



Sıçanlarda, antiödem olarak kullanılan ilaçların diffüz beyin ödemeine etkileri: Deneysel çalışma

Effects of anti-edema drugs on diffuse cerebral edema in rats: Experimental study

Fevzullah AKYÜZ,¹ Merih İŞ,^{2#} Hikmet AYTEKİN,³ Murat ANLAR,⁴ Osman AKGÜL⁵

AMAÇ

Travmatik beyin ödemi, nöroşirürji pratiğinde sık karşılaşılan önemli sorunlardan biridir. Beyin ödemi, kafaiçi basıncını yükseltmekte, morbidite ve mortalite artışına yol açmaktadır. Bu çalışmanın amacı travmatik beyin ödemi tedavisinde hiperozmolar tuzların tedavi etkinliğinin saptanması ve mannitole göre karşılaştırılmasıdır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu deneysel çalışmada ağırlıkları 300-350 g arasında değişen 80 adet erkek erişkin Sprague-Dawley sıçanı kullanıldı. Sıçanlar kontrol; travma; sadece mannitol; travma sonrası mannitol; sadece %3 NaCl; travma sonrası %3 NaCl; sadece %7,5 NaCl; travma sonrası %7,5 NaCl; sadece %23,4 NaCl; travma sonrası %23,4 NaCl gruplarına ayrıldı. Tüm ilaçlar periton içine verildi. Travma ve ilaç uygulaması sonrası 24. saatte sıçanlar dekapite edildi, örnekler histopatolojik olarak incelendi.

BULGULAR

Travma grubu ile travma sonrası %23,4 NaCl verilen grup arasında kanama açısından bir fark olmadığı ($p=0,473$), ödem açısından ise anlamlı fark ($p=0,003$) olduğu saptandı. Gruplar plazma osmolaritesi ve serum sodyum değerleri açısından karşılaştırıldığında kontrollerle diğer tüm gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı.

SONUÇ

Travma sonrası beyin ödemi önlemek amacıyla verilen %23,4 NaCl'nin diğer hipertonic salinlerden ve mannitolden daha etkili olduğu görülmüştür. Bu bulgunun hipertonic salinlerin farklı doz, konsantrasyon ve sürelerde verildiği daha geniş klinik çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

Anahtar Sözcükler: Beyin ödemi; hipertonic tuz; travmatik beyin hasarı.

BACKGROUND

Traumatic brain edema is one of the most common problems encountered in neurosurgical practice and it leads to morbidity and mortality via increased intracranial pressure. The aim of this study was to examine the effect of hypertonic saline on traumatic brain edema in comparison to mannitol.

METHODS

Eighty adult male Sprague-Dawley rats weighting 300-350 g were used in this experimental study. Rats were randomly divided into control (C); trauma (T); mannitol only trauma+mannitol; NaCl 3% only; Trauma+NaCl 3%; NaCl 7.5% only; trauma+NaCl 7.5%; NaCl 23.4% only and trauma+NaCl 23.4% groups. All medications were given intraperitoneally. Rats were sacrificed and decapitated 24 hours after trauma with or without medications and the brains were examined histopathologically.

RESULTS

Although no difference was observed with regard to hemorrhage between trauma only and trauma+NaCl 23.4% groups, there was a statistically significant difference in brain edema within these two groups ($p=0.003$). There were no statistically significant differences within groups with respect to plasma osmolarity and serum sodium levels.

CONCLUSION

This study demonstrates that 23.4% NaCl is more effective than other concentrations of hypertonic saline or mannitol in the prevention of posttraumatic brain edema. Further clinical studies with different dosages and concentrations of hypertonic saline are required.

Key Words: Brain edema; hypertonic saline; traumatic brain injury.

¹Düzce Atatürk Devlet Hastanesi, Nöroşirürji Kliniği, Düzce;

²Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroşirürji Kliniği, İstanbul; ³Ağrı Devlet Hastanesi, Nöroşirürji Kliniği, Ağrı; ⁴Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, Ankara; ⁵Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroşirürji Anabilim Dalı, Düzce.

[#]Şimdiki kurumu: Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroşirürji Kliniği, İstanbul

¹Department of Neurosurgery, Düzce Atatürk State Hospital, Düzce;

²Department of Neurosurgery, Dr. Lütfi Kırdar Kartal Training and Research Hospital, İstanbul; ³Department of Neurosurgery, Ağrı State Hospital, Ağrı; ⁴Department of Pathology, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Training and Research Hospital, Ankara; ⁵Department of Neurosurgery, Düzce University Faculty of Medicine, Düzce, Turkey.

[#]Current affiliation: Department of Neurosurgery, Fatih Sultan Mehmet, Training and Research Hospital, İstanbul.

Kafa travması sonrası görülen beyin ödemi ve oluşturduğu kötü sonuçlar nöroşirürjinin önemli sorunlarından biridir. Beyin ödemi kafaiçi basıncını yükseltmekte ve etkin bir şekilde tedavi edilmemesi durumunda morbidite ve mortalite artışına neden olmaktadır. Hipotansiyon ve hipoksi durumunda ise mortalite %75'ler düzeyine kadar çıkmaktadır.^[1-3]

Hiperozmolar ajanlar artmış doku suyunu azaltmada hızlı ve etkili maddelerdir.^[4-7] En sık kullanılan hiperozmolar ajan mannitoldür. Mannitol plazma ve beyin arasında bir ozmotik basınç farkı oluşturarak beyin dokusundaki artmış sıvının damar yatağına çekilmesini sağlar. Hiperozmolar salinler de son yıllarda antiödem amaçlı kullanımı artan ilaçlardandır.^[8] Mannitolde olduğu gibi ozmotik gradyent oluşturarak hücrelerarası ödemi azaltırlar. Farklı çalışmalarda çeşitli yoğunluklardaki hiperozmolar salinlerin beyin ödemi azaltmada etkili oldukları görülmüştür.

Bu çalışmadaki amacımız travmatik beyin ödemi tedavisinde hiperozmolar tuzların tedavi etkinliğini saptamak ve mannitole göre karşılaştırmak olacaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada ağırlıkları 300-350 g arasında değişen, daha önce herhangi bir deneyde kullanılmamış toplam 80 adet erkek erişkin Sprague-Dawley sıçanı kullanıldı. Sıçanlar Düzce Üniversitesi, Deney Araştırma ve Uygulama laboratuvarından sağlandı. Deney aşamasına kadar standart sıçan yemi ve çeşme suyuyla beslendiler ve 12 saat gece, 12 saat gündüz olacak şekilde kafes ortamında tutuldular. Deneylerin gerçekleştirilmesinde Amerika Birleşik Devletleri, Ulusal Sağlık Enstitüsü'nün ortaya koyduğu esaslara uyuldu. Tüm gruplarda travma oluşturulması ve deneyin devamı Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deneysel Hayvan Araştırma Üretim Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi. Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi deney hayvanları etik kurul alt kurulundan 28.12.2008 tarih ve 100/40 sayı numarası ile etik kurul komite onayı alınmıştır.

Gruplar:

Denekler her grupta 8 sıçan olmak üzere 10 gruba ayrıldı.

K: Kontrol (Hiçbir travma ve tedavi verilmeyen grup);

T: Travma (Travma uygulanan ancak tedavi verilmeyen grup);

M: Sadece mannitol verilenler;

T+M: Travma sonrası mannitol verilenler;

%3 NaCl: Sadece %3 NaCl verilenler;

T+%3 NaCl: Travma sonrası %3 NaCl verilenler;

%7,5 NaCl: Sadece %7,5 NaCl verilenler;

T+%7,5 NaCl: Travma sonrası %7,5 NaCl verilenler;

%23,4 NaCl: Sadece %23,4 NaCl verilenler;

T+%23,4 NaCl: Travma sonrası %23,4 NaCl verilenler.

Anestezi ve travmanın oluşturulması

Anestezi öncesi tüm deneklerin ağırlıkları tartılarak periton içine 50 mg/kg ketamin hidroklorür (Ketalar, Parke Davis, Eczacıbaşı) uygulandı. Yeterli sedasyonu takiben hayvanların 0. ve 24. saat solunum, nabız ve rektal ısıları gibi fizyolojik değerler kaydedildi. Ardından deneklerden femoral arterden kan alınarak örneklerde glukoz, üre, BUN, Na, K, Cl, tayini yapıldı. Tüm gruplarda 24 saat sonra kan örneği tekrar alınarak sonuçlar değerlendirildi.

Travma oluşturulacak gruplarda denekler yüz üstü yatırıldı. Orta hatta bregma ve lambdoid dikiş görülecek şekilde bir cilt insizyonu yapıldı. Periost, dikiş önde ve arkada tümü ile ortaya konacak şekilde yana sıyrıldı. Orta hatta koronal ve lambdoid dikiş arasında 10 mm çapında 3 mm kalınlığında çelik disk kondu. Takiben sıçanlar 12x12x43 cm boyutlarındaki sünger bir zemin üzerine yüzüstü yerleştirildi ve Marmarou'nun tarif ettiği travma aleti pozisyonlandı.^[9] İç çapı 19 mm, dış çapı 25 mm olan bir tüpün içinden 450 g ağırlığındaki çelik çubuk 2 metre yükseklikten bırakılarak denegin kafasına çarpması sağlandı. Travmadan hemen sonra solunumu kaybolan, pupillaları genişleyen ve bazılarında da nöbet görülen denekler (toplam 10 sıçanda solunum durması, 3 sıçanda nöbet görüldü) hemen entübe edilip ventilatöre bağlandı (Harvard rodent ventilatör model 683, ABD), kalp masajı yapılarak resüsitasyon uygulandı, yeterli düzeyde solunumları gelene kadar desteğe devam edildi. Açılan cilt kesileri 2/0 ipek ile dikildi. Solunumları düzelen denekler kafeslerine alındı. Travma sırasında kaybedilen 3 sıçan yerine yeniden travma yapılarak grupların sayısı eşit hale getirildi. Denekler buldukları grupta uygulanacak tedavi protokolüne göre yeniden canlandırmadan hemen sonra mannitol ve tarif edildiği şekilde ve değişik oranlarda hipertonik salin (HTS) intraperitoneal (İP) olarak uygulandı. 24. saatte tüm denekler dekapite edilerek beyin ve beyin sapı bir bütün halinde çıkarıldı. Beyinler %10 formole konularak fikse edildi.

Intraperitoneal mannitol ve salin uygulanması

Sadece mannitol ve travma sonrası mannitol verilene %20 mannitolden 0,5 g/kg İP uygulandı. Daha sonra 0,5 g/kg/gün dozu 6 saatte bir 4 eşit parçada İP verilerek aynı son (4.) doz tedavi 24. saatte tamamlandı. Sadece salin (%3, %7,5 ve %23,4) ve travma sonrası salin verilene ise 4 ml/kg/saat dozunda 4 saatte bir 6 eşit parçada İP verilerek son doz (6.) tedavi 24. saatte tamamlandı. Tüm denekler girişim sonrası

kafeslerine kondu ve 24. saatte tekrar anestezi verildikten sonra dekapite edildi.

Histopatolojik değerlendirme

%10'luk tamponlu formalin ile tespit edilen dokulardan hipokampal ve pons-serebellum seviyelerinden alınan örneklerden hazırlanan aksiyel kesitler, hematoxilen eozin yöntemiyle boyandı. Histopatolojik değerlendirmede kanama varlığı ve şiddeti, ödem varlığı ve şiddeti, enflamasyon ve miyelinozis varlığı, şiddeti ve yerleşimleri değişken olarak alındı.

Kanama varlığı; serbest eritrositlerin parankim ve ventrikülde bulunup bulunmadığına göre, kanamanın şiddeti ise mikroskopta 20 büyütme alanında kanamanın %10'un altında olması 1+; %10-50 arasında olması 2+; %50'nin üzerinde olması 3+ olarak değerlendirildi.

Ödem varlığı parankimde hücrelerin arasının açılarak mikrokistik alanların oluşmasına göre, ödem şiddeti ise mikroskopta 20 büyütme alanında ödemin %10'un altında olması 1+, %10-50 arasında olması 2+, %50'nin üzerinde olması 3+ olarak değerlendirildi.

Enflamasyon varlığı PMN lökosit, lenfosit, plazma hücresi ve eozinofil varlığı araştırılarak yapıldı.

Miyelinozis varlığı beyaz cevherde miyelin kaybına bağlı beyaz alan oluşması, histiyositik hücre varlığı araştırılarak yapıldı.

İstatistik yöntemleri

İstatistiksel karşılaştırmada non-parametrik (Mann-Whitney, Wilcoxon, bağımsız örneklem testi, Kruskal-Wallis), parametrik (eşleştirilmiş örneklem testi) ve Medyan Shapiro-Wilk testleri kullanıldı, *p* değerinin 0,05'in altı istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Travmanın ve sonrasında verilen tedavilerin fizyolojik değerlerde bir değişiklik yapıp yapmayacağını anlamak için şıçanlarda 0. saatte ve 24. saatte ağırlık, rektal ısı, solunum sayısı ve kalp atım hızı gibi fizyolojik parametrelere bakıldı. Yapılan istatistiksel karşılaştırma sonucu bu değerler açısından gruplar arasında anlamlı bir fark tespit edilmedi. 0. saatte ve 24. saatte bakılan biyokimyasal değerler Tablo 1 ve Tablo 2'de gösterilmiştir. Plazma osmolaritesini hesaplayabilmek için Na, glukoz, BUN, üre ve K değerlerine bakıldı. Kontrol grubu ile diğer gruplar arasında 24.

Tablo 1. Deneklerin 0. saat biyokimyasal değer ortalamaları

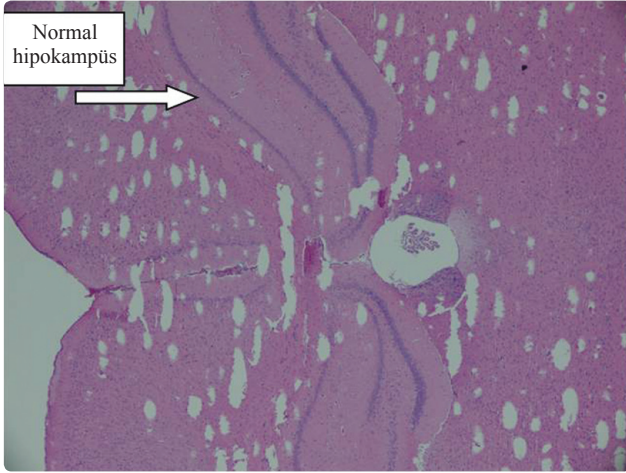
Gruplar	n	Plazma osmolaritesi Ort.±SS	Glukoz Ort.±SS	Üre Ort.±SS	BUN Ort.±SS	Na Ort.±SS	K Ort.±SS
K	8	287,463±4,513	130,500±19,640	36,375±4,534	17,375±2,264	137,000±1,852	4,900±0,656
T	8	292,013±2,568	175,000±19,610	37,750±3,284	17,625±1,768	138,000±0,926	4,785±0,414
M	8	296,913±2,998	148,875±12,778	39,750±9,483	18,625±4,241	141,000±1,309	5,055±0,740
T+M	8	293,063±4,874	137,375±8,070	42,000±4,629	19,375±2,134	139,250±2,121	5,330±0,514
%3 NaCl	8	290,488±1,658	169,000±23,183	39,625±4,104	18,500±1,852	137,250±0,707	5,021±0,528
T+%3 NaCl	8	289,625±2,286	158,625±22,532	39,250±3,454	18,375±1,685	137,125±0,991	5,381±0,798
%7,5 NaCl	8	297,788±2,982	162,500±25,618	37,750±5,625	17,500±2,673	141,250±1,488	5,594±1,048
T+%7,5 NaCl	8	295,875±3,735	162,625±10,042	41,125±5,566	19,125±2,696	140,000±1,512	5,684±0,492
%23,4 NaCl	8	295,800±5,829	172,750±22,493	40,000±3,464	18,750±1,909	139,750±3,059	5,158±0,372
T+%23,4 NaCl	8	296,513±4,848	160,500±21,206	40,000±4,870	18,500±2,390	140,500±2,000	4,930±0,413

SS: Standart sapma; BUN: Kan üre azotu; Na: Sodyum; NaCl: Sodyum klorür; K: Kontrol; T: Travma; M: Mannitol; T+M: Travma sonrası mannitol verilenler.

Tablo 2. Deneklerin 24. saat biyokimyasal değer ortalamaları

Gruplar	n	Plazma osmolaritesi Ort.±SS	Glukoz Ort.±SS	Üre Ort.±SS	BUN Ort.±SS	Na Ort.±SS	K Ort.±SS
K	8	285,075±42,264	142,000±40,010	47,625±20,206	22,250±9,270	134,625±22,557	6,640±1,113
T	8	295,163±7,124	130,750±10,593	39,750±4,132	18,625±1,923	140,625±3,623	6,720±0,325
M	8	299,288±5,564	178,625±75,855	39,000±6,234	18,500±3,071	141,375±2,326	7,209±1,895
T+M	8	291,475±8,289	187,750±68,104	37,875±6,105	17,625±2,925	137,375±3,204	7,224±2,864
% 3 NaCl	8	300,038±7,903	190,250±38,964	43,375±7,190	20,250±3,454	141,125±4,051	6,803±2,629
T+% 3 NaCl	8	291,975±22,737	192,875±67,226	30,125±2,416	14,000±0,926	138,125±10,670	7,594±4,524
%7,5 NaCl	8	294,925±5,837	150,000±28,097	33,750±3,882	15,625±1,847	140,500±2,449	6,043±0,965
T+%7,5 NaCl	8	299,788±5,968	139,750±11,622	41,750±6,182	19,625±2,925	142,500±2,777	6,343±0,654
%23,4 NaCl	8	294,913±4,554	138,750±10,264	35,500±4,472	16,625±2,134	140,625±2,264	5,860±0,469
T+%23,4 NaCl	8	297,563±9,222	189,625±141,506	36,125±5,139	16,875±2,295	140,500±2,390	5,461±2,004

SS: Standart sapma; BUN: Kan üre azotu; Na: Sodyum; NaCl: Sodyum klorür; K: Kontrol; T: Travma; M: Mannitol; T+M: Travma sonrası mannitol verilenler.



Şekil 1. Ödem ve kanamanın görülmediği kontrol grubu.

saat Na değerlerinin karşılaştırılması sonrası bulunan *p* değerlerinin karşılaştırma sonuçları; K-T ($p=0,525$), K-%3 NaCl ($p=0,874$), K-T+%3 NaCl ($p=0,792$), K-%7,5 NaCl ($p=0,314$), K-T+%7,5 NaCl ($p=0,634$), K-%23,4 NaCl ($p=0,29$), K-T+%23,4 NaCl ($p=0,288$) sonuçlar arasında anlamlı bir fark görülmedi. K-T+M ($p=0,035$) travma sonrası mannitol verilen grupta istatistiksel olarak anlamlı hiponatremi görüldü. Kontrol grubu ile diğer gruplar arasında 24. saat plazma osmolaritesi değerlerinin karşılaştırılması sonrası bulunan *p* değerlerinin karşılaştırma sonuçları; K-T ($p=0,345$), K-M ($p=0,916$), K-T+M ($p=0,093$), K-%3 NaCl ($p=0,227$), K-T+%3 NaCl ($p=0,916$), K-%7,5 NaCl ($p=0,248$), K-T+%7,5 NaCl ($p=0,6$), K-%23,4 NaCl ($p=0,115$), K-T+%23,4 NaCl ($p=0,345$) gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi.

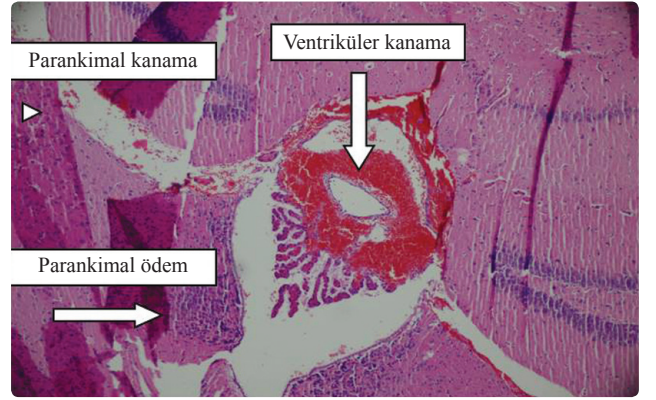
Histopatolojik bulgular

Olgularda ödem varlığı daha çok periventriküler yerleşimli izlenirken kanamalar daha çok subpial olmak üzere parankimal ve ventriküler yerleşimli olarak izlendi. Travmalı olgularda ödemin az görülmesi dikkati çekti. Hiçbir olguda miyelinoz ve enflamasyon bulgusu gözlenmedi.

Gruplara göre patolojilerin değerlendirilmesi;

Kontrol grubunda 8 denekte de ödem, kanama ve enflamasyon tespit edilmedi (%100-0) ve yine 8 denekte de miyelinoz negatif (%100 negatif) (Şekil 1).

Travma grubunda 6 denekte 1+ seviyesinde ödem tespit edildi (%75), 2 denekte ödem tespit edilmedi (%25). İki denekte kanama tespit edilmedi (%25), 3 denekte 1+ seviyesinde (%37,5), 2 denekte 2+ seviyesinde (%25), 1 denekte 3+ seviyesinde (%12,5) kanama saptandı. Kanamaların %50'si ventriküler bölgede, %16,66'sı parankimal bölgede, %16,67'si parankimal ve subpial bölgede, %16,67'si parankimal, serebellar ve ventriküler bölgede tespit edildi. Sekiz denekte de



Şekil 2. Travma grubu; ödem, ventriküler ve parenkimal kanama görülüyor.

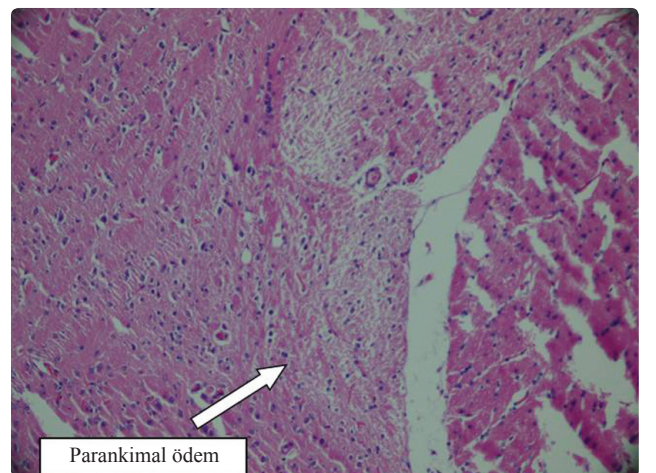
Renkli şekiller derginin online sayısında görülebilir (www.tjtes.org).

miyelinoz negatif (%100) olup, enflamasyon yoktu (%100) (Şekil 2).

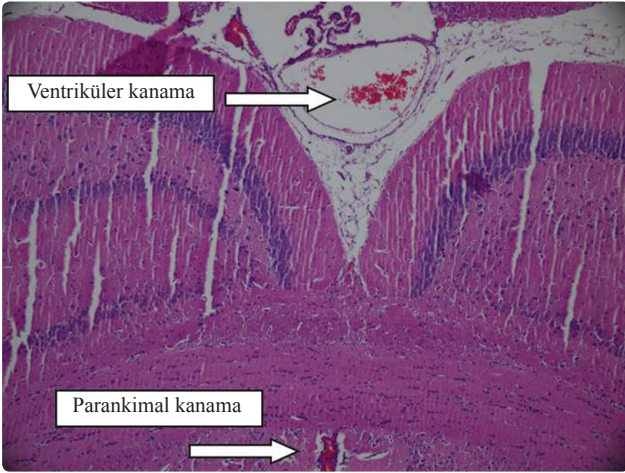
Mannitol grubunda 8 denekte de ödem, kanama ve enflamasyon tespit edilmedi (%100) ve miyelinoz negatif (%100 negatif) bulundu.

T+M grubunda 6 denekte ödem tespit edilmedi (%75), 2 denekte 1+ seviyesinde ödem tespit edildi (%25). Dört denekte kanama tespit edilmezken (%50), 4 denekte 1+ seviyesinde parankimal bölgede kanama (%50) tespit edildi. Kanamaların %100'ü parankimal bölgede tespit edildi. Sekiz denekte de miyelinoz (%100) ve enflamasyon saptanmadı (Şekil 3).

%3 NaCl grubunda 8 denekte de ödem tespit edilmedi (%100). Altı denekte kanama tespit edilmedi (%75), 1 denekte 1+ seviyesinde (%12,5), 1 denekte 2+ seviyesinde kanama tespit edildi (%12,5). Kanamalar subpial olduğundan iyatrojenikti. Sekiz denekte de miyelinoz negatif (%100) olup, enflamasyon yoktu (%100).



Şekil 3. Travma sonrası mannitol verilen grup; ödem görülüyor.



Şekil 4. Travma sonrası %3 NaCl verilenler; parenkimal ve ventriküler kanama var; ödem görülüyor.

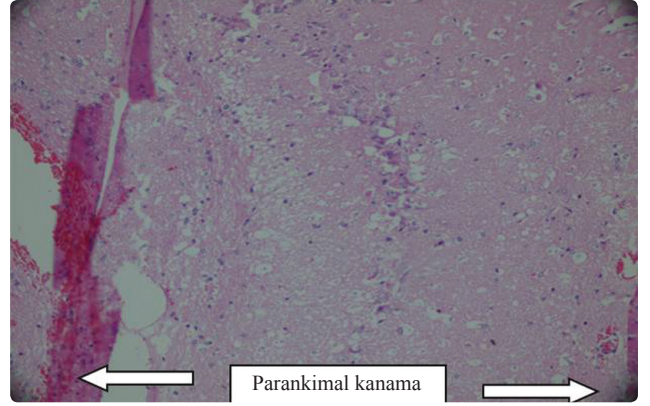
T+%3 NaCl grubunda 8 denekte de ödem tespit edilmedi (%100). Üç denekte 1+ seviyesinde kanama (%37,5), 5 denekte 2+ seviyesinde kanama (%62,5) tespit edildi. Kanamaların %50'si sadece subpial bölgede görülürken, %50'si parenkimal, serebellar, ventriküler ve subpial bölgede görüldü. Sekiz denekte de miyelinoz negatif (%100) olup, enflamasyon yoktu (%100) (Şekil 4).

%7,5 NaCl grubunda 4 denekte ödem tespit edilmedi (%50), 3 denekte 1+ seviyesinde ödem (%37,5), 1 denekte 2+ seviyesinde ödem (%12,5) tespit edildi. 7 denekte kanama tespit edilmedi (%87,5), 1 denekte 1+ seviyesinde kanama (%12,5) tespit edildi. Kanama parenkimal bölgede görüldü. Sekiz denekte de miyelinoz negatif (%100) olup, enflamasyon yoktu (%100).

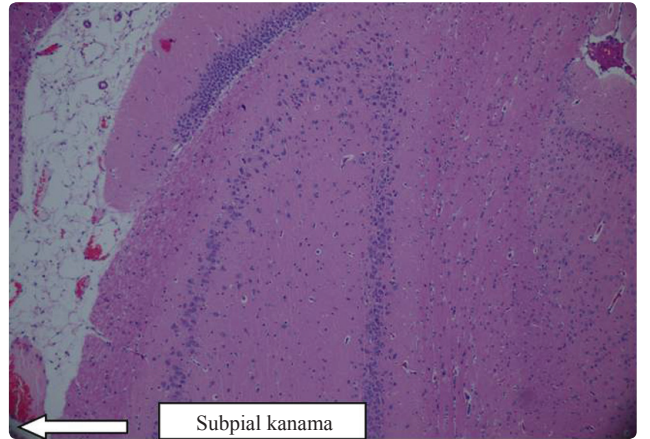
T+%7,5 NaCl grubunda 5 denekte ödem tespit edilmedi (%62,5), 3 denekte 3+ seviyesinde ödem (%37,5) tespit edildi. İki denekte kanama görülmezken (%25), 3 denekte 1+ seviyesinde kanama (%37,5), 1 denekte 2+ seviyesinde kanama (%12,5), 2 denekte 3+ seviyesinde kanama (%25) tespit edildi. Kanamaların %50'si parenkimal bölgede, %16,67'si ventriküler bölgede, %16,67'si serebellar bölgede, %16,66'si subpial bölgede görüldü. Sekiz denekte de miyelinoz negatif (%100) olup, enflamasyon yoktu (%100) (Şekil 5).

%23,4 NaCl grubunda 8 denekte de ödem tespit edilmedi (%100). Altı denekte kanama tespit edilmedi (%75), 1 denekte 1+ seviyesinde kanama (%12,5), 1 denekte 2+ seviyesinde kanama (%12,5) tespit edildi. Kanamaların %100'ü parenkimal bölgede görüldü. Sekiz denekte de miyelinoz negatif (%100) olup, enflamasyon yoktu (%100). Kanamalar subpial olduğu için iyatrojenikti (Şekil 6).

T+%23,4 NaCl grubunda 8 denekte de ödem tespit edilmedi (%100). Dört denekte kanama tespit edilmedi (%50), 3 denekte 2+ seviyesinde kanama (%37,5),



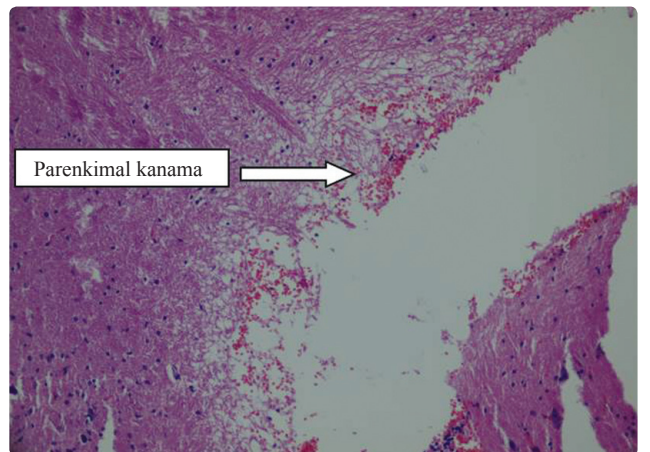
Şekil 5. Travma sonrası %7,5 NaCl verilen grup; parankimal kanama var, ödem görülüyor.



Şekil 6. Sadece %23,4 NaCl verilen grup; ödem görülmemekte, iyatrojenik subpial kanama var.

Renkli şekiller derginin online sayısında görülebilir (www.tjtes.org).

1 denekte 1+ seviyesinde kanama (%12,5) tespit edildi. Kanamaların %50'si ventriküler bölgede, %25'i parenkimal bölgede, %25'i subpial bölgede görüldü. Sekiz denekte de miyelinoz negatif (%100) olup, enflamasyon yoktu (%100) (Şekil 7).



Şekil 7. Travma sonrası %23,4 NaCl verilen grup; parenkimal kanama var, ödem görülüyor.

TARTIŞMA

Ağır kafa travması günlük nöroşirürji pratiğinde sık görülen, acil çözüm bekleyen yüksek morbidite ve mortalitesi olan önemli bir sorundur. Ağır kafa travmalı hastaların, prognozunda en önemli faktörlerden biri travma sonucu gelişen beyin ödemi ve bunun tedavisidir. Son 20 yıldaki klinik ve laboratuvar çalışmaları, beyin ödeminin fizyopatolojisinde gizli kalmış pek çok yönün aydınlanmasını sağlamıştır. Beyin ödemi ve neden olduğu kafa içi basınç artması sendromunun (KİBAS) tedavisindeki yetersizlikleri aşmak amacıyla çeşitli deneysel modeller oluşturulmuştur. Deneysel modellerde oluşturulan yaralanmanın mekanizması, beyinde hasar oluşturulan yer, travmanın süresi ve ciddiyeti gibi pek çok etmen, oluşacak travmayı ve sonuçlarını etkiler. Konunun aydınlatılmasına yönelik olarak literatürde geliştirilmiş modeller; yaralanmaya karşı oluşacak morfolojik, serebrovasküler, metabolik ve reseptör değişiklikleriyle ilgili yanıtları kısa ve uzun dönemde değerlendirilmişlerdir.

Kullanılan deneysel travma modelleri arasında santral ve lateral sıvı çarpma, sert cisimle yaralama, akselerasyon, enjeksiyon, lokal gerilim, soğuk hasar, penetran yaralanma modelleri sayılabilir.^[9-11] Yaptığımız çalışmada Marmarou ve arkadaşlarının oluşturduğu yüksekten ağırlık düşürme (akselerasyon) travma modeli kullanılmıştır. Bu modelin kolay uygulanabilir oluşu, kapalı kafa travma modeli olarak sıçanlarda uygulanabilmesinin yanı sıra diğer modellere göre bazı avantajları da vardır. Birincisi, direkt duraya çarpma modellerinde görülen beyin sapı hasarı oluşmadan ağır kafa travması meydana gelir.^[12] İkincisi, ağır travmalarda çarpmadan hemen sonra görülen geçici kan basıncı artışı görece hafiftir, serebral kan akımı otoregülasyonunun ve kan beyin bariyerinin devamlı bozulacağı seviyeye ulaşmaz, böylece hipertansiyon olmadan travmanın etkisi izole edilebilir. Üçüncüsü, insanda ağır kafa travmalarından sonra sık görülen diffüz aksonal yaralanmanın bu modelde oluşturulabilmesidir. Dördüncüsü ise, ağır kafa travmalı olgularda yaşayanlarda 4-6 hafta sonra gözlemlenebilen posttravmatik ventrikülomegalinin gözlemlenmesidir.^[13-15] Bu nedenlerle antiödem olarak kullanılan ilaçların insandaki ağır kafa travmasına en yakın model olan yüksekten ağırlık düşürme (akselerasyon) modelinde araştırıldı.

Kafa travması sonrası gelişen beyin ödemi önemli bir problemdir. Kafa travmasında beyin ödemi ve takiben KİBAS gelişimi sıklıkla ölüme neden olduğu gibi yaşayanlarda ağır sekillere yol açar.^[16,17] Beyin travması sonrası kan beyin bariyerinin (KBB) yıkılmasını izleyerek gelişen vazojenik ödemin, beyin şişmesinde ve sonrasında gelişen kafa içi basınç artışında en önemli faktör olduğu düşünülmüştür.^[18,19] Yapılan manyetik rezonans görüntüleme (MRG) çalışmaları

rında kan-beyin bariyerinin travmadan hemen sonra açıldığı, travma sonrası yaklaşık 30. dakikada ise kapandığı saptanmıştır. Bu gözlemler travma sonrası gelişen sabit ekstrasellüler sıvı artışını ve vazojenik ödem gelişimini açıklamaktadır.^[20] Ayrıca ödem, gelişen KİBAS'ye bağlı oluşan sistemik hipertansiyonla ile de artmaktadır. Son yıllarda yapılan morfolojik ve MRG çalışmaları travmatik beyin ödeminde vazojenik ödemin rolünün gereğinden fazla abartıldığını göstermektedir.^[9,20,21] Travmatik beyin ödeminde KBB'nin yıkılması sonucu gelişen vazojenik ödemin klinik kötüleşmede tek başına bir neden olmadığı, buna iskemiyile ilişkili sellüler ödemin de katıldığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.^[22] Serbest radikaller ve ek-sitator aminoasitlerin fazla salınımı da sodyum ve kalsiyum dengesinin bozulmasına neden olarak iskemik (ya da nörotoksik) ödemin oluşmasına yol açar.^[23-25]

Sonuç olarak travma sonrası oluşan ödemin gelişiminin iki evreli olduğu anlaşılmaktadır. İlk önce travmanın direkt etkisine bağlı olarak geçici KBB açılmakta ve belirgin vazojenik ödem gelişmektedir. Bu aşamada ödem 4. saatte bir tepe yapmaktadır. Daha sonra daha yaygın ve yavaş bir şekilde sellüler ödem (iskemik veya nörotoksik) gelişmekte, 24. saatte maksimum düzeye ulaşır, 1 veya 2 hafta sabit kalmaktadır.^[26]

Deneysel beyin ödeminin tedavisinde kullanılan hipertonic salinlerin avantajları mannitole göre daha fizyolojik olmaları, hipotansiyon durumunda dahi verilebilmeleri, fizyolojik boşluklara rahatlıkla dağılmaları ve buradaki dengeleri bozmamaları, beyin perfüzyonunu arttırmaları, immünreaktif özelliğinin olmasıdır. Kullanımında intravenöz ve İP yollar kullanılabilir. HTS'lerin dezavantajları ise zor elde edilebilirliği ve etki sürelerinin kısa olmasıdır.

Yaptığımız çalışmada travma grubu ile kontrol grubu arasında beyin ödemi ($p=0,003$) ve kanaması ($p=0,004$) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardır. Kontrol grubunda hiç ödem ve kanama görülmezken, travma grubunda 6 denekte (1+) ödem, parankimal, ventriküler, serebellar kanamalar görülmüştür. Ancak 2 denekte ödem ve kanama görülmemesi travmanın yeterli şiddette olmamasına bağlanmıştır.

Kontrol grubu ile travma sonrası mannitol verilenler arasında kanama ($p=0,025$) açısından istatistiksel anlamlı bir fark görülmüş, ancak ödem ($p=0,143$) açısından bir fark görülmemiştir. Kanamada olan farklılık travmanın ağır olduğunu ve ödemde farklılığın olmaması mannitolün tedavide etkili olduğunu göstermiştir.

Kontrol grubu ile travma sonrası %3 NaCl verilenler arasında kanama ($p=1,000$) ve ödem ($p=0,143$) açısından bir fark görülmemiştir. Kanamada farklılık olmaması travmanın yetersizliğinden kaynaklanıyor olabilir. Dört denekte kanama görülmemiştir. Bu nedenle %3 NaCl verilenlerde ödem olmamasını tedavi-

ye bağlıdır diyemeyiz. Hipertonik saline bağlı miyelinozis görülmemiştir.

Kontrol grubu ile travma sonrası %7,5 NaCl verilenler arasında kanama ($p=0,004$) açısından istatistiksel anlamlı bir fark görülmüş, ödem ($p=0,063$) açısından bir fark görülmemiştir. Kanamada olan farklılık travmanın ağır olduğunu ve ödemde farklılığın olmaması %7,5 NaCl'nin tedavide etkili olduğunu gösteriyor. Hipertonik saline bağlı miyelinozis görülmemiştir.

Kontrol grubu ile travma sonrası %23,4 NaCl verilenler arasında kanama ($p=0,027$) açısından istatistiksel anlamlı bir fark görülmüş, ödem ($p=1,000$) açısından bir fark görülmemiştir. Kanamada olan farklılık travmanın ağır olduğunu ve ödemde farklılığın olmaması %23,4 NaCl'nin tedavide etkili olduğunu gösteriyor. Hipertonik saline bağlı miyelinozis görülmemiştir.

Travma grubu ile travma sonrası mannitol verilenler arasında kanama ($p=0,114$) ve ödem ($p=0,053$) değerleri arasında bir fark görülemediği göstermektedir. İki denekte ödem görülmüştür.

Travma grubu ile travma sonrası %3 NaCl verilenler arasında kanama ($p=0,112$) açısından bir fark olmadığı, ödem ($p=0,003$) açısından farklı olduğu görülmüştür. Bu da %3 NaCl'nin başlangıçta ödemi çözdüğünü düşündürse de, daha sonradan kanamaların daha çok subpial olması nedeniyle travmanın yetersiz olduğu düşündürmüştür.

Travma grubu ile travma sonrası %7,5 NaCl verilenler arasında kanama ($p=0,87$) ve ödem ($p=0,734$) açısından bir fark olmadığı görülmüştür. Bu da %7,5 NaCl'nin kontrol grubuna göre ödem çözücü etkisinin görülmesine rağmen ödem düzeyi açısından travma grubundan farklı olmamasının yeterince ödemi çözemediğini göstermiştir.

Travma grubu ile travma sonrası %23,4 NaCl verilenler arasında kanama ($p=0,473$) açısından bir fark olmadığı, ödem ($p=0,003$) açısından farklı olduğu görülmüştür. Bu da %23,4'ün ödem çözmede etkili olduğunu göstermektedir.

Travma sonrası %7,5 NaCl verilenler ile travma sonrası %23,4 NaCl verilenler arasında kanama ($p=0,38$) ve ödem ($p=0,063$) açısından bir fark görülmemiştir.

Sadece %3 NaCl verilenler ile travma sonrası %3 NaCl verilenler arasında kanama ($p=0,89$) ve ödem ($p=1,000$) açısından bir fark görülmemiştir. Bu da %3 NaCl'nin etkili olmadığını göstermiştir.

Sadece %7,5 NaCl verilenler ile travma sonrası %7,5 NaCl verilenler arasında kanama ($p=0,012$) değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark mevcut ama ödem ($p=0,816$) açısından bir fark görülmemiştir. Bu da %7,5 NaCl'nin etkili olduğunu gös-

termiştir.

Sadece %23,4 NaCl verilenler ile travma sonrası %23,4 NaCl verilenler arasında kanama ($p=0,014$) değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark mevcut ama ödem ($p=1,000$) açısından bir fark görülmemiştir. Bu da %23,4 NaCl'nin etkili olduğunu göstermiştir.

Vassar ve arkadaşları^[27] sistolik kan basıncı 100 mmHg'nin üzerinde olan 166 travmalı olguda %7,5 HTS / %4,2 deksran ile Ringer laktat bolus ve devamında Ringer laktat içeren sıvı infüzyon tedavisini karşılaştırmışlar. Bu çalışmada gruplar arasında Glasgow koma skoru (GCS), Injury Severity Score (ISS), "revised" travma skorları arasında fark bulunamamıştır. HTS verilen grupta daha az sıvı verilerek yüksek arteriyel basınç ve hemodinamik denge sağlandı. Ek olarak ciddi travmatik beyin hasarlı olgularda HTS resüsitasyonu ile yüksek sağ kalım sağlandı.

Wade ve arkadaşları^[28] hipotansif kafa travmalı hastalara HTS/deksran ile izotonik sıvı verilen randomize 8 ayrı çalışmayı metaanaliz yöntemiyle derlemişlerdir. Sekiz çalışmada da HTS/deksran verilen gruplarda 24 saat tedavi sonrası nörolojik değerlendirilmesinde istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,048$) düzelme olduğu görülmüştür.

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada GKS <9 ve hipotansif (SKB <100 mmHg) TBH'li 229 hastaya %7,5 HTS ile Ringer laktat resüsitasyonu yapılmıştır. Ek olarak her gruba 250 ml bolus %7,5 HTS veya Ringer laktat verilmiştir.^[29] Ortalama SBP, ortalama yaş, GKS, ortalama ISS, *maximum abbreviated injury score* (MAIS), baş yaralanma skoru, ateş, entübasyon oranı ve transport zamanı her iki grupta ele alındı. İki grup arası mekanik ventilasyon veya inotropik ajana ihtiyaç, gaz değişimi, serebral perfüzyon basıncının 70 mmHg olması, KİB ve SKB arası fark saptanmamıştır. Taburcu nörolojik değerlendirmeler arası ve 3 ay sonraki Glasgow çıkış skoru (GOS) arasında da anlamlı bir fark görülmemiştir.

Birçok olgu sunumu ve küçük serilerde HTS tedavisinin KİB'yi düşürdüğü gösterilmiştir. Mannitole dirençli kontrol edilemeyen ve idrar çıkışı olmayan yüksek KİB'li 2 hastaya %29,2'lik HTS'den 20 ml verildiği zaman renal işlev ve KİB'de düzelme gözlenmiştir.^[30] Tedaviye dirençli artmış KİB'li bir hastada tek doz %7,5'lik bolus HTS ile %50'nin üzerinde düzelme gözlenmiştir.^[31] Soares,^[32] mannitole dirençli 8 hastada %23,4 HTS'den 30 ml bolus şeklinde bir tedavi denemiştir. Bütün hastaların KİB değeri birkaç saat içinde 41,5'ten 17 mmHg düşmüştür. Farklı dozlar denenmesine rağmen serum Na değeri artmamıştır. Fakat CVP veya idrar çıkışı değişmemiştir. Berger ve arkadaşları^[33] yatak başının kaldırılması, hiperventilasyon, sedasyon, barbitürat, normotermi ve mannitol

tedavisi uygulanan izole ciddi kafa travmalı 2 hastada KİB'nin 20 mmHg'nin altına düşmemesi üzerinde 30 ml bolus HTS verilmesi sonrası KİB'yi düşmüşlerdir.

Simma ve arkadaşları^[34] HTS ile ilgili ilk ileriye dönük randomize çalışmayı yapmışlardır. Ciddi TBH olan 32 pediatrik hastaya ilk 72 saat içerisinde RL ile %1,7 HTS içeren sıvıyı kontrollü olarak vermişlerdir. Amaç HTS tedavisi ile serum Na değerini 145-150 mEq/l düzeyinde tutmaktır. HTS verilen hastalarda İKB'de azalma görüldü. Respiratuvar distres sendromu riski azaldı. Mekanik ventilasyon zamanının kısaldığı ve sağkalımın arttığı izlendi. Serum Na ve İKB değerlerinin birbiriyle ilişkili olduğu not edildi. Gruplar arasında serum Na değerleri arasında fark bulunmadı. Genellikle sağkalım oranının yüksek olduğu görüldü.^[34] Cooper ve arkadaşları^[29] tek bolus HTS ve Ringer laktat resüsitasyonunun farklı olmadığını tespit etmiştir. Fakat resüsitasyon sıvısının toplam miktarında fark olmadığı saptanmıştır. Bu yüzden yeterli sıvı verilmesi ve hemodinamik resüsitasyonun nörolojik defisit önlenmesinde etkili olan tek gerçek faktördür. Bu çalışmada aynı zamanda sınırlı sıvı miktarının kullanımı ve HTS resüsitasyonda kullanıldığı zaman kardiyovasküler parametrelerden etkiler de ortaya konmuştur.

Hipertonik salin tedavisi esnasında hemodinamik parametreler dikkatli izlenmelidir. Kesinlikle diğer ilaçların etkili olmadığını yükselmiş KİB kontrolünde HTS kullanılmalıdır. Farklı dozda kullanım protokolleri ve uygulanış şekilleri olguya göre hekim tarafından değerlendirilmelidir. Gelecekte yapılacak laboratuvar deneyler ve klinik çalışmalar kullanım protokollerinin ve dozlarının standardize edilmesi açısından faydalı olacaktır. Bu çalışmada üç farklı konsantrasyondaki hipertonik salin (%3, %7,5, %23,4) aynı dozlarda ve fraksiyone edilerek uygulanmıştır.

Mannitol plazma osmolaritesi 320 mOsm/L'nin üzerine çıktığı zaman etki gösteremez, fakat HTS plazma osmolaritesi 360 mOsm/L'ye çıkıncaya kadar etkisini gösterebilir. Bu HTS'nin kullanımda bir avantajdır.^[35]

Aralıksız 72 saat süren HTS tedavisinden sonra serum Na düzeyinde yalnızca 10-15 mEq/l'lik artış görülmüştür. Yapılan çalışmalar, Na değerinin 170 mEq/l'nin üzerine çıkmadığı sürece herhangi bir komplikasyonun olmadığını göstermiştir. Ayrıca Na değeri belli bir seviyeye çıktıktan sonra HTS atriyal natriüretik hormon (ANH) salınımını uyararak ve artırarak serum Na düzeyinin düşmesini de sağlamaktadır.^[36]

Grup içi ve gruplar arası karşılaştırmalar sonrası yapılan istatistiksel değerlendirmelere göre yaptığımız bu çalışmada; %3 NaCl'nin etkisinin yeterli olmadığı, %7,5 NaCl ile mannitolün etkilerinin aynı düzeyde olduğu, %23,4'ün ise diğer iki tedavi yönteminden daha

etkili olduğunu gösterilmiştir. Suares'in yaptığı çalışmada da %23,4'lük NaCl'nin mannitolden etkili olduğu benzer şekilde bulunmuştur.^[32] Ayrıca hiçbir yoğunluktaki hipertonik salinde patolojik olarak santral pontin miyelinozise ait bir bulguya rastlanmamıştır.

Bulgular birlikte değerlendirildiğinde, uygulanan deneysel modelde her iki hemisferde de ödem geliştiği tespit edilmiştir. Bu çalışmada beyin parenkimi, pons, serebellar doku ve ventrikül içinde kanamaların olduğu, kafa travmasının ciddi ve diffüz oluşturulduğu gösterilmiştir. Kullanılan hipertonik salin formlarından hiçbirinde serum Na ve plazma osmolarite değerlerinde kullanıma bağlı istatistiksel olarak anlamlı bir fark gelişmemiştir. Bu da bizim yoğunluk oranı ne olursa olsun 48-72 saatlik hipertonik salin kullanımına bağlı serum Na ve plazma osmolaritesinde bir değişiklik olmayacağı kuramımızı doğrulamaktadır.

Yapılan patolojik incelemelerde travma sonrası hipertonik salin verilen gruplar ile kontrol grubu arasında ödem açısından bir fark görülmemesi, travmaya bağlı kanama açısından ise ciddi farkın olması, tedavide etkili olduklarını göstermiştir. Gruplar arası yaptığımız karşılaştırmalar sonucu hipertonik salinlerden %23,4 NaCl'nin diğer hipertonik salinlerden ve mannitolden daha etkili olduğu görülmüştür. Ayrıca ponsun patolojik incelemelerinde hiçbir salin grubuna bağlı santral pontin miyelinozis bulgusuna rastlanmamıştır. Bu sonuçlar doğrultusunda literatürde klinik çalışmalarda da gösterilen antiödem tedavisinde mannitol yerine hipertonik salin kullanımının daha etkin olduğu söylenebilir. Bu sonuçlar ile yaptığımız deneysel çalışma sonuçları literatürdeki diğer çalışmalarla uyumlu olarak değerlendirilmiştir. Bundan sonraki yapılacak çalışmalarda hipertonik salinler farklı dozlarda, farklı konsantrasyonlarda ve farklı sürelerde (48. saat ve 7 gün) denebilir ve yan etkiler arasındaki fark karşılaştırılabilir.

Yazar(lar) ya da yazı ile ilgili bildirilen herhangi bir ilgi çakışması yoktur.

KAYNAKLAR

1. Chesnut RM, Marshall LF, Klauber MR, Blunt BA, Baldwin N, Eisenberg HM, et al. The role of secondary brain injury in determining outcome from severe head injury. *J Trauma* 1993;34:216-22.
2. Miller JD, Sweet RC, Narayan R, Becker DP. Early insults to the injured brain. *JAMA* 1978;240:439-42.
3. Pigula FA, Wald SL, Shackford SR, Vane DW. The effect of hypotension and hypoxia on children with severe head injuries. *J Pediatr Surg* 1993;28:310-6.
4. Pigula FA, Wald SL, Shackford SR, Vane DW. Continuous monitoring of cerebral oxygenation in acute brain injury: injection of mannitol during hyperventilation. *J Neurosurg* 1990;73:725-30.
5. Hariri RJ. Cerebral edema. *Neurosurg Clin NAm* 1994;5:687-706.
6. Hartwell RC, Sutton LN. Mannitol, intracranial pressure, and vasogenic edema. *Neurosurgery* 1993;32:444-50.

7. Kaufmann AM, Cardoso ER. Aggravation of vasogenic cerebral edema by multiple-dose mannitol. *J Neurosurg* 1992;77:584-9.
8. Doyle JA, Davis DP, Hoyt DB. The use of hypertonic saline in the treatment of traumatic brain injury. *J Trauma* 2001;50:367-83.
9. Marmarou A, Foda MA, van den Brink W, Campbell J, Kita H, Demetriadou K. A new model of diffuse brain injury in rats. Part I: Pathophysiology and biomechanics. *J Neurosurg* 1994;80:291-300.
10. Thibault LE, Meaney DF, Anderson BJ, Marmarou A. Biomechanical aspects of a fluid percussion model of brain injury. *J Neurotrauma* 1992;9:311-22.
11. Toulmond S, Duval D, Serrano A, Scatton B, Benavides J. Biochemical and histological alterations induced by fluid percussion brain injury in the rat. *Brain Res* 1993;620:24-31.
12. Shima K, Marmarou A. Evaluation of brain-stem dysfunction following severe fluid-percussion head injury to the cat. *J Neurosurg* 1991;74:270-7.
13. Hawkins TD, Lloyd AD, Fletcher GI, Hanka R. Ventricular size following head injury: a clinico-radiological study. *Clin Radiol* 1976;27:279-89.
14. Levin HS, Meyers CA, Grossman RG, Sarwar M. Ventricular enlargement after closed head injury. *Arch Neurol* 1981;38:623-9.
15. van Dongen KJ, Braakman R. Late computed tomography in survivors of severe head injury. *Neurosurgery* 1980;7:14-22.
16. Becker DP, Miller JD, Ward JD, Greenberg RP, Young HF, Sakalas R. The outcome from severe head injury with early diagnosis and intensive management. *J Neurosurg* 1977;47:491-502.
17. Miller JD, Becker DP, Ward JD, Sullivan HG, Adams WE, Rosner MJ. Significance of intracranial hypertension in severe head injury. *J Neurosurg* 1977;47:503-16.
18. Marmarou A, Anderson RL, Ward JD. NINCDS Traumatic Coma Data Bank. Intracranial pressure monitoring methodology. *J Neurosurg* 1991;75:S21-7.
19. Marmarou A, Poll W, Shulman K, Bhagavan H. A simple gravimetric technique for measurement of cerebral edema. *J Neurosurg* 1978;49:530-7.
20. Barzó P, Marmarou A, Fatouros P, Corwin F, Dunbar J. Magnetic resonance imaging-monitored acute blood-brain barrier changes in experimental traumatic brain injury. *J Neurosurg* 1996;85:1113-21.
21. Ito J, Marmarou A, Barzó P, Fatouros P, Corwin F. Characterization of edema by diffusion-weighted imaging in experimental traumatic brain injury. *J Neurosurg* 1996;84:97-103.
22. Klatzo I. Presidential address. Neuropathological aspects of brain edema. *J Neuropathol Exp Neurol* 1967;26:1-14.
23. Faden AI, Demediuk P, Panter SS, Vink R. The role of excitatory amino acids and NMDA receptors in traumatic brain injury. *Science* 1989;244:798-800.
24. Katayama Y, Becker DP, Tamura T, Hovda DA. Massive increases in extracellular potassium and the indiscriminate release of glutamate following concussive brain injury. *J Neurosurg* 1990;73:889-900.
25. Kontos HA. Oxygen radicals in CNS damage. *Chem Biol Interact* 1989;72:229-55.
26. Barzó P, Marmarou A, Fatouros P, Hayasaki K, Corwin F. Contribution of vasogenic and cellular edema to traumatic brain swelling measured by diffusion-weighted imaging. *J Neurosurg* 1997;87:900-7.
27. Vassar MJ, Perry CA, Gannaway WL, Holcroft JW. 7.5% sodium chloride/dextran for resuscitation of trauma patients undergoing helicopter transport. *Arch Surg* 1991;126:1065-72.
28. Wade CE, Grady JJ, Kramer GC, Younes RN, Gehlsen K, Holcroft JW. Individual patient cohort analysis of the efficacy of hypertonic saline/dextran in patients with traumatic brain injury and hypotension. *J Trauma* 1997;42:S61-5.
29. Cooper DJ, Myles PS, McDermott FT, Murray LJ, Laidlaw J, Cooper G, et al. Prehospital hypertonic saline resuscitation of patients with hypotension and severe traumatic brain injury: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1350-7.
30. Worthley LI, Cooper DJ, Jones N. Treatment of resistant intracranial hypertension with hypertonic saline. Report of two cases. *J Neurosurg* 1988;68:478-81.
31. Einhaus SL, Croce MA, Watridge CB, Lowery R, Fabian TC. The use of hypertonic saline for the treatment of increased intracranial pressure. *J Tenn Med Assoc* 1996;89:81-2.
32. Suarez JJ, Qureshi AI, Bhardwaj A, Williams MA, Schnitzer MS, Mirski M, et al. Treatment of refractory intracranial hypertension with 23.4% saline. *Crit Care Med* 1998;26:1118-22.
33. Berger S, Schwarz M, Huth R. Hypertonic saline solution and decompressive craniectomy for treatment of intracranial hypertension in pediatric severe traumatic brain injury. *J Trauma* 2002;53:558-63.
34. Simma B, Burger R, Falk M, Sacher P, Fanconi S. A prospective, randomized, and controlled study of fluid management in children with severe head injury: lactated Ringer's solution versus hypertonic saline. *Crit Care Med* 1998;26:1265-70.
35. Adelson PD, Bratton SL, Carney NA, Chesnut RM, du Coudray HE, Goldstein B, et al. Guidelines for the acute medical management of severe traumatic brain injury in infants, children, and adolescents. Chapter 19. The role of anti-seizure prophylaxis following severe pediatric traumatic brain injury. *Pediatr Crit Care Med* 2003;4:S72-5.
36. Doyle JA, Davis DP, Hoyt DB. The use of hypertonic saline in the treatment of traumatic brain injury. *J Trauma* 2001;50:367-83.