



Travmatik Beyin Hasarında Beyin Metabolizması

Brain Metabolism in Traumatic Brain Injury

Harun DEMİRCİ

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Ankara Şehir Hastanesi, Ankara, Türkiye

Yazışma adresi: Harun DEMİRCİ ✉ drharundemirci@gmail.com

ÖZ

Travmatik beyin yaralanması, toplum için ciddi bir sağlık sorunu teşkil etmektedir. Toplumun aktif yaşam sürecinde bulunan popülasyonun travmaya mazurîyetinin fazla olacağından sosyoekonomik olarak da kötü etkileri bulunmaktadır. Gelişmiş ülkelerde cerrahi endikasyonu bulunmayan travmatik beyin yaralanmasının yükselen bir ivme ile artışı konunun hassasiyetini artırmaktadır. Günlük çalışma düzeninde, her an karşımıza gelebilecek bu soruna erken müdahale sonraki süreçlerin başarısını da artıracaktır. Primer kafa travmasından sonra gelişecek sekonder yaralanma, metabolik değişiklikler sonrası meydana gelmekte, morbitidite ve mortalite üzerine olumsuz etkileri bulunmaktadır. Tıbbi tedavinin esas amacı mevcut durumu korumak olduğu dikkate alındığında, oluşabilecek değişikliklerin önlenmesi etkin tedavi olacaktır. Bu derleme yazısında, oluşan metabolik süreç hakkında bilgi verilmeye çalışılmıştır.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Travma, Beyin yaralanması, Metabolizma

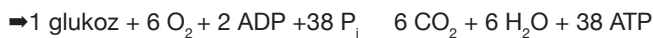
ABSTRACT

Traumatic brain injury is a serious health problem for the community. The high rate of traumatic brain injury in the active population increases the socioeconomic effect. The increasing rates of traumatic brain injury, which has no surgical indication, in developed countries increases the significance of the subject. Early intervention in this problem that may come up at any moment during daily work will increase the success of the subsequent stages. Secondary injuries after primary head trauma occur after metabolic changes and have negative effects on morbidity and mortality. Considering that the main purpose of medical treatment is to maintain the current situation, prevention of possible changes will be effective treatment. In this review article, we tried to provide information about the relevant metabolic processes.

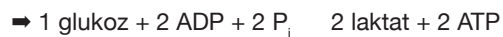
KEYWORDS: Trauma, Brain injury, Metabolism

■ GİRİŞ

Beyin dokusu toplam vücut ağırlığının %2'sini oluşturmasına rağmen, kalp debisinin %15'ini alıp, oksijenin %20'sini glikozun ise %25'ini tüketmektedir (11). Yüksek enerji gereksiniminin tek yakıtı ise glikoz olup, beyin dokusunda çok kısıtlı bir depolanması mevcuttur. Oluşturulan enerjinin %60'ı hücrel aktivite için, %40 homeostasis için kullanılır. Normal koşullarda oksidatif fosforilasyon kullanılır.



Oksijen eksikliğinde (hipoksi, hipoperfüzyon) ise, anaerobik solunum sistemi çalışır.



Normal koşullar altında, serebral metabolizma için oksijen miktarı (cerebral metabolic rate of oxygen CMRO₂) 3,3 mg/100g/dk, glukoz miktarı (cerebral metabolic rate of glucose CMRglc) 5,5 mg/100g/dk'dır. Sağlıklı bir insanda serebral perfüzyon basıncı 50-150 mmHg arasında olduğu sürece serebral kan akımının otoregülasyonu sağlanıyor demektir. Vasküler kalib-

rasyon, arteriyel karbondioksit oranına da duyarlı olarak sağlanır. 20-60 mmHg sınırlarında tutulan parsiyel korbondiksit basıncı (PaCO₂) miktarındaki her 1 mm hg değişim serebral kan akımını %2-3 oranında değiştirir. Hiperkarbi vazodilatasyon ve serebral kan akımında artışa neden olur iken, hipokarbi vazokonstrüksiyon ve serebral kan akımında azalmaya neden olur.

Fizyopatoloji

Travmatik beyin yaralanması sonrası oluşan ilk mekanizma doku tahribatı ve bölge dokunun kan akımının bozulmasıdır. Bu durum iskemik bir tablo oluşturup ATP üretimini ve sonrasında depolarını tüketir. Non-oksidatif fosforilasyon aşaması devreye girer. Enerji azalması sonrası eksituar nörotransmitterlerde (N-metil D-aspartat, Glutamat, aspartat vs) aşırı salınım meydana gelir. Bu salınım neticesi terminal zar depolarizasyonu oluşur. Hücre içi sodyum-kalsiyum dengesinin bozulması neticesinde de serbest radikaller ve yağ asitleri artışına ve hücre homeostasisin bozulmasına neden olur. Sitotoksik ödem oluşum mekanizmasının temeli buna dayanmaktadır. Hücre dışına çıkan serbest radikaller kan beyin bariyerinde de harabiyet yaratarak vazojenik ödem mekanizmasının metabolik temelini oluştururlar (Şekil 1) (20).

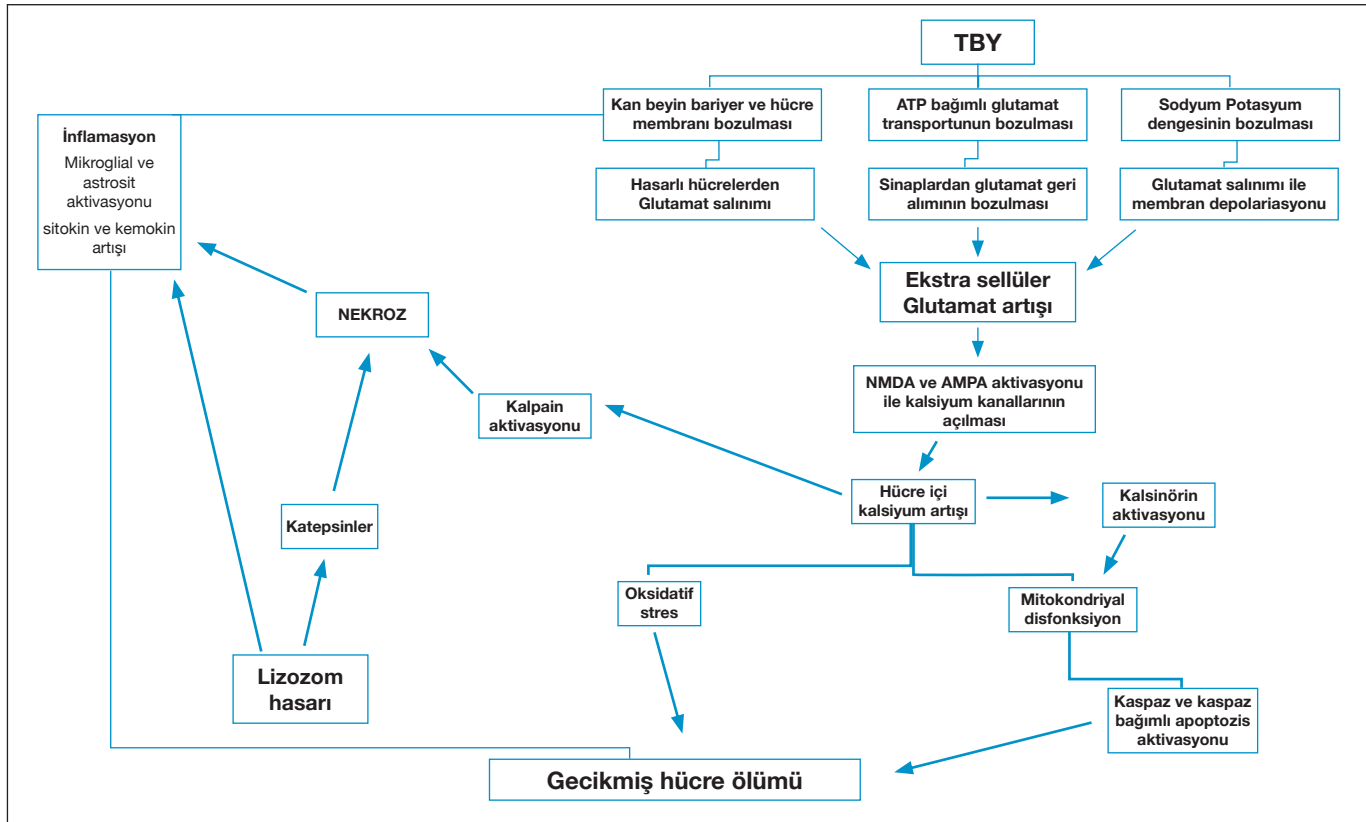
Sekonder beyin hasarı, bozulmuş serebral kan akımı, travma sonrası ve/veya hipoksiye bağlı oluşan sitotoksik ürünlere bağlı hücre ölümleri, serebral ödem gibi birçok etkenin birleşimidir. Travma sonrası tedavide esas amaç ikincil hasarın oluşmasını engellemektir. Oluşabilecek geri dönüşümsüz hasarları en aza

indirmek ve rejenerasyon süresinin bir an önce başlamasına yardımcı olmak tedavi etkinliğinin esas sonucu olarak karşımıza çıkmaktadır (20).

Primer beyin yaralanması sonrası nöronlar, glial hücreler, aksonlar ve damar yapılarında hasar meydana gelir. Bu hasarlanma neticesinde, dakikalardan aylara kadar uzanan bir yelpazede ikincil hasar meydana gelebilir. Primer hasarlanma sonrasında oluşabilecek hipoksi, hipotansiyon, beyinde şişme ve intrakranial basınç artışı ikinci hasar riskini artıran unsurlardır. Bu durum travmaya bağlı oluşabilecek nörodefisitler ve mental durum bozuklukları ile yakından ilişkilidir. 110 hastayı içeren bir çalışmada, travmatik beyin yaralanması sonucu hastaneye gelen hastaların yoğun bakım izlemi yapılmıştır. İzlem kriterleri intrakranial basınç artışı, serebral perfüzyon basıncında (SPB) azalma, juguler ven oksijen oranı, hipoksi, hipotansiyon, yüksek ateş, taşikardi ve bradikardi olarak belirlenmiştir. Hastaların %90'ında, bir veya daha fazla ikincil atak gelişmiş ve bunların %50'sinde klinik kötüleşme tespit edilmiştir (19).

Metabolik Otoregülasyon

Travmatik beyin yaralanması (TBY) sonrası CMRO₂ yarı yarıya azalarak 1.6 ml/100g/dk'ya düşer. Serebral kan akımı (SKA) azalmasına rağmen, arterio venöz oksijen farkında (AVFO₂) bir değişiklik olmaması bunun bir ispatı olarak görülür (12). Komadaki hastaların, CMRO₂ düzeyleri 3.3 ml/100g/dk'dan 2.1 ml/100g/dk'ya düşmesine rağmen SKA ile orantılı bir gidişat genellikle görülmez. Bu uyumsuzluk ilk 24 saat içinde daha sık görülür (13). Travma sonrası komada bulunan 75 has-



Şekil 1: Travmatik beyin yaralanması (TBY) sonrası gelişen metabolik mekanizmalar ve hücre ölümü.

talık bir seride SKA miktarı $CMRO_2$ seviyesini aştığı durumlar tanımlanmış olup 33-55 ml/100g/dk arası göreceli hiperemi 55 mm/100g/dk üstünde ise mutlak hiperemi olarak tanımlanmıştır. Takip edilen hastaların %55'inde bu uyumsuzluk tespit edilmiştir. %45'inde ise normal olarak görülmüştür (13). Uyumun bozulması ile (yukarıdaki değerlerin aşılması ile) oluşan hiperemi tablosu, TBY'de diffüz beyin şişmesi (ödem) ve intrakranial basınç artışı ile yakından ilişkili olduğu için hasta akibeti açısından büyük önem arz etmektedir. TBY sonrası düşen metabolizma hızına ikincil olarak glikoz metabolizmasında da düşüş olur. SKA- $CMRO_2$ uyumsuzluğu oksidatif fosforilasyon substratı olan glikoz miktarında yükselmeye yani hiperglisemiye neden olur. Hiperglisemi tablosu gelişen hastaların akibeti gelişmeyenlere göre daha kötü olarak tespit edilmiştir (10).

Basınç Otoregülasyonu

Kan basınç kontrolü üzerine birçok tıbbi gelişmelerle birlikte basınç otheregülasyonu ciddi TBY sonrası, önemli dinamiklerden biridir. Yapılan bir araştırmada basınç otheregülasyonunun ilk birkaç gün bozulmadığı tespit edilmiş olup, geçici bozulmalarında klinik gidişi etkilemediği için gözardı edilebileceği tespit edilmiştir. Merkezi sinir sistem damar yapılarına etki etmeyen ilaç eklentileri ile yapılan değiştirilmiş kan basınç ayarları üzerine yapılan 117 hastalık bir çalışmada, %51 hastada basınç otheregülasyonun bozulmamış olduğu tespit edilmiştir (3).

Intrakranial Basınç Artışı

Intrakranial basınç artışı, şiddetli kafa travmalarında sık karşılaşılan bir durumdur. Normal koşullarda, intrakranial basınç erişkinde 8-15 mmHg'dır. Monro - Kellie doktrini, sabit hacimleri ilkesini ile basınç artışını açıklar. İntrakranial alan, rijit bir yapı ile oluşturulmuştur ve basınç değişikliklerine toleransı (esnemesi) yoktur. Hacim alanını 3 yapı doldurur.

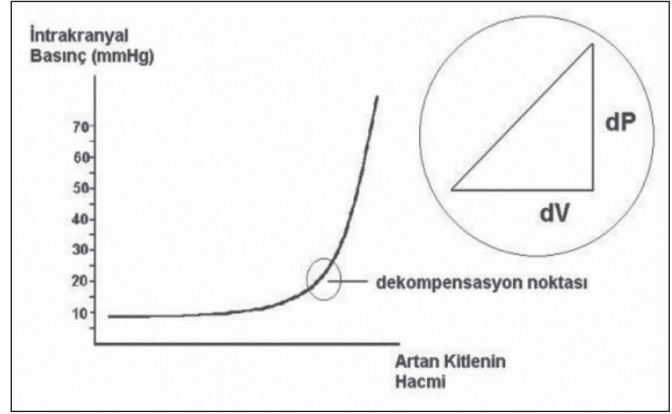
- 1) Beyin dokusu
- 2) Beyin omurilik sıvısı
- 3) Serebral kan hacmi.

Üç kompartmandaki mekanizmada oluşan herhangi bir hacim değişikliği, diğerleri tarafından kompanse edilmesi ile hacim dengesi sağlanmaya çalışılır. Kompanzatuvar mekanizmalar aşıldığı takdirde kafa içi basınç artışında hızlı bir yükselme trendi başlar (Şekil 2).

Intrakranial basınç artışı infantlarda 15 mmHg, erişkinlerde 20 mmHg düzeylerine kadar tolere edilebilir. Bu düzeylerin üstü kötü prognoz göstergesidir. Dirençli basınç artışlarının %50'si kitle etkisi ile (hematom) %33'ü diffüz yaralanma ile ilişkilidir (3). 233 hastalık bir çalışmada intrakranial basınç değeri, 15 mmHg üstünde olan her beş kişiden birinin ölüm riskinde bağımsız faktör olarak tespit edilmiştir. Aynı çalışmada basınç değeri 20 mmHg altında tutulanların, yüksek olanlara göre daha iyi prognoza sahip olduğu tespit edilmiştir (16).

Biyokimyasal Değişiklikler

TBY sonrasında beyin dokusu normalden çok daha hassas bir yapı haline gelir. Bu durum ikincil yaralanma için hazırlayıcı bir faktördür. Travma sonrasında beyin dokusunda meydana gelen mekanik yaralanma tüm hücre ve hücre elemanlarında bazı değişikliklere neden olur. İkincil yaralanma, travmanın



Şekil 2: Monro-kellie doktrinine göre dekompanasyon mekanizması eşik değer aşımı.

ateşleyici faktör olduğu saatler ve hatta günlere yayılan bir dizi biyokimyasal değişikliklerin sonucudur. Bu biyokimyasal değişiklikleri anlamak tedavi protokollerinde iyileşmeyi ve hasta prognozunda önemli gelişmeleri sağlayacaktır. TBY sonrasında hastaların %30-40'ında ileri zamanda nörolojik kötüleşme olur. Bu duruma lucid intervali denir (6).

Tıbbi tedavinin esas amacı mevcut durumu korumak olduğu dikkate alındığında, oluşabilecek değişikliklerin önlenmesi etkin tedavi olacaktır. Bu değişiklikler başlıklar halinde şöyle sıralanabilir (7):

- Hipoksi-iskemi
- Ödem
- Eksitotoksitite
- Kalsiyum regülasyon bozukluğu
- Apoptozis
- Hücre iskelet proteolizisi
- Metabolik ve mitokondrial düzensizlikler
- Oksidatif stress faktörleri
- Enflamasyon.

Hipoksik-iskemi TBY sonrası oluşan ikincil hasarlanmanın esas faktörüdür. Yapılan bir araştırmada TBY sonrası %60-90 insidans tespit edilmiştir (16). Hipoksik-iskemi, hücre üzerinde yoğun bir baskı oluşturur. Oksidatif fosforilasyona ihtiyacı yüksek olan beyin dokusunda ATP eksikliği oluşur. Hücre iyon kanallarında bozulmalar meydana gelir. Bu hücre içi iyon ve su dengesinde oluşan bozukluğun temelidir.

Sitotoksik ödem sonrasında, hücre içi uyarıcı amino asit birikimi oluşur. Bu amino asitlerin reseptörlerini aktive etmesi sonucunda sodyum membran kanalları açılır ve hücre içine yoğun sodyum akışı olur. Sodyum artışı hücre depolarizasyonuna neden olur. Hücre yoğunluğunun artması sonucu onkotik basınç etkisi ile hücre içi sıvı artışı gelişir. Kısır döngü neticesinde ödem miktarı artar.

Normal beyin dokusunda uyarı iletiminde uyarıcı ve baskılayıcı ajanlar ve bunların reseptörleri bulunur. TBY sonrasında oluşan doku hasarı ve aşırı uyarılma sonucu bu astrosit ve presnaptik nöronlardan direkt olarak glutamat aspartat gibi uyarıcı ajanlar

salınır. Bunların kontrolsüz salınımı bir dizi reaksiyon oluşturur (Şekil 3) (14). Uyarılma sonucu (örneğin: NMDA, AMPA reseptörleri) hücre içine yoğun kalsiyum ve sodyum girişi olur.

Hücre içi konsantrasyon artışı pasif onkotik basınç ile su girişini artırır ve neticesinde hücresel şişme olur. Birçok enzimin (fosforilaz, kalpain, kaspaz ve nitrik oksit sentetaz) kofaktörü olan kalsiyumun artışı zincirleme reaksiyonların meydana gelmesine neden olur (21). Hücre iskelet sistemi proteinler ve çekirdek yapı bu enzimlerin aktivasyonu sonrasında ciddi hasara uğrar. Hasarlanan hücre mekanizması içine daha fazla sıvı çeker. Neticede apoptozis ve nekrozis oluşur.

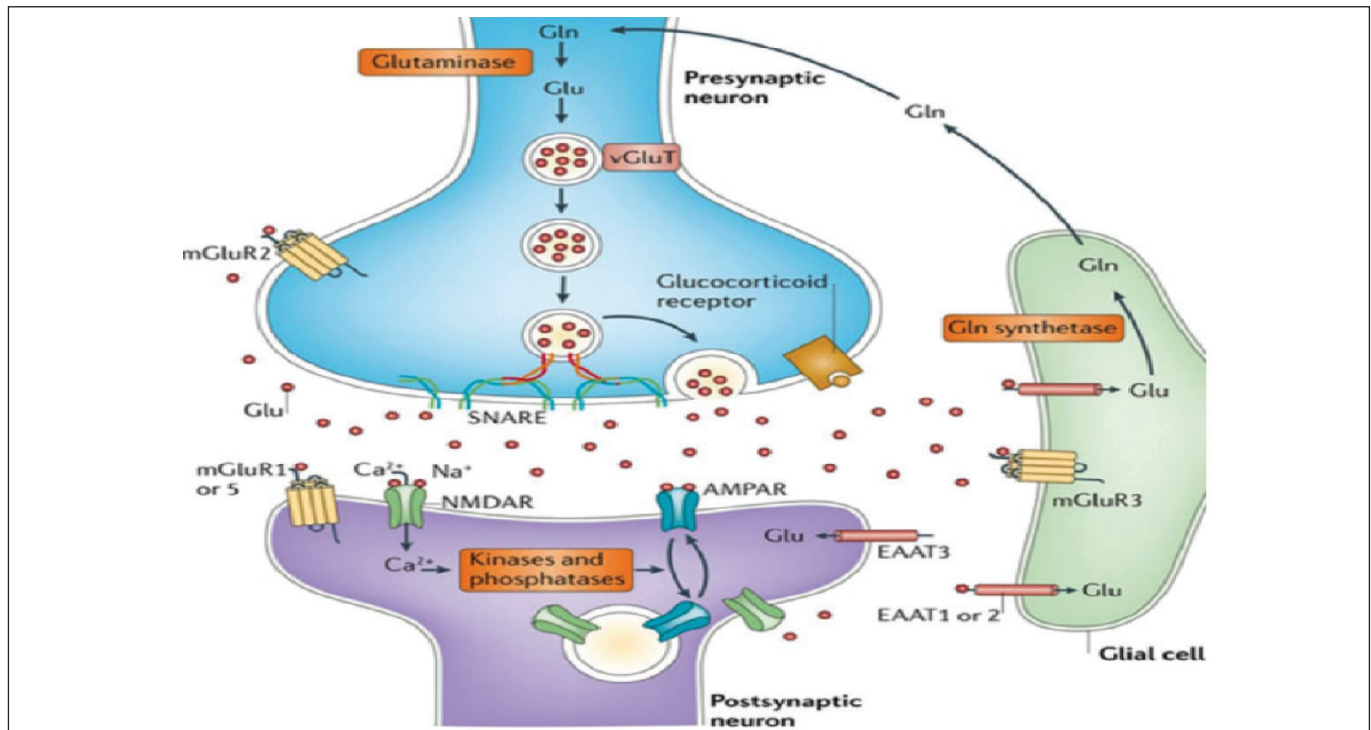
Serbest oksijen radikalleri, oksidatif fosforilasyon mekanizmasında etkinliği bulunan, yüksek derecede reaktif maddelerdir. Mitokondri içine yoğun oranda bulunan bu radikallerin TBY sonrası hücre içi düzeylerinde ciddi artış meydana gelir (9). Travma sonrası erken dönemde gelişen bu artıştan tüm hücre elemanları etkilenir. Proteinler, karbohidratlar, yağlar ve nükleik asitlerin fonksiyonlarını baskırlarlar (8). Beyin dokusunda diğer dokulardan daha az oranda antioksidan olması, beyni bu radikallere karşı daha hassas bir yapı haline getirir (1). TBY sonrası bu hassasiyetin artması, ikincil yaralanmanın şiddetini ve yaygınlığını artırmasında önemli bir etken olarak karşımıza çıkar. Nöron içinde ise glutatyon azlığı beyindeki diğer hücrelerden daha hassas olmasının nedenidir (4).

Glutatyon (GSH), glutamik asid, sistein ve glisinden oluşan bir tripeptittir. İndirgeyici ajan ve antioksidan özellikleri olan glutatyon, hücrenin oksido-redüksiyon dengesini sürdürüp hücreleri endojen ve ekzojen kaynaklı oksidanların zararlı etkilerinden korumaktadır (22). Lipidler, serbest radikallere karşı en hassas biyomoleküllerdir. Hücre zarı iki lipid tabakası içerdiği için,

yoğun miktarda lipid bulunmaktadır. Serbest radikallerin artışı, homeostasis için ciddi bir risk faktörü oluşturmaktadır. Serbest radikallerin lipidlerle girdiği bu reaksiyona, non-enzimatik lipid peroksidasyonu denir. Üç veya daha fazla çift bağ içeren yağ asitlerinin peroksidasyonunda malondialdehit (MDA) meydana gelir. Yağ asidi oksidasyonunun spesifik veya kantitatif bir belirleyicisi olmamasına rağmen, lipid peroksidasyonu düzeyi için önemli bir marker olarak kullanılmaktadır (23).

■ AKSONAL İYİLEŞME

Gestasyonun 6. ayından itibaren tespit edilen oligodendrosit ve astrositler merkezi sinir sisteminde yoğun oranda bulunmaktadır. Astrositlerin nöronlarla olan ilişkisi tam aydınlatılmamış olsa da, oligodendrositlerin görevi biraz daha netleştirilmiştir. Merkezi sinir sisteminde miyelinizasyon ve aksonların beslenmesine destek görevleri olan bu hücre grubu, sinir sistemi uyarı iletiminde önemli bir yere sahiptir (18). Multiple skleroz gibi birçok demyelizan hastalık ve travma sonrası oluşan aksonal yaralanmaya bağlı nörolojik defisitler ve/veya iş gücü kaybının nedeni oligodendrositlerin görevini yapamaması olarak öngörülmektedir (5). Travmatik beyin yaralanması sonrası, hastaneye ulaştırılan tüm hastalar için "öncelikle zarar verme" prensibi ile hareket edilmelidir. Tüm tıbbi ve teknolojik ilerlemelere rağmen, nöronal hasarın iyileşme mekanizması tam anlaşılammıştır. Oluşacak ikincil hasarlanmadan korumak, hasta için öncelik arz etmektedir. Travmatik beyin yaralanması sonrasında oluşacak yenilenme organizasyonu, yaralanma tipine ve hastanın yaşına bağlı olarak değişmektedir. Aynı tip yaralanmalar erişkin ve pediatrik çağda farklı klinik sonuçlar verebilmektedir (17).



Şekil 3: Presinaptik glutamat salınımı - post sinaptik etkileşim.

Travmatik beyin yaralanması sonrasında, kan beyin bariyerinin bozulması ile lezyon bölgesine lökosit hücumu olur ve lezyon alanında akut inflamasyon süreci başlar. İnflamatuvar mekanizma ve nekrozis oluşan alan etrafında astrosit proliferasyonu ve penumbra gelişimi başlar (18). Son yapılan çalışmalar göstermiştir ki oluşan bu fibriller doku, lezyon ile normal doku arasında bariyer oluşturmakta ve zincirleme reaksiyonu sınırlamaya çalışmaktadır. Mantıksal olarak giriş ve çıkışları kapatan bu bariyer sisteminin, aynı zamanda rejenerasyonunda engellediğini düşünmek uzak ihtimal değildir. Carmen ve ark. 2007 yılında yaptığı bir çalışmada, skar dokusunun aksonal büyümeyi, aksonal remyelizasyonu ve oligodentosit progenitörlerinin farklılaşmasını engelleyerek iyileşme sürecini olumsuz etkilediği gösterilmiştir (2).

Travmatik beyin yaralanması, nöral kök hücre proliferasyonu ve nöronal progenitör hücrelerin farklılaşmasında uyarıcı etki yaratır. Sıçanlarda çalışılan travmatik beyin yaralanması modelinde, subventriküler bölge ve hippokampal dentat girus bölgesinde, her iki hücre türünün artışı gösterilmiştir. Aynı çalışmada genç sıçanlardaki hücre artışının daha fazla olduğu da tespit edilmiştir (15). İnsanlar üzerine yapılan araştırmalarda subventriküler alandaki progenitör ve kök hücrelerin hippokampal alandan daha aktif olduğu gösterilmiş ve progenitörlerin in vitro üretimi başarılmıştır (16).

Tüm bu çalışmalara rağmen travmatik beyin yaralanması sonrası miyelizasyon mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Spinal bölge üzerine yapılan birçok çalışmada remiyelinizasyonun %20-30 oranında devam ettiği tespit edilmiştir (2). Bromodeoksiüridin boyaması ile yapılan çalışmalar bu hücrelerin artışı, travma sonrası esas etkinliği olan astrosit ve oligodentositler kadar olmadığını göstermiştir.

■ SONUÇ

Travmatik beyin yaralanmaları, dünya genelinde önemli bir toplum sağlığı ve sosyoekonomik sorun teşkil etmektedir. Travma sonrası gelişen fizyopatolojik değişiklikler, hastanın klinik gidişatı için hayati önem taşımaktadır. Bu mekanizmalarının biliniyor olması ve irdelenmesi, travma sonrası oluşan sekonder yaralanmanın önüne geçmekte; sekel veya mortalite oranında azalmaları sağlayabilmektedir.

■ KAYNAKLAR

- Adibhatla RM, Hatcher JF: Altered lipid metabolism in brain injury and disorders. *Subcell Biochem* 49:241-268, 2008
- Carmen J, Magnus T, Cassiani-Ingoni R, Sherman L, Rao MS, Mattson MP: Revisiting the astrocyte-oligodendrocyte relationship in the adult CNS. *Prog Neurobiol* 82:151, 2007
- Chekenya M, Krakstad C, Svendsen A, Netland IA, Staalesen V, Tysnes BB, et al: The progenitor cell marker NG2/MPG promotes chemoresistance by activation of integrin-dependent PI3K/Akt signaling. *Oncogene* 27:5182-5194, 2008
- Dringen R, Gutterer JM, Hirrlinger J: Glutathione metabolism in brain metabolic interaction between astrocytes and neurons in the defense against reactive oxygen species. *Eur J Biochem* 267:4912-4916, 2000
- Franklin RJ: Why does remyelination fail in multiple sclerosis? *Nat Rev Neurosci* 3:705-714, 2002
- Graham DI: The pathology of brain ischaemia and possibilities for therapeutic intervention. *Br J Anaesth* 57:3-25, 1985
- Gennarelli TA, Thibault LE: Biomechanics of acute subdural hematoma. *J Trauma* 22:680-686, 1982
- Hall ED, Braughler JM: Free radicals in CNS injury. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis* 71:81-105, 1993
- Kontos HA, Povlishock JT: Oxygen radicals in brain injury. *Cent Nerv Syst Trauma* 3:257-263, 1986
- Lam AM, Winn HR, Cullen BF, Sundling N: Hyperglycemia and neurological outcome in patients with head injury. *J Neurosurg* 75(4):545-551, 1991
- Magistretti PJ, Allaman I: A cellular perspective on brain energy metabolism and functional imaging. *Neuron* 86(4):883-901, 2015
- Martin NA, Patwardhan RV, Alexander MJ, Africk CZ, Lee JH, Shalmon E, Hovda DA, Becker DP: Characterization of cerebral hemodynamic phases following severe head trauma: Hypoperfusion, hyperemia, and vasospasm. *J Neurosurg* 87(1):9-19, 1997
- Obrist WD, Langfitt TW, Jaggi JL, Cruz J, Gennarelli TA: Cerebral blood flow and metabolism in comatose patients with acute head injury Relationship to intracranial hypertension. *J Neurosurg* 61(2):241-253, 1984
- Popoli M, Yan Z, McEwen BS, Sanacora G: The stressed synapse: The impact of stress and glucocorticoids on glutamate transmission. *Nature Reviews Neuroscience* 13:22-37, 2012
- Richardson RM, Sun D, Bullock MR: Neurogenesis after traumatic brain injury. *Neurosurg Clin N Am* 18:169, 2007
- Sanai N, Tramontin AD, Quinones-Hinojosa A, Barbaro NM, Gupta N, Kunwar S, et al: Unique astrocyte ribbon in adult human brain contains neural stem cells but lacks chain migration. *Nature* 427:740, 2004
- Schreiber M, Aoki N, Scott BG, Beck JR: Determinants of mortality in patients with severe blunt injury. *Arch Surg* 137(3):285-290, 2002
- Silver J, Miller JH: Regeneration beyond the glial scar. *Nat Rev Neurosci* 5:146, 2004
- Signorini DF, Andrews PJ, Jones PA, Wardlaw JM, Miller JD: Adding insult to injury: The prognostic value of early secondary insults for survival after traumatic brain injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 66(1):26-31, 1999
- Walker KR, Tesco G: Molecular mechanisms of cognitive dysfunction following traumatic brain injury. *Front Aging Neurosci* 5:29, 2013
- Zipfel GJ, Babcock DJ, Lee JM, Choi DW: Neuronal apoptosis after CNS injury: The roles of glutamate and calcium. *J Neurotrauma* 17:857-869, 2000
- Ziegler DM: Role of reversible oxidation-reduction of enzyme thiols-disulfides in metabolic regulation. *Ann Rev Biochem* 54:305-2229, 1985
- Zhou Y, Liu GD, Sheng Z, Wang YF, Han YL, Zhu JQ: Glutathione peroxidase 1 expression, malondialdehyde levels and histological alterations in the liver of *Acrossocheilus fasciatus* exposed to cadmium chloride. *Gene* 578(2):210-218, 2016