kafa travmasının türünün ve ağırlığının belirlenmesinde katkıda bulunmaktadır. Mekanik kuvvetler statik ve dinamik yüklenme olarak etki etmektedirler (El Sayed, Mota, Fraternali, & Ortiz, 2008; Finan, 2019).

Statik yüklenme; yavaş etki göstermekte olup çığ, deprem gibi doğal afetler ile kafayı sert yapılara karşı sıkıştıran, yavaş hareket eden araçlarla ortaya çıkabilir. Statik güç yüklenmesi sonucu kafatası kemiklerinde çok sayıda kırıklar oluşabilir (Mathias, Harman-Smith, Bowden, Rosenfeld, & Bigler, 2014). Bu tür travmada kafaya yüklenen enerjinin çoğunluğu kraniyum tarafından emilmekte olup deprese fraktürler ve yüzeysel beyin doku hasarı ile sınırlı kalır. Bu esnada hastanın bilinci genellikle korunur. Beyin deformasyonuna yeterli olacak statik güç seviyesine ulaşmaya kadar nörolojik defisit ortaya çıkmamaktadır (Maas ve ark., 2008).

Dinamik yüklenme; dalga yüklenme ve darbe yüklenme şeklinde görülebilmektedir. Darbe ve dalga yüklenme arasındaki etiyolojik farklılıklara rağmen kafatası ve beyin hasarı oluşumunda esas mekanizma aynıdır. Bu mekanizma kemik ve yumuşak dokuların fonksiyonel ve yapısal toleranslarının aşılması şeklinde ortaya çıkmaktadır (Holbourn, 1945).

Darbe yüklenme; kontakt yaralanma ve gerilim tipi mekanizmalarla meydana gelmektedir. Kontakt yaralanmada; darbenin geldiği cismin kütlesi, yüzey alanı, hızı ve sertliği önemli olup bu etkenler sayesinde enerjinin transfer edilme yolunun tespiti sağlanmaktadır. Bu tip yüklenmede; kafatası deformasyonunun derecesi kafatasının toleransını aşarsa kırık meydana gelmektedir. Gerilim tipi ise; mekanik güç yüklenmesi sonucu dokuda ortaya çıkan deformasyon miktarı olarak tanımlanabilmektedir (Gennarelli, 1993).

Dalga yüklenme; hareket halindeki başın durması ya da duran başın hareket etmesi ile yüklenen güç olup, başın herhangi bir yere çarpmaması ile oluşur. Sarsılmış bebek sendromunda çocuğun ileri geri sarsılması örnek verilebilir. Bu şekilde baş bölgesine bir darbe olmamakla birlikte akselerasyon ve deselerasyon ile beyin hasarı oluşmaktadır (Öktem, 2014).

2.1.7. Travmatik beyin hasarı fizyopatolojisi

Travmatik beyin yaralanmasında birbirini takip eden; primer hasar ve sekonder hasar dönemi yer almaktadır.

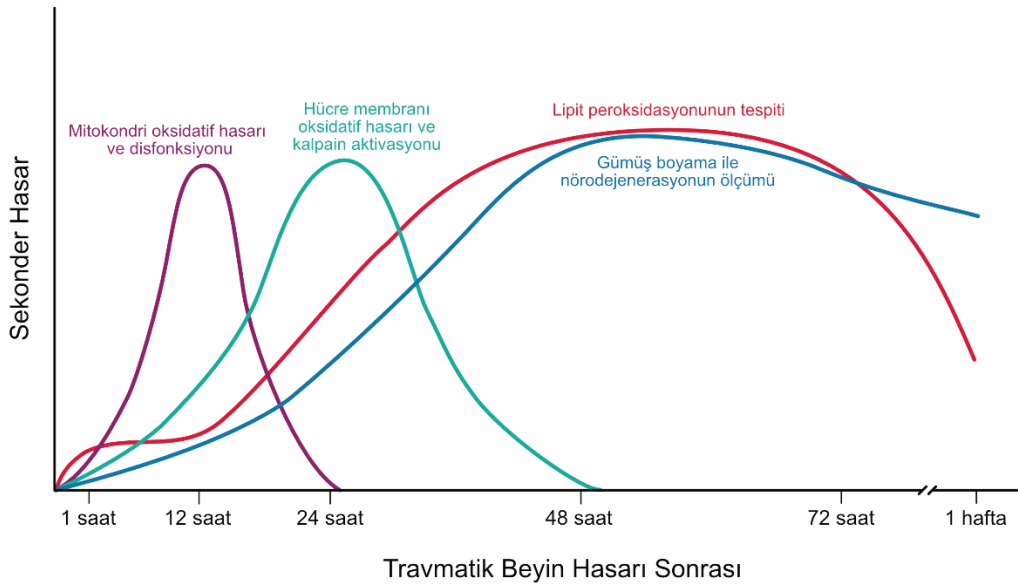
2.1.7.1. Primer hasar

Primer beyin hasarı travma esnasında oluşmakta olup en sık neden olan mekanizmalar doğrudan etki, ani hızlanma/yavaşlama, delici yaralanma ve patlayıcı yaralanmadır. Hasar, fokal kontüzyon ve hematomlar ve diffüz aksonal hasar ile serebral ödem ve şişme ile sonuçlanır (Werner & Engelhard, 2007).

Primer hasar, bu ardı ardına gelişen olayların başlatıcısı olup; hem vücutta hem de beyin dokusunda süreçlerin başlatılmasını tetikler. Travma sonrası uyarılan sistemik ve intrakranial inflammatuar yanıt; bir dizi biomoleküler değişikliklerin önemli parçasını oluşturmakla, mikrosirkülasyonun ve nöronal bütünlüğünün bozulmasına yol açmaktadır.

2.1.7.2. Sekonder hasar

Kafa travmasında primer hasarı takiben gelişen bir dizi fizyopatolojik süreç sonucunda sekonder hasar meydana gelir. Sekonder hasar travmanın indirekt sonuçlarından biridir. Primer hasardan saatler ve günler sonra ortaya çıkar ve morbidite ve mortaliteden önemli ölçüde sorumludur (Şekil 2). Ağır TBH sonrası meydana gelen ölümlerin sebebi sekonder mekanizmalar sonucunda ortaya çıkan hasardır (Werner & Engelhard, 2007).



Şekil 2: Travmatik beyin hasarı sonrası görülen sekonder hasar mekanizmaları (Bains & Hall, 2012)

Sistemik hipotansiyon, hipoksi, hiperkapni, serbest radikaller ve sitokinlerin salınımı, hücrel hasar, kan-beyin bariyerin bozulması, ödem ve kafa içi basınç artışı; bu süreçlerin sonucunda ortaya çıkan bulgulardır. Dolayısıyla beyin dokusunda hipoksi, iskemi ve akson harabiyeti ve hücre ölümü ile sonuçlanır (Xiong ve ark., 2013).

Kafa travmalarında ortaya çıkan dokulardaki fizyopatolojik değişiklikler, aşağıdaki şekilde sınıflanmaktadır (Cernak, 2005; Holbourn, 1945; Park, Bell, & Baker, 2008).

Travmanın etkisi ile aksonlarda gerilmeler meydana gelir ve bununla birlikte, aksonların büyük bir kısmında kesilme ya da sekonder aksonotomi oluşur (Park ve ark., 2008). Aksonlarda parçalanmalar çoğunlukla nodal, paranodal bölgelerde ve intermodal bölgede meydana gelir. Bu nodal gerilme hızlı bir aksonal hasarlanma ile sonuçlanabilirken çoğunlukla gelişen mikroglia aktivasyonu, lökosit aktivasyonu ve astrosit aktivasyonu sonucu ya sekonder olarak aksonotomiye dönüşür ya da iyileşerek normal fonksiyonel yapıya geçer (Maxwell, Watt, Graham, & Gennarelli, 1993; Park ve ark., 2008).

Kafa travması ile ilgili yapılan deneysel çalışmalarda direkt travmanın etkisi ile sinapslarda özellikle eksitator aminoasitlerin (glutamat) arttığı gösterilmiştir. Travmayı takiben, glutamat düzeyi 24 saat içerisinde artmakta ve 1 hafta kadar yüksek seyretmektedir (Hong, Xinding, Tianlin, & Liren, 2001).

Glutamat, postsinaptik terminalde NMDA ve AMPA (α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropionik asit) reseptörleri üzerinden etki etmektedir (Paoletti, Bellone, & Zhou, 2013). AMPA reseptörleri, postsinaptik nöron depolarizasyonundan sorumlu olan Na^+ hücre içi girişini sağlarken, NMDA reseptörleri sinyal transdüksiyonunda görev alan Ca^{++} hücre içi girişinde görevlidir.

AMPA reseptörleri 4 alt birimden (GluR1-4) oluşmakta olup yapılan çalışmalarda TBH ilişkili glutamat artışının AMPA reseptörlerinde değişiklik yaparak glutamat toksisitesini devam ettirdiği görülmektedir (Bell, Park, Ai, & Baker, 2009). Hücre içi Ca^{++} artışı ile AMPA reseptörlerinin (GluR-2 alt birimi olmayan) ekspresyonu artmakta ve reseptör Ca^{++} için geçirgen hale gelmektedir. AMPA reseptörlerindeki bu artış eksitotoksik hücre ölümünde önemli bir role sahiptir (Bell

ve ark., 2009; Spaethling, Klein, Singh, & Meaney, 2008). NMDA reseptörü ise PSD-95 ile bağlanmakta ve PKC α ile beraber etkileşerek AMPA reseptör ekspresyonunu arttırmaktadır (Frank ve ark., 2016). Travmadan sonra oluşan hücre içindeki Ca⁺⁺ miktarlarındaki artış, hücre içinde bulunan fosfolipaz, proteaz ve lipazları aktive ederek hücre proteinlerinin, lipidlerinin ve DNA'nın sindirilip parçalanmasına sebep olur. Buna ek olarak hücre içi Ca⁺⁺ artışının sebep olduğu artmış fosfolipaz aktivitesi araşidonik asidin yıkılmasına ve reaktif oksijen türlerinin oluşmasına yol açar. Antioksidan sistemlerin yeterli derecede işlev görememesi ve artan reaktif oksijen türlerinin yarattığı hasar 'oksidatif stres' olarak tanımlanmaktadır (Jamjoom, Rhodes, Andrews, & Grant, 2021; Maxwell ve ark., 1993; Park ve ark., 2008).

Bütün organizmalarda antioksidan savunma sistemi ile serbest radikal üretimi arasında hassas bir denge vardır. Oksidatif stres, serbest oksijen radikallerinin üretimi ile bunların antioksidanlar tarafından ortadan kaldırılması arasındaki dengenin bozulması sonucu meydana gelmektedir. Serbest oksijen radikalleri, lipid, protein, karbonhidrat oksidasyonu ve DNA hasarına neden olan toksik biyolojik maddelerdir (Thibeault, 2000).

Hücrede gerçekleşen metabolik reaksiyonlarda kullanılan oksijenin %90'ı oksidatif fosforilyonda mitokondride kullanılmakta ve oksijen metabolizması sırasında oksijenin %1-3'ü mitokondrilerde reaktif oksijen türlerine dönüştürülmektedir (Naito, Lee, Kato, Nagai, & Yonei, 2010).

Reaktif oksijen türleri radikal olanlar; Süperoksit radikali (O₂^{•-}), Hidroksil radikali (OH[•]), Hidroperoksil radikali (HO₂[•]) ve radikal olmayanlar; Hidrojen peroksit (H₂O₂), Lipit hidroperoksit (LOOH), Hipokloröz asit (HOCl) olarak sınıflandırılmaktadır (Kılınç, & Kılınç, 2002).

Oksidatif stres, TBH sonrası ortaya çıkan sekonder hasarın en önemli bileşenlerinden biri olup rol alan reaktif oksijen türleri; OH[•], O₂^{•-}, H₂O₂ olarak saptanmıştır. Bu moleküller; hücre zarında bulunan doymamış yağ asitlerinin çift bağlarını kırarak, zincirleme reaksiyon meydana getirmekte ve bunun sonucunda da hücre membran stabilizasyonu bozularak, membran permeabilitesi artmakta ve hücre içi Ca⁺⁺ birikimi artarak hücre ölümü meydana gelmektedir (Kılınç, & Kılınç, 2002; Jensen, 2003).

O₂•- radikali; zayıf bir serbest oksijen radikali olmakla birlikte, H₂O₂'nin ana kaynağıdır. Oksitleyici ve metal iyonlarını redükleyici etkisi vardır. Mitokondride tüketilen oksijenin %1-5'i O₂•- yapımı ile sonlanmaktadır. Aktive olan fagositik hücrelerde fazla miktarda O₂•- üretimi olmaktadır (Kılınç, & Kılınç, 2002).

H₂O₂; serbest radikal değildir. Ancak metal iyonlarının varlığında hidroksil radikallerinin oluşumuna neden olmasından dolayı oksitleyici olarak kabul edilmektedir. Hidrojen peroksit, proteinlerdeki hem grubunda bulunan demir ile reaksiyona girerek yüksek oksidasyon özelliği olan reaktif demir formlarının oluşturur. Reaktif demir, hücre zarlarında lipit peroksidasyonu gibi radikal tepkimeleri başlatmaktadır (Jensen, 2003).

OH• radikali; en reaktif radikal olarak bilinir. Fagositoz ve çeşitli enzimatik katalizlerde üretilen, normal biyolojik reaksiyonlarda da kullanılan reaktif bir ajandır. Hidroksil radikalının meydana getirdiği en önemli biyolojik reaksiyon, lipit peroksidasyonu olarak bilinen serbest radikal zincir reaksiyonudur (Kılınç, & Kılınç, 2002).

Oksidatif strese sorumlu olan enzimlerden MPO; sadece immun sistem hücrelerinde (özellikle nötrofillere) bulunan hem grubu içeren bir enzim olup katalizörülüğünde hidrojen peroksitten HOCl oluşmaktadır. HOCl, bakterilerde halojenleme ve oksidasyon reaksiyonları başlatarak birkaç saniyede yok edebilen potent bir oksidandır (Rezzani, Bonomini, Tengattini, Fabiano, & Bianchi, 2008).

MDA aldehyd grubundan en iyi bilinen olup, yağ asitlerinin peroksidasyonunda oluşarak hücre membranında iyon alışverişini etkilemekte ve membrandaki bileşiklerin çapraz bağlanmasına sebep olarak iyon geçirgenliğini ve enzim aktivitesini değiştirmektedir (Draper, McGirr, & Hadley, 1986).

Serbest radikallerin hücre üzerindeki en önemli etkisi membran lipitlerinin peroksidasyonudur. Bu reaksiyonda serbest radikaller çoklu doymamış yağ asitlerine, membrandaki kolesterol ve lipoproteinlere saldırılmaktadır. Lipit peroksidasyonu enzimler ve redoks sensitif genler tarafından düzenlenen fizyolojik bir süreç olup kontrolsüz lipit peroksidasyonu hücre disfonksiyonuna ve geri dönüşümsüz hasara neden olmaktadır (Draper ve ark., 1986; Jensen, 2003).

Reaktif oksijen türlerine karşı antioksidan savunma sistemleri endojen ve ekzojen olarak 2 gruba ayrılmaktadır. Endojen savunma sistemleri içerisinde; SOD, GSH-Px ve Katalaz gibi enzimler yer almakta olup ekzojen savunma sistemleri içerisinde ise vitaminler, ilaçlar ve gıdalarla alınan antioksidanlar yer almaktadır.

SOD; substrat olarak oksijen radikalini kullanarak süperoksiti, hidrojen peroksit ve moleküler oksijene katalizleyen bir enzim olup lipid peroksidasyonunu inhibe etmektedir. SOD aktivitesi, yüksek oksijen kullanan dokularda fazla olup hücre dışı aktivitesi düşüktür. SOD; lösemi, iskemik olaylar, hepatit, preeklampsi ve sepsis gibi olaylarda koruyucu rol oynamaktadır (Greenwald, 1990).

GSH-Px; hücre sitozolünde bulunan bir enzim olup SOD tarafından oluşturulan hidrojen peroksit ve yağ asiti peroksitlerini inhibe ederler. Kofaktör olarak selenyum kullanır. Fagositik hücrelerin ve eritrositlerin oksidatif strese karşı korunmasında rol alırlar (Deaton & Marlin, 2003).

Katalaz; hidrojen peroksidi suya ve moleküler oksijene kataliz eden bir enzim olup peroksizomlarda bulunmakta ve hücreyi oksidatif strese karşı korumaktadır (Gutteridge, 1994).

Literatürde yeralan bir deneysel çalışmada; TBH sonrası oksidatif stresin değerlendirilmesi amacı ile; MDA, SOD ve GSH-Px düzeyi ölçülmüş ve antioksidan moleküllerin uygulanması ile gerçekleşen değişim incelenmiştir (Huang ve ark., 2020).

Wang ve ark. tarafından yapılan bir diğer çalışmada ise TBH sonrası SOD, MDA ve katalaz düzeyleri ölçülerek antioksidan sistemlerin etkinliği çalışılmıştır (Wang ve ark., 2016).

Serebral damar yaralanması, kan-beyin bariyeri bozulmasına yol açar ve bu da hücre içerisine bağışıklık hücrelerinin girişi ve inflamatuvar reaksiyonların uyarılmasını tetikler.

Beyinde hemen hemen bütünüyle aerobik mekanizmalar hakimdir. Yaklaşık 70 kg ağırlığında olan bir insanın dakikadaki oksijen gereksinimi 250ml/100gr/dk olup beynin kullandığı oksijen miktarı ise 3.3ml/100gr/dk'dır. Bu miktarı sağlamak

amacıyla kan akımının 55-65ml/100gr/dk 'nın altına düşmemelidir (Harhangi, Kompanje, Leebeek, & Maas, 2008; Maas ve ark., 2008; Maxwell ve ark., 1993).

Serebral kan akımı TBH'yi takip eden günlerde belirgin değişiklik gösterir. TBH'ye yanıt hastadan hastaya farklılık göstermektedir ve temel olarak tanımlanmış 3 farklı hemodinamik dönem bulunmaktadır (Martin ve ark., 1997; Werner ve Engelhard, 2007; Bramlett & Dietrich, 2004).

Hipoperfüzyon fazı; TBH sonrası ilk 24 saat içerisinde olan hipoperfüzyon ile karakterizedir. Bu fazda oksijenin serebral metabolik hızı normalin yaklaşık %50'sine iner ve azalan kan akımından; morfolojik yaralanmalar (damar gerilmesi), otoregülatuar mekanizmaların bozulmasına bağlı hipotansiyon, Nitrik Oksit (NO) ve kolinerjik nörotransmitterlerde azalma ve prostaglandin ile indüklenen vazokonstriksiyon sorumlu tutulmaktadır (Werner & Engelhard, 2007).

Hiperperfüzyon fazı; TBH olan hastalarda hasardan 24 saat sonra hiperperfüzyon ve hiperemi de gelişebilmektedir. Buna bağlı olarak ise intrakraniyal basıncın artışı meydana gelmektedir. Bu aşamada klinik açıdan önemli olan; serebral kan akımı ile serebral oksijen tüketimi arasındaki oranın ölçülmesi ile hipoperfüzyon veya hiperperfüzyon evresine karar vermektir. Serebral kan akımının yüksek olduğu ve metabolik hızın düşük olduğu durum serebral hiperemiyi yansıtmaktadır.

Serebral kan akımının ve metabolik hızın birlikte düşük ya da yüksek olması ise patolojik bir durumu göstermemektedir.

Vazospazm fazı; travmayı takiben 2-15. günlerde meydana gelmekte olup, hastaların üçte birinde görülmekte ve kötü prognozla ilişkilendirilmektedir. Vazospazma neden olan mekanizmalar arasında azalmış K⁺ kanal aktivitesine bağlı kronik vasküler düz kas depolarizasyonu (Sobey, 2001), NO azalmasına bağlı artmış endotelin salgısı (Zuccarello, Boccaletti, Romano, & Rapoport, 1998), vasküler düz kasta siklik Guanozin Monofosfat (cGMP) azalması (Todo ve ark., 1998), Prostaglandinle indüklenen vazokonstriksiyon ve serbest oksijen radikali oluşumu yer almaktadır (Werner & Engelhard, 2007).

Intraserebral dolaşımın; intrakraniyal volüm artışı ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Normal intrakraniyal basınç 15 mm Hg'dan düşük olup; volümün, beyin

parankimi (erişkinlerde 1300 mL), serebrospinal sıvı (100-150 mL) ve intravasküler sıvı (100-150 mL) arasında dağıldığı görülmektedir. Bir kompartmandaki düzensizlik gelişmesi nedeniyle diğer kompartmanlarda kompanzatuvar mekanizmaların devreye girmesi ile volümün ya da intrakraniyal basıncın azaltılmaya çalışıldığı saptanmış olup intrakraniyal basınç artışının dengelenmesi Monro-Kellie doktrini ile düzenlenmektedir (Nag, Sahu, Swain, & Kant, 2019).

TBH sonrası serebrovasküler dolaşımdaki otoregülasyon bozularak ödem gelişmesine yol açmaktadır. Oluşan ödem tiplerine göre ise; vazojenik, sitotoksik, ozmotik ve interstisyel ödem olarak sınıflandırılmaktadırlar (Nehring, SM., Tadi, P., & Tenny, S.,2021).

Vazojenik ödem en sık görülen tip olup; serum proteinlerinin ekstrasellüler alana geçişi nöronal hipereksitabiliteye, astroglial hücre kaybı ve potasyum homeostazisinde bozulmaya neden olmaktadır. TBH sonrası 6. saatte gelişmekte ve 12-24. saatlerde en yüksek düzeye ulaşmaktadır (Nehring ve ark., 2021).

Sitotoksik ödem; hücrel metabolizmanın bozulması ile meydana gelmekte olup başlıca nedenleri serebral iskemi, travma ve toksinlerdir. Hücre membranında bulunan Na^+/K^+ATPaz pompasının çalışmaması sonucu hücre içinde Na^+ ve su birikimi olmakta ve ödem gerçekleşmektedir (Anthony Marmarou, 2003).

TBH, beyin dokusundaki immün cevapları başlatan bir patofizyolojik süreçtir. Primer hasar sonrası gelişen kan-beyin bariyer bozulması ve nöronal yaralanmalar sonucunda, bir dizi inflamatuvar reaksiyonların başlamasına ve dolayısıyla kemokinlerin üretimi ve lokal bağışıklık hücrelerinin aktivasyonuna neden olmaktadır (Lucas, Rothwell, & Gibson, 2006).

Aktive olmuş polimorfonükleer lökositler adezyon molekülleri aracılığıyla yayıldıkça hasarlı ve sağlam endotelial hücre tabakalarına yapışmakta ve bu hücreler makrofajlar ve T hücreleri ile birlikte yaralanmış dokuyu infiltre etmektedirler. Lökositlerin doku infiltrasyonu, P-selektin, intersellüler adezyon molekülleri (ICAM-1) ve vasküler adezyon molekülleri (VCAM-1) gibi hücrel adezyon moleküllerinin “upregülasyonu” ile artmaktadır. Saatler, günler ve haftalar içerisinde astrositler, skar

dokusu oluşturmak üzere mikroflamanları sentezlemekte ve TNF- α , IL-1 β ve IL-6 gibi proinflamatuvar moleküllerin sentezi artmaktadır.

Doku harabiyetinin ilerlemesinin direk olarak nörotoksik medyatörler veya indirekt olarak NO ve sitokinlerin salınımına bağlı olduğu düşünülmektedir. Prostaglandin ve lökotrienler gibi vazokonstriktörlerin salınımı, lökosit ve trombosit adezyonu sonucu kan beyin bariyerinin bozulmasına neden olmakta ve buna bağlı olarak sekonder beyin hasarı ortaya çıkmaktadır (Werner & Engelhard, 2007).

TBH sonrası programlanmış hücre ölümü (apoptozis) ve/veya nekroz ile hücre ölümü meydana gelmektedir. Nekroz, eksitator nörotransmitterlerin aşırı salınımı, metabolik yetersizlikle birlikte şiddetli mekanik veya iskemik doku harabiyetine yanıt olarak oluşmakta takiben fosfolipazlar, proteazlar ve lipid peroksidazlar ile hücre zarı otolize uğramaktadır (Akamatsu & Hanafy, 2020; Eldadah & Faden, 2000; Fujikawa, 2015). Nekrotik uyarı ayrıca PARP-1'i aktive etmekte ve PARP-1 de kalpain aktivasyonu yoluyla nekroza neden olmaktadır.

Apoptozis ise intrinsek ve ekstrinsek yollarla gerçekleştirilmektedir. Intrinsek hücre apoptozisi; kaspaz ailesi ile ilişkilendirilmektedir. Nöronal hasarın oluşumu ile pro-apoptotik proteinler olan Bax ve Bid sitozolden mitokondrial membrana transloke olmakta ve mitokondrial membranın elektriksel yükünü değiştirmektedir. Bunun sonucunda ise Sitokrom c ve Apoptozisi İndükleyen Faktörlerin (AIF) salınımı olmaktadır (Shamas-Din, Brahmhatt, Leber, & Andrews, 2011; Yenari ve ark., 2002).

Sitokrom c ise kaspaz-3 ve kaspaz-9'u aktive etmekte ve apoptozis meydana gelmektedir (Ohmura ve ark., 2005; Ok, Kim, & Ha, 2012). Ekstresek hücre apoptozisi ise Fas/FasL aracılığı ile gerçekleşmektedir. Fas artışı ile kaspaz-8 aktive olmakta ve takiben doğrudan ve dolaylı olmak üzere 2 yolla kaspaz-3'ü aktive ederek apoptozise yol açmaktadır (Sun, Zhang, ve ark., 2019).

Literatürde yeralan çalışmalarda apoptozis mekanizmasında rol alan kaspaz bağımsız yol olarak adlandırılan bir diğer sistemde ise apoptozisi indükleyen faktörler aracılığı ile ve PARP-1 aracılığı ile sürecin ilerlediği görülmektedir (Cabon ve ark., 2012; Delavallée, Cabon, Galán-Malo, Lorenzo, & Susin, 2011).

2.1.8. Travmatik beyin hasarında radyolojik tam yöntemleri

BT, kafatası kırıkları ve intrakraniyal patolojileri görüntüleme de özellikle akut dönemde en sık tercih edilen yöntem olarak kullanılmakta olup orta ve ağır TBH tanısında daha duyarlı olduğu saptanmıştır (Hofman, Nelemans, Kemerink, & Wilmink, 2000).

Konvansiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme, beyaz cevher lezyonlarını, intraparakimial patolojileri, yapısal hemorajik lezyonları, aksonal yaralanmaları, hemosiderin birikimini ve posttravmatik ensefalomalaziye saptamada BT'ye nazaran daha üstün olarak saptanmıştır.

Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme, beyin kan akımının ölçümü ile beyin fonksiyonlarının değerlendirilmesidir. TBH sonrası hafıza ve dikkat eksikliği şikayetleri olan hastaların değerlendirilmesine ve neden olan alanların lokalize edilmesine olanak sağlamaktadır.

Manyetik rezonans spektroskopi ise MRG'nin bir varyantı olup nöronal hasarı ifade eden kimyasalların ve metabolitlerin saptanmasında kullanılmaktadır. BT ve MRG ile saptanamayan patolojilerin ayırıcı tanısı ve prognozunda son derece değerli sonuçlar sağlamakta olup orta düzeyde TBH olan hastalarda hasardan sonraki uzun dönemde alttan yatan patofizyolojik mekanizmaları ortaya koyma konusunda da değerli olduğu saptanmıştır (Jin Zhang, Puvenna, & Janigro, 2016).

2.1.9. Travmatik beyin hasarı tanısında biyobelirteçlerin kullanımı

TBH tanısında kullanılan BT ve MRG'nin neden olduğu radyasyon ve maliyet artışına bağlı olarak gerek tanıda gerekse prognozu öngörmede çeşitli biyobelirteçlerin kullanımı önerilmektedir. Literatürde yer alan çalışmalarda; serum ve serebrospinal sıvıda ölçülmesi önerilen bu biyobelirteçlerin hem travma şiddeti hem de kognitif fonksiyonlarla ilişkilendirildiği görülmektedir (Dadas, Washington, Diaz-Arrastia, & Janigro, 2018).

TBH bölgesi ve hasarın mekanizması (akut aksonal hasar, akut nöronal hasar, amiloid ilişkili süreçler, akut astroglial hasar ve nöroinflamasyon) ile değişen

oranlarda artış olduğu saptanmıştır (Anderson ve ark., 2020; Czeiter ve ark., 2020; Wang ve ark., 2018).

Akut astroglial hasarda, S100B ve Glial Fibriler Asidik Protein (GFAP) düzeylerindeki artış serebrospinal sıvı ve periferik dolaşımda saptanabilmektedir (Posti ve ark., 2019; Shahim ve ark., 2020).

S100B beyinde esas olarak astrositlerde eksprese edilen ve ekstrasellüler ortama salınan Ca^{++} bağlayıcı bir proteindir. Hem nöroprotektif hem de nörodejeneratif etkileri mevcuttur. Akut nöronal hasarda ekspresyonu ve salınımı artmaktadır (Michetti ve ark., 2019).

S100B astrositlere ait bir protein olarak kabul edilse de oligodendrosit ve periferik hücrelerde (kondrosit ve adipozid gibi) de bulunabilmektedir (Olsson, Zetterberg, Hampel, & Blennow, 2011). GFAP ile birlikte periferik dolaşımdan alınan kanda düzeyleri ölçülerek; GKS ve radyolojik bulgularla birlikte TBH ağırlığını saptamada kullanılmaktadırlar (Zetterberg, Smith, & Blennow, 2013).

Nöron Spesifik Enolaz (NSE), Alfa II Spektin ve Ubikutin Karboksi -Terminal Hidrolaz 1 (UCH-L1), TBH'da yeralan akut nöronal hasarı gösteren diğer biyobelirteçlerdir. Ağır TBH varlığında, hem ventriküler serebrospinal sıvıda hem de periferik dolaşımda artan NSE miktarının; daha düşük GKS ve mortalite artışı ile ilişkili olduğu görülmektedir (Czeiter ve ark., 2020; Schober ve ark., 2014).

Nöronlardan salınan UCH-L1 ve Alfa II Spektin yıkım ürünlerinin artışının da TBH olan hastalarda travma ciddiyeti ile ilişkilendirildiği ve erken dönemde yükselmeye başladığı görülmektedir (Jin Zhang ve ark., 2016).

Akut aksonal hasar ile ilişkili biyobelirteçler arasında ise; Tau proteinleri, Nörofilament Hafif Peptid (NFL) ve Fosforile Nörofilament Ağır Peptid (NFH) yer almaktadır. Ağır TBH olması durumunda Tau proteini, NFL ve NFH düzeyinin arttığı görülmekte olup bu durumun lezyon boyutu, yaralanmanın ciddiyeti ve klinik sonuçlarla ilişkili olduğu saptanmıştır (Czeiter ve ark., 2020; Shahim ve ark., 2020; Jin Zhang ve ark., 2016).

2.1.10. Travmatik beyin hasarında tedavi yaklaşımları

TBH klinik tedavi yaklaşımları; hastane öncesi dönemde yapılan, havayolunu korumaya yönelik yaklaşımlar, sistemik oksijenizasyon ve serebral perfüzyonun sağlanmasına ek olarak farmakolojik ajanların tedaviye eklenmesi ile oluşturulan kombine tedavi protokollerinden oluşmaktadır (Picetti ve ark., 2017).

Tedavi yaklaşımları arasında;

Başın 30°'lik açı ile elevasyonu; beyin omurilik sıvısının intrakraniyal alandan spinal alana kaymasına, serebral venöz dönüşün kolaylaşmasına ve kafa içi basıncın düşmesine yol açmaktadır (Galgano ve ark., 2017).

İntrakraniyal basıncın monitorizasyonu, ağır TBH olması durumunda en önemli tedavi yaklaşımlarından birisidir. Artmış kafa içi basınç varlığı, serebral perfüzyonun azalmasına, iskemiye ve beyin dokusunda herniasyona neden olmaktadır (Cook ve ark., 2020; Khellaf, Khan, & Helmy, 2019).

Vücut sıcaklığı artışı; hipertansiyon ve vazodilatasyona yol açarak serebral kan akımını arttırmakta ve kafa içi basıncı yükseltmektedir. Her 1°C'lik artış ile, metabolik hızın %10-13 oranında arttığı saptanmış olup vücut sıcaklık artışının kontrol altına alınması önem taşımaktadır.

Hipertansiyon ise intrakraniyal basıncı arttırmakta ve doğrudan beyin ödemeine neden olabilmektedir. Sedasyon ile sistemik hipertansiyonun kontrolünü sağlanabilirken, antihipertansif kullanımı ile serebral kan akımını artıran vazodilatör ajanlardan kaçınılmalı ve sempatolitik ajanlar öncelikle tercih edilmelidir (Jha, Kochanek, & Simard, 2019). Sonuç olarak hipertansiyon kontrollü biçimde önlenmeli ve serebral kan akımındaki azalmanın, kafa içi basınç artışı sendromu (KİBAS) kadar zararlı olduğu unutulmamalıdır (Galgano ve ark., 2017).

Ağır TBH olan hastalarda %15-20 oranında nöbet görülmektedir. Nöbet hem serebral metabolik hızı hem de intrakraniyal basıncı arttırmaktadır. TBH ile ilişkili kılavuzlarda 1 hafta boyunca anti epileptik kullanımının erken dönemde nöbetlerin oluşmasını önlediği görülmektedir (Galgano ve ark., 2017).

Hiperozmolar tedavi, TBH'de son derece önemli olup, Weed ve McKibben tarafından ilk kez 1919 yılında ozmoterapinin etkinliğini hayvanlarda gösterilmiş ve intravenöz hipertonic solüsyonla beynin %30 kadar küçüldüğünü ortaya konulmuştur (Weed & McKibben, 1919).

1960'lı yıllarda mannitolün intrakraniyal basıncı düşürdüğü saptanmış ve o dönemden bu yana tercih edilen hiperozmolar ajan haline gelmiştir. Mannitol ozmotik etkisiyle ekstravaze sıvıyı damar içine çekmekte ve renal atılımını sağlamaktadır (Orban & Ichai, 2007). Mannitolün kafa içi basıncı 1-5 dakika içinde azalttığı ve etkisinin altı saate kadar sürdüğü gösterilmiştir. 1 g/kg yüklemesi yapıldıktan sonra her altı saatte bir 0.25 g/kg dozundan idame ettirilmelidir. Kritik durumlarda uygulanan yüksek doz mannitol, düşük doza göre daha etkili bulunmuştur (Huang, Yang, Ye, He, & Wang, 2020).

Hiperventilasyon, intrakraniyal basıncın kontrolünde yaygın olarak kullanılan bir tedavi olup hipokapniye yol açmaktadır. TBH'ye bağlı KİBAS'da solunum düzensizliği ve buna bağlı hipoksi-hiperkapni sık görülmekte olup etkin bir KİBAS tedavisi için hipoksi önlenmeli, PaCO₂ düzeyi ise 30-35 mmHg arasında tutulmalı ve bu şekilde vazokonstriksiyon ile serebral kan akımının düşürülmesi hedeflenmektedir. PaCO₂ değerinin 26-30 mmHg arasında tutulduğu agresif hiperventilasyon ise kısa süreli uygulanmalı ve akut nörolojik kötüleşme veya herniasyon durumu dışında tercih edilmemelidir (Gouvea Bogossian, Peluso, Creteur, & Taccone, 2021).

Cerrahi yöntemler; epidural veya subdural hematoma bağlı kitle etkisi olduğunda veya kontüzyon varlığında tercih edilmektedir. Dekompresif kraniyektomi ise; akut subdural hematoma ve beraberinde olan ağır TBH varlığında tercih edilen bir yöntem olup klinik ve deneysel çalışmalar için etkinliği gösterilmiştir (Chen, Qian, Zhu, Yang, & Wang, 2021; Hawryluk ve ark., 2020).

2.1.11. Nöroprotektif tedavi yaklaşımları

TBH patofizyolojisinde yer alan primer ve sekonder nöron kaybı klinikte değişen derecelerde ortaya çıkan nörolojik defisitlerle görülmektedir. Bu amaçla yapılan deneysel ve klinik çalışmalarla nöronal hasarın düzeyi azaltılmaya çalışılırken nöroprotektif tedavi yaklaşımları gündeme gelmektedir (Xiong ve ark., 2013). TBH'yi

takiben meydana gelen hücrel hasar patogenezinde intraselüler Ca^{++} artışı önemli bir yer tutmaktadır. L tipi ve N tipi kalsiyum kanal blokörlerinin kullanımını ile artan kalsiyum miktarının nötralize edilmesi ve hücrel hasarın azaltılması hedeflenmektedir (Galgano ve ark., 2017).

1984 yılında yapılan bir çalışmada, nimodipinin beyin perfüzyonu ve nöronal hasar üzerinde nöroprotektif etkisi olduğu açıklanmıştır. Nimodipin L tipi kalsiyum kanal blokörü olup; subaraknoid kanamalı hastalarda prognoza olumlu yönde etki etmektedir (Abdoli, Rahimi-Bashar, Torabian, Sohrabi, & Makarchian, 2019; Langham, Goldfrad, Teasdale, Shaw, & Rowan, 2003).

Zikonotid (SNX-111); N tipi kalsiyum kanal blokörü olup TBH sonrası 15. dakika ile 6 saat içerisinde verilmesinin mitokondriyal fonksiyonlarda iyileşme sağladığı, ancak yan etki olarak hipotansiyona yol açtığı görülmektedir (Xiong, Mahmood, & Chopp, 2009).

N tipi kalsiyum kanal blokörleri arasında yer alan SNX-185 ise travma sonrası 24 saat sonra hipokampal CA2 ve CA3 alanlarına enjekte edildiğinde nöroprotektif etki gösteren bir diğer ilaçtır (Xiong ve ark., 2009).

Magnezyum; NMDA reseptörleri, kalsiyum kanalları ve nöron membranları üzerinden etki eden terapötik etkili bir ajandır. Deneysel çalışmalarda; TBH sonrası meydana gelen kognitif ve sensorimotor fonksiyonlarda iyileşme sağladığı görülmüştür (Galgano ve ark., 2017).

Parkinson hastalığı tedavisinde kullanılan ve dopamin agonisti olan Amantadin; frontal lobda NMDA reseptör antagonisti olarak etki etmektedir. Bu sayede TBH akut fazında nöronları glutamat eksitotoksitesine karşı korumaktadır (Galgano ve ark., 2017).

Bradikinin beta 2 reseptör blokörleri; kinin-kallikrein sisteminin etkisini bloke ederek bradikinin salınımını inhibe etmekte ve bu sayede TBH sonrası ortaya çıkan nöronal hasarı önlemektedirler (Albert-Weissenberger, Mencl, Hopp, Kleinschnitz, & Sirén, 2014).

Anatibant, peptid olmayan, selektif bradikinin beta 2 reseptör antagonisti olup sekonder hasarın inflamatuvar cevabının ve serebral vazojenik ödem oluşumunun önlenmesinde etki etmektedir (Roberts & Shakur, 2009).

Progesteron, steroid yapıda bir hormon olup yumurtalıklarda, plasentada, adrenal bezde ve beyin dokusunda sentezlenmektedir. Beyinde oligodendrositlerde üretilmesi ile nöronal homeostaza katkıda bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda TBH sonrası infüzyon halinde verilmesi ile; kan beyin bariyerinin korunması, serebral ödemin oluşumunun engellenmesi, inflamatuvar cevabın down-regülasyonu, hücre sel nekroz ve apoptozun sınırlandırılması ile etki ettiği görülmektedir (Espinoza, Wright, & Glenn, 2011).

Metilfenidat, uyarıcı etkileri olan dopamin ve noradrenalin agonistidir. Ekstraselüler dopamin geri alımını azaltarak, dopamin düzeyinin düşük olmasını sağlar ve bu mekanizma ile TBH sonrası ortaya çıkan kognitif defisitlerin tedavisinde kullanılmaktadır (Levin ve ark., 2019).

Eritropetin, 30kD ağırlığında bir glikoprotein olup hematopoetik progenitör hücrelerin farklılaşmasını sağlamaktadır. Yapılan çalışmalarda TBH sonrası; antioksidan, antiödematöz ve antiinflamatuvar etkilerinin de olduğu saptanmıştır (Galgano ve ark., 2017).

Statinler, serebral kan akımını, sinaptik plastisiteyi ve anjiogenezi arttırmakta iken nöronal inflamasyonu, apoptozis ve eksitotoksik hücre ölümünü ise azaltarak etki göstermektedirler (Wible & Laskowitz, 2010).

Deneysel bir çalışmada kortikal kontüzyon sonrası Simvastatin uygulaması ile; TLR-4 protein ekspresyonunun azaldığı ve travma sonrası akut ve subakut dönemde IL-1 β , TNF- α , IL-6 ve ICAM düzeyinin azaldığı görülmüştür (Chen ve ark., 2009).

Otokrin ve parakrin bir hücre sel ajan olan Nitrik Oksit (NO), normal fiyolojik koşullar ile birçok patofizyolojik durumda homeostazın sürdürülmesinde önemli bir etkidir. TBH sonrası siklaz aktivasyonu, siklik Guanozin Monofosfat (cGMP) oluşumu, endotel hücrelerinde ve motor nöronlarda proliferasyon, anjiogenez ve nöroenezin aktive olması ve nöroblast migrasyonunda artış üzerinden nöroprotektif etki göstermektedir (Tewari ve ark., 2020).

S100B proteini, glial hücreler tarafından üretilen kalsiyum bağlayıcı bir protein olup nöronlarda doza bağımlı etki göstermektedir. Düşük dozlarda nöroprotektif etki gösterirken, yüksek dozlarda ise nöroinflamasyonu artırıp nöral sağkalımı azaltmaktadır (Galgano ve ark., 2017).

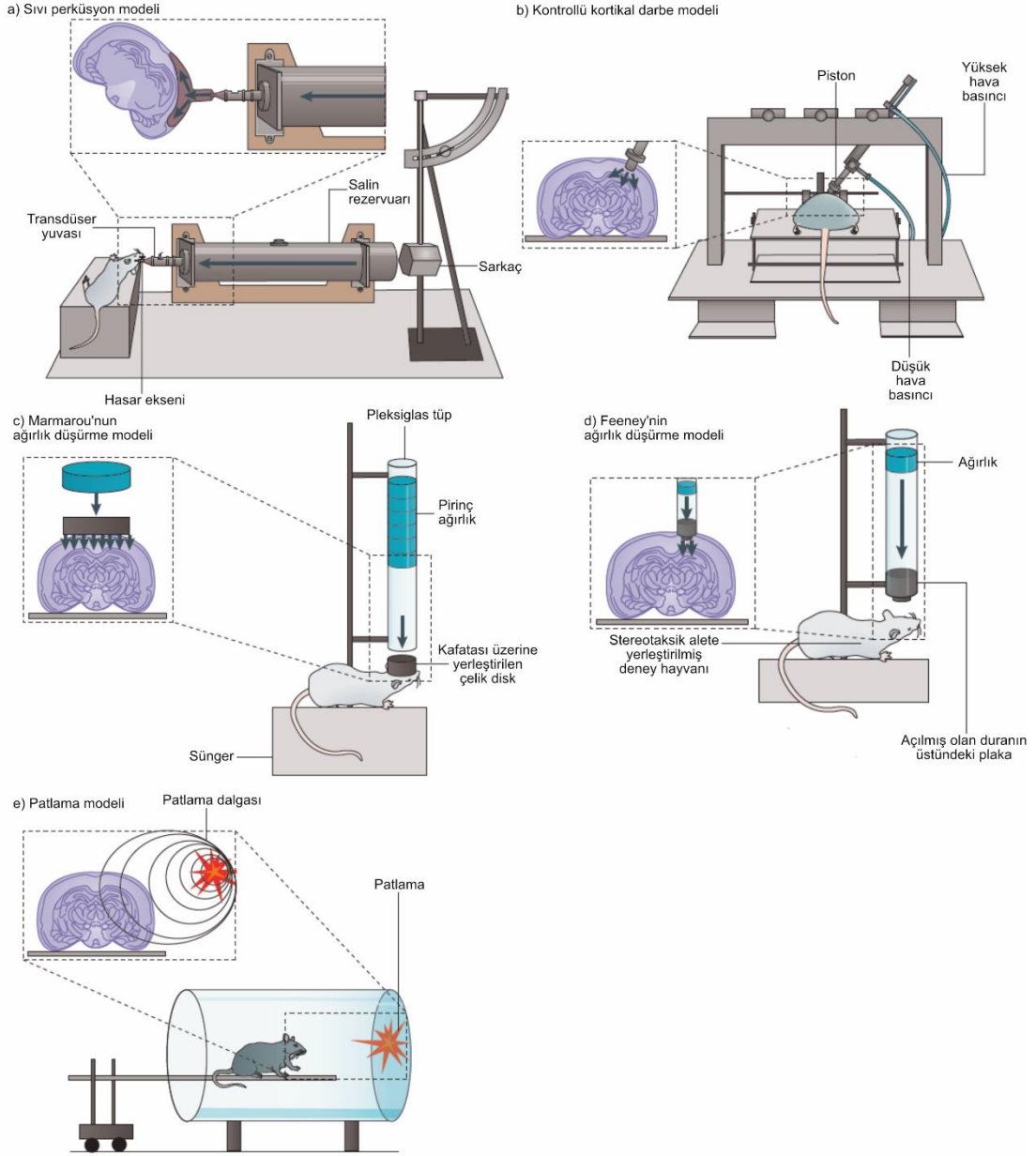
Mezenkimal kök hücreler; kemik iliği, umbilikal kord ve adipoz dokudan izole edilebilmekte olup TBH sonrası verilmesi ile büyüme faktörlerinin salınımı aracılığıyla; nörojenezi, anjiogenezi ve immunregülasyonu arttırdığı saptanmıştır (Galgano ve ark., 2017). Song ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ise; deneysel ağır TBH modelinde hafif hipotermi ve sıcaklık duyarlı mezenkimal kök hücre tedavi kombinasyonu uygulanması sonucunda, nöronal apoptozisin, S100beta, Nöron spesifik enolaz (NSE), Laktat dehidrogenaz (LDH), Kreatin kinaz (CK) ve kan glukoz düzeylerinin azaldığı ve nörolojik fonksiyonların daha hızlı geri dönüşünün sağlandığı görülmektedir (Song ve ark., 2020).

2.2. Travmatik beyin hasarında deneysel modeller

TBH ve takip eden klinik ve fizyopatolojik süreçler; primer yaralanmanın yeri, ciddiyeti ve travma oluş mekanizmasına bağlıdır. TBH için kullanılan deneysel modeller ile yaralanma şeklinde standardizasyon yaratılırken, yaş, cinsiyet, genetik faktörler ve diğer yaralanma parametrelerinin kontrol altında tutulması hedeflenmektedir (Xiong ve ark., 2013).

TBH'deki fizyopatolojik süreçlerin açıklamak için birçok hayvan modeli geliştirilmiştir. Hernekadar domuz, köpek ve koyun benzeri hayvanlar insanlara fizyolojik açıdan daha çok benzeseler de, rodentler bu amaçla (uygun maliyet, küçük boyut, ölçümlerinde standardizasyon olması sebebi ile) tercih edilmektedirler (Cernak ve ark., 1996).

TBH deneysel modellerinde, erken dönem beyin hasarının biyomekanik yönleri incelenmiş olup, günümüzde ise kafa travması sonrası gelişen komplike moleküler kaskadları anlamaya yönelik modeller üzerinde deneyler yapılmaktadır. Bu amaçla en sık olarak; sıvı perküsyon modeli, kontrollü kortikal darbe modeli, patlama modeli ve ağırlık düşürme modeli kullanılmaktadır (Şekil 3) (Xiong ve ark., 2013).



Şekil 3: TBH deneysel modelleri (Xiong ve ark., 2013)

2.2.1. Sıvı perküsyon modeli

Bu modelde, sıvı rezervuarının pistonunun pendulum ile itilmesi sonucu hasar meydana gelmektedir (Lippert-Grüner ve ark., 2007).

Bu sayede merkezi bregma ve lambda arasında, orta hat veya parietal kemik üzerinden lateral olarak yapılan kraniyotomi ile sıvı basıncının intakt olan dura tabakasına basınç uygulaması sağlanmaktadır. Perküsyon sayesinde beyin dokusunda

deformasyon meydana gelmekte olup hasarın büyüklüğü basıncın kuvveti ile ilişkilendirilmektedir (Dixon, Kraus, ve ark., 1999; McIntosh ve ark., 1989; Tracy K. McIntosh, Noble, Andrews, & Faden, 1987).

İnsanlarda meydana gelen orta-ağır TBH vakalarının; beraberinde kafatası kırığı ve giruslarda kontüzyon olması sebebi ile bu model üzerinde gösterilme imkânı bulunmamakta ancak intrakraniyal kanama, beyin ödemi ve ilerleyici gri madde hasarı benzeri durumlar bu model üzerinde gösterilebilmektedir (Xiong ve ark., 2013).

Sıvı perküsyon modeli; TBH çalışmalarında çok sık kullanılmaktadır. Sıçanlarda, fokal kortikal kontüzyon ve diffüz subkortikal nöronal hasar kombinasyonu yaratmakta olup, darbeden sonraki dakikalar içinde meydana gelmekte, 12 saat içinde nöron kaybına yol açmakta ve 7 gün boyunca başka beyin bölgelerine genişleme göstermemektedir (Hicks, Soares, Smith, & McIntosh, 1996). Bu modelin avantajları; yaralanma şiddetinin ayarlanabilmesi, uygulanım kolaylığı ve kafatasında kırık olmaması iken dezavantajı ise diğerlerine kıyasla daha yüksek mortalite oranı olmasıdır (Cernak, 2005).

Sıvı perküsyon modeli, hasarın biyomekanik olarak kontrolüne yalnızca pendulum boyunun ayarlanabilmesi ile izin vermektedir. Kabadi ve ark. tarafından geliştirilen ve darbenin basıncı ile bekleme süresini kontrol etme imkanı sağlayan bir düzenek ile, deneyler arasındaki farklılıkların azaltılması sağlanmaktadır (Xiong ve ark., 2013).

Sıvı perküsyon modeli, TBH ilişkili nöronal hücre ölüm mekanizmalarının çalışmalarında kullanılmakta olup, orta hat sıvı perküsyon hasarı modeli tercih edilmekte ve bu sayede spor yaralanmaları ve patlamalar ile ilişkili diffüz beyin hasarı modeli çalışılmaktadır.

2.2.2. Kontrollü kortikal darbe modeli

Kontrollü kortikal darbe modeli ile pnömatik veya elektromanyetik bir cihaz kullanılarak sağlam dura tabakası üzerine sert bir darbe olması sağlanmaktadır (O'Connor, Smyth, & Gilchrist, 2011). Bu model ile; kortikal doku kaybı, akut subdural hematoma, aksonal hasar, konküzyon, kan beyin bariyeri disfonksiyonu ve koma tablosu modeli çalışılabilmekte olup klinikte spor yaralanmaları ile ilişkili

TBH'yi taklit etmektedir (Lighthall, 1988; Lighthall, Goshgarian, & Pinderski, 1990; Smith ve ark., 1995).

Kontrollü kortikal darbe, dura üzerine tek taraflı kraniotomi (bregma ve lambda arasından) üzerinden uygulanmakta ve altta yatan kortekste deformasyon olması sağlanmaktadır (Xiong ve ark., 2013).

Hall ve ark. tarafından yapılan çalışmada; kontrollü kortikal darbe TBH modeli yapılmış ve hasarın akut kortikal, hipokampal ve talamik dejenerasyona yol açabileceği görülmüştür (Hall ve ark., 2005).

Bu modelin avantajları arasında; zaman, hız ve darbe derinliği gibi faktörlerin kontrol edilebilmesi yer almakta olup bu sayede TBH ilişkili biyomekanik çalışmalarını için avantajlı olmaktadır. Buna ek olarak rebound yaralanma ihtimali bu modelde bulunmamaktadır. Beyin atrofisine yol açabilen kognitif bozukluklar, serebral kan akımında azalma ve davranışsal testlerde bozuklukların olması ise modelin dezavantajları olarak saptanmıştır (Dixon, Kochanek, ve ark., 1999; Xiong ve ark., 2013).

Kontrollü kortikal darbe modeli öncelikle fokal hasara yol açmakta takiben geniş bir kortikal kayıp, hipokampus ve talamik hasar, sitotoksik ve vazojenik beyin ödemi ve yüksek kafa içi basınç oluşturmakta böylece insan ağır kafa travması modellerini taklit etmektedir (Marklund & Hillered, 2011).

2.2.3. Patlama hasarı modeli

Bu model; santral sinir sistemi üzerine, patlama dalgalarının etkinliği araştırmak için geliştirilmiş olup özellikle askeri personelin maruz kaldığı ve TBH tanısı konulan yaralanmalar için model olmuştur. Patlama etkisinin simülasyonu için, basınç etkili şok tüpü kullanılmakta ve diffüz beyin hasarı yaratılmaktadır.

Günümüzde patlamanın yarattığı hasar ile meydana gelen fonksiyonel kayıplar temel sağlık sorunu olsa da deneysel modellerde daha çok doku hasarlanması üzerine çalışılmaktadır (Xiong ve ark., 2013).

2.2.4. Ağırlık düşürme modeli

Bu modelde, kafatası üzerine serbest düşme ile belirli bir miktar ağırlık düşürülmektedir. Yaralanmanın şiddeti; ağırlık miktarı ve yükseklik ile değiştirilebilmektedir.

Feeney ağırlık düşürme modelinde; kraniyotomi aracılığıyla, intakt dura tabakasının bir bölgesine ağırlık düşürülmekte ve kortikal kontüzyona yol açmaktadır (Feeney, Boyeson, Linn, Murray, & Dail, 1981).

Shohami ağırlık düşürme modelinde; kafatasının bir bölgesine ağırlık düşürme uygulanmakta olup deney hayvanının kafası sert bir yüzeye sabitlenmektedir (Shohami, Shapira, & Cotev, 1988).

Marmarou'nun impakt akselerasyon modeli sonucu oluşan diffüz aksonal hasar ise; insanlarda görülen düşmeler ve motorlu taşıt kazaları sonucu oluşan TBH'yi yansıtmaktadır. Bu modelde pleksi materyalden yapılmış bir tüpten farklı ağırlıklar serbest düşme ile bırakılmaktadır. Deney hayvanlarına; lambda ve bregma arasına orta hatta, paslanmaz çelik metal disk yerleştirilmekte ve bu sayede kafatasında kırık olması önlenmekte ve hasarın diffüz nitelikte olması sağlanmaktadır. Bu modelde deney hayvanı köpük bir zemin üzerine yerleştirilmekte ve metal diskin üzerine ağırlık bırakılmaktadır (Marmarou ve ark., 1994).

Marmarou modeli ile; bilateral olarak nöronlarda, aksonlarda ve dendritlerde hasar oluşturulurken beynin; korpus kallosum, internal kapsül, optik traktus ve beyin kökü tutulmaktadır. Buna ek olarak motor ve kognitif defisitler de ortaya çıkmaktadır (Marmarou ve ark., 1994).

Modelin avantajları; kolay uygulanabilirliği ve insanlarda görülen TBH taklit edebilmesi iken, dezavantaj olarak ise yaratılan hasarın şiddetinin yüksek olması görülmektedir (Xiong ve ark., 2013).

2.3. Terapötik Hipotermi

2.3.1. Vücut sıcaklığının düzenlenmesi

Vücut sıcaklığının homeostatik kontrolü yaşamın devamı için son derece önemli olup, pozitif ve negatif geribildirim sistemleri ile kontrol edilmektedir. Üç aşamadan oluşan termoregülasyon sürecinde; afferent uyarıların alınması, santral regülasyon ve efferent uyarıların oluşturulması yer almaktadır (Sessler, 2008).

Perifer dokulardan uyarıları alan duysal nöronlar sıcaklık ve soğuk ile uyarılmaktadır. Bu nöronlara ait hücre gövdeleri; trigeminal ganglion ve dorsal kök ganglionlarında bulunmakta olup aksonları 2 bölüme ayrılmaktadır. Bir kısmı cilt ve visseral yapıları innerve ederken, diğer kısım ise spinal kordun dorsal boynuzunu veya beyin sapındaki spinal trigeminal çekirdeği innerve etmektedir. TRPM8; termoregülasyondaki primer periferik reseptör olup 10-28°C ile ve kimyasal ajanlarla (mentol, isilin) aktive olmakta iken TRPA1 ise <17°C sıcaklıklarda ve buna ek olarak elektrofiller, hardal yağı ve alil izotiyosiyanat ile aktive olmaktadır (Pan ve ark., 2018).

TRPV1, TRPV3, TRPV4 periferik yerleşim gösteren reseptörler olup; TRPV1 yaklaşık olarak 30°C'de, TRPV3 32°C'de, TRPV4 ise 34°C'de aktive olmaktadır. TRPV1'in santral yerleşim gösteren alt türü ise kapsaisin ile aktive olmaktadır (Tan & Knight, 2018; Zheng & Wen, 2019).

Santral regülasyonda hipotalamusta yer alan preoptik alan rol oynamaktadır. Preoptik alan anterior komissür ve optik kiazmanın arasında yer almakta olup sıcaklık artışı durumunda terleme, vazodilatasyon ve soğuğa yönelme davranışını yönetmektedir. Bu bölgenin soğutulması durumunda ise vazokonstriksiyon ve titreme şeklinde cevap ortaya çıkmaktadır. Preoptik alan cilt, vissera ve spinal kordda bulunan termoreseptörlerden çıkan sinyalleri toplamakta ve entegre ederek, termoregülatuar cevabın ortaya çıkmasını sağlamaktadır (Tan & Knight, 2018). Efferent uyarıların oluşturulması ise terleme, kutanöz vazokonstriksiyon ve kahverengi adipoz dokunun metabolizması ile olmaktadır.

Kahverengi adipoz doku özellikle memelilerde ve yeni doğanlarda termoregülasyonu sağlamaktadır. Yetişkinlerde kahverengi yağ dokusu servikal,

supraklavikular, aksillar, paravertebral, mediastinal abdominal bölgenin üst kısmında bulunmaktadır. Uncoupling protein 1 (UCP1) kahverengi adipoz dokunun belirleyici proteindir ve ATP sentezinden oksidatif fosforilizasyonu durdurarak enerjinin ATP yerine ısı olarak açığa çıkmasını sağlamaktadır (Sessler, 2008).

2.3.2. Vücut sıcaklığının ölçülmesi

Vücut sıcaklığı kavramı içerisinde; merkez sıcaklık ve periferik sıcaklık tanımlamaları yer almaktadır. Merkez sıcaklık; termoregülatuar sistem tarafından düzenlenmekte olup derin vücut dokuları ve yüksek bazal metabolizmaya sahip organların sıcaklığını göstermektedir. Merkez sıcaklıkta meydana gelen artışlar beyin, spinal kord ve iç organlarda yer alan reseptörler tarafından algılanmakta ve uygun şekilde cevap verilerek sıcaklık kontrolü sağlanmaktadır. Periferik sıcaklık ise, cildin kan akımından etkilenmekte, merkez sıcaklığın ve çevre sıcaklığının artışı ile artmakta olup genellikle merkez sıcaklıktan 4°C daha düşük olarak ölçülmektedir (Tansey & Johnson, 2015).

Vücut sıcaklığının ölçümünde oral bölge, aksilla, boyun, rektum, vajen, özefagus, dış kulak yolu, mesane, toraks ve alın bölgesi kullanılabilir. Wunderlich tarafından 25.000 hastadan ölçüm ile yapılan bir çalışmada aksilladan ölçülen normal sıcaklık 37°C olup 36.2°C ve 37.5°C arasında değiştiği saptanmıştır (Wunderlich & Woodman, 1871).

Sund-Levander ve ark.'nın 2002 yılında yaptığı bir çalışmada vücut sıcaklığı ölçümünde normal değer aralıkları oral sıcaklık: 33.2-38.2°C, rektal sıcaklık: 34.4-37.8°C, timpanik sıcaklık: 35.4-37.8°C ve aksiller sıcaklık: 35.5-37.0°C olarak bulunmuştur. Vücut bölgelerine göre bakıldığında ise; rektal sıcaklık oral sıcaklıktan 0.27-0.38°C daha fazla ölçülmekte iken, aksiller sıcaklık da oral sıcaklıktan 0.55°C daha az olarak ölçülmektedir (Sund-Levander, Forsberg, & Wahren, 2002).

2.3.3. Hipotermi / Terapötik hipotermi tanımı

Hipotermi; vücut merkez sıcaklığının 36°C'nin altında olması olarak tanımlanmaktadır.

Terapötik hipotermi ise vücut merkez sıcaklığının kontrollü bir şekilde 36°C'nin altına indirilmesi olarak tanımlanmaktadır. Terapötik hipotermi

dereceleri; hafif (34.0-35.9°C), orta (32.0-33.9°C), orta dereceli derin (30.0-31.9°C) ve derin hipotermi (<30.0°C) olarak sınıflandırılmaktadır (So, 2010).

2.3.4. Tarihçesi ve klinikte kullanımı

Hipotermi ile ilgili en eski kayıtlar 5000 yıl öncesine ait olup Edwin Smith papirüslerinde yer almaktadır (Wang, Olivero, Wang, & Lanzino, 2006).

Tüm vücut soğutmasının solunum ve nabız gibi fizyolojik parametrelere etkileri ilk kez 1700'lü yıllarda John Hunter ve James Curry tarafından incelenmiştir (Guly, 2011). 20.yüzyılın başlarında Britton ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada; insanların çok daha düşük sıcaklıklara dayanıklı olabileceği sonucuna varılmıştır (Britton, 1930).

1930 ve 1940'lı yıllarda hipotermi terapötik amaçla; malignitelerde, ağrı tedavisinde, morfin bağımlılığında, lösemi ve şizofrenide kullanılmaya başlamıştır (Talbot, 1941). 1950'li yılların sonlarına doğru hipotermi ve yeniden ısıtmanın patofizyolojisi araştırılmış, kardiyak ve vasküler cerrahide kullanılmaya başlanmıştır (Guly, 2011).

Günümüzde yapılan deneysel ve klinik çalışmalar ile terapötik hipotermimin nöroprotektif etkisi TBH, kardiyak arrest, hipoksik iskemik ensefalopati (HIE), inme ve spinal kord yaralanmasında kanıtlanmıştır (Sun, Zhang, ve ark., 2019).

Xiao ve ark. tarafından 2002 yılında yapılan bir çalışmada, asfiksi sonrası kardiyak arrest oluşturulan sıçanlarda, arrest öncesi hipotermi (34°C, 1 saat) uygulamasının etkisi çalışılmıştır. Sonuç olarak, hipotermi uygulamasının beyin ödemini azalttığı, serebrospinal sıvı basıncını azalttığı ancak antioksidan süreçte etkili olan MPO aktivitesini etkilemediği görülmüştür (Xiao ve ark., 2002).

Lagina ve arkadaşları tarafından, bilateral karotis oklüzyonu ve hipotansiyon uygulanan ve geçici global beyin iskemisi yaratılan sıçanlarda, reperfüzyonu takiben IGF-1 ve hipotermi (32°C, 4 saat) kombine tedavisinin etkinliğini çalışılmıştır. Uygulanan kombine tedavinin 28 günlük takibinin sonunda, hipokampus CA1 piramidal nöronlarının yapısal fonksiyonlarını koruduğu görülmüştür (Lagina ve ark., 2013).

Lin ve ark. tarafından yapılan bir deneysel çalışmada da orta serebral oklüzyonunu takiben oluşturdukları iskemi modelinde, terapötik hipotermi (33°C, 72 saat boyunca) ve akupunktur kombine tedavisinin etkinliği çalışılmıştır. Kombine tedavi yaklaşımının MAPK/ERK yolağı üzerinden etki göstererek Bax düzeyini azalttığı, bcl-2 düzeyinin ise arttırdığı ayrıca serebral fonksiyonların arttığı, görülmüştür (Lin ve ark., 2017).

Laptook ve ark. tarafından, 168 yenidoğanın dahil edildiği çalışmada; HİE takiben doğumdan 6 ila 24 saat sonra başlatılan ve 96 saat boyunca uyguladıkları 33-34°C hipotermi tedavisi ile 18-22. ayda ölüm oranı ve sakatlık oranında azalma olduğu gösterilmiştir (Laptook ve ark., 2017).

2.3.5. Terapötik hipotermi indüksiyon metodları

Literatür ışığında araştırıldığında terapötik hipotermi indüksiyonunda en sık kullanılan yöntemler lokal ve genel hipotermi olarak sınıflandırılmaktadır (Sun ve ark., 2019).

2.3.5.1. Lokal hipotermi

Hasarlı bölgede hipotermik alanlar sağlanmasını ve rektal sıcaklığın 34-35°C'de tutulmasını hedeflemektedir. Ikeda ve ark. tarafından yapılan bir klinik çalışmada kardiyak arrest sonrası resusitasyon uygulanan hastalarda tüm vücut soğutma ve lokal soğutmanın etkileri karşılaştırılmıştır. Lokal hipotermi; soğutucu başlıklar kullanılarak yapılmış ve orta dereceli hipotermi (34°C, 24-48 saat boyunca) hedeflenmiştir. Sonuç olarak ise, resusitasyon sonrası dolaşimsal instabilitesi olan hastalarda tüm vücut soğutma ile benzer oranda nörolojik fonksiyonlarda düzelme sağladığı görülmüştür (Ikeda, Ikeda, Taniuchi, & Suda, 2012).

Wang ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ise kafa travması olan hastalarda soğutucu başlıklar kullanılarak orta dereceli hipotermi (34°C, 48-72 saat boyunca) oluşturulmuş ve kullanılan bu başlıkların hızlı ve selektif bir soğutma sağladığı, bradikardi gibi sistemik komplikasyonları en aza indirdiği ve acil serviste kullanımının güvenli olduğu sonucuna varılmıştır (Huan Wang ve ark., 2004).

Adelson ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada pediatrik yaş grubu TBH olan hastalarda soğutucu battaniyeler ile 48 saat boyunca orta dereceli hipotermi (32-33°C) oluşturulmuş ve TBH sonrası ilk 24 saatte hipotermi uygulanmasının mortaliteyi azalttığı, kognitif fonksiyonlarda düzelmeye sağladığı ve güvenilir bir tedavi olduğu sonucuna varılmıştır (Adelson ve ark., 2005).

Bazley ve ark. tarafından spinal kord hasarı yaratılarak yapılan deneysel bir çalışmada, 2 saat süre ile genel hipotermi (32°C merkez sıcaklık) veya spinal kord üzerine lokal olarak orta dereceli hipotermi (30°C) uygulaması yapılmıştır. Genel hipotermi uygulamasında %70'lik etanol uygulaması sonrası fan ile soğutma yapılırken, lokal hipotermi peristaltik pompa yardımı ile soğuk suyun dolanımına izin verilerek sağlanmıştır. Sonuç olarak spinal kord yaralanmalarında, daha uzun süreli tedavi gereksinimi olması durumunda lokal hipoterminin daha uygun olacağı sonucuna varılmıştır (Bazley, Pashai, Kerr, & All, 2014).

Bennet ve ark. tarafından deney hayvanları üzerinde yapılan hipoksik beyin hasar modelinde, kafatası üzerinden yapılan lokal soğutma ile hipotermi (29-33°C, 72 saat boyunca) oluşturulmuş ve hipotermi uygulanan grupta; fetal kalp atım hızının azaldığı, ortalama arteriyel basıncın azaldığı, karotid arterde kan akımının arttığı, gri cevherde ve beyaz cevherde kaspaz-3 sentezleyen hücrelerin azaldığı görülmüştür (Bennet ve ark., 2007).

Liu ve ark.'nın orta serebral arter oklüzyonu uyguladıkları iskemi-reperfüzyon hasarı modelinde 2 saat boyunca yapılan hipotermi uygulamasının (33°C) nöroprotektif etkisini nöronal apoptotik yollar üzerinden, p53 geninin apoptozisi stimüle eden proteinlerinin inhibitörü (iASPP) düzeyini artırarak yaptığı ve buna ek olarak bax ve kaspaz-3 düzeyini azalttığı görülmüştür (Liu ve ark., 2018).

2.3.5.2. Genel hipotermi

Genel hipotermi uygulamasında; yenidoğan yoğun bakım ünitelerindeki uygulamada 32-34°C rektal sıcaklık hedeflenmekte ve orta dereceli sistemik hipotermi yaratılması sağlanmaktadır (Jacobs ve ark., 2011). Bu amaçla kullanılan yöntemler; fiziksel ve farmakolojik olarak hipotermi sağlayan yöntemler olarak gruplandırılmaktadır.

Fiziksel hipotermi sağlayan yöntemler; yüzey soğutucu cihazlar ve endovasküler soğutma olarak gruplandırılmaktadır. Soğutucu battaniyeler, hidrojel kaplı pedler, buz kalıpları, pedler ve soğutucu yelekler yüzey soğutucu cihazlar grubunda yer almaktadır. Endovasküler soğutma ise; soğuk %0.9 NaCl ve Ringer solüsyonunun intravenöz verilmesi ile sağlanmaktadır (Kafka ve ark., 2020).

Jacobs ve ark. tarafından yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde yürütülen bir çalışmada, HİE tanısı olan yenidoğanlarda, tüm vücut soğutma ile orta dereceli hipotermi (33.5°C, 72 saat boyunca) uygulanmış ve sonuç olarak 2 yıl sonrası dönemde ölüm oranlarında ve sensörinöral fonksiyon bozukluklarında azalma saptanmıştır (Jacobs ve ark., 2011).

Sahankaran ve ark. tarafından, HİE tanısı alan yenidoğanlarda yapılan bir çalışmada; tüm vücut soğutma ile 72 saat süre ile uygulanan hipotermi (33.5°C) 18-22 ay sonrasında ölüm ve sakatlık oranını azaltarak nöroprotektif etki gösterdiği kanıtlanmıştır (Shankaran ve ark., 2005).

Azzopardi ve ark. tarafından yürütülen çok merkezli TOBY çalışmasında, HİE sebebi ile yoğun bakımda takip edilen yenidoğanlara tüm vücut soğutma ile hipotermi (33-34°C, 72 saat boyunca) uygulanmış ve sonuç olarak nöronal fonksiyonlarda gelişme olduğu saptanmıştır (Azzopardi ve ark., 2008).

Ok ve ark. tarafından yapılan ve deney hayvanlarında spinal kord yaralanması meydana getirilen bir çalışmada genel olarak uygulanan orta dereceli hipotermi (32°C, 48 saat boyunca) ve lokal olarak uygulanan orta dereceli hipotermi (28°C, 48 saat boyunca) etkisi karşılaştırılmıştır. Genel uygulanan hipotermi; fonksiyonel iyileşmeyi hızlandırdığı, kaspaz-3, kaspaz-8, kaspaz-9 düzeyini azaltarak daha yüksek oranda antiapoptotik ve p38 MAPK düzeyini azaltarak ise daha yüksek oranda antiinflamatuvar etki gösterdiği saptanmıştır (Ok ve ark., 2012).

Chatzipantelli ve ark. tarafından yapılan ve deney hayvanlarında spinal kord yaralanması meydana getirilen bir çalışmada, genel vücut soğutması ile oluşturulan hipotermi (32°C, 3 saat boyunca); MPO aktivitesini azaltarak posttravmatik enflamasyonu azalttığı görülmüştür (Chatzipantelli ve ark., 2000).

Pang ve ark. tarafından yapılan ve deneysel olarak spinal kord kontüzyonu meydana getirilen bir çalışmada, genel vücut soğutması ile 4 saat boyunca hipotermi (33°C) uygulamasının nörolojik fonksiyonlarda iyileşme sağladığı, gri ve beyaz cevher volümünü arttırdığı, nöronal hücrelerin korunmasını sağladığı ve daha hızlı iyileşme sağladığı görülmüştür (Lo ve ark., 2009).

Farmakolojik olarak hipotermi sağlayan ilaçlar; kannabinoidler, opioid reseptör aktivatörleri, nörotensinler, dopamin reseptör aktivatörleri, adenozin ve inhalasyon anestezikleridir (Kafka ve ark., 2020; Sun, Zhang, ve ark., 2019).

Gu ve ark. kontrollü kortikal darbe modeli ile TBH oluşturulan deney hayvanlarında, Nörotensin reseptör 1 agonisti enjeksiyonu ile orta dereceli hipotermi (32-35°C, 6 saat boyunca) oluşturmuştur. Farmakolojik hipoterminin; proapoptotik etkili MMP9 ve kaspaz-3 düzeyini azalttığı, antiapoptotik etkili bcl-2 ekspresyonunu arttırdığı, proinflatuar sitokinlerden olan TNF- α , IL-1 β ve IL-6 sentezlenmesini azalttığı görülmüştür (Gu ve ark., 2015).

Zhang ve ark., deneysel orta serebral arter oklüzyonu sonrası, dihidrokapsaisin ile 3 saat boyunca uygulanan hipotermi (31°C) oluşturmuş ve sonuçta nörolojik defisit ve serebral infarkt volümünün, bax ekspresyonunun ve kaspaz-3 düzeyinin azaldığı, antiapoptotik protein grubunda yer alan bcl-2 ve bcl-xl düzeyinin ise arttığı görülmüştür (Jun Zhang ve ark., 2018).

Farmakolojik ve fiziksel hipotermi oluşturma metodları karşılaştırıldığında her ikisinin de avantajları ve dezavantajları bulunmakta olduğu farmakolojik ajanların beyindeki termoregülatuar merkeze etki ederek daha etkili ve daha güvenli bir seçenek olabileceği ancak kombine olarak verilen tedavilerin daha hızlı hipotermi sağladığı, nörolojik defisitleri azalttığı ve apoptotik hücre ölümünü azalttığı sonucuna varılmaktadır (Sun ve ark., 2019).

2.3.6. Terapötik hipotermi aracılı nöroproteksiyonun etki mekanizmaları

Terapötik hipoterminin nöroprotektif etkileri kardiyak arrest (Hakim, Ammar, & Reyad, 2018), HIE (Yum ve ark., 2018) ve TBH olan hastalarda (Leng, 2018) gerek deneysel gerekse klinik çalışmalar ile gösterilmiştir.

Terapötik hipotermi uygulanması sonrasında nöronların metabolik hızı azalmaktadır. Buna ek olarak; glukoz depolanması artmakta, laktat üretimi azalmakta ve plazma gliserol, serbest yağ asidi ve ketoasid düzeyi artmaktadır. Meydana gelen bu metabolik değişiklikler ile doku ve hücrelerdeki pH ve ATP düzeyi korunarak homeostaza katkı sağladığı görülmektedir (Sun ve ark., 2019).

Nöronal hasarın oluşumunda serbest radikaller ve NO etkisinin olduğu saptanmıştır (Lewén, Matz, & Chan, 2000). Hipotermi ile superoksit ve lipid peroksidasyon ürünlerinin oluşumu engellenmekte ve bu sayede serbest radikal üretimi azaltılmaktadır.

Hendricks ve ark. tarafından yapılan bir deneysel çalışmada, iskemik böbrek hasarı modelinde hipotermi etkisi çalışılmış ve reaktif oksijen metabolitlerini azalttığı ve MDA düzeyinde artışa yol açtığı görülmüştür (Hendricks ve ark., 2019).

DeKosky ve ark. tarafından yapılan ve kontrollü kortikal darbe modeli ile TBH oluşturulan deneysel çalışmada; hipotermi ve sinir büyüme faktörü (NGF) kombine tedavisi uygulanması sonrası; hipokampusta saptanan katalaz ve GSH-Px aktivitesinde azalma SOD aktivitesinde ise artma görülmüştür (DeKosky ve ark., 2004).

Yenidoğan HİE modelinde yapılan bir deneysel çalışmada da resveratrol ve hipotermi kombine tedavisinin etkinliği araştırılmış ve hipotermi uygulanan grupta; MDA düzeyinde ve SOD aktivitesinde artma saptanırken, GSH-Px aktivitesinde azalma olduğu görülmüştür (Toader, Filip, Decea, & Muresan, 2013).

TBH'de; kompleman aktivasyonu ile nötrofil basamakları aktive olmakta ve proenflamatuar sitokinler (IL-1 β , IL-6, IL-8 ve TNF- α) artmaktadır. Hipotermi uygulaması ile enflamatuar cevabın baskılandığı ve anti-enflamatuar sitokinlerin arttığı görülmektedir (Hofstetter ve ark., 2007; Vitkovic, Maeda, & Sternberg, 2001; Yatsiv ve ark., 2002).

Deneysel olarak endotoksemi yaratılan bir modelde yapılan çalışmada, hipotermi uygulaması sonrası TNF- α düzeyinde azalma olduğu, IL-10 düzeyinde ise artma olduğu saptanmıştır (Hofstetter ve ark., 2007).

Liu ve ark.'nın yaptığı TBH deney modelinde; hipotermi uygulaması ile TNF- α , IL-6 ve IL-18 düzeyinde azalma olduğu saptanmıştır (Liu ve ark., 2016).

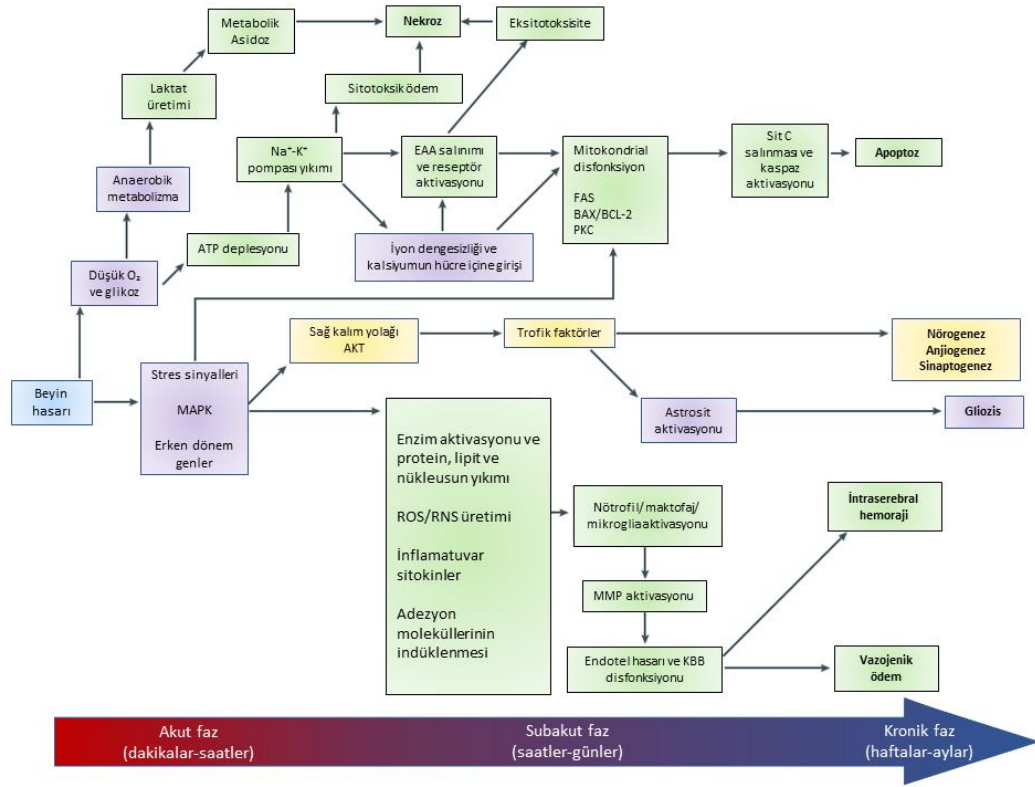
Lee ve ark. tarafından yapılan ve TBH uygulanan deneysel modelde ise, farmakolojik hipotermi uygulanması sonucu TNF- α ve IL-1 β düzeyinin azaldığı, antinflamatuar sitokinlerden olan IL-6 ve IL-10 düzeyinin ise arttığı görülmüştür (Lee ve ark., 2014).

Nöronal hasarda etkisi olduğu düşünülen bir diğer mekanizma ise eksitotoksik aminoasitlerin (glutamat) birikimidir. Yapılan çalışmalarda; hipotermi uygulaması ile aşırı miktarda glutamatın ekstrasellüler salınımı ve OH• üretimi azaltılmaktadır. Glutamat salınımindaki azalma ise; AMPA reseptörlerinin down-regüle olması ve bu sayede kalsiyum girişinin sınırlandırılması ve insan glial transporter proteininin (hGLT-1) artırılması mekanizması üzerinden olmaktadır (Globus, Alonso, Dietrich, Busto, & Ginsberg, 1995).

Ishikawa ve ark. ile Wakamatsu ve ark.'nın yaptığı deneysel spinal kord iskemi modeli çalışmalarında; hipotermi ile glutamat salımının önlendiği görülmüştür (Ishikawa & Marsala, 1999; Wakamatsu, Matsumoto, Nakakimura, & Sakabe, 1999).

Nishi ve ark. tarafından yapılan in vitro spinal kord iskemisi hücresel modelinde; hipotermi uygulanması ile eksitator sinaptik transmisyonun baskılandığı saptanmıştır (Nishi ve ark., 2007).

Hipotermi; tüm bu mekanizmalara ek olarak nöronal hücre apoptozisini de sınırlandırmaktadır. Orta dereceli hipotermi uygulaması ile intrensek ve ektrensek hücre apoptozisi etkilenmektedir (Şekil 4).



Şekil 4: Terapötik hipotermimin etkileri, yeşil kutucuklarda belirtilen süreçleri inhibe eder ya da baskılar, sarı kutucuklardaki süreçleri indükler, mor kutucuklar içindeki süreçler üzerine etkisi gösterilememiştir. (Neuroprotective mechanisms of hypothermia in brain ischaemia, Yenari 2012'den Türkçeleştirilmiştir (Midori A. Yenari ve Han, 2012).

İntrensek hücre apoptozisi; kaspaz ailesi ile ilişkilendirilmektedir. Nöronal hasarın oluşumu ile pro-apoptotik proteinler olan Bax ve Bid sitozolden mitokondrial membrana transloke olmakta ve mitokondrial membranın elektriksel yükünü değiştirmektedir. Bunun sonucunda ise sitokrom c ve apoptozisi indükleyen faktörlerin (AIF) salınımı olmaktadır (Shamas-Din ve ark., 2011; Yenari ve ark., 2002). Sitokrom-c; kaspaz-3 ve kaspaz-9'u aktive etmekte ve apoptozis meydana gelmektedir (Ohmura ve ark., 2005; Ok ve ark., 2012).

Ekstrensek hücre apoptozisi ise Fas/FasL aracılığı ile gerçekleşmektedir. Fas artışı ile kaspaz-8 miktarı artmakta ve apoptozise yol açmaktadır. Orta dereceli hipotermi ile bcl-2 artarken, sitokrom-c azalmakta, bax ekspresyonu inhibe olmakta ve kaspaz ailesinin üyeleri olan kaspaz-9, kaspaz-8 ve kaspaz-3 azalmaktadır. Buna ek olarak matriks metalloproteinazların sentezlenmesi de azalmakta ve bunun sonucunda Fas ile beraber kaspaz-8 miktarı da azalmaktadır (Ohmura ve ark., 2005; Sun, Ma, ve ark., 2019).

Ok ve ark. tarafından yapılan spinal kord kontüzyon deneysel modelinde, lokal ve sistemik hipotermi uygulamasının kaspaz-8 ve kaspaz-9 ekspresyonunu azalttığı, sadece sistemik hipotermi uygulaması ile de kaspaz-3 ekspresyonu azaldığı görülmüştür (Ok ve ark., 2012).

Wang ve ark. tarafından yapılan bir deneysel modelde ise hipotermi uygulanması ile antiapoptotik bcl-2 ekspresyonunun arttığı ve p53 ekspresyonunun ise inhibe olduğu saptanmıştır (Wang, Yan, Zou, Jing, & Xu, 2005).

Soğuk ile indüklenen proteinler ailesinin üyelerinden olan; Cirbp ve RBM3 en yaygın olarak nöroprotektif etkisi çalışılan proteinlerdir (Sun, Ma, ve ark., 2019).

Cirp ilk kez 1997 yılında keşfedilmiş olup, N-terminal ve C-terminal RNA tanıma motifleri vardır (Zhu, Bühner, & Wellmann, 2016). Yapılan çalışmalarda insan pankreas hücrelerinde, kalpte ve tiroid bezinde de saptanmıştır (Nishiyama ve ark., 1997).

Xue ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ise sıçanların beyin, akciğer, mide dokusu ve spinal kord hücrelerinde olduğu gösterilmiştir. Sıcaklık düştüğünde Cirbp düzeyleri artmaktadır. Bunun sonucunda da hücrel apoptozise karşı koruma sağlanmaktadır (Sakurai ve ark., 2006).

RBM3 ise hipotermi ile indüklenen bir diğer protein türevidir. Hipoksi, Ultraviyole ve NO etkilerine karşı nöroproteksiyon sağlanmasında etkilidir (Rosenthal ve ark., 2017; Yang ve ark., 2017).

RBM3 ekspresyonu hipotermi durumunda arttığında; proapoptotik proteinler olan bax, bad, ile apoptotik proteinler olan PARP-1 ve kaspaz-3 üretimi down regüle olmaktadır. Buna ek olarak antiapoptotik protein olan Bcl-2 ise artmaktadır (Chip ve ark., 2011; Yang ve ark., 2017; Zhuang ve ark., 2017).

Sonuç olarak; Cirbp ve RBM3 nöronal hasarda nöroprotektif olarak etkili olup potansiyel bir terapötik tedavi hedefi olmaktadır.

2.3.7. Terapötik hipotermi ve kombine tedavi olarak uygulanması

Literatürde yeralan çalışmalarda; hipotermi ve diğer tedavilerin kombine olarak verilmesinin daha büyük oranda nöroprotektif etkileri olduğu görülmektedir. Bu tedaviler; kök hücre tedavileri, ilaç tedavileri ve diğer tedavi yöntemleri olarak sınıflandırılmaktadır (Sun ve ark., 2019).

Alkan ve ark.'nın 2001 yılında yaptıkları çalışmalarında, MK801 tedavisi ile kombine edilen hipotermimin hipoksik iskemik beyin hasarını MK801 ve hipotermimin tek başına uygulamalarına göre belirgin olarak azalttığı saptanmıştır. Bu etkinin, hipotermimin enerji kullanımını, hücre içi asidozu, serebral metabolizma hızını azaltması, iskemik serebral ödem gelişimi ve kan beyin bariyeri değişimlerini önlemesi ve eksitatör aminoasitlerin salınımını azaltıcı etkisiyle elde edildiğini bildirilmiştir (Alkan, Kahveci, Buyukuysal, Korfali, & Ozluk, 2001).

Kahveci ve ark.'nın, deneysel olarak oluşturulan diffüz TBH modelinde hipotermi ile kombine olarak verilen propofol ve/veya izofluran anestezisi karşılaştırılmış ve propofol uygulanan grupta lokal serebral perfüzyon basıncının daha fazla arttığı, intrakraniyal basınçta ise daha fazla azalma olduğu saptanmıştır (Kahveci ve ark., 2001).

Şahin ve ark. tarafından 2010 yılında yapılan deneysel bir çalışmada geçici fokal serebral iskemi modelinde, hücre içi ve dışı membranların devamlılığı için gerekli olan fosfotidilkolin formasyonu için beyinde hız kısıtlayıcı olarak rol oynayan sitikolin ve hipotermi (34°C, 2 saat) tedavi kombinasyonunun etkinliği çalışmış ve kombine tedavi ile apoptotik süreçleri yöneten bcl-2 düzeyi artarken, kaspaz-3, kaspaz-9 ve bax düzeyinde azalma olduğu görülmüştür (Şahin ve ark., 2010).

Barks ve ark.'nın 2010 yılında yaptığı deneysel HİE modelinde, fenobarbital ve hipotermi kombinasyonunun sensorimotor fonksiyonları arttırdığı ve geç dönemde nöropatoloji skorunu azalttığı görülmüştür (Barks, Liu, Shangguan, & Silverstein, 2010).

Liu ve ark. tarafından 2012 yılında yapılan yenidoğan HİE modelinde, fenobarbital ve hipotermi kombinasyonu ile beraber bumetanid tedavisi verilmiş ve sonuç olarak, kombine tedavi alan grupta sensorimotor fonksiyonların korunduğu ve

sağ serebral hemisferde hasarın %20'nin altında olduğu saptanmıştır (Liu, Shangguan, Barks, & Silverstein, 2012).

Gao ve ark. tarafından yapılan çalışmada, nöroprotektan grupta yer alan Atorvastatin, Albumin, Baklofen, Bumetanid, Sitikolin ve Siklosporin A ve beraberinde terapötik hipotermi uygulamasının nöronal apoptozisi önlediği, intraselüler ROS ve Ca⁺⁺ düzeyini azalttığı görülmüştür (Gao ve ark., 2014).

Jin ve ark.'nın hipokampal hücre kültüründe invitro hipoksi modeli uyguladıkları bir başka çalışmada ise hipotermi (32°C) ile optimal kombinasyonu uygulanan histon deasetilaz inhibitörü olan -alifatik asit yapısındaki- Valproik asitin, kobalt klorid (CoCl₂) aracılığı ile indüklenen hipokside sağkalımı arttırdığı ve hücre ölümünü azalttığı gösterilmiştir (Jin ve ark., 2014).

Park ve ark. tarafından 2015 yılında yapılan bir çalışmada ise; yenidoğanın HIE tedavisinde kök hücre transplantasyonu ve hipotermi kombinasyonu ile inflamatuvar sitokinlerin (IL-1 α , IL-1 β , IL-6 ve TNF- α) azaldığı, apoptozisin ve reaktif glial süreçlerin baskılandığı görülmüştür (Park ve ark., 2015).

Xu ve ark. tarafından primer kortikal nöron kültüründe, oksijen glukoz deprivasyonu ile iskemik hasarı taklit ettikleri in vitro hasar modelinde, dantrolen ve hipotermi kombinasyon tedavisinin, sitoplazmik histon-ilişkili DNA fragmanları ve apoptozisi azalttığı ve serbest oksijen radikallerine karşı koruyucu etkinliğin arttığı görülmüştür (Xu ve ark., 2015).

Lafuente ve ark. tarafından yenidoğan HIE modelinde kannabidiol ve hipotermi kombine tedavisinin, nöronal hasar belirteci olarak laktat/N-asetil-aspartat metabolit oranı ve eksitotoksisite belirteci olarak ise glutamat/N-asetil aspartat oranını azalttığı, inflamasyon sürecini ortaya koymak amacıyla belirlenen TNF- α düzeylerini de azaltmış, oksidatif stresi ise protein nitrolizasyon ölçümleri ve tedavinin nekrotik nöronları azalttığı görülmüş üzerinden etkisi olduğu sonucuna varılmıştır (Lafuente ve ark., 2016).

Ferreira ve ark. tarafından yapılan deneysel bir çalışmada yenidoğan HIE modelinde Exendin-4 ve hipotermi kombinasyon tedavisinin etkinliği çalışılmış ve

beyinde infarkt alanını, apoptozis ve inflamasyonu azalttığı immunohistokimyasal yöntemler kullanılarak görüntülenmiştir (Rocha-Ferreira ve ark., 2018).

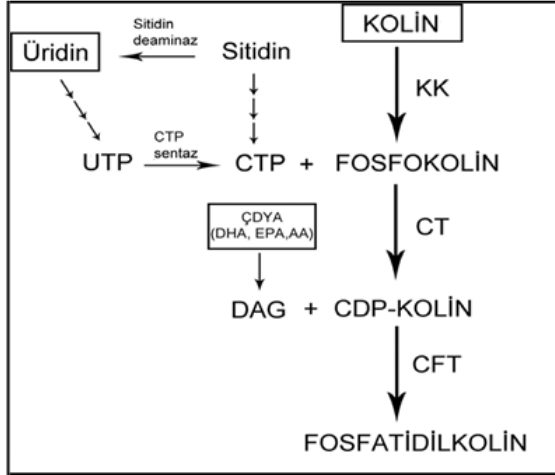
Sonuç olarak kombine tedavilerin daha etkin olduğu ve bu etkiyi, serbest radikallerin ortadan kaldırılması, enerji tüketiminin ve eksitotoksitenin azaltılması üzerinden yaptıkları düşünülmektedir (Zhang, Zhang, Ding, Han, & Ji, 2018).

2.4. Üridin

Üridin, urasil ve riboz şekerinden oluşan bir pirimidin nükleozidi olup insandaki majör pirimidin bileşigidir. Pirimidinler; baz, nükleozid ve nükleotid formunda bulunmaktadır. Pirimidin nükleotidleri, nükleozidlere fosfat grubu eklenmesi ile oluşur; Sitidin-5'-trifosfat (CTP), Timidin-5'-trifosfat (TTP) ve Üridin-5'-trifosfat (UTP) pirimidin nükleotidlerine örnek olarak verilebilir (Traut, 1994; Wurtman, Regan, Ulus, & Yu, 2000).

Nükleik asitlerin yapı taşları olmalarının yanı sıra pirimidinlerin hücre büyümesi, proliferasyonu ve farklılaşması gibi biyokimyasal yollarda da merkezi rolleri bulunmaktadır (Aebi & Hennet, 2001).

Fosfolipidler; hücre membranlarının temel bileşenleri olup fosfolipid miktarlarının korunması membran bütünlüğünün sağlanması ve optimal akışkanlığının belirlenmesinde hayati rol oynamaktadır. Üridin; beyinde en fazla miktarda bulunan fosfolipid olan fosfatidilkolin ve fosfatidiletanolamin sentezine Kennedy yolu adı mekanizma üzerinden katılmaktadır (Cansev, 2006).



Şekil 5: Kennedy yolu üzerinden fosfolipid biyosentezi (Kennedy ve Weiss, 1956).

KK:kolin kinaz, CT:fosfokolin sitidil transferaz, CFT: kolinfosfotransferaz, ÇDYA: çoklu doymamış yağ asitleri, DHA: dokozaheksaenoik asit, EPA: eikozapentaenoik asit, AA: araşidonik asit, DAG: diaçilgliserol

Pirimidin bileşikleri; glikojen sentezinde de görev almaktadır. Glikojen molekülünün zincir uzaması her basamakta UDP-glukoz'dan gelen bir glukoz molekülünün eklenmesiyle gerçekleşmekte ve her reaksiyonda bir UDP molekülü açığa çıkmaktadır. Glikojen üretimini kontrol eden glikojen sentaz enziminin aktivitesi ve protein düzeyleri hücre içi UDP-glukoz düzeyleri tarafından düzenlenmektedir (Haugaard, Frantz, & Haugaard, 1977).

Pirimidin bileşikleri vücutta de novo yolak ve kurtarma yolu adlı mekanizmalar üzerinden sentezlenmektedirler. Pirimidin biyosentezinin de novo yolagında önce karbomoil fosfat'tan üridin-5'-monofosfat (UMP) oluşur. Daha sonra nükleotid kinaz enziminin katalizlediği ardışık reaksiyonlarla ATP'den elde edilen fosfat grupları UMP'ye aktarılarak sırasıyla üridin-5'-difosfat (UDP) ve üridin-5'-trifosfat (UTP) sentezi gerçekleşir. Beyinde de novo sentez az da olsa yapılmakta olsa da üridin nükleotidlerinin esas kaynağının dolaşımdan alınan nükleozidlerden kurtarma yolu ile sentezlenmesi olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle pirimidinler beyindeki nörofizyolojik fonksiyonların sürdürülmesi için hayati önem taşımaktadır (Bourget & Tremblay, 1972).

Üridin kan beyin bariyerini, konsantre edici nükleozid taşıyıcısı (CNT) ve dengeleyici nükleozid taşıyıcısı (ENT) olmak üzere iki farklı taşıyıcı ile geçmektedir.

Dengeleyici nükleozid taşıyıcısı, konsantrasyon gradiyetine göre çift taraflı geçişe izin veren düşük afiniteli taşıyıcı olup konsantrasyona edici nükleozid taşıyıcısı ise fizyolojik koşullarda üridinin kan beyin bariyerinden geçişinden sorumludur (Griffith & Jarvis, 1996).

Ekstraselüler alana geçen üridin yine taşıyıcılar aracılığı ile hücre içine alınmaktadır (Nagai, Nagasawa, & Fujimoto, 2005). Hücre içinde alınan üridin, üridin kinaz aktivitesi ile mono-di-tri fosfatlı nükleotidlerine çevrilebilir. Üridin nükleotidleri; purinerjik P2Y reseptörlerine bağlanarak etki göstermektedir. UTP, P2Y2 ve P2Y4 reseptörünü aktive ederken, UDP P2Y6 reseptörünü aktive etmektedir. P2Y2,4,6 reseptörleri Gq protein ilişkili reseptörler olup; hücre içinde fosfolipaz C aktivitesini arttırarak, diaçilgliserol (DAG), inozitol 1,4,5 trifosfat (IP3) ve intraselüler Ca^{++} konsantrasyonunu arttırmaktadır (Von Kügelgen & Hoffmann, 2016).

Üridin nükleotidlerinin P2Y reseptör uyarımı ile nöronal proliferasyon, ve nöroproteksiyonda görev aldığı çeşitli in vitro ve in vivo modellerde bildirilmiştir (Cansev, 2008). Üridin ve üridin nükleotidleri kan beyin bariyeri geçirgenliğini ve beyin ödemi gelişimini azaltarak nöroprotektif etki gösterebilir. Yoshida ve ark tarafından yapılan bir çalışmada UDP'nin kan beyin bariyeri geçirgenliğinin göstergesi olan Evans mavisi ekstrasözasyonunu azalttığı ve nörolojik semptomlarda düzelmeyi sağladığı gösterilmiştir (Yoshida ve ark., 1989). Cansev ve ark. tarafından yapılan ve sıçanlarda neonatal hipoksik iskemik model yaratılan bir çalışmada üridinin nöroprotektif etkisinin apoptozisi azaltarak (kaspaz-3 miktarının azalması ile) oluşturduğu saptanmıştır (Cansev ve ark., 2013). Kabadi ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ise tek başına veya melatonin ile kombine olarak verilen üridin tedavisinin TBH'de görülen vazojenik beyin ödemi azalttığı gösterilmiştir (Kabadi & Maher, 2010).

Bu literatürün ışığında, üridin tedavisinin beyin harabiyeti oluşturan durumlarda nöroprotektif bir ajan olarak fayda gösterebileceği öngörülebilmiştir

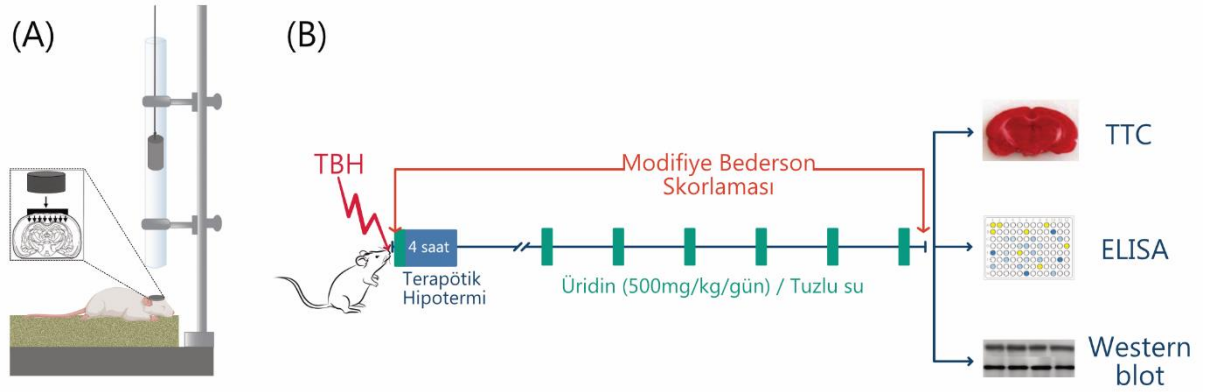
3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Bursa Uludağ Üniversitesi Hayvan Denepleri Yerel Etik Kurulu'nun 2018-06 /01 ve Bilimsel Araştırma Projeleri Biriminin DDP(T)-2018/14 nolu proje desteği ile yapılmıştır. Çalışmada kullanılan 40 adet (her grupta 8 adet olacak şekilde), 300-375 gram ağırlığında Sprague-Dawley cinsi erkek sıçan Bursa Uludağ Üniversitesi Denepli Hayvanları Yetiştirme Uygulama ve Araştırma Merkezinden temin edilmiştir. Sıçanlar TBH uygulanmadan önce 18-22°C oda sıcaklığında 12 saat karanlık, 12 saat aydınlık ortamda, yiyecek ve suya serbest ulaşımı sağlanacak şekilde standart kafeslerde ve her kafeste 3 sıçan olacak şekilde takip edilmişlerdir. Denepli süresince yapılan tüm işlemler Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Ana Bilim Dalı Nörovasküler Araştırma Laboratuvarı ve Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalındaki Araştırma Laboratuvarlarında gerçekleştirilmiştir.

3.1. Travmatik beyin hasarının oluşturulması

TBH, Marmarou ve ark'nın 1994 yılında tanımladığı ve Uçar ve ark tarafından 2006 yılında modifiye edilen serbest ağırlık düşürme modeli kullanılarak oluşturulmuştur (Marmarou ve ark 1994, Uçar ve ark 2006). TBH protokolü için gerçekleştirilecek tüm işlemler sırasında inhalasyon anestezisi (Isoflurane, Inhalation Anaesthetic, Nicholas Piramal Limited, UK) kullanılmıştır.

Anestezi altındaki denepli hayvanı, cilt antiseptisini takiben, saçlı deride orta hat cilt insizyonu yapılarak; kafatasında oluşabilecek çökme kırıklarının önlenmesi amacıyla koronal ve lamdoid sutur kesişim noktasının merkez bölümüne, 3 mm kalınlık, 10 mm çapında metal disk kemik mumu kullanılarak sabitlenmiştir. Denepli hayvanı prone pozisyonda sünger platform üzerinde, iç çapı 18 mm ve dış çapı 19 mm olan ağırlık düşürme sütununun tam olarak iz düşümüne yerleştirilmiş ve 300 gram ağırlığındaki pirinç disklerin 100 cm'lik yükseklikten kafatasına yerleştirilen metal diskin tam üzerine serbest düşüşü sağlanmış ve takiben ikincil bir travmayı önlemek adına denepli hayvanı süratle sünger platform üzerinden kaldırılarak, deneysel hafif TBH modeli tamamlanmıştır (Şekil 6) (Marmarou, 2003; Ucar, Tanriover, Gurer, Onal, & Kazan, 2006).



Şekil-6: Deney akış şeması

Tablo 2: Modifiye Bederson Nörolojik Skorlaması (Bederson ve ark., 1986).

MODİFİYE BEDERSON NÖROLOJİK MUAYENESKORLAMASI			
BİLİNÇ		ROTASYON TESTİ	
Normal	0	>1s 180 derece	0
Huzursuz	1	<1s 180 derece	1
Letarji	2	1-3s 90 derece	2
Stupor	3	<1s 90 derece	3
Nöbet	4	1-3s 45 derece	4
Koma	5	<1s 45 derece	5
TIRMANMA PLATFORMU		YÜRÜME	
Tirmanıyor	0	Normal	0
Arka bacak üzerinde duruyor	1	Hipomobilité	1
>5s asılı kalıyor	2	Pençe addüksiyon	2
<5s asılı kalıyor	3	Paretik tarafa dönme	3
Yakalama refleksi yok	4	Ayakta duramıyor	4
EKSTREMİTE TONUSU		AĞRILI UYARANA YANIT	
Normal	0	<1s uyarıya normal	0
Zayıf	1	>1s uyarıya hipoaktif	1
TOPLAM		0-20 arası	

3.2. Nörolojik muayene

Travma uygulamasının hemen ardından ve tedavinin tamamlandığı 7. günde olmak üzere tüm deney hayvanlarında Modifiye Bederson Nörolojik Skorlaması yapılmıştır (Tablo 2) (Bederson ve ark., 1986). Bu skorlamada bilinç durumları, tırmanma yetenekleri, ekstremité tonusları ve ağrılı uyarana yanıtları değerlendirilmektedir. Puanlama sisteminde skorun artması nörolojik bozukluğun şiddetine işaret etmektedir.

3.3. Hipotermi uygulaması

Terapötik hipotermi uygulaması literatürde daha önce bildirildiği şekilde yapılmıştır (Dietrich & Bramlett, 2016). Bu amaçla TBH uygulamasını takiben Modifiye Bederson Nörolojik Skorlamasından sonra, deney hayvanlarına soğuk pedler yardımıyla tüm vücut soğutması yapılarak, yaklaşık olarak 10-15 dakikada vücut sıcaklığının $32-34.0\pm 1^{\circ}\text{C}$ 'ye ulaşması sağlanmış ve 4 saat boyunca bu sıcaklık sabit tutulmuştur.

Vücut sıcaklıkları rektal prob (BSL Fast Responce Temp Xdcr, BIOPAC Systems, USA) yardımıyla monitorize edilmiştir.

Hipotermi uygulaması yapılmayan hayvanların vücut sıcaklıkları ise sıcaklık kontrol ünitesine bağlı bir ped aracılığı ile (Temperature controller probe CMA, İsveç) $37.0\pm 1^{\circ}\text{C}$ 'de sabit tutulmuştur.

3.4. Üridin uygulanması

TBH uygulamasını takiben ilk dozu travmadan hemen sonra olmak üzere 7 gün boyunca günde tek doz i.p. 500 mg/kg Üridin (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA) uygulanmıştır.

3.5. Çalışma grupları

Sham: İzofluran anestezisi altında kafatasına metal disk yerleştirilip TBH düzeneğine alınan ancak travma uygulanmaksızın düzenek dışına çıkarılan grup

İzofluran anestezisi altında TBH uygulanan;

TBH - Tuzlu Su: Travmadan hemen sonra ve 7 gün boyunca günde tek doz ip %0,9 NaCl uygulanan grup

TBH - Hipotermi: Travmadan hemen sonra 4 saat süre ile vücut sıcaklığı 32-34.0±1°C'de sabit tutulacak şekilde hipotermi uygulanan grup

TBH - Üridin: İlk dozu travmadan hemen sonra olmak üzere 7 gün boyunca günde tek doz i.p. 500 mg/kg Üridin uygulanan grup

TBH - Hipotermi - Üridin: Travmadan hemen sonra 4 saat süre ile vücut sıcaklığı 32-34.0±1°C'de sabit tutulacak şekilde hipotermi ile birlikte ilk dozu travmadan hemen sonra olmak üzere 7 gün boyunca günde tek doz i.p. 500 mg/kg Üridin uygulanan grup

3.6. Beyin dokusu analizleri

TBH uygulamasını takiben 8. günde anestezi altında kurban edilerek beyinleri hızla kafatasından çıkarılıp, hızla soğuk fosfatlı salin (phosphate buffered saline; (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA) solüsyonu içine aktarılmıştır. Takiben chopper cihazı (McILWAIN Tissue Chopper, The Mickle Laboratory Engineering, Brinkmann) ile ön-arka ekseninde 1 mm kalınlığında koronal kesitler alınmıştır. Bu kesitlerden 1, 3, 5, 7 ve 9. sıradakiler (sırasıyla ön-arka ekseninde 1, 3, 5, 7 ve 9 mm mesafeye denk gelenler) TTC (Sigma-Aldrich, St Louis, MO, USA) solüsyonuna aktarılarak diffüz hasar yerine fokal hasar olup olmadığını kontrol etmek için kullanılmışlardır. Kalan örneklerden 2, 4, 6, 8 ve 10 mm mesafeye denk gelenler birleştirilerek Western Blot ve ELISA analizleri için kullanılmışlardır.

3.6.1. TTC boyaması ile diffüz / fokal hasar miktarının saptanması

Koronal eksende 1, 3, 5, 7 ve 9 mm mesafeye denk gelen kesitler; içlerinde pH'sı 8.5 ayarlanmış Na-difosfat tampon solüsyonunda %2 TTC (Sigma-Aldrich, St Louis, MO, USA) olan 6 kuyucuklu plakalara (6-well plate) aktarılmışlardır. Her bir kesit tek bir kuyucuğa konarak %2 TTC içinde 37°C'de 30 dakika etüvde inkübe edilmişlerdir. Boyanan kesitlerde dijital bir kamera ile görüntülenerek deney gruplarına kör bir araştırmacı tarafından hasar olup olmadığı tespit edilmiştir.

TTC boyamasını takiben harabiyet alanındaki mitokondri iç membranındaki suksinat dehidrogenaz enzim inaktivasyonu nedeniyle boya tutmazken, normal beyin dokusu boyayı alarak kırmızı renkte izlenmektedir (Türeyen, Vemuganti, Sailor, & Dempsey, 2004).

3.6.2. Oksidasyon ve inflamasyon parametrelerinin ELISA analizleri

TBH sonrası beyinde ortaya çıkan oksidasyon ve inflamasyon belirteçleri 2, 4, 6, 8 ve 10 mm mesafedeki kesitlerin birleştirilmesi ile elde edilen homojenatların süpernatantlarından ticari kitler (BT Lab, Çin Halk Cumhuriyeti) kullanmak suretiyle incelenmiştir.

Beyin homojenatlarının GSH-Px, Katalaz, SOD, MDA ve MPO aktiviteleri spektrofotometrik (BioTek Quant, BioTek Instruments Inc., ABD) olarak analiz edilmiştir.

Proinflamatuvar sitokinler; IL-1 β , IL-6 ve TNF- α miktarları ise Enzyme-Linked İmmunosorbent Assay (ELISA) prensibiyle çalışan ticari kitlerin (BT Lab, Çin Halk Cumhuriyeti) protokollerini takip edilerek spektrofotometrik (BioTek Quant, BioTek Instruments Inc., ABD) olarak analiz edilmiştir.

3.6.3. Western Blot analizleri

Beyin kesitlerinden 2, 4, 6, 8 ve 10 mm mesafeye denk gelenler birleştirilerek bu analizler için kullanılmışlardır. Bu amaçla kesitler, 2 ml soğuk PBS içinde ultrasonik homojenizatör kullanılarak homojenize edilmişlerdir. Homojenizasyonu takiben 10000 rpm'de 5 dakika boyunca santrifüj edilerek üstte kalan süpernatant

kısımları alınarak mikrotüpler içinde analizlere kadar -80°C dondurucuda saklanmışlardır.

Western blot yöntemi ile TBH takiben apoptotik (kaspaz-3) ve inflamatuvar (PARP-1) belirteçler incelenmiştir. Bu amaçla beyin dokusu homojenatlarında total protein tayini yapılmasını takiben eşit protein miktarına sahip homojenatlar, poliakrilamid jel elektroforezine (SDS-PAGE; 4-20%; Bio-Rad, Hercules, CA) uygulanarak protein bantlarının jel üzerinde ayrışması sağlanmıştır. Takiben jel üzerindeki bantlar poliviniliden florür membranlara (Millipore, Billerica, MA, ABD) transfer edilmiş ve membranlar gece boyunca primer (anti-Caspase-3, 1:1000, Sigma-Aldrich, St Louis, MO, USA) ve anti-PARP-1, 1:1000; St John's Laboratory, London, UK) antikolarıyla inkübe edilmiştir. Ertesi gün bu membranlar yıkandıktan sonra primerlere uygun sekonder antikolarla 1 saat boyunca muamele edilmiştir. İnkübasyonun sonunda kemiluminesans solüsyonuna (Enhanced chemiluminescence; ECL) maruz bırakılan membranların üzerindeki protein bantları dijital bir tarayıcıda (C-Digit Chemiluminescent Western Blot Scanner, LI-COR Biosciences, Lincoln, NE, ABD) okutularak ilgilenilen proteinlerin optik dansiteleri sayısal değere dönüştürülecek ve sonuçlar yarı-kantitatif olarak ifade edilmiştir. Eşit miktarda protein yüklendiğinin kontrol edilebilmesi için yapısal bir protein olan β -tubulin (1:1000, Cell Signaling Technology, Danvers, MA, USA) proteininin analizi yapılmıştır.

3.7. İstatistiksel analiz

İstatistiksel analiz için SigmaPlot (versiyon 12.5) programı kullanılmıştır. Verinin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk testi ile incelenmiş ve tanımlayıcı istatistikler nicel veri için ortalama ve standart sapma olarak belirtilmiştir. Normal dağılım gösteren veri için ikiden fazla grup karşılaştırmasında tek yönlü varyans analizi kullanılmıştır. Anlamlılık bulunması durumunda ikili karşılaştırmalarda Holm-Sidak testi kullanılmış ve istatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak belirlenmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Deney gruplarında vücut sıcaklıkları ve vücut ağırlıkları

TBH oluşturulan deney hayvanlarında vücut sıcaklıklarının ve vücut ağırlıklarının değerleri Tablo 3’de görülmekte olup, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Tablo 3: Tüm deney hayvanlarının ağırlık ve rektal sıcaklık değerleri (Ort ± SD) (*p<0,05 TBH öncesi 15. dk’ya göre)

Gruplar	Rektal Sıcaklık (°C)	Vücut ağırlığı (gram) (1. gün)	Vücut ağırlığı (gram) (8. gün)	Vücut ağırlığı 1-8. gün % değişim
Sham				
TBH öncesi 15. dk	37,48 ± 0,27	306,50 ± 15,57	340,75 ± 16,01	11,35 ± 1,01
TBH sonrası				
2. saat	37,39 ± 0,26			
4. saat	37,68 ± 0,28			
TBH-Tuzlu su				
TBH öncesi 15. dk	37,22 ± 0,34	309,12 ± 19,56	334,00 ± 18,16	8,77 ± 3,24
TBH sonrası				
2. saat	37,44 ± 0,34			
4. Saat	37,10 ± 0,35			
TBH-Hipotermi				
TBH öncesi 15. dk	36,69 ± 0,23	329,62 ± 14,38	341,87 ± 13,72	3,93 ± 1,77
TBH sonrası				
2. saat	32,41 ± 0,16 *			
4. saat	32,39 ± 0,30 *			
TBH-Üridin				
TBH öncesi 15. dk	37,91 ± 0,17	360,12 ± 10,35	375,49 ± 14,69	4,10 ± 1,84
TBH sonrası				
2. saat	37,00 ± 0,37			
4. saat	37,63 ± 0,27			
TBH-Hipotermi-Üridin				
TBH öncesi 15. dk	37,10 ± 0,34	325,12 ± 16,59	355,37 ± 18,48	9,40 ± 2,20
TBH sonrası				
2. saat	32,60 ± 0,29 *			
4. saat	32,20 ± 0,24 *			

4.2. Modifiye Bederson nörolojik muayene skoru

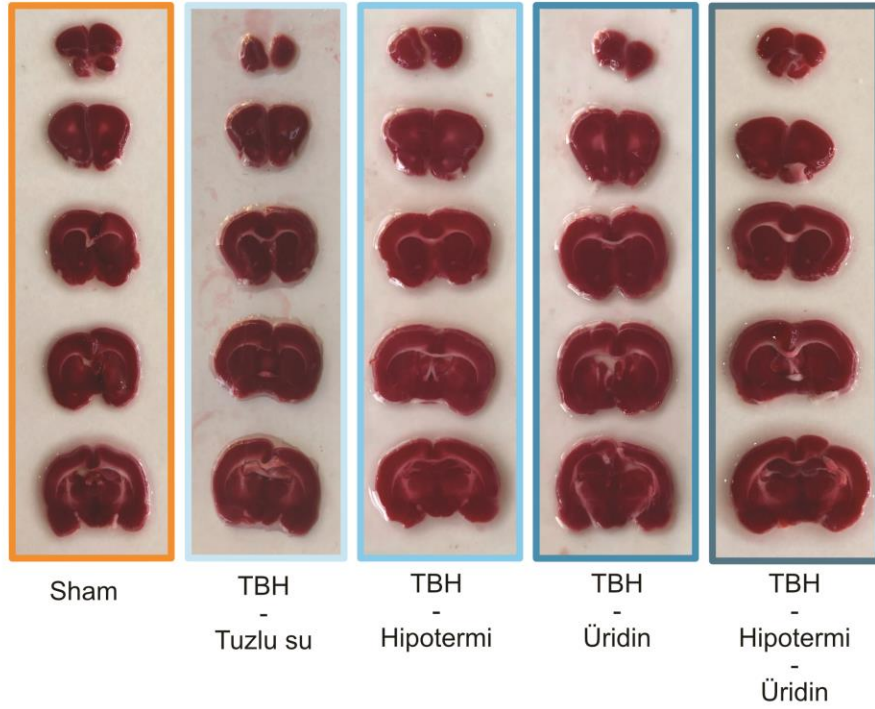
TBH oluşturulan deney hayvanlarında, nörolojik muayeneye yansıyan defisit izlenmemiş olup nörolojik muayene skoru 0 olarak hesaplanmıştır.

4.3. Mortalite

TBH oluşturulan deney hayvanlarında mortalite izlenmemiştir.

4.4. TTC boyama sonuçları

TTC boyama ile yapılan analizlerde literatür ile uyumlu olarak makroskopik fokal odak gözlenmemiş olup sonuçlar oluşturulan kafa travmasının hafif düzeyde ve diffüz olması ile uyumludur (Şekil 7).



Şekil 7: TTC boyama örnek görüntüleri

4.5. ELISA testi analiz sonuçları

4.5.1. GSH-Px

TBH-Tuzlu su grubundaki hayvanların GSH-Px düzeyleri Sham grubuna göre anlamlı olarak azalmıştır ($p<0,001$). TBH-Tuzlu su grubuna ile karşılaştırıldığında TBH-Hipotermi ($p<0,01$), TBH-Üridin ($p<0,01$) ve TBH-Hipotermi-Üridin ($p<0,001$) gruplarında GSH-Px düzeyleri anlamlı olarak artmıştır (Şekil 8).

4.5.2. Katalaz

TBH-Tuzlu su grubundaki hayvanların katalaz düzeyleri Sham grubuna göre anlamlı olarak artmıştır ($p<0,05$). TBH-Tuzlu su ile karşılaştırıldığında TBH-Hipotermi ($p<0,01$), TBH-Üridin ($p<0,001$) ve TBH-Hipotermi-Üridin grubundaki hayvanların ($p<0,001$) katalaz düzeyleri anlamlı olarak azalmıştır (Şekil 8).

4.5.3. SOD

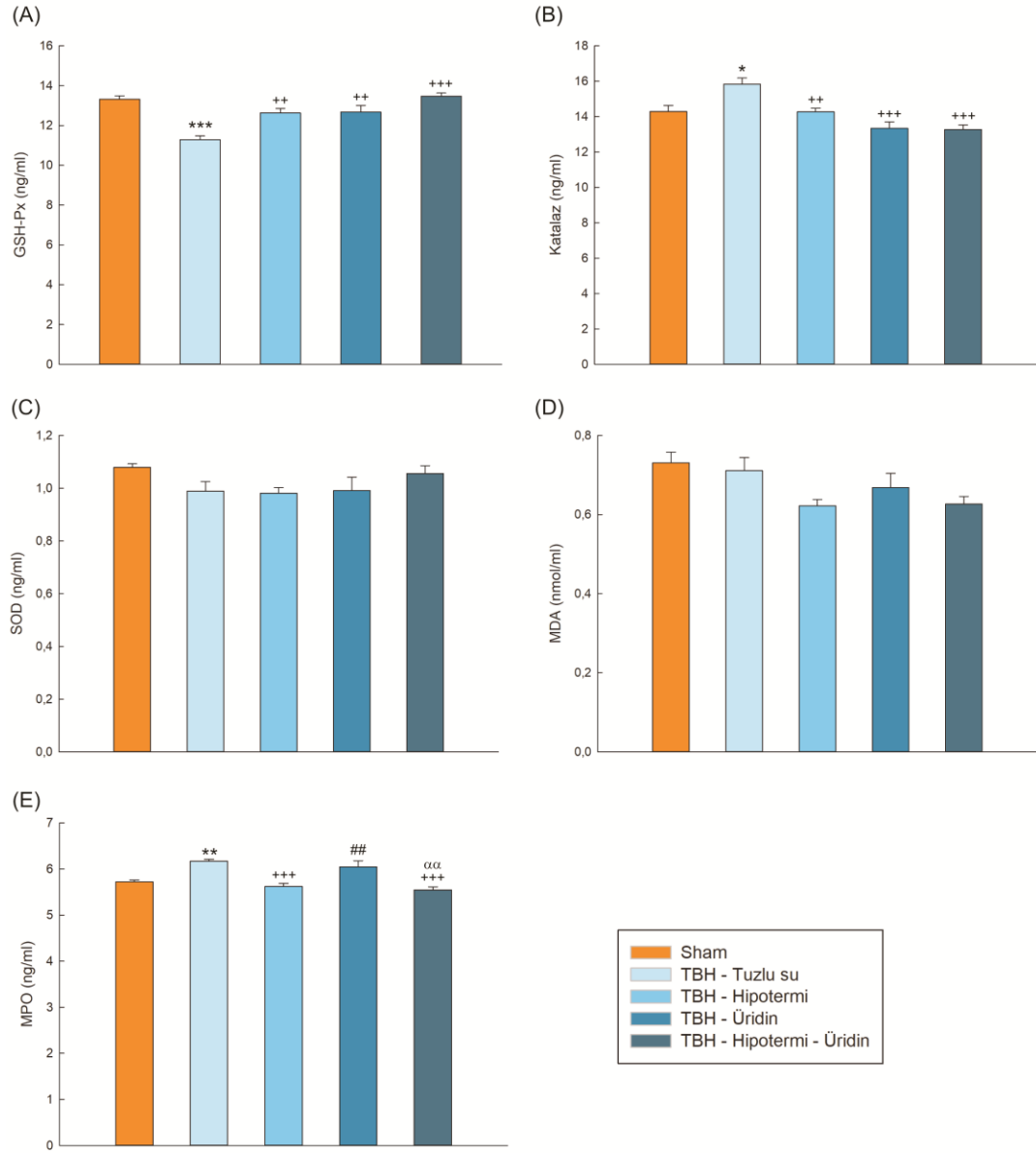
SOD miktarlarında gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (Şekil 8).

4.5.4. MDA

MDA miktarlarında gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (Şekil 8).

4.5.5. MPO

TBH-Tuzlu su grubundaki hayvanların MPO düzeyleri Sham grubuna göre anlamlı olarak artmıştır ($p<0,01$). TBH-Tuzlu su grubu ile karşılaştırıldığında TBH-Hipotermi grubunda ($p<0,001$) ve TBH-Hipotermi-Üridin grubunda ($p<0,001$) MPO düzeyleri anlamlı olarak azalmıştır. TBH-Üridin grubundaki hayvanların MPO düzeyleri TBH-Hipotermi grubuna göre anlamlı olarak artmıştır ($p<0,01$). TBH-Hipotermi-Üridin grubundaki hayvanların MPO düzeyleri TBH-Üridin grubuna göre anlamlı olarak azalmıştır ($p<0,01$) (Şekil 8).



Şekil 8: Hipokampus GSH-Px, Katalaz, SOD, MDA, MPO seviyeleri (* p<.05 Sham grubuna göre, ** p<.01 Sham grubuna göre, *** p<.001 Sham grubuna göre, ++ p<.01 TBH-Tuzlu su grubuna göre, +++ p<.001 TBH-Tuzlu su grubuna göre, ## p<.01 TBH-Hipotermi grubuna göre, ### p<.001 TBH-Hipotermi grubuna göre, ^{aa} p<.01 TBH-Üridin grubuna göre)

4.5.6. IL-1 β

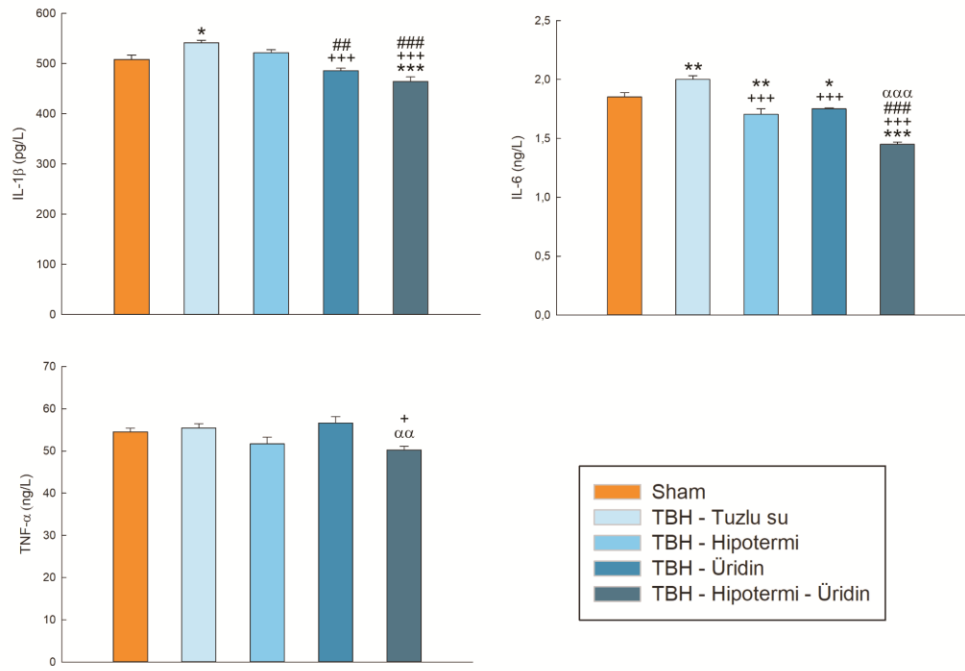
TBH-Tuzlu su grubundaki hayvanların IL-1 β düzeyleri Sham grubuna göre anlamlı olarak artmıştır ($p<0,05$). TBH-Hipotermi-Üridin grubundaki hayvanların IL-1 β düzeyleri Sham grubuna göre anlamlı olarak azalmıştır ($p<0,001$). TBH-Tuzlu su grubu ile karşılaştırıldığında IL-1 β düzeyleri TBH-Üridin grubunda ve TBH-Hipotermi-Üridin grubunda anlamlı olarak azalmıştır ($p<0,001$). TBH-Hipotermi grubu ile karşılaştırıldığında IL-1 β düzeyleri TBH-Üridin grubunda ($p<0,01$) ve TBH-Hipotermi-Üridin grubunda ($p<0,001$) anlamlı olarak azalmıştır (Şekil 9).

4.5.7. IL-6

TBH-Tuzlu su grubundaki hayvanların IL-6 düzeyleri Sham grubuna göre anlamlı olarak artmıştır ($p<0,01$). Sham grubu ile karşılaştırıldığında TBH-Hipotermi ($p<0,01$), TBH-Üridin ($p<0,05$) ve TBH-Hipotermi-Üridin grubundaki hayvanların ($p<0,001$) IL-6 düzeyleri anlamlı olarak azalmıştır. TBH-Tuzlu su ile karşılaştırıldığında TBH-Hipotermi ($p<0,001$), TBH-Üridin ($p<0,001$) ve TBH-Hipotermi-Üridin grubundaki hayvanların ($p<0,001$) IL-6 düzeyleri anlamlı olarak azalmıştır. TBH-Hipotermi-Üridin grubundaki hayvanların IL-6 düzeyleri TBH-Hipotermi grubuna göre ($p<0,001$) ve TBH-Üridin grubuna göre ($p<0,001$) anlamlı olarak azalmıştır (Şekil 9).

4.5.8. TNF- α

Sham grubu ile karşılaştırıldığında TBH-Tuzlu su grubunda TNF- α düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmemiştir ($p=0,618$). TBH-Hipotermi-Üridin grubundaki hayvanların TNF- α düzeyleri TBH-Üridin grubuna göre ($p<0,01$) ve TBH-Tuzlu su grubuna göre ($p<0,05$) anlamlı olarak azalmıştır (Şekil 9).



Şekil 9: Hipokampus proinflatuar sitokin seviyeleri (* p<.05 Sham grubuna göre, ** p<.01 Sham grubuna göre, *** p<.001 Sham grubuna göre, + p<.05 TBH-Tuzlu su grubuna göre, +++ p<.001 TBH-Tuzlu su grubuna göre, ## p<.01 TBH-Hipotermi grubuna göre, ### p<.001 TBH-Hipotermi grubuna göre, ^{αα} p<.01 TBH-Üridin grubuna göre, ^{ααα} p<.001 TBH-Üridin grubuna göre)

Tablo 3: Deney gruplarının oksidatif stres belirteç seviyeleri (Ortalama değer ± standart hata) (* p<.05 Sham grubuna göre, ** p<.01 Sham grubuna göre, *** p<.001 Sham grubuna göre, ++ p<.01 TBH-Tuzlu su grubuna göre, +++ p<.001 TBH-Tuzlu su grubuna göre, ## p<.01 TBH-Hipotermi grubuna göre, ### p<.001 TBH-Hipotermi grubuna göre, ^{aa} p<.01 TBH-Üridin grubuna göre)

	Oksidatif Stres Belirteçleri				
	GSH-Px	Katalaz	SOD	MDA	MPO
Sham	13,32±0,17	14,28±0,34	1,08±0,013	0,73±0,027	5,72±0,046
TBH-Tuzlu su	11,29±0,18 ***	15,83±0,36 *	0,99±0,036	0,71±0,033	6,17±0,039 **
TBH-Hipotermi	12,63±0,22 **	14,27±0,21 **	0,98±0,021	0,62±0,016	5,62±0,068 ***
TBH-Üridin	12,67±0,33 **	13,34±0,35 ***	0,99±0,051	0,67±0,036	6,04±0,138 ##
TBH-Hipotermi-Üridin	13,47±0,16 ***	13,27±0,25 ***	1,06±0,029	0,63±0,019	5,55±0,066 ^{aa} , ***

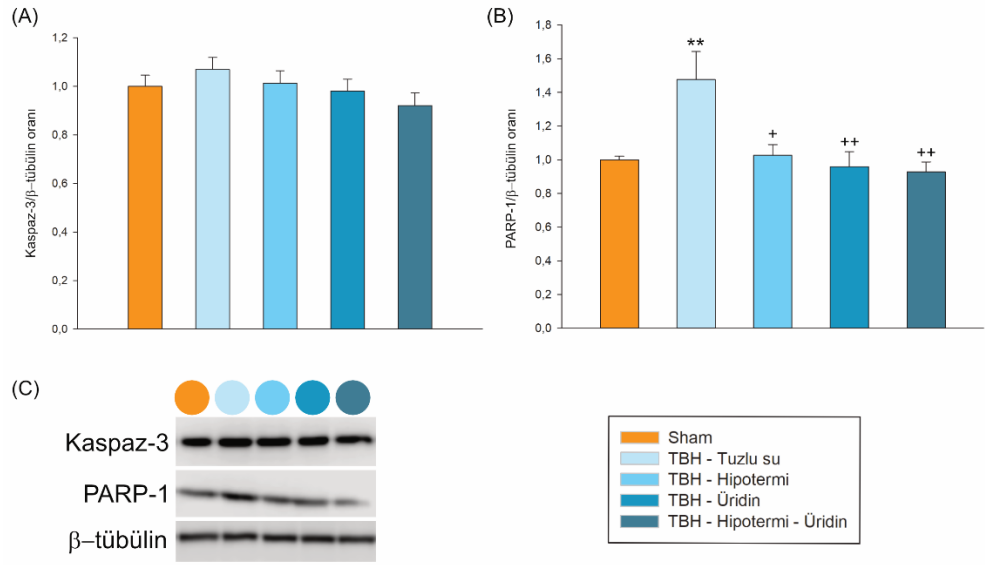
Tablo-4: Deney gruplarının proinflamatuvar sitokin seviyeleri (Ortalama değer ± standart hata) (* p<.05 Sham grubuna göre, ** p<.01 Sham grubuna göre, *** p<.001 Sham grubuna göre, + p<.05 TBH-Tuzlu su grubuna göre, +++ p<.001 TBH-Tuzlu su grubuna göre, ## p<.01 TBH-Hipotermi grubuna göre, ### p<.001 TBH-Hipotermi grubuna göre, ^{aa} p<.01 TBH-Üridin grubuna göre, ^{aaa} p<.001 TBH-Üridin grubuna göre)

	Proinflamatuvar Sitokinler		
	IL-1β	IL-6	TNF-α
Sham	508,17±8,94	1,85±0,036	54,53±0,85
TBH-Tuzlu su	541,56±4,92 *	2,00±0,031 **	55,43±1,00
TBH-Hipotermi	521,73±5,80	1,70±0,047 **,+++	51,65±1,62
TBH-Üridin	485,74±5,31 ##,+++	1,75±0,009 *,+++	56,68±1,49
TBH-Hipotermi-Üridin	464,68±8,63 ^{***} ,+++, ^{###}	1,45±0,020 ^{***} ,+++, ^{###} , ^{aaa}	50,22±0,83 ⁺ , ^{aa}

4.6. Western-Blot analiz sonuçları

Beyin homojenatları ile yapılan Western Blot analiz sonuçlarında, kaspaz-3 düzeylerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır.

PARP-1 analizleri ise; TBH-Tuzlu su grubunda PARP-1 düzeyi Sham grubuna göre anlamlı olarak artmıştır ($p<0,01$). TBH-Tuzlu su grubu ile karşılaştırıldığında TBH-Hipotermi ($p<0,05$), TBH-Üridin ($p<0,01$) ve TBH-Hipotermi-Üridin ($p<0,01$) gruplarında PARP-1 düzeyi anlamlı olarak azalmıştır (Şekil 10).



Şekil 10: Kaspaz-3 ve PARP-1 protein ekspresyonunun gruplar arası oranı (Ortalama değer ±standart hata). (** $p<0,01$ Sham grubuna göre, + $p<0,05$, ++ $p<0,01$ TBH- Tuzlu su grubuna göre).

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

TBH, baş bölgesine olan hafif bir darbeden penetran yaralanmaya kadar çeşitli mekanizmalarla meydana gelen ve halen tüm dünyada önemini koruyan halk sağlığı sorunlarından biridir. Literatürde yer alan çalışmalarda 15-19 yaş grubunda ve 65 yaş üzeri grupta olmak üzere yaklaşık 1,7 milyon insanın TBH'ye maruz kaldığı görülmektedir. En sık etkilenen bölgeler ise; frontal ve temporal alanlar olup başlıca nedenleri arasında motorlu taşıt kazaları, düşmeler ve spor yaralanmaları yer almaktadır. TBH klinik olarak sınıflandığında; hafif, orta ve şiddetli olarak 3 gruba ayrılmakta ve hafif TBH, sıklıkla baş bölgesine olan darbe, patlama ve başın sıkışması ile meydana gelmektedir. Yapılan çalışmalarda tüm TBH vakaları içerisinde hafif TBH oranı %80 olarak bulunmuş olup travma sonrası dönemde hastalarda meydana gelen nörofizyolojik süreçler birçok çalışmada araştırılmıştır (Glynn & Agha, 2019; Keelan ve ark., 2019; Rodríguez-Triviño, Torres Castro, & Dueñas, 2019).

TBH içerisinde birbirini takip eden; primer hasar ve sekonder hasar dönemi yer almaktadır. Primer beyin hasarı travma esnasında oluşmakta olup takiben oluşan sekonder hasar içerisinde yer alan fizyopatolojik süreçlere zemin hazırlamaktadır. Sekonder hasar ise travmanın indirekt sonuçlarından olup, morbidite ve mortaliteden sorumlu kabul edilmektedir (Werner & Engelhard, 2007).

Bu dönemde nöronal dokularda nörotransmitter kaynaklı ve oksidatif hasara bağlı değişiklikler meydana gelmekte, vasküler dokulardaki etkilere bağlı olarak ise serebral kan akımı değişmekte ve beyin ödemi tablosu ortaya çıkmaktadır (Bramlett & Dietrich, 2004; Naito ve ark., 2010)

Proinflamatuvar sitokinlerin artışı, nekroz ve apoptozis ise sekonder hasar döneminde yer alan diğer mekanizmalar olup tüm bu mekanizmaların sonucu nöronal dokunun kaybı olarak ifade edilmektedir (Akamatsu & Hanafy, 2020; Eldadah & Faden, 2000; Fujikawa, 2015; Lucas ve ark., 2006).

TBH ve sonucunda oluşan fonksiyonel kayıp ve mortalitenin önlenmesinde özellikle sekonder hasar sürecinde yer alan mekanizmaların anlaşılması ve tedavi hedeflerinin planlanması son derece önemli olup literatürde bu amaçla yapılan birçok deneysel çalışma bulunmaktadır.

Deneysel kafa travması yapılan çalışmalarda en sık kullanılan modeller; sıvı perküsyon modeli, kontrollü kortikal darbe modeli, patlama modeli ve ağırlık düşürme modelidir (Xiong ve ark., 2013). Feeney ağırlık düşürme modelinde; kraniyotomi aracılığıyla, intakt dura tabakasının bir bölgesine ağırlık düşürülmekte ve kortikal kontüzyona yol açmaktadır (Feeney ve ark., 1981). Shohami ağırlık düşme modelinde; kafatasının bir bölgesine ağırlık düşürme uygulanmakta olup fokal beyin hasarı yaratılmaktadır (Shohami, Shapira, & Cotev, 1988). Marmarou ve ark. tarafından yaratılan modelde ise serbest düşme ile 1 metre yükseklikten 450 gram ağırlık bırakılmakta olup kafatasına yerleştirilen metal bir disk ile kafatasında kırık olması önlenmektedir. Bu model ile meydana getirilen diffüz aksonal hasar, insanlarda görülen düşmeler ve motorlu taşıt kazalarını yansıtmaktadır. Bu modelin diğer avantajları ucuz olması ve kolay uygulanabilirliği iken dezavantajları arasında ise; kafatası kırıklarının olması, mortalite oranının ve hasar şiddetinin yüksek olması sayılabilmektedir (Marmarou ve ark., 1994; Xiong ve ark., 2013).

Çalışmamızda Uçar ve ark. tarafından, Marmarou'nun ağırlık düşürme modelinin modifiye edilmesi ile hazırlanan deney modeli kullanılmıştır. Bu modelde daha az oranda motor defisit görülürken, mortalite oranı daha düşük olarak saptanmış ve fokal lezyonlar daha az oranda görülmüştür.

Hafif TBH yaratması nedeniyle literatürde tercih edilen bu modelde 1 metre yükseklikten 300 gram ağırlık serbest düşme ile bırakılmış ve ağırlığın bırakılması esnasında esnek olmayan bir ip kullanılmıştır. Bu sayede tekrarlayan kafa travmalarının oluşması önlenmiştir. Deney hayvanlarının kafatasına yerleştirilen metal disk ise kafatasında kırık oluşmasını önlemek ve diffüz harabiyet meydana getirmek amacıyla yerleştirilmektedir. Bu sayede insanlarda görülen hafif TBH benzeri etki yaratılmıştır (Ucar ve ark., 2006).

Nöroprotektif tedavi yaklaşımlarını inceleyen hafif kafa travması çalışmalarında da bu model kullanılmıştır (Biber ve ark., 2009; Demir ve ark., 2013; Hakan ve ark., 2010).

Literatürde yer alan ve TBH deneysel modeli yapılan çalışmalarında anestezi ajan olarak izofluran tercih edildiği görülmektedir (Anderson ve ark., 2021; Andrade ve ark., 2019; Desai, Chen, & Kim, 2020; Leung ve ark., 2018). Çalışmamızda TBH oluşturulması öncesinde deney hayvanlarına izofluran ile anestezi uygulanmış olup diffüz TBH çalışmalarında bu farmakolojik ajanın serebral perfüzyonu diğer ajanlara kıyasla daha az etkilediği sonucuna varılmıştır (Goren, Kahveci, Alkan, Goren, & Korfali, 2001; Kahveci ve ark., 2001).

TBH uygulamasını takiben literatürde yer alan çalışmalar ile benzer şekilde deney hayvanları hızlıca sünger platform üzerinden kaldırılmış ve bu şekilde tekrar bir travma olması önlenmiştir (Barot & Saxena, 2021; Demir ve ark., 2013).

Travma uygulamasının hemen ardından ve tedavinin tamamlandığı 7. günde olmak üzere tüm deney hayvanlarında Modifiye Bederson Nörolojik Skorlaması yapılmıştır. Bu skorlama ile deney hayvanlarının travmayı takiben ve tedavi sonrasında nörolojik fonksiyonlarının değerlendirilmesi amaçlanmış olup diğer deneysel çalışmalarda da tercih edilen bir değerlendirme yöntemidir (Fan ve ark., 2018; Tang ve ark., 2017; Xu ve ark., 2022; Zhao & Zhang, 2021).

İnsan vücudunda enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidan savunma sistemleri mevcuttur. Antioksidan mekanizmalar vücut dokuları için zararlı etkilere sahip olan serbest radikallere karşı savunma sistemi geliştirirler. SOD, Katalaz ve GSH-Px hücrede serbest radikallere karşı temel savunma hattını oluştururlar (Aslankoç ve ark., 2019).

Çalışmamızda TBH uygulamasını takiben deney gruplarına hipotermi, üridin ve kombinasyon tedavisi uygulanmıştır. Yapılan analizlerde TBH sonrası; oksidatif stres belirteçlerinden GSH-Px azalırken, Katalaz ve MPO miktarının artmış olduğu görülmektedir. SOD ve MDA düzeyleri ise istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte travma sonrası azalmıştır. TBH ve hipotermi uygulanan grupta; GSH-Px artarken, Katalaz ve MPO azalmıştır. TBH ve üridin uygulanan grupta, GSH-Px

artarken, Katalaz azalmıştır. Kombine tedavi uygulaması ile GSH-Px artarken, Katalaz ve MPO azalmıştır.

GSH-Px mitokondri ve sitozolde hidrojen peroksidi suya parçalayan önemli bir antioksidan olup görevi oksidatif strese karşı hücreyi korumaktır (Aslankoç ve ark., 2019). Cordaro ve ark., Huang ve ark., Frati ve ark. ve Zhang ve ark. tarafından yapılan çalışmalarda, TBH sonrası GSH-Px düzeyinde azalma saptanmış olup bulgularımız bu çalışmalar ile uyumludur (Cordaro ve ark., 2021; Frati ve ark., 2017; Huang ve ark., 2020; Zhang, Hong, Zhang, Zheng, & Yang, 2021).

Katalaz, fizyolojik süreçlerde birinci basamak antioksidan savunma enzimi olarak rol oynamakta olup hidrojen peroksidin detoksifikasyonundan sorumludur (Aslankoç ve ark., 2019). Huang ve ark., Zhang ve ark. tarafından yapılan çalışmalar TBH sonrası Katalaz düzeyinde azalma saptanırken, Ataizi ve ark. tarafından yapılan TBH deneysel çalışmasında Katalaz düzeyinde artış saptanmış olup bulgularımız bu çalışma ile benzerlik göstermektedir (Ataizi ve ark., 2021; Huang ve ark., 2020; Zhang ve ark., 2021).

SOD, substrat olarak oksijen radikalini kullanarak $O_2\cdot-$ radikalini, H_2O_2 ve moleküler oksijene katalizleyen bir enzim olup lipid peroksidasyonunu inhibe etmektedir (Aslankoç ve ark., 2019). Güncel deneysel çalışmalarda, TBH sonrası SOD düzeyinde azalma meydana gelmiş olup istatistiksel olarak anlamlı azalma olmasa da bulgularımız bu veriler ile uyum göstermektedir (Cordaro, Salinaro, ve ark., 2021; Huang ve ark., 2020; Zhang ve ark., 2021).

MDA, çoklu doymamış yağ asidi peroksidasyonunun ana ve en çok çalışılan ürünü olup aşırı üretimi oksidatif stresin bir göstergesi olarak çalışılmaktadır (Draper ve ark., 1986). Literatürde yer alan çalışmalarda, TBH sonrası MDA düzeyinde artış meydana gelmiş olup bulgularımız bu çalışmalar ile uyumlu bulunmamıştır (Ataizi ve ark., 2021; Cordaro, Salinaro, ve ark., 2021; Huang ve ark., 2020; Xie ve ark., 2019).

Oksidatif stresten sorumlu olan enzimlerden MPO; sadece immun sistem hücrelerinde bulunan bir enzim olup katalizörlüğünde H_2O_2 'den HOCl oluşmaktadır. HOCl ise potent bir oksidan olarak işlev görmektedir (Rezzani ve ark., 2008). Nasution ve ark, Siebold ve ark, Zhuang ve ark. tarafından yapılan çalışmalarda, TBH sonrası

MPO düzeyinde artma olduğu görülmüş olup bulgularımız bu çalışmalar ile uyumlu bulunmuştur (Nasution, Islam, Hatta, & Prihantono, 2020; Siebold ve ark., 2020; Zhuang ve ark., 2021).

Sitokinler; immun/inflamatuvar yanıtta katılan hücrelerin etkinliklerinin artırılması için; uyarılmış lenfositler, monositler ve makrofajlar ile diğer bazı somatik hücreler tarafından sentezlenen 20–30 kD ağırlığına sahip peptid veya glikoprotein yapısında maddeler olup enflamasyon, hücre büyümesi, iyileşmesi ve yaralanmaya karşı sistemik yanıtı da içine alan bağışıklık ve inflamatuvar olayları düzenlerler. Temel proinflamatuvar sitokinler TNF- α , IL-1 β , IL-6'dan oluşmaktadır (Akdoğan, & Yöntem, 2018).

TBH, beyin dokusundaki immün cevapları başlatan bir fizyopatolojik süreç olup primer hasar sonrası gelişen kan-beyin bariyer bozulması ile inflamatuvar reaksiyonlar meydana gelmekte ve TNF- α , IL-1 β ve IL-6 gibi proinflamatuvar moleküllerin düzeyi artmaktadır (Werner & Engelhard, 2007).

Çalışmamızda TBH sonrası proinflamatuvar sitokin düzeyleri ölçülmüş olup, IL-1 β ve IL-6 düzeyinde anlamlı artış saptanmıştır. TBH ve hipotermi uygulanan grupta IL-6 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı azalma saptanmıştır. TBH ve üridin uygulanan grupta, IL-1 β ve IL-6 düzeyinde sırasıyla travma ve üridin gruplarında anlamlı olarak azalma saptanmıştır. Kombine tedavi uygulaması ile IL-1 β ve IL-6 düzeyinde, diğer gruplarla karşılaştırıldığında anlamlı azalma görülmüştür.

Literatür ışığında, TBH sonrası IL-1 β düzeyinin yükselmiş olduğu görülmüş olup bulgularımız bu çalışmalar ile uyumludur (Chen, Chen, & Tao, 2020; Frati ve ark., 2017; Irrera ve ark., 2020; Wu ve ark., 2019). Bulgularımızda TBH sonrası TNF- α düzeyinde artış istatistiksel olarak anlamlı olmasa da artma eğiliminde olması literatürle uyum göstermektedir (Chen ve ark., 2020; Frati ve ark., 2017; Mashhadizadeh, Farbood, Dianat, Khodadadi, & Sarkaki, 2017; Shao ve ark., 2020; Zhou, Cao, Feng, Zhou, & Li, 2021). Çalışmamızda TBH sonrası IL-6 düzeyinde artma saptanmış olup, bulgularımız literatürde yer alan çalışmalar ile korelasyon göstermektedir (Frati ve ark., 2017; Goetzl, Peltz, Mustapic, Kapogiannis, & Yaffe, 2020; Guedes ve ark., 2020; B. Xu ve ark., 2020).

Apoptozis mekanizması oldukça kompleks ve karmaşık enerji bağımlı moleküler kaskat olaylarını içermektedir. Yapılan çalışmalarda intrensek ve ektrensek yolun her ikisinde de kaspaz-3 aktivasyonu olduğu gösterilmiştir. Apoptozisin bir diğer yolu ise kaspaz bağımsız yol olup PARP-1 bu yol üzerinden sürece katılmaktadır (Delavallée ve ark., 2011; Lowe, Schmitt, Smith, Osborne, & Jacks, 1993; Martinvalet, Zhu, & Lieberman, 2005).

Çalışmamızda apoptotik belirteçlerden olan kaspaz-3 istatistiksel olarak anlamlı olarak artmasa da yükselme eğilimindedir. PARP-1 ise TBH sonrası artarken, hipotermi, üridin ve kombine tedavi uygulaması ile azalmıştır. TBH sonrası kaspaz-3 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yükselme olmasa da literatürde yer alan çalışmalar ile benzer şekilde yükselme eğilimindedir (Glushakov ve ark., 2018; He, Li, & He, 2019; Jiang, Jin, Wei, & Jiang, 2020; Qu ve ark., 2021; Zhu ve ark., 2017). Qu ve ark. ve Chaitanya ve ark. tarafından yapılan çalışmalarda; TBH sonrası PARP-1 düzeyinde yükselme olduğu görülmüş olup bulgularımız bu çalışmalar ile uyumlu bulunmuştur (Chaitanya, Alexander, & Babu, 2010; Qu ve ark., 2021).

Hipotermi; vücut iç/çekirdek sıcaklığının 36 °C'nin altında olması olarak tanımlanmakta iken terapötik hipotermi ise vücut iç/çekirdek sıcaklığının kontrollü bir şekilde 36 °C'nin altına indirilmesi olarak tanımlanmaktadır. Terapötik hipoterminin dereceleri; hafif (32,0-35,0°C), orta (28,0-32°C) ve ağır hipotermi (<28,0°C) olarak sınıflandırılmaktadır (Aslam ve ark., 2006; So, 2010).

Günümüzde yapılan deneysel ve klinik çalışmalar ile hafif terapötik hipoterminin nöroprotektif etkisi TBH'da kanıtlanmıştır (Sun ve ark., 2019). Zhao ve ark. tarafından TBH oluşturularak yapılarak deneysel çalışmada 32-34°C hipotermi 4 saat boyunca uygulanmış ve sonuçta kognitif fonksiyonlarda iyileşme sağladığı, beyin ödemi inflamasyonu ve kaspaz -3 oranında düşme sağlayarak ise apoptozisi azalttığı görülmüştür (Zhao ve ark., 2017). Atkins ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ise TBH uygulanan deney hayvanlarına 33,0-33,6°C arasında hipotermi 4 saat boyunca uygulanmış ve ERK1/2 aktivasyonunu arttırarak fonksiyonel iyileşme sağladığı görülmüştür (Atkins ve ark., 2007). Jia ve ark tarafından 2009 yapılan TBH deneysel çalışmasında 32 °C hipotermi 4 saat boyunca uygulanmış ve kaspaz- 3 düzeyinde düşme sağlanması ile nöronal hücre ölümünü azalttığı görülmüştür. 2014 yılında

yaptıkları bir başka çalışmalarında ise 4 saat 32 °C hipotermi uygulanması ile TIMP-3 düzeyini azaltarak apoptozisi engellediği sonucuna varılmıştır (Jia ve ark., 2009, 2014). Chen ve ark tarafından TBH modeli yapılan bir çalışmada ise 4 saat boyunca 33,3-33,8 °C hipotermi uygulamasının kognitif fonksiyonlarda düzelmeye sağladığı ve nöroprotektif olduğu saptanmıştır (Chen ve ark., 2016). Mevcut literatüre dayanarak çalışmamızda uygulanan hafif hipotermi ve 4 saat uygulama süresinin antiapoptotik ve antiinflatuvar yollar üzerinden etki ederek nöroprotektif olduğu sonucuna varılmıştır.

Üridin, insanda beyin tarafından kullanılan majör pirimidin bileşiği olup nükleik asitlerin ve membran bileşenlerinin yapısına katılmakta buna ek olarak nöronal plastisitede etkin rol oynamaktadır (Baumel ve ark., 2021; Bourget & Tremblay, 1972; Wurtman ve ark., 2000). Üridin nükleotidlerinin; nöronal proliferasyon, ve nöroproteksiyonda görev aldığı (Cansev, 2008), deneysel hiperoksik beyin hasarı (Al ve ark., 2020), HİE (Koyuncuoglu ve ark., 2015) ve kognitif bozukluklarda (Baumel ve ark., 2021) saptanmıştır.

P2Y2 reseptörlerinin, presinaptik terminalden salınan UTP ile aktivasyonu sonucu nöroprotektif etkiler meydana gelmekte ve UTP, sitidin trifosfata çevrilerek, Kennedy yolağına katılmakta bu sayede fosfatidilkolin üzerinden nöronal membran sentezi meydana gelmektedir.

Çalışmamızda i.p. olarak, travmayı takiben ve 7 gün boyunca uygulanan 500mg/kg üridin daha önceki çalışmalarda etkinliği saptanan dozdur (Cansev ve ark., 2013; Koyuncuoglu ve ark., 2015).

TBH tedavisinde tek başına üridin veya melatonin ile kombine tedavi olarak uygulanması ise ilk kez Kabadi ve ark. tarafından yapılmış olup vazojenik beyin ödemi azalttığı görülmüştür (Kabadi & Maher, 2010).

Literatürde yer alan çalışmalarda; hipotermi ile birlikte kombine tedavi uygulanmasının daha büyük oranda nöroprotektif etkileri olduğu gösterilmiş ve bu sebeple çalışmamızda hipotermi ve Üridin kombinasyonu uygulanmıştır (Sun, Zhang, ve ark., 2019). Tu ve ark. tarafından yapılan TBH deneysel modelinde, hafif hipotermi (33°C) ve sıcaklık duyarlı mezenkimal kök hücre kombine tedavisi uygulanmış olup,

sonuçta apoptozis oranında azalma, motor ve kognitif fonksiyonlarda ise iyileşme olduğu görülmüştür (Tu ve ark., 2012). Song ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada; deneysel ağır TBH modelinde hafif hipotermi (33°C) ve sıcaklık duyarlı mezenkimal kök hücre tedavi kombinasyonu uygulanması sonucunda, nöronal apoptozisin, S100β, NSE, LDH, CK ve kan glukoz düzeylerinin azaldığı ve nörolojik fonksiyonların daha hızlı geri dönüşünün sağlandığı görülmektedir (Song ve ark., 2020). Li ve ark. tarafından yapılan çalışmada; TBH sonrası hafif hipotermi (32±0,5°C) ve gangliozidlerin kombine olarak verilmesi ile tek başına verilen tedaviye kıyasla Nitrik Oksit ve MDA düzeyinin daha fazla azaldığı, apoptotik süreçte görev alan kaspaz-3 düzeyinin ise benzer şekilde kombine tedavi ile azaldığı görülmektedir (Li, Zhang, Cao, Qian, & Li, 2021).

Hafif TBH, günümüzde acil servislere ve kliniklerde etkin tanı ve tedavi yapılamaması sonucu halen birçok insanın ölümüne ve kalıcı sakatlık geliştirmesine neden olmaktadır. Travma sonrası ölümlerin dağılımı incelendiğinde ise yaklaşık %50 oranında olay yerinde gerçekleştiği, %30 oranının saatler içinde ve %20 oranında ise günler-haftalar içinde olduğu görülmektedir (Lerner & Moscati, 2001).

Bu amaçla özellikle travma sonra erken dönemde uygulanabilecek ve etkisi kısa sürede görülebilecek yeni nöroprotektif tedavi yaklaşımlarının araştırılması son derece önemlidir.

Literatürde yer alan Kabadi ve ark. tarafından yapılan çalışmada üridinin TBH sonrası erken dönemdeki (48. Saat) (Kabadi & Maher, 2010), Zuchman ve ark. tarafından yapılan deneysel bir çalışmada TBH sonrası 70. gündeki etkileri çalışılmış ve nörolojik fonksiyonlarda düzelme sağladığı sonucuna varılmıştır (Thau-Zuchman ve ark., 2019).

Hipotermi kombinasyon tedavilerinin etkinliğini inceleyen literatürlerden; Li ve ark. tarafından yapılan çalışmada gangliozid ve hipotermi kombine tedavisinin TBH sonrası 48 saatte oksidatif strese bağlı hasarı ve apoptotik etkileri azalttığı (Li ve ark., 2021), Tu ve ark. tarafından yapılan çalışmada sıcaklık duyarlı mezenkimal kök hücre ve hipotermi kombinasyonunun TBH sonrası 21 ve 28. günlerdeki antiapoptotik etkilerinin en yüksek düzeyde olduğu (Tu ve ark., 2012), Song ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise sıcaklık duyarlı mezenkimal kök hücrelerin hipotermi ile

kombine tedavide uygulanması sonucu 21. günde apoptozisin azaldığı ve nöronal fonksiyonlarda geri dönüş başladığı görülmüştür (Song ve ark., 2020).

Çalışmamızda Üridin-hipotermi kombinasyon tedavisi ile GSH-Px düzeyinde anlamlı artma görülürken; MPO, TNF- α , IL-1 β , IL-6 ve PARP-1 düzeyinde anlamlı azalma görülmüştür. Kombine tedavi ile görülen IL-6 düzeyindeki azalmanın ise tek başına uygulanan tedavilere kıyasla daha fazla azalmaya neden olduğu saptanmıştır.

Sonuç olarak travmatik beyin hasarını takiben uygulanan Üridin-hipotermi kombinasyon tedavisi ile antiinflamatuar, antiapoptotik ve antioksidan yollar üzerinden nöroprotektif etki olduğu görülmektedir. Çalışmamız bu alanda literatürde ilk olma özelliği taşımakta olup yapılacak diğer çalışmalar ile Üridin-hipotermi kombinasyon tedavisinin hafif TBH'de rutin uygulamada kullanılabilecek bir tedavi yaklaşımı olması ve travma hastasının yönetimi kılavuzlarında yer alması hedeflenmektedir.

6. KAYNAKLAR

- Abdoli, A., Rahimi-Bashar, F., Torabian, S., Sohrabi, S., & Makarchian, H. R. (2019). Efficacy of Simultaneous Administration of Nimodipine, Progesterone, and Magnesium Sulfate in Patients with Severe Traumatic Brain Injury: A Randomized Controlled Trial. *Bulletin of Emergency and Trauma*, 7(2), 124–129. <https://doi.org/10.29252/beat-070206>
- Adelson, P. D., Ragheb, J., Muizelaar, J. P., Kanev, P., Brockmeyer, D., Beers, S. R., ... Levin, H. (2005). Phase II clinical trial of moderate hypothermia after severe traumatic brain injury in children. *Neurosurgery*, 56(4), 740–753. <https://doi.org/10.1227/01.NEU.0000156471.50726.26>
- Aebi, M., & Hennet, T. (2001). Congenital disorders of glycosylation: Genetic model systems lead the way. *Trends in Cell Biology*, Vol. 11, pp. 136–141. [https://doi.org/10.1016/S0962-8924\(01\)01925-0](https://doi.org/10.1016/S0962-8924(01)01925-0)
- Akamatsu, Y., & Hanafy, K. A. (2020). Cell Death and Recovery in Traumatic Brain Injury. *Neurotherapeutics*, Vol. 17, pp. 446–456. <https://doi.org/10.1007/s13311-020-00840-7>
- Akdoğan, M., & Yöntem, M. (2018). Sitokinler. *Online Türk Sağlık Bilimleri Dergisi*, 3(1), 36-45.
- Al, N., Çakır, A., Koç, C., Cansev, M., & Alkan, T. (2020). Antioxidative effects of uridine in a neonatal rat model of hyperoxic brain injury. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 50(8), 2059–2066. <https://doi.org/10.3906/sag-2002-14>
- Albert-Weissenberger, C., Mencl, S., Hopp, S., Kleinschnitz, C., & Sirén, A. L. (2014). Role of the kallikrein–kinin system in traumatic brain injury. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, Vol. 8, pp. 1–5. <https://doi.org/10.3389/fncel.2014.00345>
- Alkan, T., Kahveci, N., Buyukuysal, L., Korfali, E., & Ozluk, K. (2001). Neuroprotective effects of MK 801 and hypothermia used alone and in combination in hypoxic-ischemic brain injury in neonatal rats. *Archives of Physiology and Biochemistry*, 109(2), 135–144. <https://doi.org/10.1076/apab.109.2.135.4271>

- Anderson, L. M., Samineni, S., Wilder, D. M., Lara, M., Eken, O., Urioste, R., ... Arun, P. (2021). The Neurobehavioral Effects of Buprenorphine and Meloxicam on a Blast-Induced Traumatic Brain Injury Model in the Rat. *Frontiers in Neurology*, *12*. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.746370>
- Anderson, T. N., Hwang, J., Munar, M., Papa, L., Hinson, H. E., Vaughan, A., & Rowell, S. E. (2020). Blood-based biomarkers for prediction of intracranial hemorrhage and outcome in patients with moderate or severe traumatic brain injury. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, *89*(1), 80–86. <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000002706>
- Andrade, P., Banuelos-Cabrera, I., Lapinlampi, N., Paananen, T., Ciszek, R., Ndode-Ekane, X. E., & Pitkänen, A. (2019). Acute Non-Convulsive Status Epilepticus after Experimental Traumatic Brain Injury in Rats. *Journal of Neurotrauma*, *36*(11). <https://doi.org/10.1089/neu.2018.6107>
- Andriessen, T. M. J. C., Jacobs, B., & Vos, P. E. (2010). Clinical characteristics and pathophysiological mechanisms of focal and diffuse traumatic brain injury. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, *14*(10), 2381–2392. <https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2010.01164.x>
- Aslam, A. F., Aslam, A. K., Vasavada, B. C., & Khan, I. A. (2006). Hypothermia: Evaluation, electrocardiographic manifestations, and management. *American Journal of Medicine*, Vol. 119, pp. 297–301. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2005.09.062>
- Aslankoç, R., Demirci, D., İnan, Ü., Yıldız, M., Öztürk, A., Çetin, M., ... & Yılmaz, B. (2019). Oksidatif stres durumunda antioksidan enzimlerin rolü-Süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (GPX). *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi*, *26*(3), 362-369.
- Ataizi, Z. S., Ozkoc, M., Kanbak, G., Karimkhani, H., Donmez, D. B., Ustunisik, N., & Ozturk, B. (2021). Evaluation of the Neuroprotective Role of Boric Acid in Preventing Traumatic Brain Injury-Mediated Oxidative Stress. *Turkish Neurosurgery*, *31*(4). <https://doi.org/10.5137/1019-5149.JTN.25692-18.4>
- Atkins, C. M., Oliva, A. A., Alonso, O. F., Chen, S., Bramlett, H. M., Hu, B. R., & Dietrich, W. D. (2007). Hypothermia treatment potentiates ERK1/2 activation after traumatic brain injury. *European Journal of Neuroscience*, *26*(4).

<https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2007.05720.x>

- Auerbach, S. H. (1984). Neurobehavioral Consequences of Closed Head Injury. *Neurology*, 34(5), 706–706. <https://doi.org/10.1212/wnl.34.5.706-a>
- Azzopardi, D., Brocklehurst, P., Edwards, D., Halliday, H., Levene, M., Thoresen, M., & Whitelaw, A. (2008). The TOBY study. Whole body hypothermia for the treatment of perinatal asphyxial encephalopathy: A randomised controlled trial. *BMC Pediatrics*, 8. <https://doi.org/10.1186/1471-2431-8-17>
- Bains, M., & Hall, E. D. (2012). Antioxidant therapies in traumatic brain and spinal cord injury. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease*, Vol. 1822, pp. 675–684. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2011.10.017>
- Barkhoudarian, G., Hovda, D. A., & Giza, C. C. (2011). The Molecular Pathophysiology of Concussive Brain Injury. *Clinics in Sports Medicine*, Vol. 30, pp. 33–48. <https://doi.org/10.1016/j.csm.2010.09.001>
- Barks, J. D., Liu, Y. Q., Shangguan, Y., & Silverstein, F. S. (2010). Phenobarbital augments hypothermic neuroprotection. *Pediatric Research*, 67(5), 532–537. <https://doi.org/10.1203/PDR.0b013e3181d4ff4d>
- Barot, J., & Saxena, B. (2021). Therapeutic effects of eugenol in a rat model of traumatic brain injury: A behavioral, biochemical, and histological study. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*, 11(4). <https://doi.org/10.1016/j.jtcme.2021.01.003>
- Baumel, B. S., Doraiswamy, P. M., Sabbagh, M., & Wurtman, R. (2021). Potential Neuroregenerative and Neuroprotective Effects of Uridine/Choline-Enriched Multinutrient Dietary Intervention for Mild Cognitive Impairment: A Narrative Review. *Neurology and Therapy*, Vol. 10, pp. 43–60. <https://doi.org/10.1007/s40120-020-00227-y>
- Bazley, F. A., Pashai, N., Kerr, C. L., & All, A. H. (2014). The effects of local and general hypothermia on temperature profiles of the central nervous system following spinal cord injury in rats. *Therapeutic Hypothermia and Temperature Management*, 4(3), 115–124. <https://doi.org/10.1089/ther.2014.0002>
- Bederson, J. B., Pitts, L. H., Tsuji, M., Nishimura, M. C., Davis, R. L., & Bartkowski, H. (1986). Rat middle cerebral artery occlusion: Evaluation of the model and development of a neurologic examination. *Stroke*, 17(3), 472–476.

<https://doi.org/10.1161/01.STR.17.3.472>

- Bell, J. D., Park, E., Ai, J., & Baker, A. J. (2009). PICK1-mediated GluR2 endocytosis contributes to cellular injury after neuronal trauma. *Cell Death and Differentiation*, *16*(12), 1665–1680. <https://doi.org/10.1038/cdd.2009.106>
- Bell, M. D. D. (1996). Intensive care of severely head injured patients. *BMJ*, Vol. 313, p. 296. <https://doi.org/10.1136/bmj.313.7052.296>
- Bennet, L., Roelfsema, V., George, S., Dean, J. M., Emerald, B. S., & Gunn, A. J. (2007). The effect of cerebral hypothermia on white and grey matter injury induced by severe hypoxia in preterm fetal sheep. *Journal of Physiology*, *578*(2), 491–506. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2006.119602>
- Biber, N., Toklu, H. Z., Solakoglu, S., Gultomruk, M., Hakan, T., Berkman, Z., & Gul Dulger, F. (2009). Cysteinyl-leukotriene receptor antagonist montelukast decreases blood-brain barrier permeability but does not prevent oedema formation in traumatic brain injury. *Brain Injury*, *23*(6). <https://doi.org/10.1080/02699050902926317>
- Bigler, E. D., Lowry, C. M., Anderson, C. V., Johnson, S. C., Terry, J., & Steed, M. (2000). Dementia, quantitative neuroimaging, and apolipoprotein E genotype. *American Journal of Neuroradiology*, *21*(10), 1857–1868.
- Bourget, P. A., & Tremblay, G. C. (1972). PYRIMIDINE BIOSYNTHESIS IN RAT BRAIN. *Journal of Neurochemistry*, *19*(7), 1617–1624. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.1972.tb06207.x>
- Bramlett, H. M., & Dietrich, W. D. (2004). Pathophysiology of cerebral ischemia and brain trauma: Similarities and differences. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, Vol. 24, pp. 133–150. <https://doi.org/10.1097/01.WCB.0000111614.19196.04>
- Britton, S. W. (1930). EXTREME HYPOTHERMIA IN VARIOUS ANIMALS AND IN MAN: With Notes on the Detection of Life and the Possibility of Recovery in Cases of Apparent Death from Exposure to Cold. *Canadian Medical Association Journal*, *22*(2), 257–261. Retrieved from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20317715/>
- Butcher, I., McHugh, G. S., Lu, J., Steyerberg, E. W., Hernández, A. V., Mushkudiani, N., ... Murray, G. D. (2007). Prognostic value of cause of injury in traumatic

- brain injury: Results from the IMPACT study. *Journal of Neurotrauma*, Vol. 24, pp. 281–286. <https://doi.org/10.1089/neu.2006.0030>
- Cabon, L., Galán-Malo, P., Bouharrou, A., Delavallée, L., Brunelle-Navas, M. N., Lorenzo, H. K., ... Susin, S. A. (2012). BID regulates AIF-mediated caspase-independent necroptosis by promoting BAX activation. *Cell Death and Differentiation*, 19(2), 245–256. <https://doi.org/10.1038/cdd.2011.91>
- Cansev, M. (2006). Uridine and cytidine in the brain: Their transport and utilization. *Brain Research Reviews*, Vol. 52, pp. 389–397. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2006.05.001>
- Cansev, M. (2008). Involvement of Uridine-Nucleotide-Stimulated P2Y Receptors in Neuronal Growth and Function. *Central Nervous System Agents in Medicinal Chemistry*, 7(4), 223–229. <https://doi.org/10.2174/187152407783220814>
- Cansev, M., Minbay, Z., Goren, B., Yaylagul, E. O., Cetinkaya, M., Koksall, N., & Alkan, T. (2013). Neuroprotective effects of uridine in a rat model of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Neuroscience Letters*, 542, 65–70. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2013.02.035>
- Centers for Disease Control and Prevention. (2019). Surveillance Report of Traumatic Brain Injury-related Emergency Department Visits, Hospitalizations, and Deaths - United States, 2014. *Centers for Disease Control and Prevention, U.S. Department of Health and Human Services*, 24. Retrieved from www.cdc.gov/TraumaticBrainInjury
- Cernak, I. (2005). Animal models of head trauma. *NeuroRx*, 2(3), 410–422. <https://doi.org/10.1602/neurorx.2.3.410>
- Cernak, I., Savic, J., Malicevic, Z., Zunic, G., Radosevic, P., Ivanovic, I., & Davidovic, L. (1996). Involvement of the central nervous system in the general response to pulmonary blast injury. *Journal of Trauma - Injury, Infection and Critical Care*, 40(3 SUPPL.). <https://doi.org/10.1097/00005373-199603001-00023>
- Chaitanya, G. V., Alexander, J. S., & Babu, P. P. (2010). PARP-1 cleavage fragments: Signatures of cell-death proteases in neurodegeneration. *Cell Communication and Signaling*, Vol. 8. <https://doi.org/10.1186/1478-811X-8-31>
- Chapital, A. D., Harrigan, R. C., Davis, J., Easa, D., Withy, K., Yu, M., & Takanishi, D. M. (2007). Traumatic brain injury: outcomes from rural and urban locations

- over a 5-year period (Part 1). *Hawaii Medical Journal*, 66(12), 318–321.
- Chatzipanteli, K., Yanagawa, Y., Marcillo, A. E., Kraydieh, S., Yeziarski, R. P., & Dietrich, W. D. (2000). Posttraumatic hypothermia reduces polymorphonuclear leukocyte accumulation following spinal cord injury in rats. *Journal of Neurotrauma*, 17(4), 321–332. <https://doi.org/10.1089/neu.2000.17.321>
- Chen, C., Ma, T. Z., Wang, L. N., Wang, J. J., Tu, Y., Zhao, M. L., ... Li, X. H. (2016). Mild hypothermia facilitates the long-term survival of newborn cells in the dentate gyrus after traumatic brain injury by diminishing a pro-apoptotic microenvironment. *Neuroscience*, 335. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2016.08.038>
- Chen, G., Zhang, S., Shi, J., Ai, J., Qi, M., & Hang, C. (2009). Simvastatin reduces secondary brain injury caused by cortical contusion in rats: Possible involvement of TLR4/NF- κ B pathway. *Experimental Neurology*, 216(2), 398–406. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2008.12.019>
- Chen, M., Chen, Q., & Tao, T. (2020). Tanshinone IIA promotes m2 microglia by ER β /IL10 pathway and attenuates neuronal loss in mouse TBI model. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 16. <https://doi.org/10.2147/NDT.S265478>
- Chen, T., Qian, X., Zhu, J., Yang, L. K., & Wang, Y. H. (2021). Controlled Decompression Attenuates Compressive Injury following Traumatic Brain Injury via TREK-1-Mediated Inhibition of Necroptosis and Neuroinflammation. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2021. <https://doi.org/10.1155/2021/4280951>
- Chip, S., Zelmer, A., Ogunshola, O. O., Felderhoff-Mueser, U., Nitsch, C., Bühner, C., & Wellmann, S. (2011). The RNA-binding protein RBM3 is involved in hypothermia induced neuroprotection. *Neurobiology of Disease*, 43(2), 388–396. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2011.04.010>
- Cook, A. M., Morgan Jones, G., Hawryluk, G. W. J., Mailloux, P., McLaughlin, D., Papangelou, A., ... Shutter, L. (2020). Guidelines for the Acute Treatment of Cerebral Edema in Neurocritical Care Patients. *Neurocritical Care*, 32(3), 647–666. <https://doi.org/10.1007/s12028-020-00959-7>
- Cordaro, M., D'Amico, R., Morabito, R., Fusco, R., Siracusa, R., Peritore, A. F., ...

- Cuzzocrea, S. (2021). Physiological and Biochemical Changes in NRF2 Pathway in Aged Animals Subjected to Brain Injury. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 55(2). <https://doi.org/10.33594/000000353>
- Cordaro, M., Salinaro, A. T., Siracusa, R., D'amico, R., Impellizzeri, D., Scuto, M., ... Calabrese, V. (2021). Hidrox® roles in neuroprotection: Biochemical links between traumatic brain injury and alzheimer's disease. *Antioxidants*, 10(5). <https://doi.org/10.3390/antiox10050818>
- Czeiter, E., Amrein, K., Gravesteijn, B. Y., Lecky, F., Menon, D. K., Mondello, S., ... Büki, A. (2020). Blood biomarkers on admission in acute traumatic brain injury: Relations to severity, CT findings and care path in the CENTER-TBI study. *EBioMedicine*, 56. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102785>
- Dadas, A., Washington, J., Diaz-Arrastia, R., & Janigro, D. (2018). Biomarkers in traumatic brain injury (TBI): A review. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, Vol. 14, pp. 2989–3000. <https://doi.org/10.2147/NDT.S125620>
- Daly, S., Thorpe, M., Rockswold, S., Hubbard, M., Bergman, T., Samadani, U., & Rockswold, G. (2018). Hyperbaric Oxygen Therapy in the Treatment of Acute Severe Traumatic Brain Injury: A Systematic Review. *Journal of Neurotrauma*, Vol. 35, pp. 623–629. <https://doi.org/10.1089/neu.2017.5225>
- Daugherty, J., Waltzman, D., Sarmiento, K., & Xu, L. (2019). Traumatic Brain Injury–Related Deaths by Race/Ethnicity, Sex, Intent, and Mechanism of Injury — United States, 2000–2017. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, 68(46), 1050–1056. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6846a2>
- Deaton, C. M., & Marlin, D. J. (2003). Exercise-associated oxidative stress. *Clinical Techniques in Equine Practice*, 2(3), 278–291. [https://doi.org/10.1053/S1534-7516\(03\)00070-2](https://doi.org/10.1053/S1534-7516(03)00070-2)
- DeKosky, S. T., Abrahamson, E. E., Taffe, K. M., Dixon, C. E., Kochanek, P. M., & Ikonovic, M. D. (2004). Effects of post-injury hypothermia and nerve growth factor infusion on antioxidant enzyme activity in the rat: Implications for clinical therapies. *Journal of Neurochemistry*, 90(4), 998–1004. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2004.02575.x>
- Delavallée, L., Cabon, L., Galán-Malo, P., Lorenzo, H. K., & Susin, S. A. (2011). AIF-mediated caspase-independent necroptosis: A new chance for targeted

- therapeutics. *IUBMB Life*, Vol. 63, pp. 221–232. <https://doi.org/10.1002/iub.432>
- Demir, H., Onur, O. E., Denizbasi, A., Akoglu, H., Eroglu, S. E., Ozpolat, C., & Akoglu, E. (2013). The effects of adrenomedullin in traumatic brain injury. *Peptides*, 43. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2013.02.018>
- Desai, A., Chen, H., & Kim, H. Y. (2020). Multiple Mild Traumatic Brain Injuries Lead to Visual Dysfunction in a Mouse Model. *Journal of Neurotrauma*, 37(2). <https://doi.org/10.1089/neu.2019.6602>
- Dietrich, W. D., & Bramlett, H. M. (2016). Therapeutic hypothermia and targeted temperature management in traumatic brain injury: Clinical challenges for successful translation. *Brain Research*, Vol. 1640, pp. 94–103. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2015.12.034>
- Dixon, C. E., Kochanek, P. M., Yan, H. Q., Schiding, J. K., Griffith, R. G., Baum, E., ... DeKosky, S. T. (1999). One-year study of spatial memory performance, brain morphology, and cholinergic markers after moderate controlled cortical impact in rats. *Journal of Neurotrauma*, 16(2), 109–122. <https://doi.org/10.1089/neu.1999.16.109>
- Dixon, C. E., Kraus, M. F., Kline, A. E., Ma, X., Yan, H. Q., Griffith, R. G., ... Marion, D. W. (1999). Amantadine improves water maze performance without affecting motor behavior following traumatic brain injury in rats. *Restorative Neurology and Neuroscience*, 14(4), 285–294.
- dos Santos Castro, F., & Landeira-Fernandez, J. (2010). Alma, Mente e Cérebro na Pré-história e nas Primeiras Civilizações Humanas. *Psicologia: Reflexao e Critica*, 23(1), 141–152. <https://doi.org/10.1590/S0102-79722010000100017>
- Draper, H. H., McGirr, L. G., & Hadley, M. (1986). The metabolism of malondialdehyde. *Lipids*, 21(4), 305–307. <https://doi.org/10.1007/BF02536418>
- Durand, E., Chevignard, M., Ruet, A., Dereix, A., Jourdan, C., & Pradat-Diehl, P. (2017). History of traumatic brain injury in prison populations: A systematic review. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*, Vol. 60, pp. 95–101. <https://doi.org/10.1016/j.rehab.2017.02.003>
- El Sayed, T., Mota, A., Fraternali, F., & Ortiz, M. (2008). Biomechanics of traumatic brain injury. *Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering*, 197(51–52), 4692–4701. <https://doi.org/10.1016/j.cma.2008.06.006>

- Eldadah, B. A., & Faden, A. I. (2000). Caspase pathways, neuronal apoptosis, and CNS injury. *Journal of Neurotrauma*, 17(10), 811–829. <https://doi.org/10.1089/neu.2000.17.811>
- Erbengi, A. (1993). History and development of neurosurgery in Anatolia (part one). *Turkish Neurosurgery*, 3(1), 1–5.
- Ergüner, F. (2010) *Kafa Travmalarında Patofizyoloji Temel Nöroşirurji*, Cilt 1, (s.553-570). Ankara: TND yayınları.
- Espinoza, T. R., Wright, D. W., & Glenn, M. B. (2011). The role of progesterone in traumatic brain injury. *Journal of Head Trauma Rehabilitation*, 26(6), 497–499. <https://doi.org/10.1097/HTR.0b013e31823088fa>
- Fan, Y., Luo, Q., Wei, J., Lin, R., Lin, L., Li, Y., ... Chen, Q. (2018). Mechanism of salvianolic acid B neuroprotection against ischemia/reperfusion induced cerebral injury. *Brain Research*, 1679. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2017.11.027>
- Feeney, D. M., Boyeson, M. G., Linn, R. T., Murray, H. M., & Dail, W. G. (1981). Responses to cortical injury: I. Methodology and local effects of contusions in the rat. *Brain Research*, 211(1), 67–77. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(81\)90067-6](https://doi.org/10.1016/0006-8993(81)90067-6)
- Finan, J. D. (2019). Biomechanical simulation of traumatic brain injury in the rat. *Clinical Biomechanics*, 64, 114–121. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiomech.2018.01.015>
- Frank, R. A. W., Komiyama, N. H., Ryan, T. J., Zhu, F., O'Dell, T. J., & Grant, S. G. N. (2016). NMDA receptors are selectively partitioned into complexes and supercomplexes during synapse maturation. *Nature Communications*, 7. <https://doi.org/10.1038/ncomms11264>
- Fрати, A., Cerretani, D., Fiaschi, A. I., Frати, P., Gatto, V., La Russa, R., ... Fineschi, V. (2017). Diffuse axonal injury and oxidative stress: A comprehensive review. *International Journal of Molecular Sciences*, Vol. 18. <https://doi.org/10.3390/ijms18122600>
- Fujikawa, D. G. (2015). The Role of Excitotoxic Programmed Necrosis in Acute Brain Injury. *Computational and Structural Biotechnology Journal*, Vol. 13, pp. 212–221. <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2015.03.004>
- Galgano, M., Toshkezi, G., Qiu, X., Russell, T., Chin, L., & Zhao, L. R. (2017, July

- 1). Traumatic brain injury: Current treatment strategies and future endeavors. *Cell Transplantation*, Vol. 26, pp. 1118–1130. SAGE Publications Ltd. <https://doi.org/10.1177/0963689717714102>
- Gao, X. Y., Huang, J. O., Hu, Y. F., Gu, Y., Zhu, S. Z., Huang, K. Bin, ... Pan, S. Y. (2014). Combination of mild hypothermia with neuroprotectants has greater neuroprotective effects during oxygen-glucose deprivation and reoxygenation-mediated neuronal injury. *Scientific Reports*, 4. <https://doi.org/10.1038/srep07091>
- Garton, T., Hua, Y., Xiang, J., Xi, G., & Keep, R. F. (2017). Challenges for intraventricular hemorrhage research and emerging therapeutic targets. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, Vol. 21, pp. 1111–1122. <https://doi.org/10.1080/14728222.2017.1397628>
- Gennarelli, T. A. (1993). Mechanisms of brain injury. *Journal of Emergency Medicine*, Vol. 11, pp. 5–11.
- Giza, C. C., & Hovda, D. A. (2014). The new neurometabolic cascade of concussion. *Neurosurgery*, 75, S24–S33. <https://doi.org/10.1227/NEU.0000000000000505>
- Globus, M. Y. -, Alonso, O., Dietrich, W. D., Busto, R., & Ginsberg, M. D. (1995). Glutamate Release and Free Radical Production Following Brain Injury: Effects of Posttraumatic Hypothermia. *Journal of Neurochemistry*, 65(4), 1704–1711. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.1995.65041704.x>
- Glushakov, A. O., Glushakova, O. Y., Korol, T. Y., Acosta, S. A., Borlongan, C. V., Valadka, A. B., ... Glushakov, A. V. (2018). Chronic upregulation of cleaved-caspase-3 associated with chronic myelin pathology and microvascular reorganization in the thalamus after traumatic brain injury in rats. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(10). <https://doi.org/10.3390/ijms19103151>
- Glynn, N., & Agha, A. (2019). The frequency and the diagnosis of pituitary dysfunction after traumatic brain injury. *Pituitary*, Vol. 22. <https://doi.org/10.1007/s11102-019-00938-y>
- Goetzl, E. J., Peltz, C. B., Mustapic, M., Kapogiannis, D., & Yaffe, K. (2020). Neuron-Derived Plasma Exosome Proteins after Remote Traumatic Brain Injury. *Journal of Neurotrauma*, 37(2). <https://doi.org/10.1089/neu.2019.6711>
- Goldstein, J. N., Fazen, L. E., Snider, R., Schwab, K., Greenberg, S. M., Smith, E. E.,

- ... Rosand, J. (2007). Contrast extravasation on CT angiography predicts hematoma expansion in intracerebral hemorrhage. *Neurology*, 68(12), 889–894. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000257087.22852.21>
- Goldstein, Joshua N., Thomas, S. H., Frontiero, V., Joseph, A., Engel, C., Snider, R., ... Rosand, J. (2006). Timing of fresh frozen plasma administration and rapid correction of coagulopathy in warfarin-related intracerebral hemorrhage. *Stroke*, 37(1), 151–155. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000195047.21562.23>
- Goren, S., Kahveci, N., Alkan, T., Goren, B., & Korfali, E. (2001). The effects of sevoflurane and isoflurane on intracranial pressure and cerebral perfusion pressure after diffuse brain injury in rats. *Journal of Neurosurgical Anesthesiology*, 13(2), 113–119. <https://doi.org/10.1097/00008506-200104000-00008>
- Gouvea Bogossian, E., Peluso, L., Creteur, J., & Taccone, F. S. (2021). Hyperventilation in Adult TBI Patients: How to Approach It? *Frontiers in Neurology*, Vol. 11. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.580859>
- Graham, D. I., Gentleman, S. M., Nicoll, J. A. R., Royston, M. C., McKenzie, J. E., Roberts, G. W., & Griffin, W. S. T. (1996). Altered β -APP Metabolism after Head Injury and its Relationship to the Aetiology of Alzheimer's Disease. *Acta Neurochirurgica, Supplement*, 1996(66), 96–102. https://doi.org/10.1007/978-3-7091-9465-2_17
- Graham, D. I., Mcintosh, T. K., Maxwell, W. L., & Nicoll, J. A. R. (2000). Recent advances in neurotrauma. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, Vol. 59, pp. 641–651. <https://doi.org/10.1093/jnen/59.8.641>
- Granacher, R. P. (2015). Traumatic brain injury: Methods for clinical and forensic neuropsychiatric assessment, third edition. In *Traumatic Brain Injury: Methods for Clinical and Forensic Neuropsychiatric Assessment, Third Edition*. <https://doi.org/10.1201/b18139>
- Greenwald, R. A. (1990). Superoxide dismutase and catalase as therapeutic agents for human diseases a critical review. *Free Radical Biology and Medicine*, 8(2), 201–209. [https://doi.org/10.1016/0891-5849\(90\)90092-W](https://doi.org/10.1016/0891-5849(90)90092-W)
- Griffith, D. A., & Jarvis, S. M. (1996). Nucleoside and nucleobase transport systems of mammalian cells. *Biochimica et Biophysica Acta - Reviews on Biomembranes*,

- Vol. 1286, pp. 153–181. [https://doi.org/10.1016/S0304-4157\(96\)00008-1](https://doi.org/10.1016/S0304-4157(96)00008-1)
- Gu, X., Wei, Z. Z., Espinera, A., Lee, J. H., Ji, X., Wei, L., ... Yu, S. P. (2015). Pharmacologically induced hypothermia attenuates traumatic brain injury in neonatal rats. *Experimental Neurology*, 267, 135–142. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2015.02.029>
- Guedes, V. A., Kenney, K., Shahim, P., Qu, B. X., Lai, C., Devoto, C., ... Gill, J. M. (2020). Exosomal neurofilament light: A prognostic biomarker for remote symptoms after mild traumatic brain injury? *Neurology*, 94(23). <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000009577>
- Guly, H. (2011). History of accidental hypothermia. *Resuscitation*, 82(1), 122–125. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2010.09.465>
- Gutteridge, J. M. C. (1994). Biological origin of free radicals, and mechanisms of antioxidant protection. *Chemico-Biological Interactions*, 91(2–3), 133–140. [https://doi.org/10.1016/0009-2797\(94\)90033-7](https://doi.org/10.1016/0009-2797(94)90033-7)
- Hakan, T., Toklu, H. Z., Biber, N., Ozevren, H., Solakoglu, S., Demirturk, P., & Aker, F. V. (2010). Effect of COX-2 inhibitor meloxicam against traumatic brain injury-induced biochemical, histopathological changes and blood-brain barrier permeability. *Neurological Research*, 32(6). <https://doi.org/10.1179/016164109X12464612122731>
- Hakim, S. M., Ammar, M. A., & Reyad, M. S. (2018). Effect of therapeutic hypothermia on survival and neurological outcome in adults suffering cardiac arrest: A systematic review and meta-analysis. *Minerva Anestesiologica*, Vol. 84, pp. 720–730. <https://doi.org/10.23736/S0375-9393.18.12164-X>
- Hall, E. D., Sullivan, P. G., Gibson, T. R., Pavel, K. M., Thompson, B. M., & Scheff, S. W. (2005). Spatial and temporal characteristics of neurodegeneration after controlled cortical impact in mice: More than a focal brain injury. *Journal of Neurotrauma*, 22(2), 252–265. <https://doi.org/10.1089/neu.2005.22.252>
- Hardman, J. M., & Manoukian, A. (2002). Pathology of head trauma. *Neuroimaging Clinics of North America*, Vol. 12, pp. 175–187. [https://doi.org/10.1016/S1052-5149\(02\)00009-6](https://doi.org/10.1016/S1052-5149(02)00009-6)
- Harhangi, B. S., Kompanje, E. J. O., Leebeek, F. W. G., & Maas, A. I. R. (2008). Coagulation disorders after traumatic brain injury. *Acta Neurochirurgica*, Vol.

- 150, pp. 165–175. <https://doi.org/10.1007/s00701-007-1475-8>
- Hartings, J. A., Bullock, M. R., Okonkwo, D. O., Murray, L. S., Murray, G. D., Fabricius, M., ... Strong, A. J. (2011). Spreading depolarisations and outcome after traumatic brain injury: A prospective observational study. *The Lancet Neurology*, *10*(12), 1058–1064. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(11\)70243-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(11)70243-5)
- Haugaard, E. S., Frantz, K. B., & Haugaard, N. (1977). Effect of uridine on cellular UTP and glycogen synthesis in skeletal muscle: Stimulation of UTP formation by insulin. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *74*(6), 2339–2342. <https://doi.org/10.1073/pnas.74.6.2339>
- Hawryluk, G. W. J., Rubiano, A. M., Totten, A. M., O'Reilly, C., Ullman, J. S., Bratton, S. L., ... Ghajar, J. (2020). Guidelines for the management of severe traumatic brain injury: 2020 update of the decompressive craniectomy recommendations. *Neurosurgery*, Vol. 87, pp. 427–434. <https://doi.org/10.1093/neuros/nyaa278>
- He, H., Li, X., & He, Y. (2019). Hyperbaric oxygen therapy attenuates neuronal apoptosis induced by traumatic brain injury via Akt/GSK3 β / β -catenin pathway. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, *15*. <https://doi.org/10.2147/NDT.S183632>
- Hendriks, K. D. W., Brüggewirth, I. M. A., Maassen, H., Gerding, A., Bakker, B., Porte, R. J., ... Leuvenink, H. G. D. (2019). Renal temperature reduction progressively favors mitochondrial ROS production over respiration in hypothermic kidney preservation. *Journal of Translational Medicine*, *17*(1). <https://doi.org/10.1186/s12967-019-2013-1>
- Hicks, R., Soares, H., Smith, D., & McIntosh, T. (1996). Temporal and spatial characterization of neuronal injury following lateral fluid-percussion brain injury in the rat. *Acta Neuropathologica*, *91*(3), 236–246. <https://doi.org/10.1007/s004010050421>
- Hill, C. S., Coleman, M. P., & Menon, D. K. (2016). Traumatic Axonal Injury: Mechanisms and Translational Opportunities. *Trends in Neurosciences*, Vol. 39, pp. 311–324. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2016.03.002>
- Hofman, P. A. M., Nelemans, P., Kemerink, G. J., & Wilmink, J. T. (2000). Value of radiological diagnosis of skull fracture in the management of mild head injury:

- Meta-analysis. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, 68(4).
<https://doi.org/10.1136/jnnp.68.4.416>
- Hofstetter, C., Boost, K. A., Flondor, M., Basagan-Mogol, E., Betz, C., Homann, M., ... Zwissler, B. (2007). Anti-inflammatory effects of sevoflurane and mild hypothermia in endotoxemic rats. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 51(7), 893–899. <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.2007.01353.x>
- Holbourn, A. H. (1945). The mechanics of brain injuries. *British Medical Bulletin*, 3(6), 147. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.bmb.a071895>
- Hong, Z., Xinding, Z., Tianlin, Z., & Liren, C. (2001). Excitatory amino acids in cerebrospinal fluid of patients with acute head injuries. *Clinical Chemistry*, 47(8), 1458–1462. <https://doi.org/10.1093/clinchem/47.8.1458>
- Huang, X., Yang, L., Ye, J., He, S., & Wang, B. (2020). Equimolar doses of hypertonic agents (saline or mannitol) in the treatment of intracranial hypertension after severe traumatic brain injury. *Medicine*, 99(38), e22004. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000022004>
- Huang, Y., Long, X., Tang, J., Li, X., Zhang, X., Luo, C., ... Zhang, P. (2020). The Attenuation of Traumatic Brain Injury via Inhibition of Oxidative Stress and Apoptosis by Tanshinone IIA. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2020. <https://doi.org/10.1155/2020/4170156>
- Hyder, A. A., Wunderlich, C. A., Puvanachandra, P., Gururaj, G., & Kobusingye, O. C. (2007). The impact of traumatic brain injuries: A global perspective. *NeuroRehabilitation*, Vol. 22, pp. 341–353. <https://doi.org/10.3233/nre-2007-22502>
- Ikeda, K., Ikeda, T., Taniuchi, H., & Suda, S. (2012). Comparison of whole-body cooling and selective head cooling on changes in urinary 8-hydroxy-2-deoxyguanosine levels in patients with global brain ischemia undergoing mild hypothermia therapy. *Medical Science Monitor*, 18(7). <https://doi.org/10.12659/MSM.883208>
- Irrera, N., Russo, M., Pallio, G., Bitto, A., Mannino, F., Minutoli, L., ... Squadrito, F. (2020). The role of NLRP3 inflammasome in the pathogenesis of traumatic brain injury. *International Journal of Molecular Sciences*, Vol. 21. <https://doi.org/10.3390/ijms21176204>

- Ishikawa, T., & Marsala, M. (1999). Hypothermia prevents biphasic glutamate release and corresponding neuronal degeneration after transient spinal cord ischemia in the rat. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 19(2), 199–208. <https://doi.org/10.1023/a:1006973026514>
- Ivany, A. S., & Schminkey, D. (2016). Intimate partner violence and traumatic brain injury: State of the science and next steps. *Family and Community Health*, 39(2), 129–137. <https://doi.org/10.1097/FCH.0000000000000094>
- Jacobs, S. E., Morley, C. J., Inder, T. E., Stewart, M. J., Smith, K. R., McNamara, P. J., ... Doyle, L. W. (2011). Whole-body hypothermia for term and near-term newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy: A randomized controlled trial. *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine*, 165(8), 692–700. <https://doi.org/10.1001/archpediatrics.2011.43>
- Jamjoom, A. A. B., Rhodes, J., Andrews, P. J. D., & Grant, S. G. N. (2021). The synapse in traumatic brain injury. *Brain*, Vol. 144, pp. 18–31. <https://doi.org/10.1093/brain/awaa321>
- Jensen, S. J. K. (2003). Oxidative stress and free radicals. *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*, 666–667, 387–392. <https://doi.org/10.1016/j.theochem.2003.08.037>
- Jha, R. M., Kochanek, P. M., & Simard, J. M. (2019). Pathophysiology and treatment of cerebral edema in traumatic brain injury. *Neuropharmacology*, Vol. 145, pp. 230–246. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2018.08.004>
- Jia, F., Mao, Q., Liang, Y. M., & Jiang, J. Y. (2009). Effect of post-traumatic mild hypothermia on hippocampal cell death after traumatic brain injury in rats. *Journal of Neurotrauma*, 26(2), 243–252. <https://doi.org/10.1089/neu.2008.0670>
- Jia, F., Mao, Q., Liang, Y. M., & Jiang, J. Y. (2014). The effect of hypothermia on the expression of TIMP-3 after traumatic brain injury in rats. *Journal of Neurotrauma*, 31(4), 387–394. <https://doi.org/10.1089/neu.2008.0814>
- Jiang, W., Jin, P., Wei, W., & Jiang, W. (2020). Apoptosis in cerebrospinal fluid as outcome predictors in severe traumatic brain injury: An observational study. *Medicine*, 99(26). <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000020922>
- Jin, G., Liu, B., You, Z., Bambakidis, T., Dekker, S. E., Maxwell, J., ... Alam, H. B. (2014). Development of a novel neuroprotective strategy: Combined treatment

- with hypothermia and valproic acid improves survival in hypoxic hippocampal cells. *Surgery (United States)*, 156(2), 221–228. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2014.03.038>
- Kabadi, S. V., & Maher, T. J. (2010). Posttreatment with uridine and melatonin following traumatic brain injury reduces edema in various brain regions in rats. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1199, 105–113. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.05352.x>
- Kafka, J., Lukacova, N., Sulla, I., Maloveska, M., Vikartovska, Z., & Cizkova, D. (2020). Hypothermia in the course of acute traumatic spinal cord injury. *Acta Neurobiologiae Experimentalis*, 80(2), 172–178. <https://doi.org/10.21307/ane-2020-016>
- Kahveci, F. S., Kahveci, N., Alkan, T., Goren, B., Korfali, E., & Ozluk, K. (2001). Propofol versus isoflurane anesthesia under hypothermic conditions: Effects on intracranial pressure and local cerebral blood flow after diffuse traumatic brain injury in the rat. *Surgical Neurology*, 56(3), 206–214. [https://doi.org/10.1016/S0090-3019\(01\)00555-9](https://doi.org/10.1016/S0090-3019(01)00555-9)
- Kaste, M., Kwicinski, H., Steiner, T., Mendelow, D., Juvela, S., Marchel, A., ... Hacke, W. (2006). Recommendations for the management of intracranial haemorrhage - Part I: Spontaneous intracerebral haemorrhage. *Cerebrovascular Diseases*, Vol. 22, pp. 294–316. <https://doi.org/10.1159/000094831>
- Keelan, R. E., Mahoney, E. J., Sherer, M., Hart, T., Giacino, J., Bodien, Y. G., ... Vanderploeg, R. D. (2019). Neuropsychological characteristics of the confusional state following traumatic brain injury. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 25(3). <https://doi.org/10.1017/S1355617718001157>
- Kennedy, E. P., & Weiss, S. B. (1956). The function of cytidine coenzymes in the biosynthesis of phospholipides. *The Journal of Biological Chemistry*, 222(1), 193–214. [https://doi.org/10.1016/s0021-9258\(19\)50785-2](https://doi.org/10.1016/s0021-9258(19)50785-2)
- Khellaf, A., Khan, D. Z., & Helmy, A. (2019). Recent advances in traumatic brain injury. *Journal of Neurology*, 266(11), 2878–2889. <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09541-4>
- Kılınç, K., Kılınç, A. (2002). Oksijen toksisitesinin aracı molekülleri olarak oksijen radikalleri. *Hacettepe Tıp dergisi*, 33:2,110-8.

- Koyuncuoglu, T., Turkyilmaz, M., Goren, B., Cetinkaya, M., Cansev, M., & Alkan, T. (2015). Uridine protects against hypoxic-ischemic brain injury by reducing histone deacetylase activity in neonatal rats. *Restorative Neurology and Neuroscience*, *33*(5), 777–784. <https://doi.org/10.3233/RNN-150549>
- Lafuente, H., Pazos, M. R., Alvarez, A., Mohammed, N., Santos, M., Arizti, M., ... Martinez-Orgado, J. A. (2016). Effects of cannabidiol and hypothermia on short-term brain damage in new-born piglets after acute hypoxia-ischemia. *Frontiers in Neuroscience*, *10*(JUL). <https://doi.org/10.3389/fnins.2016.00323>
- Lagina, A. T., Calo, L., Deogracias, M., Sanderson, T., Kumar, R., Wider, J., & Sullivan, J. M. (2013). Combination therapy with insulin-like growth factor-1 and hypothermia synergistically improves outcome after transient global brain ischemia in the rat. *Academic Emergency Medicine*, *20*(4), 344–351. <https://doi.org/10.1111/acem.12104>
- Langham, J., Goldfrad, C., Teasdale, G., Shaw, D., & Rowan, K. (2003). Calcium channel blockers for acute traumatic brain injury. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd000565>
- Laptook, A. R., Shankaran, S., Tyson, J. E., Munoz, B., Bell, E. F., Goldberg, R. N., ... Higgins, R. D. (2017). Effect of therapeutic hypothermia initiated after 6 hours of age on death or disability among newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy a randomized clinical trial. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, *318*(16), 1550–1560. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.14972>
- Lee, J. H., Wei, L., Gu, X., Wei, Z., Dix, T. A., & Yu, S. P. (2014). Therapeutic effects of pharmacologically induced hypothermia against traumatic brain injury in mice. *Journal of Neurotrauma*, *31*(16), 1417–1430. <https://doi.org/10.1089/neu.2013.3251>
- Leng, L. (2018). Hypothermia therapy after traumatic brain injury: A systematic review and meta-analysis. *Turkish Neurosurgery*, Vol. 28, pp. 710–715. <https://doi.org/10.5137/1019-5149.JTN.19696-16.2>
- Lerner, E. B., & Moscati, R. M. (2001). The golden hour: Scientific fact or medical “urban legend”? *Academic Emergency Medicine*, *8*(7). <https://doi.org/10.1111/j.1553-2712.2001.tb00201.x>

- Leung, L. Y., Cardiff, K., Yang, X., Wilfred, B. S., Gilsdorf, J., & Shear, D. (2018). Selective brain cooling reduces motor deficits induced by combined traumatic brain injury, hypoxemia and hemorrhagic shock. *Frontiers in Neurology*, 9(AUG). <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00612>
- Levin, H., Troyanskaya, M., Petrie, J. A., Wilde, E. A., Hunter, J. V., Abildskov, T. J., & Scheibel, R. S. (2019). Methylphenidate Treatment of Cognitive Dysfunction in Adults After Mild to Moderate Traumatic Brain Injury: Rationale, Efficacy, and Neural Mechanisms. *Frontiers in Neurology*, Vol. 10. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00925>
- Lewén, A., Matz, P., & Chan, P. H. (2000). Free radical pathways in CNS injury. *Journal of Neurotrauma*, Vol. 17, pp. 871–890. <https://doi.org/10.1089/neu.2000.17.871>
- Li, Z., Zhang, H., Cao, C., Qian, T., & Li, H. (2021). Gangliosides combined with mild hypothermia provides neuroprotection in a rat model of traumatic brain injury. *NeuroReport*. <https://doi.org/10.1097/WNR.0000000000001703>
- Lighthall, J. W. (1988). Controlled Cortical Impact: A New Experimental Brain Injury Model. *Journal of Neurotrauma*, 5(1), 1–15. <https://doi.org/10.1089/neu.1988.5.1>
- Lighthall, J. W., Goshgarian, H. G., & Pinderski, C. R. (1990). Characterization of Axonal Injury Produced by Controlled Cortical Impact. *Journal of Neurotrauma*, 7(2), 65–76. <https://doi.org/10.1089/neu.1990.7.65>
- Lin, Y., Liu, Q., Chen, C., Chen, W., Xiao, H., Yang, Q., & Tian, H. (2017). Effect of acupuncture combined with hypothermia on MAPK/ERK pathway and apoptosis related factors in rats with cerebral ischemia reperfusion injury. *Journal of Central South University (Medical Sciences)*, 42(4), 380–388. <https://doi.org/10.11817/j.issn.1672-7347.2017.04.003>
- Lippert-Grüner, M., Maegele, M., Pokorný, J., Angelov, D. N., Švestková, O., Wittner, M., & Trojan, S. (2007). Early rehabilitation model shows positive effects on neural degeneration and recovery from neuromotor deficits following traumatic brain injury. *Physiological Research*, 56(3), 359–368. <https://doi.org/10.33549/physiolres.930971>
- Liu, T., Zhao, D. X., Cui, H., Chen, L., Bao, Y. H., Wang, Y., & Jiang, J. Y. (2016).

- Therapeutic hypothermia attenuates tissue damage and cytokine expression after traumatic brain injury by inhibiting necroptosis in the rat. *Scientific Reports*, 6. <https://doi.org/10.1038/srep24547>
- Liu, X., Wen, S., Zhao, S., Yan, F., Zhao, S., Wu, D., & Ji, X. (2018). Mild therapeutic hypothermia protects the brain from ischemia/reperfusion injury through upregulation of iASPP. *Aging and Disease*, 9(3), 401–411. <https://doi.org/10.14336/AD.2017.0703>
- Liu, Y. C., Lee, Y. Da, Wang, H. L., Liao, K. H., Chen, K. B., Poon, K. S., ... Lai, T. W. (2017). Anesthesia-induced hypothermia attenuates early-phase blood-brain barrier disruption but not infarct volume following cerebral ischemia. *PLoS ONE*, 12(1). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0170682>
- Liu, Y., Shanguan, Y., Barks, J. D. E., & Silverstein, F. S. (2012). Bumetanide augments the neuroprotective efficacy of phenobarbital plus hypothermia in a neonatal hypoxia-ischemia model. *Pediatric Research*, 71(5), 559–565. <https://doi.org/10.1038/pr.2012.7>
- Lo, T. P., Cho, K. S., Garg, M. Sen, Lynch, M. P., Marcillo, A. E., Koivisto, D. L., ... Pearse, D. D. (2009). Systemic hypothermia improves histological and functional outcome after cervical spinal cord contusion in rats. *Journal of Comparative Neurology*, 514(5), 433–448. <https://doi.org/10.1002/cne.22014>
- Lorente, L. (2015). New prognostic biomarkers in patients with traumatic brain injury. *Archives of Trauma Research*, Vol. 4. <https://doi.org/10.5812/atr.30165>
- Lowe, S. W., Schmitt, E. M., Smith, S. W., Osborne, B. A., & Jacks, T. (1993). P53 is required for radiation-induced apoptosis in mouse thymocytes. *Nature*, 362(6423). <https://doi.org/10.1038/362847a0>
- Lucas, S. M., Rothwell, N. J., & Gibson, R. M. (2006). The role of inflammation in CNS injury and disease. *British Journal of Pharmacology*, Vol. 147. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0706400>
- Lucke-Wold, B. P., Logsdon, A. F., Nguyen, L., Eltanahay, A., Turner, R. C., Bonasso, P., ... Rosen, C. L. (2018). Supplements, nutrition, and alternative therapies for the treatment of traumatic brain injury. *Nutritional Neuroscience*, Vol. 21, pp. 79–91. <https://doi.org/10.1080/1028415X.2016.1236174>
- Maas, A. I., Stocchetti, N., & Bullock, R. (2008). Moderate and severe traumatic brain

- injury in adults. *The Lancet Neurology*, Vol. 7, pp. 728–741. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70164-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70164-9)
- Marklund, N., & Hillered, L. (2011). Animal modelling of traumatic brain injury in preclinical drug development: Where do we go from here? *British Journal of Pharmacology*, Vol. 164, pp. 1207–1229. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2010.01163.x>
- Marmarou, A., Abd-Elfattah Foda, M. A., Van den Brink, W., 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. <https://doi.org/10.3171/jns.1994.80.2.0291>
- Marmarou, Anthony. (2003). The pathophysiology of brain edema and elevated intracranial pressure. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 71(SUPPL.1). https://doi.org/10.3949/ccjm.71.Suppl_1.S6
- Marshall, L. F. (2000). Head injury: Recent past, present, and future. *Neurosurgery*, Vol. 47, pp. 546–561. <https://doi.org/10.1097/00006123-200009000-00002>
- Martin, N. A., Patwardhan, R. V., Alexander, M. J., Africk, C. Z., Lee, J. H., Shalmon, E., ... Becker, D. P. (1997). Characterization of cerebral hemodynamic phases following severe head trauma: Hypoperfusion, hyperemia, and vasospasm. *Journal of Neurosurgery*, 87(1), 9–19. <https://doi.org/10.3171/jns.1997.87.1.0009>
- Martinalet, D., Zhu, P., & Lieberman, J. (2005). Granzyme A induces caspase-independent mitochondrial damage, a required first step for apoptosis. *Immunity*, 22(3). <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2005.02.004>
- Mashhadizadeh, S., Farbood, Y., Dianat, M., Khodadadi, A., & Sarkaki, A. (2017). Therapeutic effects of ellagic acid on memory, hippocampus electrophysiology deficits, and elevated TNF- α level in brain due to experimental traumatic brain injury. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, 20(4). <https://doi.org/10.22038/ijbms.2017.8581>
- Mathias, J. L., Harman-Smith, Y., Bowden, S. C., Rosenfeld, J. V., & Bigler, E. D. (2014). Contribution of psychological trauma to outcomes after traumatic brain injury: Assaults versus sporting injuries. *Journal of Neurotrauma*, 31(7), 658–669. <https://doi.org/10.1089/neu.2013.3160>

- Maxwell, W. L., Watt, C., Graham, D. I., & Gennarelli, T. A. (1993). Ultrastructural evidence of axonal shearing as a result of lateral acceleration of the head in non-human primates. *Acta Neuropathologica*, 86(2), 136–144. <https://doi.org/10.1007/BF00334880>
- Mayer, A. R., & Quinn, D. K. (2021). Neuroimaging Biomarkers of New-Onset Psychiatric Disorders Following Traumatic Brain Injury. *Biological Psychiatry*. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2021.06.005>
- McIntosh, T. K., Vink, R., Noble, L., Yamakami, I., Fernyak, S., Soares, H., & Faden, A. L. (1989). Traumatic brain injury in the rat: Characterization of a lateral fluid-percussion model. *Neuroscience*, 28(1), 233–244. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(89\)90247-9](https://doi.org/10.1016/0306-4522(89)90247-9)
- McIntosh, Tracy K., Noble, L., Andrews, B., & Faden, A. I. (1987). Traumatic Brain Injury in the Rat: Characterization of a Midline Fluid-Perfusion Model. *Central Nervous System Trauma*, 4(2), 119–134. <https://doi.org/10.1089/cns.1987.4.119>
- Menon, D. K., Schwab, K., Wright, D. W., & Maas, A. I. (2010). Position statement: Definition of traumatic brain injury. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, Vol. 91, pp. 1637–1640. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2010.05.017>
- Meurer, W. J., Walsh, B., Vilke, G. M., & Coyne, C. J. (2016). Clinical Guidelines for the Emergency Department Evaluation of Subarachnoid Hemorrhage. *Journal of Emergency Medicine*, 50(4), 696–701. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2015.07.048>
- Michetti, F., D'Ambrosi, N., Toesca, A., Puglisi, M. A., Serrano, A., Marchese, E., ... Geloso, M. C. (2019). The S100B story: from biomarker to active factor in neural injury. *Journal of Neurochemistry*, Vol. 148, pp. 168–187. <https://doi.org/10.1111/jnc.14574>
- Miller, G. F., Kegler, S. R., & Stone, D. M. (2020). Traumatic brain injury-related deaths from firearm suicide: United States, 2008-2017. *American Journal of Public Health*, Vol. 110, pp. 897–899. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2020.305622>

- Modi, N., Agrawal, M., & Sinha, V. (2016). Post-traumatic subarachnoid hemorrhage: A review. *Neurology India*, Vol. 64, pp. S8–S13. <https://doi.org/10.4103/0028-3886.178030>
- Muszynski, C. A., Yoganandan, N., Pintar, F. A., & Gennarelli, T. A. (2005). Risk of pediatric head injury after motor vehicle accidents. *Journal of Neurosurgery*, 102 PEDIAT(SUPPL. 4), 374–379. <https://doi.org/10.3171/ped.2005.102.4.0374>
- Nag, D. S., Sahu, S., Swain, A., & Kant, S. (2019). Intracranial pressure monitoring: Gold standard and recent innovations. *World Journal of Clinical Cases*, Vol. 7, pp. 1535–1553. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v7.i13.1535>
- Nagai, K., Nagasawa, K., & Fujimoto, S. (2005). Transport mechanisms for adenosine and uridine in primary-cultured rat cortical neurons and astrocytes. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 334(4), 1343–1350. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2005.07.032>
- Naito, Y., Lee, MC., Kato, Y., Nagai, R., Yonei, Y. (2010). Oxidative stress markers. *Anti-Aging Medicine*, 7(5):36-44.
- Nasution, R. A., Islam, A. A., Hatta, M., & Prihantono. (2020). Decreased neutrophil levels in mice with traumatic brain injury after cape administration. *Annals of Medicine and Surgery*, 54. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2020.04.015>
- Nehring SM, Tadi P, Tenny S. Cerebral Edema. 2021 Sep 29. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–. PMID: 30725957.
- Nishi, H., Nakatsuka, T., Takeda, D., Miyazaki, N., Sakanaka, J., Yamada, H., & Yoshida, M. (2007). Hypothermia suppresses excitatory synaptic transmission and neuronal death induced by experimental ischemia in spinal ventral horn neurons. *Spine*, 32(25). <https://doi.org/10.1097/BRS.0b013e31815b654b>
- Nishiyama, H., Itoh, K., Kaneko, Y., Kishishita, M., Yoshida, O., & Fujita, J. (1997). A glycine-rich RNA-binding protein mediating cold-inducible suppression of mammalian cell growth. *Journal of Cell Biology*, 137(4), 899–908. <https://doi.org/10.1083/jcb.137.4.899>
- Noegel, S. (2019). JoAnn Scurlock and Burton Andersen, Diagnoses in Assyrian and Babylonian Medicine: Ancient Sources, Translations, and Modern Medical Analyses. In *Perspectives on Hebrew Scriptures IV* (pp. 467–471). <https://doi.org/10.31826/9781463216238-043>

- O'Connor, W. T., Smyth, A., & Gilchrist, M. D. (2011). Animal models of traumatic brain injury: A critical evaluation. *Pharmacology and Therapeutics*, Vol. 130, pp. 106–113. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2011.01.001>
- Ohmura, A., Nakajima, W., Ishida, A., Yasuoka, N., Kawamura, M., Miura, S., & Takada, G. (2005). Prolonged hypothermia protects neonatal rat brain against hypoxic-ischemia by reducing both apoptosis and necrosis. *Brain and Development*, 27(7), 517–526. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2005.01.004>
- Ok, J. H., Kim, Y. H., & Ha, K. Y. (2012). Neuroprotective effects of hypothermia after spinal cord injury in rats: Comparative study between epidural hypothermia and systemic hypothermia. *Spine*, 37(25). <https://doi.org/10.1097/BRS.0b013e31826ff7f1>
- Olsson, B., Zetterberg, H., Hampel, H., & Blennow, K. (2011). Biomarker-based dissection of neurodegenerative diseases. *Progress in Neurobiology*, Vol. 95, pp. 520–534. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2011.04.006>
- Orban, J., & Ichai, C. (2007). Hiérarchisation des traitements de l' hypertension intracrânienne chez le traumatisé crânien grave ☆ Hierarchical strategy for treating elevated intracranial pressure in severe traumatic brain injury. *Texte - Revue de Critique et de Theorie Litteraire*, 1–5.
- Öktem, İS. (2014). *Kafa Travmalarında Mekanizma ve Fیزیopatoloji*, Pediatrik Nöroşirurji (s:689-695). Ankara: TND yayımları.
- Pan, Y., Thapa, D., Baldissera, L., Argunhan, F., Aubdool, A. A., & Brain, S. D. (2018). Relevance of TRPA1 and TRPM8 channels as vascular sensors of cold in the cutaneous microvasculature. *Pflugers Archiv European Journal of Physiology*, Vol. 470, pp. 779–786. <https://doi.org/10.1007/s00424-017-2085-9>
- Paoletti, P., Bellone, C., & Zhou, Q. (2013). NMDA receptor subunit diversity: Impact on receptor properties, synaptic plasticity and disease. *Nature Reviews Neuroscience*, Vol. 14, pp. 383–400. <https://doi.org/10.1038/nrn3504>
- Park, E., Bell, J. D., & Baker, A. J. (2008). Traumatic brain injury: Can the consequences be stopped? *CMAJ*, Vol. 178, pp. 1163–1170. <https://doi.org/10.1503/cmaj.080282>

- Park, W. S., Sung, S. I., Ahn, S. Y., Yoo, H. S., Sung, D. K., Im, G. H., ... Chang, Y. S. (2015). Hypothermia augments neuroprotective activity of mesenchymal stem cells for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *PLoS ONE*, *10*(3). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0120893>
- Peeters, W., van den Brande, R., Polinder, S., Brazinova, A., Steyerberg, E. W., Lingsma, H. F., & Maas, A. I. R. (2015). Epidemiology of traumatic brain injury in Europe. *Acta Neurochirurgica*, *157*(10), 1683–1696. <https://doi.org/10.1007/s00701-015-2512-7>
- Picetti, E., Iaccarino, C., & Servadei, F. (2017). Letter: Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury Fourth Edition. *Neurosurgery*, Vol. 81, p. E2. <https://doi.org/10.1093/neuros/nyx086>
- Posti, J. P., Takala, R. S. K., Lagerstedt, L., Dickens, A. M., Hossain, I., Mohammadian, M., ... Blennow, K. (2019). Correlation of blood biomarkers and biomarker panels with traumatic findings on computed tomography after traumatic brain injury. *Journal of Neurotrauma*, *36*(14), 2178–2189. <https://doi.org/10.1089/neu.2018.6254>
- Qu, W., Liu, N. K., Wu, X., Wang, Y., Xia, Y., Sun, Y., ... Xu, X. M. (2021). Disrupting nNOS–PSD95 interaction improves neurological and cognitive recoveries after traumatic brain injury. *Cerebral Cortex*, *30*(7). <https://doi.org/10.1093/CERCOR/BHAA002>
- Qureshi, A. I., Mendelow, A. D., & Hanley, D. F. (2009). Intracerebral haemorrhage. *The Lancet*, Vol. 373, pp. 1632–1644. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60371-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60371-8)
- Qureshi, A. I., Mohammad, Y. M., Yahia, A. M., Suarez, J. I., Siddiqui, A. M., Kirmani, J. F., ... Zaidat, O. O. (2005). A prospective multicenter study to evaluate the feasibility and safety of aggressive antihypertensive treatment in patients with acute intracerebral hemorrhage. *Journal of Intensive Care Medicine*, *20*(1), 34–42. <https://doi.org/10.1177/0885066604271619>
- Rezzani, R., Bonomini, F., Tengattini, S., Fabiano, A., & Bianchi, R. (2008). Atherosclerosis and oxidative stress. *Histology and Histopathology*, *23*(3), 381–390.

- Roberts, I., & Shakur, H. (2009). Response to: The BRAIN TRIAL: A randomized, placebo controlled trial of a Bradykinin B2 receptor antagonist (Anatibant) in patients with traumatic brain injury - authors' reply. *Trials*, Vol. 10. <https://doi.org/10.1186/1745-6215-10-111>
- Rocha-Ferreira, E., Poupon, L., Zelco, A., Leverin, A. L., Nair, S., Jonsdotter, A., ... Rahim, A. A. (2018). Neuroprotective exendin-4 enhances hypothermia therapy in a model of hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Brain*, *141*(10), 2925–2942. <https://doi.org/10.1093/brain/awy220>
- Rodríguez-Triviño, C. Y., Torres Castro, I., & Dueñas, Z. (2019). Hypochloremia in Patients with Severe Traumatic Brain Injury: A Possible Risk Factor for Increased Mortality. *World Neurosurgery*, *124*. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2019.01.025>
- Rosenthal, L.-M., Tong, G., Walker, C., Wowro, S., Krech, J., Pfitzer, C., ... Schmitt, K. (2017). Neuroprotection via RNA-binding protein RBM3 expression is regulated by hypothermia but not by hypoxia in human SK-N-SH neurons. *Hypoxia*, Volume 5, 33–43. <https://doi.org/10.2147/hp.s132462>
- Sahin, S., Alkan, T., Temel, S. G., Tureyen, K., Tolunay, S., & Korfali, E. (2010). Effects of citicoline used alone and in combination with mild hypothermia on apoptosis induced by focal cerebral ischemia in rats. *Journal of Clinical Neuroscience*, *17*(2), 227–231. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2009.05.016>
- Sakurai, T., Itoh, K., Higashitsuji, H., Nonoguchi, K., Liu, Y., Watanabe, H., ... Fujita, J. (2006). Cirp protects against tumor necrosis factor- α -induced apoptosis via activation of extracellular signal-regulated kinase. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Cell Research*, *1763*(3), 290–295. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2006.02.007>
- Sanchez, G. M., & Burridge, A. L. (2007). Decision making in head injury management in the Edwin Smith Papyrus. *Neurosurgical Focus*, Vol. 23. <https://doi.org/10.3171/foc-07/07/e5>
- Schober, M. E., Requena, D. F., Davis, L. J., Metzger, R. R., Bennett, K. S., Morita, D., ... Wang, K. K. W. (2014). Alpha II Spectrin breakdown products in immature Sprague Dawley rat hippocampus and cortex after traumatic brain injury. *Brain Research*, *1574*, 105–112. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2014.05.046>

- Scurlock, J. A., & Andersen, B. (2005). Diagnoses in Assyrian and Babylonian Medicine: Ancient Sources, Translations, and Modern Medical Analyses. In *Diagnoses in Assyrian and Babylonian Medicine*. Retrieved from <https://www.proquest.com/books/diagnoses-assyrian-babylonian-medicine/docview/2130962075/se-2?accountid=173746>
- Sessler, D. I. (2008). Temperature monitoring and perioperative thermoregulation. *Anesthesiology*, Vol. 109, pp. 318–338. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e31817f6d76>
- Shahim, P., Politis, A., van der Merwe, A., Moore, B., Ekanayake, V., Lippa, S. M., ... Chan, L. (2020). Time course and diagnostic utility of NfL, tau, GFAP, and UCH-L1 in subacute and chronic TBI. *Neurology*, 95(6), e623–e636. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000009985>
- Shamas-Din, A., Brahmhatt, H., Leber, B., & Andrews, D. W. (2011). BH3-only proteins: Orchestrators of apoptosis. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Cell Research*, Vol. 1813, pp. 508–520. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2010.11.024>
- Shankaran, S., Laptook, A. R., Ehrenkranz, R. A., Tyson, J. E., McDonald, S. A., Donovan, E. F., ... Jobe, A. H. (2005). Whole-Body Hypothermia for Neonates with Hypoxic–Ischemic Encephalopathy. *New England Journal of Medicine*, 353(15), 1574–1584. <https://doi.org/10.1056/nejmcps050929>
- Shao, X., Yang, X., Shen, J., Chen, S., Jiang, X., Wang, Q., & Di, Q. (2020). TNF- α -induced p53 activation induces apoptosis in neurological injury. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 24(12). <https://doi.org/10.1111/jcmm.15333>
- Shohami, E., Shapira, Y., & Cotev, S. (1988). Experimental closed head injury in rats: Prostaglandin production in a noninjured zone. *Neurosurgery*, 22(5), 859–863. <https://doi.org/10.1227/00006123-198805000-00007>
- Siebold, L., Krueger, A. C., Abdala, J. A., Figueroa, J. D., Bartnik-Olson, B., Holshouser, B., ... Ashwal, S. (2020). Cosyntropin Attenuates Neuroinflammation in a Mouse Model of Traumatic Brain Injury. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 13. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2020.00109>

- Slavoaca, D., Muresanu, D., Birla, C., Rosu, O. V., Chirila, I., Dobra, I., ... Vos, P. (2020). Biomarkers in traumatic brain injury: new concepts. *Neurological Sciences*, Vol. 41, pp. 2033–2044. <https://doi.org/10.1007/s10072-019-04238-y>
- Smith, D. H., Meaney, D. F., & Shull, W. H. (2003). Diffuse axonal injury in head trauma. *Journal of Head Trauma Rehabilitation*, Vol. 18, pp. 307–316. <https://doi.org/10.1097/00001199-200307000-00003>
- Smith, D. H., Soares, H. D., Pierce, J. S., Perlman, K. G., Saatman, K. E., Meaney, D. F., ... Mcintosh, T. K. (1995). A Model of Parasagittal Controlled Cortical Impact in the Mouse: Cognitive and Histopathologic Effects. *Journal of Neurotrauma*, 12(2), 169–178. <https://doi.org/10.1089/neu.1995.12.169>
- So, H. Y. (2010, November). Therapeutic hypothermia. *Korean Journal of Anesthesiology*, Vol. 59, pp. 299–304. Korean J Anesthesiol. <https://doi.org/10.4097/kjae.2010.59.5.299>
- Sobey, C. G. (2001). Cerebrovascular dysfunction after subarachnoid haemorrhage: Novel mechanisms and directions or therapy. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 28(11), 926–929. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1681.2001.03550.x>
- Song, B., Wang, X. X., Yang, H. Y., Kong, L. T., & Sun, H. Y. (2020). Temperature-sensitive bone mesenchymal stem cells combined with mild hypothermia reduces neurological deficit in rats of severe traumatic brain injury. *Brain Injury*, 34(7), 975–982. <https://doi.org/10.1080/02699052.2020.1753112>
- Spaethling, J. M., Klein, D. M., Singh, P., & Meaney, D. F. (2008). Calcium-permeable AMPA receptors appear in cortical neurons after traumatic mechanical injury and contribute to neuronal fate. *Journal of Neurotrauma*, 25(10), 1207–1216. <https://doi.org/10.1089/neu.2008.0532>
- Stubbs, J. L., Thornton, A. E., Sevick, J. M., Silverberg, N. D., Barr, A. M., Honer, W. G., & Panenka, W. J. (2020). Traumatic brain injury in homeless and marginally housed individuals: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Public Health*, 5(1), e19–e32. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(19\)30188-4](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(19)30188-4)
- Summers, C. R., Ivins, B., & Schwab, K. A. (2009). Traumatic brain injury in the United States: An epidemiologic overview. *Mount Sinai Journal of Medicine*, Vol. 76, pp. 105–110. <https://doi.org/10.1002/msj.20100>

- Sun, Y. J., Ma, S., Fan, B., Wang, Y., Wang, S. R., & Li, G. Y. (2019). Therapeutic hypothermia protects photoreceptors through activating Cirbp pathway. *Neurochemistry International*, 126, 86–95. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2019.03.006>
- Sun, Y. J., Zhang, Z. Y., Fan, B., & Li, G. Y. (2019). Neuroprotection by therapeutic hypothermia. *Frontiers in Neuroscience*, Vol. 13. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00586>
- Sund-Levander, M., Forsberg, C., & Wahren, L. K. (2002). Normal oral, rectal, tympanic and axillary body temperature in adult men and women: A systematic literature review. *Scandinavian Journal of Caring Sciences*, 16(2), 122–128. <https://doi.org/10.1046/j.1471-6712.2002.00069.x>
- Tabuchi. (2014). Chronic Subdural Hematoma in Patients Over 90 Years Old in a Super-Aged Society. *Journal of Clinical Medicine Research*. <https://doi.org/10.14740/jocmr1907w>
- Talbott, J. H. (1941). The Physiologic and Therapeutic Effects of Hypothermia. *New England Journal of Medicine*, 224(7), 281–288. <https://doi.org/10.1056/nejm194102132240705>
- Tan, C. L., & Knight, Z. A. (2018). Regulation of Body Temperature by the Nervous System. *Neuron*, Vol. 98, pp. 31–48. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.02.022>
- Tang, M., Liu, P., Li, X., Wang, J. W., Zhu, X. C., & He, F. P. (2017). Protective action of B1R antagonist against cerebral ischemia-reperfusion injury through suppressing miR-200c expression of Microglia-derived microvesicles. *Neurological Research*, 39(7). <https://doi.org/10.1080/01616412.2016.1275096>
- Tansey, E. A., & Johnson, C. D. (2015). Recent advances in thermoregulation. *Advances in Physiology Education*, 39(1), 139–148. <https://doi.org/10.1152/advan.00126.2014>
- Teasdale, G., & Jennett, B. (1974). ASSESSMENT OF COMA AND IMPAIRED CONSCIOUSNESS. A Practical Scale. *The Lancet*, 304(7872), 81–84. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(74\)91639-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(74)91639-0)

- Tewari, D., Sah, A. N., Bawari, S., Nabavi, S. F., Dehpour, A. R., Shirooie, S., ... Nabavi, S. M. (2020). Role of Nitric Oxide in Neurodegeneration: Function, Regulation, and Inhibition. *Current Neuropharmacology*, *19*(2), 114–126. <https://doi.org/10.2174/1570159x18666200429001549>
- Thau-Zuchman, O., Gomes, R. N., Dyall, S. C., Davies, M., Priestley, J. V., Groenendijk, M., ... Michael-Titus, A. T. (2019). Brain Phospholipid Precursors Administered Post-Injury Reduce Tissue Damage and Improve Neurological Outcome in Experimental Traumatic Brain Injury. *Journal of Neurotrauma*, *36*(1). <https://doi.org/10.1089/neu.2017.5579>
- Thibeault, D. W. (2000). The precarious antioxidant defenses of the preterm infant. *American Journal of Perinatology*, Vol. 17, pp. 167–181. <https://doi.org/10.1055/s-2000-9422>
- Toader, A.-M., Filip, A., Decea, N., & Muresan, A. (2013). Neuroprotective strategy in an experimental newborn rat model of brain ischemia and hypoxia: effects of Resveratrol and hypothermia. *Clujul Medical (1957)*, *86*(3), 203–207. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26527948> <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4462492>
- Todo, H., Ohta, S., Wang, J., Ichikawa, H., Ohue, S., Kumon, Y., & Sakaki, S. (1998). Impairment in biochemical level of arterial dilative capability of a cyclic nucleotides-dependent pathway by induced vasospasm in the canine basilar artery. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, *18*(7), 808–817. <https://doi.org/10.1097/00004647-199807000-00011>
- Traut, T. W. (1994). Physiological concentrations of purines and pyrimidines. *Molecular and Cellular Biochemistry*, Vol. 140, pp. 1–22. <https://doi.org/10.1007/BF00928361>
- Tu, Y., Chen, C., Sun, H. T., Cheng, S. X., Liu, X. Z., Qu, Y., ... Zhang, S. (2012). Combination of temperature-sensitive stem cells and mild hypothermia: A new potential therapy for severe traumatic brain injury. *Journal of Neurotrauma*, *29*(14). <https://doi.org/10.1089/neu.2012.2374>

- Türeyen, K., Vemuganti, R., Sailor, K. A., & Dempsey, R. J. (2004). Infarct volume quantification in mouse focal cerebral ischemia: A comparison of triphenyltetrazolium chloride and cresyl violet staining techniques. *Journal of Neuroscience Methods*, 139(2), 203–207. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2004.04.029>
- Ucar, T., Tanriover, G., Gurer, I., Onal, M. Z., & Kazan, S. (2006). Modified experimental mild traumatic brain injury model. *Journal of Trauma - Injury, Infection and Critical Care*, 60(3), 558–565. <https://doi.org/10.1097/01.ta.0000209172.75637.db>
- Uno, M., Toi, H., & Hirai, S. (2017). Chronic subdural hematoma in elderly patients: Is this disease benign? *Neurologia Medico-Chirurgica*, 57(8), 402–409. <https://doi.org/10.2176/nmc.ra.2016-0337>
- Van de Zande, N., Manivannan, S., Sharouf, F., Shastin, D., Abdulla, M., Chumas, P. D., & Zaben, M. (2020). Demographics, presentation, and clinical outcomes after traumatic bifrontal contusions: a systematic review. *Neurosurgical Review*, Vol. 43, pp. 977–986. <https://doi.org/10.1007/s10143-019-01098-0>
- Vitkovic, L., Maeda, S., & Sternberg, E. (2001). Anti-inflammatory cytokines: Expression and action in the brain. *NeuroImmunoModulation*, Vol. 9, pp. 295–312. <https://doi.org/10.1159/000059387>
- Von Kügelgen, I., & Hoffmann, K. (2016). Pharmacology and structure of P2Y receptors. *Neuropharmacology*, Vol. 104, pp. 50–61. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2015.10.030>
- Wakamatsu, H., Matsumoto, M., Nakakimura, K., & Sakabe, T. (1999). The effects of moderate hypothermia and intrathecal tetracaine on glutamate concentrations of intrathecal dialysate and neurologic and histopathologic outcome in transient spinal cord ischemia in rabbits. *Anesthesia and Analgesia*, 88(1), 56–62. <https://doi.org/10.1097/00000539-199901000-00011>
- Wang, H., Olivero, W., Wang, D., & Lanzino, G. (2006). Cold as a therapeutic agent. *Acta Neurochirurgica*, Vol. 148, pp. 565–570. <https://doi.org/10.1007/s00701-006-0747-z>

- Wang, Huan, Olivero, W., Lanzino, G., Elkins, W., Rose, J., Honings, D., ... Wang, D. (2004). Rapid and selective cerebral hypothermia achieved using a cooling helmet. *Journal of Neurosurgery*, *100*(2), 272–277. <https://doi.org/10.3171/jns.2004.100.2.0272>
- Wang, K. K., Yang, Z., Zhu, T., Shi, Y., Rubenstein, R., Tyndall, J. A., & Manley, G. T. (2018). An update on diagnostic and prognostic biomarkers for traumatic brain injury. *Expert Review of Molecular Diagnostics*, Vol. 18, pp. 165–180. <https://doi.org/10.1080/14737159.2018.1428089>
- Wang, L. M., Yan, Y., Zou, L. J., Jing, N. H., & Xu, Z. Y. (2005). Moderate hypothermia prevents neural cell apoptosis following spinal cord ischemia in rabbits. *Cell Research*, *15*(5), 387–393. <https://doi.org/10.1038/sj.cr.7290306>
- Wang, Y., Zhang, C., Peng, W., Xia, Z., Gan, P., Huang, W., ... Fan, R. (2016). Hydroxysafflor yellow A exerts antioxidant effects in a rat model of traumatic brain injury. *Molecular Medicine Reports*, *14*(4), 3690–3696. <https://doi.org/10.3892/mmr.2016.5720>
- Warburton, A. L., & Shepherd, J. P. (2004). Development, utilisation, and importance of accident and emergency department derived assault data in violence management. *Emergency Medicine Journal*, *21*(4), 473–477.
- Wasserman, J. K., Zhu, X., & Schlichter, L. C. (2007). Evolution of the inflammatory response in the brain following intracerebral hemorrhage and effects of delayed minocycline treatment. *Brain Research*, *1180*(1), 140–154. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2007.08.058>
- Weed, L. H., & McKibben, P. S. (1919). EXPERIMENTAL ALTERATION OF BRAIN BULK. *American Journal of Physiology-Legacy Content*, *48*(4), 531–558. <https://doi.org/10.1152/ajplegacy.1919.48.4.531>
- Werner, C., & Engelhard, K. (2007). Pathophysiology of traumatic brain injury. *British Journal of Anaesthesia*, Vol. 99, pp. 4–9. <https://doi.org/10.1093/bja/aem131>
- Weston, N. M., & Sun, D. (2018). The Potential of Stem Cells in Treatment of Traumatic Brain Injury. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, Vol. 18. <https://doi.org/10.1007/s11910-018-0812-z>

- Wible, E. F., & Laskowitz, D. T. (2010). Statins in Traumatic Brain Injury. *Neurotherapeutics*, 7(1), 62–73. <https://doi.org/10.1016/j.nurt.2009.11.003>
- Wu, L., Chung, J. Y., Saith, S., Tozzi, L., Buckley, E. M., Sanders, B., ... Whalen, M. J. (2019). Repetitive head injury in adolescent mice: A role for vascular inflammation. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 39(11). <https://doi.org/10.1177/0271678X18786633>
- Wunderlich, C. A., & Woodman, W. (1871). On the Temperature in Diseases, a Manual of Medical Thermometry, vol. 71, The New Sydenham Society, London, England. In *New Sydenham Society* (Vol. 49).
- Wurtman, R. J., Regan, M., Ulus, I., & Yu, L. (2000). Effect of oral CDP-choline on plasma choline and uridine levels in humans. *Biochemical Pharmacology*, 60(7), 989–992. [https://doi.org/10.1016/S0006-2952\(00\)00436-6](https://doi.org/10.1016/S0006-2952(00)00436-6)
- Xiao, F., Zhang, S., Arnold, T. C., Alexander, J. S., Huang, J., Carden, D. L., & Conrad, S. A. (2002). Mild Hypothermia Induced before Cardiac Arrest Reduces Brain Edema Formation in Rats. *Academic Emergency Medicine*, 9(2), 105–114. <https://doi.org/10.1111/j.1553-2712.2002.tb00224.x>
- Xie, B. S., Wang, Y. Q., Lin, Y., Mao, Q., Feng, J. F., Gao, G. Y., & Jiang, J. Y. (2019). Inhibition of ferroptosis attenuates tissue damage and improves long-term outcomes after traumatic brain injury in mice. *CNS Neuroscience and Therapeutics*, 25(4). <https://doi.org/10.1111/cns.13069>
- Xiong, Y., Mahmood, A., & Chopp, M. (2009). Emerging treatments for traumatic brain injury. *Expert Opinion on Emerging Drugs*, Vol. 14, pp. 67–84. <https://doi.org/10.1517/14728210902769601>
- Xiong, Y., Mahmood, A., & Chopp, M. (2013). Animal models of traumatic brain injury. *Nature Reviews Neuroscience*, Vol. 14, pp. 128–142. <https://doi.org/10.1038/nrn3407>
- Xu, B., Chandrasekar, A., Heuvel, F. O., Powerski, M., Nowak, A., Noack, L., ... Relja, B. (2020). Ethanol intoxication alleviates the inflammatory response of remote organs to experimental traumatic brain injury. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(21). <https://doi.org/10.3390/ijms21218181>

- Xu, S. Y., Hu, F. Y., Ren, L. J., Chen, L., Zhou, Z. Q., Zhang, X. J., & Li, W. P. (2015). Dantrolene enhances the protective effect of hypothermia on cerebral cortex neurons. *Neural Regeneration Research*, *10*(8), 1279–1285. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.162761>
- Xu, T., Wang, X., Ma, C., Ji, J., Xu, W., Shao, Q., ... Wang, Q. (2022). Identification of potential regulating effect of baicalin on NFκB/CCL2/CCR2 signaling pathway in rats with cerebral ischemia by antibody-based array and bioinformatics analysis. *Journal of Ethnopharmacology*, *284*. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2021.114773>
- Yang, H. J., Ju, F., Guo, X. X., Ma, S. P., Wang, L., Cheng, B. F., ... Wang, M. (2017). RNA-binding protein RBM3 prevents NO-induced apoptosis in human neuroblastoma cells by modulating p38 signaling and miR-143. *Scientific Reports*, *7*. <https://doi.org/10.1038/srep41738>
- Yatsiv, I., Morganti-Kossmann, M. C., Perez, D., Dinarello, C. A., Novick, D., Rubinstein, M., ... Stahel, P. F. (2002). Elevated intracranial IL-18 in humans and mice after traumatic brain injury and evidence of neuroprotective effects of IL-18-binding protein after experimental closed head injury. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, *22*(8), 971–978. <https://doi.org/10.1097/00004647-200208000-00008>
- Yenari, M. A., Iwayama, S., Cheng, D., Guo Hua Sun, Fujimura, M., Morita-Fujimura, Y., ... Steinberg, G. K. (2002). Mild hypothermia attenuates cytochrome c release but does not alter Bcl-2 expression or caspase activation after experimental stroke. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, *22*(1), 29–38. <https://doi.org/10.1097/00004647-200201000-00004>
- Yenari, Midori A., & Han, H. S. (2012). Neuroprotective mechanisms of hypothermia in brain ischaemia. *Nature Reviews Neuroscience*, Vol. 13, pp. 267–278. <https://doi.org/10.1038/nrn3174>
- Yoshida, S., Alksne, J. F., Seelig, J. M., Bailey, M. D., Moore, S. S., & Kitamura, K. (1989). Effect of uridine 5'-diphosphate on cryogenic brain edema in Rabbits. *Stroke*, *20*(12), 1694–1699. <https://doi.org/10.1161/01.STR.20.12.1694>

- Yum, S. K., Seo, Y. M., Kwun, Y., Moon, C. J., Youn, Y. A., & Sung, I. K. (2018). Therapeutic hypothermia in infants with hypoxic–ischemic encephalopathy and reversible persistent pulmonary hypertension: short-term hospital outcomes. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, *31*(23), 3108–3114. <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1365123>
- Zetterberg, H., Smith, D. H., & Blennow, K. (2013). Biomarkers of mild traumatic brain injury in cerebrospinal fluid and blood. *Nature Reviews Neurology*, *9*(4), 201–210. <https://doi.org/10.1038/nrneuro.2013.9>
- Zhang, Jin, Puvenna, V., & Janigro, D. (2016). Biomarkers of traumatic brain injury and their relationship to pathology. In *Translational Research in Traumatic Brain Injury* (pp. 263–276). <https://doi.org/10.1201/b18959-17>
- Zhang, Jun, Liu, K., Elmadhoun, O., Ji, X., Duan, Y., Shi, J., ... Ding, Y. (2018). Synergistically induced hypothermia and enhanced neuroprotection by pharmacological and physical approaches in stroke. *Aging and Disease*, *9*(4), 578–589. <https://doi.org/10.14336/AD.2017.0817>
- Zhang, W., Hong, J., Zhang, H., Zheng, W., & Yang, Y. (2021). Astrocyte-derived exosomes protect hippocampal neurons after traumatic brain injury by suppressing mitochondrial oxidative stress and apoptosis. *Aging*, *13*(17). <https://doi.org/10.18632/aging.203508>
- Zhang, Z., Zhang, L., Ding, Y., Han, Z., & Ji, X. (2018). Effects of therapeutic hypothermia combined with other neuroprotective strategies on ischemic stroke: Review of evidence. *Aging and Disease*, Vol. 9, pp. 507–522. <https://doi.org/10.14336/AD.2017.0628>
- Zhao, W. Y., Chen, S. B., Wang, J. J., Xu, C., Zhao, M. L., Dong, H. J., ... Sun, H. T. (2017). Establishment of an ideal time window model in hypothermic-targeted temperature management after traumatic brain injury in rats. *Brain Research*, *1669*. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2017.06.006>
- Zhao, X. Y., & Zhang, X. L. (2021). Establishment of composite experimental animal model of brain edema after cerebral hemorrhagic. *Annals of Palliative Medicine*, *10*(1). <https://doi.org/10.21037/apm-20-2308>

- Zheng, W., & Wen, H. (2019). Heat activation mechanism of TRPV1: New insights from molecular dynamics simulation. *Temperature*, Vol. 6, pp. 120–131. <https://doi.org/10.1080/23328940.2019.1578634>
- Zhou, J., Cao, L., Feng, X., Zhou, B., & Li, L. (2021). Octreotide-mediated neurofunctional recovery in rats following traumatic brain injury. Role of H2S, Nrf2 and TNF- α . *Acta Cirúrgica Brasileira*, 36(12). <https://doi.org/10.1590/acb361204>
- Zhu, W., Chi, N., Zou, P., Chen, H., Tang, G., & Zhao, W. (2017). Effect of docosahexaenoic acid on traumatic brain injury in rats. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 14(5). <https://doi.org/10.3892/etm.2017.5054>
- Zhu, X., Bühner, C., & Wellmann, S. (2016). Cold-inducible proteins CIRP and RBM3, a unique couple with activities far beyond the cold. *Cellular and Molecular Life Sciences*, Vol. 73, pp. 3839–3859. <https://doi.org/10.1007/s00018-016-2253-7>
- Zhuang, R. J., Ma, J., Shi, X., Ju, F., Ma, S. P., Wang, L., ... Yang, H. J. (2017). Cold-Inducible Protein RBM3 Protects UV Irradiation-Induced Apoptosis in Neuroblastoma Cells by Affecting p38 and JNK Pathways and Bcl2 Family Proteins. *Journal of Molecular Neuroscience*, 63(2), 142–151. <https://doi.org/10.1007/s12031-017-0964-3>
- Zhuang, S., Liu, B., Guo, S., Xue, Y., Wu, L., Liu, S., ... Ni, X. (2021). Germacrone alleviates neurological deficits following traumatic brain injury by modulating neuroinflammation and oxidative stress. *BMC Complementary Medicine and Therapies*, 21(1). <https://doi.org/10.1186/s12906-020-03175-0>
- Zuccarello, M., Boccaletti, R., Romano, A., & Rapoport, R. M. (1998). Endothelin B receptor antagonists attenuate subarachnoid hemorrhage - Induced cerebral vasospasm. *Stroke*, 29(9), 1924–1929. <https://doi.org/10.1161/01.STR.29.9.1924>

7. SİMGELER VE KISALTMALAR

AMPA: α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropionik asit

BT: Bilgisayarlı Tomografi

CK: Kreatin Kinaz

cGMP: Siklik Guanozin Monofosfat

CNT: Konsantre Edici Nükleozid Taşıyıcısı

CTP: Sitidin-5'-trifosfat

ENT: Dengeleyici Nükleozid Taşıyıcısı

fMRG: Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme

GSH-Px: Glutasyon peroksidaz

HİE: Hipoksik İskemik Ensefalopati

HOCl: Hipokloröz asit

HO₂•: Hidroperoksil radikali

H₂O₂: Hidrojen peroksit

ICAM 1: İntersellüler Adezyon Molekülleri 1

IL-1 β : İnterlökin-1 β

IL-6: İnterlökin-6

i.p: İntraperitoneal

LOOH: Lipit hidroperoksit

KİBAS: Kafa İçi Basınç Artışı Sendromu

LDH: Laktat Dehidrojenaz

MDA: Malondialdehid

MPO: Myeloperoksidaz

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

NFH: Nörofilament Ağır Peptid

NFL: Nörofilament Hafif Peptid

NGF: Sinir Büyüme Faktörü

NMDA: N-metil D-aspartat

NO: Nitrik Oksit
NSE: Nöron Spesifik Enolaz
O₂•-: Süperoksit radikali
OH•: Hidroksil radikali
PARP: Poli ADP-riboz polimeraz
SOD: Süperoksit Dismutaz
TBH: Travmatik Beyin Hasarı
TNF- α : Tümör Nekroze Edici Faktör-alfa
TTC: 2,3,5 Trifenil Tetrazolium Klorid
TTP: Timidin-5'-trifosfat
UCP1: Uncoupling protein 1
UDP: Üridin-5'- difosfat
UMP: Üridin-5'- monofosfat
UTP: Üridin-5'- trifosfat
VCAM 1: Vasküler Adezyon Molekülleri 1

8. EKLER

T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU (HADYEK)

Sayı: B.30.2.ULU.0.8Z.00.00/53
Konu: Araştırma Projeniz

17.04.2018

Sayın Prof. Dr. Tülin ALKAN

Yürütücüsü olduğunuz “*DeneySEL travmatik beyin hasarında üridin ve terapötik hipotermi kombinasyonunun olası koruyucu etkinliğinin araştırılması*” isimli çalışmanız Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu’nun 17.04.2018 tarihli toplantısında görüşülmüş olup kurul kararı ekte sunulmuştur. Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Prof. Dr. Kaşım OZLUK
HADYEK Başkanı

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU
Görükle Yerleşkesi, 16059 Nilüfer/ BURSA-TÜRKİYE
ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYI

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN ADI	<i>Deneysel travmatik beyin hasarında üridin ve terapötik hipotermi kombinasyonunun olası koruyucu etkinliğinin araştırılması</i>
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ KURUMU	Prof. Dr. Tülin ALKAN UÜ Tıp Fakültesi Fizyoloji AD
	YARDIMCI ARAŞTIRICILAR	Uzm. Dr. Vahide ASLIHAN DURAK Araş. Gör. Dr. Birnur AYDIN Prof. Dr. Mehmet CANSEV Biyolog Cansu KOÇ
	ARAŞTIRMANIN NİTELİĞİ	Vahide ASLIHAN DURAK'ın Doktora Tez Projesi
	ARAŞTIRMANIN SÜRESİ	Eylül 2018 – Eylül 2020
KULLANILACAK HAYVAN TÜRÜ VE SAYISI		40 Adet Erkek Sıçan

DEĞERLENDİRİLEN İLGİLİ BELGELER	Belge Adı	Tarihi
	ARAŞTIRMA BAŞVURU FORMU	28.03.2018

KARAR BİLGİLERİ	Karar No : 2018 - 06 / 01	Tarih : 17.04.2018
	<p>Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma projesi gerekçe, amaç ve yöntemler dikkate alınarak görüşüldü ve ilgili belgeler incelendi. Projenin etik açıdan uygun olduğuna, çalışmanın aşağıdaki hususlar dikkate alınarak yürütülmesine ve sorumlu araştırmacıya iletmesine oy birliğiyle kararı verildi.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Projede herhangi bir değişiklik gerektiğinde kurulumuzdan onay alınması, 2) Projede çalışacağı bildirilen araştırmacılar değişikliği olduğunda kurulumuzdan onay alınması, 3) Deney hayvanları üzerinde yapılacak girişimin başlangıç ve bitiş tarihinin bildirilmesi, 4) Çalışma süresinde tamamlanamaz ise ek süre talebinde bulunulması, 5) Çalışma tamamlandığında sonuç raporunun gönderilmesi. 	

ETİK KURUL BİLGİLERİ

ÜYELER

Unvanı / Adı / Soyadı EK Üyeliği	Uzmanlık Dalı	Kurumu	İlişkili (*)	İmza		Düşünceler
				Kabul	Ret	
Prof. Dr. Kasım ÖZLÜK Başkan	Tıp- Fizyoloji	Tıp Fakültesi	E ■ H			
Prof. Dr. Levent BÜYÜKUYSAK Başkan Yardımcısı	Tıp- Farmakoloji	Tıp Fakültesi	E ■ H			
Prof. Dr. Erdoğan ŞENDEMİR Üye	Tıp - Anatomi	Tıp Fakültesi	E ■ H			
Prof. Dr. M. Müfit KAHRAMAN Üye	Vet- Patoloji	Veteriner Fakültesi	E ■ H			
Prof. Dr. Ayşe TOPAL Üye	Vet- Cerrahi	Veteriner Fakültesi	E ■ H			
Prof. Dr. Aydın İPEK Üye	Ziraat- Zootečni	Ziraat Fakültesi	E ■ H			
Prof. Dr. Sibel TAŞ Üye	Fen Edebiyat - Biyoloji	Fen Edebiyat Fakültesi	E ■ H			
Sema ÖZKAN Üye	Sivil Toplum Kuruluş Üyesi	Makine Mühendisi	E ■ H			
Taner GÜLER Üye	Sivil Toplum Kuruluş Üyesi	Ziraat Yüksek Mühendisi	E ■ H			
Faruk KÜÇÜKYILDIZ Üye	Veteriner Hekim	UÜ-DEHYUAM	E ■ H			

9. TEŞEKKÜR

Fizyoloji Ana Bilim Dalı'nda doktora eğitimine başlama kararı aldığım da beni hep destekleyen, gülyüzü ve olumlu yaklaşımını bir gün bile eksiltmeyen Prof. Dr. Kasım ÖZLÜK hocama, danışman hocamın nasıl olması gerektiğini bana öğreten, her gün her saat ulaşabildiğim, düzeni, mesleki disiplini ve kişiliği ile örnek aldığım Prof. Dr. Tülin ALKAN hocama, aklıma gelen tüm soruları kendisine istediğim zaman sorabilme özgürlüğünü sağlayan ikinci danışmanım Prof. Dr. Mehmet CANSEV hocama, ana bilim dalında bir aile içerisinde gibi hissetmemi sağlayan, hoşgörülerini, tecrübe ve bilgilerini benimle paylaşan Prof. Dr. Naciye İŞBİL, Prof. Dr. Nevzat KAHVECİ, Prof. Dr. Fadıl ÖZYENER, Prof. Dr. Bülent GÖREN hocalarıma, en zor zamanlarında bile desteğini esirgemeyen, hep yanımda olan kıymetli arkadaşım Dr. Öğretim Görevlisi Ayşen ÇAKIR'a, bana her koşulda zaman ayırabilen çok yetenekli arkadaşım Uzm. Dr. Birnur AYDIN'a, çalışmalarında çok büyük katkıları olan ve birlikte çalışmaktan çok mutlu olduğum sevgili çalışma arkadaşlarım Arş. Gör. Büşra ÖCALAN, Cansu KOÇ, Süeda TUNÇAK'a, Fizyoloji Ana Bilim Dalı'nın gülyüzlü sekreteri Senem SALATAN'a, eğitim aldığım süre boyunca hep yardımcı olan personeline, tez çalışmamın bir kısmını yürüttüğüm Farmakoloji Ana Bilim Dalı'nın değerli öğretim üyelerine, asistanlarına, çalışanlarına ve her konuda destek olan Kimyager Sami AYDIN'a, hekimlik mesleğini uygularken her zaman örnek aldığım sevgili aileme ve bu süreçte bana desteğini esirgemeyen sevgili kızım Defne'ye teşekkür ederim.

10. ÖZGEÇMİŞ

İlk öğrenimini Bursa Özel İnal Ertekin İlkokulu'nda, orta ve lise öğrenimini Bursa Anadolu Lisesi'nde tamamladı. 2008 yılında Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun olup, 2009 yılında Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Acil Tıp Ana Bilim Dalı'nda ihtisasa başladı. 2011 yılında Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Ana Bilim Dalı'na geçerek 2014 yılında uzman doktor ünvanını aldı.2015 yılında Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Ana Bilim Dalı'nda doktora eğitimine başladı. Mecburi hizmet görevini Kırklareli Devlet Hastanesi'nde tamamladıktan sonra 2016 yılında Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Ana Bilim Dalı'nda Doktor Öğretim Görevlisi olarak çalışmaya başladı ve 2021 yılında Doçent ünvanını aldı. Acil Tıp Ana Bilim Dalı'nda görevine devam etmektedir.