

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

DeneySEL Olarak Travmatik Beyin Hasarı Oluşturulan Ratlarda Serum pNF-H Düzeyinin Beyin Hasarını Göstermede Etkinliği

Halil İbrahim ÇIKRIKLAR¹, Vahide Aslıhan DURAK¹, Tülin ALKAN²,
Birnur AYDİN², Deniz SİĞİRLİ³, Hakan SALCI⁴, Erol ARMAĞAN¹

¹ Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, Bursa.

² Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Bursa.

³ Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, Bursa.

⁴ Bursa Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Cerrahi Anabilim Dalı, Bursa.

ÖZET

Çalışmamızın amacı deneysel olarak hafif travmatik beyin hasarı oluşturulan sıçanlardan alınan serum örneklerinde pNF-H düzeyinin hasarı göstermede etkin olup olmadığını araştırmaktır. Marmarou modelinin modifiye edilerek kullanıldığı deneysel çalışmamızda farklı yüksekliklerden farklı ağırlıklarda bilyeler serbest düşme yöntemiyle bırakılarak sırayla 0.05, 0.1, 0.2 ve 0.4 Newton şiddetinde travma oluşturulması hedeflendi. Travmanın indüksiyonundan 2 saat sonra sıçanların kalbinden alınan kanlarda pNF-H düzeyi araştırıldı. Sonuç olarak deneysel olarak hafif travmatik beyin hasarı oluşturduğumuz ratlarda 2. saatte alınan kanlarda pNF-H düzeylerindeki değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu sonuçlar hafif travmatik beyin hasarından sonraki 2. saatte kanda çalışılan pNF-H'nin tanısız olarak etkin olmadığını göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: pNF-H. Kafa Travması. Acil Servis.

The Effectiveness of Serum pNF-H Level Interpreting Brain Damage in Rats with Traumatic Brain Injury Model

ABSTRACT

The aim of our study is to investigate whether pNF-H level is effective in demonstrating traumatic brain injury in serum samples taken from rats with experimental traumatic brain injury. In our experimental study where the Marmarou model was modified and used, it was aimed to create trauma with the intensity of 0.05, 0.1, 0.2 and 0.4 Newton respectively by using balls of different weights from different heights with free fall method. The pNF-H level was investigated in the blood taken from the heart of rats 2 hours after the induction of trauma. As a result, the changes in pNF-H levels in the blood taken at the 2nd hour from rats with experimental traumatic brain injury were not found to be statistically significant. These results show that pNF-H, which is studied in the blood in the second hour after traumatic brain injury, is not diagnostically effective.

Key Words: Emergency department. pNF-H. Traumatic brain injury.

Geliş Tarihi: 17.Mayıs.2021

Kabul Tarihi: 15.Haziran.2021

Dr. Vahide Aslıhan DURAK
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Acil Tıp Anabilim Dalı,
Görükle, Bursa
Tel.: 0532 446 25 12
E-posta: aslidurakis@hotmail.com

Yazarların ORCID ID Bilgisi:

Halil İbrahim ÇIKRIKLAR: 0000-0002-8073-6207
Vahide Aslıhan DURAK: 0000-0003-0836-7862
Tülin ALKAN: 0000-0001-6466-5042
Birnur AYDİN: 0000-0002-8193-474X
Deniz SİĞİRLİ: 0000-0002-4006-3263
Hakan SALCI: 0000-0001-6548-8754

Travmatik beyin hasarı (TBH), ciddi bir ölüm ve sakatlık nedenidir. Bu nedenle erken tanı ve tedavi önemlidir¹.

Klinik olarak TBH; hastanın motor, göz ve sözel yanıtlarının bilinçli seviyesinin değerlendirildiği Glasgow Koma Skalası (GKS) skoruna göre hafif (GKS 13-15), orta (GKS 9-12) veya şiddetli (GKS 3-8) olarak sınıflandırılır². Hafif TBH tüm vakaların yaklaşık % 85'inden fazlasını oluşturur³. Son yıllardaki çalışmalar, GKS'nin, özellikle hafif TBH tanısı koymak veya prognozu tahmin etmek için yeterli olmadığını göstermiştir⁴. GKS skoruna göre hafif olarak sınıflandırılan TBH hastalarının başvuru sırasında intrakraniyal kanama riski olduğu görülmektedir². Bu yüzden mevcut kılavuzlara göre TBH'ni de-

ğerlendirmek için Bilgisayarlı Tomografi (BT) veya Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) taramaları kullanılır⁵.

Yapılan çalışmalar hafif TBH'nın yaklaşık %29'unun BT'de saptanmadığını göstermektedir⁶. BT kanamayı tespit edebilse de daha ince beyin yaralanmalarının tespitinde özellikle hassas değildir⁷. Kontrastsız BT'nin diğer sınırlılıkları zayıf prognostik yetenek, serebral perfüzyonun değerlendirilememesi ve beyin parankiminde altta yatan travma sonrası değişikliklerin tam olarak değerlendirilememesidir^{8,9}. Ek olarak, tekrarlanan BT taraması, çocuklar gibi risk altındaki popülasyonda yüksek radyasyon maruziyetine neden olmaktadır⁷.

BT anormallikleri olmayan TBH vakaları geri dönüş önlemleriyle taburcu edilir ancak bu hastalar subklinik yaralanmalara ve kalıcı fonksiyonel semptomlara sahip olabilir¹⁰. Bazı çalışmalar hafif TBH'nın ilerleyici nörokognitif disfonksiyona neden olabileceğini göstermektedir¹¹. Hafif TBH'nın, Parkinson hastalığı dâhil olmak üzere nörodejeneratif ve psikiyatrik hastalıkların gelişme riskinin artmasına neden olduğu bulunmuştur¹².

Akut kırıklar veya kanama hariç hemen hemen tüm travma sonrası lezyonlardaki değişiklikleri tespit etmek için MRG, BT'den daha duyarlı olmasına rağmen, rutin MRG elde etme yeteneği kaynak mevcudiyeti ve maliyeti nedeniyle sınırlıdır¹³. MRG ile tespit edilebilen anormallikleri ayırt edebilen bir biyobelirteç, BT ile tespit edilemeyen TBH tanısı için değerli olabilir¹⁰.

TBH'nın ardından, Beyin Omurilik Sıvısı (BOS) ve/veya serumda, yaralanmanın şiddetine bağlı olarak bazı biyobelirteçler salınır. Bu biyobelirteçler TBH tanısında ve sonuç tahmininde hayati bilgiler sağlayabilir⁵. Ek olarak, güvenilir bir biyobelirteç, özellikle küçük çocuklarda hareketi önlemek amacıyla uygulanan sedasyon ihtiyacını ve radyasyona gereksiz maruziyeti azaltacaktır. Bu biyobelirteçlerin TBH'daki rolünün daha iyi anlaşılmasına ihtiyaç vardır¹⁴.

Fosfo Nörofilament Ağır Protein (pNF-H) TBH tespitinde araştırılan biyobelirteçlerden birisidir. Deneysel kafa travması çalışmalarında serumda pNF-H düzeylerinin yükseldiği göstermiştir^{15,16}. Nörofilamentler (NF), tübüler aksonal hücre iskeletinin nörona özgü ve birincil bileşenidir¹⁷. NF, sadece nöronlarda bulunur ve esas olarak akson için yapısal destek sağlama ve akson çapını düzenleme işlevi gören önemli bir hücre iskeleti bileşenidir¹⁸.

NF, farklı molekül ağırlıklı üç polipeptit alt biriminden oluşur: Nörofilament-Hafif Protein (NF-L; 68K) Nörofilament-Orta Protein (NF-M, 150K) ve Nörofilament-Ağır Protein (NF-H; 200K)¹⁸. NF'ler arasında, NF-H en umut verici aksonal yaralanma biyobelirteçidir¹⁹. NF-H'nin fosforilleşmiş şekli olan pNF-H'nin deneysel TBH sonrasında kanda salındığı gösterilmiştir¹⁶. Neselius ve arkadaşları amatör boksörler arasın-

daki maçların ardından BOS'ta pNF-H düzeylerinin arttığını bulmuşlardır²⁰. Simon ve arkadaşları, şiddetli TBH olan yetişkin hastaların BOS'unda pNF-H'nin kontrollere kıyasla arttığı bildirilmiştir¹⁹. Zurek ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada pNF-H serum düzeyinin pediatrik hastalarda kafa travmasının şiddeti ile iyi korele olduğu gösterilmiştir²¹.

Çalışmamızın amacı deneysel olarak hafif travmatik beyin hasarı oluşturulan ratlardan alınan serum örneklerinde pNF-H düzeyinin hasarı göstermede etkin olup olmadığını araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulundan onay alınmıştır (Karar No: 2020 – 11/01). Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Yetiştirme Merkezi'nden temin edilen Sprague-Dawley 250-300/gram, toplam 32 adet erkek sıçan deneye dâhil edilmiştir. Sıçanlar travmatik hasar uygulanmadan önce 18-22°C oda sıcaklığında 12 saat karanlık, 12 saat aydınlık ortamda, yiyecek ve suya serbest ulaşımı sağlanacak şekilde kafeslerde tutulmuştur.

TBH'nın oluşturulması Fizyoloji Anabilim Dalı Nörovasküler Araştırma Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir. Marmarou ve arkadaşlarının impakt akselerasyon modeli modifiye edilerek kullanılmıştır²². Buna göre sıçanlar 5 gruba ayrılmıştır (n=8):

Kontrol: Sıçanlara herhangi bir işlem uygulanmamıştır.

Grup A: Sıçanlara 20 cm yüksekten bırakılan 25 mg'lık bilye ile kafa travması oluşturulmuştur.

Grup B: Sıçanlara 20 cm yüksekten bırakılan 50 mg'lık bilye ile kafa travması oluşturulmuştur.

Grup C: Sıçanlara 80 cm yüksekten bırakılan 50 mg'lık bilye ile kafa travması oluşturulmuştur.

Grup D: Sıçanlara 80 cm yüksekten bırakılan 100 mg'lık bilye ile kafa travması oluşturulmuştur.

Böylece, Newton Yasasına göre sırasıyla 0.05, 0.1, 0.2 ve 0.4 Newton (N) şiddetinde travma oluşturulması hedeflenmiştir.

Tüm ratlar bir kutuya konularak sedasyon için %3 sevoflurana maruz bırakıldı. Sevoflurane konsantrasyonu, sıçandaki sağırılık refleksinin kaybı doğrulanarak hesaplandı. Yukarıda belirtildiği gibi Marmarou ve ark. tarafından açıklanan modelin modifiye edilmiş versiyonu kullanılarak kafa travması uygulandı. Travma sonrası ölen ratlar çalışma dışı bırakıldı. Travmanın indüksiyonundan 2 saat sonra sıçanların kalbinden anestezi altında kan örneği alındı ve ardından tüm sıçanlar servikal dislokasyon yöntemiyle öldürüldü.

Sıçanlardan alınan kan örnekleri +4 derecede 5000 devirde 10 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıl-

Serum pNF-H Düzeyinin Beyin Hasarını Göstermede Etkinliği

mıştır. Serum örneklerindeki pNF-H düzeyleri sıçan ELISA ticari kitleri kullanılmak suretiyle kit prosedürüne uygun olarak ELISA prensibine göre spektrofotometre kullanılarak 450 nanometre dalga boyunda analiz edilmiştir.

Bioistatistiksel Analiz

Değişkenlerin normal dağılıma uygun olup olmadığı Shapiro-Wilk testi ile test edilmiştir. Değişkenler normal dağılıma uymadığı için medyan (minimum-maksimum) değerler ile verilmiş olup; ikiden fazla bağımsız grubun karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır. İstatistiksel analizler IBM SPSS Statistics 22.0 paket programında yapılmıştır. Anlamlılık düzeyi $\alpha=0,05$ olarak alınmıştır.

Kontrol grubunda ve travma oluşturulan gruplardan pNFH kan düzeyleri Tablo-I'de gösterilmiştir. Tablo-I'de görüldüğü gibi; sıçanlara 20 cm yüksekten bırakılan 25 mg'lık bilye ile 0,05 N şiddetinde kafa travması oluşturulması hedeflenen A grubunda pNF-H kan düzeyinin medyan değeri 391,09 (min-maks: 367,19-501,10) pg/mL iken kontrol grubunda medyan pNF-H değeri 392,72 (min-max: 367,19-501,10) pg/mL olarak hesaplanmıştır.

Tablo I. Kontrol ve Travma Gruplarında pNFH Kan Düzeyinin (pg/mL) Karşılaştırılması

| Gruplar | Medyan | Min-Maks | p değeri |
|---------|--------|----------------|----------|
| KONTROL | 392,72 | 367,19-501,10 | 0,059 |
| GRUP A | 391,09 | 336,82-439,79 | |
| GRUP B | 442,73 | 393,99-604,89 | |
| GRUP C | 405,15 | 323,77- 469,82 | |
| GRUP D | 434,16 | 375,74-543,41 | |

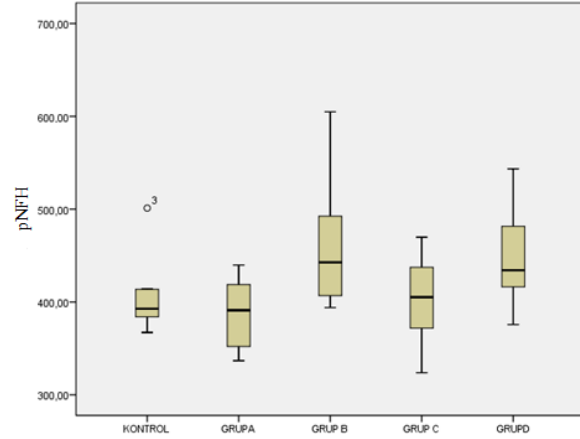
Min: minimum değer, Maks: maksimum değer

Sıçanlara 20 cm yüksekten bırakılan 50 mg'lık bilye ile 0,1 N şiddetinde kafa travması oluşturulması hedeflenen B grubunda pNF-H kan düzeyinin medyan değeri 442,73 (min-maks: 393,99-604,89) pg/mL olarak hesaplanmıştır.

Sıçanlara 80 cm yüksekten bırakılan 50 mg'lık bilye ile 0,2 N şiddetinde kafa travması oluşturulması hedeflenen C grubunda pNF-H kan düzeyinin medyan değeri 405,15 (min-maks: 323,77-469,82) pg/mL olarak hesaplanmıştır.

Sıçanlara 80 cm yüksekten bırakılan 100 mg'lık bilye ile 0,4 N şiddetinde kafa travması oluşturulması hedeflenen D grubunda pNF-H kan düzeyinin medyan değeri 434,16 (min-maks: 375,74-543,41) pg/mL olarak hesaplanmıştır.

Tüm gruplar değerlendirildiğinde, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,059$). Bundan dolayı gruplar ikili olarak karşılaştırılmamıştır (Şekil-1).



Şekil 1:
Gruplardaki pNF-H değerleri için kutu grafiği
(○: aykırı değer)

Tartışma ve Sonuç

TBH'nın ardından serumda, yaralanmanın şiddetine bağlı olarak bazı biyobelirteçler salınır. Bu biyobelirteçler TBH tanısında ve sonuç tahmininde hayati bilgiler sağlayabilir⁵. Bu biyobelirteçlerin TBH'daki rolünün daha iyi anlaşılmasına ve klinik tıpta yararlı olmak için hassasiyet, doğruluk, özgüllük düzeyinin iyileştirilmesine hala ihtiyaç vardır¹⁴.

Anderson ve arkadaşları kontrollü kortikal darbe cihazı kullanarak yaptıkları deneysel çalışmada ratlarda hafif, orta ve şiddetli kortikal kontüzyon oluşturmuşlardır¹⁶. Li ve arkadaşları yaptıkları deneysel çalışmada sıçanları 1.25, 1.75 ve 2.25 metre yükseklikten kapalı kafa travmasına maruz bırakmıştır¹⁵. Benady ve arkadaşları hafif kafa travması oluşturmayı hedefledikleri deneysel çalışmada metal boruya yerleştirdikleri 30 gram ağırlığındaki metal cisim 80 cm'lik bir yükseklikten serbest düşüşle bırakarak hafif kafa travması oluşturmayı hedeflemişlerdir²³. Biz ise çalışmamızda Marmarou modelini modifiye edilerek TBH oluşturduk²². Farklı yüksekliklerden farklı ağırlıklarda bilyeler serbest düşme yöntemiyle bırakılarak sırayla 0.05, 0.1, 0.2 ve 0.4 N şiddetinde travma oluşturulması hedeflenmiştir.

Li ve arkadaşları tarafından deneysel kafa travması oluşturdukları ratlarda kanda pNF-H, Glial Fibriller Asidik Protein (GFAP), interlökin 6 (IL-6) ve amiloid beta (A β) düzeyleri ELISA ile değerlendirilmiştir¹⁵. Biz çalışmamızda pNF-H'nin serumdaki düzeyini araştırdık.

Nörofilamentlerin yalnızca nöronlarda bulunduğu göz önüne alındığında, bunların kandaki varlığı, beyin hasarını takiben nöronların hasarının ve/veya ölümünün bir göstergesidir¹⁶. Shaw ve arkadaşları deneysel olarak kafa travması oluşturulan sıçanların serumlarında pNF-H düzeyinin arttığını göstermişlerdir. pNF-

H'nin aksonal hasarın iyi bir belirteci olabileceği düşünölmektedir²⁵.

TBH sonrası pNF-H'nin kan ve BOS içindeki seviyeleri ELISA testi ile ölçölebilmekte olup serum ve BOS ELISA pNF-H değerleri arasında korelasyon vardır. Serum seviyeleri ile BOS seviyelerindeki korelasyon ve BOS örneklemeinin olası komplikasyonları göz önüne alındığında serum örneklemeinde ELISA ile pNF-H düzeylerinin çalışılması daha kullanışlı bir yöntem olarak öne çıkmaktadır²⁶. Bu yüzden biz çalışmamızda hafif TBH oluşturulan ratlarda kan pNF-H düzeyini araştırdık.

Li ve arkadaşları deneysel kafa travması oluşturdukları ratlarda darbeden 24 saat sonra kanda pNF-H düzeylerini ELISA ile değerlendirilmiş ve travma oluşturulan ratlarda anlamlı derecede daha yüksek serum pNF-H seviyeleri bulmuřtur¹⁵. Yang ve arkadaşları deneysel çalışmada oluşturdukları TBH'nda serum pNF-H seviyelerinin, yaralanmadan 24 saat sonra yükseldiğini bulmuřtur²⁷. Anderson ve arkadaşları TBH oluşturdukları deneysel çalışmada yaralanmadan sonra 1, 6, 12 ve 24. saatlerde ve 2, 3, 5 ve 7. günlerde toplanan kanlarda pNF-H düzeyini arařtırmışlardır¹⁶. Biz ise çalışmamızda deneysel olarak TBH oluşturduğumuz ratlardan travma sonrası 2.saatte aldığımız kanlarda pNF-H düzeyini araştırdık.

Acil servisler hastalarla ilgili hızlı kararların alınması gereken ortamlardır²⁸. TBH sonrası acil servise başvuran hastalar mümkün olduğunca çabuk deęerlendirilmelidir²⁹. TBH sonrası hastalar ilk 1-6 saat içinde hastanelerin acil servisine başvurmaktadır³⁰. Karasu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kafa travmalı hastaların %68'i ilk iki saat içerisinde, %11'inin 2-4 saat arasında ve %21'inin ise dört saatten sonra hastaneye ulaştığı belirlenmiştir³¹. Bizim daha önce yaptığımız prospektif çalışmada hastaların %77,8'i travmanın birinci saatinde, %12,7'si ikinci saatinde %9,5'i ise 2-6 saat arasında acil servise başvurmuřtur³². Bu yüzden deneysel çalışmamızda TBH sonrası ikinci saatte kanda pNF-H düzeyini araştırmayı hedefledik.

TBH tahmininde araştırılan biyobelirteçler, hafif TBH varlığının tahmininde, tedavi başarısında, hastalığın şiddeti ve prognozunun kestiriminde kullanılabilmektedir (33Shibahashi ve arkadaşları yaptığı klinik çalışmada serum pNF-H değerinin bitkisel yaşam/ölümü tahmin etmede yararlı olacağını bildirmişlerdir³⁴. Biz çalışmamızda pNF-H düzeyinin kafa travması sonrası erken dönemdeki tanısal etkinliğini araştırmayı hedefledik.

Daha önce yaptığımız bir deneysel çalışmada TBH oluşturduğumuz ratlardan 2.saatte alınan kanlarda Glial fibrillary acidic protein (GFAP) düzeyinin anlamlı bir şekilde yükseldiğini saptamıştık³⁵. Bu çalışmamızda ise benzer travma modelleri ile TBH oluşturduğumuz ratlarda 2.saatte kan pNF-H düzeyini araştırdık. Çalışmamızda travma grubundaki pNF-H düzeyi değişiklikleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır

(p=0,059). Anderson ve arkadaşları TBH oluşturdukları deneysel çalışmada yaralanmadan 6 saat sonra pNF-H yüksekliği tespit edilmiş ve düzeyler 24-48 saatte zirveye ulaşmıştır¹⁶. Bizim sonuçlarımız deneysel hafif beyin hasarı oluşturulan ratlarda pNF-H kan düzeyinin 2.saatte yükselmediğini göstermektedir.

Çalışmamızdaki en önemli kısıtlılık sadece 2.saatte alınan kanlarda pNF-H düzeylerini incelememizdir. Esasen pNF-H kan düzeyinin travmanın şiddetiyle korelasyonunu araştırmayı hedeflediğimiz çalışmamızda aynı saatte kan düzeyini çalışmamız gerekiyordu. Bu belirtecin erken tanısal değerini incelemek istediğimizden sadece 2.saatte alınan kan düzeylerine baktık.

Sonuç olarak deneysel olarak hafif travmatik beyin hasarı oluşturduğumuz ratlarda 2.saatte alınan kanlarda pNF-H düzeylerindeki değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu sonuçlar beyin hasarından sonraki 2.saatte kanda pNF-H düzeylerindeki değişikliklerin anlamlı olmadığını göstermektedir. Umut vaat eden bir biyobelirteç olan pNF-H'nin erken dönemdeki tanısal etkinliğini araştırmak için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Bursa Uludağ Üniversitesi Hayvan Denepleri

Yerel Etik Kurulu

Onay Tarihi: 03.11.2020

Karar No: 2020-11/01

Araştırma Katkı Beyanı:

Fikir ve tasarım; H.İ.Ç.; Veri toplama ve işleme V.A.D, B.A.; Analiz ve verilerin yorumlanması T.A., H.İ.Ç., H.S., D.S., E.A.; Makalenin önemli bölümlerinin yazılması H.İ.Ç., V.A.D.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

1. Taylor CA, Bell JM, Breiding MJ, Xu L. Traumatic brain injury-related emergency department visits, hospitalizations, and deaths - United States, 2007 and 2013. *MMWR* Surveill. Summ 2017; 66:1-16.
2. Rabinowitz AR, Levin HS. Cognitive sequelae of traumatic brain injury. *Psychiatr. Clin. N. Am.* 2014; 37:1-11.
3. Pearson WS, Sugerma DE, McGuire LC, Coronado VG. Emergency department visits for traumatic brain injury in older adults in the United States: 2006-08. *West J Emerg Med* 2012;13(3), 289-293.
4. Papa L, Edwards D, Ramia M. Exploring serum biomarkers for mild traumatic brain injury. In *Brain Neurotrauma: Molecular, Neuropsychological, and Rehabilitation Aspects*; Kobeissy, F.H., Ed.; CRC Press/Taylor & Francis: Boca Raton, FL, USA, 2015; ISBN 9781466565982.
5. Azar S, Hasan A, Younes R, Najdi F, Baki L, Ghazale H, Kobeissy FH, Zibara K, Mondello S. Biofluid Proteomics and Biomarkers in Traumatic Brain Injury. *Methods Mol. Biol* 2017;1598:45-63.
6. Yuh EL, Mukherjee P, Lingsma HF, Yue JK, Ferguson AR, Gordon WA, Valadka AB, Schnyer DM, Okonkwo DO, Maas AIR et al. Magnetic resonance imaging improves 3-month out-

Serum pNF-H Düzeyinin Beyin Hasarını Göstermede Etkinliği

- come prediction in mild traumatic brain injury. *Ann. Neurol* 2013;73:224–235.
- Wang KK, Yang Z, Zhu T, Shi Y, Rubenstein RJ, Tyndall A and Manley GT. An update on diagnostic and prognostic biomarkers for traumatic brain injury. *Expert Rev Mol Diagn* 2018;18(2): 165–180.
 - Nadel J, McNally JS, DiGiorgio A & Grandhi R. Emerging Utility of Applied Magnetic Resonance Imaging in the Management of Traumatic Brain Injury. *Med Sci (Basel)* 2021;9(1).
 - Smith LGF, Milliron E, Ho ML, Hu HH, Rusin J, Leonard J ve ark. Advanced neuroimaging in traumatic brain injury: an overview. *Neurosurg Focus* 2019;47(6): 17.
 - Yue JK, Upadhyayula PS, Avalos LN, Deng H and Wang KK. Review: The Role of Blood Biomarkers for Magnetic Resonance Imaging Diagnosis of Traumatic Brain Injury. *Medicina* 2020;56:87
 - Mac Donald CL, Barber J, Jordan M, Johnson AM, Dikmen S, Fann JR et al. Early clinical predictors of 5-year outcome after concussive blast traumatic brain injury. *JAMA Neurol* 2017;74, 821–829.
 - Gardner RC and Yaffe K. Epidemiology of mild traumatic brain injury and neurodegenerative disease. *Mol. Cell. Neurosci*, 2015;66:75–80.
 - Jagoda AS, Bazarian JJ, Bruns JJ, Cantrill SV, Gean AD, Howard PK, Ghajar J, Riggio S, Wright DW, Wears RL et al. Clinical policy: Neuroimaging and decisionmaking in adult mild traumatic brain injury in the acute setting. *Ann. Emerg. Med.* 2008; 52:714–748.
 - Tomar GS, Singha GP, Lahkarb D, Sengarc K, Nigamd R, Mohand M, Anindyad R. Review: New biomarkers in brain trauma. *Clinica Chimica Acta*, 2018;487:325–329.
 - Li Y, Zhang L, Kallakuri S, Cohen A, Cavanaugh JM. Correlation of mechanical impact responses and biomarker levels: A new model for biomarker evaluation in TBI. *J. Neurol. Sci* 2015;359(1–2): 280–286.
 - Anderson KJ, Scheff SW, Miller KM, et al. The phosphorylated axonal form of the neurofilament subunit NF-H (pNF-H) as a blood biomarker of traumatic brain injury. *J. Neurotrauma* 2008;25(9):1079–1085.
 - Julien JP, Mushynski WE. Neurofilaments in health and disease. *Prog. Nucleic Acid Res. Mol. Biol* 1998;61:1–23.
 - Posmantur RM, Zhao X, Kampfl A, Clifton GL, Hayes RL. Immunoblot analyses of the relative contributions of cysteine and aspartic proteases to neurofilament breakdown products following experimental brain injury in rats. *Neurochemical research* 1998;23(10):1265–1276.
 - Siman R, Toraskar N, Dang A, McNeil E, M. McGarvey M, J. Plaum J, E. Maloney E, M.S. Grady MS. A panel of neuron-enriched proteins as markers for traumatic brain injury in humans. *J. Neurotrauma*, 2009;26 (11):1867–1877.
 - Neselius S, Zetterberg H, Blennow K, Marcusson J, Brisby H. Increased CSF levels of phosphorylated neurofilament heavy protein following bout in amateur boxers. *PLoS ONE*, 2013;8(11):81249.
 - Zurek J, Bartlova L, Fedora M. Hyperphosphorylated neurofilament NF-H as a predictor of mortality after brain injury in children. *Brain Inj* 2011;25 (2):221–226.
 - 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(2):291-300.
 - Benady A, Freidin D, Pick CG, Rubovitch V. GM1 ganglioside prevents axonal regeneration inhibition and cognitive deficits in a mouse model of traumatic brain injury. *Scientific Reports*, 2018;8:13340
 - Buki, A. and Povlishock, J.T. All roads lead to disconnection?–Traumatic axonal injury revisited. *Acta Neurochir (Wien)* 2006;148:181–193.
 - Shaw G, Yang C, Ellis R, Anderson K, Mickel J, Scheff S, Pike B, Anderson D and Howland, D. Hyperphosphorylated neurofilament NF-H is a serum biomarker of axonal injury. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2005;336:1268–1277.
 - Gordon BA. Neurofilaments in disease: what do we know? *Curr Opin Neurobiol* 2020;61:105-115.
 - Yang Z, Zhu T, Mondello S, Akel M, Wong AT, Kothari IM, Lin F, Shear DA, Gilsdorf JS, Leung LY, Bramlett HM, Dixon CE, Dietrich WD, Hayes RL, Povlishock TJ, Tortella FC, Kochanek PM, Wang KK. Serum-based phosphoneurofilament-heavy protein as theranostic biomarker in three models of traumatic brain injury: an operation brain trauma therapy study. *J Neurotrauma* 2019;36(2):348-359.
 - Park HO, Kim JW, Kim SH, Moon SH, Byun JH, Kim KN ve ark. Usability verification of the Emergency Trauma Score (EMTRAS) and Rapid Emergency Medicine Score (REMS) in patients with trauma: A retrospective cohort study. *Medicine (Baltimore)* 2017;96(44):8449.
 - Capizzi A, Woo J & Verduzco-Gutierrez M. Traumatic Brain Injury: An Overview of Epidemiology, Pathophysiology, and Medical Management. *Med Clin North Am* 2020;104(2), 213-238.
 - Shackelford SA, Del Junco DJ, Reade MC, Bell R, Becker T, Gurney J ve ark. Association of time to craniectomy with survival in patients with severe combat-related brain injury. *Neurosurg Focus* 2018;45(6):2.
 - Karasu A, Sabancı PA, Cansever T, et al. Kafa travmalı hastalarda epidemiyolojik çalışma. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2009;15(2):159-63.
 - Çıkrıklar H, Ekici MA, Coşan D, Ekici A, Üstündağ Y, Karaali M, Kaynak M, Uz K, Baydemir C, Yürümez Y. Serum GFAP Düzeyi, Minor Kafa Travmalı Çocuklarda Beyin Tomografisine Alternatif Olabilir Mi? *Bozok Tıp Derg* 2014; 4(1):6-12.
 - Czeiter E, Amrein K, Gravesteijn BY, Lecky F, Menon DK, Mondello S ve ark. Blood biomarkers on admission in acute traumatic brain injury: Relations to severity, CT findings and care path in the CENTER-TBI study. *EBioMedicine* 2020;56, 102785.
 - Shibahashi K, Doi T, Tanaka S, Hoda H, Chikuda H, Sawada Y, Takasu Y, Chiba K, Nozaki T, Hamabe Y, Ogata T. The Serum Phosphorylated Neurofilament Heavy Subunit as a Predictive Marker for Outcome in Adult Patients after Traumatic Brain Injury. *J Neurotrauma*, 2016;15;33(20):1826-1833
 - Cıkrıklar HI, Uysal O, Ekici MA, Ozbek Z, Cosan DT, Yuçel M, et al. Effectiveness of GFAP in determining neuronal damage in rats with induced head trauma. *Turk Neurosurg* 2016;26(6):878–89.

